

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

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

Melanoma

Enkorafenibas skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems neoperuojama arba metastazavusia melanoma su BRAF V600 mutacija, gydyti derinant su binimetinibu.

Storosios žarnos vėžys (SŽV)

Enkorafenibas skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems metastazavusiu storosios žarnos vėžiu su BRAF V600 mutacija, kuriems anksčiau taikytas sisteminis gydymas, gydyti derinant su cetuksimabu.

Nesmulkialastelinis plaučių vėžys (NSLPV)

Enkorafenibas skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems pažengusios stadijos nesmulkialastelinio plaučių vėžiu su BRAF V600E mutacija, gydyti derinant su binimetinibu.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

Tyrimas dėl BRAF mutacijos

Prieš pradėdant vartoti enkorafenibą, pacientams turi būti patvirtinta BRAF V600E mutacija, įvertinta CE ženklų pažymėta ir atitinkamai paskirčiai skirta *in vitro* diagnostikos (IVD) medicinos priemonė. Jei CE ženklų pažymėta IVD neprieinama, reikia naudoti alternatyvų patvirtintą tyrimo metodą.

Enkorafenibo saugumas ir veiksmingumas ištirti tik pacientams, kuriems nustatyti melanomos navikai su BRAF V600E ir V600K mutacijų raiška, storosios žarnos navikai su BRAF V600E mutacijos raiška arba NSLPV su BRAF V600E mutacijos raiška. Enkorafenibo negalima vartoti pacientams, kuriems diagnozuota piktybinė melanoma su laukinio tipo BRAF, storosios žarnos vėžys su laukinio tipo BRAF arba NSLPV su laukinio tipo BRAF.

Dozavimas

Melanoma ir NSLPV

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 ir NSLPV

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 preparato charakteristikų santraukos (PCS) 4.2 skyriuje.

Enkorafenibo dozės mažinimo rekomendacijos pateikiamos 1 lentelėje.

1 lentelė. Rekomenduojamos enkorafenibo dozės modifikacijos kai vartojamas kartu su binimetinibu melanomai arba NSLPV gydyti

Dozės lygis	Enkorafenibo dozė vartojant kartu su binimetinibu
Pradinė dozė	Šešios kapsulės po 75 mg (450 mg) vieną kartą per parą
1-asis dozės sumažinimas	Keturios kapsulės po 75 mg (300 mg) vieną kartą per parą
2-asis dozės sumažinimas	Trys kapsulės po 75 mg (225 mg) vieną kartą per parą
Tolesnė modifikacija	Melanomai gydyti 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) vieną kartą per parą. NSLPV gydyti Gydymas enkorafenibu turėtų būti sustabdytas visiškai, jei pacientas netoleruoja 225 mg (trijų kapsulių po 75 mg) vieną kartą per parą.

Nerekomenduojama vartoti enkorafenibo 450 mg dozės vieną kartą per parą kaip vienintelio vaisto. Jei gydymas binimetinibu laikinai sustabdomas, enkorafenibo dozę reikia sumažinti iki 300 mg vieną kartą per parą, kol binimetinibo vartojimas sustabdytas (žr. binimetinibo 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) aktyvumo padidėjimas ir rabdomiolizė 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	Keturių kapsulės po 75 mg (300 mg) vieną kartą per parą
1-asis dozės sumažinimas	Trys kapsulės po 75 mg (225 mg) vieną kartą per parą
2-asis dozės sumažinimas	Dvi kapsulės po 75 mg (150 mg) vieną kartą per parą

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

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

Melanoma, storosios žarnos vėžys ir NSLPV

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^a	Enkorafenibas
<i>Odos reakcijos</i>	
2 laipsnio	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.
3 laipsnio	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.
4 laipsnio	Visiškai nutraukti gydymą enkorafenibu.

Nepageidaujamos reakcijos sunkumo lygis ^a	Enkorafenibas
<i>Delnų ir padų eritrodizesteizijos sindromas (PPES)</i>	
2 laipsnio	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.
3 laipsnio	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.
<i>Uveitas, įskaitant iritą ir iridociklitą</i>	
1–3 laipsnio	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 savaitių: 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.
4 laipsnio	Visiškai nutraukti gydymą enkorafenibu ir stebėti pacientą atliekant oftalmologinį tyrimą.
<i>QTc pailgėjimas</i>	
QTcF > 500 ms ir pasikeitimas ≤ 60 ms, palyginti su verte prieš pradedant gydymą	Sustabdyti gydymą enkorafenibu (kaip stebėti, žr. 4.4 skyriuje). Tęsti gydymą sumažinta enkorafenibo doze, kai QTcF taps ≤ 500 ms. Jei pasikartoja dar kartą, gydymas enkorafenibu turi būti nutraukiamas.
QTcF > 500 ms ir pailgėjimas > 60 ms, palyginti su vertėmis prieš pradedant gydymą	Visiškai nutraukti gydymą enkorafenibu (kaip stebėti, žr. 4.4 skyriuje).
<i>Neįprasti kepenų laboratorinių tyrimų rezultatai</i>	
2 laipsnio (aspartato aminotransferazė (AST) arba alanino aminotransferazė (ALT) > 3 k., bet ≤ 5 k. viršutinės normalumo intervalo ribos (VNR))	Tęsti gydymą enkorafenibu Jei būklė nepagerėja per 4 savaites, sustabdyti gydymą enkorafenibu, kol pagerės iki 0 ar 1 laipsnio arba iki prieš pradedant gydymą buvusio lygio, tada tęsti tokia pačia doze.
Pirmasis 3 laipsnio pasireiškimas (AST ar ALT > 5 k. VNR ir	Sustabdyti gydymą enkorafenibu iki 4 savaitių. Jei pagerėjo iki 0 ar 1 laipsnio arba iki pradinio lygio, tęsti gydymą sumažinta doze.

Nepageidaujamos reakcijos sunkumo lygis ^a	Enkorafenibas
bilirubinas kraujyje > 2 k. VNR)	• Jei nepagerėjo, visiškai nutraukti gydymą enkorafenibu
• Pirmasis 4 laipsnio pasireiškimas (AST arba ALT $\geq$ 20 VNR)	Sustabdyti gydymą enkorafenibu iki 4 savaičių. • Jei būklė pagerėjo iki 0 ar 1 laipsnio arba iki pradinio lygio, tęsti gydymą sumažinta doze. • Jei nepagerėjo, visiškai nutraukti gydymą enkorafenibu. Arba visiškai nutraukti gydymą enkorafenibu.
• Pasikartojantis 3 laipsnio pasireiškimas (AST arba ALT > 5 k. VNR ir bilirubinas kraujyje > 2 k. VNR)	Apsvarstyti galimybę visiškai nutraukti gydymą enkorafenibu.
• Pasikartojantis 4 laipsnio pasireiškimas (AST arba ALT > 20 VNR)	Visiškai nutraukti gydymą enkorafenibu.

^a 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

Nepageidaujamos reakcijos sunkumo lygis	Enkorafenibas
• Pasikartojančios ar netoleruojamos 2 laipsnio nepageidaujamos reakcijos. • Pirmasis 3 laipsnio nepageidaujamų reakcijų pasireiškimas.	Sustabdyti gydymą enkorafenibu iki 4 savaičių. • Jei pagerėjo iki 0 ar 1 laipsnio arba iki pradinio lygio, tęsti gydymą sumažinta doze. • Jei nepagerėjo, visiškai nutraukti gydymą enkorafenibu.
• Pirmasis bet kokių 4 laipsnio nepageidaujamų reakcijų pasireiškimas.	Sustabdyti gydymą enkorafenibu iki 4 savaičių. • Jei būklė pagerėjo iki 0 ar 1 laipsnio arba iki pradinio lygio, tęsti gydymą sumažinta doze. • Jei nepagerėjo, visiškai nutraukti gydymą enkorafenibu. Arba visiškai nutraukti gydymą enkorafenibu.
• Pasikartojančios 3 laipsnio nepageidaujamos reakcijos.	Apsvarstyti galimybę visiškai nutraukti gydymą.
• Pasikartojančios 4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos.	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 vemiamo, pacientas neturi vartoti papildomos dozės. Kitą dozę reikia vartoti kaip įprasta.

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

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

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

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 vieną kartą per parą.

Pacientams, kuriems nustatytas vidutinis (*Child-Pugh* B klasė) arba sunkus (*Child-Pugh* C klasė) kepenų funkcijos sutrikimas, dozavimo rekomendacijų nėra.

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

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 ištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

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

Pacientams, kurie negali nuryti, Braftovi kapsules galima atidaryti, išmaišyti nedideliame kiekyje (maždaug 20 ml) obuolių tyrės ir nedelsiant išgerti.

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, ir pacientams, kuriems nustatytas BRAF V600E mutaciją turintis pažengusios stadijos NSLPV) 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.

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 arba NSLPV su BRAF V600E mutacija, metastazavę 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 kokiai 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. ≥ 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 sukiamas 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 veiksniai (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 plokščialąstelinė karcinoma (OPLK), 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.

