

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті төрағасының
2019 жылғы 29 қаңтарда
№ N019590 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық**

Зелбораф

Саудалық атауы

Зелбораф

Халықаралық патенттелмеген атауы

Вемурафениб

Дәрілік түрі

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар, 240 мг

Құрамы

Бір таблетканың құрамында

белсенді зат: 800.00 мг вемурафениб гипромеллоза ацетат сукцинаты**
(240.00 мг вемурафенибке баламалы),

қосымша заттар: коллоидты сусыз кремнийдің қостотығы, натрий
кроскармеллозасы, гидроксипропилцеллюлоза, магний стеараты,
үлбірлі қабық (Қызғылт Опадри II 85F14411): поливинил спирті, титанның
қостотығы E171, макрогол 3350 (полиэтиленгликоль 3350), тальк, темірдің
(III) қызыл тотығы E172

** Вемурафениб гипромеллоза ацетат сукцинаты (R05185426-006) құрамында 30 %
вемурафениб (R05185426-000) (240.00 мг сәйкес) және 70 % гипромеллоза ацетат
сукцинаты (560.00 мг сәйкес) бар

Сипаттамасы

Сопақша пішінді, екі беті дөңес, бір жағында VEM деген өрнегі бар, қызғылт-
ақтан қызыл сары-ақ түске дейінгі үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Фармакотерапиялық тобы

Антинеопластикалық және иммуномодуляциялайтын препараттар.
Антинеопластикалық препараттар. Антинеопластикалық басқа препараттар.
Протеинкиназа тежегіштері. Вемурафениб.

АТХ коды L01XE15

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Вемурафениб – ерігіштігі төмен және өту қабілеті төмен зат (биофармацевтикалық жіктеу жүйесі бойынша 4 класс). Вемурафенибтың фармакокинетикалық параметрлерін компартментті емес талдау әдісімен, сондай-ақ популяциялық фармакокинетикалық талдау көмегімен бағалаған.

Сіңірілуі

Вемурафенибтің абсолютті биожетімділігі 240 мг таблетка үшін белгісіз. Вемурафенибті бір реттік дозада 960 мг (4 таблетка 240 мг) қабылдауда қан плазмасында ең жоғары концентрациясына жетуге дейінгі уақыт медианасы (T_{max}) шамамен 4 сағатты құрайды. Вемурафенибті күніне екі рет 960 мг дозада көп рет қабылдағанда жеке-дара ауытқушылығы жоғары болуымен сипатталатын препарат жинақталуы бақыланды. «Концентрация-уақыт» қисығы астындағы ауданның орташа көрсеткіші AUC_{0-8c} және қан плазмасындағы ең жоғары концентрация (C_{max}) (\pm стандартты ауытқу) 1 тәулікте тиісінше 22.1 ± 12.7 мкг*сағ/мл және 4.1 ± 2.3 мкг/мл құрады. Вемурафенибті күніне екі рет 960 мг дозада қабылдағанда компартментті талдау барысында AUC 15 тәулікте 1 тәуліктегі AUC салыстырғанда 15-17 есе артқан, 15 тәулікте C_{max} 1 тәуліктегі C_{max} салыстырғанда 13-14 есе артқан. Тепе теңдік жай-күйінде AUC_{0-8c} және C_{max} тиісінше 380.2 ± 143.6 мкг*сағ/мл және 56.7 ± 21.8 мкг/мл құрады.

Вемурафенибті бір рет 960 мг дозада қабылдағанда майлы тамақ экспозициясын арттырады. Вемурафенибті тамақпен қабылдағанда C_{max} және AUC орташа геометриялық көрсеткіштері ашқарынға қабылдаумен салыстырғанда тиісінше 2.5 және 4.6 -дан 5.1 есеге дейін артқан.

Вемурафенибті тамақпен бір рет қабылдағанда T_{max} медианасы 4 сағаттан 7.5 сағатқа дейін артқан.

Тепе теңдік жай-күйінде вемурафениб экспозициясына тамақ ішудің әсері бойынша деректер жоқ. Ашқарынға вемурафенибті ұзақ уақыт қабылдау вемурафенибті тамақпен немесе тамақтың сәл алдында қабылдаумен салыстырғанда тепе теңдік жай-күйіндегі вемурафениб экспозициясының елеулі төмендеуіне әкелуі мүмкін. Тепе теңдік жай-күйінде вемурафениб жоғары дәрежеде жинақталуына байланысты ашқарынға вемурафенибті ұдайы емес қабылдағанда тепе теңдік жай-күйіндегі вемурафениб экспозициясының елеулі емес өзгерісі күтіледі. Вемурафенибтің қауіпсіздігі және тиімділігі вемурафенибті тамақпен, сондай-ақ тамақ ішуден бөлек қабылдаған пациенттерде зерттелді.

Құрамына, көлеміне және асқазан-ішек жолдарының сұйықтығының қышқылдығына (рН), моторикасы мен тамақ өтуінің уақытына, өт құрамына қарай вемурафениб экспозициясы өзгерісі болуы мүмкін.

Тепе-теңдік жай-күйінде қан плазмасындағы вемурафенибтің орташа (15 тәулікте пациенттердің 80 %-да қол жетеді) экспозициясының 24 сағат бойына тұрақтылығы сипатталады, бұл туралы таңертеңгі дозасын қабылдауға дейін және 2-4 сағаттан кейінгі қан плазмасындағы концентрациясының 1.13 тең орташа арақатынасы болуы айғақтайды. Ішу

арқылы қабылдағаннан кейін метастаздық меланомасы бар пациенттердегі сіңу жылдамдығының константасы 0.19 с^{-1} (жеке түр арасындағы ауытқушылығы 101 % құрады) құрайды.

Таралуы

Метастаздық меланомасы бар пациенттерде вемурафенибтің болжамды таралу көлемі 91 л құрайды (жеке түр арасындағы ауытқушылығы - 64.8 % құрады). Вемурафениб адамның қан плазмасы ақуыздарымен *in vitro* жоғары дәрежеде байланысуымен сияпталады (99 %-дан астам).

Метаболизмі

^{14}C -радиоактивті таңбаланған вемурафенибті бір рет қабылдағаннан кейінгі материалдық теңгерімнің зерттеулері барысында вемурафениб пен оның метаболиттерінің арақатынасы зерттелді. P450 (CYP) 3A4 цитохром изоферменті – вемурафениб метаболизміне *in vitro* қатысатын негізгі фермент. Сондай-ақ адамда да глюкуронды қышқылы бар конъюгация өнімдері және гликозилденуі өнімдері анықталған. Қан плазмасындағы препарат құрамы көбіне өзгермеген түрде болады (> 95 %). Метаболизмнің нәтижесінде плазмада түзілетін метаболиттердің төмен деңгейіне қарамастан, препараттың организмнен шығарылуындағы оның маңызын жоққа шығаруға болмайды.

Шығарылуы

Популяциялық талдау деректері бойынша метастаздық меланомасы бар пациенттерде вемурафенибтің болжамды клиренсі 29.3 л/күн құрады (жеке түр арасындағы ауытқушылығы 31.9 % құрады), вемурафенибтің жартылай шығарылу кезеңінің медианасы 51.6 сағат құрады (5-ші және 95-ші перцентиль арасындағы жеке дара мәнінің диапазоны 29.8–119.5 сағат құрады). Материалдық теңгерімнің зерттеулеріне сәйкес вемурафениб дозасының орташа 95 %-ы 18 күн ішінде шығарылады. Вемурафенибтің көп бөлігі (94 %) және оның метаболиттері өзгермеген түрде ішек арқылы, 1 %-дан азы бүйрек арқылы шығарылады. Препараттың өзгермеген түрде өтпен шығарылуы оның маңызды жолы болуы мүмкін. Алайда препараттың абсолютті биожетімділігі белгісіз болғандықтан, бауыр және бүйрек экскрециясының препарат клиренсіне әсерінің мәні сондай-ақ өзгермеген түрде бағалана алмайды. Вемурафениб *in vitro* Р-гликопротеин субстраты және тежегіші болып табылады.

