

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Braftovi 50 mg kemény kapszula
Braftovi 75 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Braftovi 50 mg kemény kapszula
50 mg enkorafenibet tartalmaz kemény kapszulánként.

Braftovi 75 mg kemény kapszula
75 mg enkorafenibet tartalmaz kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula (kapszula).

Braftovi 50 mg kemény kapszula
Narancssárga, átlátszatlan kupak és testszínű, átlátszatlan kapszulatest, a kupakon stilizált „A” betű, míg a törzsön az „LGX 50mg” felirat olvasható. A kapszula hossza kb. 22 mm.

Braftovi 75 mg kemény kapszula
Testszínű, átlátszatlan kupak és fehér, átlátszatlan kapszulatest, a kupakon stilizált „A” betű, míg a törzsön az „LGX 75mg” felirat olvasható. A kapszula hossza kb. 23 mm.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az enkorafenib javallott:

- binimetinibbel kombinációban szedve, irreszekábilis vagy metasztatikus, BRAF V600 mutációpozitív melanomában szenvedő felnőtt betegek kezelésére (lásd 4.4 és 5.1 pont).
- cetuximabbal kombinációban szedve, metasztatikus, BRAF V600E mutációpozitív colorectalis rákban (CRC) szenvedő felnőtt betegek kezelésére, akik korábban már részesültek szisztémás terápiában (lásd 4.4 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az enkorafenib-kezelést a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas szakorvosnak kell megkezdenie és felügyelnie.

Adagolás

Melanoma

Az enkorafenib ajánlott dózisa naponta egyszer 450 mg (hat 75 mg-os kapszula), amikor binimetinibbel együtt alkalmazzák.

Colorectalis rák

Az enkorafenib ajánlott dózisa naponta egyszer 300 mg (négy 75 mg-os kapszula), amikor cetuximabbal együtt alkalmazzák.

Dózismódosítás

Melanoma

A mellékhatások menedzselése érdekében szükségessé válhat az enkorafenib dózisének csökkentése, illetve az enkorafenibbel való kezelés ideiglenes felfüggesztése vagy végleges abbahagyása (lásd az 1., 3. és 4. táblázatot).

A binimetinib adagolásával és javasolt dózismódosításával kapcsolatos további információért olvassa el a binimetinib alkalmazási előírásának 4.2 pontját.

Az enkorafenib dózisének javasolt csökkentése az 1. táblázatban látható.

1. táblázat: Az enkorafenib javasolt dózismódosítása (amikor binimetinibbel együtt alkalmazzák melanoma indikációban)

Dózisszint	Az enkorafenib dózisa amikor binimetinibbel együtt alkalmazzák
Kezdő dózis	Hat 75 mg-os (450 mg) kapszula naponta egyszer
1. dóziscsökkentés	Négy 75 mg-os (300 mg) kapszula naponta egyszer
2. dóziscsökkentés	Három 75 mg-os (225 mg) kapszula naponta egyszer
Későbbi módosítás	A naponta egyszeri 100 mg-ra való dóziscsökkentésre vonatkozólag korlátozott információ áll rendelkezésre. Az enkorafenib szedését véglegesen abba kell hagyni, ha a beteg nem tolerálja a napi egyszeri 100 mg-os (két 50 mg-os kapszula) dózist.

Nem javasolt az enkorafenib naponta egyszeri 450 mg-os dózisének önmagában történő alkalmazása. Ha ideiglenesen megszakítják a binimetinib alkalmazását, addig az enkorafenib dózist napi egyszeri 300 mg-ra kell csökkenteni (lásd binimetinib alkalmazási előírás 4.2 pont), mivel az enkorafenib önmagában, 450 mg-os dózisban, rosszul tolerálható. Ha a binimetinib alkalmazását véglegesen abbahagyják, az enkorafenib alkalmazását is abba kell hagyni.

Ha az enkorafenib alkalmazását ideiglenesen megszakítják (lásd a 3. és 4. táblázatot), meg kell szakítani a binimetinib alkalmazását is. Ha az enkorafenib alkalmazását véglegesen abbahagyják, abba kell hagyni a binimetinib alkalmazását is.

Amennyiben kezeléssel kapcsolatos toxicitások fordulnak elő, akkor az enkorafenib és a binimetinib adagolását csökkenteni kell, átmenetileg fel kell függeszteni vagy abba kell hagyni. A következő esetekben csak a binimetinib dózist kell módosítani (elsősorban a binimetinibhez kapcsolódnak a mellékhatások): retinalis pigment epithelium leválása (RFED), retinalis vena elzáródása (RVO), interstitialis pneumonitis vagy pneumonitis, cardialis dysfunctio, kreatin-foszfokináz (CK) emelkedett szintje és rhabdomyolysis, valamint vénás thromboembolisatio (VTE).

Ha a fenti toxicitások valamelyike bekövetkezik, a binimetinib dózisének módosításával kapcsolatos utasításokért lásd a binimetinib alkalmazási előírásának 4.2 pontját.

Colorectalis rák

A mellékhatások menedzselése érdekében szükségessé válhat az enkorafenib dózisának csökkentése, illetve az enkorafenibbel való kezelés ideiglenes felfüggesztése vagy végleges abbahagyása (lásd a 2., 3. és 4. táblázatot).

A cetuximab adagolásával és javasolt dózismódosításával kapcsolatos további információért olvassa el a cetuximab alkalmazási előírásának 4.2 pontját.

Az enkorafenib dózisának javasolt csökkentése a 2. táblázatban látható.

2. táblázat: Az enkorafenib javasolt dózismódosítása, amikor cetuximabbal együtt alkalmazzák CRC indikációban

Dózisszint	Az enkorafenib dózisa amikor cetuximabbal együtt alkalmazzák
Kezdő dózis	Négy 75 mg-os (300 mg) kapszula naponta egyszer
1. dóziscsökkentés	Három 75 mg-os (225 mg) kapszula naponta egyszer
2. dóziscsökkentés	Két 75 mg-os (150 mg) kapszula naponta egyszer

Ha az enkorafenib alkalmazását véglegesen abbahagyják, abba kell hagyni a cetuximab alkalmazását is.

Ha a cetuximab alkalmazását véglegesen abbahagyják, abba kell hagyni az enkorafenib alkalmazását is.

Melanoma és colorectalis rák

A mellékhatások esetén javasolt dózismódosítások alább, valamint a 3. és 4. táblázatban találhatók.

Új elsődleges rosszindulatú daganat a bőrön: Az enkorafenib dózisát nem kell módosítani.

Új elsődleges, RAS-mutációpozitív rosszindulatú daganat nem a bőrön: Az enkorafenib végleges abbahagyását meg kell fontolni.

3. táblázat: Az enkorafenib javasolt dózismódosítása meghatározott mellékhatások esetén, amikor binimetinibbel vagy cetuximabbal együtt alkalmazzák

Mellékhatás súlyossága ^a	Enkorafenib
<i>Bőrreakció</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • 2. fokozat 	Az enkorafenib-kezelést fenn kell tartani. Ha a kiütés súlyosbodik vagy nem javul a kezelés első 2 hete alatt, az enkorafenibet szüneteltetni kell a 0. vagy 1. fokozatúra való javulásig, majd a korábbi dózisban kell folytatni az alkalmazást.
<ul style="list-style-type: none"> • 3. fokozat 	Az enkorafenibet a 0. vagy 1. fokozatúra való javulásig szüneteltetni kell, majd a korábbi dózis alkalmazását kell folytatni, ha ez a reakció első jelentkezése, vagy a 3. fokozat újbóli jelentkezésekor csökkentett dózissal kell folytatni a kezelést.
<ul style="list-style-type: none"> • 4. fokozat 	Végleg abba kell hagyni az enkorafenib alkalmazását.
<i>Palmoplantaris erythrodysaesthesia syndroma (PPES)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • 2. fokozat 	Az enkorafenib alkalmazását fenn kell tartani, és támogató intézkedéseket, például topikális kezelést kell alkalmazni. Ha a támogató kezelés ellenére 2 héten belül nem történik javulás, az enkorafenibet a 0. vagy 1. fokozatúra való javulásig szüneteltetni kell, majd folytatni a korábbi vagy csökkentett dózis alkalmazását.
<ul style="list-style-type: none"> • 3. fokozat 	Az enkorafenib alkalmazását szüneteltetni kell, helyi kezelésként kiegészítő intézkedéseket kell alkalmazni, és a beteg állapotát hetente fel kell mérni. Ha a mellékhatás 0. vagy 1. fokozatúra javul, az enkorafenib alkalmazása újratekinthető a korábbinak megfelelő vagy csökkentett dózisban.
<i>Uveitis, ideértve az iritist és iridocyclitist</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • 1–3. fokozat 	Ha az 1. vagy 2. fokozatú uveitis nem reagál a célzott (pl. topicalis) ocularis kezelésre, illetve 3. fokozatú uveitis esetén szüneteltetni kell az enkorafenib alkalmazását, és 2 héten belül meg kell ismétlni az ophtamologiai megfigyelést. <ul style="list-style-type: none"> • Ha az 1. fokozatú uveitis 0. fokozatúra javul, a kezelést a korábbi dózis alkalmazásával kell folytatni. • Ha a 2. vagy 3. fokozatú uveitis 0. vagy 1. fokozatúra javul, a kezelést csökkentett dózissal kell folytatni. • Ha 6 héten belül nem javul az állapot, meg kell ismétlni az ophtamologiai megfigyelést, és végleg abba kell hagyni az enkorafenib alkalmazását.
<ul style="list-style-type: none"> • 4. fokozat 	Véglegesen abba kell hagyni az enkorafenib alkalmazását, és ophtamologiai megfigyeléssel utánkövetést kell végezni.

Mellékhatás súlyossága ^a	Enkorafenib
<i>QTc megnyúlása</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • QTcF > 500 ms, és ≤ 60 ms változás a kezelés előtti értékhez képest 	<p>Szüneteltetni kell az enkorafenib alkalmazását (lásd a monitorozást a 4.4 pontban).</p> <p>Folytatni kell az enkorafenib alkalmazását csökkentett dózissal, amikor a QTcF ≤ 500 ms.</p> <p>Többszöri kiújulás esetén fel kell függeszteni az enkorafenib alkalmazását.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • QTcF > 500 ms és > 60 ms növekedés a kezelés előtti értékekhez képest 	<p>Végleg abba kell hagyni az enkorafenib alkalmazását (lásd a monitorozást a 4.4 pontban).</p>
<i>Májjal kapcsolatos rendellenes laborértékek</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • 2. fokozat (aszpartát-aminotranszferáz (AST) vagy alanin-aminotranszferáz (ALT) > 3x – ≤ 5x a normál tartomány felső határértéke (ULN)) 	<p>Folytatni kell az enkorafenib alkalmazását.</p> <p>Ha 4 héten belül nem javul, szüneteltetni kell az enkorafenibet a 0. vagy 1. fokozat vagy a kezelés előtti vagy kiindulási szint visszaállításáig, majd folytatni kell a korábbi dózis alkalmazását.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 3. fokozat első jelentkezése (AST vagy ALT > 5x ULN és vér bilirubinszintje > 2x ULN) 	<p>Akár 4 héten át szüneteltetni kell az enkorafenib alkalmazását..</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ha javult 0. vagy 1. fokozatra vagy a kiindulási szintre: folytatni kell csökkentett dózissal. • Ha nincs javulás, végleg abba kell hagyni az enkorafenib alkalmazását.
<ul style="list-style-type: none"> • 4. fokozat első jelentkezése (AST vagy ALT > 20x ULN) 	<p>Akár 4 héten át szüneteltetni kell az enkorafenib alkalmazását.</p> <ul style="list-style-type: none"> • A 0. vagy 1. fokozatra javulás vagy a kiindulási szint visszaállása esetén csökkentett dózissal kell folytatni. • Ha nincs javulás, végleg abba kell hagyni az enkorafenib alkalmazását. <p>Vagy végleg abba kell hagyni az enkorafenib alkalmazását.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Visszatérő 3. fokozat (AST vagy ALT > 5x ULN és bilirubin vérszint > 2x ULN) 	<p>Fontolóra kell venni az enkorafenib végleges abbahagyását.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Visszatérő 4. fokozat (AST vagy ALT > 20 ULN) 	<p>Végleg abba kell hagyni az enkorafenib alkalmazását.</p>

^a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), 4.03-as változat

4. táblázat: Az enkorafenib adagolásának javasolt módosítása más mellékhatások esetén, amikor binimetinibbel vagy cetuximabbal együtt alkalmazzák

Mellékhatás súlyossága	Enkorafenib
<ul style="list-style-type: none"> • Visszatérő vagy nem tolerált 2. fokozatú mellékhatások • 3. fokozatú mellékhatások első jelentkezése 	<p>Akár 4 héten át szüneteltetni kell az enkorafenib alkalmazását.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ha 0. vagy 1. fokozatra vagy a kiindulási szintre javult: csökkentett dózissal kell folytatni. • Ha nincs javulás, végleg abba kell hagyni az enkorafenib alkalmazását.
<ul style="list-style-type: none"> • Bármely 4. fokozatú mellékhatás első jelentkezése 	<p>Akár 4 héten át szüneteltetni kell az enkorafenib alkalmazását.</p> <ul style="list-style-type: none"> • A 0. vagy 1. fokozatra javulás vagy a kiindulási szint visszaállása esetén csökkentett dózissal kell folytatni. • Ha nincs javulás, végleg abba kell hagyni az enkorafenib alkalmazását. <p>Vagy az enkorafenib és a binimetinib alkalmazását végleg abba kell hagyni.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Visszatérő 3. fokozatú mellékhatások 	Fontolóra kell venni az enkorafenib végleges abbahagyását.
<ul style="list-style-type: none"> • Visszatérő 4. fokozatú mellékhatások 	Végleg abba kell hagyni az enkorafenib alkalmazását.

A kezelés időtartama

A kezelést addig kell folytatni, amíg a beteg számára az már nem jár előnnyel, vagy elfogadhatatlan toxicitás alakul ki.

Kimaradt dózisok

Ha kimarad egy enkorafenib dózis, csak akkor kell azt pótolni, ha a következő ütemezett dóziséig több mint 12 óra van hátra.

Hányás

Ha az enkorafenib bevétele után a beteg hány, a betegnek nem szabad új adagot bevennie, hanem meg kell várnia a következő ütemezett dózist.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A 65 éves és annál idősebb betegeknél dózismódosításra nincs szükség (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Az enyhétől súlyos fokú májkárosodással rendelkező betegeknél nőhet az enkorafenib-expozíció (lásd 5.2 pont).

Az enkorafenibet óvatosan, naponta egyszer 300 mg-os dózisban kell alkalmazni az enyhe májkárosodással rendelkező betegek esetében (A osztály a Child–Pugh-féle skála szerint).

A közepesen súlyos (B osztály a Child–Pugh-féle skála szerint) vagy súlyos (C osztály a Child–Pugh-féle skála szerint) fokú májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan dózिसajánlás nem adható.

Vesekárosodás

Az enyhe vagy közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegek esetében dózismódosításra, a populációs farmakokinetikai (PK) elemzés alapján, nincs szükség. Nincsenek klinikai adatok az enkorafenib súlyos vesekárosodással rendelkező betegeknél történő alkalmazásáról, ezért nem lehet meghatározni a dózis módosításának potenciális igényét. Az enkorafenib elővigyázatossággal alkalmazható a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az enkorafenib biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Braftovi szájon át alkalmazandó. A kapszulákat egészben, vízzel kell lenyelni. A kapszulákat étellel vagy anélkül is be lehet venni. Az enkorafenibet nem szabad grépfrútlével együtt bevenni (lásd 4.4 és 4.5 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az enkorafenibet binimetinibbel kombinációban (BRAF V600 mutációval rendelkező, nem műthető vagy metasztatikus melanómában szenvedő betegeknél) vagy cetuximabbal kombinációban (metasztatikus, BRAF V600E mutációval rendelkező colorectalis rákban szenvedő betegeknél) kell alkalmazni. A binimetinib- vagy cetuximab-kezeléssel kapcsolatos további különleges figyelmeztetéseket és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedéseket a binimetinib vagy a cetuximab alkalmazási előírásának 4.4 pontjában találja.

BRAF-mutáció vizsgálata

Az enkorafenib alkalmazása előtt a betegnél validált vizsgálattal meg kell erősíteni az irrezekábilis vagy metasztatikus, BRAF V600 mutációpozitív melanoma vagy a metasztatikus, BRAF V600E mutációpozitív colorectalis rák meglétét. Az enkorafenib biztonságosságát és hatásosságát kizárólag a BRAF V600E és V600K mutációt expresszáló melanomás tumorokkal vagy BRAF V600E mutációt expresszáló colorectalis tumorokkal rendelkező betegek esetében határozták meg. Az enkorafenib nem használható a BRAF vad típusával rendelkező melanoma malignumban vagy a BRAF vad típusával rendelkező colorectalis rákban szenvedő betegeknél.

Enkorafenib binimetinibbel való kombinációja BRAF-gátló kezelés során progrediáló betegeknél

Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre az enkorafenibet binimetinibbel kombinációban szedő olyan betegekről, akiknek a betegsége a BRAF V600 mutációt expresszáló, irrezekábilis vagy metasztatikus melanoma kezelésére adott korábbi BRAF-gátló kezelés során progrediált. Az adatok azt mutatják, hogy a kombináció hatásossága alacsonyabb lesz ezeknél a betegeknél.

Enkorafenib binimetinibbel való kombinációja agyi metasztázis esetén

Korlátozott mennyiségű hatásossági adat áll rendelkezésre az enkorafenibet binimetinibbel kombinációban szedő, BRAF V600 mutációt hordozó melanómában szenvedő olyan betegekről, akiknél a betegség agyi metasztázist adott (lásd 5.1 pont).

Bal kamra működési zavara (LVD)

LVD-t (az ejekciós frakció szimptomatikus vagy aszimptomatikus csökkenését) jelentettek az enkorafenib + binimetinib kezelésben részesülő betegeknél.