Naviko lizės sindromas (NLS)

NLS pasireiškimas, kuris gali būti mirtinas, buvo susijęs su enkorafenibo vartojimu kartu su binimetinibu (žr. 4.8 skyrių). NLS rizikos veiksniai: labai išplitęs navikas, prieš pradedant gydymą esantis lėtinis inkstų nepakankamumas, oligurija, dehidratacija, hipotenzija ir rūgšti šlapimo terpė. Šiuos pacientus reikia atidžiai stebėti ir nedelsiant gydyti pagal klinikines indikacijas, taip pat reikia apsvarstyti galimybę profilaktiškai skirti skysčių.

Neįprasti kepenų laboratorinių tyrimų rezultatai

Vartojantiems enkorafenibą buvo pastebėti neįprasti kepenų laboratorinių tyrimų rezultatai, įskaitant AST ir ALT aktyvumo 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 klinikines 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 vieną 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 vieną 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, itraconazolas, 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 stiprių CYP3A4 induktorių poveikis klinikinio tyrimo metu įvertintas nebuvo, tačiau tikėtinas enkorafenibo poveikio sumažėjimas, galintis pabloginti enkorafenibo veiksmingumą. Stiprių CYP3A4 induktorių pavyzdžiai, be kitų, yra: karbamazepinas, rifampicinas,

fenitoinas ir paprastosios jonažolės. Reikia apsvarstyti galimybę skirti kitus preparatus, nedidinančius ar vidutiniškai didinančius CYP3A aktyvumą.

Enkorafenibo sąveika su kitais vaistiniais preparatais

CYP substratai

Enkorafenibas yra stiprus CYP3A4 induktorius. Kartu vartojant preparatus, kurie yra CYP3A4 substratai (pvz., hormonines kontraceptines priemones), gali sumažėti šių preparatų veiksmingumas. Jei vartojimo kartu su siauro terapinio indekso CYP3A4 substratais išvengti negalima, pakoreguokite šių substratų dozę pagal patvirtintą PCS.

Enkorafenibas yra UGT1A1 inhibitorius. Kartu vartojami preparatai, kurie yra UGT1A1 substratai (pvz., raltegraviras, atorvastatinas, dolutegraviras), gali turėti stipresnį 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

Vaisingos moterys / moterų kontracepcija

Vaisingos 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 at mesti 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 vieną kartą per parą), vartojamo kartu su binimetinibu (45 mg per burną du kartus per parą), saugumas buvo įvertintas integruotoje saugumo populiacijoje (ISP), kuriai sudarė 372 pacientai, įskaitant pacientus, kuriems nustatyta neoperabili arba metastazavusi melanoma su BRAF V600 mutacija arba pažengusios stadijos NSLPV su BRAF V600E mutacija (toliau vadinama „Combo 450“ ISP). „Combo 450“ ISP 274 pacientai buvo gydomi deriniu, skirtu neoperabiliui arba metastazavusiai melanomai su BRAF V600 mutacija gydyti (dviejuose II fazės tyrimuose (CMEK162X2110 ir CLGX818X2109) ir viename III fazės tyrime (CMEK162B2301, 1 dalis), ir 98 pacientai buvo gydomi deriniu, skirtu pažengusios stadijos NSLPV su BRAF V600E mutacija gydyti (viename II fazės tyrime (ARRAY-818-202) (žr. 5.1 skyrių).

Pacientams dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 25\%$), vartojant enkorafenibą kartu su binimetinibu, buvo nuovargis, pykinimas, viduriavimas, vėmimas, pilvo skausmas, miopatija / raumenų sutrikimai ir sąnarių 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 pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos ($> 25\%$) vartojant 300 mg enkorafenibo su binimetinibu buvo nuovargis, pykinimas ir viduriavimas.

Pavienio enkorafenibo (300 mg per burną vieną 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 = 372)	Enkorafenibas, 300 mg kartu su cetuksimabu (n = 216)
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai			
Labai dažnas	Odos papiloma* Melanocitinis apgamas		Melanocitinis apgamas
Dažnas	OPLK ^a Nauja pirminė melanoma*	OPLK ^a Odos papiloma*	OPLK ^a Odos papiloma* Nauja pirminė melanoma*
Nedažnas	Bazalinių ląstelių karcinoma	Bazalinių ląstelių karcinoma*	Bazalinių ląstelių karcinoma*
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			
Labai dažnas		Anemija	
Imuninės sistemos sutrikimai			
Dažnas	Padidėjusio jautrumo reakcijos ^b	Padidėjusio jautrumo reakcijos ^b	Padidėjusio jautrumo reakcijos ^b
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai			
Labai dažnas	Sumažėjęs apetitas		Sumažėjęs apetitas
Dažnis nežinomas		Naviko lizės sindromas	
Psichikos sutrikimai			
Labai dažnas	Nemiga		Nemiga
Nervų sistemos sutrikimai			
Labai dažnas	Galvos skausmas* Periferinė neuropatija* Skonio pokyčiai*	Periferinė neuropatija* Svaigulys* Galvos skausmas*	Periferinė neuropatija* Galvos skausmas*
Dažnas	Veido paralyžius ^c	Skonio pokyčiai*	Svaigulys* Skonio pokyčiai
Nedažnas		Veido paralyžius ^c	
Akių sutrikimai			
Labai dažnas		Regos sutrikimai* RPED*	
Dažnas		Uveitas*	
Nedažnas	Uveitas*		
Širdies sutrikimai			
Dažnas	Supraventrikulinė tachikardija ^d	KSD ^h	Supraventrikulinė tachikardija ^d
Kraujagyslių sutrikimai			
Labai dažnas		Kraujavimas ⁱ Hipertenzija*	Kraujavimas ⁱ
Dažnas		VTE ^j	
Virškinimo trakto sutrikimai			
Labai dažnas	Pykinimas Vėmimas* Vidurių užkietėjimas	Pykinimas Vėmimas* Vidurių užkietėjimas Pilvo skausmas*	Pykinimas Vėmimas* Vidurių užkietėjimas Pilvo skausmas*

Dažnis	Pavienis enkorafenibas, 300 mg (n = 217)	Enkorafenibas, 450 mg kartu su binimetinibu (n = 372)	Enkorafenibas, 300 mg kartu su cetuksimabu (n = 216)
		Viduriavimas*	Viduriavimas*
Dažnas		Kolitas ^k	
Nedažnas	Pankreatitas*	Pankreatitas*	Pankreatitas*
Odos ir poodinio audinio sutrikimai			
Labai dažnas	PPES Hiperkeratozė* Išbėrimas* Odos sausėjimas* Niežėjimas* Alopecija* Eritema ^e Odos hiperpigmentacija*	Hiperkeratozė* Išbėrimas* Odos sausėjimas* Niežėjimas* Alopecija*	Akneforminis dermatitas* Išbėrimas* Odos sausėjimas* Niežėjimas*
Dažnas	Akneforminis dermatitas* Odos eksfoliacija ^f Padidėjęs jautrumas šviesai*	Akneforminis dermatitas* PPES Eritema* Panikulitas* Padidėjęs jautrumas šviesai*	Odos hiperpigmentacija PPES Hiperkeratozė* Alopecija Eritema ^e
Nedažnas			Odos eksfoliacija ^f
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			
Labai dažnas	Sąnarių skausmas* Raumenų skausmas ^g Galūnių skausmas Nugaros skausmas	Sąnarių skausmas* Miopatija / raumenų sutrikimas ^l Galūnių skausmas Nugaros skausmas*	Sąnarių skausmas / kaulų ir raumenų skausmas* Miopatija / raumenų sutrikimas* Galūnių skausmas Nugaros skausmas
Dažnas	Artritas*		
Nedažnas		Rabdomiolizė	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai			
Dažnas	Inkstų nepakankamumas*	Inkstų nepakankamumas*	Inkstų nepakankamumas*
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai			
Labai dažnas	Nuovargis* Karščiavimas*	Nuovargis* Karščiavimas* Periferinė edema ^m	Nuovargis* Karščiavimas*
Tyrimai			
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*

Dažnis	Pavienis enkorafenibas, 300 mg (n = 217)	Enkorafenibas, 450 mg kartu su binimetinibu (n = 372)	Enkorafenibas, 300 mg kartu su cetuksimabu (n = 216)
Nedažnas	Amilazės aktyvumo padidėjimas		Amilazės aktyvumo padidėjimas Lipazės aktyvumo padidėjimas

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

^a Įskaitant keratoakantomą, plokščialąstelinę karcinomą ir odos plokščialąstelinę karcinomą.

^b Įskaitant (bet neapsiribojant) angioedemą, padidėjusio jautrumo reakcijas į vaistus, padidėjusį jautrumą, vaskulitą dėl padidėjusio jautrumo ir dilgėlinę.

^c Įskaitant veidinio nervo sutrikimus, veido paralyžių, veido parėzę, Belo paralyžių.

^d Įskaitant (bet neapsiribojant) ekstrasistoles ir sinusinę tachikardiją.

