
პრეპარატის გამოყენების



ინსტრუქცია

ზელბორაფი®

Zelboraf®

ვემურაფენიბი

კატეგორია

1. აღწერილობა

1.1 წამლის თერაპიული/ფარმაკოლოგიური ჯგუფი

ვემურაფენიბი არის მცირე ზომის მოლეკულა, რომელიც სელექტიურად თრგუნავს ონკოგენურ BRAF სერინ-ტრეონინ კინაზას

ათქ კლასიფიკაციის კოდი: L01XE15

1.2 გამოშვების ფორმა

შემოგარსული ტაბლეტი

1.3 მიღების გზა

პერორული

1.4 სტერილური/რადიაქტიული მდგომარეობა

N/A (Not applicable)

1.5 რაოდენობრივი და თვისობრივი შემადგენლობა

აქტიური ინგრედიენტი: ვემურაფენიბი

შემოგარსული ტაბლეტი, რომელიც შეიცავს 240 მგ ვემურაფენიბს (ვემურაფენიბის და ჰიპრომელოზის აცეტატის სუქცინატის კო-პრეციპიტატის სახით)

შემავსებლები: აღწერილია ადგილობრივი მოთხოვნების შესაბამისად

2. კლინიკური მახასიათებლები

2.1 თერაპიული ჩვენებები

ზელბორაფი ნაჩვენებია BRAF V600 მუტანტური ინოპერაბელური ან მეტასტაზური მელანომის სამკურნალოდ.

2.2 დოზირება და მიღების წესი

სტანდარტული დოზირება

ვემურაფენიბის რეკომენდებული დოზა არის 960 მგ (ოთხი 240 მგ-იანი ტაბლეტი) ორჯერ დღეში. პირველი დოზა მიღებულ უნდა იქნას დილით, ხოლო მეორე დოზა - საღამოს, დაახლოებით 12 საათის შემდეგ. ყოველი დოზა შეიძლება მიღებული იქნას საკვებთან ერთად ან საკვების მიღებისგან დამოუკიდებლად (იხ. სექცია 3.1 აბსორბცია) ზელბორაფის ტაბლეტების გადაყლაპვა საჭიროა მთლიან მდგომარეობაში ერთი ჭიქა წყლის მიყოლებით. არ შეიძლება ზელბორაფის ტაბლეტების დალეჭვა ან დამტვრევა.

მკურნალობის ხანგრძლივობა

რეკომენდებულია, რომ ზელბორაფით მკურნალობა გაგრძელდეს მანამ, სანამ მოხდება დაავადების პროგრესირება ან განვითარდება დასაშვებ ზღვარზე მაღალი ტოქსიურობა (იხ. ცხრილი 1 და 2).

გამოტოვებული დოზები

დოზის გამოტოვების შემთხვევაში, მისი მიღება შეიძლება შემდეგი დოზის მიღებამდე მინიმუმ 4 საათით ადრე, რათა შენარჩუნებულ იქნას დღეში ორჯერადი მიღების რეჟიმი. ორივე დოზის ერთდროულად მიღება არ შეიძლება.

დოზის მოდიფიკაციები (იხ. სექცია 2.4.1 ძირითადი, გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები და სექცია 2.6.1 კლინიკური კვლევები, არასასურველი ეფექტები)

ზელბორაფის დოზის შემცირება, მისი მიღების დროებით შეჩერება ან მკურნალობის სამუდამოდ შეწყვეტა შეიძლება გახდეს საჭირო სიმპტომურად გამოხატული გვერდითი მოვლენების ან QTc გახანგრძლივების შემთხვევაში. დოზის მოდიფიკაცია ან მკურნალობის შეჩერება რეკომენდებული არ არის კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის დროს (cuSCC). დოზის შემცირება, რაც გამოიწვევს იმაზე ნაკლებს, ვიდრე დღეში ორჯერ 480 მგ-ის მიღებაა, რეკომენდებული არ არის.

ცხრილი 1

დოზის მოდიფიკაციები

ხარისხი(CT CAE	ზელბორაფის დოზის რეკომენდებული მოდიფიკაცია
ხარისხი 1 ან ხარისხი 2 (ასატანი)	შეინარჩუნეთ ზელბორაფის დოზირება 960 მგ-ით ორჯერ დღეში
ხარისხი 2 (აუტანელი) ან ხარისხი 3	
პირველი გამოვლინება	შეაჩერეთ მკურნალობა მანამ, სანამ ინტენსიურობის ხარისხი გახდება 0-1. განაახლეთ დოზირება 720 მგ-ით ორჯერ დღეში (ან 480 მგ დღეში ორჯერ იმ შემთხვევაში, თუ დოზა უკვე დაკლებული იყო)
მე-2 გამოვლინება	შეაჩერეთ მკურნალობა მანამ, სანამ ინტენსიურობის ხარისხი გახდება 0-1. განაახლეთ დოზირება 480 მგ-ით ორჯერ დღეში (ან საბოლოოდ შეყვიტეთ მკურნალობა თუ დოზა უკვე იყო შემცირებული და შეადგენდა 480 მგ-ს დღეში ორჯერ)
მე-3 გამოვლინება	საბოლოოდ შეწყვიტეთ მკურნალობა
ხარისხი 4	
პირველი გამოვლინება	საბოლოოდ შეწყვიტეთ ზელბორაფით მკურნალობა ან შეაჩერეთ მკურნალობა მანამ, სანამ ინტენსიურობის ხარისხი გახდება 0-1 .განაახლეთ დოზირება 480 მგ-ით ორჯერ დღეში (ან საბოლოოდ შეყვიტეთ მკურნალობა თუ დოზა უკვე იყო შემცირებული და შეადგენდა 480 მგ-ს დღეში ორჯერ)
მე-2 გამოვლინება	საბოლოოდ შეწყვიტეთ მკურნალობა

* კლინიკურად გამოხატული გვერდითი მოვლენების ინტენსიურობის ხარისხი გვერდითი მოვლენების ტოქსიკურობის ზოგადი კრიტერიუმების მე-4 ვერსიის(CT CAE) მიხედვით.

ცხრილი 2

დოზის მოდიფიკაციის სქემა QT ინტერვალის გახანგრძლივების შემთხვევაში

დოზის მოდიფიკაციის სქემა QT ინტერვალის გახანგრძლივების შემთხვევაში- QTc ხანგრძლივობა	დოზის რეკომენდებული ცვლილება
--	------------------------------

QTc>500 ms მკურნალობის დაწყებამდე	მკურნალობა რეკომენდებული არ არის
QTc ხანგრძლივობა> 500 ms და >60 ms -ით მეტი იმაზე, რაც იყო მკურნალობის დაწყებამდე	მკურნალობა საბოლოოდ შეწყვიტეთ
QTc>500 ms მკურნალობის მანძილზე პირვლად გამოვლინდა და სხვაობა მკურნალობის დაწყებამდე არსებულ მაჩვენებელთან შედარებით რჩება <60 ms	<p>დროებით შეწყვიტეთ მკურნელობა, სანამ QTc ხანგრძლივობა არ შემცირდება და არ გახდება 500 ms ნაკლები</p> <p>იხ. მონიტორირების მეთოდები სექციაში 4.4</p> <p>განაახლეთ მკურნალობა დოზით 720 mg დღეში ორჯერ (ან 480 mg დღეში ორჯერ თუ დოზა მანამდე უკვე შემცირებული იყო)</p>
QTc>500 ms მკურნალობის მანძილზე მეორედ გამოვლინდა და სხვაობა მკურნალობის დაწყებამდე არსებულ მაჩვენებელთან შედარებით რჩება <60 ms	<p>დროებით შეწყვიტეთ მკურნელობა, სანამ QTc ხანგრძლივობა არ შემცირდება და არ გახდება 500 ms ნაკლები</p> <p>იხ. მონიტორირების მეთოდები სექციაში 4.4</p> <p>განაახლეთ მკურნალობა დოზით 480 mg დღეში ორჯერ (ან საბოლოოდ შეწყვიტეთ მკურნალობა, თუ დოზა უკვე შემცირებული იყო და შეადგენდა 480 mg დღეში ორჯერ)</p>
QTc>500 ms მკურნალობის მანძილზე მესამედ გამოვლინდა და სხვაობა მკურნალობის დაწყებამდე არსებულ მაჩვენებელთან შედარებით რჩება <60 ms	საბოლოოდ შეწყვიტეთ მკურნალობა

2.2.1 დოზირების სპეციალური ინსტრუქციები

ხანდაზმულები: დოზის განსაკუთრებული კორექცია საჭირო არ არის ≥ 65 წელზე ასაკის პაციენტებისთვის.

ბავშვები: ზეღბორაფის უსაფრთხოება და ეფექტურობა ბავშვებში და მოზარდებში (<18 წლის) შესწავლილი არ არის.

პაციენტები თირკმლების ფუნქციის დაქვეითებით. პაციენტებში თირკმლის ფუნქციის მსუბუქი ან საშუალო დაქვეითებით საწყისი დოზის ცვლილება საჭირო არ არის. (იხ. სექციები 2.5.7 თირკმლის უკმარისობა და 3.2.5 პარმაკოკინეტიკა სპეციფიურ პოპულაციებში). პაციენტებში თირკმლის მძიმე უკმარისობით დოზირების შესახებ რეკომენდაციები არ არის მონაცემთა სიმწირის გამო. პაციენტები ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითებით: პაციენტებში ღვიძლის ფუნქციის მსუბუქი ან საშუალო დაქვეითებით საწყისი დოზის ცვლილება საჭირო არ არის. (იხ. სექციები 2.5.8 ღვიძლის უკმარისობა და 3.2.5 პარმაკოკინეტიკა სპეციფიურ პოპულაციებში). პაციენტებში ღვიძლის მძიმე უკმარისობით დოზირების შესახებ რეკომენდაციები არ არის მონაცემთა სიმწირის გამო. ობობა და ეფექტურობა პაციენტებში ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითებით შესწავლილი არ არის.

