

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Braftovi 50 mg kietosios kapsulės

Braftovi 75 mg kietosios kapsulės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Braftovi 50 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 50 mg enkorafenibo.

Braftovi 75 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 75 mg enkorafenibo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė (kapsulė).

Braftovi 50 mg kietosios kapsulės

Oranžiniu matiniu dangteliu, ant kurio išspausdinta stilizuota „A“, ir kūno spalvos matiniu korpusu, ant kurio išspausdinta „LGX 50mg“. Kapsulės ilgis yra maždaug 22 mm.

Braftovi 75 mg kietosios kapsulės

Kūno spalvos matiniu dangteliu, ant kurio išspausdinta stilizuota „A“, ir baltu matiniu korpusu, ant kurio išspausdinta „LGX 75mg“. Kapsulės ilgis yra maždaug 23 mm.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Enkorafenibas yra skirtas:

- suaugusiems pacientams, sergantiems neoperuojama arba metastazavusia melanoma su BRAF V600 mutacija, gydyti derinyje su binimetinibu (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).
- suaugusiems pacientams, sergantiems metastazavusiu storosios žarnos vėžiu (SŽV) su BRAF V600 mutacija, kuriems anksčiau taikytas sisteminis gydymas, gydyti derinyje su cetuksimabu (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą enkorafenibu turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis patirties naudojant vaistinius preparatus vėžiui gydyti.

## Dozavimas

### Melanoma

Rekomenduojama enkorafenibo, vartojamo kartu su binimetinibu, dozė yra 450 mg (šešios kapsulės po 75 mg) vieną kartą per parą.

### Storosios žarnos vėžys

Rekomenduojama enkorafenibo, vartojamo kartu su cetuksimabu, dozė yra 300 mg (keturios kapsulės po 75 mg) vieną kartą per parą.

### *Dozės modifikacija*

### Melanoma

Norint suvaldyti nepageidaujamas reakcijas, gali prireikti sumažinti dozę, laikinai sustabdyti ar nutraukti gydymą enkorafenibu (žr. 1, 3 ir 4 lenteles).

Informacijos apie dozavimą ir rekomenduojamas binimetinibo dozės modifikacijas žr binimetinibo PCS 4.2 skyriuje.

Enkorafenibo dozės mažinimo rekomendacijos pateikiamos 1 lentelėje.

### **1 lentelė. Rekomenduojamos enkorafenibo dozės modifikacijos kai vartojamas kartu su binimetinibu melanomai gydyti**

<b>Dozės lygis</b>	<b>Enkorafenibo dozė vartojant kartu su binimetinibu</b>
Pradinė dozė	Šešios kapsulės po 75 mg (450 mg) kartą per parą
1-asis dozės sumažinimas	Keturios kapsulės po 75 mg (300 mg) kartą per parą
2-asis dozės sumažinimas	Trys kapsulės po 75 mg (225 mg) kartą per parą
Tolesnė modifikacija	Turima nedaug duomenų apie dozės mažinimą iki 100 mg kartą per parą. Gydymas enkorafenibu turėtų būti sustabdytas visiškai, jei pacientas netoleruoja 100 mg (dvi kapsulės po 50 mg) kartą per parą.

Nerekomenduojama vartoti enkorafenibo 450 mg dozės kartą per parą kaip vienintelio vaisto. Jei gydymas binimetinibu laikinai sustabdomas, enkorafenibo dozę reikia sumažinti iki 300 mg kartą per parą, kol binimetinibo vartojimas sustabdytas (žr. binimetinibo preparato charakteristikų santraukos (PCS) 4.2 skyrių), nes enkorafenibo 450 mg dozė, kai vartojamas pavienis vaistas, nėra gerai toleruojama. Jei binimetinibo vartojimas visiškai sustabdytas, gydymas enkorafenibu turi būti sustabdytas.

Jei enkorafenibo vartojimas sustabdytas laikinai (žr. 3 ir 4 lenteles), reikia sustabdyti gydymą binimetinibu. Jei gydymas enkorafenibu visiškai nutraukiamas, reikia nutraukti ir gydymą binimetinibu.

Jei atsiranda su gydymu susijusių toksinių reakcijų, reikia sumažinti enkorafenibo ir binimetinibo dozes, gydymą jais sustabdyti arba nutraukti. Reikia keisti tik binimetinibo dozę (nepageidaujamos reakcijos daugiausia susijusios su binimetinibu), esant šiems atvejams: tinklainės pigmentinio epitelio atsiskyrimas (RPED), tinklainės venų okliuzija (RVO), intersticinė plaučių liga ar pneumonitas, širdies funkcijos sutrikimas, kreatino fosfokinazės (CK) padidėjimas ir rbdmiolizė bei venų tromboembolija (VTE).

Jei atsiranda viena iš šių toksinių reakcijų, instrukcijas, kaip modifikuoti binimetinibo dozę, rasite binimetinibo PCS 4.2 skyriuje.

### Storosios žarnos vėžys

Norint suvaldyti nepageidaujamas reakcijas, gali prireikti sumažinti dozę, laikinai sustabdyti ar nutraukti gydymą enkorafenibu (žr. 2, 3 ir 4 lenteles).

Informacijos apie dozavimą ir rekomenduojamas cetuksimabo dozės modifikacijas žr. cetuksimabo PCS 4.2 skyriuje.

Enkorafenibo dozės mažinimo rekomendacijos pateikiamos 2 lentelėje.

**2 lentelė. Rekomenduojamos enkorafenibo dozės modifikacijos kai vartojamas kartu su cetuksimabu SŽV gydyti**

Dozės lygis	Enkorafenibo dozė Vartojant kartu su cetuksimabu
Pradinė dozė	Ketrios kapsulės po 75 mg (300 mg) kartą per parą
1-asis dozės sumažinimas	Trys kapsulės po 75 mg (225 mg) kartą per parą
2-asis dozės sumažinimas	Dvi kapsulės po 75 mg (150 mg) kartą per parą

Jei enkorafenibo vartojimas visiškai nutraukiamas, reikia nutraukti ir cetuksimabo vartojimą. Jei cetuksimabo vartojimas visiškai nutraukiamas, reikia nutraukti ir enkorafenibo vartojimą.

Melanoma ir storosios žarnos vėžys

Dozės modifikacijos, esant nepageidaujamoms reakcijoms, pateikiamos toliau ir 3 bei 4 lentelėse.

*Esant naujiems pirminiams odos piktybiniais navikams:* enkorafenibo dozės keisti nereikia.

*Esant naujiems pirminiams ne odos piktybiniais navikams, turintiems RAS mutaciją:* apsvarstyti galimybę visiškai nutraukti gydymą enkorafenibu.

**3 lentelė. Rekomenduojamos enkorafenibo dozės modifikacijos kai vartojamas kartu su binimetinibu arba kartu su cetuksimabu esant tam tikroms nepageidaujamoms reakcijoms**

Nepageidaujamos reakcijos sunkumo lygis <sup>a</sup>	Enkorafenibas
<i>Odos reakcijos</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>2 laipsnio</li> </ul>	Tęsti gydymą enkorafenibu. Jei išbėrimas didėja ir nepagerėja per 2 gydymo savaites, sustabdyti gydymą enkorafenibu, kol išbėrimas pagerės iki 0 ar 1 laipsnio, tuomet tęsti tokią pačią dozę.
<ul style="list-style-type: none"> <li>3 laipsnio</li> </ul>	Sustabdyti gydymą enkorafenibu, kol pagerės iki 0 ar 1 laipsnio, tuomet tęsti tokią pačią dozę, jei tai pirmas kartas, arba tęsti sumažintą dozę, jei 3 laipsnio simptomai kartojasi.
<ul style="list-style-type: none"> <li>4 laipsnio</li> </ul>	Visiškai nutraukti gydymą enkorafenibu.
<i>Delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas (PPES)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>2 laipsnio</li> </ul>	Tęsti gydymą enkorafenibu ir pradėti palaikomąsias priemones, pvz., vietinio vartojimo gydymą. Jei, nepaisant palaikomojo gydymo, būklė nepagerėjo per 2 savaites, sustabdyti gydymą enkorafenibu, kol pagerės iki 0 ar 1 laipsnio, tuomet tęsti gydymą tokia pačia arba sumažinta doze.
<ul style="list-style-type: none"> <li>3 laipsnio</li> </ul>	Sustabdyti gydymą enkorafenibu, pradėti palaikomąsias priemones, pvz., vietinio vartojimo gydymą, ir paciento būklę iš naujo vertinti kas savaitę. Būklei pagerėjus iki 0 ar 1 laipsnio, tęsti gydymą tokia pačia ar sumažinta doze.

<b>Nepageidaujamos reakcijos sunkumo lygis<sup>a</sup></b>	<b>Enkorafenibas</b>
<i>Uveitas, įskaitant iritą ir iridociklitą</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>1–3 laipsnio</li> </ul>	<p>Jei 1 ar 2 laipsnio uveitas nepagerėja taikant specifinį (pvz., vietinį) oftalmologinį gydymą arba esant 3 laipsnio uveitui, sustabdyti gydymą enkorafenibu ir pakartoti oftalmologinį tyrimą po 2 savaičių:  jei uveitas yra 1 laipsnio ir pagerėja iki 0 laipsnio, tęsti gydymą tokia pačia doze;  jei uveitas yra 2 ar 3 laipsnio ir pagerėja iki 0 ar 1 laipsnio, tęsti gydymą sumažinta doze;  jei būklė nepagerėjo per 6 savaites, pakartoti oftalmologinį tyrimą ir visiškai nutraukti gydymą enkorafenibu.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>4 laipsnio</li> </ul>	<p>Visiškai nutraukti gydymą enkorafenibu ir stebėti pacientą atliekant oftalmologinį tyrimą.</p>
<i>QTc pailgėjimas</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>QTcF &gt; 500 ms ir pasikeitimas ≤ 60 ms, palyginti su verte prieš pradėdant gydymą</li> </ul>	<p>Sustabdyti gydymą enkorafenibu (kaip stebėti, žr. 4.4 skyriuje). Tęsti gydymą sumažinta enkorafenibo doze, kai QTcF taps ≤ 500 ms.</p> <p>Jei pasikartoja dar kartą, gydymas enkorafenibu turi būti nutraukiamas.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>QTcF &gt; 500 ms ir pailgėjimas &gt; 60 ms, palyginti su vertėmis prieš pradėdant gydymą</li> </ul>	<p>Visiškai nutraukti gydymą enkorafenibu (kaip stebėti, žr. 4.4 skyriuje).</p>
<i>Neįprasti kepenų laboratorinių tyrimų rezultatai</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>2 laipsnio (aspartato aminotransferazė (AST) arba alanino aminotransferazė (ALT) &gt; 3 k., bet ≤ 5 k. viršutinės normalumo intervalo ribos (VNR))</li> </ul>	<p>Tęsti gydymą enkorafenibu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Jei būklė nepagerėja per 4 savaites, sustabdyti gydymą enkorafenibu, kol pagerės iki 0 ar 1 laipsnio arba iki prieš pradėdant gydymą buvusio lygio, tada tęsti tokią pačią dozę.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pirmasis 3 laipsnio pasireiškimas (AST ar ALT &gt; 5 k. VNR ir bilirubinas kraujyje &gt; 2 k. VNR)</li> </ul>	<p>Sustabdyti gydymą enkorafenibu iki 4 savaičių.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Jei pagerėjo iki 0 ar 1 laipsnio arba iki pradinio lygio, tęsti gydymą sumažinta doze.</li> <li>Jei nepagerėjo, visiškai nutraukti gydymą enkorafenibu</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pirmasis 4 laipsnio pasireiškimas (AST arba ALT ≥ 20 VNR)</li> </ul>	<p>Sustabdyti gydymą enkorafenibu iki 4 savaičių.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Jei būklė pagerėjo iki 0 ar 1 laipsnio arba iki pradinio lygio, tęsti gydymą sumažinta doze.</li> <li>Jei nepagerėjo, visiškai nutraukti gydymą enkorafenibu.</li> </ul> <p>Arba visiškai nutraukti gydymą enkorafenibu.</p>

<b>Nepageidaujamos reakcijos sunkumo lygis<sup>a</sup></b>	<b>Enkorafenibas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pasikartojantis 3 laipsnio pasireiškimas (AST arba ALT &gt; 5 k. VNR ir bilirubinas kraujyje &gt; 2 k. VNR)</li> </ul>	Apsvarstyti galimybę visiškai nutraukti gydymą enkorafenibu.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pasikartojantis 4 laipsnio pasireiškimas (AST arba ALT &gt; 20 VNR)</li> </ul>	Visiškai nutraukti gydymą enkorafenibu.

<sup>a</sup> Nacionalinio vėžio instituto nepageidaujamų reakcijų bendrųjų terminų kriterijai (NCI CTCAE) 4.03 versija.

**4 lentelė. Rekomenduojamos enkorafenibo dozės modifikacijos, kai vartojamas kartu su binimetinibu arba kartu su cetuksimabu esant kitoms nepageidaujamoms reakcijoms**

<b>Nepageidaujamos reakcijos sunkumo lygis</b>	<b>Enkorafenibas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pasikartojančios ar netoleruojamos 2 laipsnio nepageidaujamos reakcijos.</li> <li>Pirmasis 3 laipsnio nepageidaujamų reakcijų pasireiškimas.</li> </ul>	<p>Sustabdyti gydymą enkorafenibu iki 4 savaičių.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Jei pagerėjo iki 0 ar 1 laipsnio arba iki pradinio lygio, tęsti gydymą sumažinta doze.</li> <li>Jei nepagerėjo, visiškai nutraukti gydymą enkorafenibu.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pirmasis bet kokių 4 laipsnio nepageidaujamų reakcijų pasireiškimas.</li> </ul>	<p>Sustabdyti gydymą enkorafenibu iki 4 savaičių.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Jei būklė pagerėjo iki 0 ar 1 laipsnio arba iki pradinio lygio, tęsti gydymą sumažinta doze.</li> <li>Jei nepagerėjo, visiškai nutraukti gydymą enkorafenibu.</li> </ul> <p>Arba visiškai nutraukti gydymą enkorafenibu.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pasikartojančios 3 laipsnio nepageidaujamos reakcijos.</li> </ul>	Apsvarstyti galimybę visiškai nutraukti gydymą.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pasikartojančios 4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos.</li> </ul>	Visiškai nutraukti gydymą enkorafenibu.

*Gydymo trukmė*

Gydymas turi būti tęsiamas tol, kol pacientas nebegaus naudos arba kol išsivystys netoleruotinos toksinės reakcijos.

*Praleistos dozės*

Praleistą enkorafenibo dozę pacientas turi suvartoti tik tada, jei iki kitos dozės liko daugiau nei 12 valandų.

### *Vėmimas*

Jei pavartojus enkorafenibo vemiama, pacientas neturi vartoti papildomos dozės. Kitą dozę reikia vartoti kaip įprasta.

### Ypatingos populiacijos

#### *Senyvi pacientai*

Vyresniems nei 65 metų pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

#### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Pacientų, sergančių kepenų funkcijos sutrikimu (tiek lengvu, tiek sunkiu), organizme gali susikaupti daugiau enkorafenibo (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kuriems nustatytas lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh A klasė), enkorafenibas turi būti skiriamas atsargiai ir dozė turi būti 300 mg kartą per parą. Pacientams, kuriems nustatytas vidutinis (Child-Pugh B klasė) arba sunkus (Child-Pugh C klasė) kepenų funkcijos sutrikimas, dozavimo rekomendacijų nėra.

#### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Remiantis farmakokinetiniu (FK) populiacijos tyrimu, pacientams, kuriems nustatytas lengvas ar vidutinis inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Klinikinių duomenų dėl enkorafenibo vartojimo pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nėra. Todėl negalima nustatyti dozės koregavimo poreikio. Pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, enkorafenibas turi būti skiriamas atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

#### *Vaikų populiacija*

Enkorafenibo saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams nėra ištirtas. Duomenų nėra.

### Vartojimo metodas

Braftovi reikia vartoti per burną. Kapsules reikia nuryti nekramčius, užsigieriant vandeniu. Galima vartoti valgant arba ne valgio metu. Negalima vartoti enkorafenibo kartu su greipfrutų sultimis (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

## **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

## **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Enkorafenibas skirtas vartoti kartu su binimetinibu (pacientams, kuriems nustatyta BRAF V600 mutaciją turinti nerezekuotina ar metastazavusi melanoma) arba kartu su cetuksimabu (pacientams, kuriems nustatytas turintis metastazavęs storosios žarnos vėžys su BRAF V600 mutacija). Papildomos informacijos apie įspėjimus ir atsargumo priemones, susijusias su gydymu binimetinibu arba cetuksimabu, žr. binimetinibo PCS arba cetuksimabo PCS 4.4 skyriuje.

### Tyrimas dėl BRAF mutacijos

Prieš pradėdant vartoti enkorafenibą, pacientams turi būti nerezekuotina ar metastazavusi melanoma su BRAF V600 mutacija arba metastazavęs storosios žarnos vėžys su BRAF V600 mutacija, patvirtinti įteisintu tyrimu. Enkorafenibo saugumas ir veiksmingumas ištirtas tik pacientams, kuriems nustatyti melanomos navikai su BRAF V600E ir V600K mutacijų raiška, arba storosios žarnos navikai su BRAF V600E mutacijos raiška. Enkorafenibo negalima vartoti pacientams, kuriems diagnozuota piktybinė melanoma su laukinio tipo BRAF arba storosios žarnos vėžys su laukinio tipo BRAF.

### Enkorafenibo kartu su binimetinibu vartojimas pacientams, kurių liga progresavo vartojant BRAF inhibitorių

Apie enkorafenibo kartu su binimetinibu vartojimą pacientams, sergantiems neoperuojama arba metastazavusia melanoma ir turintiems mutavusį BRAF V600 geną, kurių liga progresavo anksčiau

vartojant BRAF inhibitorių, yra mažai duomenų. Remiantis šiais duomenimis, derinio veiksmingumas gydant šiuos pacientus bus mažesnis.

#### Enkorafenibo kartu su binimetinibu vartojimas pacientams, kuriems nustatytos metastazės galvos smegenyse

Turima mažai duomenų apie enkorafenibo, vartojamo kartu su binimetinibu, veiksmingumą pacientams, kuriems nustatyta melanoma su BRAF V600 mutacija, metastazavusi į galvos smegenis (žr. 5.1 skyrių).

#### Kairiojo skilvelio disfunkcija (KSD)

Buvo pranešta apie KSD, pasireiškiančios simptomatiniu ar besimptomiu išmetimo frakcijos sumažėjimu, atvejus vartojant enkorafenibą kartu su binimetinibu.

Rekomenduojama atlikti širdies ultragarsinį tyrimą arba MUGA skenavimą ir įvertinti kairiojo skilvelio išmetimo frakciją (LVEF) prieš pradėdant vartoti enkorafenibą ir binimetinibą, po mėnesio vartojimo ir, tęsiant gydymą, maždaug kas tris mėnesius ar dažniau, jei indikuotina kliniškai. Jei gydymo metu atsiranda KSD, žr. binimetinibo PCS 4.2 skyrių.