^e Įskaitant eritemą, generalizuotą eritemą, padų eritemą.

^f Įskaitant eksfoliacinį dermatitą, odos eksfoliaciją, eksfoliacinį išbėrimą.

^g Įskaitant raumenų skausmą, raumenų nuovargį, raumenų pažeidimą, raumenų spazmą, raumenų silpnumą.

^h Įskaitant kairiojo skilvelio disfunkciją, išmetimo frakcijos sumažėjimą, širdies nepakankamumą ir nenormalią išmetimo frakciją.

ⁱ Įskaitant kraujavimą įvairiose vietose, taip pat (bet neapsiribojant) galvos smegenų hemoragiją, intrakranijinį kraujavimą, kraujavimą iš makšties, gausų kraujavimą mėnesinių metu, kraujavimą tarp mėnesinių, hematocheziją, hemoptozę, hemotoraksą, kraujavimą iš skrandžio ir žarnyno bei hematuriją.

^j Įskaitant (bet neapsiribojant) plaučių emboliją, giliųjų venų trombozę, emboliją, tromboflebitą, paviršinį tromboflebitą, trombozę, flebitą, viršutinės tuščiosios venos sindromą, mezenterinių venų trombozę ir tuščiosios venos trombozę.

^k Įskaitant kolitą, opinį kolitą, enterokolitą ir proktitą.

^l Įskaitant raumenų skausmą, raumenų silpnumą, raumenų spazmą, raumenų pažeidimą, miopatiją, miozită.

^m Įskaitant (bet neapsiribojant) skysčių susilaikymą, periferinę edemą, lokalizuotą edemą, išplitusią edemą ir patinimą.

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, niežėjimas (dažnos); kolitas, padidėjusi amilazė bei lipazės aktyvumas (nedažnos), dažnis buvo mažesnis nei kombinuotoje „Combo 450 populiacijoje“.

Tam tikrų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Odos piktybiniai navikai

Odos plokščialąstelinė karcinoma

Melanoma ir NSLPV

Tarp „Combo 450“ ISP pacientų OPLK, įskaitant keratoakatomas, pasireiškė 3,0 % (11/372) pacientų. Trukmės iki pirmojo OPLK (visų laipsnių) atvejo pasireiškimo mediana buvo 6,5 mėnesio (ribos nuo 1,0 iki 22,8 mėnesio).

Tarp kombinuotos enkorafenibo 300 populiacijos pacientų OPLK pasireiškė 7,4 % (16/217) pacientų. III fazės tyrime (CMEK162B2301) dalyvavusių pacientų, kuriems pasireiškė OPLK, trukmės iki pirmojo OPLK (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, OPLK, įskaitant keratoakatomas, pasireiškė 1,4 % (3/216) pacientų. Trukmės iki pirmojo OPLK (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 reiškinių

Melanoma ir NSLPV

Tarp „Combo 450“ populiacijos pacientų uveitas pasireiškė 3,5 % (13/372) pacientų, iš jų 0,5 % (2/372) buvo 1 laipsnio, 2,7 % (10/372) – 2 laipsnio ir 0,3 % (1/372) – 3 laipsnio. Regos sutrikimai, įskaitant neryškų matymą ir sumažėjusį regos aštrumą, pasireiškė 23,1 % (86/372) pacientų. Uveitas ir regos sutrikimai dažniausiai buvo laikini.

RPED pasireiškė 22,3 % (83/372) pacientų, daugumai jų buvo 1–2 laipsnio ir 1,6 % (6/372) 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 ir NSLPV sergantiems pacientams enkorafenibą vartojant kartu su binimetinibu, žr. binimetinibo PCS 4.8 skyrių.

Kraujavimas

Melanoma ir NSLPV

16,7 % (62/372) „Combo 450“ ISP pacientams pasireiškė kraujavimas. Dauguma kraujavimo atvejų buvo 1 ar 2 laipsnio: 13,2 % (49/372), o 3,5 % (13/372) jų buvo ≥ 3 laipsnio. Keliems pacientams buvo reikalinga praleisti ar sumažinti dozes (2,4 % arba 9/372). Dėl kraujavimo gydymą reikėjo nutraukti 0,8 % (3/372) pacientų. Iš dažniausių kraujavimo atvejų hematurija pasireiškė 2,7 % (10/372) pacientų, hematochezija – 2,7 % (10/372) pacientų, kraujavimas iš tiesiosios žarnos – 2,2 % (8/372) pacientų. Vienas pacientas, kuriam pasireiškė kraujavimas iš skrandžio opos, mirė dėl pasireiškusio daugybinio organų nepakankamumo.

Smegenų hemoragija arba intrakranijinė hemoragija pasireiškė 1,6 % (6/372) pacientų, iš kurių 4 pacientai mirė.

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 prireikė 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 ir NSLPV sergantiems pacientams enkorafenibą vartojant kartu su binimetinibu, žr. binimetinibo PCS 4.8 skyrių.

Venų tromboembolija

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

Pankreatitas

Melanoma ir NSLPV

Tarp „Combo 450“ ISP pacientų buvo kasos fermentų aktyvumo padidėjimo atvejų, kurių dauguma buvo besimptomiai. Atitinkamai 4,0 % (15/372) ir 7,8 % (29/372) pacientų pasireiškė amilazės ir lipazės aktyvumo padidėjimas. 0,8 % (3/372) pacientų pasireiškė pankreatitas. Visų trijų pacientų atvejai buvo 3 laipsnio. Dėl pankreatito praleisti dozę prireikė 0,3 % (1/372) 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 prireikė praleisti dozę.

Dermatologinės reakcijos

Išbėrimas

Melanoma ir NSLPV

Tarp „Combo 450“ ISP pacientų 20,4 % (76/372) pasireiškė išbėrimas. Dauguma įvykių buvo lengvi, o 3 ar 4 laipsnio atvejai pasireiškė 1,1 % (4/372) pacientų. Dėl išbėrimo gydymą nutraukti teko 0,8 % (3/372) pacientų, o praleisti ar pakeisti dozę – 2,4 % (9/372) 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 prireikė 0,5 % (1/216) pacientų.

Delnų ir padų eritrodizesteizijos sindromas (PPES)

Melanoma ir NSLPV

5,1 % (19/372) „Combo 450“ ISP populiacijos pacientų pasireiškė PPES. Visos PPES nepageidaujamos reakcijos buvo 1 (2,7 %) ar 2 (2,4 %) laipsnio. Praleisti arba pakeisti dozę prireikė 1,1 % (4/372) 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 ir NSLPV

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 prireikė 2,3 % (5/216) pacientų. Nutraukti gydymo neprireikė. Akneforminis dermatitas dažniausiai buvo laikinas.

Padidėjęs jautrumas šviesai

Melanoma ir NSLPV

4,3 % (16/372) „Combo 450“ ISP pacientų pasireiškė padidėjęs jautrumas šviesai. Dauguma įvykių buvo 1 ar 2 laipsnio, o 3 laipsnio atvejų pasireiškė 0,3 % (1/372) pacientų, bet gydymo nutraukti nereikėjo nė vienam pacientui. Praleisti ar pakeisti dozę prireikė 0,3 % (1/372) pacientų.

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

Veido paralyžius

Melanoma ir NSLPV

0,8 % (3/372) „Combo 450“ ISP pacientų pasireiškė veido paralyžius, iš jų 0,3 % (1/372) pacientų veido paralyžius buvo 3 laipsnio. Visi reiškiniai buvo laikini, dėl jų nereikėjo nutraukti gydymo. Praleisti ar pakeisti dozę prireikė 0,3 % (1/372) 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 vidutiniškai po 0,3 mėnesio (nuo 0,1 iki 12,1 mėnesio). Veido paralyžius paprastai būdavo laikinas, dėl jo gydymą reikėjo nutraukti 0,9 % (2/217) pacientų. Praleisti arba pakeisti dozę prireikė 3,7 % (8/217) pacientų, o simptominis gydymas, įskaitant gydymą kortikosteroidais, taikytas 5,1 % (11/217) pacientų.

KF aktyvumo padidėjimas ir rbdmiolizė

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

Inkstų funkcijos sutrikimas

Melanoma ir NSLPV

Tarp „Combo 450“ ISP pacientų, gydytų „Combo 450“, 9,4 % (35/372) pacientų buvo nustatyta daugiausia besimptomis 1 laipsnio kreatinino koncentracijos kraujyje padidėjimas. 3 ar 4 laipsnio padidėjimas pasireiškė 0,8 % (3/372). Inkstų nepakankamumas, įskaitant ūminį inkstų pažeidimą, inkstų nepakankamumą ir inkstų funkcijos sutrikimą, pasireiškė 3,5 % (13/372) pacientų, gydytų enkorafenibu ir binimetinibu. 3 ar 4 laipsnio reakcijos pasireiškė 1,9 % (7/372) pacientų. Inkstų nepakankamumas daugiausia buvo laikinas, tam prireikė 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 ir NSLPV

Buvo pranešta apie šiuos „Combo 450“ ISP pasireiškusius neįprastus kepenų laboratorinių tyrimų rezultatus:

- Padidėję transaminazių aktyvumai: 16,4 % (61/372) iš viso - 3 laipsnio: 6,5 % (24/372)
- Padidėjęs GGT aktyvumas: iš viso 11,3 % (42/372) - 3 ar 4 laipsnio: 6,7 % (25/372)

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

- Padidėję transaminazių aktyvumai: 13,2 % (34/257) iš viso – 3–4 laipsnio: 5,4 % (14/257)
- Padidėjęs GGT aktyvumas: 14,0 % (36/257) iš viso – 3–4 laipsnio: 4,7 % (12/257)

Storosios žarnos vėžys

Padidėję transaminazių aktyvumai 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 ir NSLPV

41,7 % (155/372) „Combo 450“ ISP pacientų pasireiškė viduriavimas, kuris 3,8 % (14/372) pacientų buvo 3 ar 4 laipsnio. Dėl viduriavimo gydymą nutraukti teko 0,8 % pacientų, o praleisti ar pakeisti dozę – 8,1 % pacientų.