Javasolt echokardiogrammal vagy többszörösen kapuzott radionuklid (MUGA) felvétellel ellenőrizni a bal oldali ventrikuláris ejekciós frakciót (LVEF) az enkorafenib + binimetinib kezelés elkezdése előtt, azután egy hónappal, majd a kezelés során kb. 3 havonta vagy gyakrabban, ha ez klinikailag indokolt. Ha a kezelés során a bal kamra működési zavara (LVD) következik be, olvassa el a binimetinib alkalmazási előírásának 4.2 pontját.

Az enkorafenib + binimetinib kezelés biztonságosságát nem állapították meg olyan betegeknél, akinél a kiindulási LVEF kisebb mint 50%, vagy mint az intézményi normál tartomány alsó határértéke. Ezért ilyen betegek esetében a binimetinibet elővigyázatosan kell alkalmazni, és a bal kamra tünetekkel járó működési zavara, 3–4. fokozatú LVEF-csökkenés vagy az LVEF kiindulási értékhez képest $\geq 10\%$ -os abszolút csökkenése esetében fel kell függeszteni a binimetinib és az enkorafenib alkalmazását, és a visszaállásig 2 hetente ellenőrizni kell az LVEF-et.

Haemorrhagia

Az enkorafenib alkalmazásakor haemorrhagia következhet be, beleértve a major vérzési eseményeket is (lásd 4.8 pont). A haemorrhagia kockázata nőhet antikoaguláns és thrombocytagátló kezelés együttes alkalmazásakor. A ≥ 3 . fokozatú vérzési eseményeket az adagolás megszakításával vagy a kezelés abbahagyásával (lásd a 4. táblázatot a 4.2 pontban), valamint a klinikai javallatoknak megfelelően kell kezelni.

Ocularis toxicitások

Az enkorafenib alkalmazásakor ocularis toxicitás következhet be, ideértve az uveitist, iritist és iridocyclitist. Enkorafenib + binimetinib kezelést kapó betegeknél RPED-t is észleltek (lásd 4.8 pont). A betegek mindegyik vizitjén vizsgálni kell az új vagy súlyosbodó látászavar tüneteit. Ha olyan tüneteket észlel, mint a centralis látásélesség csökkenése, homályos látás vagy látás elvesztése, haladéktalanul ophtamológiai vizsgálat javallott.

Ha a kezelés során uveitis (beleértve az iridocyclitist vagy az iritist) következik be, lásd a 4.2 pontot. Ha a kezelés során RPED vagy RVO alakul ki, olvassa el a binimetinib alkalmazási előírásának 4.2 pontját.

QT-szakasz megnyúlása

BRAF-gátlókat kapó betegeknél a QT-szakasz megnyúlását észlelték. Nem végeztek a QT-vel kapcsolatos átfogó vizsgálatot az enkorafenib QT-szakasz megnyúlására kifejtett potenciális hatásának felmérésére.

Az eredmények általánosságban azt sugallják, hogy az enkorafenib enyhén növelheti a szívfrekvenciát. A javasolt dózisú enkorafenib + binimetinib kezelés vizsgálatának, és az egyedül alkalmazott enkorafenib vizsgálatának eredményei szerint az enkorafenib enyhén növelheti a QTc intervallumot (lásd 5.1 pont).

Nem áll rendelkezésre elegendő adat ahhoz, hogy a klinikailag jelentős kitétség hatására bekövetkező QT-szakasz megnyúlás kizárható legyen.

A QT-szakasz megnyúlásának potenciális kockázata miatt a kezelés megkezdése előtt, illetve a kezelés során javasolt korrigálni a szérum elektrolitok (ideértve a magnéziumot és a káliumot) rendellenességeit, és kezelni a QT-szakasz megnyúlásának kockázati tényezőit (pl. pangásos szívelégtelenség, bradyarrhythmiák).

Javasolt elektrokardiogramot (EKG) készíteni az enkorafenib-kezelés elkezdése előtt, azután egy hónappal, majd a kezelés során kb. 3 havonta vagy – klinikailag indokolt esetben – gyakrabban. A QTc megnyúlását a dózis csökkentésével, a kezelés szüneteltetésével vagy abbahagyásával, valamint az elektrolitokhoz kapcsolódó rendellenességek korrekciójával és a kockázati tényezők kezelésével lehet orvosolni (lásd 4.2 pont).

Új elsődleges rosszindulatú daganatok

BRAF-gátlókkal kezelt betegeknél új, a bőrön és nem a bőrön megjelenő elsődleges rosszindulatú daganatokat észleltek; ezek enkorafenib alkalmazásakor is kialakulhatnak (lásd 4.8 pont).

Bőrön megjelenő rosszindulatú daganatok

Bőrön megjelenő rosszindulatú daganatokat, például cutan squamosus sejtes carcinomát (cuSCC) és keratoacanthomát észleltek olyan BRAF-gátlókkal kezelt betegek esetében, mint amilyen az enkorafenib (lásd 4.8 pont).

Új elsődleges melanómát észleltek olyan BRAF-gátlókkal kezelt betegek esetében, mint amilyen az enkorafenib (lásd 4.8 pont).

Az enkorafenib-kezelés megkezdése előtt, valamint a kezelés alatt és utána legfeljebb 6 hónapig 2 havonta dermatológiai vizsgálatot kell végezni. A gyanús bőrléziókat dermatológiai kimetszéssel kell kezelni, majd utána dermatopatológiai vizsgálatnak alávetni. A betegeket utasítani kell arra, hogy ha új bőrléziókat észlelnek, azonnal szóljanak a kezelőorvosuknak. Az enkorafenib-kezelést a dózis módosítása nélkül kell folytatni.

Nem a bőrön megjelenő rosszindulatú daganatok

A hatásmechanizmus alapján az enkorafenib növelheti a RAS mutáció vagy más mechanizmus révén bekövetkező aktiválódása által kiváltott rosszindulatú daganatok megjelenésének veszélyét. A vizsgálat kezdete előtt, annak során és végén a klinikai szükségleteknek megfelelően az enkorafenibet kapó betegeken el kell végezni a fej és a nyak vizsgálatát, a mellkas és a has számítógépes tomográfias (CT) vizsgálatát, anális és medencei (nők esetében) vizsgálatokat és a teljes vérképet. Azoknál a betegeknél, akiknél nem bőrön megjelenő, RAS-mutációpozitív rosszindulatú daganat alakul ki, megfontolandó az enkorafenib-kezelés végleges abbahagyása. Alapos mérlegelésre van szükség az enkorafenib-kezelés előnyeit és kockázatait illetően olyan betegeknél, akiknél korábban RAS-mutációval kapcsolatos daganat alakult ki, vagy jelenleg is ilyen daganatuk van.

Májműködéssel kapcsolatos rendellenes laboratóriumi értékek

Enkorafenib-kezelés alkalmazásakor májjal kapcsolatos laboratóriumi rendellenességeket észleltek, ideértve az AST és ALT szintek emelkedését (lásd 4.8 pont). Az enkorafenib-kezelés elkezdése előtt májműködési laboratóriumi vizsgálatot kell végezni, és a kezelés első 6 hónapja alatt ezeket az értékeket figyelni kell a klinikai javallatoknak megfelelően. A májműködés rendellenességeire utaló laborértékeket az adagolás megszakításával, dóziscsökkentéssel, illetve a kezelés felfüggesztésével kell kezelni (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Mivel az enkorafenib elsősorban a májban metabolizálódik és eliminálódik, az enyhétől súlyos fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél nőhet az enkorafenib-expozíció a betegek expozíciótartományában (lásd 5.2 pont).

Klinikai adatok hiányában az enkorafenib nem javallott a közepes vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknek az enkorafenibet óvatosan, napi egyszeri 300 mg-os dózisban kell alkalmazni (lásd 4.2 pont).

Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél szoros megfigyelés javasolt az enkorafenibbel kapcsolatos toxicitásra vonatkozóan, melynek részeként a kezelés ideje alatt a klinikailag indokolt gyakorisággal klinikai kivizsgálást, májfunkciós vizsgálatokat és EKG-vizsgálatokat kell végezni.

Vesekárosodás

Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegekről nem rendelkezünk adatokkal (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Az enkorafenib elővigyázattal alkalmazható a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

Önmagában alkalmazott enkorafenib vagy enkorafenib és binimetinib vagy cetuximab kombinációs alkalmazása esetén gyakran észlelték a kreatininszint emelkedését. A veseelégtelenség észlelt esetei, többek között az akut vesekárosodás, általában hányással és dehidrációval járt. Más közreműködő tényezők a diabetes és a hypertonia voltak. A vér kreatininszintjét a klinikai javallatoknak megfelelően kell figyelni és a kreatinin emelkedett szintjét a dózis módosításával, vagy a kezelés felfüggesztésével kell kezelni (lásd a 4. táblázatot a 4.2 pontban). A betegeknél elegendő folyadékot kell inniük a kezelés alatt.

Más gyógyszerek hatása az enkorafenibre

Enkorafenib-kezelés során kerülni kell az erős CYP3A-gátlók egyidejű használatát. Amennyiben az erős CYP3A-gátlók egyidejű használata mégis szükséges, a betegek biztonságát szorosan monitorozni kell (lásd 4.5 pont).

Óvatosan kell eljárni a mérsékelt CYP3A-gátlók enkorafenibbel való együttes használatánál is.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek hatása az enkorafenibre

Az enkorafenibet elsődlegesen a CYP3A4 metabolizálja.

CYP3A4-gátlók

A mérsékelt (diltiazem) és erős (pozakonazol) CYP3A4-gátlók egyszeri dózisokban adott enkorafenibbel együtt alkalmazva egészséges önkéntesekben rendre 2-szeresére, illetve 3-szorosára növelték a görbe alatti területet (AUC) és 68,3%-kal, illetve 44,6%-kal növelték a maximális enkorafenib-koncentrációt (C_{max}).

A modellalapú előrejelzések szerint a pozakonazol hatása ismételt alkalmazás után hasonló lehet az AUC (3-szoros növekedés), és kissé nagyobb a C_{max} (2,7-szeres növekedés) esetében. A modellalapú előrejelzések szerint a ketokonazol kb. 5-szörösére növeli az enkorafenib AUC és 3-4-szeresére az enkorafenib C_{max} értéket az enkorafenib 450, illetve 300 mg-os dózisban való napi egyszeri alkalmazását követően.

Ezért kerülni kell az enkorafenib és az erős CYP3A4-gátlók együttes alkalmazását (mivel nő az enkorafenib-expozíció, és nőhet a toxicitás, lásd 5.2 pont). Erős CYP3A4-gátlók többek között a ritonavir, az itraconazol, a klaritromicin, a telitromicin, a pozakonazol és a grépfrútlé. Ha egy erős CYP3A-gátló alkalmazása elkerülhetetlen, a betegek biztonságát szorosan monitorozni kell. Óvatosnak kell lenni a mérsékelt CYP3A4-gátlók enkorafenibbel együtt való használatánál is. Mérsékelt CYP3A4-gátlók többek között az amiodaron, az eritromicin, a flukonazol, a diltiazem, az amprenavir és az imatinib. Ha egy mérsékelt CYP3A-gátlót az enkorafenibbel együtt alkalmaznak, a betegek biztonságát szorosan monitorozni kell.

CYP3A4-induktorok

Az enkorafenib és egy CYP3A4-induktor együttes alkalmazásának klinikai vizsgálatban való tesztelésére nem került sor, azonban valószínű az enkorafenib-expozíció és ennek következtében a hatásosság csökkenése. Mérsékelt vagy erős CYP3A4-induktorok többek között a karbamazepin, a rifampicin, a fenitoin és az orbáncfű. Meg kell fontolni alternatív, minimális vagy semmilyen CYP3A-indukciós hatással nem rendelkező hatóanyagok használatát.

Az enkorafenib hatása más gyógyszerekre

CYP-szubsztrátok

Az enkorafenib egyszerre CYP3A4-gátló és –induktor is. A CYP3A4-szubsztrátok (pl. hormonális fogamzásgátlók) együttes alkalmazása ezen hatóanyagok megnövekedett toxicitását vagy hatásosságuk csökkenését okozhatja. A CYP3A4-szubsztrátok enkorafenibbel való együttes használatánál óvatosan kell eljárni.

Az enkorafenib UGT1A1-gátló. Az UGT1A1-szubsztrátok (pl. raltegravir, atorvasztatin, dolutegravir) együttes alkalmazása növelheti az expozíciót, ezért ilyenkor óvatosan kell eljárni.

Az enkorafenib hatása a binimetinibre

Bár az enkorafenib viszonylag erős reverzibilis UGT1A1-gátló, a binimetinib és az enkorafenib együttes alkalmazásakor nem észleltek eltérést a binimetinib-expozícióban.

Transzporter szubsztrátok

In vivo az enkorafenib egy OATP1B1-, OATP1B3- és/vagy BCRP-gátló. Az enkorafenib OATP1B1-, OATP1B3- vagy BCRP-szubsztrátokkal (pl. rozuvasztatinnal, atorvasztatinnal, metotrexáttal) történő együttes alkalmazása emelkedett koncentrációt eredményezhet (lásd 5.2 pont).

In vitro az enkorafenib potenciálisan több egyéb transzportert is gátol. Az OAT1, OAT3 és OCT2 renális transzporterek szubsztrátjai (pl. furoszemid, penicillin) vagy az OCT1 hepaticus transzporter szubsztrátjai (pl. bozentán), valamint a P-gp szubsztrátjai (pl. pozakonazol) az expozíciót is növelhetik, ezért az ezen hatóanyagokkal, azaz a transzporterek szubsztrátjaival történő együttes alkalmazáskor óvatosan kell eljárni.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők, fogamzásgátlás nőknél

A fogamzóképes nőknek az enkorafenib-kezelés alatt és az utolsó dózis bevétele után még legalább 1 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. Az enkorafenib csökkentheti a hormonális fogamzásgátlók hatásosságát (lásd 4.5 pont). Ezért a hormonális fogamzásgátlókat használó nőknek azt javasoljuk, hogy az enkorafenib-kezelés alatt és az utolsó dózis bevétele után még legalább 1 hónapig alkalmazzanak kiegészítő vagy alternatív fogamzásgátlási módszert, például barrier típusú fogamzásgátlást (pl. óvszert).

Terhesség

Az enkorafenib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

Az enkorafenib alkalmazása nem javallott terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást. Ha az enkorafenibet terhesség alatt használják, vagy a beteg terhes lesz az enkorafenib-kezelés alatt, tájékoztatni kell, hogy a kezelés veszélyes lehet a magzatra.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az enkorafenib vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Az enkorafenib alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a kezelés előnyét az anyára nézve.

Termékenység

Nincsenek adatok az enkorafenib emberi termékenységre való hatásáról. Állatkísérletek alapján az enkorafenib befolyásolhatja a szaporodóképes férfiak termékenységét (lásd 5.3 pont). Mivel a klinikai relevancia nem ismert, a férfi betegeket tájékoztatni kell a spermatogenezis károsodásának kockázatáról.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az enkorafenib kis mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Néhány enkorafenibvel kezelt beteg látási zavarokról számolt be a klinikai vizsgálatok során. Fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy ne vezessenek és ne kezeljenek gépet, ha látászavart vagy más olyan mellékhatást észlelnek, amely befolyásolhatja ezen képességeiket (lásd 4.4 és 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalója

Az enkorafenib (450 mg naponta egyszer szájon át) + binimetinib (45 mg naponta kétszer szájon át) kombináció biztonságosságát 274 nem műthető vagy metasztatikus, BRAF V600 mutációval

rendelkező melanómában szenvedő beteggel (a továbbiakban: egyesített kombinált 450-es populáció) mérték fel két II. fázisú (CMEK162X2110 és CLGX818X2109) és egy III. fázisú vizsgálat (CMEK162B2301, 1. rész) során.

Az enkorafenib + binimetinib javasolt dózisával (n = 274) való kezelés leggyakoribb ($\geq 25\%$) mellékhatásai a nem reszekábilis vagy metasztatikus melanómában szenvedő betegekben a következők voltak: kimerültség, hányinger, hasmenés, hányás, retinaleválás, hasi fájdalom, arthralgia, megnövekedett vér CK és myalgia.

Az enkorafenib (300 mg naponta egyszer szájon át) + binimetinib (45 mg naponta kétszer szájon át) kombináció biztonságosságát 257 nem műthető vagy metasztatikus, BRAF V600 mutációval rendelkező melanómában szenvedő beteggel (a továbbiakban: kombinált 300-as populáció) mérték fel egy III. fázisú vizsgálat (CMEK162B2301, 1. rész) segítségével. A 300 mg enkorafenibbel és binimetinibbel kezelt betegek leggyakoribb ($\geq 25\%$) mellékhatásai a következők voltak: kimerültség, hányinger és hasmenés.

Az egyedül alkalmazott enkorafenib (300 mg naponta egyszer szájon át) biztonsági profilja 217 nem műthető vagy metasztatikus, BRAF V600 mutációval rendelkező melanómában szenvedő beteg adatain alapul (a továbbiakban: egyesített enkorafenib 300-as populáció). Az enkorafenib 300 leggyakoribb mellékhatásai ($\geq 25\%$) a hyperkeratosis, alopecia, PPES, kimerültség, kiütés, arthralgia, száraz bőr, hányinger, myalgia, fejfájás, hányás és viszketés voltak.

Az enkorafenib (300 mg naponta egyszer szájon át alkalmazva) + cetuximab (annak alkalmazási előírása szerinti dózisban alkalmazva) kombináció biztonságosságát 216 metasztatikus, BRAF V600E mutációval rendelkező colorectalis rákban szenvedő betegnél mérték fel az ARRAY-818-302 III. fázisú vizsgálat segítségével. Az ennél a populációnál jelentett leggyakoribb ($> 25\%$) mellékhatások a következők voltak: kimerültség, hányinger, hasmenés, acneiform dermatitis, hasi fájdalom, arthralgia/a csont- és izomrendszer fájdalma, csökkent étvágy, kiütés és hányás. A vizsgálati készítmény mellékhatás következtében történő abbahagyásának összaránya 1,9% volt a 300 mg enkorafenib + cetuximab kezelést kapó betegeknel.