Пациенттердің ерекше санаты

Егде жастағы пациенттер

Популяциялық фармакокинетикалық талдау нәтижелеріне сәйкес пациенттердің жасы вемурафенибтің фармакокинетикалық параметрлеріне статистикалық елеулі әсер етпейді.

Жынысы

Популяциялық фармакокинетикалық талдау нәтижесіне сәйкес препараттың ерлердегі болжамды клиренстің, әйелдермен салыстырғанда, 17 % жоғары, болжамды таралу көлемі – 48 %-ға жоғары. Бұл арада вемурафенибтің экспозициясындағы айырмашылықтар салыстырмалы түрде болымсыз, бұл пациенттің жынысына, дене салмағы индексіне немесе дене салмағына қарай

препарат дозасын түзету қажет еместігін көрсетеді.

Бүйрек функциясы бұзылуы бар пациенттер

Популяциялық фармакокинетикалық талдау нәтижесіне сәйкес бойынша метастаздық меланомасы бар пациенттердің деректерінде жеңіл және орташа дәрежедегі бүйрек жеткіліксіздігі (креатинин клиренсі >40 мл/мин) вемурафенибтің болжамды клиренсіне ықпалын тигізбейді. Клиникалық деректер және ауыр дәрежедегі бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттердің фармакокинетикасы бойынша деректері доза түзету қажеттігін анықтау үшін жеткіліксіз.

Бауыр функциясы бұзылуы бар пациенттер

Вемурафениб көбіне өтпен шығарылады. Популяциялық фармакокинетикалық талдау нәтижесіне сәйкес бойынша метастаздық меланомасы бар пациенттердің деректерінде аспаратаминотрансфераза (АСТ) және аланинаминотрансфераза (АЛТ) белсенділігінің қалыптың жоғарғы шегінен 3 есе асатын мәнге дейінгі жоғарылауы вемурафенибтің болжамды клиренсіне ықпалын тигізбейді. Клиникалық деректер және ауыр дәрежедегі бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттердің фармакокинетикасы бойынша деректер вемурафенибтің фармакокинетикасына метаболизмдік бұзылудың немесе бауырдың экскреторлық функциясы бұзылуының әсер етуін анықтау үшін деректер жеткіліксіз.

Балалар және жасөспірімдер жасындағы пациенттер

IIIС немесе IV BRAF V600 геніндегі позитивті мутациясы бар меланомалы 15 жастан 17 жасқа дейінгі алты жасөспірімдегі фармакокинетикасының шектеулі деректері вемурафенибтың жасөспірімдегі фармакокинетикасының сипаттамасы ересектердегі осындаймен ұқсастығын айғақтайды.

Фармакодинамикасы

Әсер ету механизмі және фармакодинамикалық қасиеттері

Вемурафениб BRAF генімен кодталатын (vraf murine sarcoma viral oncogene homolog B1) серин-треонин киназа тежегіші болып табылады.

BRAF геніндегі мутация нәтижесінде онкогендік BRAF ақуыздың конститутивтік белсенуі, және соның салдарынан өсу факторы болмағанда жасуша пролиферациясы жүреді. Жүргізілген биохимиялық зерттеулерге сәйкес вемурафениб 600 кодонда белсендіретін мутациясы бар BRAF-киназаның қуатты тежегіші болып табылады (1 кестені қараңыз).

1 кесте: BRAF-киназаның вемурафенибпен тежелуі

Киназа	Мутацияға V600 ⁽¹⁾ оң меланомаға қатысты болжамды жиілік	Тежегіш концентрациясы 50 (нМ)
BRAF ^{V600E}	87.3 %	10
BRAF ^{V600K}	7.9 %	7
BRAF ^{V600R}	1 %	9
BRAF ^{V600D}	< 0.1 %	7
BRAF ^{V600G}	< 0.1 %	8
BRAF ^{V600M}	< 0.1 %	7
BRAF ^{V600A}	< 0.1 %	14
BRAF ^{WT}	-	39

⁽¹⁾ Бағалау COSMIC база деректерінен 600 кодондағы BRAF мутациялары бар 16,403 меланома талдауы негізінде, 71-ші шығарылым (қараша 2014).

Тежеу әсері деректері мутацияланған BRAF V600 генін экспрессиялаушы меланоманың жетімді жасушалық желілеріндегі жасушадан тыс дабыл реттеуші киназаның фосфорлануы және жасушалық антипролиферация реакциясы барысында расталады. Жасушалар антипролиферациясының тесттерінде мутацияланған V600 (V600E, V600R, V600D және V600K желілері) қатысты жартылай ең жоғары тежеу концентрациясы (IC50) 0.016-дан 1.131 мкмоль дейін ауытқыды, бұл арада жабайы типті BRAF ген бар жасушалық желілеріне қатысты IC50, тиісінше, 12.06 және 14.32 мкмоль құрады.

BRAF мутациясы статусын анықтау

Зелбораф препаратын тағайындар алдында ісіктің BRAF V600 генінде мутация барын растау керек. Ісіктің статусы нақты уақыттағы масштабтағы ПЦР әдісімен анықталды (мутация болуының талдауы cobas 4800 BRAF V600 тест-жүйесі көмегімен). Cobas 4800 BRAF V600 тест-жүйесі Еуропалық өнім қауіпсіздігі бойынша одақтың талаптарына сәйкес және формалинмен бекітілген және парафиннен құйылған (FFPE) ісік тінінен бөлінетін ДНҚ мутациясының статусын бағалау үшін пайдаланылады. Тест-жүйесінің BRAF V600E үлесі басым мутацияларына сезімталдығы жоғары (FFPE алынған ДНҚ-дан жабайы типті секвестрлену аясында V600E 5 %-дық секвестрленуге дейін). Ретроспективті бірізділігінің талдауы тест-жүйе аз таралған V600E және V600K мутацияларға сезімталдығы төменірек болатынын көрсетті. Клиникаға дейінгі және клиникалық зерттеулерде (n=920) тест-жүйе cobas 4800 BRAF V600 көмегімен секвестрлену әдісімен (Сэнгер әдісі және 454-секвестрлену) мутацияларға қосымша талдау нәтижесі бойынша анықталған ісік тіндерінің үлгілерінің ешқайсысында жабайы тип BRAF гені анықталмаған.

Қолданылуы

– операция жасалмайтын немесе BRAF V600 мутациясымен метастаздық меланомасы бар ересек пациенттерді емдеу үшін монотерапияда

Қолдану тәсілі және дозалары

Препаратпен емдеу ісікке қарсы дәрілік заттар қолдану тәжірибесі бар дәрігер бақылауында жүргізілуі тиіс.

Зелбораф препаратын тағайындар алдында валидацияланған тест арқылы ісіктің BRAF V600 гендегі мутациясы болуын растап алу керек.

Дозалау

Ұсынылатын доза 960 мг (240 мг 4 таблетка) тәулігіне 2 рет (1,920 мг мөлшерде жалпы тәуліктік дозасына баламалы) құрайды. Зелборафты ас қабылдауға байланыссыз ішуге болады, алайда екі дозаны да ашқарынға ұзақ қабылдаудан аулақ болу керек.