Vidurių užkietėjimas pasireiškė 24,7 % (92/372) pacientų ir buvo 1 ar 2 laipsnio. Pilvo skausmas pasireiškė 28,5 % (106/372) pacientų ir 2,2 % (8/372) pacientų buvo 3 laipsnio. Pykinimas pasireiškė 46,0 % (171/372) pacientų, 3,0 % (11/372) pacientų jis buvo 3 laipsnio. Vėmimas pasireiškė 31,2 % (116/372) pacientų, 1,9 % (7/372) pacientų jis buvo 3 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 ir NSLPV

23,1 % (86/372) „Combo 450“ ISP pacientų pasireiškė anemija, kuri 7,0 % (26/372) pacientų buvo 3 arba 4 laipsnio. Dėl anemijos gydymo nutraukti neteko nė viename pacientui, o praleisti ar pakeisti dozę – 3,2 % (12/372) 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 ir NSLPV

„Combo 450“ ISP galvos skausmas pasireiškė 18,8 % (70/372) pacientų, iš jų 1,1 % (4/372) 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 ir NSLPV

„Combo 450“ ISP nuovargis pasireiškė 48,1 % (179/372) pacientų, iš jų 4,3 % (16/372) pacientų jis buvo 3 ar 4 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 ir NSLPV

Iš pacientų, gydytų „Combo 450“ ISP (n = 372), 230 pacientų (61,8 %) buvo jaunesni nei 65 metų, 107 pacientai (28,8 %) buvo 65–74 metų amžiaus ir 35 pacientai (9,4 %) buvo vyresni nei 75 metų. Tarp vyresnių (≥ 65 metų) ir jaunesnių pacientų bendrų saugumo ar veiksmingumo skirtumų užfiksuota nebuvo, išskyrus viduriavimą ir niežėjimą, kurie dažniau pasireiškė vyresniems pacientams. 75 metų arba vyresniems pacientams ≥ 3 laipsnio nepageidaujamos reakcijos (62,9 % ir 47,5 %), nepageidaujamos reakcijos (visų laipsnių), dėl kurių reikėjo keisti bet kurio tiriamojo vaistinio preparato dozę (60 % ir 48,1 %), arba nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių buvo nutrauktas gydymas (25,7 % ir 7,4 %) dažniau pasireiškė nei < 75 metų pacientams. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, kurios dažniau pasireiškė ≥ 75 metų pacientams, palyginti su < 75 metų pacientais, buvo nuovargis, pykinimas, viduriavimas, vėmimas ir anemija.

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. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, kurios dažniau pasireiškė ≥ 65 metų pacientams, palyginti su < 65 metų pacientais, buvo nuovargis, sumažėjęs apetitas ir kraujavimas.

Storosios žarnos vėžiu sergančioje populiacijoje dėl labai mažo pacientų, gydytų ≥ 75 metų pacientų pogrupyje, skaičiaus nebuvo galima įvertinti nepageidaujamų reakcijų 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 vieną 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 nepageidaujamas reakcijas: 1 laipsnio pykinimas, vėmimas ir neryškus matymas. Reakcijos buvo laikinos.

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 nepageidaujamas 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, sukelianti 50 % duotojo parametro slopinimą (IC₅₀), 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 ilgalaikę pERK inhibiciją.

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, palyginti su gydymu tik kuriuo nors vienu iš šių vaistinių preparatų.

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 veiksmingumas 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 vieną 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 vieną kartą per parą (Enco 300 grupė, n = 194) arba 960 mg vemurafenibo du kartus per parą per burną (toliau – Vem grupė, n = 191). Gydytas 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 % baltaodžių 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. apibendrinti PFS ir kiti veiksmingumo rezultatai remiantis anoniminio nepriklausomo radiologijos komiteto centralizuotos peržiūros duomenimis.

Tyrėjo vertinimu grįsti veiksmingumo rezultatai atitiko nepriklausomą centrinių 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)

	Enkorafenibo + binimetinibo grupė N = 192 (Combo 450)	Enkorafenibas N = 194 (Enco 300)	Vemurafenibas N = 191 (Vem)
Duomenys paimti: 2016 m. gegužės 19			
PFS (pirminė analizė)			
Atvejų skaičius (%)	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 ^a (95 % PI) (plg. su Vem)	0,54 (0,41, 0,71) < 0,0001		

	Enkorafenibo + binimetinibo grupė N = 192 (Combo 450)	Enkorafenibas N = 194 (Enco 300)	Vemurafenibas N = 191 (Vem)
p vertė (stratifikuota logaritminė-ranginė) ^b			
RD ^a (95 % PI) (plg. su Vem) Nominali p vertė		0,68 (0,52, 0,90) 0,007	
RD ^a (95 % PI) (plg. su Enco 300) p vertė (stratifikuota logaritminė-ranginė) ^b	0,75 (0,56, 1,00) 0,051		
Patvirtinti bendrieji atsakai			
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)
Atsako trukmė			
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	16,6 (12,2, 20,4)	14,9 (11,1, NV)	12,3 (6,9, 16,9)

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.

^a Rizikos dažnis pagrįstas stratifikuotu Cox proporcingos rizikos modeliu

^b Logaritminė-ranginė p vertė (dvipusė)

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

Siekiant ištirti 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.

Galutinė CMEK162B2301 tyrimo 1 ir 2 dalių veiksmingumo analizė (duomenys paimti 2023 m. kovo 31 d.)

Galutinė veiksmingumo analizė atitiko tarpinės analizės rezultatus ir parodė naudą OS „Combo 450“ grupėje, palyginti su vemurafenibo grupe (RD 0,67 [95 % PI: 0,53; 0,84], kai vidutinis OS buvo 33,6 mėnesio, palyginti su 16,9 mėnesio). PFS ir ORR (pagal BIRC) rezultatai taip pat patvirtino skaitinę „Combo 450“ naudą: PFS mediana „Combo 450“ grupėje buvo 7,6 mėnesio ilgesnė, palyginti su vemurafenibo grupe. Visus išsamius galutinius veiksmingumo rezultatus žr. toliau pateiktoje 7 lentelėje ir 1 bei 2 pav.