A mellékhatások táblázatos listája

A mellékhatásokat a MedDRA szervrendszeri besorolása alapján csoportosítva az alábbi táblázat ismerteti, a gyakoriságok osztályozási rendszere a következő: Nagyon gyakori: ($\geq 1/10$), Gyakori: ($\geq 1/100 - < 1/10$), Nem gyakori: ($\geq 1/1000 - < 1/100$), Ritka: ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), Nagyon ritka: ($< 1/10\ 000$), Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Mindegyik besorolási csoportban a mellékhatások a súlyosságuk szerint csökkenő sorrendben vannak felsorolva.

5. táblázat: Mellékhatások

Gyakoriság	Egyedül alkalmazott enkorafenib 300 mg (n = 217)	Enkorafenib 450 mg+ binimetinib (n = 274)	Enkorafenib 300 mg + cetuximab (n = 216)
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és a polipokat is)			
Nagyon gyakori	Bőrpapilloma* Melanocytás nevus		Melanocytás nevus
Gyakori	cuSCC ^a Új elsődleges melanóma*	cuSCC ^a Basalsejtes carcinoma* Bőrpapilloma*	cuSCC ^a Bőrpapilloma* Új elsődleges melanóma*
Nem gyakori	Basalsejtes carcinoma		Basalsejtes carcinoma
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori		Anaemia	

Gyakoriság	Egyedül alkalmazott enkorafenib 300 mg (n = 217)	Enkorafenib 450 mg+ binimetinib (n = 274)	Enkorafenib 300 mg + cetuximab (n = 216)
Immunrendszeri betegségek és tünetek			
Gyakori	Hypersensitivitas ^b	Hypersensitivitas ^b	Hypersensitivitas ^b
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	Csökkent étvágy		Csökkent étvágy
Pszichiátriai kórképek			
Nagyon gyakori	Insomnia		Insomnia
Idegrendszeri betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	Fejfájás* Peripheriás neuropathia* Ízérzés zavara*	Peripheriás neuropathia* Szédülés* Fejfájás*	Peripheriás neuropathia* Fejfájás*
Gyakori	Facialis paresis ^c	Ízérzés zavara*	Szédülés* Ízérzés zavara
Nem gyakori		Facialis paresis ^c	
Szembetegségek és szemészeti tünetek			
Nagyon gyakori		Látáskárosodás* RPED*	
Gyakori		Uveitis*	
Nem gyakori	Uveitis*		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			
Gyakori	Supraventrikuláris tachycardia ^d	LVD ^h	Supraventrikuláris tachycardia ^d
Érbetegségek és tünetek			
Nagyon gyakori		Haemorrhagia ⁱ Hypertonia*	Haemorrhagia ⁱ
Gyakori		VTE ^j	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	Hányinger Hányás* Obstipatio	Hányinger Hányás* Obstipatio Abdominalis fájdalom* Hasmenés*	Hányinger Hányás Obstipatio Abdominalis fájdalom Hasmenés*
Gyakori		Colitis ^k	
Nem gyakori	Pancreatitis*	Pancreatitis*	Pancreatitis*
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			
Nagyon gyakori	PPES Hyperkeratosis* Kiütés* Száraz bőr* Viszketés* Alopecia* Erythema ^c Bőr hyperpigmentatio*	Hyperkeratosis* Kiütés* Száraz bőr* Viszketés* Alopecia*	Acneiform dermatitis* Kiütés* Száraz bőr* Viszketés*
Gyakori	Acneiform dermatitis*	Acneiform dermatitis* PPES	Bőr hyperpigmentatio PPES

Gyakoriság	Egyedül alkalmazott enkorafenib 300 mg (n = 217)	Enkorafenib 450 mg+ binimetinib (n = 274)	Enkorafenib 300 mg + cetuximab (n = 216)
	Bőr exfoliatio ^f Photosensitivitas [*]	Erythema [*] Panniculitis [*] Photosensitivitas [*]	Hyperkeratosis [*] Alopecia Erythema ^e
Nem gyakori			Bőr exfoliatio ^f
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			
Nagyon gyakori	Arthralgia [*] Myalgia ^g Végtagfájdalom Hátfájás	Arthralgia [*] Izombetegségek/myalgia ^l Végtagfájdalom Hátfájás	Arthralgia/a csont- és izomrendszer fájdalma [*] Myopathia/izombetegség [*] Végtagfájdalom Hátfájás
Gyakori	Arthritis [*]		
Nem gyakori		Rhabdomyolysis	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			
Gyakori	Veseelégtelenség [*]	Veseelégtelenség [*]	Veseelégtelenség [*]
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			
Nagyon gyakori	Kimerültség [*] Pyrexia [*]	Kimerültség [*] Pyrexia [*] Peripheriás ödéma ^m	Kimerültség [*] Pyrexia [*]
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei			
Nagyon gyakori	Gamma-glutamil-transzferáz (GGT) emelkedett [*]	Emelkedett kreatin-foszfokinázszint Emelkedett gamma-glutamil-transzferázszint (GGT) [*] Emelkedett transzaminázszint [*]	
Gyakori	Emelkedett transzaminázszint [*] Emelkedett kreatininszint a vérben [*] Emelkedett lipázszint	Emelkedett alkalikus foszfatázszint a vérben Emelkedett kreatininszint a vérben [*] Emelkedett amilázszint Emelkedett lipázszint	Emelkedett kreatininszint a vérben [*] Emelkedett transzaminázszint [*]
Nem gyakori	Emelkedett amilázszint		Emelkedett amilázszint Emelkedett lipázszint

* Többtagú kifejezések, amelyek több fogalmat takarnak.

^a Többek között a következő fogalmakat takarja: keratoacanthoma és laphámsejtes carcinoma.

^b Többek között a következő fogalmakat takarja: angioödéma, gyógyszer-hypersensitivitas, hypersensitivitas, vasculitis hypersensitivitas, urticaria és anaphylaxiás reakció.

^c A következő fogalmakat takarja: nervus facialis betegsége, facialis paralysis, facialis paresis.

^d Többek között a következő fogalmakat takarja: extrasystolék és sinus tachycardia.

^e A következő fogalmakat takarja: erythema, általános erythema, plantaris erythema.

^f A következő fogalmakat takarja: exfoliativ dermatitis, bőr exfoliatio, exfoliativ kiütés.

^g A következő fogalmakat takarja: myalgia, izomfáradtság, izomsérülés, izomgörcs, izomgyengeség.

^h A következő fogalmakat takarja: bal kamra működési zavara, csökkent ejekciós frakció, szívelégtelenség és kóros ejekciós frakció.

ⁱ A következő fogalmakat takarja: vérzés különféle helyeken, ideértve a cerebralis haemorrhagiát.

^j Többek között a következő fogalmakat takarja: pulmonalis embolisatio, mélyvénás thrombosis, embolisatio, thrombophlebitis, felületes thrombophlebitis és thrombosis.

^k A következő fogalmakat takarja: colitis, colitis ulcerosa, enterocolitis és proctitis.

^l A következő fogalmakat takarja: myalgia, izomgyengeség, izomgörcs, izomsérülés, myopathia és myositis.

^m Többek között a következő fogalmakat takarja: folyadékretentio, peripheriás ödéma és lokalizált ödéma.

Amikor az enkorafenibet 300 mg-os napi egyszeri dózisban napi kétszeri 45 mg binimetinibbel kombinálva alkalmazták (kombinált 300-as populáció) a CMEK162B2301 vizsgálat 2. részében, a kombinált 450-es populációhoz képest a következő mellékhatások ritkábban fordultak elő: anaemia, peripheriás neuropathia, haemorrhagia, hypertonia és viszketés (gyakori); colitis, emelkedett amilázszint és emelkedett lipázszint (nem gyakori).

Bizonyos mellékhatások leírása

Bőrön megjelenő rosszindulatú daganatok

Cutan squamosus sejtes carcinoma

Melanoma

Az egyesített kombinált 450-es populációban a betegek 3,3%-ánál (9/274) észleltek cuSCC-t, ideértve a keratoacanthomákat. A cuSCC (összes fokozat) első eseményének bekövetkeztének medián ideje 6,5 hónap volt (1,0 –22,8 hónapos tartomány).

Az egyesített enkorafenib 300-as populációban a betegek 7,4%-ánál (16/217) észleltek cuSCC-t. A III. fázisú klinikai vizsgálatban (CMEK162B2301) részt vevő azon betegeknél, akiknél cuSCC alakult ki, az esemény bekövetkeztének medián ideje 2,3 hónap volt (0,3–12,0 hónapos tartomány).

Colorectalis rák

A 300 mg enkorafenib + cetuximab kezelést kapó betegek 1,4%-ánál (3/216) észleltek cuSCC-t, ideértve a keratoacanthomát is. E három beteg esetében a cuSCC (összes fokozat) első eseményének bekövetkeztének ideje 0,5, 0,6 és 3,6 hónap volt.

Új elsődleges melanóma

Melanoma

Az egyesített enkorafenib 300-as populációban új elsődleges melanómás események a betegek 4,1%-nál (9/217) következtek be a következő lebontásban: 1. fokozat a betegek 1,4%-ánál (3/217), 2. fokozat a betegek 2,1%-ánál (4/217), 3. fokozat a betegek 0,5%-ánál (1/217) és 4. fokozat a betegek 0,5%-ánál (1/217).

Colorectalis rák

A 300 mg enkorafenib + cetuximab kezelést kapó betegek 1,9%-ánál (4/216) észleltek új elsődleges melanómát: 0,9%-uknál (2/216) 2. fokozatú és 0,9%-uknál (2/216) 3. fokozatú betegség jelentkezett.

Ocularis események

Melanoma

Az egyesített kombinált 450-es populációban uveitis következett be a betegek 4,4%-ánál (12/274) a következő lebontásban: 1. fokozat a betegek 0,4%-ánál (1/274), 2. fokozat a betegek 3,6%-ánál (10/274) és 3. fokozat a betegek 0,4%-ánál (1/274). Látáskárosodás, ideértve a homályos látást és a csökkent látásélességet, a betegek 21,5%-ánál (59/274) következett be. Az uveitis és a látáskárosodás általában visszafordítható volt.

RPED a betegek 29,6%-nál (81/274) jelentkezett, többségüknél 1-2. fokozatú, illetve 1,8% (5/274) esetében 3. fokozatú volt.

A CMEK162B2301 vizsgálat 2. részében, a kombinált 300-as populációs kezelési karon az RPED a betegek 12,5%-ánál (32/257) jelentkezett, 0,4%-uk (1/257) esetében 4. fokozatú eseményként.

Bal kamra működési zavara

A melanómás betegeknél az enkorafenib + binimetinib alkalmazásakor LVD jelentkezett (lásd a binimetinib alkalmazási előírásának 4.8 pontját).

Haemorrhagia

Melanoma

Az egyesített kombinált 450-es populációban a betegek 17,9%-ánál (49/274) észleltek vérzéses eseményt. A legtöbb esemény 1. vagy 2. fokozatú volt (14,6%), míg 3,3%-uk 3. vagy 4. fokozatú. A dózis megszakítására vagy csökkentésére csak kevés betegnél volt szükség (0,7% vagy 2/274). A vérzéses események a betegek 1,1%-ánál (3/274) vezettek a kezelés felfüggesztéséhez. A leggyakoribb vérzéses események: haematuria a betegek 3,3%-ánál (9/274), rectalis haemorrhagia a betegek 2,9%-ánál (8/274) és haematochezia a betegek 2,9%-ánál (8/274). Egy betegnél következett be halálos kimenetelű gyomorfekélyvérzés, amely többszörös szervégtelenség következtében vezetett halálhoz. Cerebralis haemorrhagiát a betegek 1,5%-ánál (4/274) jelentettek, amelyek közül 3 halálos volt. Az összes esemény új vagy progresszív agyi metastasis mellett következett be.

A CMEK162B2301 vizsgálat 2. részében, a kombinált 300-as populációs kezelési karon vérzéses eseményt a betegek 6,6%-ánál (17/257) észleltek, 1,6%-uk (4/257) esetében 3-4. fokozatú eseményként.

Colorectalis rák

A 300 mg enkorafenib + cetuximab kezelésben részesülő betegek 21,3%-ánál (46/216) észleltek vérzéses eseményt; 1,4%-nál (3/216) 3. fokozatú esemény jelentkezett, és volt egy halálos kimenetelű eset is. A betegek 1,9%-ánál (4/216) volt szükség a kezelés megszakítására vagy a dózis csökkentésére. A vérzéses események 1 betegnél (0,5%) vezettek a kezelés felfüggesztéséhez. A leggyakoribb vérzéses események: epistaxis a betegek 6,9%-ánál (15/216), haematochezia a betegek 2,8%-ánál (6/216), rectalis haemorrhagia a betegek 2,8%-ánál (6/216) és haematuria a betegek 2,8%-ánál (6/216).

Hypertonia

A melanómás betegknél az enkorafenib+ binimetinib alkalmazásakor hypertonia jelentkezett (lásd binimetinib alkalmazási előírás 4.8 pont).

Vénás thromboembolisatio

A melanómás betegknél az enkorafenib + binimetinib alkalmazásakor VTE jelentkezett (lásd binimetinib alkalmazási előírás 4.8 pont).

Pancreatitis

Melanoma

Az egyesített kombinált 450-es populációban a hasnyálmirigyenzim szintjének emelkedését jelentették. Az amiláz és lipáz szintjének emelkedését a betegek 3,3%-ánál (9/274), illetve 5,1%-ánál (14/274) jelentették. A betegek 0,7%-ánál (2/274) pancreatitis jelentkezett. Ezek 3. fokozatú események voltak mindkét betegnél. A pancreatitis a betegek 0,4%-ánál (1/274) vezetett a dózis szüneteltetéséhez.

Colorectalis rák

A 300 mg enkorafenib + cetuximab kezelést kapó betegek közül 1 betegnél (0,5%) 3. fokozatú pancreatitis jelentkezett emelkedett lipázszinttel és amilázszinttel, ami a kezelés szüneteltetéséhez vezetett.

Dermatológiai reakciók

Kiütés

Melanoma

Az egyesített kombinált 450-es populációban a betegek 19,7%-ánál (54/274) fordult elő kiütés. A legtöbb esemény enyhe volt, csak a betegek 0,7%-ánál (2/274) jeleztek 3. vagy 4. fokozatú eseményeket. A kiütés a betegek 0,4%-ánál (1/274) vezetett a kezelés felfüggesztéséhez, míg a dózis szüneteltetésére vagy módosítására a betegek 1,1%-ánál (3/274) volt szükség.

Az egyesített enkorafenib 300-as populációban a betegek 43,3%-ánál (94/217) észleltek kiütést. A legtöbb esemény enyhe volt, csak a betegek 4,6%-ánál (10/217) jeleztek 3. vagy 4. fokozatú

eseményeket. A kiütés a betegek 0,5%-ánál (1/217) vezetett a kezelés felfüggesztéséhez, míg a szüneteltetésére vagy módosítására a betegek 7,4%-ánál (16/217) volt szükség.

Colorectalis rák

A 300 mg enkorafenib + cetuximab kezelést kapó betegek 30,6%-ánál (66/216) fordult elő kiütés. A legtöbb esemény enyhe volt, a betegek 0,5%-nál (1/216) jeleztek 3. fokozatú eseményt. A kiütés a betegek 0,5%-nál (1/216) a kezelés szüneteltetéséhez vezetett.

Palmoplantaris erythodyaesthesia szindróma (PPES)

Melanoma

Az egyesített kombinált 450-as populációban a betegek 6,2%-ánál (17/274) észleltek PPES-t. Az összes PPES mellékhatás 1. (3,3%) vagy 2. fokozatú (2,9%) volt. A dózis szüneteltetésére vagy módosítására a betegek 1,1%-ánál (3/274) volt szükség.

A másik vizsgálat 2. részében a kombinált 300-as populációs kezelési karon PPES a betegek 3,9%-ánál (10/257) jelentkezett, 0,4%-uk (1/257) esetében 3. fokozatú eseményként.

Az egyesített enkorafenib 300-as populációban a betegek 51,6%-ánál (112/217) észleltek PPES-t. A legtöbb esemény enyhe-közepes súlyosságú volt: 1. fokozatú a betegek 12,4%-ánál (27/217), 2. fokozatú a betegek 26,7%-ánál (58/217) és 3. fokozatú a betegek 12,4%-ánál. A PPES a betegek 4,1%-ánál (9/217) vezetett a kezelés felfüggesztéséhez, míg a dózis szüneteltetésére vagy módosítására a betegek 23,0%-ánál (50/217) volt szükség.

Colorectalis rák

A 300 mg enkorafenib + cetuximab kezelést kapó betegek 5,1%-ánál (11/216) észleltek PPES-t. A legtöbb PPES mellékhatás – a betegek 3,7%-ánál (8/216) – 1. fokozatú volt. 2. fokozatú esemény a betegek 0,9%-ánál (2/216) és 3. fokozatú esemény 0,5%-uknál (1/216) jelentkezett. A dózis szüneteltetésére vagy módosítására, illetve a kezelés felfüggesztésére nem volt szükség.

Acneiform dermatitis

Melanoma

Az enkorafenib + binimetinib alkalmazásakor acneiform dermatitis jelentkezett (lásd binimetinib alkalmazási előírás 4.8 pont).

Colorectalis rák

A 300 mg enkorafenib + cetuximab kezelést kapó betegek 33,3%-ánál (72/216) észleltek acneiform dermatitist, ami az esetek többségében, 25,5%-nál (55/216) 1. fokozatú, míg 6,9%-uknál (15/216) 2. fokozatú eseményként jelentkezett. A dózis szüneteltetésére vagy módosítására a betegek 2,3%-ánál (5/216) volt szükség. A kezelés felfüggesztésére nem volt szükség. Az acneiform dermatitis általában visszafordítható volt.

Photosensitivitas

Melanoma

Az egyesített kombinált 450-es populációban photosensitivitas volt megfigyelhető a betegek 4,0%-ában (11/274). A legtöbb esemény 1. és 2. fokozatú volt, a betegek 0,4 %-ánál (1/274) 3. fokozatút jelentettek és egyik esemény sem járt a kezelés felfüggesztésével. Az adagolás felfüggesztéséről vagy adagmódosításról a betegek 0,4%-ánál (1/274) számoltak be.