Pacientams, kurių pradinė LVEF yra mažesnė nei 50 % ar mažesnė nei žemiausia normalumo intervalo, priimto institucijoje, riba, enkorafenibo kartu su binimetinibu vartojimo saugumas nėra ištirtas. Todėl šiems pacientams binimetinibas turi būti skiriamas atsargiai ir, pasireiškus bet kokiam simptomatinei kairiojo skilvelio disfunkcijai, 3 ar 4 laipsnio LVEF sumažėjimui ar absoliučiam LVEF sumažėjimui  $\geq 10\%$  nuo pradinės vertės, binimetinibo ir enkorafenibo vartojimas turi būti nutrauktas ir LVEF turi būti vertinama kas 2 savaites tol, kol taps normali.

#### Kraujavimas

Vartojant enkorafenibą galimas kraujavimas, įskaitant gausų kraujavimą (žr. 4.8 skyrių). Kraujavimo rizika gali padidėti, jei kartu paskirtas antikoaguliacinis ir antitrombocitinis gydymas.  $\geq 3$  laipsnio kraujavimo dažnį reikia kontroliuoti praleidžiant dozes ar nutraukiant gydymą (žr. 4 lentelę 4.2 skyriuje), taip pat pagal klinikines indikacijas.

#### Oftalmologinės toksinės reakcijos

Vartojant enkorafenibą galimos oftalmologinės toksinės reakcijos, pvz., uveitas, iritas ir iridociklitas. Taip pat buvo pranešta apie RPED atvejus pacientams, gydomiems enkorafenibu kartu su binimetinibu (žr. 4.8 skyrių).

Kiekvieno apsilankymo metu pacientai turi būti įvertinami dėl naujų ar sustiprėjusių regos sutrikimo simptomų. Jei pasireiškė naujų ar sustiprėjusių regos sutrikimo simptomų, pvz., pablogėjo centrinis matymas, regėjimas neryškus ar rega prarandama, rekomenduojamas skubus oftalmologinis ištyrimas. Jei gydymo metu diagnozuojamas uveitas, įskaitant iridociklitą ir iritą, žr. 4.2 skyrių.

Jei gydymo metu pacientui diagnozuojama RPED ar RVO, dėl rekomendacijų žr. binimetinibo PCS 4.2 skyrių.

#### QT pailgėjimas

QT pailgėjimas užfiksuotas pacientams, gydytiems BRAF inhibitoriais. Išsamaus tyrimo, kuriame būtų vertinamas galimas enkorafenibo sukeliamas QT pailgėjimas, nėra atlikta.

Apibendrinus teigiama, kad kaip pavienis vaistas enkorafenibas gali sukelti lengvą širdies susitraukimų dažnio padidėjimą. Kombinuotų enkorafenibo ir binimetinibo, vartojamų rekomenduojamomis dozėmis, tyrimų bei enkorafenibo, vartojamo kaip pavienio vaisto, tyrimo rezultatai rodo, kad enkorafenibas gali sukelti nežymius QTc intervalo pailgėjimus (žr. 5.1 skyrių). Nepakanka duomenų kliniškai reikšmingam nuo vaisto skyrimo priklausomam QT pailgėjimui atmesti.



Dėl galimos QT pailgėjimo rizikos prieš pradedant gydymą ir gydymo metu rekomenduojama koreguoti serumo elektrolitų, įskaitant magnio ir kalio, pokyčius ir kontroliuoti QT pailgėjimo rizikos veiksnius (pvz., stazinį širdies nepakankamumą, bradiaritmijas).

Rekomenduojama įvertinti elektrokardiogramą (ECG) prieš pradedant vartoti enkorafenibą, po mėnesio vartojimo ir, tęsiant gydymą, maždaug kas 3 mėnesius ar dažniau, jei indikuotina kliniškai. QTc pailgėjimo pasireiškimą galima kontroliuoti sumažinant, praleidžiant dozes ar nutraukiant gydymą bei koreguojant elektrolitų pokyčius ir kontroliuojant rizikos faktorius (žr. 4.2 skyrių).

### Nauji pirminiai piktybiniai navikai

Pacientams, gydytiems BRAF inhibitoriais, išsivystė naujų pirminių odos ir ne odos piktybinių navikų. Vartojant binimetinibą kartu su enkorafenibu jų taip pat gali atsirasti (žr. 4.8 skyrių).

#### *Odos piktybiniai navikai*

Pacientams, gydytiems BRAF inhibitoriais, įskaitant enkorafenibą, atsirado odos piktybinių navikų, pvz., odos žvyninių ląstelių karcinoma (OŽLK), įskaitant keratoakantomą.

Nauja pirminė melanoma buvo pastebėta pacientams, gydytiems BRAF inhibitoriais, įskaitant enkorafenibą (žr. 4.8 skyrių).

Dermatologinis įvertinimas turi būti atliktas prieš pradedant vartoti enkorafenibą, paskui atliekamas kas 2 mėnesius, kol tęsiamas gydymas, ir iki 6 mėnesių po gydymo nutraukimo. Įtartinus odos pažeidimus reikia pašalinti atliekant dermatologinę eksciziją ir įvertinti dermatopatologinio tyrimo metu. Pacientams turi būti nurodyta pastebėjus naujų odos pažeidimų nedelsiant kreiptis į savo gydytoją. Gydymas enkorafenibu turi būti tęsiamas nekeičiant dozės.

#### *Ne odos piktybiniai navikai*

Remiantis enkorafenibo veikimo mechanizmu, šis vaistas gali skatinti piktybinių navikų, susijusių su RAS aktyvacija, atsiradimą dėl mutacijų ar kitų mechanizmų. Pacientams, vartojantiems enkorafenibą, prieš pradedant gydymą, gydymo metu ir gydymo pabaigoje, kaip kliniškai tinkama, reikia atlikti galvos ir kaklo tyrimą, krūtinės ir pilvo kompiuterinę tomografiją (KT), analinį ir dubens tyrimą (moterims) bei visą kraujo tyrimą. Reikia apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą enkorafenibu pacientams, kuriems išsivystė ne odos piktybiniai navikai su RAS mutacija. Prieš skiriant enkorafenibą pacientams, kuriems anksčiau ar dabar diagnozuotas vėžys, susijęs su RAS mutacija, reikia rūpestingai apsvarstyti galimą naudą ir žalą.

### Neįprasti kepenų laboratorinių tyrimų rezultatai

Vartojantiems enkorafenibą buvo pastebėti neįprasti kepenų laboratorinių tyrimų rezultatai, įskaitant AST ir ALT padidėjimą (žr. 4.8 skyrių). Laboratorinius kepenų funkcionavimo rodiklius reikia stebėti prieš pradedant gydymą enkorafenibu ir bent kartą per mėnesį pirmuosius 6 gydymo mėnesius, vėliau – pagal kliniškes indikacijas. Neįprastus kepenų laboratorinių tyrimų rezultatus reikia suvaldyti sustabdant ar mažinant vaisto dozę arba nutraukiant gydymą (žr. 4.2 skyrių).

### Kepenų funkcijos sutrikimas

Kadangi enkorafenibo pirminis metabolizmas ir šalinimas vyksta kepenyse, pacientų, kuriems nustatytas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, organizme enkorafenibo poveikis gali būti stipresnis ir viršyti poveikio kintamumo ribas (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kuriems nustatytas vidutinis arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, enkorafenibo vartoti nerekomenduojama, nes nėra klinikinių duomenų.

Pacientams, kuriems nustatytas lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, atsargiai turi būti skiriama 300 mg enkorafenibo dozė kartą per dieną (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams, kuriems nustatytas lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama atidžiau stebėti su enkorafenibu susijusį toksinį poveikį, atliekant klinikinį ištyrimą ir kepenų funkcionavimo tyrimus, gydymo metu vertinant EKG.

### Inkstų funkcijos sutrikimas

Klinikinių duomenų dėl pacientų, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nėra (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, enkorafenibas turi būti skiriamas atsargiai. Buvo pranešta apie dažnus kreatinino koncentracijos padidėjimo atvejus pacientams, gydomiems tiek enkorafenibu kaip pavieniu vaistiniu preparatu, tiek kartu su binimetinibu arba cetuksimabu. Užfiksuoti inkstų nepakankamumo atvejai, įskaitant ūminį inkstų pažeidimą ir inkstų funkcijos sutrikimą, buvo susieti su vėmimu ir dehidratacija. Kiti tai paskatinę veiksniai buvo diabetas ir hipertenzija. Kreatinino koncentraciją kraujyje reikia stebėti pagal klinikines indikacijas ir kreatinino padidėjimą kontroliuoti keičiant vaisto dozę ar nutraukiant gydymą (žr. 4 lentelę 4.2 skyriuje). Gydymo metu pacientai turi gerti pakankamai skysčių.

#### Kitų vaistinių preparatų sąveika su enkorafenibu

Vartojant enkorafenibą reikia vengti vartoti stiprių CYP3A inhibitorių. Jei kartu vartoti stiprius CYP3A inhibitorius būtina, pacientus reikia atidžiai stebėti (žr. 4.5 skyrių).

Gydymo enkorafenibu metu vartoti vidutiniškai stiprius CYP3A inhibitorius reikia atsargiai.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

#### Kitų vaistinių preparatų sąveika su enkorafenibu

Enkorafenibo pirminį metabolizmą vykdo CYP3A4.

#### *CYP3A4 inhibitoriai*

Sveikiems savanoriams, vartojusiems pavienes enkorafenibo dozes kartu su vidutinio stiprumo (diltiazemas) ir stipriais (posakonazolas) CYP3A4 inhibitoriais, 2-3 kartus padidėjo plotas po koncentracijos ir laiko kreivė (AUC) atitinkamai ir maksimali enkorafenibo koncentracija ( $C_{max}$ ) padidėjo atitinkamai 44,6 % ir 68,3 %.

Modeliais paremtos prognozės nurodo, kad posakonazolo poveikis po kartotinių dozių AUC gali būti panašus (3 kartus didesnis), o  $C_{max}$  – šiek tiek didesnis (2,7 karto). Modeliais paremtos prognozės rodo, kad numatytas ketokonazolo sukeltas enkorafenibo AUC padidėjimas yra apie 5 kartus didesnis, o enkorafenibo  $C_{max}$  padidėjimas – nuo 3 iki 4 kartų didesnis atitinkamai vartojant enkorafenibo 450 ir 300 mg dozę kartą per dieną.

Todėl rekomenduojama vengti kartu vartoti enkorafenibą ir stiprius CYP3A4 inhibitorius (dėl didėjančio enkorafenibo poveikio ir galimo toksinių reakcijų pasireiškimo, žr. 5.2 skyrių). Stiprių CYP3A4 inhibitorių pavyzdžiai, be kitų, yra: ritonaviras, itrakonazolas, klaritromicinas, telitromicinas, posakonazolas ir greipfrutų sultys. Jei kartu vartoti stiprius CYP3A inhibitorius būtina, pacientus reikia atidžiai stebėti.

Kartu vartoti vidutiniškai stiprius CYP3A4 inhibitorius reikia atsargiai. Vidutiniškai stiprių CYP3A4 inhibitorių pavyzdžiai, be kitų, yra: amjodaronas, eritromicinas, flukonazolas, diltiazemas, amprenaviras ir imatinibas. Pacientus, kartu su enkorafenibu vartojančius vidutiniškai stiprius CYP3A inhibitorius, reikia atidžiai stebėti.

#### *CYP3A4 induktoriai*

Kartu vartojamų enkorafenibo ir CYP3A4 induktorių poveikis klinikinio tyrimo metu įvertintas nebuvo, tačiau tikėtinas enkorafenibo poveikio sumažėjimas, galintis pabloginti vaisto veiksmingumą. Vidutiniškai stiprių ir stiprių CYP3A4 induktorių pavyzdžiai, be kitų, yra: karbamazepinas, rifampicinas, fenitoinas ir paprastosios jonažolės. Reikia apsvarstyti galimybę skirti kitus preparatus, nedidinančius ar minimaliai didinančius CYP3A aktyvumą.

#### Enkorafenibo sąveika su kitais vaistiniais preparatais

#### *CYP substratai*

Enkorafenibas yra ir CYP3A4 inhibitorius, ir induktorius. Kartu vartojant preparatus, kurie yra CYP3A4 substratai (pvz., hormonines kontraceptines priemones), gali padidėti šių preparatų toksiškumas arba gali sumažėti veiksmingumas. Kartu vartoti preparatus, kurie yra CYP3A4 substratai, reikia atsargiai.

Enkorafenibas yra UGT1A1 inhibitorius. Kartu vartojami preparatai, kurie yra UGT1A1 substratai (pvz., raltegraviras, atorvastatinas, dolutegraviras), gali turėti stipresnę poveikį, todėl juos reikia skirti atsargiai.

#### *Enkorafenibo sąveika su binimetinibu*

Kadangi enkorafenibas yra santykinai stiprus grįžtamasis UGT1A1 inhibitorius, vartojant binimetinibą kartu su enkorafenibu nebuvo pastebėta jokių klinikinio binimetinibo poveikio pokyčių.

#### *Nešiklių substratai*

*In vivo* enkorafenibas yra OATP1B1, OATP1B3 ir (arba) BCRP inhibitorius. Enkorafenibą vartojant kartu su OATP1B1, OATP1B3 ar BCRP substratais (pvz., rozuvastatinu, atorvastatinu, metotreksatu), gali padidėti jo koncentracija (žr. 5.2 skyrių).

*In vitro* enkorafenibas galimai inhibuoja daug kitų nešiklių. Preparatų, kurie yra inkstų nešiklių OAT1, OAT3, OCT2 substratai (pvz., furozemidas, penicilinas), arba preparatų, kurie yra kepenų nešiklių OCT1 substratai (pvz., bozentanas), arba P-gp (pvz., posakonazolo) substratų poveikis taip pat gali sustiprėti.

Todėl šie preparatai – nešiklių substratai – turi būti skiriami atsargiai.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Vaisingo amžiaus moterys / moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo enkorafenibu metu ir paskui bent 1 mėnesį po paskutinės dozės. Enkorafenibas gali sumažinti hormoninių kontraceptinių priemonių veiksmingumą (žr. 4.5 skyrių). Todėl pacientėms, naudojančioms hormonines kontraceptines priemones, gydymosi enkorafenibu laikotarpiu ir bent 1 mėnesį po paskutinės dozės reikia nurodyti naudoti papildomus ar alternatyvius apsaugojimo būdus, tokius kaip barjerinė kontracepcija (pvz., prezervatyvai).

### Nėštumas

Duomenų apie enkorafenibo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Nėščioms ir vaisingo amžiaus moterims, nenaudojančioms kontraceptinių priemonių, enkorafenibo vartoti nerekomenduojama. Jei enkorafenibas vartojamas nėštumo metu arba pacientė pastoja vartodama enkorafenibą, pacientei reikia pranešti apie galimą pavojų vaisiui.

### Žindymas

Nežinoma, ar enkorafenibas ar jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams atmesti negalima. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti gydymą enkorafenibu.

### Vaisingumas

Nėra duomenų apie enkorafenibo poveikį žmonių vaisingumui. Remiantis su gyvūnais atliktais tyrimais, enkorafenibo vartojimas gali veikti vaisingo amžiaus vyrų vaisingumą (žr. 5.3 skyrių). Kadangi klinikinė reikšmė nežinoma, vyriškos lyties pacientams reikia pranešti apie galimą sutrikusios spermatogenezės riziką.

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Enkorafenibas daro nežymų poveikį gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus. Kai kuriems pacientams, klinikinių tyrimų metu gydytiems enkorafenibu, pasireiškė regos sutrikimai. Reikia patarti pacientams nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, jei jiems pasireiškia regos sutrikimai ar bet kokios kitos nepageidaujamos reakcijos, galinčios pakenkti gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

### Saugumo duomenų santrauka

Enkorafenibo (450 mg per burną kartą per parą), vartojamo kartu su binimetinibu (45 mg per burną du kartus per parą), saugumas buvo įvertintas remiantis dviem II fazės tyrimais (CMEK162X2110 ir CLGX818X2109) ir vienu III fazės tyrimu (CMEK162B2301, 1 dalis), kurių metu buvo ištirti 274 pacientai, kuriems nustatyta neoperuotina ar metastazavusi melanoma su BRAF V600 mutacija (toliau vadinama „kombinuota „Combo 450“ populiacija“).

Pacientams (n = 274), kuriems nustatyta neoperuotina arba metastazavusi melanoma ir kurie vartoja rekomenduojamą dozę, dažniausiai pasireiškiosios nepageidaujamos reakcijos ( $\geq 25\%$ ), vartojant enkorafenibą kartu su binimetinibu, buvo nuovargis, pykinimas, viduriavimas, vėmimas, tinklainės atšoka, pilvo skausmas, sąnarių skausmas, CK padidėjimas kraujyje ir raumenų skausmas.

Remiantis III fazės tyrimu (CMEK162B2301, 2 dalis), buvo nustatytas enkorafenibo (300 mg per burną vieną kartą per parą) kartu su binimetinibu (45 mg per burną du kartus per parą) saugumas 257 pacientams, kuriems nustatyta neoperuotina arba metastazavusi BRAF-V600 mutaciją turinti melanoma (toliau vadinama „Combo 300 populiacija“). Dažniausiai pasireiškiosios nepageidaujamos reakcijos ( $>25\%$ ) vartojant 300 mg enkorafenibo su binimetinibu buvo nuovargis, pykinimas ir viduriavimas.

Pavienio enkorafenibo (300 mg per burną kartą per parą) saugumo charakteristikos paremtos 217 pacientų, kuriems nustatyta neoperuotina arba metastazavusi melanoma su BRAF V600 mutacija, duomenimis (toliau vadinama „kombinuota enkorafenibo 300 populiacija“). Dažniausios praneštos nepageidaujamos enkorafenibo 300 reakcijos (ADR) ( $\geq 25\%$ ) buvo hiperkeratozė, alopecija, PPES, nuovargis, išbėrimas, sąnarių skausmas, sausa oda, pykinimas, raumenų skausmas, galvos skausmas, vėmimas ir niežulys.

Remiantis III fazės tyrimu (ARRAY-818-302), buvo nustatytas enkorafenibo (300 mg per burną du kartus per parą) kartu su cetuksimabu (dozė nustatyta pagal vaisto PCS) saugumas 216 pacientų, kuriems nustatytas metastazavęs storosios žarnos vėžys su BRAF V600E mutacija. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos ( $>25\%$ ), nustatytos šioje populiacijoje, buvo: nuovargis, pykinimas, viduriavimas, akneforminis dermatitas, pilvo skausmas, artralgija / kaulų ir raumenų skausmas, sumažėjęs apetitas, išbėrimas ir vėmimas.

Tiriamo vaisto vartojimo nutraukimo dėl bet kokios nepageidaujamos reakcijos lygis buvo 1,9 % pacientų, gydytų 300 mg enkorafenibo doze kartu su cetuksimabu.

### Lentelėje pateiktas nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Nepageidaujamos reakcijos toliau surašytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir šią dažnio klasifikaciją: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas ( $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas ( $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), retas ( $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ), labai retas ( $< 1/10\ 000$ ), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvieno dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos sunkumo mažėjimo tvarka.