2.3 უკუჩვენებები

არ გააჩნია.

2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები

2.4.1 ზოგადი

ზელბორაფით მკურნალობის დასაწყებად პაციენტებს წინასწარ ვალიდაციური ტესტით უნდა ჰქონდეთ დადასტურებული BRAF V 600 მუტაცია-დადებითი სიმსივნის სტატუსი.

კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა (cuSCC)

ვემურაფენიბით ნამკურნალებ პაციენტებში აღინიშნა კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის შემთხვევები (მათ შორის კერატოაკანთომის ან შერეული კერატოაკანთომის ქვეტიპების სახით) (იხ. სექცია 2.6.1 კლინიკური კვლევები, არასასურველი ეფექტები). კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა ჩვეულებრივ მკურნალობის კურსის ადრეულ ეტაპზევლინდებოდა. ვემურაფენიბის კლინიკურ კვლევებში კანის ბრტყელუჯრედოვან კარცინომასთან ასოცირებული პოტენციური რისკის ფაქტორები იყო ასაკი (≥ 65 წელი), მანამდე არსებული კანის კიბო და მზის სხივების ქრონიკული ზემოქმედება. კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის შემთხვევების მკურნალობა, როგორც წესი, მარტივი ექსციზიით (ამოკვეთით) ხდებოდა და პაციენტებს დოზის კორექციის გარეშე შეეძლოთ მკურნალობის გაგრძელება.

რეკომენდებულია, რომ თერაპიის დაწყებამდე ყველა პაციენტმა ჩაიტაროს დერმატოლოგიური გამოკვლევა და მკურნალობის განმავლობაში რუტინულად უტარდებოდეთ მონიტორინგი. კანის ნებისმიერი საეჭვო დაზიანება უნდა ამოიკვეთოს, გაიგზავნოს დერმატოპათოლოგიურ გამოკვლევაზე და მკურნალობა ჩატარდეს მკურნალობის ადგილობრივი სტანდარტების შესაბამისად.

მეთვალყურეობა უნდა გაგრძელდეს ზელობორაფით მკურნალობის შეწყვეტიდან 6 თვის განმავლობაში ან სხვა სიმსივნის საწინააღმდეგო მკურნალობის დაწყებამდე.

პაციენტებს უნდა მიეცეთ ახსნა -განმარტება იმასთან დაკავშირებით, რომ კანზე ნებისმიერი ცვლილების გამოვლენის შესახებ აცნობონ თავიანთ ექიმს.

არა-კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა

ვემურაფენიბით მკურნალობის დროს დაფიქსირდა არა-კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის შემთხვევები. მკურნალობის დაწყებამდე და მკურნალობის განმავლობაში ყოველ 3 თვეში ერთხელ პაციენტებმა უნდა ჩაიტარონ თავისა და კისრის არის შემოწმება, რაც გულისხმობს მინიმუმ პირის ლორწოვანის ვიზუალურ დათვალიერებას და ლიმფური კვანძების პალპაციას. ამასთანავე, პაციენტებს უნდა ჩაუტარდეთ გულმკერდის სკანირება კტ-ით მკურნალობის დაწყებამდე და ყოველ 6 თვეში ერთხელ მკურნალობის პერიოდში. არა-კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის გამოვლენაზე მონიტორინგი უნდა გაგრძელდეს ზელობორაფით მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ 6 თვის განმავლობაში ან სხვა სიმსივნის საწინააღმდეგო მკურნალობის დაწყებამდე. პათოლოგიური გამოვლინებების შეფასება უნდა მოხდეს კლინიკური ჩვენების შესაბამისად.

ახალი პირველადი მელანომები

ახალი პირველადი მელანომების გაჩენა დაფიქსირებული იყო კლინიკურ კვლევებში. პაციენტებს ჩაუტარდათ რეზექცია და მკურნალობა დოზის ცვლილების გარეშე გაგრძელდა. კანის დაზიანებათა მონიტორინგი უნდა ჩატარდეს ისე, როგორც ეს ზემოთაა აღწერილი კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის შემთხვევაში. მომატებული მგრძობელობა

სერიოზული რეაქციები, მათ შორის ანაფილაქსია აღინიშნა ვემურაფენიბის მიღებასთან დაკავშირებით (იხ. სექცია 2.6.1 კლინიკური კვლევები, არასასურველი ეფექტები).ძლიერი რეაქციები მოიცავდა გენერალიზებულ გამონაყარს და ერთთემას ან ჰიპოტენზიას. იმ პაციენტებს, რომლებსაც ძლიერი ზემგრძობელობითი რეაქცია განუვითარდებათ, ზელობორაფით მკურნალობა უნდა შეუწყდეთ.

კანის დაზიანება

კლინიკურ კვლევებში ვემურაფენიბით მკურნალობის დროს დაფიქსირდა კანის მძიმე დაზიანებები, როგორცაა სტივენს-ჯონსონის სინდრომი და ტოქსიური ეპიდერმული ნეკროლიზი. პაციენტებს, რომლებსაც განუვითარდათ კანის მძიმე დაზიანებები, მკურნალობა ვემურაფენიბით საბოლოოდ უნდა შეუწყდეთ.

QT ინტერვალის გახანგრძლივება

ექსპოზიციაზე დამოკიდებული QT ინტერვალის გახანგრძლივება აღენიშნათ მეტასტაზური მელანომის მქონე წინასწარ ნამკურნალებ პაციენტებს არაკონტროლირებულ, ღია, II ფაზის QT ქვეკვლევაში (იხ. სექცია 2.6.1 კლინიკური კვლევები, არასასურველი ეფექტები). QT ინტერვალის გახანგრძლივებამ შეიძლება გამოიწვიოს პარკუჭოვანი არითმიების, მათ შორის Torsade de Pointes გაზრდილი რისკი. ზელობორაფით მკურნალობა არ არის რეკომენდებული პაციენტებისთვის, რომელთაც აქვთ არაკორეგირებადი ელექტროლიტური დისბალანსი, გახანგრძლივებული QT სინდრომი ან ღებულობენ ისეთ სამკურნალო საშუალებებს, რომლებიც QT ინტერვალის გახანგრძლივებას იწვევს.

ზელობორაფით მკურნალობის დაწყებამდე და დოზის მოდიფიკაციის შემდეგ უნდა გაკონტროლდეს ეკგ და ელექტროლიტები. შემდგომი მონიტორინგი უნდა განხორციელდეს თვეში ერთხელ მკურნალობის პირველი 3 თვის განმავლობაში, ხოლო შემდეგ ყოველ 3 თვეში ერთხელ ან უფრო ხშირად კლინიკური ჩვენების მიხედვით. ზელობორაფით მკურნალობის დაწყება არ არის რეკომენდებული იმ პაციენტებისთვის, რომელთა $QTc > 500$ მწმ. თუ მკურნალობის პერიოდში $QTc > 500$ მწმ-ზე მეტად გახანგრძლივდა, (CTCAE ხარისხი ≥ 3), ზელობორაფით მკურნალობა დროებით უნდა შეჩერდეს, ელექტროლიტური დისბალანსი გამოსწორდეს და QT-ს გახანგრძლივების კარდიალური რისკის ფაქტორები (მაგ., გულის შეგუბებითი უკმარისობა, ბრადიარითმიები) გაკონტროლდეს. მკურნალობა არ უნდა განახლდეს მანამ, სანამ როდესაც QTc არ დაიწევს 500 მწმ-ზე დაბლა, და უნდა განახლდეს უფრო დაბალი დოზით, როგორც ეს აღწერილია ცხრილში 1 და ცხრილში 2. ზელობორაფით მკურნალობის საბოლოოდ შეწყვეტა რეკომენდებულია, თუ ასოცირებული რისკ-ფაქტორების კორექციის შემდეგ QTc დარჩა 500 მწმ-ზე მეტად გახანგრძლივებული და ამასთანავე, ცვლილება მკურნალობის დაწყებამდე არსებულ მონაცემთან შედარებით 60 მწმ-ზე მეტი.

ღვიძლის ფუნქციების ლაბორატორული მაჩვენებლების ცვლილებები

ვემურაფენიზის გამოყენების დროს შეიძლება გამოიხატოს ღვიძლის ფუნქციების ლაბორატორული მაჩვენებლების ნორმიდან გადახრა (იხ. სექცია 2.6.1.1 ლაბორატორული გადახრები, არასასურველი ეფექტები). ღვიძლის ენზიმები (ტრანსამინაზები და ალკალინფოსფატაზა) და ბილირუბინი უნდა გაკონტროლდეს მკურნალობის დაწყებამდე და თვეში ერთხელ მკურნალობის განმავლობაში, ან კლინიკური ჩვენების მიხედვით. ლაბორატორული ცვლილებების მართვა შეიძლება

დოზის შემცირებით, მკურნალობის შეჩერებით ან მკურნალობის შეწყვეტით (იხ. სექცია 2.2 დოზირება და მიღების წესი, დოზის მოდიფიკაციები).