Az egyesített enkorafenib 300-as populációban photosensitivitas volt megfigyelhető a betegek 4,1 %-ánál (9/217). Minden esemény 1. és 2. fokozatú volt. Egyik esemény sem járt az adagolás megszüntetésével, módosításával vagy megszakításával.

Facialis paresis

Melanoma

Facialis paresis az egyesített kombinált 450-es populációban a betegek 0,7 %-ánál (2/274) fordult elő, köztük a betegek 0,4%-ánál (1/274) 3. fokozatban. Az események reverzibilisek voltak és egyik eset

miatt sem hagyták abba a kezelést. Az adagolás megszakítását vagy módosítását a betegek 0,4%-ánál (1/274) jelentették.

Az egyesített enkorafenib 300-as populációban facialis paresis a betegek 7,4%-ánál (16/217) volt megfigyelhető. A legtöbb esemény enyhe-közepes fokozatú volt: a betegek 2,3 %-ánál (5/217) 1. fokozatú, 3,7%-ánál (8/217) 2. fokozatú és 1,4%-uknál (3/217) 3. fokozatú. A facialis paresis első előfordulásig eltelt idő mediánja 0,3 hónap volt (0,1 – 12,1 hónapos tartományban). A facialis paresis általában reverzibilis volt és 0,9%-ban (2/217) vezetett a kezelés leállításához. Az adagolás felfüggesztését vagy módosítását 3,7%-ban (8/217) jelentették és kortikoszteroidot is magában foglaló tüneti kezelést a betegek 5,1%-ánál (11/217) jelentettek.

CK emelkedett szintje és rhabdomyolysis

A melanómás betegeknél az enkorafenib + binimetinib alkalmazásakor a CK emelkedett szintje és rhabdomyolysis jelentkezett (lásd binimetinib alkalmazási előírás 4.8 pont).

Vesekárosodás

Melanoma

Az egyesített kombinált 450-es populációban a betegek 6,2%-ánál (17/274) jelentkezett a vér kreatininszintjének aszimptomatikus emelkedése enyhe, főként 1. fokozatú súlyossággal. Az esetek 0,7%-a (2/274) 3. vagy 4. fokozatú volt. Az enkorafenib + binimetinib kezelésben részesülő betegek 3,3%-ánál (9/274) jelentkezett veseelégtelenség, ideértve az akut vesesérülést és a vesekárosodást is, amelyek 2,2%-a (6/274) volt 3. vagy 4. fokozatú.

A veseelégtelenség általában visszafordítható volt a dózis szüneteltetésével, rehidrációval és más általános támogatási intézkedésekkel.

Colorectalis rák

A 300 mg enkorafenib + cetuximab kezelést kapó betegek 2,8%-ánál (6/216) észlelték a vér kreatininszintjének emelkedését. Az összes esemény enyhe fokozatú volt, kivéve egy 4. fokozatút. Veseelégtelenség akut vesesérülés formájában a betegek 1,9%-ánál (4/216) jelentkezett 3. és 4. fokozatú eseményként, valamint a veseműködés leállása a betegek 0,5%-ánál (1/216).

Májműködéssel kapcsolatos laboratóriumi rendellenességek

Melanoma

Az egyesített kombinált 450-es populációban az alábbi, májjal kapcsolatos laboratóriumi rendellenességeket észlelték:

- Emelkedett transzaminázszint: összesen 15,7% (43/274), 3. és 4. fokozatú: 5,5% (15/274)
- Emelkedett GGT-szint: összesen 14,6% (40/274), 3 és 4. fokozatú: 8,4% (23/274)

A CMEK162B2301 vizsgálat 2. részében, a kombinált 300-as populációs kezelési karon a májjal kapcsolatos laboratóriumi rendellenességek a következők voltak:

- Emelkedett transzaminázszint: összesen 13,2% (34/257), 3. és 4. fokozatú: 5,4% (14/257)
- Emelkedett GGT-szint: összesen 14,0% (36/257), 3. és 4. fokozatú: 4,7% (12/257)

Colorectalis rák

A 300 mg enkorafenib + cetuximab kezelésben részesülő betegek 8,8%-ánál (19/216) észleltek emelkedett transzaminázszintet, ami a betegek 1,4%-a (3/216) esetében 3. fokozatú volt.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Melanoma

Az egyesített kombinált 450-es populációban a betegek 38%-ánál (104/274) észleltek hasmenést, 3,3%-uknál (9/274) 3. vagy 4. fokozatút. A hasmenés a betegek 0,4%-ánál vezetett a kezelés abbahagyásához, míg a dózis szüneteltetéséhez vagy módosításához a betegek 4,4%-ánál.

A betegek 24,1%-ánál (66/274) észleltek 1. vagy 2. fokozatú obstipatiót. A betegek 27,4%-ánál (75/274) jelentettek abdominális fájdalmat, 2,6%-uknál (7/274) 3. fokozatút. Hányinger a betegek 41,6%-ánál (114/274) jelentkezett, és 2,6%-ban (7/274) volt 3. vagy 4. fokozatú. Hányás a betegek 28,1%-ánál (77/274) jelentkezett, és 2,2%-ban (6/274) volt 3. vagy 4. fokozatú.

A CMEK162B2301 vizsgálat 2. részében, a kombinált 300-as populációs kezelési karon a hányingert a betegek 27,2%-ánál (70/257) figyeltek meg, 1,6% (4/257) esetében 3. fokozattal. Hányás a betegek 15,2%-ánál (39/257) jelentkezett, 3. fokozatú eseményként 0,4%-nál (1/257). Hasmenés 28,4%-nál (73/257) jelentkezett, és a betegek 1,6%-ánál (4/257) volt 3. fokozatú.

Colorectalis rák

A 300 mg enkorafenib + cetuximab kezelést kapó betegek 38,4%-ánál (83/216) észleltek hasmenést, 2,8%-uknál (6/216) 3-4. fokozatú. A hasmenés a betegek 0,5%-ánál (1/216) a kezelés abbahagyásához, 3,7%-ánál (8/216) pedig a dózis szüneteltetéséhez vagy módosításához vezetett.

Abdominalis fájdalom a betegek 36,6%-ánál (79/216) jelentkezett, 5,1%-uknál (11/216) 3. fokozatú eseményként. Hányinger a betegek 38,0%-ánál (82/216) jelentkezett, és 0,5%-ban (1/216) volt 3. fokozatú. Hányás a betegek 27,3%-ánál (59/216) jelentkezett, és 1,4%-ban (3/216) volt 3. fokozatú. Obstipatio a betegek 18,1%-ánál (39/216) jelentkezett 1. vagy 2. fokozatú eseményként.

Az emésztőrendszeri betegségeket és tüneteket általában sikerült a szokásos kezeléssel elhárítani.

Anaemia

Melanoma

Az egyesített kombinált 450-es populációban a betegek 19,7%-ánál (54/274) észleltek anaemiát, 4,7%-ban (13/274) 3. vagy 4. fokozatú. Az anaemia sehol sem vezetett a kezelés felfüggesztéséhez, míg a dózis szüneteltetéséhez vagy módosításához a betegek 1,5%-ánál (4/274).

A CMEK162B2301 vizsgálat 2. részében, a kombinált 300-as populációs kezelési karon anaemia a betegek 9,7%-ánál (25/257) jelentkezett, 2,7%-nál (7/257) 3-4. fokozatú eseményként.

Fejfájás

Melanoma

Az egyesített kombinált 450-es populációban a betegek 21,5%-ánál (59/274) észleltek fejfájást, 1,5%-ban (4/274) 3. fokozatú eseményként.

A CMEK162B2301 vizsgálat 2. részében, a kombinált 300-as populációs kezelési karon fejfájás a betegek 12,1%-ánál (31/257) jelentkezett, 0,4%-nál (1/257) 3. fokozatú eseményként.

Colorectalis rák

A 300 mg enkorafenib + cetuximab kezelést kapó betegek 20,4%-a (44/216) tapasztalt fejfájást 1. vagy 2. fokozatú eseményként.

Kimerültség

Melanoma

Az egyesített kombinált 450-es populációban a betegek 43,8%-ánál (120/274) észleltek kimerültséget, 2,9%-ban (8/274) 3. fokozatú.

A CMEK162B2301 vizsgálat 2. részében, a kombinált 300-as populációs kezelési karon kimerültség a betegek 33,5%-ánál (86/257) jelentkezett, 1,6%-nál (4/257) 3-4. fokozatú eseményként.

Colorectalis rák

A 300 mg enkorafenib + cetuximab kezelést kapó betegek 56,9%-ánál (123/216) észleltek kimerültséget, 7,9%-ban (17/216) 3. fokozatú.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Melanoma

Az egyesített kombinált 450-es populációban (n = 274) 194 beteg (70,8%) 65 évesnél fiatalabb, 65 beteg (23,7%) 65–74 éves, míg 15 beteg (5,5%) 75 évesnél idősebb volt. Az idős (65 évesnél idősebb) és fiatal betegek között nem volt észlelhető eltérés a biztonságosság és a hatásosság tekintetében. A mellékhatások (AE) és súlyos mellékhatások (SAE) előfordulási aránya a betegek között hasonló volt a 65 évesnél fiatalabb és a 65 éves vagy annál idősebb betegek körében. A 65 éves vagy annál idősebb betegek között előforduló, bejelentett leggyakoribb mellékhatás a 65 évesnél fiatalabbakhoz képest többek között a hasmenés, pruritus, GGT és az alkalikus foszfatáz emelkedett vérszintje.

Colorectalis rák

A 300 mg enkorafenib + cetuximab kezelésben részesülő betegek közül (n = 216) 134 beteg (62%) 65 évesnél fiatalabb, 62 beteg (28,7%) 65–74 éves, míg 20 beteg (9,3%) 75 éves vagy annál idősebb volt. A következő mellékhatásokat jelentették gyakrabban a 65 éves vagy idősebb betegek esetében (a 65 évesnél fiatalabbakkal összehasonlítva): anaemia, asthenia, csökkent étvágy és nehézlégzés volt.

Mivel a 75 éves vagy annál idősebb betegek al csoportjában nagyon kevés kezelt beteg szerepelt, nem lehetett felmérni a mellékhatások előfordulásának eltérését a 75 évesnél fiatalabb betegekhez képest sem a melanomás, sem a colorectalis rákos populációban.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Tünetek

Az enkorafenib napi 600–800 mg-os egyszeri dózisa mellett a vese működési zavarát (3. fokozatú hypercreatinemia) észlelték 14 betegből 3-nál. A legmagasabb beadott dózis alkalmazási hiba miatt következett be: egy beteg egy nap kétszer vette be a 600 mg-os enkorafenib-dózist (teljes dózis: 1200 mg). Ez a beteg a hányinger, hányás és homályos látás 1. fokozatú mellékhatásokat jelentette, amelyek később eltűntek.

Kezelés

A túlادagolásnak nincs külön kezelése.

Mivel az enkorafenib mérsékelten kötődik a plazmafehérjékhez, a haemodialysis valószínűleg hatástalan az enkorafenib túlادagolásában. Az enkorafenibnek nincsen ismert ellenszere. Túlادagolás esetén meg kell szakítani az enkorafenib-kezelést, és figyelni kell a vesefunkciót és a nemkívánatos eseményeket. Szükség szerint tüneti és szupportív kezelést kell végezni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, fehérjekináz-inhibitorok, ATC-kód: L01EC03

Hatásmechanizmus

Az enkorafenib hatásos és nagymértékben szelektív, ATP-kompetitív, kis molekulájú RAF-kináz-gátló. Az enkorafenib 50%-os gátlást okozó koncentrációja (IC₅₀) a BRAF V600E, BRAF és CRAF enzimek ellen 0,35, 0,47 és 0,30 nM. Az enkorafenib disszociációs felezési ideje > 30 óra volt és hosszabb pERK-gátlást biztosított. Az enkorafenib szupresszálja az RAF/MEK/ERK útvonalat a BRAF kináz mutált változatait (V600E, D és K) expresszáló tumorsejtekben. Nevezetesen az enkorafenib *in vitro* és *in vivo* gátolja a BRAF V600E, D és K mutáns melanómasejtek növekedését és a BRAF V600E mutáns colorectalis ráksejtek növekedését. Az enkorafenib nem gátolja a RAF/MEK/ERK jelútvonalat vad típusú BRAF-ot kifejező sejtekben.

Binimetinibbel együtt való alkalmazás

Mind a enkorafenib, mind a binimetinib (egy MEK-gátló, lásd binimetinib Alkalmazási előírás 5.1 pont) a MAPK útvonalat gátolja, ami magasabb szintű tumorellenes működést eredményez. Ezenkívül a binimetinib és az enkorafenib kombinációja *in vivo* megakadályozta a rezisztencia kialakulását BRAF V600E mutáns humán melanóma-xenograftokban.

Cetuximabbal együtt való alkalmazás

A BRAF-mutáns CRC RAF-gátlókkal szemben észlelt egyik fő rezisztenciamechanizmusa az EGFR újraaktiválódása az ingervezetés megkerülésével a BRAF útján. Nemklinikai modellekben egy BRAF-gátló, például az enkorafenib és az EGFR-et célzó hatóanyagok, például a cetuximab kombinációja jobb tumorellenes hatást eredményezett.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

BRAF V600 mutáns nem műthető vagy metasztatikus melanoma

Az enkorafenib biztonságosságának és hatásosságának értékelésére két részes, III. fázisú, randomizált (1:1:1), aktív kontrollos, nyílt, többközpontú, nem műthető vagy metasztatikus, BRAF V600 E vagy K mutációval rendelkező melanómában szenvedő betegek részvételével folyó vizsgálatban (CMEK162B2301) került sor BRAF-teszt segítségével. A betegek hisztológiailag megerősített, bőr- vagy ismeretlen eredetű elsődleges melanómában szenvedtek, de az uvealis és mucosalis melanómában szenvedők nem vehettek részt a vizsgálatban. A betegeknek engedélyezett volt a korábbi adjuváns terápia és egy korábbi immunterápia a nem műthető, helyileg előrehaladott vagy metasztatikus betegség esetében. Nem volt viszont engedélyezett a BRAF- vagy MEK-gátlókkal való korábbi kezelés.

CMEK162B2301 sz. vizsgálat 1. része

A vizsgálat első részében a betegeket randomizálva csoportokba osztották: az egyik csoport naponta egyszer 450 mg enkorafenibet és kétszer 45 mg binimetinibet kapott szájon át (kombinált 450-es, n = 192), a második naponta egyszer 300 mg enkorafenibet kapott szájon át (Enco 300, n = 194), míg a harmadik naponta kétszer 960 mg vemurafenibet kapott szájon át (a továbbiakban: Vem, n = 191). A kezelés a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig folytatódott. A randomizálást az Amerikai Joint Committee on Cancer (AJCC) stádiumai (IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b vagy IVM1c), az Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) teljesítménystátusz (0 vagy 1), valamint a nem műthető vagy metasztatikus betegség elleni korábbi immunterápia (igen vagy nem) alapján rétegezték.

Az elsődleges hatásossági végpont a progressziómentes túlélés (PFS) volt a kombinált 450-es kezeléssel a vemurafenibhez képest a független, a készítmények kiosztását nem ismerő vizsgálóbizottság (BIRC) értékelése szerint. A vizsgálok által értékelt progressziómentes túlélés („vizsgálói értékelés”) támogató elemzés volt. Egy további másodlagos végpont a progressziómentes túlélés volt a kombinált 450-es kezeléssel az Enco 300-as kezeléssel összehasonlítva. A kombinált 450-es kezelés és a vemurafenib vagy Enco 300-as kezelés másodlagos hatásossági összevetéseire ezeken kívül a teljes túlélés (OS), az objektív válaszarány (ORR), a válasz időtartama (DoR) és a betegségkontroll-arány (DCR) tekintetében került sor a BIRC és a vizsgálok értékelése szerint.

A betegek medián életkora 56 év volt (20 és 89 év között). 58%-uk volt férfi, 90%-uk europid és 72%-uknál a kiindulási ECOG teljesítményszűz 0 volt. A legtöbb beteg metasztatikus (95%), IVM1c stádiumú (64%) betegségben szenvedett, 27%-uknál emelkedett volt a kiindulási szérum laktát-dehidrogenáz (LDH), 45%-uknál a daganat legalább 3 szervet érintett a kiinduláskor, és 3,5%-uknál agyi metastasisok alakultak ki. 27 beteg (5%) korábban ellenőrzőpont-gátlót (anti-PD1/PDL1 vagy ipilimumab) kapott (8 beteg a kombinált 450-es karon (4%), 7 a vemurafenib karon (4%) és 12 az Enco 300-as karon (6%)), köztük 22 beteg metasztatikus állapotban volt (6 beteg a kombinált 450-es karon, 5 beteg a vemurafenib karon, 11 beteg az Enco 300-as karon) és 5 beteg adjuváns kezelésben részesült (2 beteg a kombinált 450-es karon, 2 beteg a vemurafenib karon, 1 beteg az Enco 300-as karon).

Az expozíció medián időtartama 11,7 hónap volt a kombinált 450-es karon, 7,1 hónap az Enco 300-as karon és 6,2 hónap a vemurafenib karon kezelt betegeknél. A kombinált 450-es karon a medián relatív dózisintenzitás (RDI) 100% volt az enkorafenib és 99,6% a binimetinib esetében; ugyanez az Enco 300-as karon 86,2%, míg a vemurafenib karon 94,5% volt.

A CMEK162B2301 vizsgálat 1. része a PFS statisztikailag jelentős javulását mutatta ki a kombinált 450-es kezelésben részesülő betegeknél a vemurafenibhez képest. A 6. táblázat és az 1. ábra az adatoknak egy független, „vak” radiológiai bizottság általi értékelése alapján összefoglalja a PFS-t és más hatásossági eredményeket.

A vizsgálói értékelés hatásossági eredményei összhangban voltak a független központi értékeléssel. A nem rétegezett alcsoportelemzések a kombinált 450-es kezelés előnyét igazolták a pontbecslések tekintetében, ideértve a kiindulási LDH-t, az ECOG teljesítményszűz és az AJCC stádiumot.