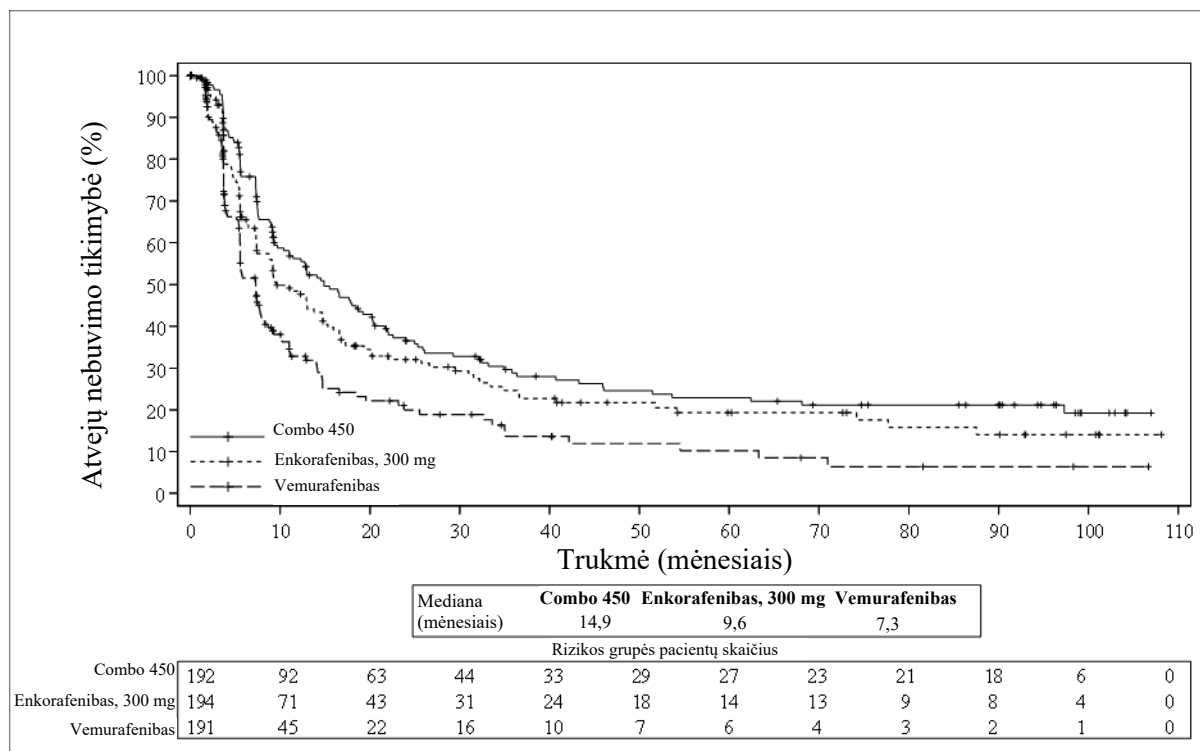
Be to, galutinė 2 dalies analizė parodė skaitinį OS skirtumą „Combo 300“ (2 dalies) grupėje, palyginti su monoterapija „Enco 300“ (1 ir 2 dalių) grupėje (RD 0,89 [95 % PI: 0,72; 1,09]: vidutinis OS buvo 27,1 mėnesio [95 % PI: 21,6–33,3], palyginti su 22,7 mėn. [95 % PI: 19,3–29,3]). PFS mediana „Combo 300“ (2 dalies) grupėje išliko ilgesnė nei „Enco 300“ (1 ir 2 dalių) grupėje: PFS medianos įverčiai buvo atitinkamai 12,9 mėnesio (95 % PI: 10,9; 14,9) ir 9,2 mėnesio (95 % PI: 7,4; 11,1). BIRC patvirtintas ORR buvo 67,8 % (95 % PI: 61,8; 73,5) ir 51,4 % (95 % PI: 45,4; 57,4) atitinkamai „Combo 300“ (2 dalies) ir „Enco 300“ (1 ir 2 dalių) grupėse. Panašūs rezultatai nustatyti atlikus Tyrėjų vertinimą.

7 lentelė. CMEK162B2301 tyrimas. Galutiniai PFS, OS ir patvirtinto ORR rezultatai (duomenys paimti 2023 m. kovo 31 d.)

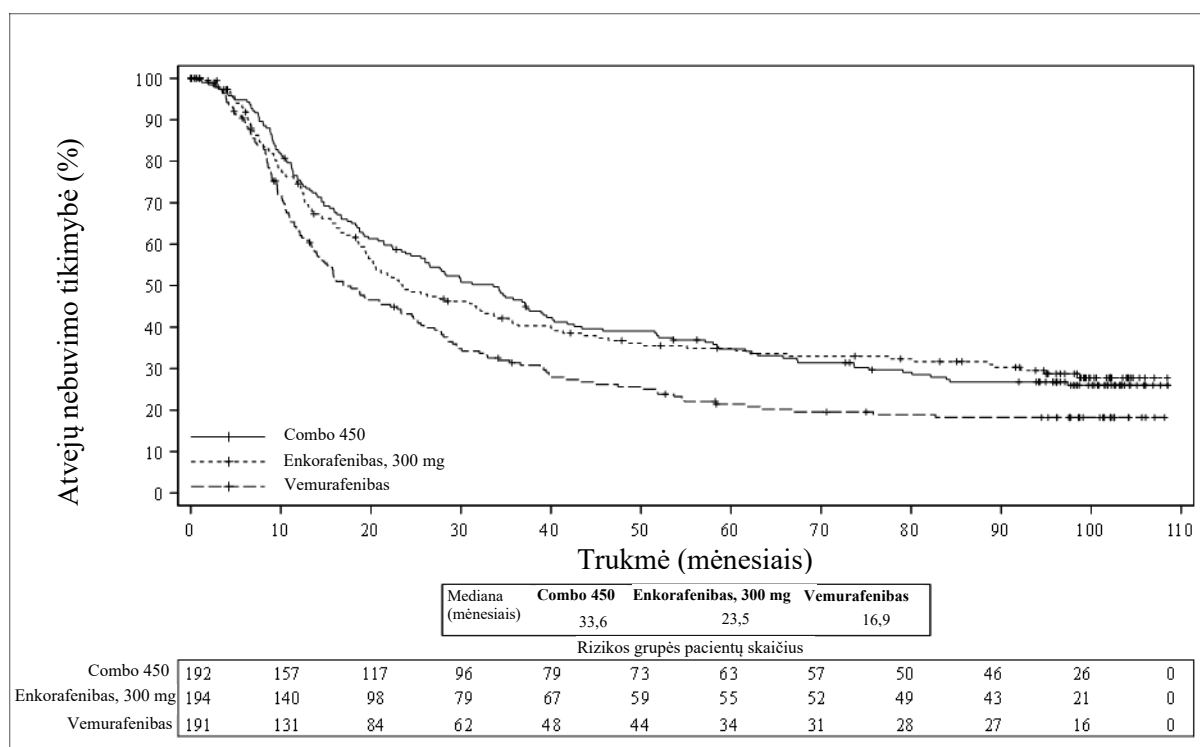
	Enkorafenibo + binimetinibo grupė N = 192 („Combo 450“)	Enkorafenibas N = 194 („Enco 300“)	Vemurafenibas N = 191 („Vem“)
Galutinė analizė, duomenys paimti 2023 m. kovo 31 d.			
PFS (pagal BIRC)			
Atvejų skaičius (%)	123 (64,1)	119 (61,3)	121 (63,4)
Mediana ^a , mėnesiai (95 % PI)	14,9 (11,0; 20,2)	9,6 (7,4; 14,8)	7,3 (5,6; 7,9)
RD ^c (95 % PI) (plg. su „Vem“) Logaritminė-ranginė p vertė (vienpusė)*	0,51 (0,39; 0,66) < 0,0001	0,68 (0,53; 0,88) 0,0017	
RD ^c (95 % PI) (plg. su „Enco 300“) Logaritminė-ranginė p vertė (vienpusė)*	0,77 (0,60; 0,99) 0,0214		

	Enkorafenibo + binimetinibo grupė N = 192 („Combo 450“)	Enkorafenibas N = 194 („Enco 300“)	Vemurafenibas N = 191 („Vem“)
OS			
Atvejų skaičius (%)	139 (72,4)	125 (64,4)	147 (77,0)
Mediana ^a , mėnesiai (95 % PI)	33,6 (24,4; 39,2)	23,5 (19,6; 33,6)	16,9 (14,0; 24,5)
Išgyvenimo tikimybė ^b 1 metais, % (95 % PI)	75,5 (68,8; 81,0)	74,6 (67,6; 80,3)	63,1 (55,7; 69,7)
2 metais, % (95 % PI)	57,7 (50,3; 64,3)	49,1 (41,5; 56,2)	43,2 (35,9; 50,2)
3 metais, % (95 % PI)	46,5 (39,3; 53,4)	40,9 (33,6; 48,1)	31,4 (24,8; 38,2)
5 metais, % (95 % PI)	34,7 (28,0; 41,5)	34,9 (27,9; 42,0)	21,4 (15,7; 27,8)
9 metais, % (95 % PI)	26,0 (19,8; 32,5)	27,8 (21,1; 34,8)	18,2 (12,8; 24,3)
RD ^c (95 % PI) (plg. su „Vem“) Logaritminė-ranginė p vertė (vienpusė)*	0,67 (0,53; 0,84) 0,0003	0,74 (0,58; 0,94) 0,0063	
RD ^c (95 % PI) (plg. su „Enco 300“) Logaritminė-ranginė p vertė (vienpusė)*	0,93 (0,73; 1,19) 0,2821		
Patvirtintas geriausias bendrasis atsakas (pagal BIRC)			
Patvirtintas ORR ^d , n (%) (95 % PI)	123 (64,1) (56,8; 70,8)	100 (51,5) (44,3; 58,8)	78 (40,8) (33,8; 48,2)
VA, n (%)	29 (15,1)	17 (8,8)	16 (8,4)
DA, n (%)	94 (49,0)	83 (42,8)	62 (32,5)
SL, n (%)	44 (22,9)	52 (26,8)	71 (37,2)
LKD ^d , n (%) (95 % PI)	177 (92,2) (87,4; 95,6)	163 (84,0) (78,1; 88,9)	155 (81,2) (74,8; 86,4)
Atsako trukmė (pagal BIRC)			
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	18,6 (12,7; 27,6)	15,5 (11,1; 29,5)	12,3 (6,9; 14,5)
PI = patikimumo intervalas; VA = visiškas atsakas; DA = dalinis atsakas; SL = stabili liga; LKD = ligos kontrolės dažnis (VA+DA+SL+ne VA / ne PL); RD = rizikos dažnis; ORR = bendras atsako dažnis (VA+DA); DA ir VA patvirtinami pakartotiniais vertinimais, atliekamais ne vėliau kaip praėjus 4 savaitėms nuo tada, kai pirmą kartą įvykdomi atsako kriterijai. ^a Mediana (laikas iki įvykio) ir jos 95 % PI yra sugeneruoti naudojant KM įverčius ir Brookmeyer bei Crowley metodą. ^b Išgyvenimo tikimybė (gauta iš KM išgyvenimo įverčių, PI naudojant Greenwood formulę). ^c Tiek logaritminis-ranginis testas, tiek Cox proporcingos rizikos modelis stratifikuoti pagal IVRS AJCC stadiją ir ECOG veiklos būklę. ^d Apskaičiuotas 95 % PI gaunamas naudojant tikslų Clopper-Pearson metodą. * Nominali p vertė.			