ფოტომგრძობელობა

პაციენტებს, რომელთაც ვემურაფენიბით უტარდებოდათ მკურნალობა კლინიკურ კვლევებში აღნიშნათ მსუბუქიდან მძიმე ხარისხის ფოტომგრძობელობითი რეაქციები (იხ. სექცია 2.6.1 კლინიკური კვლევები, არასასურველი ეფექტები). ყველა პაციენტს უნდა მიეცეს რჩევა-დარიგება, აირიდოს მზის გამოსხივება ზელბორაფის მიღების პერიოდში. წამლის მიღების განმავლობაში, პაციენტებს უნდა მიეცეთ რჩევა, რომ ატარონ დამცავი ტანსაცმელი და გამოიყენონ ფართო სპექტრის UVA/UVB მზისგან დამცავი საშუალებები და ტუჩის ბალზამი (SPF - sun protection factor ≥ 30) გარეთ ყოფნის პერიოდში, მზით დამწვრობის თავიდან ასაცილებლად,

მე-2 ხარისხის (აუტანელი) ფოტომგრძობელობითი რეაქციის ან უფრო მაღალი ხარისხის გვერდითი მოვლენების დროს რეკომენდებულია დოზის მოდიფიკაციები (იხ. სექცია 2.2 დოზირება და მიღების წესი, დოზის მოდიფიკაციები).

2.4.2 გავლენა ტრანსპორტის მართვის და მანქანა-დანადგარებთან მუშაობის უნარზე

სატრანსპორტო საშუალებების მართვის და მანქანა-დანადგარებთან მუშაობის უნარზე ვემურაფენიბის ზეგავლენის შესასწავლად კვლევები არ ჩატარებულა.

2.4.3 ლაბორატორული ტესტები

იხ. სექცია 2.4.1 ძირითადი, გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები.

2.4.4 სხვა სამკურნალო საშუალებებთან ურთიერთქმედება და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები

ვემურაფენიბის ზემოქმედება წამლის მეტაბოლიზმში მონაწილე ფერმენტებზე მეტასტაზური მელანომის მქონე პაციენტებში წამლების ურთიერთქმედების in vivo კვლევის შედეგებმა აჩვენა, რომ ვემურაფენიბი არის CYP1A2 -ის ზომიერი ინჰიბიტორი და და CYP3A4-ის ინდუქტორი.

ვემურაფენიბის ერთდროული გამოყენება იმ პრეპარატებთან, რომლებსაც აქვთ ვიწრო თერაპიული ფანჯარა და მეტაბოლიზდებიან CYP1A2 და CYP3A4 - ით რეკომენდებული არ არის, რადგან ვემურაფენიბმა შეიძლება შეცვალოს მათი კონცენტრაცია. თუ ასეთი ნივთიერებების ერთდროული მიღება გარდაუვალია, მოიქეციეთ ფრთხილად და თანხმლები CYP1A2 სუბსტრატის წამლის დოზის შემცირება სცადეთ. ვემურაფენიბი 2.6-ჯერ ზრდის კოფეინის (CYP1A2 სუბსტრატი), ხოლო მიდაზოლამის (CYP3A4 სუბსტრატი) AUC-ს 39%-ით ამცირებს.

დექსტრომეტორფანის (CYP2D6 სუბსტრატი) და მისი მეტაბოლიტის დექსტრორფანის AUC გაიზარდა დაახლოებით 47%-ით. ეს მოვლენა მიუთითებს დექსტრომეტორფანის კინეტიკაზე გავლენის თავისებურებაზე, რაც შესაძლოა არ არის განპირობებული CYP2D6 დათრგუნვით

ვემურაფენიბის და S-ვარფარინის (CYP2C9 სუბსტრატი) ერთდროული მიღებისას მოხდა S-ვარფარინის AUC მომატება (იხ. სექცია 3.2 ფარმაკოკინეტიკის თავისებურებები). როდესაც ვემურაფენიბი და ვარფარინი ერთად გამოიყენება გამოიჩინეთ სიფრთხილე და ახორციელეთ INR დამატებითი მონიტორინგი.

წამლები, რომლებიც იწვევენ CYP3A4 დათრგუნვას ან ინდუქციას

In vitro მონაცემებზე დაყრდნობით, ვემურაფენიბი არის CYP3A4 სუბსტრატი და, შესაბამისად CYP3A4 მძლავრი ინჰიბიტორების ერთდროულმა მიღებამ შეიძლება შეამციროს ან შეცვალოს ვემურაფენიბის კონცენტრაცია. CYP3A4 მძლავრი ინჰიბიტორები (როგორცაა კეტოკონაზოლი, იტრაკონაზოლი, კლარიტრომიცინი, ატაზანავირი, ნეფაზოდონი, საკუინაზირი, ტელითრომიცინი, რიტონავირი, ინდინავირი, ნელფინავირი, ვორიკონაზოლი) და ინდუქტორები (როგორცაა ფენიტოინი, კარბამაზეპინი, რიფამპინი, რიფაბუტინი, რიფაპენტინი, ფენობარბიტალი) ვემურაფენიბთან ერთად სიფრთხილით უნდა იქნას გამოყენებული.

2.5 გამოყენება განსაზღვრულ პოპულაციებში

2.5.1 ორსულობა

ორსულ ქალებში კვლევები არ ჩატარებულა. ვირთაგვის ემბრიონში/ნაყოფში ვემურაფენიბის ტერატოგენობის რაიმე ნიშანი არ გამოვლენილა (იხ. სექცია 3.3.4 ტერატოგენობა).

ვემურაფენიბი არ უნდა დაენიშნოთ ორსულ ქალებს, თუ დედისთვის მოსალოდნელი სარგებელი არ აჭარბებს ნაყოფისთვის მოსალოდნელ რისკს. რეპროდუქციული უნარის მქონე ქალებმა და მამაკაცებმა უნდა გამოიყენონ შესაფერისი კონტრაცეპციული საშუალებები ვემურაფენიბით მკურნალობის პერიოდში და მინიმუმ 6 თვის განმავლობაში ვემურაფენიბით მკურნალობის დამთავრების შემდეგ.

2.5.2 მშობიარობა (სამშობიარო მოქმედება და უშუალოდ მშობიარობა)

მშობიარობის დროს ვემურაფენიბის გამოყენების უსაფრთხოება დადგენილი არ არის.

2.5.3 მეძუძური დედები

დადგენილი არ არის, გამოიყოფა თუ არა ვემურაფენიბი ქალის რძით. არ არის გამორიცხული რისკი ახალშობილებისთვის /ჩვილი ბავშვებისთვის. ბავშვისთვის ძუძუთი კვების სარგებლობის და დედისთვის მკურნალობის სარგებლობის გათვალისწინების შედეგად უნდა იქნას მიღებული გადაწყვეტილება ბავშვის ძუძუთი კვების შეწყვეტის ან ვემურაფენიბით მკურნალობის შეწყვეტის შესახებ.

2.5.4 პედიატრიაში გამოყენება

ვემურაფენიბის 18 წლამდე ასაკის ბავშვებში გამოყენების უსაფრთხოება და ეფექტურობა დადგენილი არ არის.

2.5.5 გერიატრიაში გამოყენება

III ფაზის კვლევაში ვემურაფენიბით ნამკურნალები ინოპერაბელური ან მეტასტაზური მელანომის მქონე 336 პაციენტიდან ოთხმოცდაათოთხმეტი (28%) ≥ 65 წლის ასაკის იყო. ხანდაზმულ პაციენტებში (≥ 65) მეტად არის მოსალოდნელი გვერდითი მოვლენების განვითარება, მათ შორის ისეთების, როგორცაა კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა (cuSCC), მადის დაქვეითება და კარდიალური პათოლოგიები. ვემურაფენიბის გავლენა საერთო გადარჩენაზე, პროგრესირების გარეშე გადარჩენაზე და საუკეთესო საერთო პასუხის სიხშირეზე ერთნაირი იყო ხანდაზმულებში და უფრო ახალგაზრდა პაციენტებში. (იხ. სექცია 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა განსაკუთრებულ პოპულაციებში)

2.5.6 სქესი

მე-3 ხარისხის გვერდითი მოვლენები, რომლებიც უფრო ხშირად აღინიშნა ქალებში, ვიდრე მამაკაცებში, იყო გამონაყარი, ართრალგია და ფოტომგრძობლობითი რეაქცია (იხ. სექცია 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა განსაკუთრებულ პოპულაციებში).

2.5.7 თირკმლის ფუნქციის დაქვეითება

თირკმლის ფუნქციის დაქვეითების მქონე პაციენტების შესახებ მონაცემები მწირია. თირკმლის მძიმე უკმარისობის მქონე პაციენტებში პრეპარატის გამოყენების რისკი გამორიცხული არ არის (იხ. სექცია 2.2.1 დოზირების სპეციალური ინსტრუქციები და 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა სპეცი ფიურ პოპულაციებში).

2.5.8 ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითება

ღვიძლის ღება გამოიწვიოს გაზრდილი გავლენა (ფუნქციის დაქვეითების მქონე პაციენტების შესახებ მონაცემები მწირია. იმის გამო, რომ ვემურაფენიბი ღვიძლში მეტაბოლიზდება, ღვიძლის მძიმე უკმარისობამ შეიძლება მოქმედების მომატება გამოიწვიოს (იხ. სექცია 2.2.1 დოზირების სპეციალური ინსტრუქციები და 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა სპეცი ფიურ პოპულაციებში).