6. táblázat: CMEK162B2301 sz. vizsgálat 1. része: Progressziómentes túlélés és megerősített általános válaszok eredménye (független központi értékelés)

	Enkorafenib + binimetinib n = 192 (kombinált 450)	Enkorafenib n = 194 (Enco 300)	Vemurafenib n = 191 (Vem)
Lezárás dátuma: 2016. május 19.			
PFS (elsődleges elemzés)			
Események száma (progresszív betegség, PD) (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Medián, hónapokban (95%-os CI)	14,9 (11,0; 18,5)	9,6 (7,5; 14,8)	7,3 (5,6; 8,2)
HR ^a (95%-os CI) (a vemurafenibhez képest) p-érték (rétegezett logaritmusos besorolás) ^b	0,54 (0,41; 0,71) < 0,001		
HR ^a (95%-os CI) (a vemurafenibhez képest) Névleges p-érték		0,68 (0,52; 0,90) 0,007	

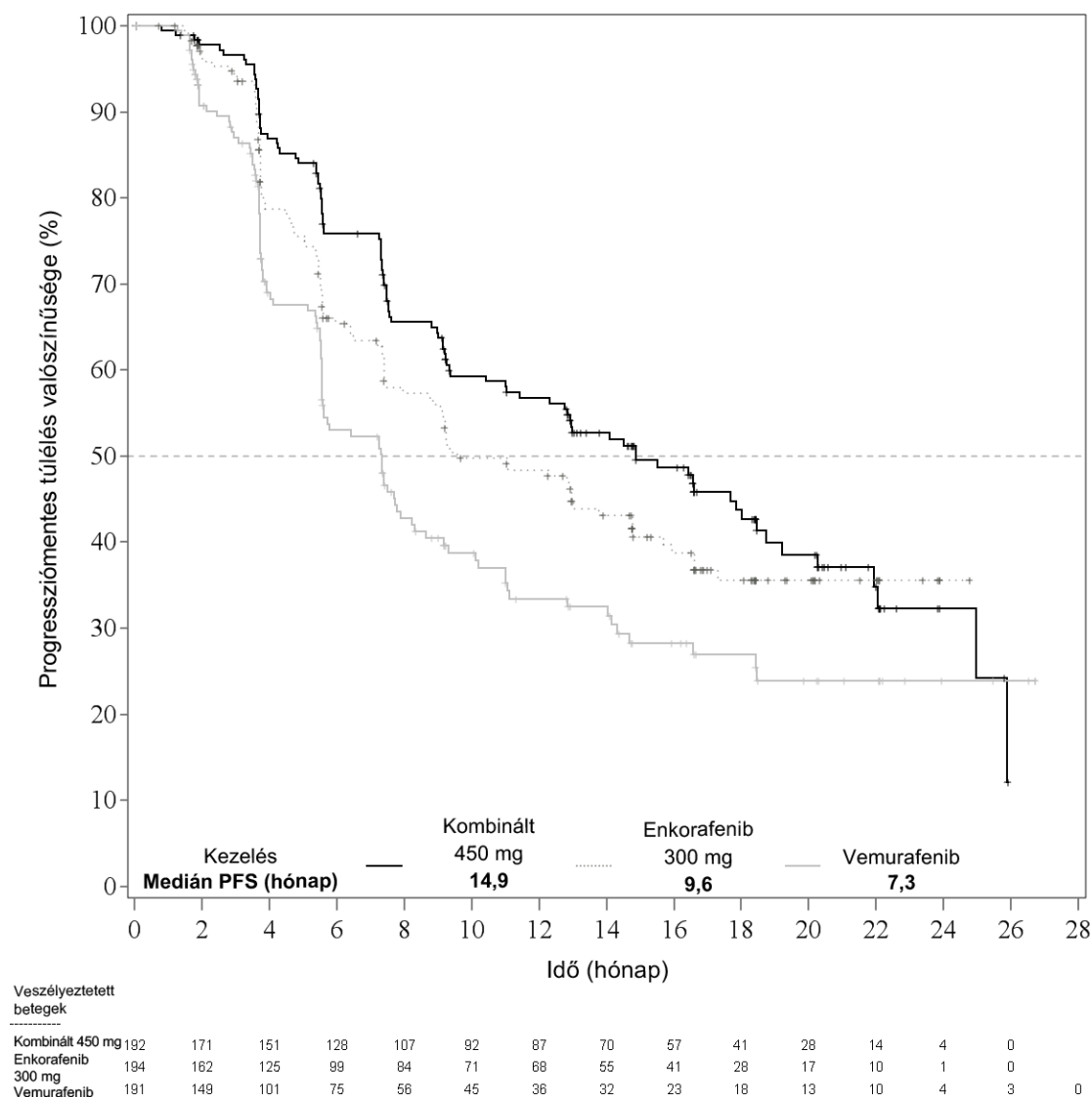
	Enkorafenib + binimetinib n = 192 (kombinált 450)	Enkorafenib n = 194 (Enco 300)	Vemurafenib n = 191 (Vem)
HR ^a (95%-os CI) (az Enco 300-ashoz képest) p-érték (rétegezett logaritmikus besorolás) ^b	0,75 (0,56; 1,00) 0,051		
Megerősített általános válaszok			
Általános válaszarány, n (%) (95%-os CI)	121 (63,0) (55,8; 69,9)	98 (50,5) (43,3; 57,8)	77 (40,3) (33,3; 47,6)
CR, n (%)	15 (7,8)	10 (5,2)	11 (5,8)
PR, n (%)	106 (55,2)	88 (45,4)	66 (34,6)
SD, n (%)	46 (24,0)	53 (27,3)	73 (38,2)
DCR, n (%) (95%-os CI)	177 (92,2) (87,4; 95,6)	163 (84,0) (78,1; 88,9)	156 (81,7) (75,4; 86,9)
Válasz időtartama			
Medián, hónapokban (95%-os CI)	16,6 (12,2; 20,4)	14,9 (11,1, NE)	12,3 (6,9; 16,9)
Frissített elemzés, lezárás dátuma: 2017. november 7.			
PFS			
Események száma (progresszív betegség) (%)	113 (58,9)	112 (57,7)	118 (61,8)
Medián, hónapokban (95%-os CI)	14,9 (11,0; 20,2)	9,6 (7,4; 14,8)	7,3 (5,6; 7,9)
HR ^a (95%-os CI) (a vemurafenibhez képest) p-érték (rétegezett logaritmikus besorolás) ^b	0,51 (0,39; 0,67) <0,001		
HR ^a (95%-os CI) (a vemurafenibhez képest) Névleges p-érték		0,68 (0,52; 0,88) 0,0038	
HR ^a (95%-os CI) (az Enco 300-ashoz képest) p-érték (rétegezett logaritmikus besorolás) ^b	0,77 (0,59; 1,00) 0,0498		

CI = konfidenciaintervallum; CR = teljes válasz; DCR = betegségkontroll-arány (CR+PR+SD+nem-CR/nem-PD; a nem-CR/nem-PD csak azokra a betegre érvényes, akik nem rendelkeznek céllézióval, nem érték el náluk CR-t, és nem rendelkeznek PD-vel); HR = kockázati arány; NE = nem megbecsülhető; PFS = progressziómentes túlélés; PR = részleges válasz; SD = stabil betegség; Vem = vemurafenib

^a A kockázati arány a rétegezett Cox proporcionális kockázati modellen alapul.

^b Logaritmikus besorolás p-értéke (2 oldalú)

1. ábra CMEK162B2301 sz. vizsgálat 1. része: A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-grafikonja független központi értékelés alapján (lezárás dátuma: 2016. május 19.)



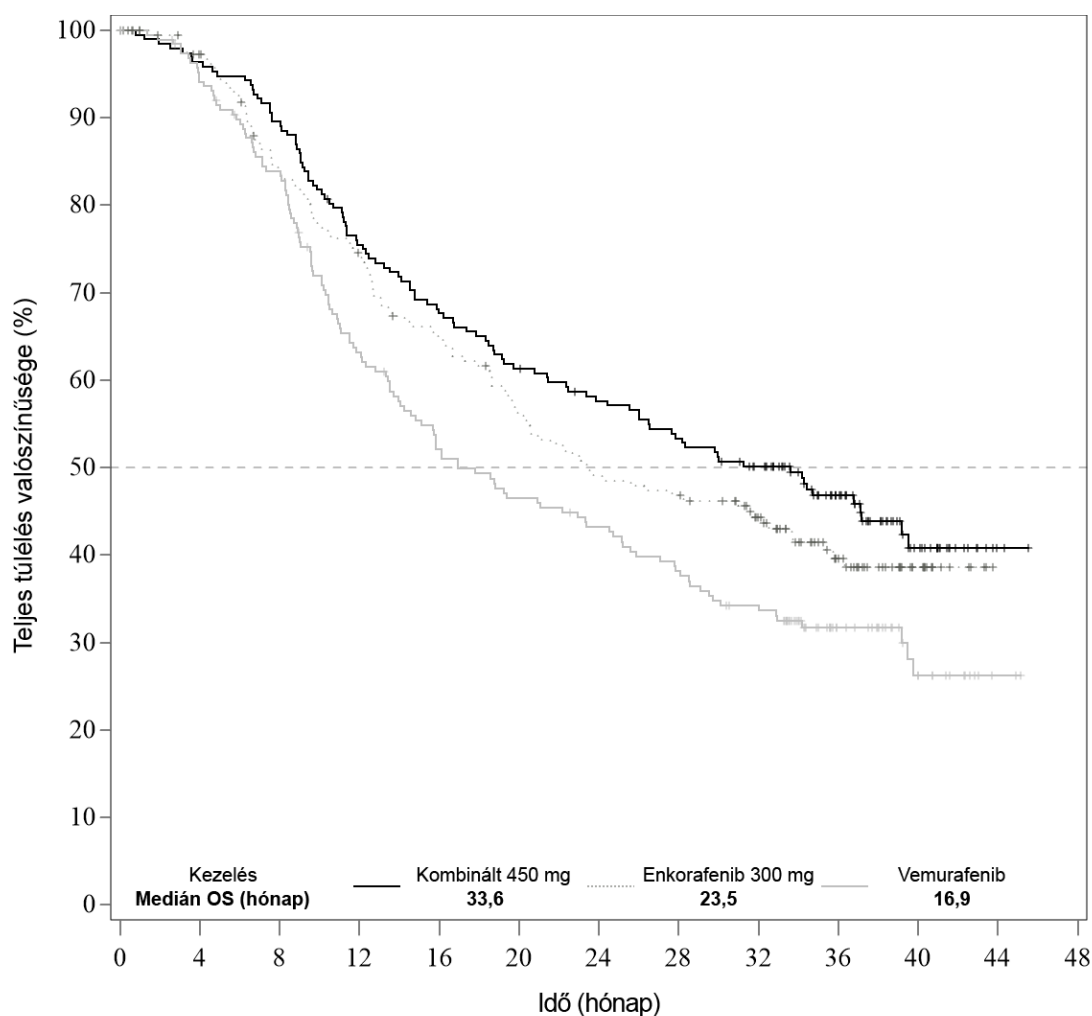
A teljes túlélésnek (OS) a CMEK162B2301 sz. vizsgálat 1. részében végzett időközi elemzése (lezárás dátuma: 2017. november 7.), statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a kombinált 450-es csoport teljes túlélésében a vemurafenibbel (ld. 7. táblázat és 2. ábra) összehasonlítva.

Mindegyik kezelési karon a betegek hasonló arányban részesültek későbbi ellenőrzőpont-gátló kezelésben (főként pembrolizumab, nivolumab és ipilimumab) (34,4% a kombinált 450-es karon, 36,1% az enkorafenib- és 39,8% a vemurafenibkaron).

7. táblázat: CMEK162B2301 sz. vizsgálat 1. része: Teljes túlélés időközi eredményei (lezárás dátuma: 2017. november 7.)

	Enkorafenib + binimetinib N = 192 (kombinált 450)	Enkorafenib N = 194 (Enco 300)	Vemurafenib N = 191 (Vem)
Teljes túlélés			
Események száma (%)	105 (54,7)	106 (54,6)	127 (66,5)
Medián, hónapokban (95%-os CI)	33,6 (24,4; 39,2)	23,5 (19,6; 33,6)	16,9 (14,0; 24,5)
Túlélés 12. hónapnál (95%-os CI)	75,5% (68,8; 81,0)	74,6% (67,6; 80,3)	63,1% (55,7; 69,6)
Túlélés 24. hónapnál (95%-os CI)	57,6% (50,3; 64,3)	49,1% (41,5; 56,2)	43,2% (35,9; 50,2)
HR (95%-os CI) (Vem-mel összehasonlítva) p-érték (rétegezett logaritmikus besorolás)	0,61 (0,47; 0,79) < 0,0001		
HR (95%-os CI) (az Enco 300-assal összehasonlítva) p-érték (rétegezett logaritmikus besorolás)	0,81 (0,61; 1,06) 0,061		

2. ábra - CMEK162B2301 sz. vizsgálat 1. része: A teljes túlélés időközi Kaplan–Meier-grafikonja (lezárási dátum: 2017. november 7.)



Veszélyeztetett betegek

Kombinált 450 mg	192	185	172	144	129	117	108	100	89	57	23	2	0
Enkorafenib 300 mg	194	178	151	133	115	98	86	82	67	40	16	0	0
Vemurafenib	191	176	155	115	94	84	77	68	59	30	14	2	0

Életminőség (QoL) (lezárási dátum: 2016. május 19.)

Az egészséggel összefüggő életminőség, a funkcionalitás, a melanóma tünetei és a kezeléssel kapcsolatos mellékhatások alkotta PRO-k (a beteg által jelentett kimenetek) felmérésére a melanómában adott daganatterápia funkcionális értékelési kérdőívét (FACT-M), az Európai Rákkutató és -Terápiás Szervezet fő életminőségi kérdőívét (EORTC QLQ-C30) és a EuroQoL 5 dimenziós és 5 szintű vizsgálatot (EQ-5D-5L) használták. A kombinált 450-es kezelés jelentősen késleltette a FACT-M és az EORTC QLQ-C30 eredményeinek 10%-os definitív romlását más kezelésekhez képest. A FACT-M eredményei 10%-os definitív romlásának bekövetkezéséig eltelő idő mediánját a kombinált 450-es kar nem érte el, míg a vemurafenib karon 22,1 hónap (95%-os CI: 15,2, NE) volt, és az eltérés HR-je 0,46 (95%-s CI: 0,29, 0,72). Az EORTC QLQ-C30 eredményei 10%-os definitív romlásához szükséges idő elemzése hasonló értékeket adott.

A kombinált 450-es kezelésben részesülő betegeknél nem változott vagy csak kis mértékben javult az EQ-5D-5L index eredményének átlagos változása a kiinduláshoz képest mindegyik viziten, míg a vemurafenibet vagy enkorafenibet kapó betegeknél ez az eredmény minden viziten csökkent (statisztikailag szignifikáns eltérésekkel). A pontszám időbeni változásának vizsgálata ugyanezt a trendet rajzolta ki az EORTC QLQ-C30 és a FACT-M esetében minden viziten.

CMEK162B2301 sz. vizsgálat 2. része:

A CMEK162B2301 sz. vizsgálat 2. részét azzal a céllal tervezték meg, hogy a binimetinib hozzájárulása felmérhető legyen az enkorafenib + binimetinib kombinált kezelésben.

Az enkorafenib napi orális 300 mg-os, a napi kétszeri 45 mg orális binimetinibvel együtt adott (kombinált 300-as, n = 258) PFS értékét és az Enco 300-as (n = 280, köztük az 1. részből 194, és a 2. részből 86 beteg) PFS értékét hasonlították össze. A 2. részbe történő bevonás azután kezdődött meg, hogy az 1. rész összes betegét randomizálták.

A 2. rész 2016. november 9-i lezárási dátummal nyert előzetes eredményei igazolták a binimetinib hozzájárulását, a becsült medián PFS igazoltan kedvezőbb volt: 12,9 hónap (95%-os CI: 10,1, 14,0) a kombinált 300-as esetében, illetve 9,2 hónap (95%-os CI: 7,4, 11,0) az Enco 300-as csoport esetében a független központ által végzett felülvizsgálat (BIRC) során. A vizsgálói értékelés is hasonló eredményeket adott.

A BIRC szerinti megerősített ORR 65,9% volt (95%-os CI: 59,8, 71,7) a kombinált 300-as esetében és 50,4% (95%-os CI: 44,3, 56,4) az Enco 300-as karon (1. és 2. rész). A DOR medián értéke a BIRC szerint megerősített válaszokra 12,7 hónap [95%-os CI: 9,3, 15,1] volt a kombinált 300-as karon és 12,9 hónap (95%-os CI: 8,9, 15,5) volt az Enco 300-as karon. A kezelés medián időtartama a kombinált 300-as karon hosszabb volt, mint az Enco 300-as karon: 52,1 hét illetve 31,5 hét.

Kardiális elektrofiziológia

Az összesített vizsgálatok biztonságosság szempontjából történő elemzése feltárta, hogy a QTcF >500 millimásodperccel nyúlt meg a 450 mg enkorafenib + binimetinib csoport 0,7%-ánál (2/268) és az egyedül alkalmazott enkorafenib csoport 2,5%-ánál (5/203). A QTcF >60 millimásodperces megnyúlása a kezelés előtti értékekhez képest az enkorafenib + binimetinib csoport 4,9%-ánál (13/268) és az egyedül alkalmazott enkorafenib csoport 3,4%-ánál (7/204) jelentkezett (lásd a 4.2-es és 4.4-es pontot).