**5 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos**

Dažnis	Pavienis enkorafenibas, 300 mg (n = 217)	Enkorafenibas, 450 mg kartu su binimetinibu (n = 274)	Enkorafenibas, 300 mg kartu su cetuksimabu (n = 216)
<b>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai</b>			
Labai dažnas	Odos papiloma* Melanocitinis apgamas		Melanocitinis apgamas
Dažnas	OŽLK <sup>a</sup> Nauja pirminė melanoma*	OŽLK <sup>a</sup> Bazinių ląstelių karcinoma* Odos papiloma*	OŽLK <sup>a</sup> Odos papiloma* Nauja pirminė melanoma*
Nedažnas	Bazinių ląstelių karcinoma		Bazinių ląstelių karcinoma
<b>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</b>			
Labai dažnas		Anemija	
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>			
Dažnas	Padidėjusio jautrumo reakcijos <sup>b</sup>	Padidėjusio jautrumo reakcijos <sup>b</sup>	Padidėjusio jautrumo reakcijos <sup>b</sup>
<b>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</b>			
Labai dažnas	Sumažėjęs apetitas		Sumažėjęs apetitas
<b>Psichikos sutrikimai</b>			
Labai dažnas	Nemiga		Nemiga
<b>Nervų sistemos sutrikimai</b>			
Labai dažnas	Galvos skausmas* Periferinė neuropatija* Skonio pokyčiai*	Periferinė neuropatija* Galvos svaigimas* Galvos skausmas*	Periferinė neuropatija* Galvos skausmas*
Dažnas	Veido paralyžius <sup>c</sup>	Skonio pokyčiai*	Galvos svaigimas* Skonio pokyčiai
Nedažnas		Veido paralyžius <sup>c</sup>	
<b>Akių sutrikimai</b>			
Labai dažnas		Regos sutrikimai* RPED*	
Dažnas		Uveitas*	
Nedažnas	Uveitas*		
<b>Širdies sutrikimai</b>			
Dažnas	Supraventrikulinė tachikardija <sup>d</sup>	KSD <sup>h</sup>	Supraventrikulinė tachikardija <sup>d</sup>
<b>Kraujagyslių sutrikimai</b>			
Labai dažnas		Kraujavimas <sup>i</sup> Hipertenzija*	Kraujavimas <sup>i</sup>
Dažnas		VTE <sup>j</sup>	
<b>Virškinimo trakto sutrikimai</b>			
Labai dažnas	Pykinimas Vėmimas* Vidurių užkietėjimas	Pykinimas Vėmimas* Vidurių užkietėjimas Pilvo skausmas* Viduriavimas*	Pykinimas Vėmimas* Vidurių užkietėjimas Pilvo skausmas* Viduriavimas*
Dažnas		Kolitas <sup>k</sup>	
Nedažnas	Pankreatitas*	Pankreatitas*	Pankreatitas*
<b>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</b>			
Labai dažnas	PPES Hiperkeratozė* Išbėrimas* Odos sausėjimas*	Hiperkeratozė* Išbėrimas* Odos sausėjimas* Niežulys*	Akneforminis dermatitas* Išbėrimas* Odos sausėjimas* Niežulys*

<b>Dažnis</b>	<b>Pavienis enkorafenibas, 300 mg (n = 217)</b>	<b>Enkorafenibas, 450 mg kartu su binimetinibu (n = 274)</b>	<b>Enkorafenibas, 300 mg kartu su cetuksimabu (n = 216)</b>
	Niežulys* Alopecija* Eritema <sup>c</sup> Odos hiperpigmentacija*	Alopecija*	
Dažnas	Akneforminis dermatitas* Odos eksfoliacija <sup>f</sup> Jautrumas šviesai*	Akneforminis dermatitas* PPES Eritema* Panikulitas* Jautrumas šviesai*	Odos hiperpigmentacija PPES Hiperkeratozė* Alopecija Eritema <sup>c</sup>
Nedažnas			Odos eksfoliacija <sup>f</sup>
<b>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</b>			
Labai dažnas	Sąnarių skausmas* Raumenų skausmas <sup>g</sup> Galūnių skausmas Nugaros skausmas	Sąnarių skausmas* Raumenų sutrikimai / raumenų skausmas <sup>l</sup> Galūnių skausmas Nugaros skausmas	Sąnarių skausmas / kaulų ir raumenų skausmas* Miopatija / raumenų sutrikimas* Galūnių skausmas Nugaros skausmas
Dažnas	Artritas*		
Nedažnas		Rabdomiolizė	
<b>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</b>			
Dažnas	Inkstų funkcijos nepakankamumas*	Inkstų funkcijos nepakankamumas*	Inkstų funkcijos nepakankamumas*
<b>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</b>			
Labai dažnas	Nuovargis* Karščiavimas*	Nuovargis* Karščiavimas* Periferinė edema <sup>m</sup>	Nuovargis* Karščiavimas*
<b>Tyrimai</b>			
Labai dažnas	Gama-glutamilttransferazės (GGT) aktyvumo padidėjimas*	Kreatino fosfokinazės aktyvumo kraujyje padidėjimas Gama-glutamilttransferazės (GGT) aktyvumo padidėjimas* Transaminazės aktyvumo padidėjimas*	
Dažnas	Transaminazės aktyvumo padidėjimas* Kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas* Lipazės aktyvumo padidėjimas	Šarminės fosfatazės aktyvumo kraujyje padidėjimas Kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas* Amilazės aktyvumo padidėjimas Lipazės aktyvumo padidėjimas	Kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas* Transaminazės aktyvumo padidėjimas*
Nedažnas	Amilazės aktyvumo padidėjimas		Amilazės aktyvumo padidėjimas Lipazės aktyvumo padidėjimas

\*Sudėtiniai terminai, kuriuose yra daugiau nei vienas tinkamiausias terminas.

- <sup>a</sup> Įskaitant (bet neapsiribojant) keratoakantomą ir žvyninių ląstelių karcinomą.
- <sup>b</sup> Įskaitant (bet neapsiribojant) angioedemą, padidėjusio jautrumo reakcijas į vaistus, padidėjusį jautrumą, vaskulitą dėl padidėjusio jautrumo, dilgėlinę ir anafilaksinę reakciją.
- <sup>c</sup> Įskaitant veidinio nervo sutrikimus, veido paralyžių, veido parėzę.
- <sup>d</sup> Įskaitant (bet neapsiribojant) ekstrasistoles ir sinusinę tachikardiją.
- <sup>e</sup> Įskaitant eritemą, generalizuotą eritemą, padų eritemą.
- <sup>f</sup> Įskaitant eksfoliacinį dermatitą, odos eksfoliaciją, eksfoliacinį išbėrimą.
- <sup>g</sup> Įskaitant raumenų skausmą, raumenų nuovargį, raumenų pažeidimą, raumenų spazmą, raumenų silpnumą.
- <sup>h</sup> Įskaitant kairiojo skilvelio disfunkciją, išmetimo frakcijos sumažėjimą, širdies nepakankamumą ir nenormalią išmetimo frakciją.
- <sup>i</sup> Įskaitant kraujavimą įvairiose vietose, taip pat ir galvos smegenų hemoragiją.
- <sup>j</sup> Įskaitant (bet neapsiribojant) plaučių emboliją, giliųjų venų trombozę, emboliją, tromboflebitą, paviršinį tromboflebitą ir trombozę.
- <sup>k</sup> Įskaitant kolitą, opinį kolitą, enterokolitą ir proktitą.
- <sup>l</sup> Įskaitant raumenų skausmą, raumenų silpnumą, raumenų spazmą, raumenų pažeidimą, miopatiją, miozitą.
- <sup>m</sup> Įskaitant (bet neapsiribojant) skysčių susilaikymą, periferinę edemą ir lokalizuotą edemą.

CMEK162B2301- 2 dalies tyrimo metu enkorafenibas buvo vartojamas po 300 mg vieną kartą per parą kartu su 45 mg binimetinibo du kartus per parą, „Combo 300“ grupėje nepageidaujamų reakcijų, tokių kaip anemija, periferinė neuropatija, kraujavimas, hipertenzija, niežulys (dažni); kolitas, padidėjusi amilazė bei padidėjusi lipazė (nedažni) dažnis buvo mažesnis nei kombinuotoje „Combo 450 populiacijoje“.

#### Tam tikrų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

##### Odos piktybiniai navikai

##### Odos žvyninių ląstelių karcinoma

##### Melanoma

Tarp kombinuotos „Combo 450“ populiacijos pacientų OŽLK, įskaitant keratoakantomą, pasireiškė 3,3 % (9/274) pacientų. Trukmės iki pirmojo OŽLK (visų laipsnių) atvejo pasireiškimo mediana buvo 6,5 mėnesio (ribos nuo 1,0 iki 22,8 mėnesio).

Tarp kombinuotos enkorafenibo 300 populiacijos pacientų OŽLK pasireiškė 7,4 % (16/217) pacientų. III fazės tyrime (CMEK162B2301) dalyvavusių pacientų, kuriems pasireiškė OŽLK, trukmės iki pirmojo OŽLK (visų laipsnių) atvejo pasireiškimo mediana buvo 2,3 mėnesio (ribos nuo 0,3 iki 12 mėnesių).

##### Storosios žarnos vėžys

Pacientams, gydytiems 300 mg enkorafenibo kartu su cetuksimabu doze, OŽLK, įskaitant keratoakantomą, pasireiškė 1,4 % (3/216) pacientų. Trukmės iki pirmojo OŽLK (visų laipsnių) atvejo pasireiškimo buvo 0,5, 0,6 ir 3,6 mėnesio šiems 3 pacientams.

##### Nauja pirminė melanoma

##### Melanoma

Tarp kombinuotos enkorafenibo 300 populiacijos nauja pirminė melanoma pasireiškė 4,1 % (9/217) pacientų, iš jų 1,4 % pacientų (3/217) buvo 1 laipsnio, 2,1 % pacientų (4/217) – 2 laipsnio, 0,5 % (1/217) pacientų – 3 laipsnio ir 0,5 % (1/217) pacientų – 4 laipsnio.

##### Storosios žarnos vėžys

Pacientams, gydytiems 300 mg enkorafenibo kartu su cetuksimabu doze, naujos pirminės melanomos atvejai pasireiškė 1,9 % (4/216) pacientų ir 0,9 % pacientų (2/216) buvo 2 laipsnio bei 0,9 % pacientų (2/216) buvo 3 laipsnio.

### *Akių reakcijos*

#### Melanoma

Tarp kombinuotos „Combo 450“ populiacijos pacientų uveitas pasireiškė 4,4 % (12/274) pacientų, iš jų 0,4 % (1/274) buvo 1 laipsnio, 3,6 % (10/274) – 2 laipsnio ir 0,4 % (1/274) – 3 laipsnio. Regos sutrikimai, įskaitant neryškų matymą ir sumažėjusį regos aštrumą, pasireiškė 21,5 % (59/274) pacientų. Uveitas ir regos sutrikimai dažniausiai buvo grįžtami.

RPED pasireiškė 29,6 % (81/274) pacientų, daugumai jų buvo 1-2-laipsnio ir 1,8 % (5/274) buvo 3 laipsnio pasireiškimas.

CMEK162B2301 tyrimo 2 dalyje, „Combo 300“ grupėje RPED buvo stebimas 12,5 % (32/257) pacientų, 0,4 % (1/257) buvo 4-laipsnio pasireiškimas.

### *Kairiojo skilvelio disfunkcija*

Buvo pranešta apie KSD atvejus melanoma sergantiems pacientams enkorafenibą vartojant kartu su binimetinibu, žr. binimetinibo PCS 4.8 skyrių.

### *Kraujavimas*

#### Melanoma

17,9 % (49/274) kombinuotos „Combo 450“ populiacijos pacientams pasireiškė kraujavimas. Dauguma kraujavimo atvejų buvo 1 ar 2 laipsnio (14,6 %), o 3,3 % jų buvo 3 ar 4 laipsnio. Keliems pacientams buvo reikalinga praleisti ar sumažinti dozes (0,7 % arba 2/274). Dėl kraujavimo gydymą reikėjo nutraukti 1,1 % (3/274) pacientų. Iš dažniausių kraujavimo atvejų hematurija pasireiškė 3,3 % (9/274) pacientų, kraujavimas iš tiesiosios žarnos – 2,9 % (8/274) pacientų, hematochezija – 2,9 % (8/274) pacientų. Vienas pacientas, kuriam pasireiškė kraujavimas iš skrandžio opos, mirė dėl pasireiškusio daugybinio organų nepakankamumo.

Smegenų hemoragija pasireiškė 1,5 % (4/274) pacientų, iš kurių 3 pacientai mirė. Visi šie atvejai pasireiškė esant naujoms ar progresuojančioms galvos smegenų metastazėms.

CMEK162B2301 tyrimo 2 dalyje, „Combo 300“ grupėje kraujavimas pasireiškė 6,6 % (17/257) pacientų ir 1,6 % (4/257) pacientų buvo 3-4-laipsnio.

### *Storosios žarnos vėžys*

Kraujavimas pasireiškė 21,3 % (46/216) pacientų, gydytų 300 mg enkorafenibo doze kartu su cetuksimabu; 1,4 % (3/216) pacientų pasireiškė 3 laipsnio atvejai ir buvo pranešta apie vieną mirties atvejį. 1,9 % (4/216) pacientų prileikė praleisti ar sumažinti dozę. Dėl kraujavimo vaistinio preparato vartojimą nutraukti turėjo 1 pacientas (0,5 %).

Dažniausiai pasitaikantys kraujavimo atvejai buvo kraujavimas iš nosies, pasireiškęs 6,9 % (15/216) pacientų, kraujavimas iš išangės, pasireiškęs 2,8 % (6/216) pacientų, kraujavimas iš tiesiosios žarnos, pasireiškęs 2,8 % (6/216) pacientų ir hematurija, pasireiškusi 2,8 % (6/216) pacientų.

### *Hipertenzija*

Buvo pranešta apie hipertenzijos atvejus melanoma sergantiems pacientams enkorafenibą vartojant kartu su binimetinibu, žr. binimetinibo PCS 4.8 skyrių.

### *Venų tromboembolija*

Buvo pranešta apie VTE atvejus melanoma sergantiems pacientams enkorafenibą vartojant kartu su binimetinibu, žr. binimetinibo PCS 4.8 skyrių.

### *Pankreatitas*

#### Melanoma

Tarp kombinuotos „Combo 450“ populiacijos pacientų buvo kasos fermentų aktyvumo padidėjimo atvejų, kurių dauguma buvo besimptomiai. Atitinkamai 3,3 % (9/274) ir 5,1 % (14/274) pacientų pasireiškė amilazės ir lipazės aktyvumo padidėjimas. 0,7 % (2/274) pacientų pasireiškė pankreatitas. Abiejų pacientų atvejai buvo 3 laipsnio. Dėl pankreatito praleisti dozę prileikė (0,4 %) 1/274 pacientų.



### Storosios žarnos vėžys

Populiacijoje, gydytoje 300 mg enkorafenibo doze kartu su cetuksimabu, 3 laipsnio pankreatitas su lipazės ir amilazės aktyvumo padidėjimu pasireiškė 1 pacientui (0,5 %), dėl to praleisti dozę.

### Dermatologinės reakcijos

#### Išbėrimas

##### Melanoma

Tarp kombinuotos „Combo 450“ populiacijos pacientų 19,7 % (54/274) pasireiškė išbėrimas. Dauguma įvykių buvo lengvi, o 3 ar 4 laipsnio atvejai pasireiškė 0,7 % (2/274) pacientų. Dėl išbėrimo gydymą nutraukti teko 0,4 % (1/274) pacientų, o praleisti ar pakeisti dozę – 1,1 % (3/274) pacientų.

Tarp kombinuotos enkorafenibo 300 populiacijos pacientų 43,3 % (94/217) pasireiškė išbėrimas. Dauguma įvykių buvo lengvi, o 3 ar 4 laipsnio atvejų pasireiškė 4,6 % (10/217) pacientų. Dėl išbėrimo gydymą nutraukti teko 0,5 % (1/217) pacientų, o praleisti ar pakeisti dozę – 7,4 % (16/217) pacientų.

### Storosios žarnos vėžys

Pacientams, gydytiems 300 mg enkorafenibo doze kartu su cetuksimabu, išbėrimas pasireiškė 30,6 % (66/216) pacientų. Dauguma atvejų buvo lengvi – 3 laipsnio atvejai pasireiškė 0,5 % (1/216) pacientų. Dėl išbėrimo praleisti dozę praleisti 0,5 % (1/216) pacientų.

### Delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas (PPES)

#### Melanoma

6,2 % (17/274) kombinuotos „Combo 450“ populiacijos pacientų pasireiškė PPES. Visos PPES nepageidaujamos reakcijos buvo 1 (3,3 %) ar 2 (2,9 %) laipsnio. Praleisti arba pakeisti dozę praleisti 1,1 % (3/274) pacientų.

„Combo 300“ grupėje 2-oje pagrindinio tyrimo dalyje PPES buvo stebima 3,9 % (10/257) pacientų, 0,4 % (1/257) pacientų PPES buvo 3-laipsnio.

Tarp kombinuotos enkorafenibo 300 populiacijos pacientų PPES pasireiškė 51,6 % (112/217) pacientų. Dauguma atvejų buvo lengvo ar vidutinio sunkumo: 1 laipsnio – 12,4 % (27/217) pacientų; 2 laipsnio – 26,7 % (58/217) ir 3 laipsnio – 12,4 % (27/217) pacientų. Dėl PPES gydymą nutraukti teko 4,1 % (9/217) pacientų, o praleisti ar pakeisti dozę – 23,0 % (50/217) pacientų.

### Storosios žarnos vėžys

Populiacijoje, gydytoje 300 mg enkorafenibo doze kartu su cetuksimabu, PPES pasireiškė 5,1 % (11/216) pacientų. Dauguma PPES nepageidaujamų reakcijų buvo 1 laipsnio 3,7 % (8/216) pacientų. 2 laipsnio atvejai pasireiškė 0,9 % (2/216) pacientų ir 3 laipsnio – 0,5 % (1/216) pacientų. Praleisti dozės, pakeisti dozės arba nutraukti gydymo neprireikė.

### Akneforminis dermatitas

#### Melanoma

Buvo pranešta apie akneforminio dermatito atvejus enkorafenibą vartojant kartu su binimetinibu (žr. binimetinibo PCS 4.8 skyrių).

### Storosios žarnos vėžys

Pacientams, gydytiems 300 mg enkorafenibo doze kartu su cetuksimabu, akneforminis dermatitas pasireiškė 33,3 % (72/216) pacientų ir buvo daugiausia 1 laipsnio (25,5 % (55/216) pacientų) arba 2 laipsnio (6,9 % (15/216) pacientų). Sumažinti arba praleisti dozę praleisti 2,3 % (5/216) pacientų. Nutraukti gydymo neprireikė. Akneforminis dermatitas dažniausiai buvo grįžtamas.

### Jautrumas šviesai

#### Melanoma

4,0 % (11/274) kombinuotos „Combo 450“ populiacijos pacientų pasireiškė jautrumas šviesai. Dauguma įvykių buvo 1 ar 2 laipsnio, o 3 laipsnio atvejų pasireiškė 0,4 % (1/274) pacientų, bet

gydymo nutraukti nereikėjo nė vienam pacientui. Praleisti ar pakeisti dozę pririekė 0,4 % (1/274) pacientų.

Tarp kombinuotos enkorafenibo 300 populiacijos pacientų jautrumas šviesai pasireiškė 4,1 % (9/217) pacientų. Visi įvykiai buvo 1 ar 2 laipsnio. Dėl šių įvykių nepririekė nutraukti gydymo, pakeisti dozės ar ją praleisti.

