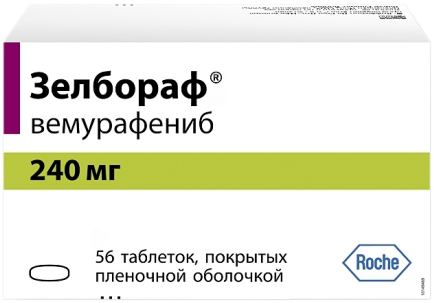
Инструкция по применению
Зелбораф таблетки 240мг N56

Характеристики



Форма выпуска: Таблетки покрытые оболочкой
Страна: Италия
Производитель: F. Hoffmann-La Roche
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Вемурафениб
Количество в упаковке: 56
Дозировка действующего вещества: 240 мг
Срок годности: 24.0

Действующее вещество

Вемурафениб

Состав

на 1 таблетку:Активные вещества: вемурафениб - 240 мгВспомогательные вещества: кремния диоксид коллоидный безводный - 10.4 мг, кроскармеллоза натрия - 29.4 мг, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) - 4.25 мг, магния стеарат - 5.95 мг.Состав пленочной оболочки: поливиниловый спирт - 8 мг, титана диоксид (E171) - 4.982 мг, макрогол 3350 - 4.04 мг, тальк - 2.96 мг, краситель железа оксид красный (E172) - 0.018 мг.

Форма выпуска

Таблетки покрытые оболочкой

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 /сут. Линейность фармакокинетики также подтверждена данными популяционного фармакокинетического анализа.ВсасываниеАбсолютная биодоступность

вемурафениба для таблеток 240 мг неизвестна. При приеме вемурафениба в однократной дозе 960 мг 2 раза/сут медиана времени до достижения Cmax составляет приблизительно 4 ч. При многократном приеме вемурафениба в дозе 960 мг 2 раза/сут наблюдается накопление препарата, которое характеризуется высокой межиндивидуальной вариабельностью. Средние показатели AUC0-8 ч и Cmax (±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 2 раза/сут AUC на 15 сутки увеличилась в 15-17 раз по сравнению с AUC в 1 сутки, Cmax на 15 сутки увеличилась в 13-14 раз по сравнению с Cmax в 1 сутки. В равновесном состоянии AUC0-8ч и Cmax 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 Cmax 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 Tmax увеличивалась с 4 ч до 7.5 ч 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 ЖКТ, 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 ч, о чем свидетельствует среднее соотношение концентрации в плазме крови до и через 2-4 ч 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%). РаспределениеВемурафениб характеризуется высокой степенью связывания с белками плазмы крови человека in vitro (более 99%). По данным популяционного анализа кажущийся Vd вемурафениба у пациентов с метастатической меланомой составляет 91 л (межиндивидуальная вариабельность составляет 64.8%). МетаболизмИзофермент CYP3A4 - 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 14C-радиоактивной меткой. В плазме крови препарат содержится преимущественно в неизмененном виде (> 95%), тогда как метаболиты составляют ≤5%.ВыведениеПо данным популяционного анализа кажущийся клиренс вемурафениба у пациентов с метастатической меланомой составляет 29.3 л/сут (межиндивидуальная вариабельность составляет 31.9%), медиана T1/2 вемурафениба составляет 51.6 ч (диапазон индивидуальных значений между 5-м и 95-м перцентилем составляет 29.8-119.5 ч).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 через кишечник, 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 пациентовСогласно 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 Vd - 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, ИМТ или массы тела.Исследования фармакокинетики вемурафениба у пациентов детского возраста и подростков не проводились.Согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа данных пациентов с метастатической меланомой легкая и средняя степень почечной недостаточности (КК >40 мл/мин) не оказывает влияния на кажущийся клиренс вемурафениба. Клинические данные и данные по фармакокинетике у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени недостаточны для определения необходимости в коррекции дозы. Вемурафениб преимущественно выводится с желчью. Согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа данных пациентов с метастатической меланомой повышение активности АСТ и АЛТ до значения, в 3 раза превышающего ВГН, 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

— неоперабельная или метастатическая меланома с BRAF V600 мутацией у взрослых пациентов в виде монотерапии.

