

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Braftovi 50 mg cietās kapsulas

Braftovi 75 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Braftovi 50 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 50 mg enkorafeniba (*encorafenib*).

Braftovi 75 mg cietās kapsulas

Katra cietā kapsula satur 75 mg enkorafeniba (*encorafenib*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula (kapsula).

Braftovi 50 mg cietās kapsulas

Oranžs necaurspīdīgs vāciņš un gaiši brūns necaurspīdīgs korpuss. Uz kapsulas vāciņa ir stilizēta “A” burta uzdruka un uz korpusa — “LGX 50mg”. Aptuvenais kapsulas garums ir 22 mm.

Braftovi 75 mg cietās kapsulas

Gaiši brūns necaurspīdīgs vāciņš un balts necaurspīdīgs korpuss. Uz kapsulas vāciņa ir stilizēta “A” burta uzdruka un uz korpusa — “LGX 75mg”. Aptuvenais kapsulas garums ir 23 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Enkorafenibs ir paredzēts:

- kombinācijā ar binimetinibu pieaugušu pacientu ar nerezecējamu vai metastātisku melanomu ar BRAF V600 mutāciju ārstēšanai (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu);
- kombinācijā ar cetuksimabu tādu pieaugušo pacientu ar metastātisku kolorektālo vēzi (CRC) ar BRAF V600E mutāciju ārstēšanai, kuri iepriekš ir saņēmuši sistēmisku ārstēšanu (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2 Devas un lietošanas veids

Enkorafeniba terapija jāuzsāk un jāuzrauga ārstam, kuram ir pieredze pretvēža zāļu lietošanā.

Devas

Melanoma

Ieteicamā enkorafeniba deva ir 450 mg (sešas 75 mg kapsulas) vienu reizi dienā, lietojot kombinācijā ar binimetinibu.

Kolorektālais vēzis

Ieteicamā enkorafeniba deva ir 300 mg (četras 75 mg kapsulas) vienu reizi dienā, lietojot kombinācijā ar cetuksimabu.

Devas izmaiņas

Melanoma

Nevēlamu blakusparādību novēršanai var būt nepieciešama enkorafeniba devas samazināšana, lietošanas pārtraukšana uz laiku vai ārstēšanas izbeigšana (skatīt 1., 3. un 4. tabulu). Informāciju par binimetiniba devām un ieteicamajām devas izmaiņām skatīt binimetiniba zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā.

Enkorafeniba devas samazināšanas ieteikumi norādīti 1. tabulā.

1. tabula. Ieteicamās enkorafeniba devas izmaiņas, lietojot kombinācijā ar binimetinibu melanomas indikācijai

Devas līmenis	Enkorafeniba deva, lietojot kombinācijā ar binimetinibu
Sākuma deva	Sešas 75 mg (450 mg) kapsulas vienu reizi dienā
1. devas samazināšana	Četras 75 mg (300 mg) kapsulas vienu reizi dienā
2. devas samazināšana	Trīs 75 mg (225 mg) kapsulas vienu reizi dienā
Turpmākās izmaiņas	Dati par devas samazināšanu līdz 100 mg vienu reizi dienā ir ierobežoti. Enkorafeniba lietošana pilnīgi jāizbeidz, ja pacients nespēj panest devu 100 mg (divas 50 mg kapsulas) vienu reizi dienā

Enkorafeniba lietošana devā 450 mg vienu reizi dienā monoterapijā nav ieteicama. Ja binimetiniba lietošana uz laiku tiek pārtraukta, enkorafeniba deva šī pārtraukuma laikā jāsamazina līdz 300 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu binimetiniba zāļu aprakstā), jo enkorafeniba panesība, lietojot to devā 450 mg monoterapijā, nav laba. Ja binimetiniba lietošana tiek pilnīgi izbeigta, enkorafeniba lietošana ir jāizbeidz.

Ja enkorafeniba lietošana tiek pārtraukta uz laiku (skatīt 3. un 4. tabulu), binimetiniba lietošana ir jāpārtrauc. Ja enkorafeniba lietošana tiek pilnīgi izbeigta, tad binimetiniba lietošana ir jāizbeidz.

Ja parādās ar terapiju saistītas toksicitātes, enkorafeniba un binimetiniba deva jāsamazina vai lietošana jāpārtrauc vai pilnīgi jāizbeidz. Deva jāizmaina tikai binimetinibam (nevēlamās blakusparādības, kas galvenokārt saistītas ar binimetinibu) šādos gadījumos: tīklenes pigmentepitēlija atslāņošanās (RPED), tīklenes vēnu nosprostošanās (RVO), intersticiāla plaušu slimība/pneimonīts, sirds darbības traucējumi, kreatīna fosfokināzes (CK) līmeņa paaugstināšanās un rbdomiolīze, kā arī venozā trombembolija (VTE).

Ja rodas kāda no šīm toksicitātēm, norādījumus par binimetiniba devas izmaiņām skatīt binimetiniba zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā.

Kolorektālais vēzis

Nevēlamu blakusparādību novēršanai var būt nepieciešama enkorafeniba devas samazināšana, lietošanas pārtraukšana uz laiku vai ārstēšanas izbeigšana (skatīt 2., 3. un 4. tabulu). Informāciju par cetuksimaba devām un ieteicamajām devas izmaiņām skatīt cetuksimaba zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā.

Enkorafeniba devas samazināšanas ieteikumi norādīti 2. tabulā.

2. tabula. Ieteicamās enkorafeniba devas izmaiņas, lietojot kombinācijā ar cetuksimabu CRC indikācijai

Devas līmenis	Enkorafeniba deva, lietojot kombinācijā ar cetuksimabu
Sākuma deva	Četras 75 mg (300 mg) kapsulas vienu reizi dienā
1. devas samazināšana	Trīs 75 mg (225 mg) kapsulas vienu reizi dienā
2. devas samazināšana	Divas 75 mg (150 mg) kapsulas vienu reizi dienā

Ja enkorafeniba lietošana tiek pilnīgi izbeigta, tad cetuksimaba lietošana ir jāizbeidz.

Ja cetuksimaba lietošana tiek pilnīgi izbeigta, tad enkorafeniba lietošana ir jāizbeidz.

Melanoma un kolorektālais vēzis

Devas izmaiņas nevēlamu blakusparādību gadījumā ir norādītas turpmāk 3. un 4. tabulā.

Jaunu primāru ādas ļaundabīgu veidojumu gadījumā: enkorafeniba deva nav jāpielāgo.

Jaunu primāru RAS mutācijas pozitīvu neādas ļaundabīgu veidojumu gadījumā: jāapsver pilnīga enkorafeniba lietošanas izbeigšana.

3. tabula. Ieteicamās enkorafeniba devas izmaiņas, lietojot kombinācijā ar binimetinibu vai kombinācijā ar cetuksimabu, noteiktu nevēlamo blakusparādību gadījumā

Nevēlamo blakusparādību smaguma pakāpe^a	Enkorafenibs
<i>Ādas reakcijas</i>	
<ul style="list-style-type: none">• 2. pakāpe	Enkorafeniba lietošana ir jāturpina. Ja izsitumi terapijas laikā pasliktinās vai neuzlabojas 2 nedēļu laikā, enkorafeniba lietošana jāpārtrauc, līdz sasniegta 0. vai 1. pakāpe, pēc tam jāatsāk lietot to pašu devu
<ul style="list-style-type: none">• 3. pakāpe	Enkorafeniba lietošana jāpārtrauc, līdz ir stāvoklis uzlabojas, sasniedzot 0. vai 1. pakāpi, pēc tam jāatsāk lietot to pašu devu, ja tas noticis pirmo reizi, vai jāatsāk lietot samazinātu devu, ja 3. pakāpe ir atkārtojusies
<ul style="list-style-type: none">• 4. pakāpe	Enkorafeniba lietošana pilnīgi jāizbeidz
<i>Palmāri plantārais eritrodizestēzijas sindroms (PPES)</i>	
<ul style="list-style-type: none">• 2. pakāpe	Enkorafeniba lietošana ir jāturpina un jāuzsāk atbalstoši pasākumi, piemēram, lokāla terapija. Ja 2 nedēļu laikā, neskatoties uz atbalstošu terapiju, nav uzlabošanās, enkorafeniba lietošana jāpārtrauc, līdz stāvoklis uzlabojas, sasniedzot 0. vai 1. pakāpi, pēc tam terapija jāatsāk, lietojot to pašu vai samazinātu devas līmeni
<ul style="list-style-type: none">• 3. pakāpe	Enkorafeniba lietošana jāpārtrauc, jāuzsāk atbalstoši pasākumi, piemēram, lokāla terapija, un jānovērtē pacients katru nedēļu. Kad stāvoklis uzlabojas līdz 0. vai 1. pakāpei, enkorafeniba lietošana jāatsāk ar tādu pašu vai samazinātu devas līmeni
<i>Uveīts, tai skaitā irīts un iridociklīts</i>	
<ul style="list-style-type: none">• 1–3. pakāpe	Ja 1. vai 2. pakāpes uveītam nav atbildes reakcijas uz konkrētu (piem., lokālu) okulāro terapiju vai 3. pakāpes uveīta gadījumā enkorafeniba lietošana jāpārtrauc, un oftalmoloģiskā kontrole jāatkārto 2 nedēļu laikā. Ja ir 1. pakāpes uveīts, un tas uzlabojas līdz 0. pakāpei, terapija ir jāatsāk, lietojot tādu pašu devu. Ja ir 2. vai 3. pakāpes uveīts, un tas uzlabojas līdz 0. vai 1. pakāpei, terapija ir jāatsāk, lietojot samazinātu devu. Ja 6 nedēļu laikā nav uzlabošanās, jāatkārto oftalmoloģiskā kontrole un pilnīgi jāizbeidz enkorafeniba lietošana
<ul style="list-style-type: none">• 4. pakāpe	Pilnīgi jāizbeidz enkorafeniba lietošana un jāuzsāk novērošana ar oftalmoloģisku kontroli