#### *Veido paralyžius*

##### Melanoma

0,7 % (2/274) kombinuotos „Combo 450“ populiacijos pacientų pasireiškė veido paralyžius, iš jų 0,4 % (1/274) pacientų veido paralyžius buvo 3 laipsnio. Visi reiškiniai buvo grįžtami, dėl jų nereikėjo nutraukti gydymo. Praleisti ar pakeisti dozę pririekė 0,4 % (1/274) pacientų.

Tarp kombinuotos enkorafenibo 300 populiacijos pacientų veido paralyžius pasireiškė 7,4 % (16/217) pacientų. Dauguma atvejų buvo lengvo ar vidutinio sunkumo: 1 laipsnio – 2,3 % (5/217); 2 laipsnio – 3,7 % (8/217) ir 3 laipsnio – 1,4 % (3/217) pacientų. Pirmieji veido paralyžiaus atvejai pasireiškė po 0,3 mėnesio (nuo 0,1 iki 12,1 mėnesio). Veido paralyžius paprastai būdavo grįžtamas, dėl jo gydymą reikėjo nutraukti 0,9 % (2/217) pacientų. Praleisti arba pakeisti dozę pririekė 3,7 % (8/217) pacientų, o simptominis gydymas, įskaitant gydymą kortikosteroidais, taikytas 5,1 % (11/217) pacientų.

#### *KF padidėjimas ir rbdomiolizė*

Melanoma sergantiems pacientams enkorafenibą vartojant kartu su binimetinibu pasitaikė KF koncentracijos padidėjimo ir rbdomiolizės atvejų, žr. binimetinibo PCS 4.8 skyrių.

#### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

##### Melanoma

Tarp kombinuotos „Combo 450“ populiacijos pacientų, gydytų „Combo 450 mg“, 6,2 % (17/274) pacientų buvo nustatyta daugiausia besimptomis 1 laipsnio kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas. 3 ar 4 laipsnio padidėjimas pasireiškė 0,7 % (2/274). Inkstų nepakankamumas, įskaitant ūminį inkstų pažeidimą ir inkstų funkcijos sutrikimą, pasireiškė 3,3 % (9/274) pacientų, gydytų enkorafenibu ir binimetinibu. 3 ar 4 laipsnio reakcijos pasireiškė 2,2 % (6/274) pacientų. Inkstų nepakankamumas daugiausia buvo grįžtamas, tam pririekė dozių praleidimo, rehidracijos ir kitų bendrųjų palaikomųjų priemonių.

#### *Storosios žarnos vėžys*

Kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas pasireiškė 2,8 % (6/216) pacientų, gydytų 300 mg enkorafenibo doze kartu su cetuksimabu. Visi atvejai buvo nesunkūs, išskyrus vieną 4 laipsnio atvejį. Inkstų nepakankamumas buvo 3 arba 4 laipsnio ir pasireiškė kaip ūminis inkstų pažeidimas 1,9 % (4/216) pacientų ir inkstų nepakankamumas 0,5 % (1/216) pacientų.

#### *Neįprasti kepenų laboratorinių tyrimų rezultatai*

##### Melanoma

Buvo pranešta apie šiuos kombinuotoje „Combo 450“ populiacijoje pasireiškusių neįprastus kepenų laboratorinių tyrimų rezultatus:

- Padidėjusios transaminazės: 15,7 % (43/274) iš viso - 3 ar 4 laipsnio: 5,5 % (15/274)
- Padidėjusi GGT: iš viso 14,6 % (40/274) - 3 ar 4 laipsnio: 8,4 % (23/274)

CMEK162B2301 tyrimo 2 dalyje „Combo 300“ grupėje, neįprasti kepenų laboratorinių tyrimų rezultatai buvo:

- Padidėjusios transaminazės: 13,2 % (34/257) iš viso – 3-4 laipsnio: 5,4 % (14/257)
- Padidėjusi GGT: 14,0 % (36/257) iš viso – 3-4 laipsnio: 4,7 % (12/257)

#### *Storosios žarnos vėžys*

Padidėjusios transaminazės pasireiškė 8,8 % (19/216) pacientų, gydytų 300 mg enkorafenibo doze kartu su cetuksimabu, 3 laipsnio sutrikimai pasireiškė 1,4 % (3/216) pacientų.

### *Virškinimo trakto sutrikimai*

#### Melanoma

38 % (104/274) kombinuotos „Combo 450 populiacijos pacientų pasireiškė viduriavimas, kuris 3,3 % (9/274) pacientų buvo 3 ar 4 laipsnio. Dėl viduriavimo gydymą nutraukti teko 0,4 % pacientų, o praleisti ar pakeisti dozę – 4,4 % pacientų.

Vidurių užkietėjimas pasireiškė 24,1 % (66/274) pacientų ir buvo 1 ar 2 laipsnio. Pilvo skausmas pasireiškė 27,4 % (75/274) pacientų ir 2,6 % (7/274) pacientų buvo 3 laipsnio. Pykinimas pasireiškė 41,6 % (114/274) pacientų, 2,6 % (7/274) pacientų jis buvo 3 ar 4 laipsnio. Vėmimas pasireiškė 28,1 % (77/274) pacientų, 2,2 % (6/274) pacientų jis buvo 3 ar 4 laipsnio.

Virškinimo trakto sutrikimai paprastai buvo suvaldomi standartine terapija.

CMEK162B2301 tyrimo 2 dalyje „Combo 300“ grupėje, pykinimas pasireiškė 27,2 % (70/257) pacientų, 1,6 % (4/257) pacientų buvo 3-laipsnio. Vėmimas pasireiškė 15,2 % (39/257) pacientų, 0,4 % pacientų (1/257) buvo 3-laipsnio. Viduriavimas pasireiškė 28,4 % (73/257) pacientų, 1,6 % (4/257) pacientų 3-laipsnio.

#### Storosios žarnos vėžys

Pacientams, gydytiems 300 mg enkorafenibo doze kartu su cetuksimabu, viduriavimas pasireiškė 38,4 % (83/216) pacientų, kuris 2,8 % (6/216) pacientų buvo 3 laipsnio. Dėl viduriavimo gydymą nutraukti teko 0,5 % (1/216) pacientų, o praleisti ar pakeisti dozę – 3,7 % (8/216) pacientų.

Pilvo skausmas pasireiškė 36,6 % (79/216) pacientų ir 5,1 % (11/216) pacientų buvo 3 laipsnio. Pykinimas pasireiškė 38,0 % (82/216) pacientų, 0,5 % (1/216) pacientų jis buvo 3 laipsnio. Vėmimas pasireiškė 27,3 % (59/216) pacientų, 1,4 % (3/216) pacientų jis buvo 3 laipsnio. Vidurių užkietėjimas pasireiškė 18,1 % (39/216) pacientų ir buvo 1 ar 2 laipsnio.

Virškinimo trakto sutrikimai dažniausiai buvo gydomi įprastais būdais.

### *Anemija*

#### Melanoma

19,7 % (54/274) kombinuotos „Combo 450“ populiacijos pacientų pasireiškė anemija, kuri 4,7 % (13/274) pacientų buvo 3 arba 4 laipsnio. Dėl anemijos gydymo nutraukti neteko nė vienam pacientui, o praleisti ar pakeisti dozę – 1,5 % (4/274) pacientų.

CMEK162B2301 tyrimo 2 dalyje „Combo 300“ grupėje, anemija pasireiškė 9,7 % (25/257) pacientų, iš jų 2,7 % (7/257) pacientų buvo 3-4-laipsnio.

### *Galvos skausmas*

#### Melanoma

Kombinuotoje „Combo 450“ populiacijoje galvos skausmas pasireiškė 21,5 % (59/274) pacientų, iš jų 1,5 % (4/274) pacientų jis buvo 3-laipsnio.

CMEK162B2301 tyrimo 2 dalyje „Combo 300“ grupėje, galvos skausmas pasireiškė 12,1 % (31/257) pacientų, 0,4 % (1/257) pacientų buvo 3-laipsnio.

#### Storosios žarnos vėžys

Pacientams, gydytiems 300 mg enkorafenibo doze kartu su cetuksimabu, galvos skausmas pasireiškė 20,4 % (44/216) pacientų ir buvo 1 arba 2 laipsnio.

### *Nuovargis*

#### Melanoma

Kombinuotoje „Combo 450“ populiacijoje nuovargis pasireiškė 43,8 % (120/274) pacientų, iš jų 2,9 % (8/274) pacientų jis buvo 3-laipsnio.

CMEK162B2301 tyrimo 2 dalyje „Combo 300“ grupėje nuovargis pasireiškė 33,5 % (86/257) pacientų, 1,6 % (1/257) pacientų buvo 3-4-laipsnio.

### Storosios žarnos vėžys

Pacientams, gydytiems 300 mg enkorafenibo doze kartu su cetuksimabu, nuovargis pasireiškė 56,9 % (123/216) pacientų, iš jų 7,9 % (17/216) pacientų jis buvo 3 laipsnio.

### Ypatingos populiacijos

#### *Senyvi pacientai*

##### Melanoma

Iš pacientų, gydytų „Combo 450“ (n = 274), 194 pacientai (70,8 %) buvo jaunesni nei 65 metų, 65 pacientai (23,7 %) buvo 65–74 metų amžiaus ir 15 pacientų (5,5 %) buvo vyresni nei 75 metų. Tarp vyresnių (≥65 metų) ir jaunesnių pacientų bendrų saugumo ar veiksmingumo skirtumų užfiksuota nebuvo. Nepageidaujamų reiškinių (NR) ir sunkių nepageidaujamų reiškinių (SNR) santykis tarp < 65 metų pacientų buvo toks pats, kaip ir tarp ≥ 65 metų pacientų. Dažniausias NR, dažniau pasireiškęs ≥ 65 metų pacientams nei jaunesniems kaip 65 metų pacientams, buvo viduriavimas, niežulys, GGT ir šarminės fosfatazės aktyvumo kraujyje padidėjimas.

##### Storosios žarnos vėžys

Iš pacientų, gydytų 300 mg enkorafenibo doze kartu su cetuksimabu (n = 216), 134 pacientai (62 %) buvo jaunesni nei 65 metų, 62 pacientai (28,7 %) buvo 65–74 metų amžiaus ir 20 pacientų (9,3 %) buvo ≥ 75 metų. Dažniausi NR, dažniau pasireiškę ≥ 65 metų pacientams nei jaunesniems kaip 65 metų pacientams, buvo anemija, astenija, sumažėjęs apetitas ir dusulys.

Melanoma ir storosios žarnos vėžiu sergančiose populiacijose dėl labai mažo pacientų, gydytų ≥ 75 metų pacientų pogrupyje, skaičiaus nebuvo galima įvertinti NR pasireiškimo skirtumo su jaunesniais nei 75 metų pacientais.

### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

### Simptomai

Vartojant nuo 600 iki 800 mg enkorafenibo kartą per parą, inkstų funkcijos sutrikimas (3 laipsnio hiperkreatinemija) buvo nustatytas 3 iš 14 pacientų. Dėl pasitaikiusios dozavimo klaidos didžiausią dozę vartojo vienas pacientas, kuris vartojo 600 mg enkorafenibo du kartus per parą 1 dieną (iš viso 1200 mg). Šis pacientas pranešė apie tokias nepageidaujamą reakcijas: 1 laipsnio pykinimas, vėmimas ir neryškus matymas. Reakcijos buvo grįžtamos.

### Gydymas

Specifinio perdozavimo gydymo nėra.

Kadangi enkorafenibas vidutiniškai stipriai susijungia su plazmos baltymais, tikėtina, kad hemodializė nebūtų efektyvi gydant enkorafenibo perdozavimą. Enkorafenibas neturi žinomų priešnuodžių. Perdozavimo atveju gydymas enkorafenibu turi būti sustabdytas ir reikia stebėti paciento inkstų funkcionavimą bei nepageidaujamą reakcijas. Pagal poreikį turi būti taikomas simptominis gydymas ir palaikomoji priežiūra.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistiniai preparatai, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01EC03

#### Veikimo mechanizmas

Enkorafenibas yra stiprus ir labai selektyvus konkurencinis mažos molekulės ATP RAF kinazės inhibitorius. Nustatyta enkorafenibo koncentracija, sukianti 50 % duotojo parametro slopinimą (IC<sub>50</sub>), prieš BRAF V600E, BRAF ir CRAF fermentus yra atitinkamai 0,35, 0,47 ir 0,30 nM. Enkorafenibo pusinis disociacijos laikas buvo >30 valandų ir pailgėjo ilgalaikė pERK inhibicija. Naviko ląstelėse, ekspresuojančiose kelias mutavusias BRAF kinazės formas (V600E, D ir K), enkorafenibas slopina RAF / MEK / ERK kelią. Konkrečiai enkorafenibas *in vitro* ir *in vivo* inhibuoja melanomų, turinčių BRAF V600E, D ir K mutacijas, ir storosios žarnos vėžio su BRAF V600E mutacija ląstelių augimą. Enkorafenibas neslopina RAF/MEK/ERK signalizavimo ląstelėse, turinčiose laukinio tipo BRAF.

#### *Kartu su binimetinibu*

Enkorafenibas ir binimetinibas (MEK inhibitorius, žr. 5.1 skyrių binimetinibo PCS) abu slopina MAPK kelią, dėl to padidėja antinavikinis aktyvumas.

Taip pat vartojant enkorafenibo ir binimetinibo kombinaciją išvengiama žmogaus melanomos, turinčios BRAF V600E mutaciją, ksenotransplantatų atsparumo *in vivo*.

#### *Kartu su cetuksimabu*

Vienas iš pagrindinių SŽV su BRAF mutacija atsparumo RAF inhibitoriams mechanizmų buvo identifikuotas kaip EAFR reaktyvacija apeinant signalo transdukciją per BRAF. BRAF inhibitoriaus, pvz., enkorafenibo, vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, nukreiptais prieš EAFR, pvz., cetuksimabu, parodė antinavikinį veiksmingumą ikiklinikiniuose modeliuose.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

##### *Neoperuotina arba metastazavusi melanoma su BRAF V600 mutacija*

Enkorafenibo, vartojamo kartu su binimetinibu, saugumas ir efektyvumas buvo įvertinti atliekant dviejų dalių III fazės, atsitiktinių imčių (1:1:1), aktyviai kontroliuojamą, atvirą, daugiacentrį tyrimą, kuriame dalyvavo neoperuotina ar metastazavusi melanoma sergantys pacientai; jiems atlikus BRAF testą nustatyta BRAF V600 E ar K mutacija (CMEK162B2301 tyrimas), kaip nustatyta naudojant BRAF tyrimą. Pacientams jau anksčiau histologiškai buvo nustatyta odos ar nežinoma pirminė melanoma, tačiau nebuvo įtraukti tie, kuriems nustatyta akies obuolio kraujagyslinio dangalo arba gleivinių melanoma. Esant neoperuotinai vietiškai išplitusiai ar metastazavusiai ligai, pacientams galėjo būti taikomas išankstinis pagalbinis gydymas ir viena išankstinė imunoterapijos priemonė. Išankstinis gydymas BRAF arba MEK inhibitoriais nebuvo leidžiamas.

##### CMEK162B2301 tyrimo I dalis

I tyrimo dalyje pacientams atsitiktinai paskirta kartą per parą vartoti 450 mg enkorafenibo per burną su 45 mg binimetinibo du kartus per parą per burną (Combo 450 grupė, n = 192), 300 mg enkorafenibo kartą per parą (Enco 300 grupė, n = 194) arba 960 mg vemurafenibo du kartus per parą per burną (toliau – Vem grupė, n = 191). Gydymas buvo tęsiamas iki ligos paūmėjimo arba nepriimtino toksiškumo nustatymo. Atsitiktinės imtys buvo paskirstytos remiantis Amerikos jungtinio vėžio komiteto (angl. *American Joint Committee on Cancer, AJCC*) stadijomis (IIIB, IIIC, IVM1a arba IVM1b, palyginti su IVM1c) ir Rytų kooperacinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG*) efektyvumo tašku (0 arba 1) bei neoperuotinai ar metastazavusiai ligai gydyti (taip arba ne) taikant išankstinę imunoterapiją.

Pirminė išvada apie veiksmingumą nustatyta lyginant Combo 450 grupės išgyvenamumą be paūmėjimo (PFS), vartojant vemurafenibą, kaip nustatė anoniminis nepriklausomas peržiūros

komitetas (BIRC). PFS tyrėjai vertino (tyrėjo vertinimas) kaip palaikomąją analizę. Papildoma antrinė vertinamoji baigtis apėmė Combo 450 grupės PFS palyginimą su Enco 300 grupe. Kiti antriniai veiksmingumo palyginimai tarp Combo 450 grupės ir vemurafenibo arba Enco 300 grupės apėmė bendrą išgyvenamumą (OS), objektyvaus atsako dažnį (ORR), atsako trukmę (DoR) ir ligos kontrolės dažnį (DCR), kaip nustatyta BIRC ir tyrėjo vertinimu.

Pacientų amžiaus mediana buvo 56 metai (20–89 intervalas), 58 % buvo vyrai, 90 % baltodžių rasės ir 72 % pacientų pradinis ECOG efektyvumo taškas buvo 0. Daugumos pacientų (95 %) liga buvo metastazavusi ir IVM1c stadijos (64 %); 27 % pacientų serumo laktato dehidrogenazės (LDH) aktyvumas buvo padidėjęs, 45 % pacientų ne mažiau kaip 3 organai buvo paveikti auglio tyrimo pradžioje ir 3,5 % pasireiškė metastazės smegenyse. 27 pacientai (5 %) anksčiau gydyti kontrolinio taško inhibitoriais (anti-PD1/PDL1 arba ipilimumabu) (8 pacientai Combo 450 grupėje (4 %); 7 pacientai vemurafenibo grupėje (4 %); 12 pacientų Enco 300 grupėje (6 %)), įskaitant 22 pacientus, kuriems yra metastazės (6 pacientai Combo 450 grupėje; 5 pacientai vemurafenibo grupėje; 11 pacientų Enco 300 grupėje), ir 5 pacientus papildomo gydymo grupėje (2 pacientus Combo 450 grupėje; 2 pacientus vemurafenibo grupėje; 1 pacientą Enco 300 grupėje).

Combo 450 grupės pacientų gydymo trukmės mediana buvo 11,7 mėnesio, Enco 300 grupės – 7,1 mėnesio ir vemurafenibo grupės – 6,2 mėnesio. Susijusio dozės intensyvumo (RDI) mediana Combo 450 grupėje buvo 100 % enkorafenibui ir 99,6 % binimetinibui; Enco 300 grupėje RDI mediana buvo 86,2 %, o vemurafenibo grupėje – 94,5 %.

CMEK162B2301 tyrimo 1 dalyje nustatytas statistiškai reikšmingas Combo 450 grupėje gydytų pacientų PFS pagerėjimas, palyginti su vemurafenibu gydytais pacientais. 6 lent. ir 1 pav. apibendrinti PFS ir kiti veiksmingumo rezultatai remiantis anoniminių nepriklausomo radiologijos komiteto centralizuotos peržiūros duomenimis.

Tyrėjo vertinimu grįsti veiksmingumo rezultatai atitiko nepriklausomą centrinį vertinimą. Pogrupių analizės parodė, jog taškų skaičiavimas yra naudingas „Combo 450“, tame tarpe pradinį LDH lygį, ECOG veiklos būklę bei AJCC etapą.