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 (4 таб. по 240 мг) 2 раза/сут (суточная доза составляет 1920 мг), внутрь. 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 препаратаПри появлении признаков прогрессирования заболевания терапию препаратом Зелбораф; следует прекратить. В случае развития непереносимой токсичности терапию препаратом Зелбораф; следует приостановить или прекратить (таблицы 1 и 2).Пропущенные дозыЕсли прием очередной дозы пропущен, ее можно принять позднее для поддержания режима приема 2 раза/сут, однако интервал между приемом пропущенной дозы и приемом следующей дозы должен составлять не менее 4 ч. Принимать обе дозы препарата одновременно не следует.РвотаВ случае возникновения рвоты после приема препарата Зелбораф; не следует принимать дополнительную дозу, а далее продолжить лечение, как обычно.Изменение дозыПри появлении нежелательных реакций или при удлинении интервала QT, корригированного в соответствии с ЧСС (QTc), может потребоваться уменьшение дозы, временное прерывание или прекращение приема препарата Зелбораф;Не следует уменьшать дозу препарата ниже 480 мг 2 раза/сут.При развитии плоскоклеточной карциномы кожи рекомендуется продолжить лечение без коррекции дозы.У пациентов пожилого возраста 65 лет и старше коррекция дозы не требуется.У пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести коррекция начальной дозы не требуется. Недостаточно данных для определения необходимости в коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени.У пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени коррекция начальной дозы не требуется. Недостаточно данных для определения необходимости в коррекции дозы у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности.Безопасность и эффективность препарата Зелбораф; у пациентов, не принадлежащих к европеоидной расе, не установлена.

Противопоказания

— повышенная чувствительность к вемурафенибу и к другим компонентам препарата в анамнезе;— почечная недостаточность тяжелой степени;— тяжелая степень печеночной недостаточности;— не поддающиеся коррекции нарушения водно-электролитного баланса (в т.ч. баланса магния);— синдром удлиненного интервала QT; — корригированный интервал QT (QTc)>500 мс до начала терапии;— прием лекарственных препаратов, способствующих удлинению интервала QT;— беременность;— период грудного вскармливания;— детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).С осторожностью: одновременный прием с варфарином, мощными ингибиторами и индукторами изофермента CYP3A4, глюкуронирования и/или транспортных белков (включая Р-гликопротеин), с лекарственными препаратами, являющимися субстратами изофермента CYP1A2, с лекарственными препаратами, являющимися субстратами изофермента CYP2C8 с узким терапевтическим диапазоном.

Применение при беременности и кормлении грудью

Противопоказано при беременности и лактации.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.

Побочные действия

Определение частоты нежелательных явлений: очень часто (≥10%), часто (≥1% и <10%), нечасто (≥0.1% и <1%), редко (≥0.01% и <0.1%), очень редко (<0.01%).Наиболее часто (>30%): 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.Со стороны обмена веществ: очень часто - снижение аппетита, снижение массы тела.Со стороны нервной системы: очень часто - головная боль, дисгевзия (искажение вкусовых восприятий), периферическая невропатия; часто - паралич лицевого нерва, головокружение.Со стороны органа зрения: часто - увеит; нечасто - окклюзия вен сетчатки.Со стороны

сосудов: нечасто - васкулит.Со стороны дыхательной системы: очень часто - кашель.Со стороны пищеварительной системы: очень часто - диарея, рвота, тошнота, запор.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.Со стороны костно-мышечной системы: очень часто - артралгия, миалгия, боли в конечностях, костно-мышечная боль, боли в спине, артрит.Аллергические реакции: случаи серьезных реакций гиперчувствительности, в т. ч. анафилаксия, включающие генерализованную сыпь, эритему и артериальную гипотензию. При развитии тяжелых реакций гиперчувствительности дальнейший прием препарата Зелбораф; следует прекратить.Прочие: очень часто - утомляемость, лихорадка, периферические отеки, астения.Лабораторные и инструментальные данные: очень часто - повышение активности ГГТ**; часто - повышение активности АЛТ*, ЩФ*, повышение концентрации билирубина*; нечасто - повышение активности АСТ**.*- 3 степени тяжести** - 3 или 4 степени тяжестиПострегистрационное применениеДоброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): частота неизвестна - прогрессирование предшествующего хронического миеломоноцитарного лейкоза с мутацией в гене NRAS, прогрессирование предшествующей аденокарциномы поджелудочной железы с мутацией в гене KRAS.Со стороны кожи и подкожных тканей: частота неизвестна - лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS синдром).Со стороны пищеварительной системы: нечасто - поражение печени, панкреатит.Со стороны системы кроветворения: нечасто - нейтропения.Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: частота неизвестна - лучевая болезнь, включая лучевой дерматит, лучевое поражение кожи, лучевой пневмонит, лучевой эзофагит, лучевой проктит, лучевой гепатит, лучевой цистит и лучевой некроз.Лабораторные и инструментальные данные: отклонения лабораторных параметров, характеризующих функции печени, включая повышение активности АЛТ в 5 и более раз выше ВГН, повышение активности ЩФ в 2 и более раза выше ВГН, повышение активности АЛТ в 3 и более раза выше ВГН с одновременным повышением концентрации билирубина более чем в 2 раза выше ВГН.Особые популяции больныхПациенты пожилого возрастаУ пациентов в возрасте 65 и более лет более вероятно развитие побочных реакций, в т.ч. плоскоклеточной карциномы кожи, снижения аппетита и нарушений со стороны сердца.ПолПри применении препарата Зелбораф; среди побочных реакций 3 степени тяжести, наблюдавшихся более часто у женщин, чем у мужчин, были сыпь, артралгия и фотосенсибилизация.