2.6 არასასურველი ეფექტები

2.6.1 კლინიკური კვლევები

ამ სექციაში აღწერილი წამლის გვერდითი რეაქციები (ADRs) დადგინდა ორ კლინიკურ კვლევაში, III ფაზის კვლევაში, რომელიც ტარდებოდა BRAF V600 მუტაცია-დადებითი ინოპერაბელური ან მეტასტაზური მელანომის მქონე არანამკურნალებ პაციენტებზე (N=675) და II ფაზის კვლევაში, რომელიც ტარდებოდა BRAF V600 მუტაცია-დადებითი მეტასტაზური მელანომის მქონე იმ პაციენტებზე, რომელთათვის წარუმატებელი აღმოჩნდა თუნდაც ერთი წინასწარი სისტემური მკურნალობა (N=132).

III ფაზის ღია კვლევაში (NO25026) პაციენტები, რომლებიც რანდომიზებული იყვნენ ვემურაფენიბის ჯგუფში, დღეში ორჯერ ღებულობდნენ ვემურაფენიბის 960 მგ პერორულ საწყის დოზას. პაციენტები, რომლებიც რანდომიზებული იყვნენ აქტიურ საკონტროლო ჯგუფში, ინტრავენურად ღებულობდნენ 1000 მგ/მ² დაკარბაზინს ყოველ 3 კვირაში ერთხელ. ვემურაფენიბით მკურნალობის მედიანური ხანგრძლივობა იყო 3.1 თვე, შედარებით 0.8 თვესთან დაკარბაზინის შემთხვევაში. II ფაზის კვლევა (NO22657) იყო ღია, არაკონტროლირებული, ერთჯგუფიანი კვლევა, რომელშიც პაციენტები დღეში ორჯერ ღებულობდნენ 960 მგ ვემურაფენიბს. მკურნალობის მედიანური ხანგრძლივობა ამ კვლევაში იყო 5.7 თვე.

პოლიპები									
კანის პაპილომა	21	<1	-	-	-	-	31	-	-
კანის ბრტყელ- უჯრედოვანი კარცინომა	24	22	-	<1	<1	-	23	23	-
სებორეული კერატოზი	10	<1	-	1	-	-	14	-	-
გამოკვლევები									
გამა-გლუტამილ- ტრანსფერაზის მომატება	5	3	<1	1	-	-	15	6	-
წონაში დაკლება	8	<1		2			10	<1	
მეტაბოლიზმის და კვებითი დარღვევები									
მადის დაქვეითება	18	-	-	8	<1	-	23	-	-
დარღვევები სუნთქვის, გულმკერდის და შუასაყარის ორგანოების მხრივ									
ხველა	8	-	-	7	-	-	15	-	-
დაზიანება, მოწამვლა და პროცედურული გართულებები									
მზის სხივებით დამწვრობა	10	-	-	-	-	-	14	-	-

* წამლის გვერდითი რეაქციები, რომლებიც აღწერილია MedDRA გამოყენებით და დახარისხებულია NCI-CTCAE v 4.0 (კიბოს ნაციათა ლინსტიტის ტოქსიკურობის ზოგადი კრიტერიუმების) მიხედვით ტოქსიკურობის შესაფასებლად
 ° კანის ბრტყელ უჯრედოვანი კარცინომის ყველა შემთხვევა აღწერილია როგორც მე-3 ხარისხის კვლევის მკვლევარებისთვის მიცემული ინსტრუქციების მიხედვით და დოზის მოდიფიკაცია ან მკურნალობის შეწყვეტა საჭირო არ გამხდარა

III და II ფაზის კვლევებში ვემურაფენიბით ნამკურნალებ ჯგუფში პაციენტების < 10%-ში აღწერილ იქნა შემდეგი კლინიკურად საყურადღებო წამლის გვერდითი რეაქციები:

დარღვევები კანისა და კანქვეშა ქსოვილის მხრივ: მტევან-ტერფის ერითროდიზესთეზიის სინდრომი, ფოლიკულური კერატოზი, კვანძოვანი ერითემა, სტივენს-ჯონსონის სინდრომი, ტოქსიური ეპიდერმული ნეკროლიზი

დარღვევები ჩონჩხ-კუნთოვანი და შემაერთებელი ქსოვილის მხრივ: ართრიტი

დაღვევები ნარვული სისტემის მხრივ: თავბრუსხვევა, მე-7 ნერვის პარალიზება

ნეოპლაზმები, კეთილთვისებიანი, ავთვისებიანი და არასპეციფიკური (მათ შორის კისტები და პოლიპები): ბაზალურუჯრედოვანი კარცინომა

ინფექციები და ინფესტაციები: ფოლიკულიტი

ოფთალმოლოგიური დარღვევები: ბადურას ვენების ოკლუზია, უვეიტი

სისხლძარღვოვანი დარღვევები: ვასკულიტი

დაწვრილებითი ინფორმაცია ზოგირთი გვერდითი მოვლენის შესახებ:

კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა (კბუკ) (cuSCC) (იხ. სექცია 2.4.1 ძირითადი, გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები)

კვლევების განმავლობაში ვემურაფენიბით ნამკურნალე პაციენტებს შორის კანის ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის განვითარების სიხშირე დაახლოებით 20% იყო. ამოკვეთილი დაზიანებული უბნების უმრავლესობა, დამოუკიდებელი ცენტრალური დერმატოპათოლოგიური ლაბორატორიის მიერ შემოწმების შედეგად, კვალიფიცირებული იყო როგორც ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომა (SCC)-კერატოაკანთომის ქვეტიპის სახით ან კერატოაკანთომის თვისებებთან შერეული თვისებებით (52%). ორივე მათგანი არის შედარებით კეთილთვისებიანი, cuSCC-ისნაკლებად ინვაზიური ტიპი. დაზიანებების უმეტესობა, რომლებიც „სხვა დანარჩენის“ სახით იყო კლასიფიცირებული (43%), კანის კეთილთვისებიან დაზიანებებს წარმოადგენდა [მაგ.,verruca vulgaris (მარტივი მეჭეჭი), actinic keratosis (აქტინური კერატოზი), benign keratosis (კეთილთვისებიანი, იგივე სებორეული კერატოზი), კისტა/კეთილთვისებიანი კისტა]. cuSCC, როგორც წესი, ვლინდებოდა მკურნალობის ადრეულ სტადიაზე და მედიანური დრო მის პირველ გამოვლინებამდე იყო 7 - 8 კვირა. იმ პაციენტებიდან, რომლებსაც cuSCC განუვითარდათ, დაახლოებით 33%-ს გამოუვლინდა ის ერთჯერზე მეტად. მედიანური დრო ამ გამოვლინებებს შორის იყო 6 კვირა. cuSCC-ის შემთხვევების მკურნალობა ხდებოდა ტიპიურად, ჩვეულებრივი ამოკვეთის (ექსციზიის) გზით და

როგორც წესი, პაციენტები მკურნალობას დოზის მოდიფიკაციის გარეშე აგრძელებდნენ.

ზემგრძნობელობითი რეაქციები (იხ. სექცია 2.4.1 ზოგადი, გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები):

კლინიკური კვლევის დროს 960 მგ ვემურაფენიბის დღეში ორჯერადი მიღების დაწყებიდან 8 დღის შემდეგ აღინიშნა ზემგრძნობელობითი რეაქციის ერთი შემთხვევა, რომელიც გამოვლინდა გამონაყართ, ცხელებით, შემცივნებით და ჰიპოტენზიით (იხ. უსაფრთხოების მიმოხილვა). იგივე სიმპტომები გამოვლინდა 240 მგ ვემურაფენიბის ერთჯერადი დოზით მკურნალობის განახლების შემდეგ. პაციენტმა შეწყვიტა ვემურაფენიბით მკურნალობა და მდგომარეობა აღდგა ნარჩენი მოვლენების გარეშე.

QTგახანგრძლივება (იხ. სექცია 2.4.1 ზოგადი, გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები):

ღია, არაკონტროლირებული, II ფაზის QT ქვეკვლევაში, რომელშიც 132 პაციენტი 960 მგ ვემურაფენიბის დღეში ორჯერადი დოზირებით იტარებდა მკურნალობას, ეკგ-ის ცენტრალიზებული მონაცემების ანალიზმა აჩვენა, რომ, QTc პირველ დღეს დაფიქსირებულ საწყის დონესთან (3.3 მწმ; ზედა 95% CI: 5 მწმ) შედარებით მე-15 დღემდე ზომიერად გახანგრძლივდა (12.8 მწმ; ზედა 95% CI: 14.9 მწმ). ამ კვლევაში QTc-ს გახანგრძლივება ექსპოზიციაზე დამოკიდებული აღმოჩნდა და QTc-ზე საშუალო ეფექტი მკურნალობის პირველი თვის შემდეგაც სტაბილური დარჩა, 12-სა და 15 მწმ-ს შორის, QT-ს გახანგრძლივების ყველაზე დიდი საშუალო მაჩვენებლით (15.1 მწმ; ზედა 95% CI: 17.7 მწმ), რომელიც აღინიშნა მკურნალობის პირველი 6 თვის პერიოდში (n=90 პაციენტი). მკურნალობასთან დაკავშირებული QTc აბსოლუტური მნიშვნელობა > 500 მწმ (CTCAE მე-3 ხარისხი) აღმოაჩნდა ორ პაციენტს (1.5%) და მხოლოდ ერთ პაციენტს აღინიშნა საწყის მნიშვნელობასთან შედარებით 60 მწმ-ზე მეტი ცვლილება.