**6 lentelė. CMEK162B2301 tyrimo 1 dalis. Išgyvenimo be ligos progresavimo ir patvirtinti bendri atsako rezultatai (nepriklausoma centralizuota peržiūra)**

	<b>Enkorafenibo + binimetinibo grupė N = 192 (Combo 450)</b>	<b>Enkorafenibas N = 194 (Enco 300)</b>	<b>Vemurafenibas N = 191 (Vem)</b>
<b>Duomenys paimti: 2016 m. gegužės 19</b>			
<b>PFS (pirminė analizė)</b>			
Atvejų skaičius (progresuojanti liga (PL)) (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	14,9 (11,0, 18,5)	9,6 (7,5, 14,8)	7,3 (5,6, 8,2)
RD <sup>a</sup> (95 % PI) (plg. su Vem) p vertė (stratifikuota logaritminė-ranginė) <sup>b</sup>	0,54 (0,41, 0,71) <0,001		
RD <sup>a</sup> (95 % PI) (plg. su Vem) Nominali p vertė		0,68 (0,52, 0,90) 0,007	
RD <sup>a</sup> (95 % PI) (plg. su Enco 300) p vertė (stratifikuota logaritminė-ranginė) <sup>b</sup>	0,75 (0,56, 1,00) 0,051		

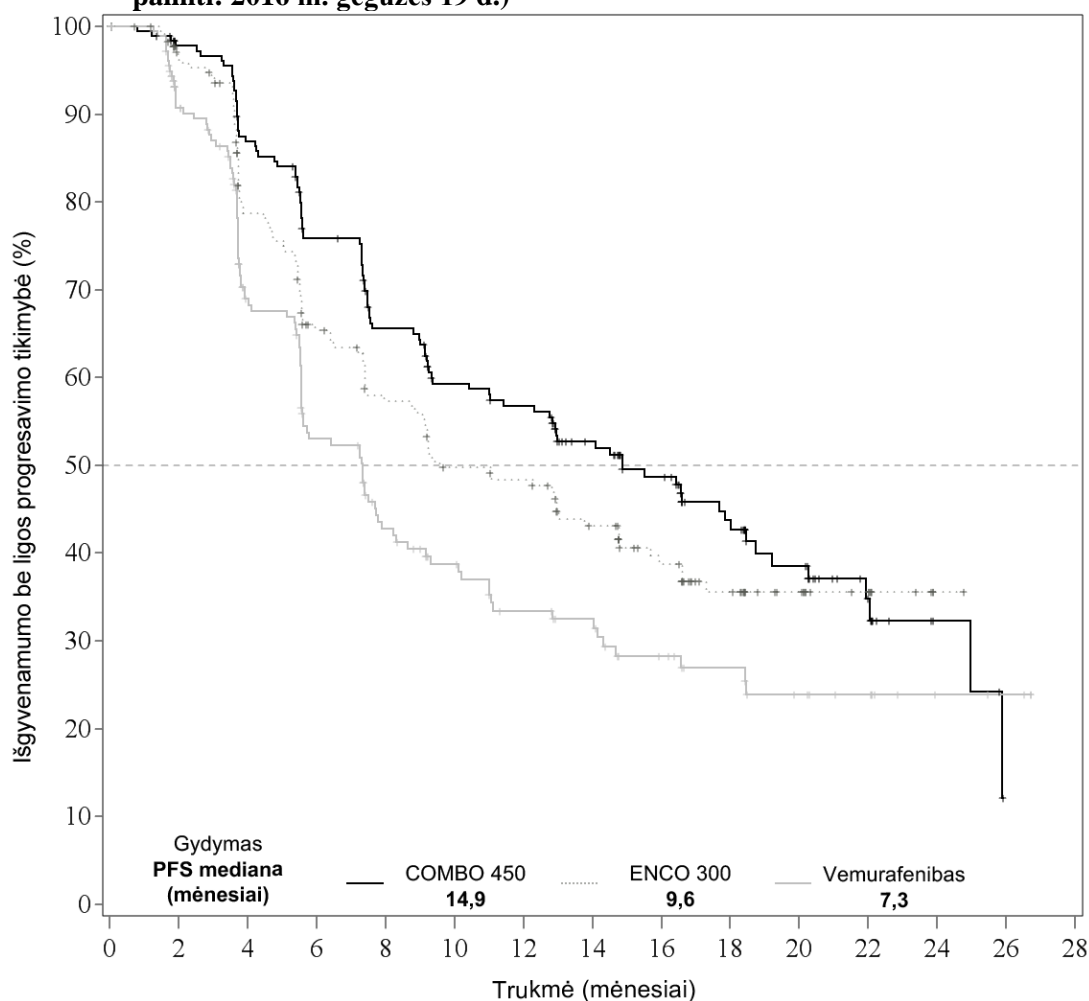
	<b>Enkorafenibo + binimetinibo grupė N = 192 (Combo 450)</b>	<b>Enkorafenibas N = 194 (Enco 300)</b>	<b>Vemurafenibas N = 191 (Vem)</b>
<b>Patvirtinti bendrieji atsakai</b>			
Bendro atsako dažnis, n (%) (95 % PI)	121 (63,0) (55,8, 69,9)	98 (50,5) (43,3, 57,8)	77 (40,3) (33,3, 47,6)
VA, n (%)	15 (7,8)	10 (5,2)	11 (5,8)
DA, n (%)	106 (55,2)	88 (45,4)	66 (34,6)
SL, n (%)	46 (24,0)	53 (27,3)	73 (38,2)
LKD, n (%) (95 % PI)	177 (92,2) (87,4, 95,6)	163 (84,0) (78,1, 88,9)	156 (81,7) (75,4, 86,9)
<b>Atsako trukmė</b>			
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	16,6 (12,2, 20,4)	14,9 (11,1, NV)	12,3 (6,9, 16,9)
<b>Atnaujinta analizė, duomenys paimti: 2017 m. lapkričio 7</b>			
<b>PFS</b>			
Atvejų skaičius (progresuojanti liga) (%)	113 (58,9)	112 (57,7)	118 (61,8)
Mediana, mėnesiai (95% PI)	14,9 (11,0, 20,2)	9,6 (7,4, 14,8)	7,3 (5,6, 7,9)
RD <sup>a</sup> (95 % PI) (plg. su Vem) Nominali p vertė	0,51 (0,39, 0,67) <0,001		
RD <sup>a</sup> (95 % PI) (plg. su Vem) Nominali p vertė		0,68 (0,52, 0,88) 0,0038	
RD <sup>a</sup> (95 % PI) (plg. su Enco 300) Nominali p vertė	0,77 (0,59, 1,00) 0,0498		

PI – patikimumo intervalas; VA – visiškas atsakas; LKD – ligos kontrolės dažnis (VA + DA + SL + ne VA / ne PL; ne VA / ne PL taikoma tik pacientams, kuriems nepasireiškė tikslinis pažeidimas bei VA ar DA); RD – rizikos dažnis; NV – nevertintina; PFS – išgyvenamumas be ligos progresavimo; DA – dalinis atsakas; SL – stabili liga. Vem – vemurafenibas.

<sup>a</sup> Rizikos dažnis pagrįstas stratifikuotu Cox proporcingos rizikos modeliu

<sup>b</sup> Logaritminė-ranginė p vertė (dvipusė)

**1 pav. CMEK162B2301 tyrimo 1 dalis. Kaplan-Meier išgyvenamumo be ligos progresavimo diagrama remiantis nepriklausoma centralizuota peržiūra (duomenys paimti: 2016 m. gegužės 19 d.)**



Rizikos grupės pacientai

COMBO 450	192	171	151	128	107	92	87	70	57	41	28	14	4	0
ENCO 300	194	162	125	99	84	71	68	55	41	28	17	10	1	0
Vemurafenibas	191	149	101	75	56	45	36	32	23	18	13	10	4	3

Tarpinė CMEK162B2301 tyrimo 1 dalies OS analizė, (duomenys paimti 2017 lapkričio 7) parodė statistiškai reikšmingą OS pagerėjimą Combo 450 grupėje, palyginti su vemurafenibo grupe (žr. 7 lentelę ir 2 paveikslą).

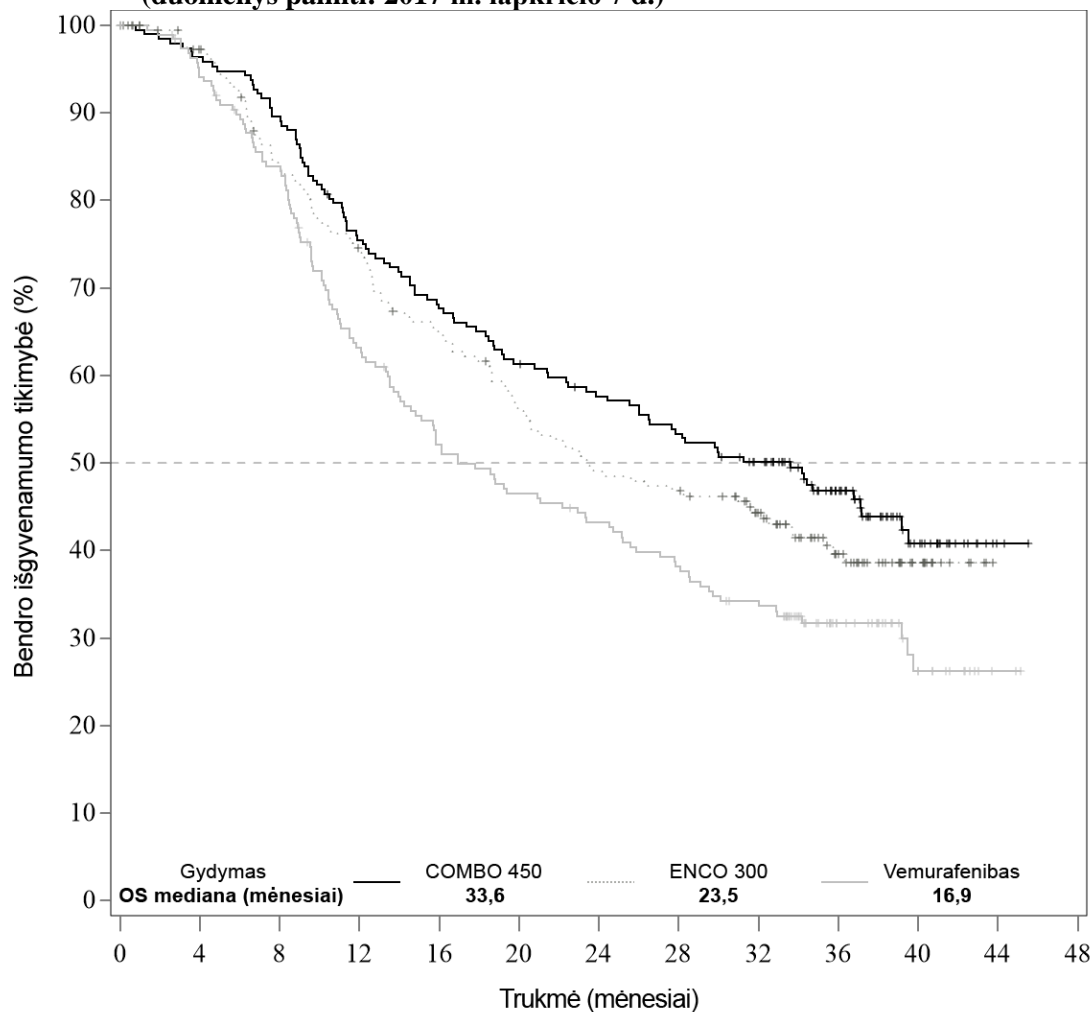
Kiekvienoje gydymo grupėje panašiai pacientų daliai taikytas gydymas kontrolinio taško inhibitoriais, daugiausia pembrolizumabu, nivolumabu ir ipilimumabu (34,4 % Combo 450 grupėje, 36,1 % enkorafenibo grupėje, 39,8 % vemurafenibo grupėje).



**7 lentelė. CMEK162B2301 tyrimo 1 dalis. Tarpiniai bendro išgyvenamumo rezultatai  
(duomenys paimti: 2017 m. lapkričio 7 d.)**

	<b>Enkorafenibo + binimetinibo grupė N = 192 (Combo 450)</b>	<b>Enkorafenibas N = 194 (Enco 300)</b>	<b>Vemurafenibas N = 191 (Vem)</b>
<b>OS</b>			
Atvejų skaičius (%)	105 (54,7)	106 (54,6)	127 (66,5)
Mediana mėnesiai (95 % PI)	33,6 (24,4, 39,2)	23,5 (19,6, 33,6)	16,9 (14,0, 24,5)
Išgyvenamumas 12 mėnesį (95 % PI)	75,5 % (68,8, 81,0)	74,6 % (67,6, 80,3)	63,1% (55,7, 69,6)
Išgyvenamumas 24 mėnesį (95 % PI)	57,6 % (50,3, 64,3)	49,1 (41,5, 56,2)	43,2 % (35,9, 50,2)
RD (95 % PI) (plg. su Vem) p vertė (stratifikuota logaritminė-ranginė)	0,61 (0,47, 0,79) < 0,0001		
RD (95 % PI) (plg. su Enco 300) p vertė (stratifikuota logaritminė-ranginė)	0,81 (0,61, 1,06)  0,061		

2 pav. CMEK162B2301 tyrimo 1 dalis. Kaplan-Meier bendro išgyvenamumo diagrama (duomenys paimti: 2017 m. lapkričio 7 d.)



Rizikos grupės pacientai

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

*Gyvenimo kokybė (duomenys paimti 2016 m. gegužės 19 d.)*

Siekiant iširti pacientų praneštų išvadų (PPI) su sveikata susijusios gyvenimo kokybės, funkcijų, melanomos simptomų ir su gydymu susijusių nepageidaujamų reakcijų vertes buvo naudojamas vėžio–melanomos–terapijos funkcinis vertinimas (angl. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma*, FACT-M), Europos vėžio tyrimų ir gydymo organizacijos pagrindinis gyvenimo kokybės klausimynas (angl. *European Organization for Research and Treatment of Cancer's core quality of life questionnaire*, EORTC QLQ-C30) ir 5 dimensijų 5 lygio Europos gyvenimo kokybės tyrimas (angl. *EuroQoL-5 Dimension-5 Level examination*, EQ-5D-5L). 10 % FACT-M ir EORTC QLQ-C30 apibrėžtas pablogėjimas reikšmingai uždelstai pasireiškė Combo 450 grupėje gydytiems pacientams, palyginti su kitais gydymo būdais. Combo 450 grupėje nebuvo pasiekta apibrėžto 10 % FACT-M rezultato pablogėjimo trukmės mediana, kuri vemurafenibo grupėje buvo 22,1 mėnesio (95 % PI 15,2, NV) RD 0,46 skirtumui (95 % PI: 0,29, 0,72). Analizuojant trukmę iki apibrėžto 10 % EORTC QLQ-C30 rezultato pablogėjimo gauti panašūs rezultatai.

Visų vizitų metu Combo 450 gydymą gaunantys pacientai pranešė, kad pokyčių nebuvo arba nežymiai pagerėjo pagal vidutinį EQ-5D-5L indekso rezultato pasikeitimą nuo pradinio lygio, tuo tarpu vemurafenibu ar enkorafenibu gydyti pacientai visų vizitų metu pranešė apie pablogėjimus (esant statistiškai reikšmingiems skirtumams). Rezultatų pokyčių per laiką įvertinimas atskleidė tokią pačią tendenciją naudojant EORTC QLQ-C30 klausimyną ir FACT-M vertinimą visų vizitų metu.

### CMEK162B2301 tyrimo 2 dalis

CMEK162B2301 tyrimo 2 dalis buvo skirta įvertinti binimetinibo įnašą enkorafenibo ir binimetinibo deriniui įvertinti.

Buvo vertinamas 300 mg enkorafenibo, vartojamo per burną vieną kartą per parą kartu su 45 mg binimetinibo, vartojamo per burną du kartus per parą (Combo 300 grupė, n = 258), PFS, ir lyginamas su Enco 300 grupės (n = 280, įskaitant 194 pacientus, dalyvavusius 1 dalyje, ir 86 pacientus, dalyvavusius 2 dalyje), PFS. Įtraukimas į 2 dalį prasidėjo po to, kai visi 1 dalyje dalyvavę pacientai atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti į grupes.

Atlikus nepriklausomą centralizuotą pradinių 2 dalies duomenų, paimtų 2016 m. lapkričio 9 d., peržiūrą (BIRC) nustatyta, kad derinyje skiriamas binimetinibas pagerino PFS rodiklio medianą Combo 300 grupėje 12,9 mėnesio (95 % PI: 10,1, 14,0), palyginti su 9,2 mėnesio (95 % PI: 7,4, 11,0) Enco 300 grupėje (1 ir 2 dalys), panašūs rezultatai nustatyti atlikus Tyrėjų vertinimą.

BIRC patvirtintas ORR buvo 65,9 % (95 % PI: 59,8, 71,7) Combo 300 grupėje ir 50,4 % (95 % PI: 44,3, 56,4) Enco 300 grupėje (1 ir 2 dalys). BIRC patvirtinto atsako DOR mediana buvo 12,7 mėnesio (95 % PI: 9,3, 15,1) Combo 300 grupėje ir 12,9 mėnesio (95 % PI: 8,9, 15,5) Enco 300 grupėje.

Gydymo trukmės mediana Combo 300 grupėje buvo ilgesnė nei Enco 300 grupėje, atitinkamai 52,1 ir 31,5 savaitės.

### *Širdies elektrofiziologija*

Pagal kombinuotų tyrimų saugumo analizę naujų QTcF pailgėjimo >500 ms atvejų buvo 0,7 % (2/268) 450 mg enkorafenibo ir binimetinibo grupėje bei 2,5 % (5/203) atskirai vartojamo enkorafenibo grupėje. QTcF pailgėjimas > 60 ms, palyginti su vertėmis iki gydymo, buvo pastebėtas 4,9 % (13/268) pacientų enkorafenibo ir binimetinibo grupėje bei 3,4 % (7/204) – atskirai vartojamo enkorafenibo grupėje (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

### Metastazavęs storosios žarnos vėžys su BRAF V600E mutacija –ARRAY-818-302 tyrimas

Enkorafenibo vartojimas kartu su cetuksimabu buvo įvertintas atlikus atsitiktinių imčių, aktyviai kontroliuojamą, atvirą, daugiacentrį tyrimą (ARRAY 818-302 BEACON CRC). Tyrimui atrinkti pacientai turėjo būti sergantys metastazavusiu storosios žarnos vėžiu su BRAF V600E mutacija, kuris progresavo po anksčiau taikytų 1 ar 2 gydymo kursų. Įtraukti pacientai galėjo vartoti cetuksimabą pagal vietoje patvirtintą vartojimo informaciją, atsižvelgiant naviko RAS būklę. RAF inhibitorių, MEK inhibitorių ar EAFR inhibitorių vartojimas prieš tyrimą buvo draudžiamas. Atsitiktinės imtys buvo paskirstytos remiantis Rytų kooperacinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) stadijomis, prieš irinotekano ir cetuksimabo vartojimo pradžią.