Nevēlamo blakusparādību smaguma pakāpe ^a	Enkorafenibs
<i>QTc pagarināšanās</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • QTcF > 500 ms un izmaiņas par ≤ 60 ms no vērtības pirms ārstēšanas 	<p>Enkorafeniba lietošana jāpārtrauc (skatīt norādījumus par kontroli 4.4. apakšpunktā).</p> <p>Enkorafeniba lietošana ir jāatsāk ar samazinātu devu, kad QTcF ≤ 500 ms.</p> <p>Enkorafeniba lietošana jāizbeidz, ja atkārtojas vairāk nekā vienu reizi</p>
<ul style="list-style-type: none"> • QTcF > 500 ms un palielinās par > 60 ms no vērtības pirms ārstēšanas 	<p>Enkorafeniba lietošana ir pilnīgi jāizbeidz (norādījumus par kontroli skatīt 4.4. apakšpunktā)</p>
<i>Izmaiņas aknu funkcijas laboratoriskajos rādītājos</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • 2. pakāpe (aspartāta aminotransferāzes (ASAT) vai alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmenis no > 3 reizēm līdz ≤ 5 reizēm pārsniedz normas augšējo robežu (NAR)) 	<p>Enkorafeniba lietošana ir jāturpina.</p> <p>Ja nav uzlabošanās 4 nedēļu laikā, enkorafeniba lietošana jāpārtrauc, līdz aknu funkcijas laboratoriskie rādītāji atbilst 0. vai 1. pakāpei vai līmenim pirms ārstēšanas uzsākšanas/sākotnējam līmenim, pēc tam jāatsāk zāļu lietošana iepriekšējā devā</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Pirmreizējas izmaiņas, kas atbilst 3. pakāpei (ASAT vai ALAT > 5 reizes pārsniedz NAR un bilirubīna līmenis asinīs > 2 reizes pārsniedz NAR) 	<p>Enkorafeniba lietošana jāpārtrauc līdz 4 nedēļām.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ja stāvoklis uzlabojas līdz 0. vai 1. pakāpei vai sākotnējam līmenim, zāļu lietošana jāatsāk samazinātā devā. • Ja nav uzlabošanās, enkorafeniba lietošana pilnīgi jāizbeidz
<ul style="list-style-type: none"> • Pirmreizējas izmaiņas, kas atbilst 4. pakāpei (ASAT vai ALAT 20 reizes pārsniedz NAR) 	<p>Enkorafeniba lietošana jāpārtrauc līdz 4 nedēļām.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ja stāvoklis uzlabojas līdz 0. vai 1. pakāpei vai sākotnējam līmenim, zāļu lietošana jāatsāk samazinātā devā. • Ja stāvoklis neuzlabojas, enkorafeniba lietošana pilnīgi jāizbeidz <p>Vai arī enkorafeniba lietošana pilnībā jāizbeidz</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Atkārtotas izmaiņas, kas atbilst 3. pakāpei (ASAT vai ALAT 5 reizes pārsniedz NAR un bilirubīna līmenis asinīs 2 reizes pārsniedz NAR) 	<p>Jāapsver pilnībā izbeigt lietot enkorafenibu</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Atkārtotas izmaiņas, kas atbilst 4. pakāpei (ASAT vai ALT 20 reizes pārsniedz NAR) 	<p>Pilnīgi jāizbeidz enkorafeniba lietošana</p>

^a Nacionālā Vēža institūta (*National Cancer Institute, NCI*) Vispārējie nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritēriji (*Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*), 4.03 versija.

4. tabula. Ieteicamā enkorafeniba, lietojot kombinācijā ar binimetinibu vai kombinācijā ar cetuksimabu, devas pielāgošana citu nevēlamu blakusparādību gadījumā

Nevēlamās blakusparādības smaguma pakāpe	Enkorafenibs
<ul style="list-style-type: none"> • Atkārtotas vai nepanesamas 2. pakāpes nevēlamās blakusparādības • Pirmreizējās 3. pakāpes nevēlamās blakusparādības 	Enkorafeniba lietošana jāpārtrauc līdz 4 nedēļām. <ul style="list-style-type: none"> • Ja stāvoklis uzlabojas līdz 0. vai 1. pakāpei vai sākotnējam līmenim, zāļu lietošana jāatsāk samazinātā devā. • Ja stāvoklis neuzlabojas, enkorafeniba lietošana pilnīgi jāizbeidz
<ul style="list-style-type: none"> • Jebkuras pirmreizējās 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības 	Enkorafeniba lietošana jāpārtrauc līdz 4 nedēļām. <ul style="list-style-type: none"> • Ja stāvoklis uzlabojas līdz 0. vai 1. pakāpei vai sākotnējam līmenim, zāļu lietošana jāatsāk samazinātā devā. • Ja stāvoklis neuzlabojas, enkorafeniba lietošana pilnīgi jāizbeidz. Vai arī enkorafeniba lietošana pilnīgi jāizbeidz
<ul style="list-style-type: none"> • Atkārtotas 3. pakāpes nevēlamās blakusparādības 	Jāapsver enkorafeniba lietošanas izbeigšana
<ul style="list-style-type: none"> • Atkārtotas 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības 	Pilnībā jāizbeidz enkorafeniba lietošana

Terapijas ilgums

Terapija jāturpina, kamēr pacientam novēro ieguvumu vai līdz rodas nepieņemama toksicitāte.

Izlaistas devas

Ja enkorafeniba deva tiek izlaista, pacientam jālieto izlaistā deva tikai tad, ja laiks līdz nākamās plānotās devas lietošanai ir vairāk nekā 12 stundas.

Vemšana

Ja pēc enkorafeniba lietošanas pacientam rodas vemšana, viņam nav jālieto papildu deva, bet ir jālieto nākamā plānotā enkorafeniba deva.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem 65 gadu vecumā un vecākiem deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem var būt pastiprināta enkorafeniba iedarbība (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase atbilstoši Child-Pugh klasifikācijai) enkorafenibs jālieto piesardzīgi devā, kas atbilst 300 mg vienu reizi dienā. Pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase atbilstoši Child-Pugh klasifikācijai) vai smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase atbilstoši Child-Pugh klasifikācijai) ieteikumus par devām nevar sniegt.

Nieru darbības traucējumi

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas (FK) analīzi, pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Klīniskie dati par enkorafeniba lietošanu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav pieejami. Tādēļ potenciālo devas pielāgošanas nepieciešamību nevar noteikt. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem enkorafenibs jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Enkorafeniba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Braftovi ir paredzēti iekšķīgai lietošanai. Kapsulas jānorij veselas, uzdzerot ūdeni. Tās var lietot kopā ar ēdienu vai bez tā. Jāizvairās no enkorafeniba vienlaicīgas lietošanas kopā ar greipfrūtu sulu (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Enkorafenibs jālieto kombinācijā ar binimetinibu (pacienti ar nerezecējamu vai metastātisku melanomu ar BRAF V600 mutāciju) vai kombinācijā ar cetuksimabu (pacienti ar metastātisku kolorektālo vēzi ar BRAF V600 mutāciju). Papildinformāciju par brīdinājumiem un piesardzību, kas jāievēro, lietojot binimetinibu vai cetuksimabu, skatīt binimetiniba zāļu apraksta vai cetuksimaba zāļu apraksta 4.4. apakšpunktā.