BRAF V600E mutáns metasztatikus colorectalis rák – ARRAY-818-302 vizsgálat

Az enkorafenib cetuximabmal való kombinációját egy randomizált, aktív kontrollos, nyílt, többközpontú vizsgálatban (ARRAY-818-302 BEACON CRC) értékelték. A részvételre azok a betegek voltak alkalmasak, akik BRAF V600E mutációval rendelkező metasztatikus colorectalis rákban szenvedtek, ami 1 vagy 2 korábbi kezelési rendet követően progresszívult. A vizsgálatba bevont betegek az adott helyszínen a tumor RAS-státusza alapján engedélyezett alkalmazás szerint kaptak cetuximabot. Nem volt megengedett a RAF-gátlók, MEK-gátlók vagy EGFR-gátlók korábbi alkalmazása. A randomizálást az Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) teljesítménystátusz, a korábbi irinotekán-kezelés és a cetuximab-forrás alapján rétegezték.

Összesen 665 beteget randomizáltak (1:1:1 arányban); az egyik csoport naponta egyszer 300 mg enkorafenibet és az alkalmazási előírás szerinti dózisban cetuximabot (n=220), a második csoport naponta egyszer 300 mg enkorafenibet, naponta kétszer 45 mg binimetinibet és az alkalmazási előírás szerinti dózisban cetuximabot kapott szájon át (n = 224), míg a kontrollcsoport irinotekán + cetuximab vagy irinotekán/5-fluorouracil/folsav (FOLFIRI) + cetuximab-kezelést kapott (n = 221). A kezelés a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig folytatódott.

A hatásossági végpont a teljes túlélés (OS) és az összegzett válaszarány (ORR) volt a 300 mg enkorafenib + cetuximab kezelést a kontrollcsoportos kezeléssel összehasonlítva, egy független, a készítmények kiosztását nem ismerő központi vizsgálóbizottság (BIRC) értékelése szerint. A további hatásossági végpontokat az alábbi 8. táblázat tartalmazza.

A betegek medián életkora 61 év volt (26 és 91 év között). 47%-uk volt férfi és 83%-uk európai. 51%-uknál a kiindulási ECOG teljesítménystátusz 0 volt, és 51%-uk részesült korábbi irinotekán-kezelésben. A betegek 46,8%-ánál a daganat legalább 3 szervet érintett a kiinduláskor.

Az expozíció medián időtartama 3,2 hónap volt a 300 mg enkorafenib + cetuximab kezelésben és 1,4 hónap az irinotekán/cetuximab vagy FOLFIRI/cetuximab kezelésben részesülő betegeknél (kontrollkar). A 300 mg enkorafenib + cetuximab kezelésben részesülő betegeknél a medián relatív dózisintenzitás (RDI) 98% volt az enkorafenib és 93,5% a cetuximab esetében. A kontrollkaron a

medián RDI 85,4% volt a cetuximab és 75,7% az irinotekán esetében, illetve 75,2% a folsavat és 75% az 5-FU-t kapó betegekénél.

A 300 mg enkorafenib + cetuximab kombinált kezelés statisztikailag jelentős javulást eredményezett az OS, az ORR és a PFS terén, a kontrollkarhoz viszonyítva. A hatásossági eredmények összefoglalását a 8. táblázat, valamint a 3. és 4. ábra tartalmazza.

A vizsgálói értékelés hatásossági eredményei összhangban voltak a független központi értékeléssel.

8. táblázat: ARRAY-818-302 vizsgálat: hatásossági eredmények

	Enkorafenib + cetuximab	Irinotekán + cetuximab vagy FOLFIRI + cetuximab (kontroll)
Lezárás dátuma: 2019. február 11. (elsődleges elemzés)		
OS		
Betegek száma ^a	220	221
Események száma (%)	93 (42,3)	114 (51,6)
Medián, hónapokban (95%-os CI)	8,4 (7,5–11,0)	5,4 (4,8; 6,6)
HR (95%-os CI) ^{b,c} (a kontrollhoz képest)	0,60 (0,41–0,88)	
p-érték ^{b,c}	0,0002	
Utánkövetés medián időtartama, hónapokban (95%-os CI)	7,6 (6,4; 9,20)	7,2 (6,1; 8,1)
ORR (a BIRC alapján)		
Betegek száma ^c	113	107
ORR n (%) (95%-os CI) ^f	23 (20,4) (13,4; 29,0)	2 (1,9) (0,2; 6,6)
p-érték ^{b,d,g}	< 0,0001	
CR, n (%)	6 (5,3)	0
PR, n (%)	17 (15,0)	2 (1,9)
SD, n (%)	57 (50,4)	26 (24,3)
DCR, n (%) (95%-os CI) ^f	84 (74,3) (65,3; 82,1)	33 (30,8) (22,3; 40,5)
PFS (a BIRC alapján)		
Betegek száma ^a	220	221
Események száma (%)	133 (60,5)	128 (57,9)
Medián PFS, hónapokban (95%-os CI)	4,2 (3,7; 5,4)	1,5 (1,5; 1,7)
HR (95%-os CI) ^{b,c}	0,40 (0,30; 0,55)	
p-érték ^{b,d}	< 0,0001	
Frissített elemzés, lezárás dátuma: 2019. augusztus 15.		
OS		
Betegek száma ^a	220	221
Események száma (%)	128 (58,2)	157 (71,0)
Medián, hónapokban (95%-os CI)	9,3 (8,0; 11,3)	5,9 (5,1; 7,1)

	Enkorafenib + cetuximab	Irinotekán + cetuximab vagy FOLFIRI + cetuximab (kontroll)
HR (95%-os CI) ^b (a kontrollhoz képest) p-érték ^{b,d,h}	0,61 (0,48; 0,77) < 0,0001	
Utánkövetés medián időtartama, hónapokban (95%-os CI)	12,3 (11,1; 14,1)	12,9 (10,9; 14,6)
ORR (a BIRC alapján)		
Betegek száma ^a	220	221
ORR n (%) (95%-os CI) ^f	43 (19,5) (14,5; 25,4)	4 (1,8) (0,5; 4,6)
p-érték ^{b,d,g,h}	< 0,0001	
CR, n (%)	7 (3,2)	0
PR, n (%)	36 (16,4)	4 (1,8)
SD, n (%)	117 (53,2)	59 (26,7)
DCR, n (%) (95%-os CI) ^f	167 (75,9) (69,7; 81,4)	69 (31,2) (25,2; 37,8)
PFS (a BIRC alapján)		
Betegek száma ^a	220	221
Események száma (%)	167 (75,9)	147 (66,5)
Medián PFS, hónapokban (95%-os CI)	4,3 (4,1; 5,5)	1,5 (1,5; 1,9)
HR (95%-os CI) ^b p-érték ^{b,d,h}	0,44 (0,35; 0,55) < 0,0001	

CI = konfidenciaintervallum; CR = teljes válasz; HR = kockázati arány; ORR = összegzett válaszarány; OS = teljes túlélés; PR = részleges válasz; SD = stabil betegség; DCR = betegségkontroll-arány (CR+PR+SD+nem-CR/nem-PD; a nem-CR/nem-PD csak azokra a CR-t nem elérő vagy PD-vel nem rendelkező betegekre érvényes, akik betegsége nem mérhető.)

^a Randomizált, III. fázisú, teljes elemzési halmaz

^b ECOG teljesítménystátusz, cetuximab-forrás és korábbi irinotekán-kezelés szerint rétegzett randomizálás

^c Ismételt CI, amelyet az időközi elemzésben észlelt információhányadhoz kapcsolódó Lan–DeMets és O’Brien–Fleming-féle határértékek alapján számoltak ki

^d 1 oldalú

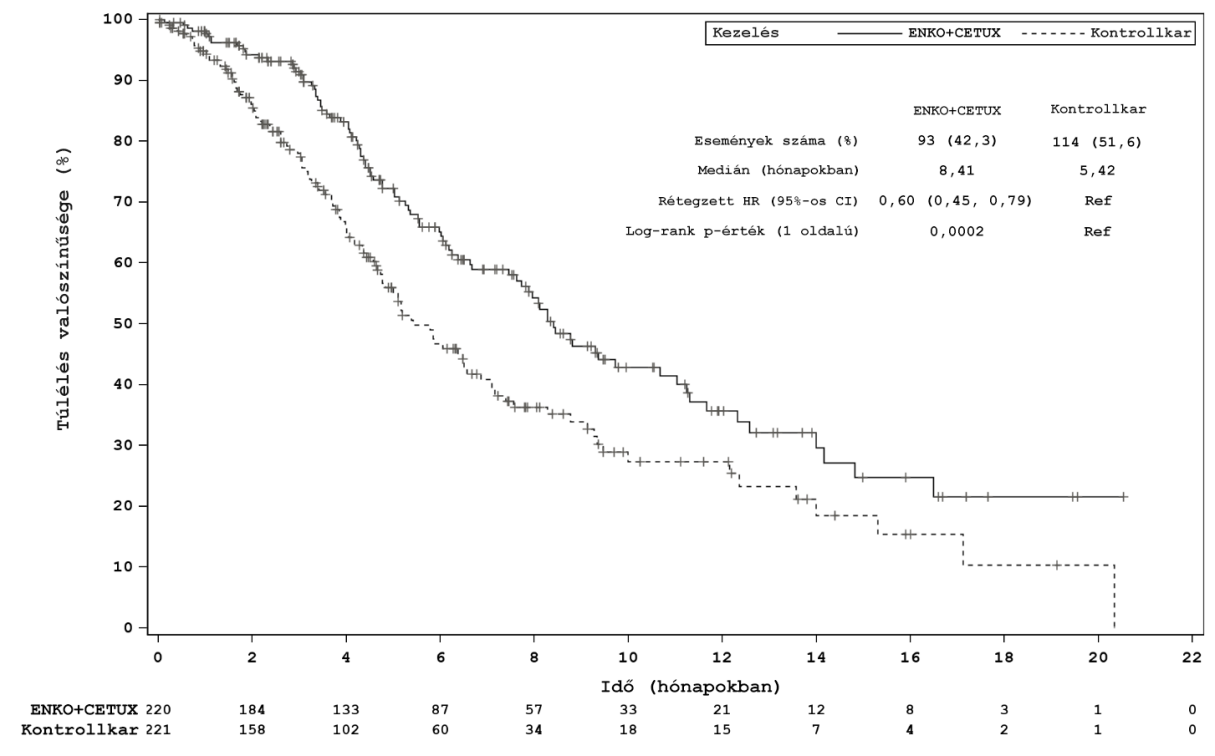
^e Az első 331 randomizált beteg között

^f Clopper-Pearson-módszer

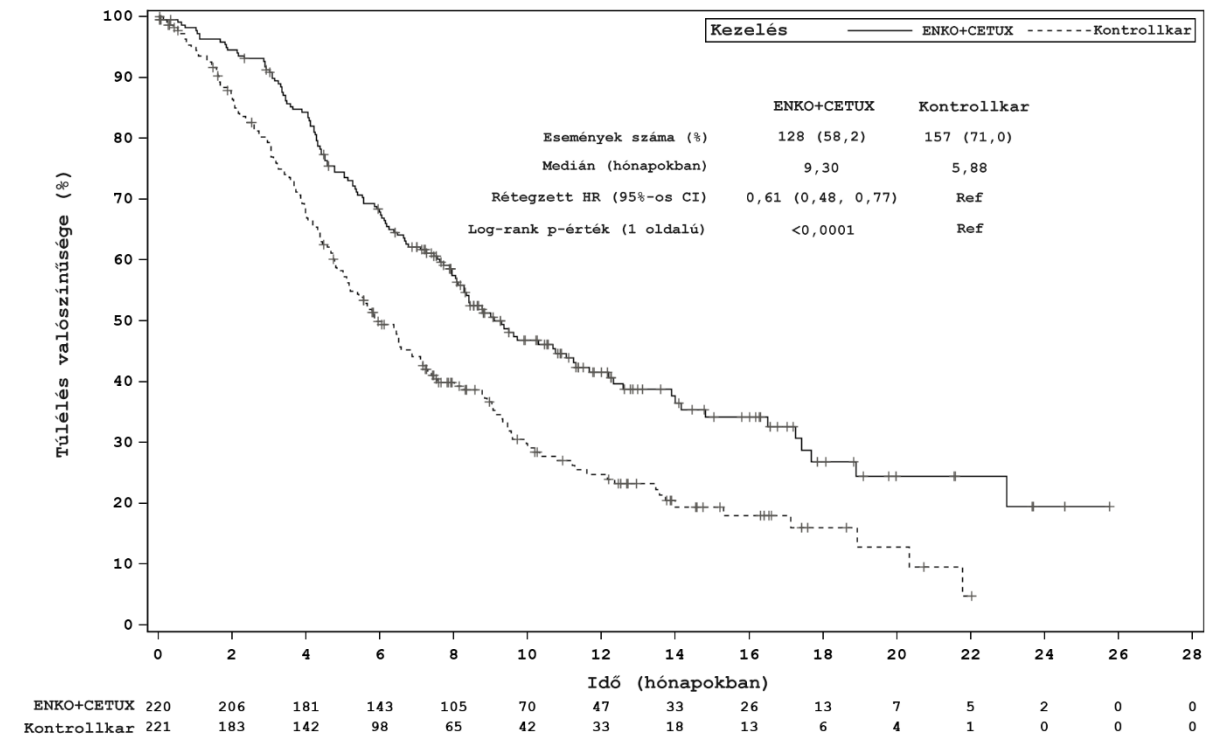
^g Cochran Mantel-Haenszel teszt

^h Névleges p érték

3. ábra: ARRAY-818-302 vizsgálat: A teljes túlélés Kaplan-Meier-grafikonja (lezárás dátuma: 2019. február 11.)



4. ábra: ARRAY-818-302 vizsgálat: A teljes túlélés Kaplan-Meier-grafikonja (lezárás dátuma: 2019. augusztus 15.)



Cardialis elektrofiziológia

A III. fázisú (ARRAY-818-302) biztonsági készlet colorectalis rák indikációjában történő biztonságossági elemzésében az új, 500 ms-nál hosszabb QTcF-megnyúlás incidenciája 3,2% (7/216) volt, és a QTcF értékének a kezelés előttihez képest > 60 ms-os megnyúlását az enkorafenib + cetuximab kar 8,8%-ánál (19/216) figyelték meg (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az enkorafenib vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a melanoma indikációjában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Az Európai Gyógyszerügynökség gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint az enkorafenib vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a colorectalis rák indikációjában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az enkorafenib farmakokinetikáját egészségeseknél és szolid daganattal rendelkező betegeknél is vizsgálták, ideértve a bőrön megjelenő, BRAF-V600E vagy K mutációt hordozó, nem műthető vagy metasztatikus melanomát, illetve BRAF V600E mutációval rendelkező metasztatikus colorectalis rákban szenvedő felnőtt betegeknél. Ennek eredményeképpen kimutatták, hogy az enkorafenib farmakokinetikája hozzávetőlegesen dózisarányos egyetlen és többszöri dózis után. Ismételt napi egyszeri adagolást követően a dinamikus egyensúlyi állapot 15 napon belül állt be. A kb. 0,5-ös akkumulációs arány valószínűleg a CYP3A4 autoindukciója miatt van. Az AUC alanyok között szóródási faktora (CV %) a 12,3% és 68,9% közötti tartományban volt.

Felszívódás

A szájon át történő adagolás után az enkorafenib hamar felszívódik: a medián T_{max} 1,5–2 óra. A ^{14}C -jelölt enkorafenib szájon át adott egyszeri 100 mg-os dózisa után egészségesekben az enkorafenib legalább 86%-a felszívódott. Ha egyszeri 100 mg-os dózist nagy zsírtartalmú, kalóriadús étkezéssel együtt vettek be, a C_{max} 36%-kal csökkent, míg az AUC változatlan maradt. A gyógyszerkölcsönhatás vizsgálata egészséges embereknél azt jelezte, hogy az enkorafenib-expozíció mértéke nem módosult a gyomor pH-ját módosító szer (rabeprazol) jelenlétében.

Eloszlás

Az enkorafenib *in vitro* mérsékeltén (86,1%) kötődik humán plazmafehérjékhez. ^{14}C -jelölt enkorafenib szájon át adott egyszeri 100 mg-os dózisa után egészségesekben a vér-plazma koncentráció arányának átlaga (zárójelben a szórás) 0,58 (0,02) volt, míg az enkorafenib átlagos átszólagos megoszlási térfogata (V_z/F) (zárójelben a CV%) 226 l (32,7%).

Biotranszformáció

^{14}C -jelölt enkorafenib szájon át adott egyszeri 100 mg-os dózisa után egészségesekben a metabolizmus volt az enkorafenib legjelentősebb clearance-útvonala (a visszanyert radioaktív dózis kb. 88%-a). Az enkorafenib domináns biotranszformációs reakciója az N-dealkiláció. További jelentős metabolikus útvonalak a hidroxiláció, a karbamáthidrolízis, a közvetett glükuronidáció és a glükózkonjugátumképződés.

Elimináció

¹⁴C-jelölt enkorafenib szájon át adott egyszeri 100 mg-os dózisa után egészséges emberekben a radioaktivitás egyenlő mértékben eliminálódott az ürülékben és a vizeletben (47,2%-os átlag). A vizeletben a radioaktivitás 1,8%-a enkorafenibként ürült ki. Az enkorafenib átlagos (CV %) látszólagos clearance-e (CL/F) 27,9 l/óra (9,15%) volt. Az enkorafenib medián felezési ideje ($T_{1/2}$) 6,32 óra (3,74–8,09 órás tartomány).

Kölcsönhatások gyógyszerekkel

Nem mutattak ki gyógyszerkölcsönhatást az enkorafenib és a cetuximab között.

A CYP-enzimek hatása az enkorafenibre

Az enkorafenibet a CYP3A4, CYP2C19 és CYP2D6 metabolizálja. Az *in vitro* előrejelzés szerint a CYP3A4 enzim járul hozzá a legnagyobb mértékben az enkorafenib oxidatív clearance-éhez a humán májmikroszómákban (~83,3%), amelyet a CYP2C19 és a CYP2D6 (~16,0% és 0,71%) követ.