Қолдану тәсілі

Таблеткаларды сумен ішіп, бүтіндей жұту қажет. Таблеткаларды шайнауға немесе ұсақтауға болмайды.

Емдеу ұзақтығы

Емдеу ауру үдегенше немесе көтере алмайтын уыттылық дамығанша жалғастырылады.

Дозаны өткізіп алу

Егер кезекті дозаны өткізіп алған жағдайда оны күніне екі рет қабылданатын режимді ұстап тұру үшін кешірек қабылдауға болады, алайда өткізіп алған дозаны қабылдау мен келесі дозаны қабылдау аралығы 4 сағаттан кем болмауы тиіс. Препараттың екі дозасын бір мезгілде қабылдауға болмайды.

Құсу

Зелбораф препаратын қабылдағаннан кейін құсқан жағдайда пациенттің қосымша доза қабылдауына болмайды, ал одан әрі қарай емдеуді әдеттегі режимде жалғастырған жөн.

Дозаны түзету

Жүрек жиырылуы жиілігіне (QTc) сәйкес түзетілген жағымсыз реакциялар немесе QT аралығының ұзаруы пайда болуы доза азайту, Зелбораф препаратын қабылдауды уақытша үзіліс жасауды немесе тоқтатуды талап етуі мүмкін. Дозаны тәулігіне екі рет 480 мг-ден төмен азайту тәсілімен препарат дозасын түзету ұсынылмайды.

Жалпақ жасушалы тері карциномасы дамыған жағдайда емдеуді дозасын өзгертпей-ақ жалғастыру ұсынылады.

6 кесте: Жағымсыз реакцияларының ауырлық дәрежесіне негізделген доза өзгерісінің сызбасы

(СТС-АЕ) ^(a) ауырлығының дәрежесі	Дозаларының ұсынылған өзгерістері
1 дәрежесі немесе 2 дәрежесі (жағымды)	960 мг дозада тәулігіне 2 рет емді жалғастыру
2 дәрежесі (жағымсыз) немесе 3 дәрежесі	
2 немесе 3-ші дәрежедегі жағымсыз реакциясының алғашқы көрінісі	Жағымсыз құбылыстарының ауырлық дәрежесі 0 – 1 дейін төмендегенше препарат қабылдауды тоқтату. Емді тәулігіне 2 рет 720 мг дозада

(СТС-АЕ) ^(а) ауырлығының дәрежесі	Дозаларының ұсынылған өзгерістері
	жаңғырту (немесе егер доза төмендеп кеткен болса, тәулігіне 2 рет 480 мг).
Ауырлығы 2 немесе 3-ші дәрежедегі кез келген жағымсыз құбылыстарының екінші көрінісі немесе емдеуді тоқтатқаннан кейінгі олардың сақталуы	Жағымсыз құбылыстарының ауырлық дәрежесі 0 – 1 дейін төмендегенше препарат қабылдауды тоқтату. Емді тәулігіне 2 рет 480 мг дозада жаңғырту (немесе егер доза тәулігіне 2 рет 480 мг дейін төмендеп кеткен болса емді біржола тоқтату).
Ауырлығы 2 немесе 3-ші дәрежедегі кез келген жағымсыз құбылыстарының үшінші көрінісі немесе дозаны 2-ші азайтқаннан кейінгі олардың сақталуы.	Препарат қабылдауды тоқтату
4 дәрежесі	
4-ші дәрежедегі кез келген жағымсыз құбылыстарының бірінші көрінісі	0 – 1 дейінгі жағымсыз құбылыстарының ауырлық дәрежесі азайғанға дейін препарат қабылдауды үзіліс жасау немесе қабылдауды тоқтату. Тәулігіне 2 рет 480 мг мөлшердегі дозада қабылдауды жаңғырту (немесе, егер доза тәулігіне 2 рет 480 мг төмендеп кеткен болса, препарат қабылдауды тоқтату).
4-ші дәрежедегі кез келген жағымсыз құбылыстарының екінші көрінісі немесе дозаны алғаш азайтудан кейінгі олардың сақталуы.	Препарат қабылдауды тоқтату

^(а) Жиілігі көбірек жағымсыз құбылыстардың ауырлық дәрежесінің критерийлерін бағалау негізіндегі клиникалық жағымсыз реакциялардың ауырлық дәрежесі v 4.0 (СТС-АЕ).

Түзетілген QTc аралығының ұзаруы бұрын емнен өткен метастаздық меланомасы бар пациенттерде анықталды. QT аралығының ұзаруы мониторингтеудің спецификалық тәсілін талап етуі мүмкін

7 кесте: QT аралығының ұзару дәрежесіне қарай дозалар өзгерісінің графигі

Түзетілген QT аралығының мәні	Дозаның ұсынылатын өзгерісі
Ем басталғанға дейін QTc > 500 мс	Препарат қабылдау ұсынылмайды
QTc > 500 мс препарат қабылдауды бастар алдында тіркелген бастапқы мәнінен айырмашылығы 60 мс астам	Препарат қабылдауды тоқтату
Емделу кезінде бірінші анықталған QTc > 500 мс, препарат қабылдауды бастар алдында тіркелген QTc бастапқы мәнінен айырмашылығы 60 мс және одан аз	QTc аралығы 500 мс-ден төмен қысқарғанша препарат қабылдауды уақытша үзу. Қабылдауды тәулігіне 2 рет 720 мг дозада жаңғырту (немесе, егер доза азайтылған болса, тәулігіне 2 рет 480 мг).
Емделу кезінде екінші анықталған QTc > 500 мс, препарат қабылдауды бастар	QTc аралығы 500 мс-ден төмендегенше препарат қабылдауды уақытша үзу.

Түзетілген QT аралығының мәні	Дозаның ұсынылатын өзгерісі
алдында тіркелген QTc бастапқы мәнінен айырмашылығы 60 мс және одан аз	Қабылдауды тәулігіне 2 рет 480 мг дозада жаңғырту (немесе емдеуді мүлде тоқтату, егер доза тәулігіне 2 рет 480 мг дейін азайтылған болса).
Емделу кезінде түзетілген аралығы > 500 мс анықталған үшінші жағдай және емдеу басталғанға дейінгі мәнінен өзгеруі < 60 мс қалды	Препарат қабылдауды тоқтату

Пациенттердің ерекше қауымдары

Егде жастағы пациенттер

65 жастан асқан пациенттерге дозаны түзету қажет емес.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттерге қатысты шектеулі деректер бар. Бүйрек жеткіліксіздігі ауыр пациенттерде препарат экспозициясы жоғарылауы қаупін жоққа шығаруға болмайды. Бүйрек жеткіліксіздігі ауыр пациенттер мұқият бақылауда болуы тиіс.

Бауыр функциясының бұзылуы

Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттерге қатысты шектеулі ғана деректер бар. Вемурафенибтің шығарылуы бауыр арқылы жүретіндіктен, ауырлығы орташадан ауыр дәрежеге дейінгі бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде препарат экспозициясы жоғарылауы мүмкін, сондықтан бұндай пациенттер тиянақты бақылауда болуы тиіс.

Балалар популяциясы

Балалар мен жасөспірімдердегі (18 жасқа дейінгі жаста) препарат қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған.

Еуропалық емес нәсіл пациенттері

Еуропалық емес нәсіл пациенттеріндегі Зелбораф препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған.

Жағымсыз әсерлері

Қауіпсіздік бейінінің қысқаша сипаттамасы

Вемурафенибке байланысты хабарланған препаратқа ең жиі байқалған жағымсыз реакцияларға (ЖР) (> 30 %) артралгия, қажу, бөртпе, фотосезімталдық реакциялары, жүрек айну, алопеция және прурит жатады. Жалпақ жасушалы тері карциномасының жағдайлары өте жиі хабарланды, емі әдетте хирургиялық болды.