Iš viso atsitiktine tvarka buvo suskirstyti 665 pacientai (1:1:1) gauti enkorafenibo, 300 mg per burną kartą per dieną, kartu su cetuksimabu, kuris buvo dozuojamas pagal patvirtintą PCS (n = 220), arba enkorafenibo, 300 mg per burną kartą per dieną, kartu su binimetinibu, 45 mg per burną dukart per dieną, ir cetuksimabu, kuris buvo dozuojamas pagal patvirtintą PCS (n = 224) arba kontrolinių vaistinių preparatų (irinotekano su cetuksimabu arba irinotekano/5-fluorouracilo/folino rūgšties (FOLFIRI) su cetuksimabu, n = 221). Gydymas buvo tęsiamas iki ligos paūmėjimo arba nepriimtino toksiškumo nustatymo.

Veiksmingumo rezultatų kriterijai buvo bendras išgyvenamumas ir bendras atsako dažnis (ORR), kaip nustatė anoniminis nepriklausomas centrinės peržiūros komitetas (BIRC), lyginant 300 mg enkorafenibo, vartojamo kartu su cetuksimabu, dozę su kontroliniu preparatu. Kiti veiksmingumo kriterijai nurodyti toliau pateiktoje 8 lentelėje.

Pacientų amžiaus mediana buvo 61 metai (26–91 intervalas), 47 % buvo vyrai, 83 % baltodžių. 51 % pacientų pradinė būklė pagal ECOG buvo 0, ir 51 % pacientų prieš tyrimą vartojo irinotekano. 46,8 % pacientų ne mažiau kaip 3 organai buvo paveikti auglio tyrimo pradžioje.

300 mg enkorafenibo kartu su cetuksimabu doze gydytų pacientų gydymo trukmės mediana buvo 3,2 mėnesio, o irinotekano/cetuksimabu arba FOLFIRI/cetuksimabu gydytų pacientų (kontrolinė grupė) – 1,4 mėnesio. 300 mg enkorafenibo kartu su cetuksimabu doze gydytų pacientų susijusio dozės intensyvumo (RDI) mediana buvo 98 % enkorafenibui ir 93,5 % cetuksimabui. Kontrolinėje

grupėje RDI mediana buvo 85,4 % cetuksimabui, 75,7 % irinotekanui, o folino rūgštį ir 5-FU vartojusių pacientų pogrupyje RDI mediana buvo atitinkamai 75,2 % ir 75 %.

Statistiniai rezultatai rodo, kad OS, ORR ir PFS žymiai pagerėjo vartojant 300 mg enkorafenibo kartu su cetuksimabu dozę, palyginti su kontroliniais vaistiniais preparatais. Veiksmingumo rezultatai pateikti 8 lentelėje ir 3 bei 4 pav.

Tyrėjo vertinimu grįsti veiksmingumo rezultatai atitiko nepriklausomą centrinį vertinimą.

**8 lentelė. ARRAY-818-302 tyrimas: veiksmingumo rezultatai.**

	<b>Enkorafenibas su cetuksimabu</b>	<b>Irinotekanas su cetuksimabu arba FOLFIRI su cetuksimabu (kontroliniai vaistiniai preparatai)</b>
<b>Duomenys paimti: 2019 m. vasario 11 d. (pirminė analizė)</b>		
<b>OS</b>		
Pacientų skaičius <sup>a</sup>	220	221
Atvejų skaičius (%)	93 (42,3)	114 (51,6)
Mediana, mėnesiais (95 % PI)	8,4 (7,5–11,0)	5,4 (4,8; 6,6)
RD (95 % PI) <sup>b, c</sup> (plg. su kontroliniais preparatais) p vertė <sup>b, c</sup>	0,60 (0,41–0,88) 0,0002	
Tolesnio stebėjimo trukmės mediana, mėnesiais (95 % PI)	7,6 (6,4; 9,20)	7,2 (6,1; 8,1)
<b>ORR (pagal BIRC)</b>		
Pacientų skaičius <sup>e</sup>	113	107
ORR n (%) (95 % PI) <sup>f</sup>	23 (20,4) (13,4; 29,0)	2 (1,9) (0,2; 6,6)
P vertė <sup>b, d, g</sup>	< 0,0001	
VA, n (%)	6 (5,3)	0
DA, n (%)	17 (15,0)	2 (1,9)
SL, n (%)	57 (50,4)	26 (24,3)
LKD n (%) (95% PI) <sup>f</sup>	84 (74,3) (65,3; 82,1)	33 (30,8) (22,3; 40,5)
<b>PFS (BIRC metu)</b>		
Pacientų skaičius <sup>a</sup>	220	221
Atvejų skaičius (%)	133 (60,5)	128 (57,9)

	<b>Enkorafenibas su cetuksimabu</b>	<b>Irinotekanas su cetuksimabu arba FOLFIRI su cetuksimabu (kontroliniai vaistiniai preparatai)</b>
PFS mediana, mėnesiais (95 % PI)	4,2 (3,7; 5,4)	1,5 (1,5; 1,7)
RD (95 % PI) <sup>b, c</sup> P vertė <sup>b, d</sup>	0,40 (0,30; 0,55) < 0,0001	
<b>Atnaujinta analizė, duomenys paimti: 2019 m. rugpjūčio 15 d.</b>		
<b>OS</b>		
Pacientų skaičius <sup>a</sup>	220	221
Atvejų skaičius (%)	128 (58,2)	157 (71,0)
Mediana, mėnesiais (95 % PI)	9,3 (8,0; 11,3)	5,9 (5,1; 7,1)
RD (95 % PI) <sup>b</sup> (plg. su kontroliniais preparatais) p vertė <sup>b, d, h</sup>	0,61 (0,48; 0,77) < 0,0001	
Tolesnio stebėjimo trukmės mediana, mėnesiais (95 % PI)	12,3 (11,1; 14,1)	12,9 (10,9; 14,6)
<b>ORR (pagal BIRC)</b>		
Pacientų skaičius <sup>a</sup>	220	221
ORR n (%) (95 % PI) <sup>f</sup>	43 (19,5) (14,5; 25,4)	4 (1,8) (0,5; 4,6)
p vertė <sup>b, d, g, h</sup>	< 0,0001	
VA, n (%)	7 (3,2)	0
DA, n (%)	36 (16,4)	4 (1,8)
SL, n (%)	117 (53,2)	59 (26,7)
LKD n (%) (95% PI) <sup>f</sup>	167 (75,9) (69,7; 81,4)	69 (31,2) (25,2; 37,8)
<b>PFS (BIRC metu)</b>		
Pacientų skaičius <sup>a</sup>	220	221
Atvejų skaičius (%)	167 (75,9)	147 (66,5)
PFS mediana, mėnesiais (95 % PI)	4,3 (4,1; 5,5)	1,5 (1,5; 1,9)
RD (95 % PI) <sup>b</sup> P vertė <sup>b, d, h</sup>	0,44 (0,35; 0,55) < 0,0001	

PI – patikimumo intervalas; VA = visiškas atsakas; RD = rizikos dažnis; ORR = bendras atsako dažnis; OS = bendras išgyvenamumas; DA = dalinis atsakas; SL = stabili liga, LKD = ligos kontrolės dažnis (VA+DA+SL+ne VA / ne PL; ne VA / ne PL taikoma tik pacientų neišmatuojamai ligai, kai nebuvo pasiekta VA ar DA)

<sup>a</sup> 3 atsitiktinių imčių fazė, visas analizės rinkinys

<sup>b</sup> Stratifikuota ECOG PS, cetuksimabo šaltinio ir irinotekano vartojimas prieš atsitiktinį paskirstymą

<sup>c</sup> Kartotinis PI, gautas naudojant Lan DeMets O'Brien-Fleming ribas, susijusias su tarpinėje analizėje stebėta informacijos dalimi.

<sup>d</sup> Vienpusis

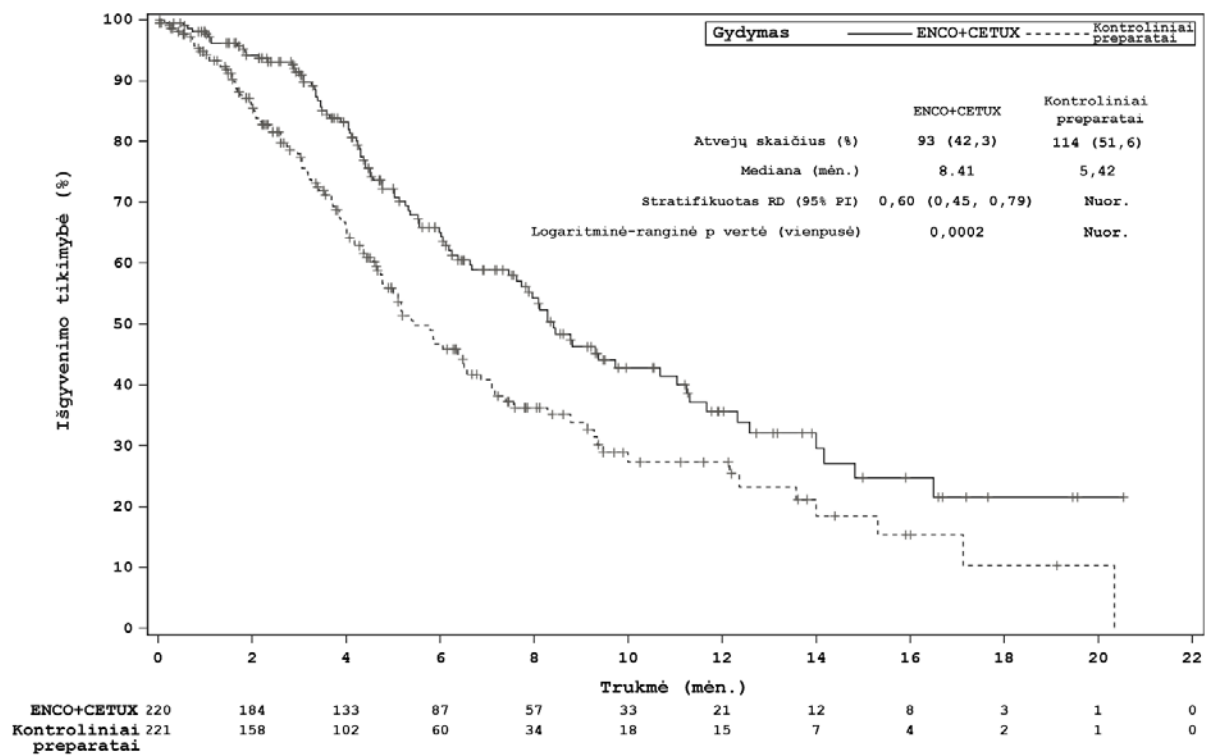
<sup>e</sup> Tarp pirmųjų 331 atsitiktine tvarka atrinktų pacientų

<sup>f</sup> Clopper-Pearson metodas

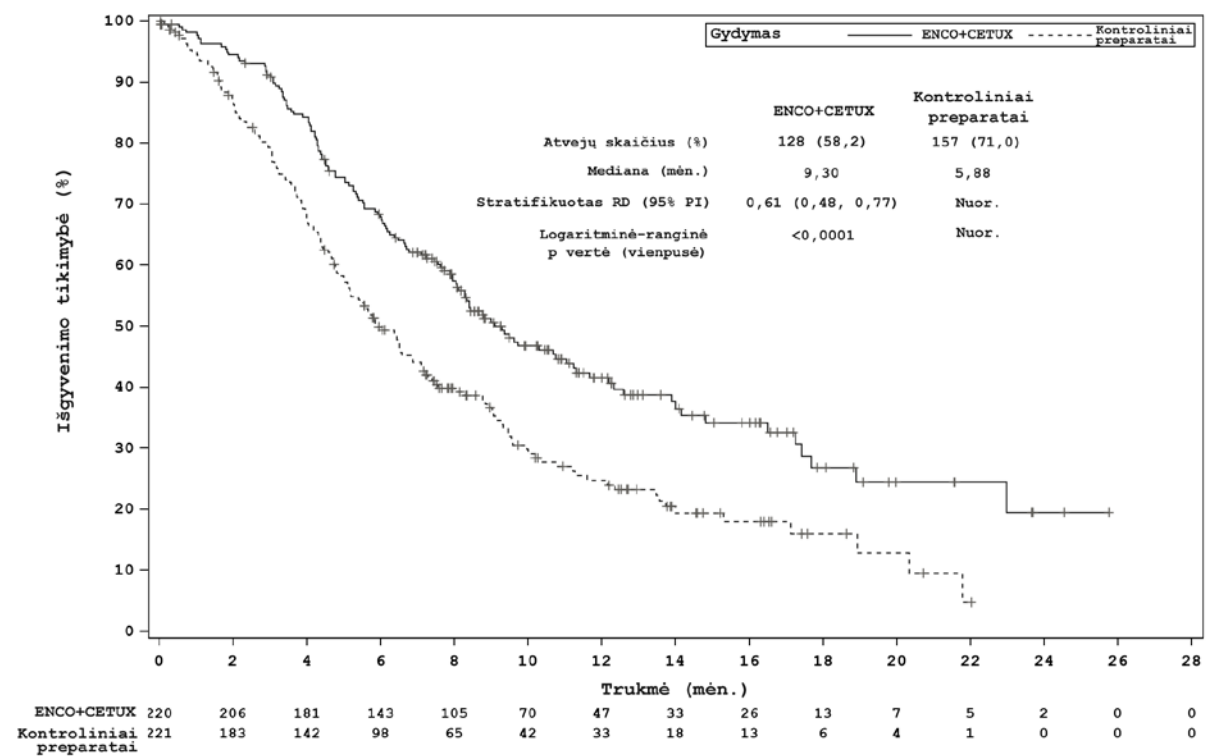
<sup>g</sup> Cochran Mantel-Haenszel bandymas

<sup>h</sup> Nominali p vertė

3 pav. ARRAY-818-302 tyrimas: Kaplan-Meier bendro išgyvenamumo diagrama (duomenys paimti: 2019 m. vasario 11 d.)



4 pav. ARRAY-818-302 tyrimas: Kaplan-Meier bendro išgyvenamumo diagrama (duomenys paimti: 2019 m. rugpjūčio 15 d.)



Širdies elektrofiziologija

Pagal 3 fazės (ARRAY-818-302) saugumo grupės storosios žarnos vėžio indikacijoje saugumo analizę naujų QTcF pailgėjimo >500 ms atvejų buvo 3,2 % (7/216) ir QTcF pailgėjimas > 60 ms, palyginti su vertėmis iki gydymo, buvo pastebėtas 8,8 % (19/216) pacientų enkorafenibo + cetuksimabo grupėje (žr.4.2 ir 4.4 skyrius).

## Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti enkorafenibo tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis melanomai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti enkorafenibo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis storosios žarnos karcinomos gydymui (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Farmakokinetinės enkorafenibo savybės buvo tiriamos su sveikais tiriamaisiais ir auglius turinčiais pacientais, įskaitant pažengusios stadijos ir neoperuotinę arba metastazavusią odos melanomą esant BRAF-V600E arba K mutacijai, ir su suaugusiais pacientais, sergančiais metastazavusiu storosios žarnos vėžiu su BRAF V600E mutacija. Enkorafenibo farmakokinetinės savybės maždaug tiesiškai priklausė nuo dozės pavartojus vienkartinę ar keletą dozių. Pakartotinai dozuojant vieną kartą per parą, stabilus būklė pasiekta per 15 dienų. Maždaug 0,5 akumuliacijos koeficiento vertė greičiausiai atsiranda dėl CYP3A4 autoindukcijos. AUC (ploto po kreive) kintamumas tarp pacientų (VK %) kinta nuo 12,3 iki 68,9 %.

### Absorbicija

Pavartojus per burną, enkorafenibas greitai absorbuojamas  $T_{max}$  medianai esant tarp 1,5–2 valandų. Sveikiems tiriamiesiems pavartojus vienkartinę 100 mg ( $^{14}C$ ) enkorafenibo dozę per burną, mažiausiai 86 % jos buvo absorbuota. Vienkartinę 100 mg enkorafenibo dozę pavartojus kartu su riebiu ir kaloringu maistu,  $C_{max}$  sumažėja 36 %, tačiau AUC nepakinta. Vaistų sąveikos tyrimas su sveikais tiriamaisiais parodė, kad enkorafenibo poveikio stiprumas nepakito vartojant skrandžio pH mažinančias medžiagas (rabeprazolą).

### Pasiskirstymas

Enkorafenibas *in vitro* vidutiniškai (86,1 %) jungiasi su žmogaus plazmos baltymais. Sveikiems tiriamiesiems pavartojus vienkartinę 100 mg ( $^{14}C$ ) enkorafenibo dozę per burną, vidutinis (SL) perėjimo iš kraujo į plazmą koncentracijos koeficientas buvo 0,58 (0,02), o vidutinis (VK %) matomas enkorafenibo pasiskirstymo tūris ( $V_z/F$ ) – 226 l (32,7 %).

### Biotransformacija

Sveikiems tiriamiesiems pavartojus vienkartinę 100 mg ( $^{14}C$ ) enkorafenibo dozę per burną, buvo nustatyta, kad metabolizmas yra pagrindinis enkorafenibo klirenso kelias (maždaug 88 % atkurtos radioaktyvios dozės). Pagrindinė enkorafenibo biotransformacijos reakcija buvo N-dealkilinimas. Kiti pagrindiniai metabolizmo keliai buvo hidrosilinimas, karbamato hidrolizė, netiesioginis gliukuronizavimas ir gliukozės konjugato formavimas.

### Eliminacija

Sveikiems tiriamiesiems pavartojus vienkartinę 100 mg ( $^{14}C$ ) enkorafenibo dozę per burną, radioaktyvios atliekos buvo lygiomis dalimis pašalintos su išmatomis ir šlapimu (vidutiniškai 47,2 %). Šlapime 1,8 % radioaktyvių atliekų buvo išskirta kaip enkorafenibas. Vidutinis (VK %) matomas enkorafenibo klirensas ( $CL/F$ ) buvo 27,9 l/h (9,15 %). Enkorafenibo skilimo pusperiodžio mediana (intervalas) ( $T_{1/2}$ ) buvo 6,32 h (3,74–8,09 h).

### Vaistinio preparato sąveikos

Nenustatyta jokios vaistų tarpusavio sąveikos tarp enkorafenibo ir cetuksimabo.

#### *Enkorafenibo sąveika su CYP fermentais*

Enkorafenibą metabolizuoja CYP3A4, CYP2C19 ir CYP2D6. *In vitro* numatyta, kad pagrindinis fermentas žmogaus kepenų mikrosomose, atliekantis bendrą oksidacinį enkorafenibo klirensą, bus CYP3A4 (~83,3 %) su po to einančiais CYP2C19 ir CYP2D6 (atitinkamai ~16,0 % ir 0,71 %).

#### *Enkorafenibo sąveika su CYP substratais*

*In vitro* bandymai parodė, kad enkorafenibas yra sąlyginai stiprus grįžtamasis UGT1A1, CYP2B6, CYP2C9 ir CYP3A4/5 inhibitorius, taip pat nuo laiko priklausantis CYP3A4 inhibitorius. Pirminiuose žmogaus hepatocituose enkorafenibas indukavo CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 ir CYP3A4. Imituojant 450 mg enkorafenibo vartojimą kartu su CYP2B6, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 ir CYP2D6 substratais 1 ir 15 dienomis nustatyta, kad nėra jokių kliniškai reikšmingų sąveikų. Kartu vartojant CYP3A4 ir UGT1A1 substratus, kurie išskiriami žarnyne, tikėtina silpna arba vidutinė sąveika. Binimetinibas yra UGT1A1 substratas, tačiau neišskiriamas žarnyne, todėl DDI sąveikos su enkorafenibu nesitikima. Be to, binimetinibą vartojant kartu su enkorafenibu nebuvo pastebėta jokių klinikinio binimetinibo poveikio pokyčių.