QT გახანგრძლივების მოდელირების და სიმულაციის შედეგად შემდეგი შეფასებები გაკეთდა: წინასწარი გათვლებით, 960 მგ ვემურაფენიბის დღეში ორჯერადი დოზირების შემთხვევაში პაციენტების პროცენტული რაოდენობა, რომელთაც QTcP 60 მწმ-ზე მეტად გაუხანგრძლივდებათ, უნდა იყოს 0.05%, ხოლო ჭარბწონიანი პაციენტებისთვის, რომელთა სხეულის მასის ინდექსი (სმი) 45 კგ/მ²-ია, ეს პროცენტული მაჩვენებელი გაიზრდება 0.2%-მდე. წინასწარი გათვლით, იმ პაციენტების პროცენტული რაოდენობა, რომელთა QTcP 60 მწმ-ზე მეტად შეიცვლება

საწყის ეტაპთან შედარებით, 0.043% უნდა იყოს მამაკაცებისთვის და 0.046% - ქალებისთვის. QTCP მნიშვნელობის 500 მწმ-ზე მაღალი მაჩვენებლის მქონე პაციენტების პროცენტული რაოდენობა მამაკაცებისთვის პროგნოზირდა როგორც 0.05% და ქალებისთვის, როგორც 1.1%.

2.6.1.1 ლაბორატორული ცვლილებები

ქვემოთმოყვანილ ცხრილში) შეჯამებულია III ფაზის კლინიკურ კვლევაში გამოვლენილი ღვიძლის ფუნქციის ლაბორატორული მაჩვენებლების პათოლოგიური ცვლილებები იმ პაციენტების პროცენტული რაოდენობის სახით, რომლებსაც საწყისი ეტაპიდან მე-3 ან მე-4 ხარისხამდე აღენიშნათ ცვლილება.

ცხრილი 4 ღვიძლის ენზიმების ცვლილება საწყისი ეტაპიდან მე-3/4 ხარისხის პათოლოგიურ ცვლილებამდე *

პარამეტრი	ცვლილება საწყისი ეტაპიდან მე-3/მე-4 ხარისხამდე	
	ვემურაფენიბი (%)	დაკარბაზინი (%)
გგტ	11.5	8.6
ასტ	0.9	0.4
ალტ*	2.8	1.9
ალკალინფოსფატაზა*	2.9	0.4
ბილირუბინი*	1.9	-

* ალტ, ალკალინფოსფატაზის და ბილირუბინის მაჩვენებლების შეცვლა მე-4 ხარისხამდე არცერთ პაციენტში არ აღინიშნა.

2.7 დოზის გადაჭარბება

ვემურაფენიბის დოზის გადაჭარბებისთვის სპეციფიკური ანტიდოტი არ არსებობს. გვერდითი მოვლენების განვითარების შემთხვევაში პაციენტებმა შესაბამისი სიმპტომური მკურნალობა უნდა ჩაიტარონ. ტოქსიკური მოვლენები, რომელიც ვემურაფენიბის დოზის შემცირებას მოითხოვს, არის გამონაყარი ქავილით და დაღლილობა. დოზის გადაჭარბებაზე ეჭვის შემთხვევაში, ვემურაფენიბის მიღება უნდა შეჩერდეს და დაინიშნოს შესაფერისი მკურნალობა.

3. ფარმაკოლოგიური თვისებები და ეფექტები

3.1 ფარმაკოდინამიკური თვისებები

3.1.1 მოქმედების მექანიზმი

ვემურაფენიბი დაბალი მოლეკულური წონის, პერორულად მისაღები, BRAF სერინ-ტრეონინ კინაზა ენზიმის აქტივირებული ფორმის ინჰიბიტორია. BRAF გენის მუტაციები იწვევს BRAF პროტეინის კონსტიტუციურ აქტივაციას, რომელმაც შეიძლება ბიძგი მისცეს ჰიპერაქტიურ სიგნალიზაციას და უჯრედების პროლიფერაციას ტიპური ზრდის ფაქტორების არარსებობის დროს. ვემურაფენიბი, როგორც ონკოგენური BRAF-ის მძლავრი და სელექტიური ინჰიბიტორი, თრგუნავს დადმავალ სიგნალიზაციას მიტოგენით აქტივირებული პროტეინ კინაზის (MAPK) გზით. BRAF-ის დასახასიათებლად საუკეთესო სუბსტრატი არის MEK. MEK-ის ფოსფორილირება BRAF-ით იწვევს pMEK-ის აქტივაციას. pMEK თავის მხრივ ERK-საფოსფორილებს pERK-ად, რომელიც გადაინაცვლებს ბირთვში, სადაც ააქტიურებს ტრანსკრიპციულ ფაქტორებს, რომლებიც უჯრედების პროლიფერაციის და უჯრედების გადარჩენის სტიმულაციაზე არიან პასუხისმგებელი. *In vitro* პრეკლინიკურმა კვლევებმა აჩვენა, რომ ვემურაფენიბი მნიშვნელოვნად უშლის ხელს MEK-ის და ERK-ის ფოსფორილებას და აქტივაციას, რის შედეგადაც თრგუნავს უჯრედულ პროლიფერაციას სიმსივნურ უჯრედებში, რომლების მუტაციურ BRAFV600 პროტეინების ექსპრესიას ახდენენ (იხილეთ ქვემოთმოყვანილი ცხრილი).

ცხრილი 5 ვემურანიფების კინაზ მანიჰიბირებელი მოქმედება სხვადასხვა BRAF კინაზებზე

ვემურანიფების კინაზ მანიჰიბირებელი მოქმედება სხვადასხვა BRAF კინაზებზე	მოზალოდნელი სიხშირე V600 მუტაცია-პოზიტიური მელანომის დროს ^(f)	მანიჰიბირებელი კონცენტრაცია 50 (nM)
კინაზა		
BRAFV600E	93.2%	10
BRAFV600K	5.6%	7
BRAFV600R	1%	9
BRAFV600D	<0.1%	7
BRAFV600G	<0.1%	8

BRAFV600M	<0.1%	7
BRAFV600A	0	14
BRAFWT	NA	39

^(f)განსაზღვრულია COSMIC (გამოცემა 54) მონაცემთა ბაზაში არსებული 2099 BRAF600 მუტაციური მელანომის საფუძველზე (ივლისი 2011)

3.1.2 კლინიკური/ეფექტიანობის შემსწავლელი კვლევები

ვემურაფენიბის ეფექტიანობა შეფასებულ იქნა 675 პაციენტზე ჩატარებულ III ფაზის კლინიკურ კვლევაში და 132 პაციენტზე ჩატარებულ II ფაზის კლინიკურ კვლევაში. კვლევაში ჩართვამდე ყველა პაციენტის სიმსივნური ნიმუშები ტესტირებული იყო BRAFV600 მუტაციის არსებობაზე **cobas 4800 BRAF V600 Mutation Test**.

არანამკურნალები პაციენტები

ღია, მულტიცენტრული, საერთაშორისო, რანდომიზებული III ფაზის კლინიკური კვლევა მხარს უჭერს ვემურაფენიბის გამოყენებას წინასწარ არანამკურნალებ პაციენტებში, რომელთაც აქვთ BRAF V600 მუტაცია-დადებითი ინოპერაბელური ან მეტასტაზური მელანომა. პაციენტები რანდომიზებული იყვნენ ვემურაფენიბით (დღეში ორჯერ 960 მგ) ან დაკარბაზინით (3 კვირაში ერთხელ 1000 მგ/მ)² მკურნალობის ჯგუფებში.

სულ 675 პაციენტი იყო რანდომიზებული ვემურაფენიბის(=337) ან დაკარბაზინის (=338) ჯგუფებში. რანდომიზაციის სტრატეგიცირება ხდებოდა დაავადების სტადიის, LDH-ის (დაბალი სიმკვრივის ქოლესტერინის), ECOG-ის მიხედვით შეფასებული ზოგადი მდგომარეობის და გეოგრაფიული რეგიონის გათვალისწინებით. საწყისი მახასიათებლები კარგად იყო ბალანსირებული მკურნალობის ჯგუფებს შორის. ვემურაფენიბის ჯგუფში რანდომიზებული პაციენტების შემთხვევაში პაციენტების უმრავლესობა იყო მამრობითი სქესის (59%) და ევროპეიდული რასის (99%) წარმომადგენელი, მედიანური ასაკი იყო 56 წელი (28% იყო \geq 70 წელი), ყველა პაციენტს ECOG-ის მიხედვით ზოგადი მდგომარეობა ჰქონდა 0 ან 1 და პაციენტების უმრავლესობა დაავადების M1 სტადიაზე იმყოფებოდა (66%). კვლევის ეფექტიანობის შესაფასებელი კომბინირებული პირველადი (ძირითადი) საბოლოო წერტილები იყო საერთო გადარჩენა (სგ) და პროგრესირებისგან თავისუფალი გადარჩენა (პთგ). მნიშვნელოვანი მეორადი (დამატებითი) საბოლოო წერტილები მოიცავდა

დადასტურებულ საუკეთესო საერთო პასუხის სიხშირეს (სსპს) და პასუხის ხანგრძლივობას.

სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი და კლინიკურად სარწმუნო გაუმჯობესება აღინიშნა კომბინირებულ პირველად საბოლოო წერტილებში საერთო გადარჩენის (სგ) ($p < 0.0001$) და პროგრესირებისგან თავისუფალი გადარჩენის (პთგ) ($p < 0.0001$) სახით (არასტრატეგიცირებული ლოგ-რანგული ტესტი). სამთვიანი მიმოხილვის დროისათვის სულ გარდაცვლილი იყო 200 პაციენტი (78 ვემურაფენიბის ჯგუფში და 122 დაკარბაზინის ჯგუფში). საერთო გადარჩენა უფრო ხანგრძლივი იყო ვემურაფენიბის ჯგუფში, დაკარბაზინის ჯგუფთან შედარებით, რისკების ფარდობით 0.44 (95% CI: 0.33, 0.59), რაც ვემურაფენიბის გამოყენების შემთხვევაში სიკვდილის რისკის 56%-ით შემცირებას ნიშნავს, დაკარბაზინით მკურნალობასთან შედარებით. კაპლან-მეიერის [Kaplan-Meier (K-M)] მეთოდით 6 თვიანი გადარჩენის მაჩვენებლის პროგნოზული შეფასებები ვემურაფენიბისთვის იყო 83% (95% CI: 79% 87%) ხოლო დაკარბაზინისთვის - 63% (95% CI: 57% 69%) ანალიზის მომენტისათვის მედიანური საერთო გადარჩენის K-M მაჩვენებლები ვემურაფენიბისთვის არააღმავრებლად იქნა მიჩნეული (95% CI: 9.6 არ იქნა მიღწეული) და დაკარბაზინისათვის შეადგენდა 7.9 თვეს (At the time of analysis, K-M estimates of median OS for vemurafenib were not reached (95% CI: 9.6, not reached) and for dacarbazine were 7.9 months (95% CI: 7.3, 9.6)). პროგრესირებისგან თავისუფალი გადარჩენა (პთგ), მკვლევართა შეფასებით, უფრო ხანგრძლივი იყო ვემურაფენიბის ჯგუფში, დაკარბაზინის ჯგუფთან შედარებით, პროგრესირებისგან ან სიკვდილისგან თავისუფალი გადარჩენის (პთგ) რისკების ფარდობით 0.26 (95% CI: 0.20, 0.33), რაც ვემურაფენით მკურნალობის შემთხვევაში დაავადების პროგრესირების ან სიკვდილის რისკის 74%-ით შემცირებას ნიშნავს, დაკარბაზინით მკურნალობასთან შედარებით. 6 თვიანი პროგრესირებისგან თავისუფალი გადარჩენის (პთგ) მაჩვენებლების შეფასება კაპლან-მეიერის მეთოდით იყო 47% (95% CI: 38%, 55%) ვემურაფენისთვის და 12% (95% CI: 7%, 18%) დაკარბაზინისთვის. მეორადი საბოლოო წერტილი - დადასტურებული საუკეთესო საერთო პასუხის სიხშირე (სრული პასუხი + ნაწილობრივი პასუხი), მკვლევარის შეფასებით, მნიშვნელოვნად იყო გაუმჯობესებული ($p < 0.0001$) ვემურაფენიბის ჯგუფში (48.4%) (95% CI: 41.6%, 55.2%) დაკარბაზინის ჯგუფთან შედარებით (5.5%) (95% CI: 2.8%, 9.3%). RECIST 1.1 კრიტერიუმების მიხედვით შეფასებული სტაბილური დაავადება აღინიშნა ვემურაფენიბით ნამკურნალები პაციენტების 37%-ში და დაკარბაზინით ნამკურნალები პაციენტების 24%-ში.

საერთო გადარჩენის, პროგრესირების გარეშეგადარჩენის და დადასტურებული საუკეთესო საერთო პასუხის მაჩვენებლების გაუმჯობესება ვემურაფენიბით მკურნალობის სასარგებლოდ აღინიშნა ძირითადად ყველა ქვჯგუფში (ასაკი, სქესი, საწყისი დსქ (LDH), ECOG-ის მიხედვით შეფასებული ზოგადი მდგომარეობა, მეტასტაზური დაავადების სტადია) და გეოგრაფიულ რეგიონში. დაკვირვების პერიოდში საერთო გადარჩენის მედიანური დრო ვემურაფენიბის ჯგუფში იყო -6.2 თვე (დიაპაზონი 0. 4-დან 13.9 თვემდე), ხოლო დაკარბაზინის ჯგუფში - 4.5 თვე (დიაპაზონი <0.1-დან 11.7 თვემდე).

ეფექტურობის შედეგები შეჯამებულია ქვემოთმოყვანილ ცხრილში და სურათებში 1 და 2.

ცხრილი 6 ვემურაფენიბის ეფექტიანობა BRAF V600 მუტაცია-დადებითი მელანომის მქონე არანამკურნალე პაციენტებში

	ვემურაფენიბი (N=337)	დაკარბაზინი (N= 338)	p- მაჩვენებელი ^c
საერთო გადარჩენა* რისკებისფარდობა (95% CI) ^a	0. 44 (0. 33 0. 59)		<0.0001
მედიანური საერთო გადარჩენა	არ იქნა მიღწეული (9.6 არ იქნა მიღწეული)		7.9 (7.3 9.6)
6-თვიანიგადარჩენის მაჩვენებელი (95% CI) ^b	(79% 87%)	(63% (57% 69%)	–
პროგრესირების გარეშე გადარჩენა რისკებისფარდობა (95% CI) ^a	0.26 (0.20, 0.33)		<0.0001
პგგ–ს მედიანა (თვეები)	5.32	1.61	

(95% CI) ^b	(4.86, 6.57)	(1.58 1.74)	–
-----------------------	--------------	-------------	---

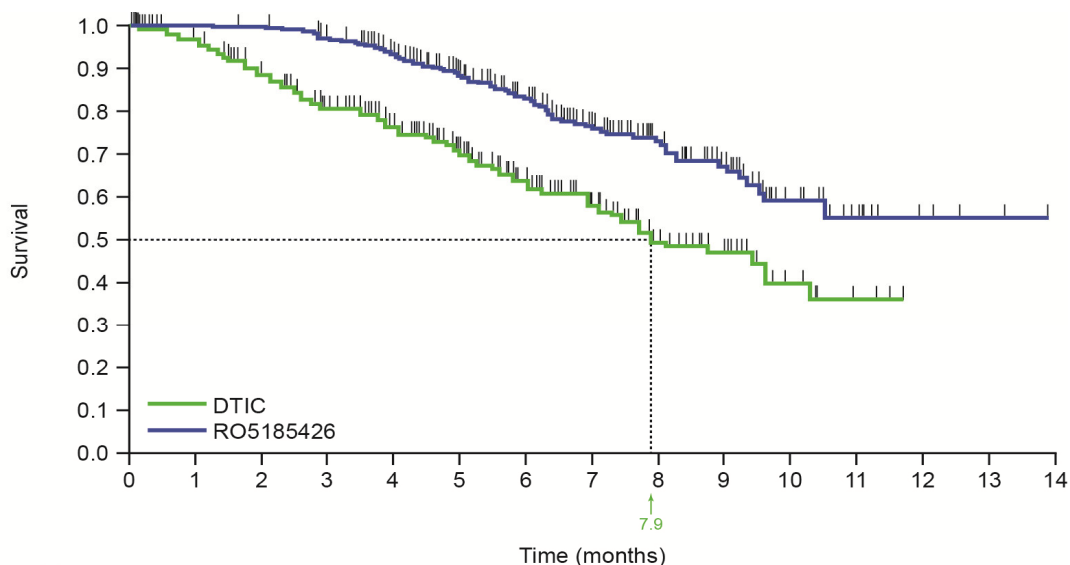
^aრისკებისფარდობაშეფასებულიკოქსისმოდელით;
 რისკებისფარდობა<1,ვემურაფენიბისუპირატესობისმაჩვენებელია

^bკაპლან-მეიერისშეფასება

^cარასტრატეგიცირებულილოგ-რანგულიტესტი

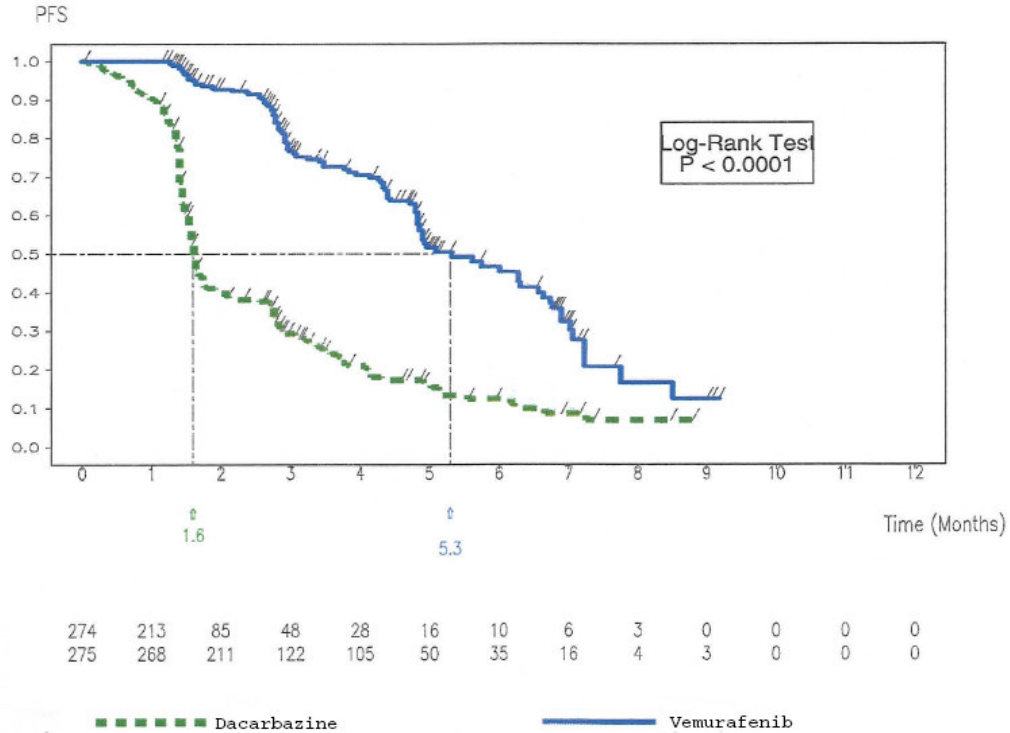
*

სურათი 1 საერთო გადარჩენის კაპლან მეიერის დიაგრამები - არანამკურნალევი პაციენტები



	Time (months)														
DTIC	338	302	268	232	186	145	111	83	43	26	12	5	0	0	0
RO5185426	337	336	334	317	285	218	178	125	82	54	22	11	4	2	0

სურათი 2 პროგრესირების გარეშეგადარჩენის კაპლან მეიერის დიაგრამები - არანამკურნალევი პაციენტები



პაციენტების პროცენტული რაოდენობა, რომელთა ზოგადი მდგომარეობა, ექიმის შეფასებით, გაუმჯობესდა, უფრო მაღალი იყო ვემურაფენიბის ჯგუფში (63.4%) (95% CI: 57%, 69%), ვიდრე დაკარბაზინის ჯგუფში (20.2%) (95% CI: 15%, 26%).