BRAF mutācijas noteikšana

Pirms enkorafeniba lietošanas pacienti jābūt noteiktam pozitīvam nerezecējamam vai metastātiskam melanomas ar BRAF V600 mutāciju vai metastātiskam kolorektālā vēža ar BRAF V600E mutāciju statusam, izmantojot apstiprinātu testēšanas metodi. Enkorafeniba efektivitāte un drošums ir pierādīts tikai pacientiem ar melanomas audzējiem, kuri ekspresē BRAF V600E un V600K mutācijas, vai kolorektāliem audzējiem, kuri ekspresē BRAF V600E mutāciju. Enkorafenibu nedrīkst lietot pacientiem ar savvaļas tipa BRAF ļaundabīgu melanomu vai savvaļas tipa BRAF kolorektālo vēzi.

Enkorafeniba lietošana kombinācijā ar binimetinibu pacientiem, kuriem slimība progresējusi, lietojot BRAF inhibitoru

Dati par enkorafeniba lietošanu kombinācijā ar binimetinibu ir ierobežoti pacientiem, kuriem slimība progresējusi, lietojot BRAF inhibitoru nerezecējamam vai metastātiskam melanomas ar BRAF V600 mutāciju ārstēšanai. Šie dati liecina, ka kombinācijas efektivitāte šiem pacientiem būtu mazāka.

Enkorafeniba lietošana kombinācijā ar binimetinibu pacientiem ar metastāzēm smadzenēs

Dati par enkorafeniba un binimetiniba kombinācijas efektivitāti pacientiem ar BRAF V600 mutācijas melanomu un metastāzēm galvas smadzenēs ir ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Kreisā kambara disfunkcija (KKD)

Lietojo enkorafenibu kombinācijā ar binimetinibu, ziņots par KKD, kas definēta kā simptomātiska vai asimptomātiska izsviedes frakcijas samazināšanās. Pirms enkorafeniba un binimetiniba lietošanas uzsākšanas, vienu mēnesi pēc tam un aptuveni ik pēc 3 mēnešiem vai biežāk, ja klīniski indicēts, terapijas laikā ieteicams novērtēt kreisā kambara izsviedes frakciju (LVEF), veicot ehokardiogrāfiju vai daudzprojekciju radionuklīdo (MUGA) skenēšanu. Ja terapijas laikā pacientam rodas KKD, skatīt binimetiniba zāļu apraksta 4.2. apakšpunktu.

Enkorafeniba un binimetiniba kombinācijas drošums pacientiem, kuriem LVEF pirms terapijas uzsākšanas ir mazāka nekā 50% vai mazāka par oficiāli noteikto normas apakšējo robežu, vēl nav pierādīta. Tādēļ šiem pacientiem binimetinibs jālieto piesardzīgi, un jebkuras simptomātiskas kreisā kambara disfunkcijas gadījumā, 3.–4. pakāpes LVEF samazināšanās gadījumā vai LVEF absolūti samazinoties par $\geq 10\%$ no sākotnējā stāvokļa, binimetiniba un enkorafeniba lietošana jāizbeidz un LVEF jānovērtē ik pēc 2 nedēļām, līdz tiek panākta stāvokļa normalizēšanās.

Asiņošana

Lietojot enkorafenibu, var attīstīties asiņošana, tai skaitā smagas asiņošanas gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Asiņošanas risku var paaugstināt vienlaicīga antikoagulantu un antiagregantu lietošana. Asiņošanas gadījumi, kas atbilst ≥ 3 . pakāpei, jāārstē, uz laiku pārtraucot vai pilnībā izbeidzot zāļu lietošanu (skatīt 4. tabulu 4.2. apakšpunktā), vai atbilstoši klīniskajām indikācijām.

Toksiska ietekme uz redzi

Lietojot enkorafenibu, var attīstīties toksiska ietekme uz redzi, tai skaitā uveīts, irīts un iridociklīts. Ziņots arī par RPED attīstību pacientiem, kas lieto enkorafenibu kombinācijā ar binimetinibu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Katras vizītes laikā pacienti jānovērtē, vai nav jauni redzes traucējumu vai pasliktināšanās simptomi. Ja tiek atklāti jauni redzes traucējumu vai pasliktināšanās simptomi, tai skaitā samazināta centrālā redze, neskaidra redze vai redzes zudums, ieteicama padziļināta oftalmoloģiska izmeklēšana.

Ja ārstēšanas laikā attīstās uveīts, tai skaitā iridociklīts un irīts, skatīt 4.2. apakšpunktu.

Ja terapijas laikā pacientam attīstās RPED vai RVO, skatīt binimetiniba zāļu apraksta 4.2. apakšpunktu.

QT pagarināšanās

Pacientiem, kuri lieto BRAF inhibitorus, ir novērota QT pagarināšanās. Enkorafeniba iespējamās ietekmes uz QT pagarināšanos padziļināts pētījums nav veikts.

Kopumā rezultāti liecina, ka enkorafenibs monoterapijā var izraisīt nedaudz paātrinātu sirdsdarbību. Apvienoto kombinēto pētījumu par enkorafenibu un binimetinibu ieteicamajās devās un enkorafeniba monoterapijas lietošanas pētījuma rezultāti liecina, ka enkorafenibs var izraisīt nelielu QTc intervāla palielināšanos (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Dati nav pietiekami, lai izslēgtu klīniski nozīmīgu no iedarbības atkarīgu QT pagarināšanos.

QT pagarināšanās iespējamā riska dēļ pirms ārstēšanas uzsākšanas un tās laikā ir ieteicams koriģēt seruma elektrolītu, tai skaitā magnija un kālija, novirzes no normas un kontrolēt QT pagarināšanās riska faktorus (piemēram, sirds mazspēja, bradikārija).

Pirms enkorafeniba lietošanas uzsākšanas, mēnesi pēc tā lietošanas uzsākšanas, bet pēc tam apmēram ar 3 mēnešu intervālu vai biežāk, kā indicēts klīniski, visā lietošanas laikā ieteicams izvērtēt elektrokardiogrammu (EKG). QTc pagarināšanos var novērst ar devas samazināšanu, lietošanas pārtraukšanu vai izbeigšanu, koriģējot elektrolītu novirzes no normas un kontrolējot riska faktorus (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Jauni primārie ļaundabīgie audzēji

Pacientiem, kuri lieto BRAF inhibitorus, ir novēroti jauni primārie ādas un neādas ļaundabīgie audzēji, un tie var rasties, lietojot enkorafenibu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ādas ļaundabīgie audzēji

Pacientiem, kuri lieto BRAF inhibitorus, tai skaitā enkorafenibu, ir novēroti ādas ļaundabīgie audzēji, piemēram, ādas plakanšūnu karcinoma, tai skaitā keratoakantoma.

Pacientiem, kuri lieto BRAF inhibitorus, tai skaitā enkorafenibu, ir novērota jauna primāra melanoma (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms ārstēšanas ar enkorafenibu uzsākšanas, ik pēc 2 mēnešiem terapijas laikā un līdz 6 mēnešiem pēc ārstēšanas izbeigšanas jāveic dermatoloģiska novērtēšana. Aizdomīgi ādas bojājumi jāārstē, veicot dermatoloģisko eksēcīziju un dermatopatoloģisko izvērtējumu. Pacienti jāinformē, ka nekavējoties ir jāziņo savam ārstam, ja rodas jauni ādas bojājumi. Enkorafeniba lietošana jāturpina bez devas pielāgošanas.

Neādas ļaundabīgie audzēji

Pamatojoties uz enkorafeniba darbības mehānismu, tas var veicināt ar RAS aktivizēšanos saistītu ļaundabīgu audzēju attīstību mutācijas vai citu mehānismu ceļā. Pacienti, kuri lieto enkorafenibu, pirms ārstēšanas uzsākšanas, tās laikā un beigās atbilstoši klīniskajām prasībām jāveic galvas un kakla izmeklēšana, krūškurvja/vēdera datortomogrāfijas (DT) skenēšana, rektāla un iegurņa izmeklēšana (sievietēm) un pilnas asinsainas noteikšana. Pacienti, kuriem attīstās RAS mutācijas pozitīvi neādas ļaundabīgie audzēji, ir jāapsver pilnīga enkorafeniba lietošanas izbeigšana. Pirms enkorafeniba nozīmēšanas pacientiem ar iepriekšēju vai esošu ar RAS mutāciju saistītu vēzi, ir rūpīgi jāapsver ieguvumi un riski.