#### *Nešiklių poveikis enkorafenibui*

Buvo nustatyta, kad enkorafenibas yra P-glikoproteinų (P-gp) nešiklių substratas. Kadangi enkorafenibas pasižymi didele vidine skvarba, mažai tikėtina, kad dėl P-gp inhibicijos kliniškai reikšmingai padidės enkorafenibo koncentracija. Naudojant atitinkamus nešiklių inhibitorius *in vitro* buvo ištirtas kelių paėmimo nešiklių grupių (OCT1, OATP1B1, OATP1B3 ir OATPB1) įsitraukimas. Pagal gautus duomenis galima spręsti, kad kepenų paėmimo nešikliai nedalyvauja enkorafenibo paskirstyme tarp pirminių žmogaus hepatocitų.

#### *Enkorafenibo poveikis nešikliams*

Kartotinai vartojant 450 mg enkorafenibo vieną kartą per parą ir 45 mg binimetinibo du kartus per parą kartu su viena rozuvastatino doze (OATP1B1, OATP1B3 ir BCRP substratas), rozuvastatino  $C_{max}$  padidėjo 2,7 karto, o AUC – 1,6 karto; tai rodo silpną OATP1B1, OATP1B3 ir (arba) BCRP nešiklių inhibiciją.

*In vitro* enkorafenibas inhibuoja kepenų nešiklį OCT1, tačiau mažai tikėtina, kad jis veiktų kliniškai. Remiantis *in vitro* tyrimais klinikinėmis koncentracijomis enkorafenibas gali inhibuoti inkstų nešiklius OCT2, OAT1, OAT3. Be to, enkorafenibas gali inhibuoti P-gp žarnyne tikėtinomis klinikinėmis koncentracijomis.

### Ypatingos populiacijos

#### *Amžius*

Pagal populiacijos farmakokinetinę analizę nustatyta, kad amžius enkorafenibo pasiskirstymo tūriui yra reikšmingas, tačiau labai nepastovus kintamasis. Kadangi šie pokyčiai nedideli ir nepastovūs, mažai tikėtina, kad jie bus kliniškai reikšmingi; dėl to senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia.

#### *Lytis*

Pagal populiacijos farmakokinetinę analizę nustatyta, kad lytis nėra klirenso ar pasiskirstymo tūrio modeliui reikšmingas kintamasis. Dėl to nėra tikėtina, kad enkorafenibo poveikis gali reikšmingai skirtis dėl lyties.

#### *Kūno svoris*

Pagal populiacijos farmakokinetinę analizę nustatyta, kad kūno svoris yra klirenso ar pasiskirstymo tūrio modeliui reikšmingas kintamasis. Tačiau dėl nedidelių klirenso pokyčių ir didelio nuspėjamo pasiskirstymo tūrio nepastovumo mažai tikėtina, kad svoris daro kliniškai reikšmingą įtaką enkorafenibo poveikiui.

#### *Rasė*

Nenustatyta jokių kliniškai reikšmingų enkorafenibo vartojimo skirtumų tarp azijiečių ir ne azijiečių. Nepakanka duomenų įvertinti galimiems enkorafenibo poveikio skirtumams pagal rasę ar etniškumą.



### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Tam skirto klinikinio tyrimo rezultatai parodė, kad bendras enkorafenibo poveikis pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (Child-Pugh A klasė), pasireiškė 25 % dažniau, palyginti su pacientais, kurių kepenų funkcija normali. Tai pasireiškia 55 % padidėjusiu nesusijungusio enkorafenibo poveikiu.

Enkorafenibo farmakokinetika nebuvo kliniškai vertinama pacientams, kuriems yra vidutinis (Child-Pugh B klasė) ar sunkus (Child-Pugh C klasė) kepenų funkcijos sutrikimas. Kadangi enkorafenibo pirminis metabolizmas ir šalinimas vyksta kepenyse, remiantis PBPK modeliavimu, pacientų, kuriems nustatytas vidutinis ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, organizme poveikis gali būti stipresnis nei pacientų, kuriems nustatytas lengvas kepenų funkcijos sutrikimas. Negalima sukurti rekomendacijų pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Enkorafenibas per inkstus eliminuojamas minimaliai. Nebuvo atlikta jokių oficialių klinikinių tyrimų siekiant įvertinti inkstų funkcijos sutrikimo poveikį enkorafenibo farmakokinetikai.

Atliekant populiacijos farmakokinetinę analizę, nepastebėta jokios aiškios enkorafenibo CL/F tendencijos pacientams, kuriems nustatytas lengvas (eGFR 60–90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ar vidutinis (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) inkstų funkcijos sutrikimas, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali (eGFR ≥90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Spėjamas nedidelis CL/F sumažėjimas (≤5 %) pacientams, kuriems nustatytas lengvas ar vidutinis inkstų funkcijos sutrikimas, tačiau mažai tikėtina, kad šis sumažėjimas yra kliniškai reikšmingas. Pacientų, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, enkorafenibo farmakokinetika nebuvo tiriama.

## **5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

4 ir 13 savaičių trukmės toksiškumo žiurkėms tyrimuose pastebėti klinikiniai požymiai, sumažėjęs kūno svoris, sumažėjęs sėklidės prielipo ir prostatos svoris bei mikroskopiniai radiniai sėklidėse, sėklidžių prielipuose, skrandyje ir odoje. Per 4 savaičių trukmės atsistatymo periodą buvo pastebėtas dalinis šių požymių atsistatymas. Be to, atliekant 13 savaičių trukmės toksiškumo žiurkėms tyrimą, pastebėti atsistatantys patologiniai pokyčiai esant ≥ 100 mg/kg/d. dozėms. Atlikus 4 savaičių trukmės tyrimą NOAEL nenustatyta. 13 savaičių trukmės tyrime nustatyta NOAEL buvo daugiau kaip 10 kartų žmogaus terapinės dozės.

Atliekant 4 ir 13 savaičių toksiškumo beždžionėms tyrimus, pastebėti pavieniai / sporadiški vėmimo, ir viduriavimo atvejai, taip pat oftalmologiniai pažeidimai, skiriant kiek didesnes nei žmogaus terapines dozes. Oftalmologiniai pažeidimai iš dalies grįžtami, juos sudaro tinklainės atsiskyrimas arba atšokimas nuo lazdelių ir kolbelių sluoksnio bei tinklainės pigmentinio epitelio centrinės duobutės dėmėje. Stebėjimų duomenys buvo panašūs į tokius žmonėms aprašytus duomenis, kaip centrinė serozinė chorioretinopatija ar centrinė serozinė retinopatija.

Enkorafenibas nebuvo genotoksiškas.

Vaisingumo tyrimai su enkorafenibu nebuvo atlikti. 13 savaičių toksiškumo žiurkėms tyrimų metu, gydant 6 mg/kg/d. enkorafenibu (dozė daugiau kaip 5 kartus viršija gydomąją dozę žmogui), sėklidžių ir jų prielipų svoris sumažėjo ir kartu išsivystė kanalėlių degeneracija bei oligospermija. 13 savaičių trukmės tyrime didžiausiu dozės lygiu (60 mg/kg/d.) pastebėtas dalinis atsistatymas.

Embriono-vaisiaus vystymosi tyrimas su žiurkėmis parodė, kad enkorafenibas buvo toksiškas vaisiui, sumažindamas jo svorį ir sulėtindamas skeleto vystymąsi.

Embriono-vaisiaus vystymosi tyrimas su triušiais parodė, kad enkorafenibas buvo toksiškas vaisiui, sumažindamas jo svorį ir sukeldamas laikinus skeleto vystymosi pakitimus. Kai kuriuose vaisiuose pastebėtas aortos lanko išsiplėtimas.

Enkorafenibas buvo fototoksiškas *in vitro* atliekant 3T3 neutraliojo raudonojo dažiklio sugėrimo bandymą. Enkorafenibas neveikė kaip įjautrinanti medžiaga *in vivo* atliekant pelių įjautrinimo bandymą. Bendrai šie duomenys parodo, kad enkorafenibas terapinėmis dozėmis pacientams pasižymi fototoksiškumo ir minimalia įjautrinimo rizika.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Kapsulės turinys

Kopovidonas (E1208)  
Poloksameras 188  
Mikrokristalinė celiuliozė (E460i)  
Gintaro rūgštis (E363)  
Krospovidonas (E1202)  
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551)  
Magnio stearatas (E470b)

#### Kapsulės apvalkalas

Želatina (E441)  
Titano dioksidas (E171)  
Raudonasis geležies oksidas (E172)  
Geltonasis geležies oksidas (E172)  
Juodasis geležies oksidas (E172)

#### Spausdinimo rašalas

Šelakas (E904)  
Juodasis geležies oksidas (E172)  
Propilenglikolis (E1520)

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.  
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

#### Braftovi 50 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje pakuotėje yra 28 x 1 arba 112 x 1 kietųjų kapsulių poliamido / aliuminio / PVC / aliuminio / PET / popieriaus perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.  
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

#### Braftovi 75 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje pakuotėje yra 42 x 1 arba 168 x 1 kietosios kapsulės poliamido / aliuminio / PVC / aliuminio / PET / popieriaus perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.  
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavour  
Prancūzija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

### Braftovi 50 mg kietosios kapsulės

EU/1/18/1314/001 28 x 1 kietosios kapsulės  
EU/1/18/1314/003 112 x 1 kietųjų kapsulių

### Braftovi 50 mg kietosios kapsulės

EU/1/18/1314/002 42 x 1 kietosios kapsulės  
EU/1/18/1314/004 168 x 1 kietosios kapsulės

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 2018 m. rugsėjo 20 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

## **A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose. Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Braftovi 50 mg kietosios kapsulės  
enkorafenibas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 50 mg enkorafenibo.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

28 x 1 kietosios kapsulės  
112 x 1 kietųjų kapsulių

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

**Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.**  
Vartoti per burną

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.  
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

#### **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**



**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavour  
Prancūzija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/18/1314/001 28 x 1 kietosios kapsulės  
EU/1/18/1314/003 112 x 1 kietųjų kapsulių

**13. SERIJOS NUMERIS**

Seriija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

braftovi 50 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Braftovi 50 mg kapsulės  
enkorafenibas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Pierre Fabre Médicament

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Braftovi 75 mg kietosios kapsulės  
enkorafenibas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 75 mg enkorafenibo.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

42 x 1 kietosios kapsulės  
168 x 1 kietosios kapsulės

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

**Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.**  
Vartoti per burną

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.  
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavaur  
Prancūzija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)**

EU/1/18/1314/002 42 x 1 kietosios kapsulės  
EU/1/18/1314/004 168 x 1 kietosios kapsulės

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

braftovi 75 mg

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ  
JUOSTELIŲ**

**LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Braftovi 75 mg kapsulės  
enkorafenibas

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Pierre Fabre Médicament

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

**Braftovi 50 mg kietosios kapsulės**

**Braftovi 75 mg kietosios kapsulės**

enkorafenibas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Braftovi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Braftovi
3. Kaip vartoti Braftovi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Braftovi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Braftovi ir kam jis vartojamas

Braftovi – tai vaistas nuo vėžio, kuriame yra veikliosios medžiagos enkorafenibo. Dėl BRAF geno pokyčių (mutacijos) gali gamintis baltymai, kurie skatina vėžio augimą. Braftovi yra nukreiptas prieš baltymus, gaminamus iš šio pakitusio BRAF geno.

Jis skiriamas pacientams kartu su kitu vaistu, kuriame yra binimetinibo, suaugusių pacientų odos vėžio tipui, vadinamam melanoma, gydyti, kai:

- jame yra tam tikras geno, atsakingo už baltymo, vadinamo BRAF, gamybą, pokytis (mutacija); ir
- jis išplitęs į kitas kūno dalis arba negali būti išoperuotas.

Kai Braftovi vartojamas kartu su binimetinibu, kurio taikiny yra kitas baltymas, skatinantis vėžio ląstelių augimą, jų derinys sustabdo arba sulėtina vėžio augimą.

Braftovi taip pat skiriamas suaugusiems pacientams kartu su kitu vaistu cetuksimabu storosios žarnos vėžiui gydyti, kai:

- jame yra tam tikras geno, atsakingo už baltymo, vadinamo BRAF gamybą, pokytis (mutacija), ir
- jis išplitęs į kitas kūno dalis, kai pacientai prieš tai buvo gydomi kitais vaistais nuo vėžio;

Kai Braftovi vartojamas kartu su cetuksimabu (kuris prisijungia prie epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (EAFR), tam tikrų vėžinių ląstelių paviršiuje esančio baltymo), kombinacija sulėtina arba sustabdo vėžio augimą.

## 2. Kas žinotina prieš vartojant Braftovi

Prieš pradėdamas gydymą, Jūsų gydytojas patikrins, ar turite BRAF mutaciją.

Kadangi Braftovi vartojamas kartu su binimetinibu melanomai gydyti, atidžiai perskaitykite tiek šį, tiek binimetinibo pakuotės lapelį.

Kadangi Braftovi vartojamas kartu su cetuksimabu storosios žarnos vėžiui gydyti, atidžiai perskaitykite cetuksimabo pakuotės lapelį ir šį lapelį.

### **Braftovi vartoti negalima**

- jeigu yra alergija enkorafenibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju dėl visų savo ligų, prieš pradėdami vartoti Braftovi, ypač jei Jums nustatyta viena iš šių ligų:

- širdies sutrikimai, įskaitant Jūsų širdies elektrinės veiklos pokyčius (QT intervalo pailgėjimas);
- kraujavimo sutrikimai arba vartojate kraujavimą galinčius vaistus;
- akių sutrikimai;
- kepenų ar inkstų sutrikimai.

Praneškite gydytojui, jei Jums anksčiau buvo nustatytas kitoks vėžio tipas nei melanoma ar storosios žarnos vėžys, nes Braftovi gali pabloginti būklę sergant kitų tipų vėžiu.

Jeigu vartodami šį vaistą pasireiškia vienas iš toliau nurodytų simptomų, apie tai nedelsdami praneškite gydytojui, vaistininkui ar slaugytojui.

- Širdies sutrikimai: Braftovi vartojant kartu su binimetinibu gali susilpnėti Jūsų širdies darbas, sutrikti elektrinė širdies veikla (šis sutrikimas vadinamas „QT intervalo pailgėjimu“) arba pablogėti esamų širdies sutrikimų būklė. Prieš pradėdamas gydymą šiais vaistais ir gydymo metu gydytojas įvertins, ar Jūsų širdies veikla yra gera. Nedelsdami praneškite gydytojui, jei pasireiškė bet kokie širdies sutrikimai, pavyzdžiui, jaučiatės apsvaigęs, pavargęs, lengvabūdiškas, pasunkėja kvėpavimas, jaučiate tarsi Jūsų širdis daužosi, greitai, nereguliariai plaka arba tinsta kojos.
- Kraujavimo sutrikimai: Braftovi gali sukelti sunkių kraujavimo sutrikimų. Nedelsdami praneškite gydytojui, jei pasireiškė bet kokie neįprasti kraujavimo simptomai, pavyzdžiui, kosėjimas krauju, kraujo krešuliais, vėmimas krauju, kuris panašus į kavos tirščius, raudonos ar juodos išmatos, atrodančios kaip degutas, kraujas šlapime, skrandžio (pilvo) skausmas, neįprastas kraujavimas iš makšties. Taip pat praneškite gydytojui, jeigu Jums pasireiškia galvos skausmas, svaigimas ar silpnumo jausmas.
- Akių sutrikimai: Braftovi vartojant su binimetinibu galimi sunkūs akių sutrikimai. Nedelsdami praneškite gydytojui, jei pasireiškė neryškus matymas, apakimas ar kiti regos pakitimai (pvz., spalvoti taškai regos lauke), spindesys (neryškaus kontūro aplink objektus matymas). Gydytojas turės ištirti Jūsų akis dėl galimų sutrikimų, kol vartojate Braftovi.
- Odos pokyčiai: Braftovi gali sukelti kitų tipų odos vėžį, pvz., odos žvyninių ląstelių karcinomą. Vartojant Braftovi taip pat gali atsirasti naujų melanomų. Prieš gydymą, kas 2 mėnesius gydymo metu ir iki 6 mėnesių nustojus vartoti Braftovi gydytojas turi patikrinti, ar ant Jūsų odos neatsirado naujo odos vėžio. Nedelsdami praneškite gydytojui, jei gydymo metu ir po jo pastebite odos pokyčių, įskaitant: naują karpą, odos žaizdelę ar raudoną guzelį, kuris kraujuoja ir negyja, arba pasikeitusio dydžio ar spalvos apgamą. Be to, gydytojas turi apžiūrėti Jūsų galvą, kaklą, burną ir limfinius mazgus, ar neišsivystė žvyninių ląstelių karcinoma, Jums nuolat bus atliekami KT vaizdiniai tyrimai. Ši profilaktinė priemonė taikoma siekiant nustatyti, ar neišsivystė žvyninių ląstelių karcinoma. Prieš pradėdamas gydymą ir jo pabaigoje taip pat rekomenduojami lytinių organų tyrimai (moterims) ir išangės tyrimai.



- Kepenų sutrikimai: Braftovi gali lemti neįprastus kraujo tyrimų, rodančių kepenų funkcionavimą, rezultatus (kepenų fermentų aktyvumo padidėjimą). Prieš pradėdamas gydymą ir jo metu gydytojas atliks kraujo tyrimus, kad galėtų patikrinti Jūsų kepenų funkcionavimą.
- Inkstų sutrikimai: Braftovi gali pakeisti Jūsų inkstų veiklą (dažnai – normos neatitinkantys kraujo tyrimai, rečiau – dehidracija ir vėmimas). Prieš pradėdamas gydymą ir jo metu gydytojas atliks kraujo tyrimus, kad galėtų stebėti Jūsų inkstus. Gydymo metu gerkite daug skysčių. Nedelsdami praneškite gydytojui, jei vemiate arba pasireiškia dehidracija.

### **Vaikams ir paaugliams**

Braftovi vartoti vaikams ir paaugliams, neturintiems 18 metų, nerekomenduojama. Šio vaisto poveikis šiai amžiaus grupei nėra ištirtas.

### **Kiti vaistai ir Braftovi**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui ar slaugytojui.

Kai kurie vaistai gali keisti Braftovi poveikį arba didinti šalutinio poveikio riziką.

Ypač svarbu pranešti gydytojui, jei vartojate toliau pateiktame sąraše nurodytus arba kitus vaistus:

- kai kuriuos vaistus, vartojamus grybelinei infekcijai gydyti (pavyzdžiui, itrakonazolą, posakonazolą, flukonazolą);
- kai kuriuos vaistus, vartojamus bakterinei infekcijai gydyti (pavyzdžiui, rifampiciną, klaritromiciną, telitromiciną, eritromiciną, peniciliną);
- vaistus, kurie paprastai vartojami epilepsijai (traukuliams) gydyti (pavyzdžiui, fenitoiną, karbamazepiną);
- vaistus, kurie paprastai vartojami vėžiui gydyti (pavyzdžiui, metotreksatą, imatinibą);
- vaistus, kurie paprastai vartojami cholesterolio kiekiui mažinti (pavyzdžiui, rozuvastatiną, atorvastatiną);
- augalinius preparatus depresijai gydyti (jonažoles);
- kai kuriuos vaistinius preparatus, vartojamus ŽIV gydyti, pavyzdžiui, ritonavirą, amprenavirą, raltegravirą, dolutegravirą;
- kontraceptines priemones, kurių sudėtyje yra hormonų;
- vaistus, paprastai vartojamus padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti (pavyzdžiui, diltiazemą, bozentaną, furozemidą);
- vaistą, vartojamą širdies ritmo sutrikimams gydyti (amjodaroną).