პაციენტები,

რომელთაც მკურნალობა წარუმატებელი აღმოჩნდა მინიმუმ ერთი წინასისტემური თერაპიის კურსით,

II ფაზის ერთჯგუფიანი, მულტიცენტრული კვლევა ჩატარდა 132 მეტასტაზური მიელომის მქონე პაციენტზე, რომელთაც მკურნალობის მინიმუმ ერთი კურსი ჰქონდათ მიღებული წინასწარ. მედიანური ასაკი იყო 52 წელი, მათ შორის 65 წელზე მეტის იყო პაციენტების 19%. პაციენტების უმრავლესობა იყო მამრობითი სქესის (61%), ევროპეიდული რასის (99%) და ჰქონდა დაავადების M1 სტადია (61%). პაციენტების 49%-ისთვის წარუმატებელი იყო წინა 2 ან მეტი მკურნალობა. დაკვირვების პერიოდის მედიანური ხანგრძლივობა იყო 6.87 თვე (დიაპაზონი 0.6-დან 11.3 თვემდე).

პირველადი სამიზნე დადასტურებული საუკეთესო საერთო პასუხის სიხშირე (CR+PR) დამოუკიდებელი სადამკვირვებლო (სარევიზიო) კომისიის (IRC - Independent Review Committee) მიერ შეფასდა, როგორც 52% (95% CI: 43%, 61%). მედიანური დრო პასუხამდე იყო 1.4 თვე, პასუხების 75% ვლინდებოდა მკურნალობის დაწყებიდან 1.6

თვეში. IRC-ის შეფასებით, პასუხის მედიანური ხანგრძლივობა იყო 6.5 თვე (95% CI: 5.6, მიღწეული არ ყოფილა). სტაბილური დაავადება RECIST 1.1 მიხედვით აღინიშნა პაციენტების 30%-ში. საერთო გადარჩენის მედიანური დრო ვერ განისაზღვრა (95% CI: 9.5 მიღწეული არ ყოფილა), ხოლო 6 თვიანი გადარჩენის კოფიციენტი იყო 77% (95% CI: 70%, 85%). პროგრესირების გარეშე გადარჩენის (PFS) მედიანური დრო იყო 6.1 თვე (95% CI: 5.5, 6.9), ხოლო 6 თვიანი PFS მაჩვენებელი იყო 52% (95% CI: 43%, 61%).

3.2 ფარმაკოკინეტიკური თვისებები

ვემურაფენიბის ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრები განისაზღვრა არაკომპარტმენტული ანალიზის გამოყენებით I ფაზის და III ფაზის კვლევებში საშუალო C_{MAX} , C_{MIN} და AUC_{0-12h} იყო დაახლოებით 62 მკგ/მლ, 53 მკგ/მლ და 600 მკგ*სთ/მლ. პოპულაციური ფარმაკოკინეტიკური ანალიზით 458 პაციენტის გაერთიანებული მონაცემების გამოყენების შედეგად წონასწორული მდგომარეობის C_{MAX} , C_{MIN} და AUC გამოანგარიშებულ იქნაროგორც 62 მკგ/მლ, 59 მკგ/მლ და 734 მკგ*სთ/მლ, შესაბამისად. წინასწარი გათვლით კუმულაციის კოეფიციენტის მედიანა, დღეში ორჯერადი მიღების რეჟიმის დროს, არის 7.36. ვემურაფენიბის ფარმაკოკინეტიკა დოზის პროპორციული აღმოჩნდა 240 მგ-დან 960 მგ-მდე დღეში ორჯერადი მიღებისას. ამასთანავე, პოპულაციურმა ფარმაკოკინეტიკურმა ანალიზმა დაადასტურა, რომ ვემურაფენიბის ფარმაკოკინეტიკა სწორხაზოვანია.

3.2.1 შეწოვა

ვემურაფენიბის 240 მგ-იანი ტაბლეტების 960 მგ დოზით დღეში ორჯერ მიღების შემდეგ შეწოვის შემდგომი მედიანური T_{MAX} დაახლოებით 4 საათია. ვემურაფენიბი ავლენს მკვეთრად გამოხატულ კუმულაციას მაღალი პაციენტთაშორისი ვარიაბელობით, დღეში ორჯერ 960 მგ-ის განმეორებადი დოზირების შემდეგ. II ფაზის კვლევაში აღინიშნა ვემურაფენიბის მიღებიდან 4 საათის შემდეგ განსაზღვრული წამლის საშუალო პლაზმური კონცენტრაციის ზრდა პირველ დღეს არსებული 3.6 მკგ/მლ-დან 49.0 მკგ/მლ-მდე მე-15 დღისთვის (დიაპაზონი 5.4-დან 118 მკგ/მლ-მდე).

საკვები (ცხიმიანი) ზრდის ვემურაფენიბის ერთეული 960 მგ დოზის ბიოშეღწევადობას. გეომეტრიული საშუალო თანაფარდობა კვების შემდგომ და შიმშილის მდგომარეობას შორის C_{max} და AUC -ისათვის იყო 2.6- ჯერადი და 4.7-ჯერადი, შესაბამისად. საშუალო T_{max} იყო გაზრდილი 4-დან 8 საატამდე თუ ვემურაფენიბის დოზა მიღებოდა საკვებთან ერთად. უსაფრთხოების და ეფექტურობის შესახებ მონაცემები მიღებული იქნა კვლევებიდან, სადაც პაციენტები იღებდნენ ვემურაფენიბს საკვებთან ერთად ან მის გარეშე.

წონასწორულ მდგომარეობაში (რომელიც პაციენტთა 80%-ში მიიღწევა მე-15 დღეს) ვემურაფენიბის საშუალო ექსპოზიცია პლაზმაში სტაბილურია (კონცენტრაციები დილის დოზის წინ და მისი მიღებიდან 2-4 სთ-ის შემდეგ), რასაც ადასტურებს 1.13 საშუალო მაჩვენებელი. პლაზმაში ექსპოზიციის მკვეთრად გამოხატული პაციენტთაშორისი ვარიაბელობა აღინიშნა აგრეთვე წონასწორული მდგომარეობაში, დოზის შემცირების მიუხედავად.

გამოთვლილია, რომ მეტასტაზური მელანომის მქონე პაციენტების პოპულაციისთვის ვემურაფენიბის პერორული დოზირების შემდეგ, შეწოვის სიჩქარის მულტიპლა (კონსტანტა) არის 0.19 სთ¹ (101%-იანი ვარიაბელობით პაციენტებს შორის).

3.2.2 განაწილება

გამოთვლების მიხედვით, ვემურაფენიბის პოპულაციური წარმოსახვითი განაწილების მოცულობა მეტასტაზური მელანომის მქონე პაციენტებში 91 ლ უნდა იყოს (64.8%-იანი პაციენტთაშორისი ვარიაბელობით). *in vitro*ის მჭიდროდ არის დაკავშირებული ადამიანის პლაზმის ცილებთან (>99%).

3.2.3 მეტაბოლიზმი

ვემურაფენიბის და მისი მეტაბოლიტების შედარებითი წილის დახასიათება მოცემულია ადამიანის მასის ბალანსის კვლევაში წონასწორობის მდგომარეობაში ¹⁴C-მონიშნული ვემურაფენიბის ერთეული დოზის მიღებით პერორალურად .

საშუალოდ, დოზის 95% გამოიყოფოდა 18 დღეში, ძირითადი ნაწილი (94%) ფეკალიებით, < 1% შარდით. პლაზმაში პრევალირებდა საწყისი ნივთიერება (95%).უმეტესი ნაწილი (94%) განავლით, ხოლო 1%-ზე ნაკლები შარდით. რადგან CYP3A4-ის ფერმენტი, რომელიც უპირველესად პასუხისმგებელია ვემურაფენიბის მეტაბოლიზმზე *in vitro* კონიუგირებული მეტაბოლიტები (გლუკურონიდაცია და გლიკოლიზაცია) ასევე იდენტიფიცირებული იქნა ადამიანებში. მიუხედავად ამისა, პლაზმაში დომინანტური (95%) კომპონენტისაწყისი ნივთიერებაა. მიუხედავად იმისა, რომ პლაზმაში მეტაბოლიტების მნიშვნელოვანი რაოდენობა არ ფიქსირდება, მეტაბოლიზაციის მნიშვნელობა ექსკრეციისათვის ვერ გამოირიცხება.