Az enkorafenib hatása a CYP-szubsztrátokra

Az *in vitro* kísérletek szerint az enkorafenib az UGT1A1, CYP2B6, CYP2C9 és CYP3A4/5 relatíve erős, visszafordítható gátlója, valamint a CYP3A4 időfüggő gátlója. Az enkorafenib a humán primer májsejtekben CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 és CYP3A4 enzimeket indukált. A 450 mg enkorafenibbel együtt alkalmazott CYP2B6, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 és CYP2D6 szubsztrátpróbák szimulációi az 1. és 15. napon azt mutatták, hogy nem várható klinikailag releváns kölcsönhatás. A bélben feldolgozott CYP3A4 és UGT1A1 szubsztrátokkal együtt alkalmazva enyhe-közepesen erős kölcsönhatás várható. Bár a binimetinib UGT1A1 szubsztrát, a bélben nem dolgozódik fel, ezért nem várható DDI az enkorafenibbel. Ezenkívül a binimetinib és az enkorafenib együttes alkalmazásakor nem észleltek eltérést az expozícióban.

A transzporterek hatása az enkorafenibre

Az enkorafenib a P-glycoprotein (P-gp) transzporterek szubsztrátja. A P-gp gátlása valószínűleg nem okoz klinikailag fontos emelkedést az enkorafenib-koncentrációban, mivel az enkorafenib nagyfokú belső permeabilitást mutat. *In vitro* több felvételi transzporter család (OCT1, OATP1B1, OATP1B3 és OATP1) érintettségét vizsgálták a megfelelő transzportergátlókkal. Az adatok azt mutatják, hogy a máj felvételi transzporterei nem vesznek részt az enkorafenib humán primer májsejtekbe történő eloszlásában.

Az enkorafenib hatása a transzporterekre

A naponta egyszer 450 mg dózisban alkalmazott enkorafenib és a napi kétszer 45 mg dózisban alkalmazott binimetinib ismételt adagolása mellett a rozuvasztatin (az OATP1B1, az OATP1B3 és a BCRP szubsztrátja) egyszeri dózisban való alkalmazása 2,7-szeresére emelte a rozuvasztatin C_{max} -értékét, illetve 1,6-szeresére az AUC-t, ami az OATP1B1, az OATP1B3 és/vagy a BCRP transzporterek enyhe fokú gátlására utal.

In vitro az enkorafenib gátolta az OCT1 hepaticus transzportert, de valószínűleg klinikailag nem hatékony gátlószer. *In vitro* vizsgálatok alapján az enkorafenib klinikai koncentrációkban gátolhatja az OCT2, OAT1, OAT3 renalis transzportereket. Ezenkívül az enkorafenib a várt klinikai koncentrációkban gátolhatja a P-gp-t a belekben.

Különleges betegcsoportok

Kor

Egy populációs farmakokinetikai elemzés szerint a kor jelentős kovariáns az enkorafenib megoszlási térfogatában, ám nagyfokú szóródással. Az eltérések kis mértékű és nagyfokú szóródásuk miatt valószínűleg nem jelentősek klinikailag, ezért idős betegeknek nincs szükség a dózis módosítására.

Nem

Egy populációs farmakokinetikai elemzés szerint a nem a clearance-ben vagy a megoszlási térfogatban nem jelentős kovariáns. Emiatt a nem alapján nem várható az enkorafenib-expozíció jelentős módosulása.

Testtömeg

Egy populációs farmakokinetikai elemzés szerint a testtömeg jelentős kovariáns a clearance-ben és a megoszlási térfogatban. Azonban a clearance eltéréseinek kis mértéke és az előrejelzett megoszlási térfogatnak a modellben való nagyfokú szóródása miatt a testtömeg valószínűleg nincs klinikailag jelentős hatással az enkorafenib-expozícióra.

Rassz

Nincsenek klinikailag releváns különbségek az enkorafenib farmakokinetikájában ázsiai és nem ázsiai populáció esetén. Nem rendelkezünk elegendő adattal az enkorafenib-expozíció potenciális különbségeinek felmérésére más rassz és etnikum esetén.

Májkárosodás

Egy erre irányuló klinikai vizsgálat szerint a teljes enkorafenib-expozíció 25%-kal magasabb olyan betegeknél, akik enyhe májkárosodással rendelkeznek (A osztály a Child–Pugh-féle skála szerint) a normál májműködésű emberekhez képest. Ez a nem kötött enkorafenib-expozíció 55%-os növekedését jelenti.

Nem vizsgálták klinikailag az enkorafenib farmakokinetikáját a közepesen erős (B osztály a Child–Pugh-féle skála szerint) vagy súlyos (C osztály a Child–Pugh-féle skála szerint) májkárosodásban szenvedő betegeknél. Mivel az enkorafenib elsősorban a májon keresztül metabolizálódik és eliminálódik, a PBPK modellezés szerint a közepes–súlyos májkárosodással rendelkező betegeknél nőhet az enkorafenib-expozíció az enyhe májkárosodással rendelkező betegekhez képest. Nem állapítható meg ajánlott dózis közepes vagy súlyos májkárosodással rendelkező betegeknél (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Vesekárosodás

Az enkorafenib renalis eliminációja minimális. Nem végeztek hivatalos klinikai vizsgálatot a vesekárosodás által az enkorafenib farmakokinetikájára kifejtett hatás felmérésére.

Egy populációs farmakokinetikai elemzésben nem volt észlelhető az enkorafenib CL/F-fel kapcsolatos trend az enyhe (eGFR: 60–90 ml/perc/1,73 m²) vagy közepes (eGFR: 30–59 ml/perc/1,73 m²) vesekárosodásban szenvedő betegek esetében a normál vesefunkcióval (eGFR: \geq 90 ml/perc/1,73 m²) rendelkező emberekhez képest. Az enyhe vagy közepes vesekárosodással rendelkező betegnél a CL/F kis (\leq 5%-os) csökkenése jelezhető előre, ami valószínűleg nem releváns klinikailag. Az enkorafenib farmakokinetikáját nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A patkányokkal végzett 4 hetes és 13 hetes toxicitási vizsgálatokban klinikai jeleket, csökkent testtömeget, a mellékhere és a prosztata súlyának csökkenését, valamint a herékben, mellékherében, gyomorban és bőrön mikroszkopikus tüneteket észleltek. Ezek a jelenségek 4 hetes visszaállási időszak után részlegesen helyreálltak. Ezenkívül a 13 hetes toxicitási patkányvizsgálatban a \geq 100 mg/kg/nap dózisonál visszafordítható klinikai patológiai változásokat észleltek. Káros hatás mentes dózisszint (NOAEL) nem állapítható meg a 4 hetes vizsgálatra. A 13 hetes vizsgálatban megállapított NOAEL a humán terápiás kitétség több mint 10-szerese volt.

A 4 hetes vagy 13 hetes toxicitási majomvizsgálatban a hányás és hasmenés elszigetelt vagy szövőnyos epizódjait észlelték, valamint ophtalmicus léziók voltak megfigyelhetők a humán terápiás kitétséget enyhén meghaladó esetben. Az ophtalmicus léziók részlegesen visszafordíthatóak voltak, megnyilvánulási formájuk a retina szétválása vagy leválása volt a csapok és pálcikák rétegének külső része és a pigmenthám között a látógödörben a centralis maculánál. Ez a megfigyelés hasonló az emberekben leírt centralis serosusszerű chorioretinopathiához vagy centralis serosus retinopathiához.

Az enkorafenib nem genotoxikus.

Az enkorafenibbel nem végeztek fertilitási vizsgálatokat. Patkányokkal végzett 13 hetes toxikológiai vizsgálatokban a 6 mg/ttkg/nap dózisú enkorafenib-kezelés (ez az emberekben alkalmazott terápiás dózis több mint 5-szörösének felel meg) a here és a mellékhere súlyának csökkenését, herecsatorna-degenerációt és oligospermiát okozott. A 13 hetes vizsgálatban a legmagasabb dózisonál (60 mg/kg/nap) részleges visszafordíthatóságot figyeltek meg.

A patkányembriók és -magzatok fejlődésének vizsgálata azt mutatta, hogy az enkorafenib toxikus volt a magzatra nézve, és a magzat kisebb súlyát és a csontváz kifejlődésének késését okozta.

A nyülembríók és -magzatok fejlődésének vizsgálata azt mutatta, hogy az enkorafenib toxikus volt a magzatra nézve, és a magzat kisebb súlyát és a csontváz kifejlődésének átmeneti változását okozta. Néhány magzatban az aortaív kitérülése volt megfigyelhető.

Az *in vitro* 3T3 Neutral Red Uptake Test vizsgálatban az enkorafenib fototoxikusnak bizonyult.

In vivo egérszenzitizációs vizsgálatban az enkorafenib nem bizonyult szenzitizálónak. Ezek az adatok összegezve azt mutatják, hogy az enkorafenib terápiás dózisa fototoxicitást és minimális eséllyel szenzitizációt okozhat.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszulatöltet

Kopovidon (E1208)

Poloxamer 188

Mikrokristályos cellulóz (E460i)

Borostyánkősav (E363)

Kroszpovidon (E1202)

Vízmentes koloid szilícium-dioxid (E551)

Magnézium-sztearát (E470b)

Kapszulahéj

Zselatin (E441)

Titán-dioxid (E171)

Vörös vas-oxid (E172)

Sárga vas-oxid (E172)

Fekete vas-oxid (E172)

Nyomtatáshoz használt tinta

Sellak (E904)

Fekete vas-oxid (E172)

Propilén-glikol (E1520)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Braftovi 50 mg kemény kapszula

Mindegyik csomag 28 × 1 vagy 112 × 1 kemény kapszulát tartalmaz poliamid/alumínium/PVC/alumínium/ PET/papír egységadagonként perforált buboréksomagolásban. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

Braftovi 75 mg kemény kapszula

Mindegyik csomag 42 × 1 vagy 168 × 1 kemény kapszulát tartalmaz poliamid/alumínium/PVC/alumínium/ PET/papír egységadagonként perforált buboréksomagolásban. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavour

Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Braftovi 50 mg kemény kapszula

EU/1/18/1314/001 28 × 1 kemény kapszula

EU/1/18/1314/003 112 × 1 kemény kapszula

Braftovi 75 mg kemény kapszula

EU/1/18/1314/002 42 × 1 kemény kapszula

EU/1/18/1314/004 168 × 1 kemény kapszula

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. szeptember 20.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION
Site Progipharm, rue du Lycée
45500 GIEN
Franciaország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Braftovi 50 mg kemény kapszula
enkorafenib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Mindegyik kemény kapszula 50 mg enkorafenibet tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

28 × 1 kemény kapszula
112 × 1 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1314/001 28 × 1 kemény kapszula
EU/1/18/1314/003 112 × 1 kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

braftovi 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Braftovi 50 mg kapszula
enkorafenib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pierre Fabre Médicament

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Braftovi 75 mg kemény kapszula
enkorafenib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Mindegyik kemény kapszula 75 mg enkorafenibet tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

42 × 1 kemény kapszula
168 × 1 kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1314/002 42 × 1 kemény kapszula
EU/1/18/1314/004 168 × 1 kemény kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

braftovi 75 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Braftovi 75 mg kapszulák
enkorafenib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Pierre Fabre Médicament

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg felhasználó számára

Braftovi 50 mg kemény kapszula

Braftovi 75 mg kemény kapszula

enkorafenib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Braftovi, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Braftovi szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Braftovi-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Braftovi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Braftovi, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Braftovi egy rákellenes gyógyszer, amelynek hatóanyaga az enkorafenib. A BRAF gén változásai (mutációi) a rák növekedését kiváltó fehérjék termelődését okozhatják. A Braftovi a megváltozott BRAF gén által termelt fehérjéket célozza.

Használható egy másik, binimetinibet tartalmazó gyógyszerrel együtt a melanómának nevezett bőrrákban szenvedő betegek kezelésére olyan esetekben, amikor a betegség:

- egy BRAF nevű fehérje termelődéséért felelős génben meghatározott változást (mutációt) okozott, és
- más testrészekre is áttért, vagy műtéttel nem távolítható el.

Amikor a Braftovi-t binimetinibbel együtt alkalmazzák, ami a rákos sejtek növekedését serkentő másik fehérjét célozza meg, lelassítja vagy megállítja a rák terjedését.

A Braftovi egy másik, cetuximabot tartalmazó gyógyszerrel együtt is használható vastagbélrákban szenvedő felnőtt betegek kezelésére olyan esetekben, amikor a betegség:

- egy BRAF nevű fehérje termelődéséért felelős génben okozott speciális változást (mutációt), és
- más testrészekre is áttért olyan betegeknél, akiket korábban már kezeltek más rákellenes gyógyszerekkel.

Amikor a Braftovi-t cetuximabbal együtt alkalmazzák (ami megköti egy bizonyos daganatsejtek felületén található fehérjét, az epidermális növekedési faktor receptort/EGFR-t), a kombináció lelassítja vagy megállítja a rák terjedését.

2. Tudnivalók a Braftovi szedése előtt

A kezelés elkezdése előtt kezelőorvosa egy tesztet végez a BRAF mutáció meglétének ellenőrzésére.

Mivel a Braftovi-t binimetinibbel együtt kell alkalmazni a melanoma kezelésére, a jelen tájékoztató mellett olvassa el a binimetinib tájékoztatóját is.

Mivel a Braftovi-t cetuximabbal együtt kell alkalmazni a vastagbélrák kezelésére, a jelen tájékoztató mellett gondosan olvassa el a cetuximab tájékoztatóját is.

Ne szedje a Braftovi-t,

- ha allergiás az enkorafenibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Braftovi szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel az összes orvosi problémájáról, különösen akkor, ha fennáll a következők valamelyike:

- szívproblémák, ideértve a szív elektromos aktivitásának megváltozását (QT-intervallum megnyúlása);
- vérzési problémák, ha olyan gyógyszereket szed, amelyek vérzést okozhatnak;
- szemproblémák;
- májjal vagy vesével kapcsolatos problémák.

Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha a melanómán vagy vastagbélrákon kívül más típusú rákban is szenved, mivel a Braftovi hatására bizonyos típusú daganatok súlyosbodhatnak.

Azonnal szóljon kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha a gyógyszer szedése során a következő tünetek bármelyike kialakul:

- Szívproblémák: A Braftovi hatására, ha binimetinibbel együtt szedik, gyengülhet a szív működése, ami befolyásolhatja a szív elektromos aktivitását (ezt a jelenséget a „QT-intervallum megnyúlásának” nevezzük), vagy pedig súlyosbodhatnak a meglévő szívproblémái. Kezelőorvosa ellenőrzi, hogy az Ön szíve megfelelően működik-e az ezekkel a gyógyszerekkel való kezelése előtt és alatt. Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen szívproblémára utaló tünetet észlel, például szédül, fáradt, szédeleg, ha légszomja van, ha úgy érzi, hogy a szíve erősen, szaporán vagy szabálytalanul ver, illetve ha bedagadt a lába.
- Vérzési problémák: A Braftovi súlyos vérzési problémákat okozhat. Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha a vérzés bármely jelét tapasztalja, pl. vért köhög, vérrögöket, véres vagy „darált kávéra emlékeztető” hányást, piros vagy szurokszerű fekete székletet, véres vizeletet, gyomor- (hasi) fájdalmat, szokatlan hüvelyvérzést tapasztal. Azt is mondja el kezelőorvosának, ha fáj a feje, szédül vagy gyengének érzi magát.
- Szemproblémák: A Braftovi és a binimetinib együttes alkalmazása súlyos szemproblémákat okozhat. Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha homályossá válik a látása, elvesz a látása vagy a látása bármilyen más módon megváltozik (pl. a látóterében színes pontok jelennek meg) vagy fényudvart (homályos körvonalat) lát a tárgyak körül. Ha bármilyen probléma jelentkezik a látásával a Braftovi szedése alatt, kezelőorvosa szemvizsgálatot végez.
- Bőrrel kapcsolatos problémák: A Braftovi más típusú bőrrákot is okozhat, például laphámsejtes bőrrákot. Ezenkívül a Braftovi szedése alatt új melanómák is kialakulhatnak. Kezelőorvosa a kezelés előtt, alatta 2 havonként és a Braftovi abbahagyása után még 6 hónapig ellenőrzi a bőrét, hogy nem újult-e ki a bőrrákja. Szóljon azonnal kezelőorvosának, ha a kezelés alatt vagy azután elváltozást vesz észre a bőrén, például: új kinövést, fájdalmas részek, illetve vérző vagy nem gyógyuló piros dudor kialakulását, valamint egy anyajegy méretének vagy színének változását. Ezenkívül kezelőorvosa ellenőrizni fogja a fejét, nyakát és száját és nyirokcsomóit, és rendszeres CT-vizsgálatokat is végeznek majd. Ez pusztán elővigyázatosság arra az esetre, ha

a testében laphámsejtes rák alakulna ki. A kezelés előtt és a kezelés végén a nemi szerv vizsgálata (nőknél) és anális vizsgálat is ajánlott.

- Májproblémák: A Braftovi a máj működésére vonatkozóan rendellenes vérvizsgálati eredményeket okozhat (növelheti a vérben lévő májenzimek szintjét). Kezelőorvosa vérvizsgálatokat végez a májműködés ellenőrzéséhez a kezelés előtt és alatt.
- Vesével kapcsolatos problémák: A Braftovi befolyásolhatja a veseműködést (gyakran okoz rendellenes értékeket a vérvizsgálatokban, ritkábban pedig kiszáradást és hányást). Kezelőorvosa vérvizsgálatokat végez az Ön veséjének ellenőrzésére a kezelés előtt és alatt. A kezelés alatt igyon sok folyadékot. Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha hány, vagy ha kiszáradt.

Gyermekek és serdülők

A Braftovi nem javallott gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők számára. Ennek a gyógyszernek a hatásait ebben a korcsoportban nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Braftovi

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Bizonyos gyógyszerek befolyásolhatják a Braftovi működését, vagy növelhetik a mellékhatások kialakulásának veszélyét.