Tumora līzes sindroms (TLS)

TLS rašanās, kas var būt nāvējoša, ir saistīta ar enkorafeniba lietošanu kopā ar binimetinibu (skatīt 4.8. apakšpunktu). TLS riska faktori ir augsta audzēja slodze, hroniska nieru mazspēja anamnēzē, oligūrija, dehidratācija, hipotensija un skābs urīns. Šie pacienti ir rūpīgi jāuzrauga un laikus jāārstē atbilstoši klīniskajām indikācijām, kā arī jāapsver profilaktiskā hidratācija.

Izmaiņas aknu funkcijas laboratoriskajos rādītājos

Lietojot enkorafenibu, ir novērotas izmaiņas aknu funkcijas laboratoriskajos rādītājos, tai skaitā ASAT un ALAT paaugstināšanās (skatīt 4.8. apakšpunktu). Aknu funkcijas laboratoriskie rādītāji jākontrolē pirms enkorafeniba lietošanas uzsākšanas un vismaz vienu reizi mēnesī pirmajos 6 ārstēšanas mēnešos, bet pēc tam atbilstoši klīniskām indikācijām. Izmaiņas aknu funkcijas laboratoriskajos rādītājos jānovērs, samazinot devu vai uz laiku pārtraucot vai pilnīgi izbeidzot zāļu lietošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Tā kā enkorafenibs tiek primāri metabolizēts un eliminēts aknās, pacientiem ar viegliem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem var būt palielināta enkorafeniba iedarbība, ņemot vērā iedarbības starppersonu mainības diapazonu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Tā kā nav pieejami klīniskie dati, enkorafeniba lietošana nav ieteicama pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem.

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem jāievēro piesardzība un jālieto devā 300 mg vienu reizi dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ārstēšanas laikā ieteicams rūpīgāk kontrolēt, vai pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem nerodas ar enkorafenibu saistītas toksicitātes, tai skaitā jāveic klīniskā izmeklēšana un aknu darbības pārbaudes, EKG novērtēšana un citas klīniski nepieciešamās pārbaudes.

Nieru darbības traucējumi

Dati par pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav pieejami (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem enkorafenibs jālieto piesardzīgi. Lietojot enkorafenibu monoterapijā vai kombinācijā ar binimetinibu vai cetuksimabu, bieži ziņots par kreatinīna paaugstināšanos. Novērotie nieru mazspējas gadījumi, tai skaitā akūti nieru bojājumi un nieru darbības traucējumi, parasti bija saistīti ar vemšanu un dehidratāciju. Citi veicinošie faktori ietver diabētu un hipertensiju. Atbilstoši klīniskajām indikācijām jākontrolē kreatinīna līmenis asinīs, un tā paaugstināšanos var koriģēt, mainot devu vai izbeidzot zāļu lietošanu (skatīt 4. tabulu 4.2. apakšpunktā). Ārstēšanas laikā pacientiem jāuzņem pienācīgi daudz šķidruma.

Citu zāļu ietekme uz enkorafenibu

Vienlaicīgi ar enkorafenibu nav ieteicams lietot spēcīgus CYP3A inhibitorus. Ja ir nepieciešama vienlaicīga spēcīga CYP3A inhibitora lietošana, pacienti rūpīgi jākontrolē, vai tas ir droši (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ja vienlaicīgi ar enkorafenibu lieto vidēji spēcīgu CYP3A inhibitoru, jāievēro piesardzība.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz enkorafenibu

Enkorafenibu primāri metabolizē CYP3A4.

CYP3A4 inhibitori

Vienlaicīga vidēji spēcīgu (diltiazems) un spēcīgu (posakonazola) CYP3A4 inhibitoru lietošana kopā ar atsevišķām enkorafeniba devām veselīgiem brīvprātīgajiem izraisīja laukuma zem koncentrācijas-laika līknes (AUC) palielināšanos attiecīgi 2 un 3 reizes un enkorafeniba maksimālās koncentrācijas (C_{max}) paaugstināšanos attiecīgi par 44,6% un 68,3%.

Ar modeļiem pamatotas prognozes liecina, ka posakonazola ietekme pēc atkārtotas lietošanas var būt līdzīga attiecībā uz AUC (3-kārtīga palielināšanās) un nedaudz lielāka attiecībā uz C_{max} (2,7-kārtīga palielināšanās). Ar modeļiem pamatotas prognozes ketokonazolam liecina par aptuveni 5-kārtīgu enkorafeniba AUC palielināšanos un 3 – 4-kārtīgu enkorafeniba C_{max} paaugstināšanos pēc attiecīgi 450 un 300 mg enkorafeniba lietošanas divreiz dienā.

Tāpēc vienlaicīga enkorafeniba lietošana kopā ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem nav ieteicama (paaugstinātas enkorafeniba iedarbības un iespējamās toksicitātes palielināšanās dēļ, skatīt 5.2. apakšpunktu). Daži spēcīgu CYP3A4 inhibitoru piemēri ir ritonavirs, itrakonazols, klaritromicīns, telitromicīns, posakonazols un greipfrūtu sula. Ja tomēr ir vajadzīga vienlaicīga spēcīga CYP3A4 inhibitora lietošana, pacienti rūpīgi jākontrolē, vai tas ir droši.

Nozīmējot vienlaicīgi vidēji spēcīgus CYP3A4 inhibitorus, jāievēro piesardzība. Daži vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru piemēri ir amiodarons, eritromicīns, flukonazols, diltiazems, amprenavirs un imatinibs. Ja enkorafenibs tiek lietots vienlaicīgi ar vidēji spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, pacienti rūpīgi jākontrolē, vai tas ir droši.

CYP3A4 induktori

Enkorafeniba vienlaicīga lietošana ar spēcīgu CYP3A4 induktoru klīniskajā pētījuma netika izvērtēta, taču ir ticams, ka enkorafeniba iedarbība samazināsies un var izraisīt enkorafeniba efektivitātes pasliktināšanos. Daži spēcīgu CYP3A4 inhibitoru piemēri ir karbamezapīns, rifampicīns, fenitoīns un asinszāle. Jāapsver alternatīvas zāles, kam nav nekādas vai ir vidēji spēcīga CYP3A4 indukcija.

Enkorafeniba ietekme uz citām zālēm

CYP substrāti

Enkorafenibs ir spēcīgs CYP3A4 induktors. Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas ir CYP3A4 substrāti (piemēram, hormonālā kontracepcija) var izraisīt šo zāļu efektivitātes zudumu. Ja nevar izvairīties no šaura terapeitiskā indeksa CYP3A4 substrātu vienlaicīgas lietošanas, pielāgojiet šo substrātu devu atbilstoši to apstiprinātajā zāļu aprakstā sniegtajiem norādījumiem.

Enkorafenibs ir UGT1A1 inhibitors. Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kas ir UGT1A1 substrāti (piemēram, raltegravirs, atorvastatīns, dolutegravirs), var pastiprināt to iedarbību, tādēļ tie jānozīmē, ievērojot piesardzību.

Enkorafeniba ietekme uz binimetinibu

Lai arī enkorafenibs ir salīdzinoši spēcīgs atgriezenisks UGT1A1 inhibitors, klīniski nav novērotas binimetiniba iedarbības atšķirības, lietojot to vienlaicīgi ar enkorafenibu.

Transportolbaltumvielu substrāti

In vivo enkorafenibs ir OATP1B1, OATP1B3 un/vai BCRP inhibitors. Lietojot enkorafenibu vienlaikus ar OATP1B1, OATP1B3 vai BCRP substrātiem (piemēram, rosuvastatīnu, atorvastatīnu, metotreksātu), var palielināties koncentrācijas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

In vitro enkorafenibs var nomākt vairākas citas transportolbaltumvielas. Līdzekļiem, kas ir nieru transportolbaltumvielu OAT1, OAT3, OCT2 (piemēram, furosemīds, penicilīns) substrāti, vai līdzekļiem, kas ir aknu transportolbaltumvielu OCT1 (piemēram, bosentāns) substrāti vai P-gp substrāti (piemēram, posakonazols), var būt pastiprināta iedarbība.