1 pav. CMEK162B2301 tyrimas. Kaplan-Meier PFS (pagal BIRC) diagrama (duomenys paimti 2023 m. kovo 31 d.)



2 pav. CMEK162B2301 tyrimas. Kaplan-Meier OS diagrama (duomenys paimti 2023 m. kovo 31 d.)



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 vieną kartą per dieną, kartu su cetuksimabu, kuris buvo dozuojamas pagal patvirtintą PCS (n = 220), arba enkorafenibo, 300 mg per burną vieną kartą per dieną, kartu su binimetinibu, 45 mg per burną du kartus 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). Gydytas 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 grįšti veiksmingumo rezultatai atitiko nepriklausomą centrinį vertinimą.

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

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

	Enkorafenibas su cetuksimabu	Irinotekanas su cetuksimabu arba FOLFIRI su cetuksimabu (kontroliniai vaistiniai preparatai)
LKD n (%) (95% PI) ^f	84 (74,3) (65,3; 82,1)	33 (30,8) (22,3; 40,5)
PFS (BIRC metu)		
Pacientų skaičius ^a	220	221
Atvejų skaičius (%)	133 (60,5)	128 (57,9)
PFS mediana, mėnesiai (95 % PI)	4,2 (3,7; 5,4)	1,5 (1,5; 1,7)
RD (95 % PI) ^{b, c} P vertė ^{b, d}	0,40 (0,30; 0,55) < 0,0001	
Atnaujinta analizė, duomenys paimti: 2019 m. rugpjūčio 15 d.		
OS		
Pacientų skaičius ^a	220	221
Atvejų skaičius (%)	128 (58,2)	157 (71,0)
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	9,3 (8,0; 11,3)	5,9 (5,1; 7,1)
RD (95 % PI) ^b (plg. su kontroliniais preparatais) p vertė ^{b, d, h}	0,61 (0,48; 0,77) < 0,0001	
Tolesnio stebėjimo trukmės mediana, mėnesiai (95 % PI)	12,3 (11,1; 14,1)	12,9 (10,9; 14,6)
ORR (pagal BIRC)		
Pacientų skaičius ^a	220	221
ORR n (%) (95 % PI) ^f	43 (19,5) (14,5; 25,4)	4 (1,8) (0,5; 4,6)
p vertė ^{b, d, g, h}	< 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) ^f	167 (75,9) (69,7; 81,4)	69 (31,2) (25,2; 37,8)
PFS (BIRC metu)		
Pacientų skaičius ^a	220	221
Atvejų skaičius (%)	167 (75,9)	147 (66,5)
PFS mediana, mėnesiai (95 % PI)	4,3 (4,1; 5,5)	1,5 (1,5; 1,9)
RD (95 % PI) ^b P vertė ^{b, d, h}	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)

^a 3 atsitiktinių imčių fazė, visas analizės rinkinys

^b Stratifikuota ECOG PS, cetuksimabo šaltinio ir irinotekano vartojimas prieš atsitiktinį paskirstymą

^c Kartotinis PI, gautas naudojant Lan DeMets O’Brien-Fleming ribas, susijusias su tarpinėje analizėje stebėta informacijos dalimi.

^d Vienpusis

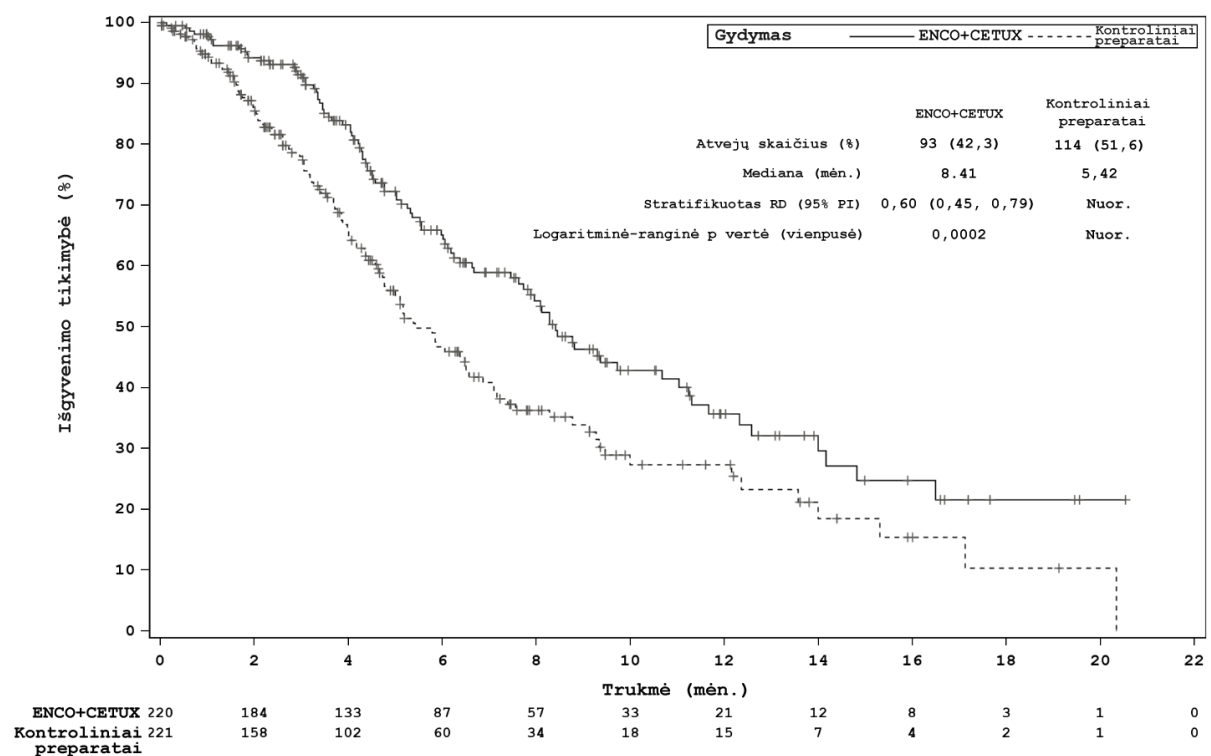
^e Tarp pirmųjų 331 atsitiktine tvarka atrinktų pacientų

^f Clopper-Pearson metodas

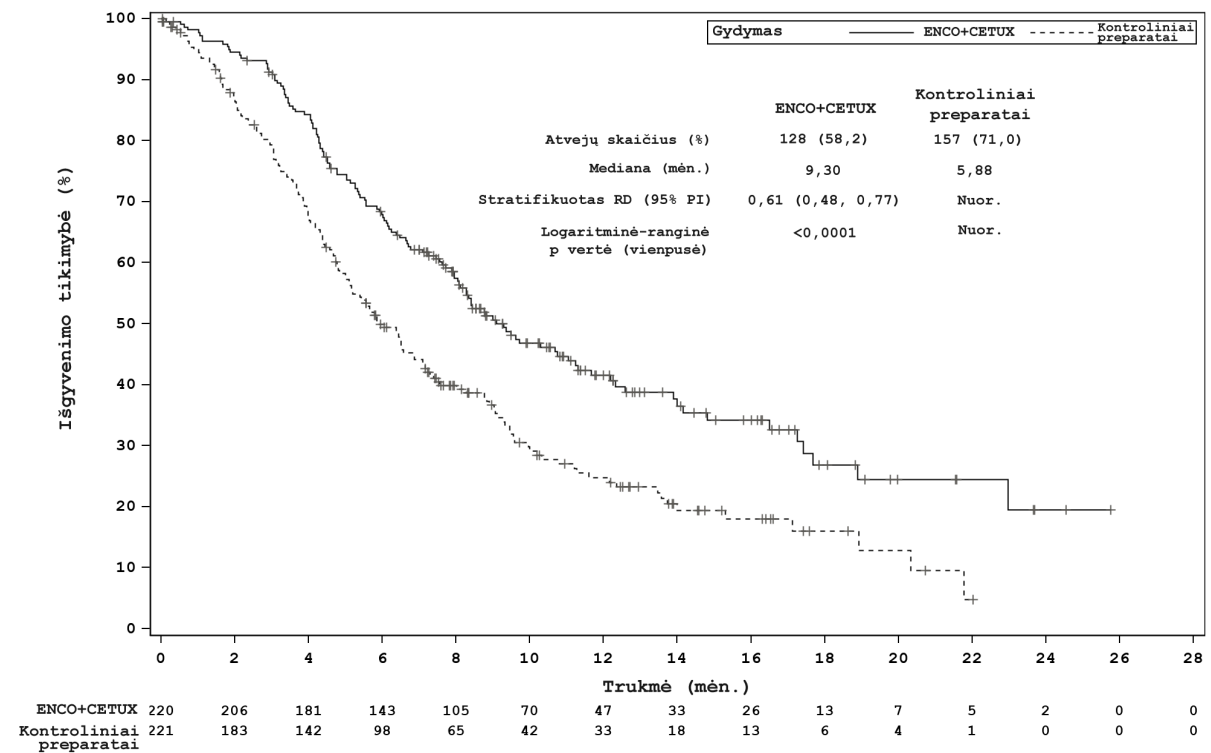
^g Cochran Mantel-Haenszel bandymas

^h 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.)