Сәулелі ем әсерінің күшеюі

Маркетингтен кейінгі кезеңде қайталанған сәуле күйігінің және сәулелі емге жоғары сезімталдығы дамуының жағдайлары туралы хабарланған. Бұл жағымсыз реакциялардың даму жиілігі сәулеленудің дозалары туралы, өздігінен болған есептерде жүйелі негізде препарат қауіпсіздігі туралы ақпараттарды қоса, сәулелі ем туралы ақпараттар болмауынан белгісіз.

Жағымсыз реакцияларының қысқаша сипаттамасы

Меланомасы бар пациенттерде бақыланған жағымсыз реакциялар жүйе-ағза

класы, пайда болу жиілігі және ауырлық дәрежесі бойынша Медициналық нормативтік-құқық қызметінің сөздігіне (MedDRA) сәйкес жіктелген және төменде тізбеленген. Жағымсыз реакциялар олардың бақылану жиілігі бойынша келесі санаттарға бөлінген: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100 - < 1/10$ дейін), жиі емес ($\geq 1/1,000 - < 1/100$ дейін), сирек ($\geq 1/10,000 - < 1/1000$ дейін), өте сирек ($< 1/10,000$).

Жағымсыз реакциялар дамуының жиілігі бойынша топтау аясында ауырлық дәрежесі азаюы тәртібімен берілген және Ұлттық обыр институтының (NCI-CTCAE v 4.0) ұыттылығының жалпы критерийлеріне сәйкес топтастырылған.

8 кесте: Вемурафениб қабылдаған пациенттерде дамыған қолайсыз реакциялар

Жүйелік-ағзалық класс	<u>Өте жиі</u>	<u>Жиі</u>	<u>Жиі емес</u>	<u>Сирек</u>
Инфекциялық және паразиттік аурулар		Фолликулит		
Қатерсіз, қатерлі және анықталмаған жаңа түзілімдер (кисталар мен полиптерді қоса)	Жалпақ жасушалы тері обыры ^(d) , себореялық кератоз, тері папилломасы	Базальді-жасушалы эпителиома, алғашқы меланома ⁽³⁾	Теріде орналаспаған жалпақ жасушалы обыр ⁽¹⁾⁽³⁾	Созылмалы миеломоноцитарлы лейкемия ⁽²⁾⁽⁴⁾ , ұйқы безінің аденокарциномасы ⁽⁵⁾
Қан тамыры және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар			Нейтропения	
Зат алмасуы және тамақтану тарапынан бұзылулар	Тәбеттің артуы			
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	Бас ауыру, дисгевзия	Бет жүйкесінің салдануы, бас ауыру	Шеткері нейропатия	
Көру мүшесі тарапынан бұзылулар		Увеит	Торқабық веналарының окклюзиясы	
Тамырлар тарапынан бұзылулар			Васкулит	
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы және көкірек ортасы ағзалары тарапынан бұзылулар	Жөтел			
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар	Диарея, құсу, жүрек айну, іш қатулар		Панкреатит ⁽²⁾	
Бауыр және өт шығару жолдары			Бауыр зақымдануы	

<i>Жүйелік-ағзалық класс</i>	<i>Өте жиі</i>	<i>Жиі</i>	<i>Жиі емес</i>	<i>Сирек</i>
тарапынан бұзылулар			(1)(2)(g)	
Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар	Фотосезімталдық реакциялары, кәрілік кератозы, бөртпе, макулопапулөз-ді бөрту, папулөзді бөрту, қышыну, гиперкератоз, эритема, алопеция, терінің құрғауы, күн сәулесінен күйік шалу	Алақан-табан эритродизестезиясы синдромы, түйінді эритема, түкті кератоз	Уытты эпидермалық некролиз ^(e) , Стивенс–Джонсон синдромы ^(f)	Эозинофилиясы бар және жүйелі білінетін дәрілік реакциялар ⁽¹⁾⁽²⁾
Қаңқа-бұлшықет және дәнекер тін тарапынан бұзылулар	Артралгия, миалгия, аяқ-қолдың ауыруы, қаңқа-бұлшықет ауыруы, арқаның ауыруы	Артрит, Дюпюитрен контрактурасы ⁽¹⁾⁽²⁾	Табан-фасциальді фиброматоз ⁽¹⁾⁽²⁾	
Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар				Жедел интерстициальді нефрит ^{(1)(2)(h)} , жедел тубулярлы некроз ^{(1)(2)(h)}
Жалпы бұзылыстар және енгізген жердегі ауырулар	Қажу, қызба, шеткері ісінулер, астения			
Талдаулардағы ауытқулар	Гаммаглутаминтрансфераза деңгейінің жоғарылауы ^(c)	Аланинаминотрансфераза деңгейінің жоғарылауы ^(c) , билирубин деңгейінің жоғарылауы ^(c) , дене салмағының азаюы, QT аралығының ұзаруы, қанда	Аспартатаминотрансфераза деңгейінің жоғарылауы ^(c)	

<u>Жүйелік-ағзалық класс</u>	<u>Өте жиі</u>	<u>Жиі</u>	<u>Жиі емес</u>	<u>Сирек</u>
		креатинин деңгейі төмендеуі ^{(1)(2)(h)}		

(1) Барлық жүргізілген зерттеулердегі қауіпсіздік бойынша есептерде хабарланған жағдайлар

(2) Маркетингтен кейінгі кезеңдегі әртүрлі дереккөздерде хабарланған жағдайлар

(3) Дәрілік зат пен жағымсыз реакция арасында себеп-салдарлы байланыс болуы мүмкін

(4) Бұрыннан бар НРАС мутациясы бар созылмалы миеломоноцитарлық лейкоздың үдеуі

(5) Бұрыннан бар КРАС гендегі мутациясы бар ұйқы безінің аденокарциномасы үдеуі

Жекелеген жағымсыз реакциялар сипаттамасы

Бауыр ферменттері деңгейінің жоғарылауы^(c)

Бауыр ферменттері деңгейінің жоғарылауы жағдайлары хабарланған (қалыпты көрсеткіштен 3 немесе 4 дәрежеге дейін ауытқуы):

- өте жиі: гаммаглутаминтрансфераза
- жиі: аланинаминотрансфераза, сілтілік фосфатаза, билирубин
- жиі емес: аспартатаминотрансфераза

Аланинаминотрансфераза, сілтілік фосфатаза немесе билирубин деңгейінің 4 дәрежеге дейін жоғарылауының жағдайлары бақыланбады.