Tādēļ, vienlaikus lietojot šos līdzekļus un transportolbaltumvielu substrātus, jāievēro piesardzība.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Reproduktīva vecuma sievietes/kontracepcija sievietēm

Reproduktīvā vecuma sievietēm enkorafeniba lietošanas laikā un vismaz 1 mēnesi pēc pēdējās devas lietošanas ir jāizmanto efektīva kontracepcija. Enkorafenibs var samazināt hormonālās kontracepcijas efektivitāti (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tādēļ pacientēm, kuras lieto hormonālo kontracepciju, enkorafeniba terapijas laikā un vismaz 1 mēnesi pēc pēdējās devas lietošanas ir ieteicams izmantot papildu kontracepciju vai tādu alternatīvu metodi kā barjermetodi (piemēram, prezervatīvu).

Grūtniecība

Dati par enkorafeniba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Enkorafenibu grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams. Ja enkorafenibu lieto grūtniecības laikā vai ja pacientei iestājas grūtniecība enkorafeniba lietošanas laikā, paciente jāinformē par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai enkorafenibs vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kuri tiek baroti ar krūti. Lēmums izbeigt bērna barošanu ar krūti vai izbeigt terapiju ar enkorafenibu jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas mātei.

Fertilitāte

Datu par enkorafeniba ietekmi uz cilvēku fertilitāti nav. Pamatojoties uz pētījumiem ar dzīvniekiem, enkorafeniba lietošana var ietekmēt reproduktīvā vecuma vīriešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tā kā šī faktora klīniskā nozīme nav zināma, pacienti vīrieši ir jāinformē par iespējamu traucētas spermatoģenēzes risku.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Enkorafenibs maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Klīniskajos pētījumos ziņots par redzes traucējumiem dažiem pacientiem, kuri lietoja enkorafenibu. Pacientiem jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus, ja viņiem rodas redzes traucējumus vai citas nevēlamās blakusparādības, kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Enkorafeniba drošums (450 mg iekšķīgi vienu reizi dienā) kombinācijā ar binimetinibu (45 mg iekšķīgi divas reizes dienā) tika izvērtēts 274 pacientiem ar BRAF V600 mutācijas nerezecējamu vai metastātisku melanomu (turpmāk tekstā — apvienotā Combo 450 populācija), pamatojoties uz diviem II fāzes pētījumiem (CMEK162X2110 un CLGX818X2109) vienu III fāzes pētījumu (CMEK162B2301, 1. daļa).

Lietojot ieteicamo devu (n=274), pacientiem ar nerezecējamu vai metastātisku melanomu, biežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības ($\geq 25\%$), kas radās ar enkorafenibu un binimetinibu ārstētiem pacientiem, bija nogurums, slikta dūša, caureja, vemšana, tīklenes atslāņošanās, sāpes vēderā, artralģija, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs un mialģija.

Enkorafeniba (300 mg iekšķīgi vienu reizi dienā) drošums kombinācijā ar binimetinibu (45 mg iekšķīgi divas reizes dienā) tika izvērtēts 257 pacientiem ar BRAF V600 mutācijas nerezecējamu vai metastātisku melanomu (turpmāk tekstā – Combo 300 populācija), pamatojoties uz III fāzes pētījumu (CMEK162B2301, 2. daļu). Biežākās nevēlamās blakusparādības (> 25 %), kas radās ar enkorafenibu 300 mg kopā ar binimetinibu ārstētiem pacientiem, bija nogurums, slikta dūša un caureja.

Enkorafeniba monoterapijas (300 mg iekšķīgi vienu reizi dienā) drošuma profils pamatojas uz datiem 217 pacientiem ar nerezecējamu vai metastātisku melanomu ar BRAF V600 mutāciju (turpmāk tekstā — apvienotā enkorafeniba 300 populācija). Biežākās nevēlamās zāļu blakusparādības (≥ 25%), par kurām ziņots enkorafeniba 300 lietošanas laikā bija hiperkeratoze, alopēcija, PPES, nogurums, izsitumi, artralģija, sausa āda, slikta dūša, mialģija, galvassāpes, vemšana un nieze.

Enkorafeniba (300 mg iekšķīgi vienu reizi dienā) drošums kombinācijā ar cetuksimabu (lietojot saskaņā ar tā zāļu aprakstu) tika izvērtēts 216 pacientiem ar BRAF V600E mutācijas metastātisku kolorektālo vēzi, pamatojoties uz III fāzes pētījumu ARRAY-818-302. Biežākās nevēlamās blakusparādības (> 25 %), par kurām ziņots šajā populācijā, bija nogurums, slikta dūša, caureja, aknes veida dermatīts, sāpes vēderā, artralģija/skeleta-muskuļu sāpes, samazināta ēstgriba, izsitumi un vemšana.

Visu pētījuma zāļu lietošanas izbeigšanas rādītājs jebkuras nevēlamas blakusparādības dēļ bija 1,9% pacientiem, kas ārstēti ar 300 mg enkorafenibu kombinācijā ar cetuksimabu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Nevēlamās blakusparādības turpmāk uzskaitītas, izmantojot MedDRA orgānu sistēmu klasifikāciju un šādu biežuma klasifikāciju: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100–< 1/10), retāk (≥ 1/1 000–< 1/100), reti (≥ 1/10 000–< 1/1 000), ļoti reti (< 1/10 000), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā biežuma grupā blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

5. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Biežums	Enkorafenibs monoterapijā 300 mg (n=217)	Enkorafenibs 450 mg kombinācijā ar binimetinibu (n=274)	Enkorafenibs 300 mg kombinācijā ar cetuksimabu (n = 216)
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji			
Ļoti bieži	Ādas papiloma* Melanocītisks nēvuss		Melanocītisks nēvuss
Bieži	Ādas plakanšūnu karcinoma (cuSCC) ^a Jauna primāra melanoma*	Ādas plakanšūnu karcinoma (cuSCC) ^a Bazālo šūnu karcinoma* Ādas papiloma*	Ādas plakanšūnu karcinoma (cuSCC) ^a Ādas papiloma* Jauna primāra melanoma*
Retāk	Bazālo šūnu karcinoma		Bazālo šūnu karcinoma
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			
Ļoti bieži		Anēmija	
Imūnās sistēmas traucējumi			
Bieži	Paaugstināta jutība ^b	Paaugstināta jutība ^b	Paaugstināta jutība ^b
Vielmaiņas un uztures traucējumi			
Ļoti bieži	Samazināta ēstgriba		Samazināta ēstgriba
Nav zināms		Tumora līzes sindroms	
Psihiskie traucējumi			
Ļoti bieži	Bezmiegs		Bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi			
Ļoti bieži	Galvassāpes* Perifēra neiropātija* Disgeizija*	Perifēra neiropātija* Reibonis* Galvassāpes*	Perifēra neiropātija* Galvassāpes*

Biežums	Enkorafenibs monoterapijā 300 mg (n=217)	Enkorafenibs 450 mg kombinācijā ar binimetinibu (n=274)	Enkorafenibs 300 mg kombinācijā ar cetuksimabu (n = 216)
Bieži	Sejas parēze ^c	Disgeizija [*]	Reibonis [*] Disgeizija
Retāk		Sejas parēze ^c	
Acu bojājumi			
Ļoti bieži		Redzes traucējumi [*] RPED [*]	
Bieži		Uveīts [*]	
Retāk	Uveīts [*]		
Sirds funkcijas traucējumi			
Bieži	Supraventrikulāra tahikardija ^d	KKD ^h	Supraventrikulāra tahikardija ^d
Asinsvadu sistēmas traucējumi			
Ļoti bieži		Asiņošana ⁱ Hipertensija [*]	Asiņošana ⁱ
Bieži		VTE ^j	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			
Ļoti bieži	Slikta dūša Vemšana [*] Aizcietējums	Slikta dūša Vemšana [*] Aizcietējums Sāpes vēderā [*] Caureja [*]	Slikta dūša Vemšana Aizcietējums Sāpes vēderā [*] Caureja [*]
Bieži		Kolīts ^k	
Retāk	Pankreatīts [*]	Pankreatīts [*]	Pankreatīts [*]
Ādas un zemādas audu bojājumi			
Ļoti bieži	PPES Hiperkeratoze [*] Izsitumi [*] Sausa āda [*] Nieveze [*] Alopēcija [*] Eritēma ^e Ādas hiperpigmentācija [*]	Hiperkeratoze [*] Izsitumi [*] Sausa āda [*] Nieveze [*] Alopēcija [*]	Aknes veida dermatīts [*] Izsitumi [*] Sausa āda [*] Nieveze [*]
Bieži	Aknes veida dermatīts [*] Ādas lobīšanās ^f Fotosensitivitāte [*]	Aknes veida dermatīts [*] PPES Eritēma [*] Panikulīts [*] Fotosensitivitāte [*]	Ādas hiperpigmentācija PPES Hiperkeratoze [*] Alopēcija Eritēma ^e
Retāk			Ādas lobīšanās ^f
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			
Ļoti bieži	Artralģija [*] Mialģija ^g Sāpes ekstremitātēs Muguras sāpes	Artralģija [*] Muskuļu funkciju traucējumi/mialģija ^l Sāpes ekstremitātēs Muguras sāpes	Artralģija/skeleta-muskuļu sāpes [*] Miopātija/muskuļu funkciju traucējumi [*] Sāpes ekstremitātēs Muguras sāpes
Bieži	Artrīts [*]		
Retāk		Rabdomiolīze	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			
Bieži	Nieru mazspēja [*]	Nieru mazspēja [*]	Nieru mazspēja [*]
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā			
Ļoti bieži	Nogurums [*] Pireksija [*]	Nogurums [*] Pireksija [*] Perifēra tūska ^m	Nogurums [*] Pireksija [*]