Pažengusios stadijos nesmulkiąstelinis plaučių vėžys su BRAF V600E mutacija – ARRAY-818-202 tyrimas

Enkorafenibo, vartojamo kartu su binimetinibu, saugumas ir veiksmingumas buvo tiriami atliekant II fazės atvirą, daugiacentrį, nelyginamąjį tyrimą (ARRAY-818-202 tyrimas, PHAROS). Pacientams turėjo būti jau anksčiau histologiškai nustatytas metastazavęs NSLPV su BRAF V600E mutacija, 0 arba 1 ECOG efektyvumo taškas ir išmatuojama liga. Pacientams, kuriems buvo metastazės, anksčiau buvo taikytas 0 arba 1 išankstinis sisteminis gydymas. BRAF inhibitorių ar MEK inhibitorių vartojimas prieš tyrimą buvo draudžiamas.

Pacientai buvo įtraukti remiantis vietos laboratorijoje atliktu tyrimu nustatyta BRAF V600E mutacija naviko audinyje arba kraujyje (pvz., ctDNR genetiniu tyrimu). BRAF V600E mutacijos būseną (t. y. bet koks trumpasis variantas su V600E baltymo efektu) buvo patvirtinta centrinėje laboratorijoje tiriant archyvinį arba šviežią naviko audinį, surinktą įtraukimo į tyrimą metu, naudojant „FoundationOne CDx“ (F1CDx) (audinių) tyrimą.

Analitinis jautrumas buvo įvertintas atliekant F1CDx aptikimo ribos (AR) tyrimą, naudojant pataikymo dažnio metodą (apibrėžiamas kaip žemiausias lygis, kuriam esant aptikimo dažnis yra $\geq 95\%$), įvertinant trumpųjų variantų alelių dažnį (VAD). Nustatyta, kad atliekant F1CDx pakeitimo AR mediana yra 3,2 % VAD.

Iš viso buvo įtraukti 98 pacientai, kurie buvo gydomi 450 mg enkorafenibo per burną vieną kartą per parą ir 45 mg binimetinibo per burną du kartus per parą. Gydymas buvo tęsiamas iki ligos paūmėjimo arba nepriimtino toksiškumo nustatymo.

Pirminė išvada apie veiksmingumą buvo objektyvus atsako dažnis (ORR), nustatytas pagal RECIST v1.1 atlikus nepriklausomo radiologijos komiteto vertinimą (NRKV). Antrinės vertinamosios baigtys buvo atsako trukmė (DoR), ligos kontrolės dažnis (DCR), PFS ir OS. Anksčiau negydytų pacientų 18,2 mėnesio ir anksčiau gydytų pacientų 12,8 mėnesio pirminės analizės rezultatai pateikiami 9 lentelėje.

Iš 98 pacientų, įtrauktų į šį tyrimą, 59 (60,2 %) pacientai buvo anksčiau negydyti. Pacientų amžiaus mediana buvo 70 metų (47–86), 53 % buvo moterys, 88 % baltaodžių ir 30 % niekada nerūkė. 74 % pacientų pradinis ECOG efektyvumo taškas buvo 1 (67,8 % dalyvių anksčiau negydytų pacientų populiacijoje ir 82,1 % dalyvių anksčiau gydytoje populiacijoje pradinis efektyvumo taškas buvo 1). Visi pacientai sirgo metastazavusia liga: 8 % iš jų tyrimo pradžioje buvo nustatytos metastazės smegenyse, o 97 % – adenokarcinoma.

Pirminės analizės metu anksčiau negydytų pacientų gydymo trukmės mediana buvo 15,1 mėnesio, o anksčiau gydytų pacientų – 5,4 mėnesio. Bendrojoje populiacijoje susijusio dozės intensyvumo (RDI) mediana buvo 99,2 % enkorafenibui ir 95,4 % binimetinibui.

Pirminės analizės metu pirminė vertinamoji baigtis, atlikus NRKV nustatytas ORR, anksčiau negydytoje populiacijoje buvo 74,6 % (95 % PI: 61,6; 85,0), įskaitant 9 (15,3 %) VA ir 35 (59,3 %) DA.

ORR pagal NRKV anksčiau gydytoje populiacijoje buvo 46,2 % (95 % PI: 30,1; 62,8), įskaitant 4 (10,3 %) VA ir 14 (35,9 %) DA.

9 lentelėje pateikiami rezultatai, atnaujinti įtraukus papildomo tolesnio 10 mėnesių stebėjimo rezultatus (anksčiau negydytų pacientų gydymo trukmės mediana 16,3 mėnesio, o anksčiau gydytų pacientų – 5,5 mėnesio).

9 lentelė. ARRAY-818-202 tyrimas: veiksmingumo rezultatai

	Enkorafenibas kartu su binimetinibu	
	Anksčiau negydyti pacientai (N = 59)	Anksčiau gydyti pacientai (N = 39)
ORR pagal NRKV		
ORR, % (95 % PI)	75 % (62; 85)	46 % (30; 63)
VA, %	15 %	10 %
DA, %	59 %	36 %
DoR pagal NRKV	N = 44	N = 18
DoR mediana, mėnesiai (95 % PI)	40,0 (23,1; NV)*	16,7 (7,4; NV)*
% su DoR ≥ 12 mėnesių	64 %	44 %

* Jautrumo analizės, kurią atliekant naujas priešvėžinis gydymas buvo laikomas reiškinio (kaip ir ligos progresavimas bei mirtis), rezultatai yra 23,1 mėnesio anksčiau negydytiems pacientams (14,8; NV) ir 12 mėnesių (6,3; NV) anksčiau gydytiems pacientams.

N = pacientų skaičius; ORR = objektyvaus atsako dažnis; PI = patikimumo intervalas; VA = visiškas atsakas; DA = dalinis atsakas; DoR = atsako trukmė; NRKV = nepriklausomo radiologijos komiteto vertinimas; NV – nevertintina

Širdies elektrofiziologija

Pagal kombinuotų tyrimų saugumo analizę naujų QTcF pailgėjimo > 500 ms atvejų buvo 1,1 % (4/363) pacientų „Combo 450“ ISP populiacijoje (n = 372) bei 2,5 % (5/203) enkorafenibą atskirai vartojančių pacientų, kuriems nustatyta melanoma, grupėje. QTcF pailgėjimas > 60 ms, palyginti su vertėmis iki gydymo, buvo pastebėtas 6,0 % (22/364) pacientų „Combo 450“ ISP populiacijoje bei 3,4 % (7/204) – atskirai vartojamo enkorafenibo grupėje (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

Farmakokinetinės enkorafenibo savybės buvo tiriamos su sveikais tiriamaisiais ir auglius turinčiais pacientais. Enkorafenibo farmakokinetinės savybės maždaug tiesiškai priklausė nuo dozės pavartojus vienkartinę ar keletą dozių. Pakartotinai dozuojuant vieną kartą per parą, stabili 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 %.

Absorbcija

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. Vaistinių preparatų sąveikos tyrimas su sveikais tiriamaisiais parodė, kad enkorafenibo poveikio stiprumas nepakito vartojant skrandžio pH mažinančius vaistinius preparatus (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 klirensas kelias (maždaug 88 % atkurtos radioaktyvios dozės). Pagrindinė enkorafenibo biotransformacijos reakcija buvo N-dealkilinimas. Kiti pagrindiniai metabolizmo keliai buvo hidroksilinimas, 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 galutinio pusinės eliminacijos laiko mediana (intervalas) ($T_{1/2}$) buvo 6,32 h (3,74–8,09 h).

Vaistinių preparato sąveikos

Nenustatyta jokios vaistinių preparatų 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 oksidacinę enkorafenibo klirensą, bus CYP3A4 (~83,3 %) su po to einančiais CYP2C19 ir CYP2D6 (atitinkamai ~16,0 % ir 0,71 %). Specialiame tyrime vartojimo kartu su stipriu CYP3A4 induktoriumi įtaka enkorafenibo poveikiui nebuvo tirta. Melanoma sergantiems pacientams kartotinai vartojant 450 mg enkorafenibo vieną kartą per parą ir 45 mg binimetinibo du kartus per parą dozes su vidutiniškai stipriu CYP3A4 induktoriumi modafinilu, enkorafenibo AUC esant stabiliai būklei sumažėjo 24 %, o C_{max} – 20 %, palyginti su vien tik enkorafenibo rodikliais.