Бауыр функциясының бұзылуы^(g)

Дәрігерлер мен ғалымдардың халықаралық сараптау тобы әзірлеген зертханалық параметрлер ауытқуы бойынша бауырдың зақымдануын сипаттайтын бауырдың дәрі-дәрмектік зақымдану критерийлері:

- АЛТ деңгейі ҚЖШ (қалыптың жоғарғы шегі) 5 және одан да көп есе жоғарылаған
- СФ деңгейі ҚЖШ 2 немесе одан да көп есе жоғарылаған (СФ жоғарылауының басқа себептерін қоспағанда)
- АЛТ деңгейі ҚЖШ 3 және одан да көп есе жоғарылаған сонымен бір мезгілде билирубин концентрациясында ҚЖШ 2-ден де көп есе жоғарылаған

Жалпақ жасушалы обыр^(d) (ЖЖО)

Вемурафениб қабылдау кезеңінде жалпақ жасушалы обырдың даму жағдайлары жөнінде хабарламалар бар. Вемурафениб қабылдаған пациенттерде ЖЖО дамыған жағдайлар саны шамамен 20 % құрады. Ісіктердің көбі жалпақ жасушалы карциноманың қосалқы типі болып табылатын кератоакантома немесе аралас кератоакантома (52 %) ретінде жіктелді. «Бөгде» текте жіктелген көптеген ісіктері (43 %) терінің қатерсіз зақымданулары (мысалы, қарапайым сүйелдер, кәрілік кератоз, қатерсіз кератоз, киста/қатерсіз киста) түрінде жіктелді. ЖЖО әдетте емдеудің ерте сатысында дамыды, алғаш білінуге дейінгі орташа уақыты 7-8 апта аралығын құрады. Пациенттердің 33 %-да оқиғалар арасында 6 апта уақыт медианасы бар бір реттен көп ЖЖО дамыды. Емі негізінен хирургиялық болды және пациенттер әдетте дозаны өзгертпей-ақ емдеуді жалғастырды.

Теріде орналаспаған жалпақ жасушалы обыр

Вемурафениб алған пациенттердегі теріде орналаспаған жалпақ жасушалы обыр жағдайлары туралы хабарланды.

Жаңа алғашқы меланома

Жаңа алғашқы меланома туралы хабарланды.

Хирургиялық ем жасалды және пациенттер дозаны өзгертпей-ақ емдеуді жалғастырды.

Радиациялық уыттылық күшеюі

Терінің сәулелі зақымдануы, қайталанған сәулелі күйе жағдайы; радиациялық пневмонит, радиациялық эзофагит, радиациялық проктит, радиациялық гепатит, цистит және радиациялық некроз жағдайлары тіркелген.

Жоғары сезімталдық реакциялары^(e)

Вемурафениб қабылдауда жоғары сезімталдықтың ауыр реакциялары, соның ішінде, анафилаксия реакциялары бақыланды. Жоғары сезімталдықтың ауыр реакциялары, соның ішінде Стивенс-Джонсон синдромын, жайылған бөртпені, эритема немесе гипотензияны қамтиды. Осыған ұқсас реакциялар дамығанда вемурафенибпен емдеуді тоқтату керек.

Тері реакциялары^(f)

Тері жабындары тарапынан ауыр реакциялар дамығаны туралы мәлімделген, соның ішінде Стивенс-Джонсон синдромы және уытты эпидермалық некролиз дамыған сирек жағдайлар хабарланған. Ауыр тері реакциялары дамығанда вемурафенибпен емдеуді тоқтату керек.

QT аралығының ұзаруы

Вемурафенибті тәулігіне екі рет 960 мг дозада қабылдаған 132 пациенттің ЭКГ деректерін талдау QT аралығының ұзаруы мен вемурафениб экспозициясы арасындағы байланысты көрсетті. QTс орташа мәні емдеудің алғашқы айынан соң 12-15 мс аралығындағы диапазонда тұрақты күйде қалды. Емнің алғашқы алты айы бойы QTс ұзарғаны бақыланды (орташа мәнінің көбірегі 15.1 мс құрады; жоғарысы 95 % СА: 17.7 мс) (n = 90 пациент). Емделу кезінде екі пациентте (1.5 %) түзетілген QT аралығының > 500 мс (жалпы уыттылық критерийлерінің 3 шкала дәрежесі) абсолютті мәндері тіркелген, және тек бір пациентте ғана (0.8 %)

түзетілген QT аралығының бастапқы деңгейден > 60 мс ауытқуы анықталған.

Жедел бүйрек жеткіліксіздігі^(h)

Креатинин деңгейі жоғарылауынан жедел интерстициальді нефритке дейін және жедел тубулярлық некрозға дейін дамыған жедел бүйрек жеткіліксіздігінің туындау жағдайлары туралы хабарланды. Кейбір жағдайлар дегидратация аясында болды. Көп жағдайларда креатинин концентрациясы жоғарылауы қалыптыдан (> 1-1,5 x ҚЖШ) орташа дәрежеге дейін (> 1,5- 3 x ҚЖШ) қайтымды болды.

9 кесте: Креатинин деңгейінің тербелістері

	Вемурафениб (%)	Дакарбазин (%)
Бастапқы мәннен кез келгенге дейінгі 1 және одан жоғары дәрежедегі өзгерістер	27.9	6.1

Бастапқы мәннен 3 дәрежедегі немесе одан жоғарыға дейінгі 1 және одан жоғары дәрежедегі өзгерістер	1.2	1.1
3 дәрежеге дейін	0.3	0.4
4 дәрежеге дейін	0.9	0.8

10 кесте: Жедел бүйрек жеткіліксіздігі жағдайлары

	Вемурафениб (%)	Дакарбазин (%)
Жедел бүйрек жеткіліксіздігі жағдайы*	10.0	1.4
Дегидратацияға байланысты жедел бүйрек жеткіліксіздігі жағдайы	5.5	1.0
Жедел бүйрек жеткіліксіздігіндегі модификацияланған доза	2.1	0

Препараттың екеуін де алған пациенттердің жалпы санының пайыздық арақатынасы туралы ақпарат келтірілген.

*Жедел бүйрек жеткіліксіздігін, бүйрек функциясының бұзылуын және жедел бүйрек жеткіліксіздігіне тән зертханалық өзгерістерді қоса.

Ерекше санатты пациенттер

Егде жастағы пациенттер

Егде жастағы пациенттерде (65 жаста және одан үлкен жаста) жағымсыз реакциялар, оның ішінде жалпақ жасушалы тері обыры, тәбеттің жойылуы және жүрек тарапынан бұзылуларының даму ықтималдығы көбірек.

Жынысы

Бөртпе, артралгия және фотосезімталдық түріндегі 3 дәрежедегі жағымсыз реакциялар әйел пациенттерде ерлердегіден жиірек болды.

Педиатрияда қолданылуы

Балалар мен жасөспірімдердегі вемурафениб қауіпсіздігі анықталмаған.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- препараттың белсенді затына немесе кез келген басқа компонентіне аса жоғары сезімталдық
- ауыр бүйрек жеткіліксіздігі
- 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдерге
- жүктілік және лактация кезеңі

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Вемурафенибтің CYP субстраттарына ықпалы

Вемурафениб CYP1A2 орташа тежегіші болып табылады. 960 мг дозаны тәулігіне екі рет қайталап қабылдау тизанидиннің (CYP1A2 изоферментінің субстраты) C_{max} және AUC_{inf} 2 мг дозада бір рет қолданылатын, тиісінше 4.2 және 4.7 есе жоғарылауына әкеледі. 15 күн бойына вемурафенибпен бірге қолдану кофеиннің бір реттік дозасының экспозициясын орташа алғанда 2.6 есе (ең жоғары 10 есе) арттыратыны анықталды. Вемурафениб көбіне CYP1A2 изоферменті (агомелатин, алосетрон, дулоксетин, мелатонин,

рамелтеон, такрин, тизанидин, теофиллин) қатысуымен метаболизденетін заттардың экспозициясын жоғарылатуы мүмкін, бұл арада клиникалық көрсетілімдер болғанда доза түзетілуі талап етілуі мүмкін.