Biežums	Enkorafenibs monoterapijā 300 mg (n=217)	Enkorafenibs 450 mg kombinācijā ar binimetinibu (n=274)	Enkorafenibs 300 mg kombinācijā ar cetuksimabu (n = 216)
Izmeklējumi			
Ļoti bieži	Paaugstināts gamma-glutamilttransferāzes (GGT) līmenis*	Paaugstināts kreatīnfosfokināzes līmenis asinīs Paaugstināts gamma-glutamilttransferāzes līmenis (GGT)* Paaugstināts transamināzes līmenis*	
Bieži	Paaugstināts transamināzes līmenis* Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs* Paaugstināts lipāzes līmenis	Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs* Paaugstināts amilāzes līmenis Paaugstināts lipāzes līmenis	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs* Paaugstināts transamināzes līmenis*
Retāk	Paaugstināts amilāzes līmenis		Paaugstināts amilāzes līmenis Paaugstināts lipāzes līmenis

*salikti termini, kas ietver vairāk nekā vienu vēlamo terminu.

^a ietver, bet ne tikai, keratoakantomu un plakanšūnu karcinomu.

^b ietver, bet ne tikai, angioedēmu, paaugstinātu jutību pret zālēm, paaugstinātu jutību, paaugstinātas jutības izraisītu vaskulītu, nātreni un anafilaktisku reakciju.

^c ietver sejas nervu darbības traucējumus, sejas paralīzi, sejas parēzi.

^d ietver, bet ne tikai, ekstrasistolus un sinusa tahikardiju.

^e ietver eritēmu, vispārēju eritēmu, pēdu eritēmu.

^f ietver eksfoliatīvo dermatītu, ādas lobīšanos, eksfoliatīvus izsitumus.

^g ietver mialģiju, muskuļu nogurumu, muskuļu ievainojumu, muskuļu spazmas, muskuļu vājumu.

^h ietver kreisā kambara disfunkciju, samazinātu izsviedes frakciju, sirds mazspēju un patoloģisku izsviedes frakciju.

ⁱ ietver asiņošanu dažādās vietās, tai skaitā cerebrālu asiņošanu.

^j ietver, bet ne tikai, plaušu emboliju, dziļo vēnu trombozi, emboliju, tromboflebītu, virspusēju tromboflebītu un trombozi.

^k ietver kolītu, čūlainu kolītu, enterokolītu un proktītu.

^l ietver mialģiju, muskuļu vājumu, muskuļu spazmas, muskuļu ievainojumu, miopātiju, miozītu.

^m ietver, bet ne tikai, šķidrums aizturi, perifēru tūsku un lokalizētu tūsku.

Lietojot enkorafenibu 300 mg devā vienu reizi dienā kombinācijā ar binimetinibu 45 mg divas reizes dienā (Combo 300) pētījuma CMEK162B2301 2. daļā, biežuma kategorija bija zemāka salīdzinājumā ar apvienoto Combo 450 populāciju šādām nevēlamām blakusparādībām: anēmija, perifērā neiropātija, asiņošana, hipertensija, nieze (bieži) un kolīts, paaugstināts amilāzes un paaugstināts lipāzes līmenis (retāk).

Atsevišķu nevēlamu blakusparādību apraksts

Ādas ļaundabīgie audzēji

Ādas plakanšūnu karcinoma

Melanoma

Apvienotajā Combo 450 populācijā ādas plakanšūnu karcinomu, tai skaitā keratoakantomu, novēroja 3,3% (9/274) pacientu. Laika mediāna līdz pirmreizējai ādas plakanšūnu karcinomas (visu stadiju) attīstībai bija 6,5 mēneši (diapazons no 1,0 līdz 22,8 mēnešiem).

Apvienotajā enkorafeniba 300 populācijā par ādas plakanšūnu karcinomu tika ziņots 7,4% (16/217) pacientu. Pacienti III fāzes klīniskajā pētījumā (CMEK162B2301), kuriem attīstījās ādas plakanšūnu karcinoma, laika mediāna līdz pirmreizējai ādas plakanšūnu karcinomas (visu stadiju) attīstībai bija 2,3 mēneši (diapazons no 0,3 līdz 12 mēnešiem).

Kolorektālais vēzis

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar 300 mg enkorafenibu kombinācijā ar cetuksimabu, ādas plakanšūnu karcinomu, tai skaitā keratoakantomu, novēroja 1,4 % (3/216) pacientu. Laiks līdz pirmreizējai ādas plakanšūnu karcinomas (visu stadiju) attīstībai bija 0,5, 0,6 un 3,6 mēneši šiem 3 pacientiem.

Jauna primāra melanoma

Melanoma

Apvienotajā enkorafeniba 300 populācijā jauna primāra melanoma attīstījās 4,1% pacientu (9/217) un tā tika ziņota kā 1. pakāpes melanoma 1,4% (3/217) pacientu, 2. pakāpes — 2,1% (4/217) pacientu, 3. pakāpes — 0,5% pacientu (1/217) un 4. pakāpes — 0,5% (1/217) pacientu.

Kolorektālais vēzis

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar 300 mg enkorafenibu kombinācijā ar cetuksimabu, jauna primāra melanoma attīstījās 1,9% pacientu (4/216) un tā tika ziņota kā 2. pakāpes melanoma 0,9% (2/216) pacientu un kā 3. pakāpes melanoma 0,9% (2/216) pacientu.

Redzes traucējumi

Melanoma

Apvienotajā Combo 450 populācijā par uveītu tika ziņots 4,4% (12/274) pacientu, un tas bija 1. pakāpes 0,4% (1/274) pacientu, 2. pakāpes — 3,6% (10/274) pacientu un 3. pakāpes — 0,4% (1/274) pacientu. Redzes traucējumi, tai skaitā neskaidra redze un samazināts redzes asums, tika novēroti 21,5% (59/274) pacientu. Uveīts un redzes traucējumi kopumā bija atgriezeniski. RPED attīstījās 29,6 % (81/274) pacientu, vairumam no viņiem bija 1.- 2. pakāpes gadījumi un 1,8 % (5/274) pacientu bija 3. pakāpes gadījumi.

Pētījuma CMEK162B2301 2. daļā Combo 300 grupā RPED novēroja 12,5% (32/257) pacientu ar 0,4% (1/257) 4. pakāpes gadījumu.

Kreisā kambara disfunkcija

Par KKD tika ziņots, ja enkorafenibs tika lietots kombinācijā ar binimetinibu melanomas pacientiem (skatīt binimetiniba zāļu apraksta 4.8. apakšpunktu).

Asiņošana

Melanoma

Apvienotajā Combo 450 populācijā asiņošanas gadījumi tika novēroti 17,9% (49/274) pacientu. Vairumā gadījumu tie bija 1. vai 2. pakāpes (14,6%) un 3,3% bija 3.-4. pakāpes. Dažiem pacientiem bija nepieciešama devu izlaišana vai samazināšana (0,7% jeb 2/274). Asiņošanas dēļ terapija tika izbeigta 1,1% (3/274) pacientu. Visbiežāk sastopamie asiņošanas gadījumi bija hematūrija 3,3% (9/274) pacientu, rektāla asiņošana 2,9% (8/274) un hematohēzija 2,9% (8/274) pacientu. Letāla kuņģa čūlas asiņošana ar multiorgānu disfunkciju kā nāves cēloni bija vienam pacientam. Asiņošana galvas smadzenēs tika novērota 1,5% (4/274) pacientu; 3 pacientiem tā bija ar letālu iznākumu. Visi gadījumi notika uz jaunu vai progresējošu metastāžu smadzenēs fona.