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.

Melanoma sergantiems pacientams kartotinai vartojant 450 mg enkorafenibo vieną kartą per parą ir 45 mg binimetinibo du kartus per parą dozes su vienkartinę CYP substrato doze, šis derinys 2 mg midazolamo (CYP3A4 substrato) AUC sumažino 82 %, o C_{max} – 74 %. 20 mg omeprazolo (CYP2C19 substrato) AUC jis sumažino 17 %, C_{max} nepakeitė ir 50 mg kofeino (CYP1A2 substrato) AUC padidino 27 %, o C_{max} – 13 %. Jis 28 % sumažino losartano metabolito E3174 ir losartano (CYP2C9 substrato) koncentracijų šlapime santykį ir nepakeitė dekstrometorfano metabolito (dekstorfano) ir dekstrometorfano (CYP2D6 substrato) koncentracijų šlapime santykio. Šie rezultatai rodo stiprią CYP3A4 indukciją, silpną CYP1A2 inhibiciją ir poveikio CYP2C19 substratų farmakokinetikai nebuvimą. Remiantis šlapimo tyrimų duomenimis, galutinės išvados dėl slopinamojo poveikio CYP2C9 ir CYP2D6 daryti negalima. Duomenų apie silpnus CYP2D6 metabolizatorius nėra.

Vienkartinė 450 mg enkorafenibo ir 45 mg binimetinibo dozė ≤ 25 % sumažino 75 mg bupropiono (CYP2B6 substrato) AUC ir C_{max} . Kartotinai vartojant 450 mg enkorafenibo vieną kartą per parą ir 45 mg binimetinibo du kartus per parą, bupropiono AUC ir C_{max} sumažėjo ≤ 26 %, o aktyvaus metabolito hidroksibupropiono AUC padidėjo 49 %; tai rodo silpną indukciją.

Kartu vartojant 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 OATP1B1) 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.

Vaikų populiacijos klinikinių duomenų nėra. Saugumo duomenys vaikų populiacijoje nežinomi. Nuo 12 iki <18 metų paauglių, sergančių metastazavusia melanoma ir turinčių BRAF V600 geno mutaciją, populiacijos farmakokinetikos simuliacijos parodė, kad toliau nurodytos dozės ir dozės sumažinimas norint suvaldyti nepageidaujamas reakcijas lemia panašią plazmos ekspoziciją kaip ir suaugusiesiems:

- sveriantiems 40 kg ir daugiau: suaugusiųjų 450 mg dozė vieną kartą per dieną, kuri sumažinama taip pat: iki 300 ir 225 mg vieną kartą per dieną;
- sveriantiems nuo 30 iki <40 kg: 300 mg vieną kartą per dieną, dozė sumažinama iki 225 mg vieną kartą per dieną, o vėliau – iki 150 mg vieną kartą per dieną;
- sveriantiems mažiau nei 30 kg: 225 mg vieną kartą per dieną, dozė sumažinama iki 150 mg vieną kartą per dieną.

Vaikų iki 12 metų enkorafenibu gydyti negalima.

Lytis

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

Rasė

Nenustatyta jokių kliniškai reikšmingų enkorafenibo vartojimo skirtumų tarp azijiečių ir ne azijiečių. Nepakanka duomenų įvertinti galimiams 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 aiškos enkorafenibo CL/F tendencijos pacientams, kuriems nustatytas lengvas (eGFR 60–90 ml/min/1,73 m²) ar vidutinis (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) inkstų funkcijos sutrikimas, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²). 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 tirama.

5.3 Ikiklinikinių 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. 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 laikini, juos sudaro tinklainės atsiskyrimas arba atsokimas 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 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.
Paskutinio perregistravimo data 2023 m. birželio 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://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, SKIRTI 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

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 numatyta 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 Laval
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

Serijs

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 Laval
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

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, ir suaugusių pacientų plaučių vėžio tipui, vadinamam nesmulkiąsteliiniu plaučių vėžiu (NSLPV), gydyti, kai vėžys:

- turi tam tikras geno, atsakingo už baltymo, vadinamo BRAF, gamybą, pokytį (mutaciją); ir
- yra 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 ir NSLPV 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 draudžiama

- 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 sukelti vaistus;
- akių sutrikimai;
- kepenų ar inkstų sutrikimai.

Praneškite gydytojui, jei Jums anksčiau buvo nustatytas kitoks vėžio tipas nei melanoma, storosios žarnos vėžys ar NSLPV, 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 plokščiūlėlinę 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 plokščiūlėlinė karcinoma, Jums nuolat bus atliekami KT vaizdiniai tyrimai. Ši profilaktinė priemonė taikoma siekiant nustatyti, ar neišsivystė plokščiūlėlinė 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 neatitinkantis kraujo tyrimai, rečiau – dehidratacija 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 dehidratacija.

Jeigu pasireiškė tokių simptomų, kaip pykinimas, dusulys, nereguliarus širdies plakimas, raumenų mėšlungis, traukuliai, šlapimo drumstumas, sumažėjęs šlapimo kiekis ir nuovargis, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes tai gali būti gyvybei pavojinga būklė. Tai gali sukelti tam tikros medžiagų apykaitos komplikacijos, kurios vėžio gydymo metu gali pasireikšti dėl žūstančių vėžinių ląstelių irimo produktų (naviko lizės sindromas (NLS) ir gali lemti inkstų funkcijos pakitimą (taip pat žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

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 sukeliamų šalutinių poveikių.

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 ir NSLPV

Rekomenduojama Braftovi dozė yra 6 kapsulės po 75 mg vieną 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 vieną 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 nuplėšdami 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.

Jei kapsulių visų nuryti negalite, galite jas atidaryti ir išmaišyti nedideliame kiekyje (maždaug 20 ml arba 1 valgomajame šaukšte) obuolių tyrės ir visą dozę tuojau pat suvartoti.

Jei mišinio nesuvartojote per 30 minučių, jį reikia išmesti ir paruošti naują.

Ką daryti, jei vemiate

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, galintį 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;
- atkosėjimas 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 (rabdomiolizę), 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. Gydydamas Braftovi gali sukelti odos vėžį, pvz., odos plokščiąstelinę 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.

Naviko lizės sindromas. Braftovi gali sukelti greitą vėžinių ląstelių irimą, kuris kai kuriems žmonėms gali būti mirtinas. Simptomai gali būti: pykinimas, dusulys, nereguliarus širdies plakimas, raumenų mėšlungis, traukuliai, šlapimo drumstumas, sumažėjęs šlapimo kiekis ir nuovargis.

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 ar NSLPV gydyti

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- sumažėjęs raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (anemija);
- nervų sutrikimai, sukeliantys skausmą, jutimo praradimą ar plaštakų ir pėdų dilgčiojimą;
- galvos skausmas;
- svaigulys;
- kraujavimas skirtingose kūno vietose;
- aukštas kraujospūdis;
- pablogėjęs matymas (regos sutrikimai);
- pilvo skausmas;
- viduriavimas;
- vėmimas;
- pykinimas;
- vidurių užkietėjimas;
- niežėjimas;
- odos sausėjimas;
- plaukų slinkimas ar retėjimas (alopecija);
- įvairių tipų odos išbėrimai;
- išorinių odos sluoksnių sustorėjimas;
- sąnarių skausmas (artralgija);
- raumenų sutrikimai;
- 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 kreatinkinazės aktyvumo kraujyje, rezultatai (kraujyje rastas fermentas, kuris gali reikšti raumens uždegimą ar pažeidimą)

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- kai kurie odos auglių, pvz., odos papilomos, 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 pūslių (delnų ir padų eritrodizestezijs 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 rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- kai kurie odos auglių, pvz., bazalinių ląstelių karcinomos, tipai;
- 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 nevartosite, gali pasireikšti pirmiau išvardyti šalutinio poveikio simptomai, tačiau jų dažnis gali skirtis (padidėti arba sumažėti).

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- nuovargis;
- pykinimas;
- vėmimas;
- vidurių užkietėjimas;
- įvairių tipų odos išbėrimai;
- plaštakų ir pėdų paraudimas, odos lupimasis ar pūslių (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 rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- 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 rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- odos auglių, pvz., bazalinių ląstelių karcinomos, tipas;
- 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 ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- nauji apgamai, vadinami „melanocitiniais apgama“;
- 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 rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- 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 eritrodizestezija 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 rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- kai kurie odos auglių, pvz., bazalinių 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. 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 kietosios kapsulės: kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 50 mg enkorafenibo.
Braftovi 75 mg kietosios kapsulės: kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 75 mg enkorafenibo.
- Pagalbinės medžiagos:
 - Kapsulės turinys: kopovidonas (E1208), poloksameras 188, mikrokristalinė celiuliozė (E460i), gintaro rūgštis (E363), krosopovidonas (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 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 perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Laval

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

<https://www.ema.europa.eu/>.