15 күн бойына вемурафенибтың дозасын қайталап қабылдаудан кейін мидазоламның бір реттік дозасын бірге қабылдағанда CYP3A4 индукциялануы анықталды, соның нәтижесінде плазмадағы мидазолам концентрациясының 39 %-ға төмендеуіне (ең жоғары 80 %-ға дейін) әкелді. Вемурафениб көбінесе CYP3A4 қатысуымен метаболизденетін плазмадағы заттардың концентрациясын арттыруы мүмкін. Осы негізде CYP3A4 қатысуымен метаболизмге ұшырайтын ұрықтануға қарсы дәрілердің тиімділігі вемурафенибпен бір мезгілде қабылдағанда төмендеуі мүмкін. Клиникалық көрсетілімдер болғанда емдік диапазоны тар CYP3A4 субстрат-препараттардың дозасын түзету қажеттігін қарастыру керек.

Вемурафениб *in vitro* зерттеулерінде 10 мкМ концентрациясында CYP2B6 изоферментінің әлсіз тежелуін туындатты. Вемурафенибтің пациенттер қанында 100 мкМ тепе-теңдік концентрациясына (шамамен 50 мкг/мл) жетуінде оларды бір мезгілде қолданғанда бупропион сияқты CYP2B6 изоферменті субстраттары құрамын азайтатыны белгісіз.

Вемурафениб және варфаринді (CYP2C9 изоферменті субстраты) бір мезгілде қолдану соңғысының AUC 18 %-ға ұлғаюына әкелуі мүмкін. Егер вемурафениб варфаринмен бір мезгілде пайдаланылса сақтық таныту керек.

In vitro зерттеулері барысында вемурафенибтің CYP2C8 изоферментінің орташа тежегіші болып табылатыны көрсетілген. Бұл бақылаудың мәні адам үшін белгісіз, алайда бірге қолданғанда CYP2C8 изоферментінің субстратына клиникалық елеулі әсерінің қаупі жоққа шығарылмайды.

Вемурафенибтің ұзаққа созылатын жартылай шығарылу кезеңінің салдарынан бір мезгілде қабылданатын препаратқа қатысты толық тежеу әсері вемурафенибпен емдеу басталған сәттен сегіз сағатқа дейін бақыланбауы мүмкін. Вемурафенибпен емдеу тоқтатылғаннан кейін одан кейінгі ем аясында қабылданатын препараттармен өзара әрекеттесулерін болдырмау мақсатында 8 күндік «шаю» кезеңі талап етілуі мүмкін.

Сәулемен емдеу

Вемурафениб алатын пациенттерде сәулемен емдеудің уытты әсерінің күшеюі бақыланды. Көп жағдайларда пациенттер сәулемен емдеуді ≥ 2 Гр/тәулік (гипофракциялық режим) режимінде алды.

Вемурафенибтің заттар тасымалына жауап беретін жүйелерге ықпалы

In vitro зерттеулері барысында вемурафенибтің Р-гликопротеин тежегіші және BCRP (breast cancer resistance protein, сүт безі обырының төзімділік ақуыз) болып табылатыны көрсетілді.

Дигоксинмен (Р-гликопротеин субстрат-препараты) дәрілік өзара әрекеттесулерін зерттеу, вемурафенибтің көп реттік пероральді дозаларын пайдаланғанда (күніне 2 рет 960 мг) дигоксиннің бір реттік пероральді дозасының экспозициясы ұлғайғаны (дигоксиннің жалпы жүйелік экспозициясы артуы (AUC_{last}) және C_{max} тиісінше 1.8 және 1.5 есе артуы) анықталды. Вемурафенибді және Р-гликопротеин субстраттарын (мысалы,

алискирен, амбризентан, колхицин, дабигатран этексилаты, дигоксин, эверолимус, фексофенадин, лапатиниб, маравирок, нилотиниб, позаконазол, ранолазин, сиролимус, ситаглиптин, талинолол, топотекан) бір мезгілде қолданғанда сақ болу керек және клиникалық көрсетілімдер болғанда бұл препараттардың дозасын тиісінше түзету керек. Вемурафенибті және емдік диапазоны тар Р-гликопротеин субстраттарын (дигоксин, дабигатрана этексилат, алискирен) бір мезгілде тағайындағанда сақ болу керек.

Вемурафенибтің BCRP субстраттарына ықпалы белгісіз. BCRP субстрат-препараттарының (метотрексат, митоксантрон, розувастатин) экспозициясы артуына болжамды әсерін жоққа шығаруға болмайды.

Вемурафенибтің басқа тасымалдау жүйелеріне потенциалды әсері белгісіз.

Қатарлас препараттардың вемурафенибке ықпалы

In vitro зерттеулері вемурафенибтің CYP3A4 қатысуымен метаболизденетінін және глюкурондануын көрсетеді. Билиарлы бөлінісі препаратты организмнен шығарудың тағы бір маңызды жолы болып табылады. Вемурафениб концентрациясына CYP3A4 күшті индукторларының немесе тежегіштерінің әсерін және/немесе тасымалдағыш ақуыз белсенділігін көрсететін клиникалық деректер қолда жоқ. Вемурафенибті CYP3A4 күшті тежегіштерімен, глюкуронданумен және/немесе тасымалдағыш ақуыздармен (ритонавир, саквинавир, телитромицин, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, нефазодон, атазанавир) бір мезгілде қолданғанда сақтану керек. Вемурафенибті 960 мг бір реттік дозада рифампицинмен бір мезгілде қабылдау қан плазмасындағы вемурафениб концентрациясының 40 %-ға және AUC_{last} (рифампицинмен/онсыз) 0.61 (90 % СА: 0.48-0.78) төмендеуіне әкеледі.

Р-гликопротеин, глюкурондану және/немесе CYP3A4 күшті тежегіштерімен (рифампицин, рифабутин, карбамазепин, фенитоин немесе шілтер жапырақты шайқурай препараттары) бір мезгілде қолдану вемурафениб экспозициясының болжамды төмендеуіне әкелуі мүмкін, сондықтан бір мезгілде қолданудан аулақ болу керек.

In vitro зерттеулері вемурафенибтің Р-гликопротеин және BCRP эффлюксті тасымалдағыштарының субстраты болып табылатындығын көрсетті. Р-гликопротеин және BCRP тежегіштері мен индукторларының вемурафениб концентрациясына әсері белгісіз болып қалып отыр. Вемурафениб фармакокинетикасының Р-гликопротеинге (верапамил, циклоспорин, ритонавир, хинидин, итраконазол) және BCRP (циклоспорин, гефитиниб) ықпал ететін дәрілік препараттар әсерімен өзгеруі мүмкіндігін жоққа шығаруға болмайды.

Қазіргі сәтте вемурафенибтің басқа тасымалдағыш ақуыздарға тән субстрат болуы да белгісіз.

Айрықша нұсқаулар

Зелбораф препаратын тағайындар алдында валидацияланған тест арқылы ісіктің BRAF V600 гендегі мутациясы барын растау керек. V600E және V600K айырмашылығы бар, BRAF генінің V600E сирек мутациялы ісіктері

бар пациенттерге қатысты Зелбораф препаратының тиімділігі мен қауіпсіздігі түпкілікті анықталмаған. Зелбораф препаратын жабайы типті BRAF экспрессиялайтын қатерлі меланомасы бар пациенттерге қолдануға болмайды.

Аса жоғары сезімталдық реакциялары

Зелбораф препаратын қабылдағанда бірқатар жағдайларда аса жоғары сезімталдықтың ауыр реакциялары, соның ішінде анафилаксия жағдайлары туралы хабарланды. Аса жоғары сезімталдықтың ауыр реакцияларына Стивенс-Джонсон синдромы, жайылған бөртпе, эритема немесе артериялық гипотензия қосылуы мүмкін. Аса жоғары сезімталдықтың ауыр реакциялары дамығанда Зелбораф препаратын одан әрі қабылдауды тоқтату керек.