Pētījuma CMEK162B2301 2. daļā Combo 300 grupā asiņošanas gadījumus novēroja 6,6% (17/257) pacientu, un tā bija 3.-4. pakāpes 1,6% (4/257) pacientu.

Kolorektālais vēzis

Asiņošanas gadījumi tika novēroti 21,3% (46/216) pacientu, kurus ārstēja ar 300 mg enkorafenibu kombinācijā ar cetuksimabu; 1,4% (3/216) pacientu bija 3. pakāpes gadījumi un tika ziņots par vienu gadījumu ar letālu iznākumu. Devu izlaišana vai samazināšana bija nepieciešama 1,9% (4/216) pacientu. Asiņošanas dēļ terapija tika izbeigta 1 pacientam (0,5%).

Visbiežāk sastopamie asiņošanas gadījumi bija deguna asiņošana 6,9% (15/216) pacientu, hematohēzija 2,8% (6/216) pacientu, rektāla asiņošana 2,8% (6/216) pacientu un hematurija 2,8% (6/216) pacientu.

Hipertensija

Par hipertensiju tika ziņots, ja enkorafenibu lietoja kombinācijā ar binimetinibu melanomas pacientiem (skatīt binimetiniba zāļu apraksta 4.8. apakšpunktu).

Venozā trombembolija

Par VTE tika ziņots, ja enkorafenibu lietoja kombinācijā ar binimetinibu melanomas pacientiem (skatīt binimetiniba zāļu apraksta 4.8. apakšpunktu).

Pankreatīts

Melanoma

Apvienotajā Combo 450 populācijā tika ziņots par aizkuņģa dziedzera enzīmu līmeņa paaugstināšanos, galvenokārt asimptomātisku. Par amilāzes un lipāzes līmeņa paaugstināšanos tika ziņots attiecīgi 3,3% (9/274) un 5,1% (14/274) pacientu. Par pankreatītu tika ziņots 0,7% (2/274) pacientu. Abiem pacientiem novēroja 3. smaguma pakāpes notikumus. Pankreatīta dēļ terapija uz laiku tika pārtraukta 1/274 (0,4%) pacientu.

Kolorektālais vēzis

Populācijā, kas tika ārstēta ar 300 mg enkorafenibu kombinācijā ar cetuksimabu, par 3. pakāpes pankreatītu ar paaugstinātu lipāzes un amilāzes līmeni tika ziņots 1 pacientam (0,5%), tādēļ terapija uz laiku tika pārtraukta.

Dermatoloģiskas reakcijas

Izsitumi

Melanoma

Apvienotajā Combo 450 populācijā izsitumi radās 19,7% (54/274) pacientu. Vairumā gadījumu tie bija viegli, bet 3. vai 4. pakāpes gadījumi tika ziņoti 0,7% (2/274) pacientu. Izsitumu dēļ terapija tika izbeigta 0,4% (1/274) pacientu, un devas izlaišana vai pielāgošana bija nepieciešama 1,1% (3/274) pacientu.

Apvienotajā enkorafeniba 300 populācijā par izsitumiem tika ziņots 43,3% (94/217) pacientu. Vairumā gadījumu tie bija viegli, bet 3. vai 4. pakāpes gadījumi tika ziņoti 4,6% (10/217) pacientu. Izsitumu dēļ terapija tika izbeigta 0,5% (1/217) pacientu, un devas izlaišana vai pielāgošana bija nepieciešama 7,4% (16/217) pacientu.

Kolorektālais vēzis

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar 300 mg enkorafenibu kombinācijā ar cetuksimabu, izsitumi radās 30,6% (66/216) pacientu. Vairumā gadījumu tie bija viegli, 3. pakāpes gadījumi tika ziņoti 0,5% (1/216) pacientu. Izsitumu dēļ devas izlaišana bija nepieciešama 0,5% (1/216) pacientu.

Palmāri plantārais eritrodizestēzijas sindroms (PPES)

Melanoma

Apvienotajā Combo 450 populācijā par PPES tika ziņots 6,2% (17/274) pacientu. Visi PPES nevēlamās blakusparādības gadījumi bija 1. pakāpes (3,3%) vai 2. pakāpes (2,9%). Devu izlaišana vai pielāgošana bija nepieciešama 1,1% (3/274) pacientu.

Combo 300 grupā, galvenā pētījuma 2. daļā PPES novēroja 3,9% (10/257) pacientu, un par 3. pakāpi ziņoja 0,4% (1/257) pacientu.

Apvienotajā enkorafeniba 300 populācijā par PPES tika ziņots 51,6% (112/217) pacientu. Vairums gadījumu bija viegli vai vidēji smagi: 1. pakāpes 12,4% (27/217) pacientu; 2. pakāpes 26,7% (58/217) pacientu un 3. pakāpes 12,4% (27/217) pacientu. PPES dēļ terapija tika izbeigta 4,1% (9/217) pacientu, un devas izlaišana vai pielāgošana bija nepieciešama 23,0% (50/217) pacientu.

Kolorektālais vēzis

Populācijā, kas tika ārstēta ar 300 mg enkorafenibu kombinācijā ar cetuksimabu, par PPES tika ziņots 5,1% (11/216) pacientu. Vairums PPES nevēlamo blakusparādību gadījumu bija 1. pakāpes 3,7% (8/216) pacientu. Par 2. pakāpes notikumiem ziņots 0,9% (2/216) pacientu, 3. pakāpes – 0,5% (1/216) pacientu. Devu izlaišana, pielāgošana vai ārstēšanas izbeigšana nebija nepieciešama.

Aknes veida dermatīts

Melanoma

Par aknes veida dermatītu tika ziņots, ja enkorafenibu lietoja kombinācijā ar binimetinibu (skatīt binimetiniba zāļu apraksta 4.8. apakšpunktu).

Kolorektālais vēzis

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar 300 mg enkorafenibu kombinācijā ar cetuksimabu, aknes veida dermatīts radās 33,3% (72/216) pacientu un vairumā gadījumu bija 1. pakāpes (25,5% (55/216) pacientu) vai 2. pakāpes (6,9% (15/216) pacientu). Par devas samazināšanu vai izlaišanu ziņots 2,3% (5/216) pacientu. Netika ziņots par ārstēšanas izbeigšanu. Aknes veida dermatīts parasti bija atgriezenisks.

Fotosensitivitāte

Melanoma

Apvienotajā Combo 450 populācijā fotosensitivitāte tika novērota 4,0% (11/274) pacientu. Vairumā gadījumu tā bija 1. vai 2. pakāpes, bet 3. pakāpes gadījumi tika ziņoti 0,4% (1/274) pacientu. Nevienā gadījumā terapija netika izbeigta. Devas izlaišana vai pielāgošana bija nepieciešama 0,4% (1/274) pacientu.

Apvienotajā enkorafeniba 300 populācijā par fotosensitivitāti tika ziņots 4,1% (9/217) pacientu. Visi gadījumi bija 1. vai 2. pakāpes. Nevienā gadījumā terapijas izbeigšana un devas izlaišana vai pielāgošana nebija nepieciešama.

Sejas parēze

Melanoma

Apvienotajā Combo 450 populācijā sejas parēze radās 0,7% (2/274) pacientu, tai skaitā 3. pakāpes gadījumi tika ziņoti 0,4% (1/274) pacientu. Gadījumi bija atgriezeniski, un nevienā gadījumā terapija netika izbeigta. Devas izlaišana vai pielāgošana tika ziņota 0,4% (1/274) pacientu.

Apvienotajā enkorafeniba 300 populācijā sejas parēze tika novērota 7,4% (16/217) pacientu. Vairums gadījumu bija viegli vai vidēji smagi: 1. pakāpes 2,3% (5/217); 2. pakāpes 3,7% (8/217) un 3. pakāpes 1,4% (3/217). Laika mediāna līdz pirmreizējai sejas parēzes attīstībai bija 0,3 mēneši (diapazons no 0,1 līdz 12,1 mēnesim). Kopumā sejas parēze bija atgriezeniska, un 0,9% (2/217) gadījumu bija cēlonis terapijas izbeigšanai. Devas izlaišana vai pielāgošana tika ziņota 3,7% (8/217) pacientu. Par simptomātisku ārstēšanu, tai skaitā ar kortikosteroīdiem, tika ziņots 5,1% (11/217) pacientu.