Передозировка

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

Взаимодействие с другими препаратами

Субстраты изоферментов системы цитохрома P450Результаты исследования лекарственного взаимодействия 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 увеличивает 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%). 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 Css 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 МНО в случае применения вемурафениба в сочетании с варфарином.В ходе исследовании 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 взаимодействия с лекарственными препаратами после прекращения применения вемурафениба может потребоваться период вымывания продолжительностью 8 дней.Переносчики лекарственных препаратовВ 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 исключить, 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 вемурафениба в многократных пероральных дозах (960 мг 2 раза/сут) увеличивалась экспозиция однократной пероральной дозы дигоксина (увеличение общей системной экспозиции (AUClast) и Cmax 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 лекарственных препаратов на вемурафенибВ 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 с мощными индукторами Р-гликопротеина, глюкуронирования, изофермента CYP3A4 (например, с рифампицином, рифабутином, карбамазепином, фенитоином или зверобоем продырявленным) из-за возможного снижения экспозиции вемурафениба.В

исследованиях in vitro показано, что вемурафениб является субстратом P-гликопротеина и BCRP. Данных по влиянию индукторов или ингибиторов P-гликопротеина и BCRP на экспозицию вемурафениба нет. Нельзя исключить, что на фармакокинетические параметры вемурафениба могут оказывать влияние препараты, ингибирующие или влияющие на P-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.Усиление действия лучевой терапииУ пациентов, получающих вемурафениб, наблюдалось усиление токсического действия лучевой терапии. В большинстве случаев пациенты получали лучевую терапию в режиме ≥2 Гр/сут (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. Зелбораф; не следует применять у пациентов со злокачественной меланомой, экспрессирующей BRAF дикого типа. Реакции гиперчувствительностиПри применении препарата Зелбораф; сообщалось о случаях серьезных реакций гиперчувствительности, в т.ч. 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 реакцииПри 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 терапииУ пациентов, получающих лучевую терапию до, во время или после применения вемурафениба, отмечались случаи повышения чувствительности к лучевой терапии и лучевой дерматит. Необходимо соблюдать осторожность при применении вемурафениба одновременно или последовательно с лучевой терапией.Удлинение интервала QTПри 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 т.ч. баланса магния), синдромом удлиненного интервала QT, а также у пациентов, получающих лекарственные препараты, способствующие удлинению интервала QT.ЭКГ и исследование водно-электролитного баланса (в т.ч. 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 водно-электролитные нарушения (в т.ч. 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 реакцииПри применении препарата Зелбораф; были зарегистрированы серьезные офтальмологические реакции, включавшие увеит (в т.ч. ирит) и окклюзию вен сетчатки. Лечащему врачу рекомендуется регулярно наблюдать за пациентом на предмет развития офтальмологических реакций.Совместное применение с ипилимумабомПри совместном применении вемурафениба (960 мг или 720 мг 2 раза /сут) 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.Плоскоклеточная карцинома кожиУ пациентов, получавших Зелбораф;, описаны случаи развития плоскоклеточной карциномы кожи, в т.ч. 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 проинформированы о том, что при возникновении каких-либо кожных

изменений необходимо сообщить об этом врачу.Плоскоклеточная карцинома другой (некожной) локализацииУ пациентов, получавших 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 КТ 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 прямой кишки и органов малого таза (у женщин).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 меланомыПри 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 новообразованияИсходя из механизма действия, вемурафениб может вызывать прогрессирование злокачественных новообразований, ассоциированных с мутациями в гене RAS. Требуется тщательно рассмотреть вопрос о соотношении ожидаемой пользы и возможного риска применения препарата у пациентов с ранее перенесенными или сопутствующими злокачественными новообразованиями, ассоциированными с мутациями в гене RAS. Поражение печениПри применении вемурафениба зарегистрированы случаи поражения печени, включая тяжелые. На фоне приема препарата Зелбораф; могут возникнуть патологические изменения лабораторных параметров, характеризующих функции печени. Перед началом приема препарата необходимо оценить активность печеночных ферментов (трансаминаз и ЩФ), а также концентрацию билирубина, а во время приема препарата следует контролировать эти параметры ежемесячно или чаще при возникновении клинических симптомов. При выявлении патологических изменений лабораторных параметров следует уменьшить дозу, прервать или прекратить прием препарата (таблица 1).Пациенты с нарушением функции почекКоррекции стартовой дозы у пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести не требуется. Недостаточно данных для определения необходимости в коррекции дозы у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени.ФотосенсибилизацияУ 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 (таблица 1).Влияние вемурафениба на другие лекарственные препаратыВемурафениб может повышать экспозицию лекарственных препаратов, которые преимущественно метаболизируются при участии изофермента CYP1A2, и снижать экспозицию препаратов, которые преимущественно метаболизируются при участии изофермента CYP3A4, в т.ч. 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 вемурафенибНа 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.Уничтожение неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности должно проводиться в соответствии с локальными требованиями. Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмамиИсследования 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.

Условия хранения

В сухом темном месте