Дерматологиялық реакциялар

Зелбораф препаратын қабылдағанда Стивенс-Джонсон синдромының және уытты эпидермальді некролиздің сирек жағдайларын қоса, ауыр дерматологиялық реакциялар туралы хабарланды. Зелбораф препаратын қолдану аясында эозинофилиясы бар және жүйелік симптомдары (DRESS синдромы) бар дәрілік бөртпелер пайда болу жағдайлары тіркелді. Ауыр дерматологиялық реакциялар дамыған жағдайда Зелбораф препаратын одан әрі қабылдауды тоқтату керек.

Сәулемен емдеу әсерінің күшеюі

Препарат қолданғанға дейін, қолдану кезінде немесе одан кейін сәулемен ем алған пациенттерде сәулемен емге және сәулелі дерматитке жоғары сезімталдық жағдайлары анықталды. Осыған ұқсас жағдайлардың көбінде тері тарапынан бұзылулар болды, бірақ висцеральді ағзалардың зақымдануының кейбір жағдайлары өліммен аяқталған. Зелбораф препаратын бір мезгілде немесе сәулемен емдеуді бірізді қолданғанда сәк болу керек.

QT аралығының ұзаруы

Зелбораф препаратын қолданғанда вемурафенибтің экспозициясына пропорционалды QT аралығының ұзаруы бақыланды. QT аралығының ұзаруы қарыншалық аритмия туындау қаупінің артуына, «пируэт» типті қарыншалық тахикардияны қоса әкелуі мүмкін. Су-электролиттік теңгерімі бұзылуы түзетуге келмейтін (оның ішінде магний теңгерімі), QT аралығының ұзару синдромы бар пациенттерге, сондай-ақ QT аралығын ұзартуға ықпал етеін дәрілік препараттар қабылдайтын пациенттерге Зелбораф препаратын қолдану ұсынылмайды.

ЭКГ және су-электролиттік теңгерімін (оның ішінде магний теңгерімі) препаратты қабылдауды бастар алдында, емді бастағаннан кейін бір айдан соң және Зелбораф препаратының дозасын өзгерткеннен кейін орындау керек. Одан әрі қарай ЭКГ тіркеу және электролиттер құрамын анықтауды препарат қабылдаудың алғашқы 3 айында ай сайын, одан кейін әр 3 ай сайын немесе көбіне клиникалық симптомдар болғанда жүргізу ұсынылады. Егер QTc аралығы > 500 мс болса Зелбораф препаратын қабылдауды бастау ұсынылмайды. Егер ем уақытында QTc аралығы 500 мс астамды құраса, Зелбораф препаратын қабылдауда уақытша үзіліс жасау керек, су-

электролиттік теңгерімі бұзылуын жою керек (оның ішінде магний теңгерімі) және QT аралығының ұзару қаупі факторын (мысалы, созылмалы жүрек жеткіліксіздігі, брадиаритмия) түзетуге қол жеткізу керек. QTc аралығы 500 мс азды құрайтын мәнге дейін азайғаннан кейін препарат қабылдауды 7 кестеде сипатталғандай төменірек дозада жаңғырту керек. Егер түзетуден кейін QTc аралығының мәні қатарлас қауіп факторы > 500 мс құраса және препарат қабылдауды бастар алдындағы тіркелген бастапқы мәнненен 60 мс астам айырмасы бар болса, Зелбораф препаратын қабылдауды тоқтату керек.

Офтальмологиялық реакциялар

Зелбораф препаратын қабылдағанда увеит (оның ішінде ирит) және торқабық веналарының окклюзиясымен, күрделі офтальмологиялық реакциялар тіркелді. Емдеуші дәрігерге офтальмологиялық реакциялар дамуына пациентті ұдайы бақылау ұсынылады.

Терінің жалпақ жасушалы карциномасы (ТЖЖК)

Зелбораф препаратын қабылдаған пациенттерде терінің жалпақ жасушалы карциномасы дамуы жағдайы сипатталған, соның ішінде, кератоакантома және аралас кератоакантома ретінде жіктелген жағдайлар жөнінде хабарламалар бар. Бүкіл пациенттерге препаратты қабылдауды бастар алдында дерматологтан зерттеулер өту ұсынылады. Күдік тудыратын кез келген тері зақымдары туындағанда оларды сылып алып, гистологиялық талдау жасау керек және медициналық көмектің жергілікті стандарттарына сай емделуі тиіс. Пациентте терінің жалпақ жасушалы карциномасы дамуында Зелбораф препаратымен емді доза түзетуінсіз жалғастыру ұсынылады. Дәрігер пациентті препаратпен емдеу кезінде ай сайын және емнен кейін 6 ай бойы немесе ісікке қарсы басқа емді бастағанға дейін пациентті тексеруді жүргізуі тиіс. Пациенттер қандай да бір тері өзгерістері білінуі туралы дәрігеріне хабар беруі қажет екені жөнінде ақпараттанған болуы тиіс.

Орналасуы басқа (теріде емес) жалпақ жасушалы карцинома

Зелбораф препаратын қабылдайтын пациенттерде орналасуы басқа жалпақ жасушалы карцинома даму жағдайлары тіркелген. Препаратты қабылдауды бастар алдында басты және мойынды тексеруді жүргізу керек, ол ең кемі ауыз қуысының шырышты қабығын көзбен көріп қараудан және лимфа түйіндерін саусақпен басып сипап тексеруден тұруы тиіс, бұл тексеруді препаратты қабылдау кезінде әр 3 ай сайын қайталау керек. Бұдан басқа препаратты қабылдауды бастар алдында кеуденің компьютерлік томографиясын орындау керек, препарат қабылдау кезінде бұл тексеруді әр 6 ай сайын қайталайды.

Препаратты қабылдауды бастар алдында және ем аяқталғанда немесе клиникалық симптомдары болғанда кіші жамбастың (әйелдерде) және тік ішектің зерттеуін жүргізу ұсынылады.

Зелбораф препаратымен ем қабылдауды тоқтатқаннан кейін орналасуы басқа жалпақ жасушалы карциноманы анықтау мақсатында зерттеуді 6 ай бойына және ісікке қарсы басқа ем бастағанға дейін жалғастыру керек. Анықталған патологиялық өзгерістерді клиникалық практикаға сәйкес жүргізу керек.

Алғашқы меланоманың жаңа ошағы

Зелбораф препаратын қолданғанда алғашқы меланоманың жаңа ошағы туындау жағдайлары тіркелді. Барлық жағдайларда ем хирургиялық болды және пациенттер доза түзетусіз ем жалғастырылды. Тері зақымдануына зерттеуді жалпақ жасушалы карцинома үшін жоғарыда келтірілген ұсыныстарға сәйкес жүргізу керек.

Басқа қатерлі жаңа түзілімдер

Әсер ету механизміне қарағанда вемурафениб RAS геніндегі мутациялармен астасқан қатерлі жаңа түзілімнің үдеуін туындатуы мүмкін.

Бұрын немесе қатарлас RAS геніндегі мутациялармен астасқан қатерлі жаңа түзілімдермен қатарлас өткерген пациенттерде препарат қолданудың болжамды қаупіне күтілетін пайдаға қатысты мәселені мұқият қарастыру талап етіледі.

Панкреатит

Зелбораф препаратымен ем уақытында панкреатит дамуының жағдайлары туралы хабарланды. Сипаттауға келмейтін іштің ауыруы зерттеу үшін себеп болуы тиіс (қан сарысуындағы амилаза және липаза деңгейі зерттеулерін қоса). Панкреатит эпизодынан кейін Зелбораф препаратымен емді жаңғыртқанда пациенттің жай-күйін мұқият бақылау керек.