Különösen fontos, hogy a következő listán szereplő vagy egyéb gyógyszerekről tájékoztassa kezelőorvosát:

- gombás fertőzések kezelésére szolgáló néhány gyógyszer (mint pl. az itraconazol, pozakonazol, flukonazol)
- bakteriális fertőzések kezelésére szolgáló néhány gyógyszer (mint pl. a rifampicin, klaritromicin, telitromicin, eritromicin, penicillin),
- jellemzően az epilepszia (görcsrohamok) kezelésére szolgáló gyógyszerek (mint pl. a fenitoin, karbazepin)
- jellemzően a rák kezelésére szolgáló gyógyszerek (mint pl. a metotrexát, imatinib)
- jellemzően a magas koleszterinszint kezelésére szolgáló gyógyszerek (mint a rozuvasztatin, atorvasztatin)
- depresszió kezelésére szolgáló növényi gyógyszer: a lyukaslevelű orbáncfű
- HIV kezelésére szolgáló néhány gyógyszer (mint pl. a ritonavir, amprenavir, raltegravir, dolutgravir)
- hormontartalmú fogamzásgátló gyógyszerek
- jellemzően magas vérnyomás elleni gyógyszerek (mint pl. a diltiazem, bozentán, furoszemid)
- szabálytalan szívverés kezelésére szolgáló gyógyszerek: amiodaron.

A Braftovi egyidejű alkalmazása étellel és itallal

A Braftovi szedése alatt ne igyon grépfrütlevet, mert ez növelheti a Braftovi mellékhatásait.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Terhesség

A Braftovi-t nem javallott terhesség alatt szedni. Sérüléseket vagy születési rendellenességeket okozhat a meg nem született babában.

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Ha Ön fogamzóképes nő, megbízható fogamzásgátlást kell alkalmaznia a Braftovi szedése alatt és az utolsó adag bevétele után legalább még 1 hónapig. A Braftovi alkalmazásakor csökkenhet a hormonális fogamzásgátlók (pl. tabletták, injekciók, tapaszok, implantátumok és bizonyos, hormont kibocsátó méhen belüli eszközök) hatásossága. Ezért ennek a gyógyszernek a szedésekor egy másik megbízható fogamzásgátlási módszert kell használni, például barriert (pl. óvszert), hogy elkerülje a terhességet a gyógyszer alkalmazása során. Ezzel kapcsolatban kérjen tanácsot kezelőorvosától, gyógyszerészétől vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől.

Ha a Braftovi szedése alatt terhes lesz, azonnal szóljon a kezelőorvosának.

Szoptatás

A Braftovi-t nem javallott szoptatás alatt szedni. Nem ismert, hogy a Braftovi átkerül-e az anyatejbe. Ha szoptat vagy ezt tervezi, a gyógyszer szedése előtt kérje ki kezelőorvosa tanácsát.

Termékenység

A Braftovi csökkentheti a hímivarsejtek számát férfiaknál. Ez befolyásolhatja a nemzőképességet. Ha ez aggasztja, beszéljen kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Braftovi hatással lehet a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre. Ha a látásával kapcsolatos problémái vannak vagy más olyan mellékhatás lép fel, amely befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, kerülje az ilyen tevékenységeket (lásd a 4. pontot) a Braftovi szedésekor. Ha nem biztos abban, hogy szabad-e gépjárművet vezetnie, beszéljen kezelőorvosával.

3. Hogyan kell szedni a Braftovi-t?

Mennyi gyógyszert kell bevenni?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy a gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Melanoma kezelésére

A Braftovi javasolt adagja melanoma kezelésére 6 db 75 mg-os kapszula naponta egyszer (ez napi 450 mg-os adagot jelent). Egy másik gyógyszeres kezelést is kap, binimetinibet.

Vastagbélrák kezelésére

A Braftovi javasolt adagja vastagbélrák kezelésére 4 db 75 mg-os kapszula naponta egyszer (ez napi 300 mg-os adagot jelent). Egy másik gyógyszeres kezelést is kap, cetuximabot.

Ha vese- vagy májproblémája van, lehetséges, hogy kezelőorvosa alacsonyabb adaggal kezdi meg az Ön kezelését.

Ha súlyos mellékhatást tapasztal (pl. szívvel, szemmel vagy vérzéssel kapcsolatos problémát), kezelőorvosa csökkentheti a gyógyszer adagját, vagy ideiglenesen vagy véglegesen abbahagyhatja a kezelést.

Hogyan kell szedni a Braftovi-t?



A buboréksomagolás felnyitására vonatkozó utasítások:

- Ne nyomja keresztül a kapszulát a buboréksomagoláson.
- Válassza le a buboréksomagolás egyetlen elemét úgy, hogy meghajlítsa azt a többi részhez csatlakozó oldalaknál, és óvatosan leszakítja a perforáció mentén.
- Óvatosan húzza le a buboréksomagolás fóliáját a nyíllal jelölt saroknál kezdve.
- Óvatosan távolítsa el a kapszulát.

A kapszulákat egészben, vízzel kell lenyelni.

A Braftovi étkezés közben vagy étkezések között is bevehető.

Ha rosszullet lép fel

Ha a Braftovi bevétele után bármikor hány, ne vegyen be újabb adagot, hanem várja meg a következő ütemezett adag idejét, és azt vegye be.

Ha az előírtnál több Braftovi-t vett be

Ha az előírtnál több kapszulát vett be, azonnal szóljon kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek. Ilyenkor megjelenhetnek vagy súlyosbodhatnak a

Braftovi mellékhatásai, például hányinger, hányás, kiszáradás vagy homályos látás. Ha lehetséges, mutassa meg nekik ezt a tájékoztatót és a gyógyszer dobozát.

Ha elfelejtette bevenni a Braftovi

Ha kimarad a Braftovi egy adagja, vegye be minél hamarabb. Ha azonban a kimaradt adag több mint 12 órát késett, ne vegye be, hanem várja meg a következő adag szokott idejét. Ezután folytassa a kapszulák szokott időben történő szedését.

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Braftovi szedését

Fontos, hogy a Braftovi-t addig szedje, amíg azt kezelőorvosa előírja. A Braftovi szedését csak akkor hagyja abba, ha erre kezelőorvosa utasítja.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

A Braftovi súlyos mellékhatásokat okozhat. Azonnal szóljon a kezelőorvosának, ha a következő súlyos mellékhatások bármelyike jelentkezik Önnél, akár első alkalommal, akár ha az súlyosabbá válik (lásd még a 2. pontot):

Szívproblémák: A Braftovi és a binimetinib együtt szedve befolyásolhatja a szív működését (bal kamrai ejekciós frakció csökkenése). Ennek jelei és tünetei többek között:

- szédülés, fáradtság vagy szédélgés érzete
- légszomj
- erős, szapora vagy szabálytalan szívverés
- lábdagadás

Szemproblémák: A Braftovi és a binimetinib együttes alkalmazása súlyos szemproblémákat okozhat, például folyadék beszívargása a retina alá, ami a szem egyes rétegeinek szétválását okozhatja (a retinalis pigment epithelium leválása). Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha a következő tünetek valamelyikét tapasztalja:

- homályos látás, látás elvesztése vagy más látásproblémák (pl. színes pontokat lát)
- fényudvar (a tárgyak körül megjelenő homályos körvonal)
- szemfájás, duzzadás vagy pirosodás

Vérzési problémák: A Braftovi súlyos vérzési problémákat okozhat. Azonnal szóljon kezelőorvosának, ha a vérzés bármely szokatlan jelét tapasztalja, többek között:

- fejfájás, szédülés vagy gyengeség
- vér vagy vérrögök felköhögése
- véres vagy darált kávéhoz hasonló hányadék
- piros vagy fekete, szurokhoz hasonlító széklet
- vér a vizeletben
- hasi fájdalom
- szokatlan hüvelyi vérzés

Izomproblémák: A Braftovi és a binimetinib együttes alkalmazása az izmok lebomlását (rabdomiolízist) okozhatja, amely a vese károsodásához és akár halálhoz is vezethet. Ennek jelei és tünetei a következők lehetnek:

- izomfájdalom, görcsök, merevség vagy spazmus

- sötét színű vizelet

Egyéb bőrrákok: A Braftovi okozhat egy más típusú bőrrákot: laphámsejtes bőrrákot. A laphámsejtes bőrrák bőrelváltozásai (lásd még a 2. pontot) általában kis területre korlátozódnak, műtéttel eltávolíthatók, és megszakitás nélkül folytatható a Braftovi szedése. Néhány Braftovi-t szedő betegen új melanómák alakulhatnak ki. Ezek a melanómák általában műtéttel eltávolíthatók, és megszakitás nélkül folytatható a Braftovi szedése.

További mellékhatások

A fenti súlyos mellékhatásokon kívül a Braftovi szedése más mellékhatásokat is okozhat.

Mellékhatások, amik a Braftovi és a binimetinib melanoma kezelésére szolgáló együttes szedése esetén jelentkezhetnek

Nagyon gyakori (10 emberből több mint 1-nél jelentkezhet):

- csökkent vörösvérsejtszám (vérszegénység)
- idegekkel kapcsolatos problémák, amelyek fájdalommal, érzéskieséssel vagy a kéz és a láb zsibbadásával járhatnak
- fejfájás
- szédülés
- a test különböző részeiben kialakuló vérzés
- magas vérnyomás
- a látással kapcsolatos problémák (látáskárosodás)
- gyomorfájás
- hasmenés
- hányás
- émelygés (hányinger)
- székrekedés
- viszketés
- száraz bőr
- hajhullás vagy a haj vékonyodása (alopécia)
- különféle kiütések
- bőr külső rétegének megvastagodása
- ízületi fájdalom (artralgia)
- izomfájdalom, -gyengeség vagy -görcsök
- hátfájás
- végtagok fájdalma
- láz
- kéz vagy láb dagadása (perifériás ödéma), helyi duzzadás
- kimerültség
- rendellenes májfunkcióra utaló vérvizsgálati eredmények
- kreatin-kinázzal kapcsolatos rendellenes vérvizsgálati eredmények (ez egy vérben található enzim, ami izomgyulladást vagy -károsodást jelezhet)

Gyakori (10 közül legfeljebb 1 embernél jelentkezhet):

- bizonyos típusú bőrrákok, például bőrpapillóma és bazálszejtes karcinóma
- allergiás reakció, például az arc duzzadása és nehézlégzés
- ízérzékelés megváltozása
- szem gyulladása (uveitisz)
- vérrögök
- vastagbél-gyulladás (kólitisz)
- bőr vörössége, megnyúlása vagy berepedése
- a bőr alatti zsírréteg gyulladása, amelynek tünetei többek között az érzékeny bőr alatti csomók kiütés lapos elszíneződött területtel vagy a pattanáshoz hasonló dudorokkal (akneiform dermatisz)
- piros, lemezesen hámló vagy hólyagos bőr a kézen vagy lábon (palmoplantáris eritrodizesztázia vagy más néven kéz-láb szindróma)

- veseelégtelenség
- rendellenes vesevizsgálati eredmények (kreatininszint emelkedése)
- rendellenes vérvizsgálati eredmények a májfunkcióra vonatkozóan (alkalikus foszfatáz)
- rendellenes vérvizsgálati eredmények a hasnyálmirigy funkcióra vonatkozóan (amiláz, lipáz)
- napfényrel szembeni fokozott érzékenység

Nem gyakori (100 közül legfeljebb 1 embernél jelentkezhet):

- arcizmok gyengesége vagy bénulása
- hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz), ami erős hasi fájdalmat okoz

Mellékhatások, amikor kizárólag a Braftovi alkalmazták a melanómában szenvedő betegek körében folytatott klinikai vizsgálatokban

Ha kezelőorvosának döntése alapján kizárólag a Braftovi szedésével folytatja a kezelést, miközben a másik gyógyszert (binimetinib) ideiglenesen abbahagyja, lehetséges, hogy kialakul Önnél a fent felsorolt mellékhatások némelyike, noha gyakoriságuk változhat (gyakoribbá, de az is lehet, hogy ritkábbá válhatnak).

Nagyon gyakori (10 emberből több mint 1-nél jelentkezhet):

- kimerültség
- émelygés (hányinger)
- hányás
- székrekedés
- különféle kiütések
- piros, lemezesen hámló vagy hólyagos bőr a kéz vagy lábon (palmoplantáris eritrodizesztézia vagy más néven kéz-láb szindróma)
- bőr külső rétegének megvastagodása (hiperkeratózis)
- száraz bőr
- viszketés
- rendellenes hajhullás vagy a haj vékonyodása (alopécia)
- bőr vörössége, megnyúlása vagy berepedése
- a bőrszín sötétedése
- étvágytalanság
- alvászavar (álmatlanság)
- fejfájás
- idegekkel kapcsolatos problémák, amelyek fájdalommal, érzéskieséssel vagy a kéz és a láb zsibbadásával járhatnak
- ízérzékelés megváltozása
- ízületi fájdalom (artralgia)
- izomfájdalom, -gyengeség vagy -görcsök
- végtagok fájdalma
- hátfájás
- láz
- bizonyos típusú jóindulatú bőrdaganatok, például melanocitás anyajegy és bőrpapillóma
- kóros májjal kapcsolatos vérvizsgálati eredmények

Gyakori (10 közül legfeljebb 1 embernél jelentkezhet)

- allergiás reakció, például az arc duzzadása és nehézlégzés
- arcizmok gyengesége vagy bénulása
- szapora szívverés
- kiütés lapos elszíneződött területtel vagy a pattanáshoz hasonló dudorokkal (akneiform dermatitisz)
- hámló vagy pikkelyes bőr
- ízületi gyulladás (arthritisz)
- veseelégtelenség
- kóros vesevizsgálati eredmények (kreatininszint emelkedése)
- napfényrel szembeni fokozott érzékenység

- a hasnyálmirigy működésére vonatkozó rendellenes vérvizsgálati eredmények (lipáz)

Nem gyakori (100 közül legfeljebb 1 embernél jelentkezhet)

- bizonyos típusú bőrrákok, például bazálsejtes karcinóma
- szem gyulladása (uveitisz)
- súlyos hasfájást okozó hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz)
- a hasnyálmirigy működésére vonatkozó rendellenes vérvizsgálati eredmények (amiláz)

Mellékhatások, amik a Braftovi és a cetuximab vastagbélrák kezelésére szolgáló együttes szedésekor jelentkezhetnek

A fenti súlyos mellékhatásokon kívül a Braftovi cetuximabbal való együttes szedése az alábbi mellékhatásokat is okozhatja.

Nagyon gyakori (10 emberből több mint 1-nél jelentkezhet)

- „melanocytás nevus” nevű új anyajegyek
- étvágytalanság
- alvászavar (álmatlanság)
- idegekkel kapcsolatos problémák, amelyek fájdalommal, érzéskieséssel vagy a kéz és a láb zsibbadásával járnak
- fejfájás
- a test különböző részeiben kialakuló vérzés
- hasmenés
- gyomorfájás
- émelygés (hányinger)
- hányás
- székrekedés
- kiütés lapos elszíneződött területtel vagy a pattanáshoz hasonló dudorokkal (acneiform dermatitis)
- különféle kiütések
- száraz bőr
- viszketés
- ízületi fájdalom (artralgia) és izom- és/vagy csontfájdalom (izom- és csontrendszer fájdalma)
- izomfájdalom, -gyengeség vagy -görcsök
- végtagok fájdalma
- hátfájás
- kimerültség
- láz

Gyakori (10 közül legfeljebb 1 embernél jelentkezhet):

- bizonyos típusú bőrrákok, például bőrpapilloma
- allergiás reakció, például az arc duzzadása és nehézlégzés
- szédülés
- ízérzékelés megváltozása
- szapora szívverés
- a bőrszín sötétedése
- piros, lemezesen hámló vagy hólyagos bőr a kézen és a lábon (palmoplantaris erythrodysesthesia vagy más néven kéz-láb szindróma)
- a bőr külső rétegének megvastagodása (hiperkeratózis)
- a bőr vörössége, megnyúlása vagy berepedése
- hajhullás vagy a haj vékonyodása (alopécia)
- veseelégtelenség
- rendellenes vesevizsgálati eredmények (a kreatininszint emelkedése)
- a májfunkcióval kapcsolatos rendellenes vérvizsgálati eredmények

Nem gyakori (100 közül legfeljebb 1 embernél jelentkezhet):

- bizonyos típusú bőrrákok, például basálsejtes carcinoma
- hasnyálmirigy-gyulladás (pancreatitis), ami erős hasi fájdalmat okoz

- lemezesen hámló bőr
- a hasnyálmirigy-funkcióval kapcsolatos rendellenes vérvizsgálati eredmények (amiláz, lipáz)

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Braftovi-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Braftovi?

- A készítmény hatóanyaga az enkorafenib.
Braftovi 50 mg: Mindegyik kemény kapszula 50 mg enkorafenibet tartalmaz.
Braftovi 75 mg: Mindegyik kemény kapszula 75 mg enkorafenibet tartalmaz.
- Egyéb összetevők:
 - Kapszulatöltet: kopovidon (E1208), poloxamer 188, mikrokristályos cellulóz (E460i), borostyánkősav (E363), kroszpovidon (E1202), vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E551), magnézium-sztearát (E470b)
 - Kapszulahéj: zselatin (E441), titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172)
 - Nyomtatáshoz használt tinta: sellak (E904), fekete vas-oxid (E172), propilén-glikol (E1520)

Milyen a Braftovi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Braftovi 50 mg kemény kapszula

A kemény kapszulák (kapszulák) narancssárga, átlátszatlan kupakból és testszínű, átlátszatlan kapszulatestből állnak, a kupakon stilizált „A” betű, míg a törzsön az „LGX 50mg” felirat olvasható. A Braftovi 50 mg doboza 28 × 1 vagy 112 × 1 kapszulát tartalmaz poliamid/alumínium/PVC/alumínium/PET/papír egységadagonként perforált buborékcsomagolásban. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

Braftovi 75 mg kemény kapszula

A kemény kapszulák (kapszulák) testszínű, átlátszatlan kupakból és fehér, átlátszatlan kapszulatestből állnak, a kupakon stilizált „A” betű, míg a törzsön az „LGX 75mg” felirat olvasható. A Braftovi 75 mg doboza 42 × 1 vagy 168 × 1 kapszulát tartalmaz poliamid/alumínium/PVC/alumínium/PET/papír egységadagonként perforált buborékcsomagolásban. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Franciaország

Gyártó
PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION
Site Progipharm, rue du Lycée
45500 GIEN
Franciaország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.