3.2.4 გამოყოფა

გამოთვლილია, რომ ვემურაფენიბის პოპულაციური წარმოსახვითი კლირენსი მეტასტაზური მელანომის მქონე პაციენტებში არის 29.3 ლ/დღეში (31.9%-იანი პაციენტთაშორის ვარიაბელობით). წინასწარიგათვლილი ვემურაფენიბის ინდივიდუალური ნახევარგამოყოფის მედიანა არის 56.9 საათი (მე-5 და 95-ე პერცენტილური დიაპაზონი არის 29.8-119.5 საათი).

3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა განსაზღვრულ პოპულაციებში

ხანდაზმულები: პოპულაციურ ფარმაკოკინეტიკურ ანალიზზე დაყრდნობით ასაკი სტატისტიკურად სარწმუნო გავლენას არ ახდენს ვემურაფენიბის ფარმაკოკინეტიკაზე.

სქესი: პოპულაციური ფარმაკოკინეტიკური ანალიზის შედეგად აღმოჩნდა, რომ სქესი სტატისტიკურად მნიშვნელოვანია პაციენტთაშორის ვარიაბელობის ასახსნელად, 17% -ით მეტი წარმოსახვითიკლირენსით (CL/F) და 48%-ით მეტი წარმოსახვითიგანაწილებისმოცულობით (V/F) მამაკაცებში. თუმცა, პოპულაციური ანალიზის შედეგებმა აჩვენა, რომ განსხვავება ექსპოზიციაში შედარებით მცირეა (გამოანგარიშებულია, რომ, 12-საათიანი წონაწორული მდგომარეობის მედიანური AUC და C_{MAX}, ქალებში არის 792 მკგ*სთ/მლ და 67 მკგ/მლ, ხოლო მამაკაცებში 696 მკგ*სთ/მლ და 63 მკგ/მლ, შესაბამისად), რაც იმაზე მიუთითებს, რომ სქესის გათვალისწინებით დოზის კორექტირების საჭიროება არ არსებობს.

თირკმლის ფუნქციის დაქვეითება: მეტასტაზური მელანომის მქონე პაციენტებზე ჩატარებული კლინიკური კვლევების პოპულაციური ფარმაკოკინეტიკური ანალიზის მონაცემების გამოყენებით, მსუბუქი და საშუალოდ გამოხატული თირკმლის ფუნქციის დაქვეითება აშკარა გავლენას ვემურაფენიბის კლირენსზე არ ახდენს (კრეატინინის კლირენსი >30 მლ/წთ). თირკმლის ძიმე უკმარისობის მქონე პაციენტებში (კრეატინინის კლირენსი >29მლ/წთ) დოზის ცვლილების საჭიროება უცნობია, რადგან კლინიკური და ფარმაკოკინეტიკური მონაცემები არასაკმარისია. (იხ. სექციაა 2.2.1 დოზირების სპეციალური ინსტრუქციები და 2.5.7 თირკმლის უკმარისობა).

ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითება: პრეკლინიკურ მონაცემებზე და ადამიანის მასის ბალანსის კვლევების შედეგებზე დაყრდნობით, ვემურაფენიბის უმეტესი ნაწილის ელიმინაცია ღვიძლით ხდება. მეტასტაზური მელანომის მქონე პაციენტებზე ჩატარებული კლინიკური კვლევების პოპულაციური ფარმაკოკინეტიკური ანალიზის მონაცემების გამოყენებით, AST, ALT, და საერთო ბილირუბინის მომატება ნორმის ზედა

ზღვარზე მეტად არ ახდენს აშკარა გავლენას ვემურაფენიბის კლირენსზე. ღვიძლის ძიმე უკმარისობის მქონე პაციენტებში დოზის ცვლილების საჭიროება უცნობია, რადგან კლინიკური და ფარმაკოკინეტიკური მონაცემები არასაკმარისია. (იხ. სექცია 2.2.1 დოზირების სპეციალური ინსტრუქციები და 2.5.8 ღვიძლის უკმარისობა). .3
პრეკლინიკურიუსაფრთხოება

3.3.1 კანცეროგენობა

კანცეროგენობის შემსწავლელი კვლევები არ ჩატარებულა.

3.3.2 მუტაგენობა

ვემურაფენიბის გენომის მიმართ ტოქსიურობის შემსწავლელი სტანდარტული კვლევები უარყოფითი აღმოჩნდა.

3.3.3 რეპროდუქციის ფერტილობის დაქვეითება

რეპროდუქციისშემსწავლელიპრეკლინიკური კვლევები არ ჩატარებულა. განმეორებადი დოზის ტოქსიკოლოგიურ კვლევებში რეპროდუქციული ორგანოების მხრივ რაიმე ცვლილება არ აღნიშნულა.

3.3.4 ტერატოგენობა

ვემურაფენიბის ტერატოგენული ეფექტი არ გამოვლინდა ვირთხების ემბრიონზე/ნაყოფზე, 250 მგ/კგ/დღეში მისი დოზირებისას (რაც დაახლოებით 1.7-ჯერ აღემატება ადამიანის კლინიკურ ექსპოზიციას AUC მიხედვით), ან ბოცვრების ემბრიონზე/ნაყოფზე, 450 მგ/კგ/დღეში მისი დოზირებისას (რაც დაახლოებით 0.7-ჯერ აღემატება ადამიანის კლინიკურ ექსპოზიციას AUC მიხედვით).

ნაყოფში წამლის დონე დედის ორგანიზმში არსებულის 3-5% იყო, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ ვემურაფენიბი დედის ორგანიზმიდან შეიძლება გადავიდეს განვითარებად ნაყოფზე.

ფერტილობაზე ვემურაფენიბის გავლენის დასადგენად ცხოველებზე სპეციალური კვლევები არ ჩატარებულა. ვირთხებზე ჩატარებულ განმეორებითი დოზირების ტოქსიურობის კვლევებში, რომლებშიც ცხოველი იღებდა პრეპარატს 450 მგ/კგ/დღეში (დაახლოებით 0.6 და 1.6 -ჯერ მეტი, რაცაც იღებს ადამიანი, მამაკაცებში და ქალებშიAUC გათვალისწინებით), მამრი და მდედრი ცხოველების გამრავლების ორგანოებში ჰისტოპათოლოგიური ცვლილებები არ დაფიქსირებულა. ასეთივე შედეგი დაფიქსირდა ძაღლებში, დოზაზე 450 მგ/კგ/დღეში (დაახლოებით 0.4- ჯერ მეტი, რაცაც იღებს ადამიანი, მამაკაცებში და ქალებშიAUC გათვალისწინებით).

3.3.5 სხვა

განმეორებადი დოზების ტოქსიკოლოგიური კვლევების შედეგად სამიზნე ორგანოებად ღვიძლი და ძვლის ტვინი გამოვლინდა ძაღლებში. ძაღლებზე ჩატარებულ 13 კვირიან კვლევაში, დღეში ორჯერადი დოზირებით, შექცევადი ტოქსიკური ეფექტები აღინიშნა ღვიძლში (ჰეპატოცელულური ნეკროზი და გადაგვარება) კლინიკურ ექსპოზიციაზე დაბალი ექსპოზიციების დროს (AUC შედარებებზე დაყრდნობით). ფოკალური ძვლის ტვინის ნეკროზი აღინიშნა ერთ ძაღლს ძაღლებზე ჩატარებულ 39-კვირიან, ნაადრევად შეწყვეტილ კვლევაში, დღეში ორჯერადი დოზირებით, კლინიკური ექსპოზიციის ფარგლებში ექსპოზიციით.

ვემურაფენიბი ფოტოტოქსიკური აღმოჩნდა *in vitro* თავის ფიბრობლასტების კულტურაში A სპექტრის ულტრაიისფერი სხივებით დასხივების შემდეგ, მაგრამ ფოტოტოქსიკურობა არ გამოვლინდა *in vivo* ვირთაგვებზე ჩატარებულ კვლევაში.

ვემურაფენიბით CYP2C9 ინჰიბიცია აღინიშნა *in vitro* (მაგ., $IC_{50} 5.9 \mu M$).

4. ფარმაცევტული მახასიათებლები

4.1 შენახვა

არ შეინახოთ 30°C-ზე მაღალ ტემპერატურაზე, შეინახეთ ორიგინალური შეფუთვით, მშრალ ადგილას (დაიცავით ნესტისგან).

4.2 სპეციალური ინსტრუქციები გამოყენების, განკარგვის და გადაყრის შესახებ

არ შეიძლება პრეპარატის გამოყენება კოლოფზე მითითებული შენახვის ვადის გასვლის (EXP) შემდეგ.

გამოყენებელი/ვადაგასული მედიკამენტის გადაყრა.

მინიმუმამდე უნდა იქნას დაყვანილი სამედიცინო პრეპარატების ბუნებრივ გარემოში მოხვედრა. არ შეიძლება მედიკამენტების უტილიზაცია გამდინარე წყლებში, აგრეთვე თავი უნდა შევიკავოთ მათი გადაყრა საყოფაცხოვრებო ნარჩენებთან ერთად. გამოიყენეთ საყოველთაოდ მიღებული „შესაგროვებელი სისტემები“, თუ ამის შესაძლებლობა არსებობს თქვენს რეგიონში.

4.4 შეფუთვა

შემოგარსული ტაბლეტები 240 მგ

მედიკამენტი: შეინახეთ ბავშვებისთვის ხელმიუწვდომელ ადგილზე

2012 წლის აპრილი



მწარმოებელი კომპანია: F. Hoffmann-La Roche Ltd, ბაზელი, შვეიცარია

დამზადების ადგილი: Roche S.p.A. მილანი, სეგრატე, იტალია

ზელბორაფი® იყიდება Daiichi Sankyo ჯგუფის წევრის, Plexxikon Inc.-ის ლიცენზიით.