Бауыр зақымдануы

Зелбораф препаратын қабылдағанда ауыр жағдайларды қоса, бауыр жеткіліксіздігі дамыған. Препаратты қабылдауды бастар алдында «бауыр» ферменттерінің белсенділігін (трансаминазалар және сілтілік фосфатаза), сондай-ақ билирубин концентрациясын бағалау керек. Препаратты қабылдау кезінде бұл параметрлерді әр ай сайын немесе одан жиі, клиникалық симптомдар туындаған жағдайда бақылау керек. Зертханалық параметрлердің патологиялық өзгерістері анықталғанда дозаны азайту, емдеуді уақытша үзіліс жасау немесе препарат қабылдауды тоқтату керек.

Бүйрек уыттануы

Зелбораф препаратын қабылдағанда бүйрек функциясы зақымдануы анықталды, сарысудағы креатинин деңгейі жедел интерстициальді нефриттен жедел тубулярлық некрозға дейін жоғарылауы анықталды. Ем бастар алдында, ем кезінде, сондай-ақ клиникалық көрсеткіштері болғанда қан сарысуындағы креатинин деңгейін мониторингтеу керек.

Бауыр жеткіліксіздігі

Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде бастапқы дозаны түзету қажет емес. Ауырлығы жеңіл дәрежедегі бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерді бауырда гипербилирубинемиясыз метастазалары болуы себепті жалпы нұсқауларға сай қадағалау керек. Ауырлығы орташадан ауыр дәрежеге дейінгі бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерге қатысты өте шектеулі ғана деректер қолда бар. Ауырлығы орташадан ауыр дәрежеге дейінгі бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде препарат экспозициясы жоғарылауы бақылануы мүмкін. Жиналуы мүмкіндігіне орай, әсіресе, емдеудің алғашқы бірнеше аптасынан кейін пациенттерді мұқият бақылау керек. Бұдан бөлек, емнің алғашқы 3 айы ішінде ЭКГ бақылауын жасау ұсынылады.

Бүйрек жеткіліксіздігі

Ауырлығы жеңілден орташа дәрежеге дейінгі бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде бастапқы дозаны түзету талап етілмейді. Ауырлық дәрежесі күрделі бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерге қатысты шектеулі ғана деректер бар. Зелбораф ауыр бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерге абайлап тағайындалу керек, ем уақытында мұндай пациенттер мұқият бақылауда болуы тиіс.

Фотосезімталдық

Зелбораф препаратын қабылдайтын пациенттерде ауырлығы жеңілден ауыр дәрежеге дейінгі фотосезімталдығы реакциясы тіркелген. Барлық пациенттерге Зелбораф препаратын қабылдайтын уақытта күн сәулесінің әсерінен сақтану керек. Препарат қабылдайтын пациенттерге ашық ауада болған кезде күннен қорғағыш киім кию керек және УКА бар күннен қорғайтын (А диапазонды ультракүлгін сәулелі) дәрі - және УКВ (В диапазонды ультракүлгін сәулелі) – фильтрлерді және күн сәулесінен қорғау үшін ерінге арналған бальзам (күннен қорғайтын фактор ≥ 30) пайдалану керек.

2 дәрежедегі және одан жоғары фотосезімталдық реакцияларында (жағымсыздығы) препарат дозасын өзгерту ұсынылады.

Дюпюитрен контрактурасы және табан-фасциальді фиброматоз

Зелбораф препаратын қолданғанда Дюпюитрен контрактурасы және табан-фасциальді фиброматоз дамыған жағдайлары туралы хабарланды.

Жағдайлардың көбінің ауырлығы жеңіл немесе орташа дәрежедегі болды, бірақ сондай-ақ Дюпюитрен контрактурасы дамуының ауыр жағдайлары анықталды. Дюпюитрен контрактурасы және табан-фасциальді фиброматоз дамығанда Зелбораф препаратының дозасын төмендету, үзіліс жасау немесе емді тоқтату керек.

Вемурафенибтың басқа дәрілік препараттарға әсері

Вемурафениб көбіне CYP1A2 изоферменті қатысуымен метаболизденетін дәрілік препараттар экспозициясын жоғарылатуы мүмкін, және көбіне CYP3A4 изоферменті, оның ішінде пероральді контрацептивтер қатысуымен метаболизденетін дәрілік препараттар экспозициясын төмендетуі мүмкін. Көбіне CYP1A2 және CYP3A4 изоферменттері қатысуымен метаболизденетін препараттар дозасын түзету керектігін препараттың емдік индексіне қарай Зелбораф препаратымен ем бастағанға дейін бағалау керек. Зелбораф препаратын және варфаринді бір мезгілде қолданғанда сақ болу керек және ХҚҚ ескеру керек. Вемурафениб қан плазмасында Р-гликопротеин субстраты препараттарының концентрациясын жоғарылатуы мүмкін. Зелбораф препаратын және емдік диапазоны тар Р-гликопротеин субстраттарымен (дигоксин, дабигатран этексилат, алискирен) бір мезгілде тағайындағанда сақ болу керек, сондай-ақ клиникалық көрсетілімдер болғанда бұл препараттардың дозасын тиісінше түзету керек.

Дәрілік препараттардың вемурафенибке әсері

Вемурафениб фармакокинетикалық параметрлеріне тежегіш немесе Р-гликопротеинге әсері болатын (мысалы, верапамил, кларитромицин,

циклоспорин, ритонавир, хинидин, дронедазон, амиодарон, итраконазол, ранолазин) препараттар әсер етуі мүмкін.

Мүмкін болғанша Зелбораф препаратымен бір мезгілде Р-гликопротеин, глюкоурондану, СУР3А4 изофермент қуатты индукторларымен (мысалы, рифампицинмен, рифабутинмен, карбамазепинмен, фенитоинмен, шілтер жапырақты шайқураймен) қолданудан аулақ болу керек. Зелбораф препаратының тиімділігін сақтау мақсатында индукциялайтын потенциалы аз препараттармен емнің баламалы нұсқаларын қарастыру керек.

Ипилимумабпен бір мезгілде қолдану

Ипилимумабты (3 мг/кг) және вемурафенибты (960 мг немесе 720 мг 2 раза в сутки) бір мезгілде қолданғанда трансаминаза (АЛТ/АСТ деңгейінің ҚЖШ 5 есе жоғары болуы) және билирубин (ҚЖШ 3 есе жоғары) деңгейінің асимптоматикалық жоғарылағаны бақыланды. Ипилимумабты және Зелбораф препаратын бір мезгілде қолдану ұсынылмайды.

Артық дозалануы

Спецификалық антидоты жоқ. Жағымсыз реакциялар дамығанда симптоматикалық ем тағайындалады. Артық дозаланғанына күдік болғанда емді кейінге қалдыру керек және демеуші ем жүргізу керек.

Шығарылу түрі және қаптамасы

8 таблеткадан алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға салады.

7 пішінді қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

Сақтау шарттары

Түпнұсқалық қаптамасында, құрғақ жерде, 30 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек.

Сақтау мерзімі

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші және қаптаушы

Делфарм Милано С.р.л., Сеграте, Италия

Тіркеу куәлігінің иесі

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Базель, Швейцария

Қазақстан Республикасының аумағында тұтынушылардан дәрілік

заттың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттың қауіпсіздігін тіркеуден кейінгі қадағалуға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта):

«Рош Қазақстан» ЖШС

A26A3D8, Алматы қ., Луганский к-сі, 137, «Керуен» бизнес орталығы

Тел.: +7 (727) 321 24 24

e-mail: kz.safety@roche.com, kz.quality@roche.com