### **Braftovi vartojimas su maistu ir gėrimais**

Nevartokite greipfrutų sulčių, kol tęsiamas gydymas Braftovi. Tai svarbu, nes dėl to gali padaugėti Braftovi sukeltų šalutinių poveikių.

### **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

#### Nėštumas

Nėštumo metu vartoti Braftovi nerekomenduojama. Dėl to galimi apsigimimai arba vaistas kitaip gali pakenkti negimusiam kūdikiui.

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Jei esate moteris, galinti pastoti, kol vartojate Braftovi, turite naudoti patikimas kontraceptines priemones; jas turite naudoti mažiausiai 1 mėnesį po paskutinės vaisto dozės. Vartojant Braftovi kontraceptiniai vaistai, kuriuose yra hormonų (pvz., tabletės, injekcijos, pleistrai, implantai ir tam tikri vidiniai gimdos įtaisai (IUD), atpalaiduojantys hormonus), gali veikti ne taip, kaip tikimasi.

Turėtumėte naudoti kitą patikimą kontracepcijos metodą, pvz., barjerinės kontracepcijos metodą (pvz., prezervatyvą), kad vartodama šį vaistą nepastotumėte. Kreipkitės patarimo į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Jei pastojote vartodama Braftovi, nedelsdama kreipkitės į gydytoją.

### Žindymo laikotarpis

Žindant vartoti Braftovi nerekomenduojama. Nežinoma, ar Braftovi išsiskiria į motinos pieną. Jeigu žindote arba planuojate žindyti, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

### Vaisingumas

Braftovi vyrams gali sumažinti spermatozoidų skaičių spermoje. Tai gali paveikti gebėjimą apvaisinti. Jei tai Jums kelia rūpestį, pasitarkite su gydytoju.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Braftovi gali paveikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Vartodami Braftovi nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, jei pasireiškė regos sutrikimai ar bet koks kitas šalutinis poveikis, galintis pakenkti gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4 skyrių). Jei abejojate, ar galite vairuoti, pasitarkite su gydytoju.

## **3. Kaip vartoti Braftovi**

### **Kiek vartoti**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

### Gydant melanomą

Rekomenduojama Braftovi dozė melanomai gydyti yra 6 kapsulės po 75 mg kartą per parą (atitinka kasdienę dozę, kurią sudaro 450 mg). Jums taip pat bus skiriamas gydymas kitu vaistu – binimetinibu.

### Gydant storosios žarnos vėžį

Rekomenduojama Braftovi dozė storosios žarnos vėžiui gydyti yra 4 kapsulės po 75 mg kartą per parą (atitinka kasdienę dozę, kurią sudaro 300 mg). Jums taip pat bus paskirtas gydymas kitu vaistu – cetuksimabu.

Jei turite kepenų ar inkstų veiklos sutrikimų, gydytojas gali paskirti mažesnę dozę.

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis (pvz., širdies, akių ar kraujavimo sutrikimai), gydytojas gali nuspręsti sumažinti vaisto dozę arba laikinai sustabdyti ar visiškai nutraukti gydymą.

### **Kaip vartoti Braftovi**



Instrukcijos, kaip atidaryti lizdinę plokštelę:

- Nespauskite kapsulės per foliją.
- Atskirkite vieną lizdinės plokštelės lizdelį, sulenkdami ir atsargiai nuplėsdami išilgai perforacijų.
- Atsargiai nuplėškite lizdinės plokštelės foliją, pradėdami nuo rodykle pažymėto kampo.
- Švelniai išimkite kapsulę.

Kapsules reikia nuryti nekramčius, užsigeriant vandeniu.

Braftovi galima vartoti valgant ar tarp valgymų.

### **Ką daryti, jei vemiame**

Jei pavartoję Braftovi vėmėte, papildomos dozės vartoti nereikia. Kitą dozę vartokite kaip įprasta.

### **Ką daryti pavartojus per didelę Braftovi dozę**

Pavartoję daugiau kapsulių nei reikia, nedelsdami susisieki su gydytoju, vaistininku ar slaugytoju. Gali atsirasti arba pasunkėti Braftovi šalutinis poveikis, pvz., pykinimas, vėmimas, dehidratacija ar neryškus matymas. Jei įmanoma, parodykite jiems šį lapelį ir vaisto pakuotę.

### **Pamiršus pavartoti Braftovi**

Jei praleidote Braftovi dozę, suvartokite ją vos tik prisiminę. Tačiau, jei vėluojate išgerti praleistą dozę daugiau nei 12 valandų, praleiskite šią dozę ir suvartokite kitą dozę įprastu laiku. Toliau vartokite kapsules kaip įprasta.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

### **Nustojus vartoti Braftovi**

Braftovi svarbu vartoti tiek laiko, kiek paskyrė gydytojas. Jei gydytojas nenurodė kitaip, nenustokite vartoti šio vaisto.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

### **Sunkus šalutinis poveikis**

**Braftovi gali sukelti sunkų šalutinį poveikį. Nedelsdami praneškite gydytojui**, jei pasireiškė bet kuris toliau nurodytas sunkus šalutinis poveikis, nepriklausomai nuo to, ar tai pirmas kartas, ar simptomai pablogėjo (taip pat žr. 2 skyrių).

Širdies sutrikimai: su binimetinibu vartojamas Braftovi gali paveikti jūsų širdies funkcionavimą (sumažinti kairiojo skilvelio išmetimo frakciją); požymiai ir simptomai:

- svaigimas, nuovargis ar svaigulys;
- dusulys;
- širdies daužymosi, smarkaus ar neritmiško plakimo pojūtis;
- kojų tinimas.

Akių sutrikimai: kartu su binimetinibu vartojamas Braftovi gali sukelti sunkių akių sutrikimų, pvz., skysčio kaupimąsi po akies tinklaine, galinti sukelti įvairių akies sluoksnių atsiskyrimą (tinklainės pigmentinio epitelio atsiskyrimą). Nedelsdami susisieki su gydytoju, jei pasireiškė šie akių sutrikimų simptomai:

- neryškus matymas, apakimas ar kiti regos pakitimai (pvz., spalvoti taškai regos lauke);
- spindesys (neryškaus kontūro aplink objektus matymas);
- akių skausmas, patinimas arba paraudimas.

Kraujavimo sutrikimai: Braftovi gali sukelti sunkių kraujavimo sutrikimų. Nedelsdami praneškite gydytojui, jei pasireiškė bet kokie neįprasti kraujavimo simptomai, tarp jų:

- galvos skausmas, svaigimas ar silpnumo jausmas;
- kosėjimas krauju ar kraujo krešuliais;
- vėmimas krauju, kuris panašus į kavos tirščius;
- raudonos ar juodos išmatos, atrodančios kaip degutas;
- kraujas šlapime;
- skrandžio (pilvo) skausmas;
- neįprastas kraujavimas iš makšties.

Raumenų sutrikimai: kartu su binimetinibu vartojamas Braftovi gali sukelti raumenų irimą (rabdmiolizę), kuris gali baigtis inkstų pažeidimu ir gali būti mirtinas; galimi požymiai ir simptomai:

- raumenų skausmas, mėšlungis, sustingimas ar spazmas;
- tamsus šlapimas.

Kitų tipų odos vėžys: gydymas Braftovi gali sukelti odos vėžį, pvz., odos žvyninių ląstelių karcinomą. Paprastai šie odos pokyčiai (taip pat žr. 2 skyrių) apsiriboja nedideliu plotu ir gali būti pašalinti chirurginiu būdu, o gydymas Braftovi gali būti tęsiamas be pertraukų. Kai kurie Braftovi vartojantys

žmonės taip pat gali pastebėti naujų melanomų. Šios melanomos paprastai pašalinamos chirurginiu būdu, o gydymas Braftovi gali būti tęsiamas be pertraukų.

### **Kiti šalutinio poveikio simptomai**

Be pirmiau išvardytų sunkių šalutinio poveikio simptomų, Braftovi vartojantiems pacientams taip pat gali pasireikšti kiti šalutinio poveikio simptomai.

### **Šalutinio poveikio simptomai, kai Braftovi ir binimetinibas vartojami kartu melanomai gydyti**

**Labai dažnas** (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 pacientų):

- sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (anemija);
- nervų sutrikimai, sukelti skausmą, jutimo praradimą ar plaštakų ir pėdų dilgčiojimą;
- galvos skausmas;
- galvos svaigimas;
- kraujavimas skirtingose kūno vietose;
- aukštas kraujospūdis;
- pablogėjęs matymas (regos sutrikimai);
- pilvo skausmas;
- viduriavimas;
- vėmimas;
- pykinimas;
- vidurių užkietėjimas;
- niežulys;
- odos sausėjimas;
- plaukų slinkimas ar retėjimas (alopecija);
- įvairių tipų odos išbėrimai;
- išorinių odos sluoksnių sustorėjimas;
- sąnarių skausmas (artralgija);
- raumenų skausmas, silpnumas ar spazmas;
- nugaros skausmas;
- galūnių skausmas;
- karščiavimas;
- rankų ar pėdų tinimas (periferinė edema), lokalizuotas patinimas;
- nuovargis;
- neįprasti kraujo tyrimų, rodančių kepenų funkcionavimą, rezultatai;
- neįprasti kraujo tyrimų, susijusių su kreatino kinaze kraujyje, rezultatai (kraujyje rastas fermentas, kuris gali reikšti raumens uždegimą ar pažeidimą)

**Dažnas** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- kai kurie odos auglių, pvz., odos papilomos ir bazinių ląstelių karcinomos, tipai;
- alerginės reakcijos, galinčios pasireikšti veido tinimu ir dusuliu;
- skonio jutimo pokyčiai;
- akies uždegimas (uveitas);
- kraujo krešuliai;
- storosios žarnos uždegimas (kolitas);
- odos paraudimas, trūkinėjimas ar skeldėjimas;
- riebalinio po oda esančio sluoksnio uždegimas, pasireiškiantis skausmui jautriais odos mazgeliais;
- odos išbėrimas, pasireiškiantis plokščiomis pasikeitusios spalvos zonomis ar iškilusiais gumbeliais, panašiais į aknę (akneforminis dermatitas);
- plaštakų ir pėdų paraudimas, odos lupimasis ar pūslės (delnų ir padų eritrodizesteziya arba plaštakų ir pėdų sindromas);
- inkstų funkcijos sutrikimas;
- neįprasti inkstų funkcionavimo tyrimų rezultatai (kreatinino koncentracijos padidėjimas);
- neįprasti kraujo tyrimų, rodančių kepenų funkcionavimą, rezultatai (šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje);

- neįprasti kraujo tyrimų, rodančių kasos funkcionavimą, rezultatai (amilazės, lipazės aktyvumas kraujyje);
- padidėjęs odos jautrumas saulei.

**Nedažnas** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 pacientų):

- veido raumenų silpnumas ir paralyžius;
- kasos uždegimas (pankreatitas), sukeliantis stiprų pilvo skausmą.

**Šalutinis poveikis vartojant Braftovi atskirai klinikinių tyrimų, atliktų su melanoma sergančiais pacientais, metu**

Jeigu gydytojo sprendimu vartosite Braftovi atskirai, kol kitų vaistų (binimetinibo) laikinai nevertosite, gali pasireikšti pirmiau išvardyti šalutinio poveikio simptomai, tačiau jų dažnis gali skirtis (padidėti arba sumažėti).

**Labai dažnas** (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 pacientų):

- nuovargis;
- pykinimas;
- vėmimas;
- vidurių užkietėjimas;
- įvairių tipų odos išbėrimai;
- plaštakų ir pėdų paraudimas, odos lupimasis ar pūslės (vadinamos delnų ir padų eritrodizestezija arba plaštakų ir pėdų sindromu);
- išorinių odos sluoksnių sustorėjimas (hiperkeratozė);
- odos sausėjimas;
- niežulys;
- neįprastas plaukų slinkimas ar retėjimas (alopecija);
- odos paraudimas, trūkinėjimas ar skeldėjimas;
- odos spalvos tamsėjimas;
- apetito praradimas;
- miego sutrikimai (nemiga);
- galvos skausmas;
- nervų sutrikimai, galintys sukelti skausmą, jutimo praradimą ar plaštakų ir pėdų dilgčiojimą;
- skonio jutimo pokyčiai;
- sąnarių skausmas (artralgija);
- raumenų skausmas, spazmas ar silpnumas;
- nugaros skausmas;
- karščiavimas;
- kai kurie gerybinių odos auglių, pvz., melanocitinio apgamo ir odos papilomos, tipai;
- neįprasti kraujo tyrimų, susijusių su kepenų funkcionavimu, rezultatai.

**Dažnas** (gali pasireikšti iki 1 iš 10 pacientų):

- alerginės reakcijos, galinčios pasireikšti veido tinimu ir dusuliu;
- veido raumenų silpnumas ir paralyžius;
- greitas širdies susitraukimų dažnis;
- odos išbėrimas, pasireiškiantis plokščiomis pasikeitusios spalvos zonomis ar iškilusiais gumbeliais, panašiais į aknę (akneforminis dermatitas);
- besilupanti ar žvynuota oda;
- sąnarių uždegimas (artritas);
- inkstų funkcijos sutrikimas;
- neįprasti inkstų funkcionavimo tyrimų rezultatai (kreatinino koncentracijos padidėjimas)
- padidėjęs odos jautrumas saulei;
- neįprasti kraujo tyrimų, rodančių kasos funkcionavimą, rezultatai (lipazės).

**Nedažnas** (gali pasireikšti iki 1 iš 100 pacientų):

- odos auglių, pvz., bazinių ląstelių karcinomos, tipai;
- akies uždegimas (uveitas);

- kasos uždegimas (pankreatitas), sukeliantis stiprų pilvo skausmą;
- neįprasti kraujo tyrimų, rodančių kasos funkcionavimą, rezultatai (amilazės).

### **Šalutinis poveikis vartojant Braftovi kartu su cetuksimabu storosios žarnos vėžiui gydyti**

Be pirmiau išvardytų sunkaus šalutinio poveikio simptomų, Braftovi kartu su cetuksimabu vartojantiems pacientams taip pat gali pasireikšti kiti šalutinio poveikio simptomai.

#### **Labai dažnas** (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 pacientų):

- nauji apgamai, vadinami „melanocitiniais apgamais“;
- sumažėjęs apetitas;
- miego sutrikimai (nemiga);
- nervų sutrikimai, sukeliantys skausmą, jutimo praradimą ar plaštakų ir pėdų dilgčiojimą;
- galvos skausmas;
- kraujavimas skirtingose kūno vietose;
- viduriavimas;
- pilvo skausmas;
- pykinimas;
- vėmimas;
- vidurių užkietėjimas;
- odos išbėrimas, pasireiškiantis plokščiomis pasikeitusios spalvos zonomis ar iškilusiais gumbeliais, panašiais į aknę (akneforminis dermatitas);
- įvairių tipų odos išbėrimai;
- odos sausėjimas;
- niežulys;
- sąnarių skausmas (artralgija) bei raumenų ir (arba) kaulų skausmas (muskuloskeletinis skausmas);
- raumenų skausmas, silpnumas ar spazmai;
- galūnių skausmas;
- nugaros skausmas;
- nuovargis;
- karščiavimas.

#### **Dažnas** (gali pasireikšti iki 1 iš 10 pacientų):

- kai kurie odos auglių, pvz., odos papilomos, tipai;
- alerginės reakcijos, galinčios pasireikšti veido tinimu ir dusuliu;
- galvos svaigimas;
- skonio jutimo pokyčiai;
- greitas širdies susitraukimų dažnis;
- odos spalvos tamsėjimas;
- plaštakų ir pėdų paraudimas, odos lupimasis ar pūslės (vadinamos delnų ir padų eritrodizesteziya arba plaštakų ir pėdų sindromu);
- išorinių odos sluoksnių sustorėjimas (hiperkeratozė);
- odos paraudimas, trūkinėjimas ar skeldėjimas;
- plaukų slinkimas ar retėjimas (alopecija);
- inkstų funkcijos sutrikimas;
- neįprasti inkstų funkcionavimo tyrimų rezultatai (kreatinino koncentracijos padidėjimas);
- neįprasti kraujo tyrimų, rodančių kepenų funkcionavimą, rezultatai.

#### **Nedažnas** (gali pasireikšti iki 1 iš 100 pacientų):

- kai kurie odos auglių, pvz., bazinių ląstelių karcinomos, tipai;
- kasos uždegimas (pankreatitas), sukeliantis stiprų pilvo skausmą;
- odos lupimasis;
- neįprasti kraujo tyrimų, rodančių kasos funkcionavimą, rezultatai (amilazės, lipazės).

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Tai apima bet kokią galimą šalutinį poveikį, nenurodytą šiame lapelyje. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Braftovi**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės nurodytam „Tinka iki“ tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Braftovi sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra enkorafenibas.  
Braftovi 50 mg: kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 50 mg enkorafenibo.  
Braftovi 75 mg: kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 75 mg enkorafenibo.
- Pagalbinės medžiagos:
  - Kapsulės turinys: kopovidonas (E1208), poloksameras 188, mikrokristalinė celiuliozė (E460i), gintaro rūgštis (E363), krospovidonas (E1202), bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551), magnio stearatas (E470b)
  - Kapsulės apvalkalas: želatina (E441), titano dioksidas (E171), raudonasis geležies oksidas (E172), geltonasis geležies oksidas (E172), juodasis geležies oksidas (E172)
  - Spausdinimo rašalas: šelakas (E904), juodasis geležies oksidas (E172), propilenglikolis (E1520)

### **Braftovi išvaizda ir kiekis pakuotėje**

#### Braftovi 50 mg kietosios kapsulės

Kietoji kapsulė (kapsulė) turi oranžinį matinį dangtelį, ant kurio išspausdinta stilizuota „A“, ir kūno spalvos matinį korpusą, ant kurio išspausdinta „LGX 50mg“.

Kiekvienoje Braftovi 50 mg pakuotėje yra 28 x 1 kapsulės arba 112 x 1 kapsulių poliamido / aliuminio / PVC / aliuminio / PET / popieriaus perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

#### Braftovi 75 mg kietosios kapsulės

Kietoji kapsulė (kapsulė) turi kūno spalvos matinį dangtelį, ant kurio išspausdinta stilizuota „A“, ir baltą matinį korpusą, ant kurio išspausdinta „LGX 75mg“.

Kiekvienoje Braftovi 75 mg pakuotėje yra 42 x 1 kapsulės arba 168 x 1 kapsulės poliamido / aliuminio / PVC / aliuminio / PET / popieriaus perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Registruotojas**

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Prancūzija

**Gamintojas**

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Site Progipharm, rue du Lycée

45500 GIEN

Prancūzija

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas.**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.