Kreatīnkināzes (CK) līmeņa paaugstināšanās un rabdomiolīze

CK līmeņa paaugstināšanās un rabdomiolīze radās, ja enkorafenibu lietoja kombinācijā ar binimetinibu melanomas pacientiem (skatīt binimetiniba zāļu apraksta 4.8. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Melanoma

Apvienotajā Combo 450 populācijā vieglu, galvenokārt 1. pakāpes, asimptomātisku kreatīnīna līmeņa paaugstināšanos asinīs novēroja 6,2% (17/274) pacientu, kuri tika ārstēti ar Combo 450 mg. Kreatīnīna līmeņa 3. vai 4. pakāpes paaugstināšanās sastopamība bija 0,7% (2/274). Par nieru darbības traucējumiem, tai skaitā akūtu nieru bojājumu un nieru mazspēju, tika ziņoti 3,3% (9/274) pacientu, kuri tika ārstēti ar enkorafenibu un binimetinibu, un 3. vai 4. pakāpes notikumus novēroja 2,2% (6/274) pacientu. Nieru mazspēja galvenokārt bija atgriezeniska, uz laiku pārtraucot terapiju, nodrošinot rehidratāciju un veicot citus vispārējus atbalstošus pasākumus.

Kolorektālais vēzis

Par kreatinīna līmeņa paaugstināšanos asinīs tika ziņots 2,8% (6/216) pacientu, kuri tika ārstēti ar 300 mg enkorafenibu kombinācijā ar cetuksimabu. Visi gadījumi bija viegli, izņemot vienu 4. pakāpes gadījumu. Nieru mazspējas gadījumi bija 3. vai 4. pakāpes, un tika ziņoti kā akūts nieru bojājums 1,9% (4/216) pacientu un nieru mazspēja 0,5% (1/216) pacientu.

Izmaiņas aknu funkcijas laboratoriskajos rādītājos

Melanoma

Tālāk norādīti apvienotajā Combo 450 populācijā ziņoto aknu funkcijas laboratorisko rādītāju izmaiņu sastopamība.

- Paaugstināts transamināžu līmenis: kopā 15,7% (43/274) — 3.–4. pakāpe: 5,5 % (15/274).
- Paaugstināts GGT līmenis: kopā 14,6 % (40/274) — 3.–4. pakāpe: 8,4 % (23/274).

Pētījuma CMEK162B2301 2. daļā, apvienotajā Combo 300 grupā aknu funkcijas laboratorisko rādītāju izmaiņu sastopamība bija:

- paaugstināts transamināžu līmenis: kopā 13,2% (34/257) — 3.–4. pakāpe: 5,4 % (14/257);
- paaugstināts GGT līmenis: kopā 14,0 % (36/257) — 3.–4. pakāpe: 4,7 % (12/257).

Kolorektālais vēzis

Paaugstināta transamināžu līmeņa sastopamība pacientiem, kurus ārstēja ar 300 mg enkorafenibu kombinācijā ar cetuksimabu, bija 8,8% (19/216) pacientu, un 3.-4. pakāpes notikumus novēroja 1,4% (3/216) pacientu.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Melanoma

Apvienotajā Combo 450 populācijā caureja tika novērota 38% (104/274) pacientu, un tā bija 3.–4. pakāpes 3,3% (9/274) pacientu. Caurejas dēļ ārstēšana tika izbeigta 0,4% pacientu, un devas izlaišana vai pielāgošana bija nepieciešama 4,4% pacientu.

Aizcietējums radās 24,1% (66/274) pacientu, un tie bija 1. vai 2. pakāpes. Par sāpēm vēderā tika ziņots 27,4% (75/274) pacientu, un tās bija 3. pakāpes 2,6% (7/274) pacientu. Slikta dūša radās 41,6% (114/274) pacientu, un tā bija 3. vai 4. pakāpes 2,6% (7/274) pacientu. Vemšana radās 28,1% (77/274) pacientu, un tā bija 3. vai 4. pakāpes 2,2% (6/274) pacientu.

Pētījuma CMEK162B2301 2. daļā Combo 300 grupā sliktu dūšu novēroja 27,2% (70/257) pacientu, un tā bija 3. pakāpes 1,6% (4/257) pacientu. Vemšana radās 15,2 % (39/257) pacientu, un tā bija 3. pakāpes 0,4 % (1/257) pacientu. Caureja radās 28,4% (73/257) pacientu, un tā bija 3. pakāpes 1,6% (4/257) pacientu.

Kolorektālais vēzis

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar 300 mg enkorafenibu kombinācijā ar cetuksimabu, caureja tika novērota 38,4% (83/216) pacientu, un tā bija 3.-4. pakāpes 2,8% (6/216) pacientu. Caurejas dēļ ārstēšana tika izbeigta 0,5 % (1/216) pacientu, un devas izlaišana vai pielāgošana bija nepieciešama 3,7% (8/216) pacientu.

Par sāpēm vēderā tika ziņots 36,6% (79/216) pacientu, un tās bija 3. pakāpes 5,1% (11/216) pacientu. Slikta dūša radās 38,0% (82/216) pacientu, un tā bija 3. pakāpes 0,5% (1/216) pacientu. Vemšana radās 27,3% (59/216) pacientu, un tā bija 3. pakāpes 1,4% (3/216) pacientu. Aizcietējums radās 18,1% (39/216) pacientu, un tie bija 1. vai 2. pakāpes.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi parasti tika ārstēti ar standarta terapiju.

Anēmija

Melanoma

Apvienotajā Combo 450 populācijā par anēmiju ziņoja 19,7% (54/274) pacientu, un tā bija 3. vai 4. pakāpes 4,7% (13/274) pacientu. Anēmijas dēļ terapija netika izbeigta nevienam pacientam, 1,5% (4/274) pacientu bija nepieciešama devas izlaišana vai pielāgošana.

Pētījuma CMEK162B2301 2. daļā Combo 300 grupā anēmiju novēroja 9,7% (25/257) pacientu, un tā bija 3.-4. pakāpes 2,7% (7/257) pacientu.

Galvassāpes

Melanoma

Apvienotajā Combo 450 populācijā galvassāpes radās 21,5% (59/274) pacientu, un tā bija 3. pakāpes 1,5% (4/274) pacientu.

Pētījuma CMEK162B2301 2. daļā Combo 300 grupā par galvassāpēm ziņoja 12,1% (31/257) pacientu, un tās bija 3. pakāpes 0,4% (1/257) pacientu.

Kolorektālais vēzis

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar 300 mg enkorafenibu kombinācijā ar cetuksimabu, galvassāpes radās 20,4% (44/216) pacientu, un tās bija 1. vai 2. pakāpes.

Nogurums

Melanoma

Apvienotajā Combo 450 populācijā nogurums bija 43,8% (129/274) pacientu, turklāt tas bija 3. pakāpes 2,9% (8/274) pacientu.

Pētījuma CMEK162B2301 2. daļā Combo 300 grupā nogurumu novēroja 33,5% (86/257) pacientu, un tas bija 3.-4. pakāpes 1,6% (7/257) pacientu.

Kolorektālais vēzis

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar 300 mg enkorafenibu kombinācijā ar cetuksimabu, par nogurumu tika ziņots 56,9% (123/216) pacientu, un tas bija 3. pakāpes 7,9% (17/216) pacientu.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Melanoma

No pacientiem, kuri tika ārstēti ar Combo 450 (n=274), 194 pacienti (70,8%) bija jaunāki par 65 gadiem, 65 pacienti (23,7%) bija 65–74 gadus veci, 15 pacienti (5,5%) bija vecāki par 75 gadiem. Vispārīgas drošuma vai efektivitātes atšķirības gados vecākiem pacientiem (≥ 65) un jaunākiem pacientiem nenovēroja. ≥ 65 gadus veciem pacientiem nenovēroja nevēlamās blakusparādības biežāk kā jaunākiem pacientiem.

Kolorektālais vēzis

No pacientiem, kuri tika ārstēti ar 300 mg enkorafenibu kombinācijā ar cetuksimabu (n = 216), 134 pacienti (62%) bija jaunāki par 65 gadiem, 62 pacienti (28,7%) bija 65–74 gadus veci, 20 pacienti (9,3%) bija ≥ 75 gadus veci. Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ar lielāku sastopamību ≥ 65 gadus veciem pacientiem, salīdzinot ar < 65 gadus veciem pacientiem, bija vemšana, sāpes ekstremitātēs un reibonis.

Gan melanomas, gan kolorektālā vēža populācijās sakarā ar ļoti nelielu pacientu skaitu, kas ārstēti ≥ 75 gadu vecu pacientu apakšgrupā, nevarēja novērtēt atšķirības nevēlamo blakusparādību sastopamībā salīdzinājumā ar < 75 gadus veciem pacientiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9 Pārdozēšana

Simptomi

Lietojot enkorafeniba devas no 600 līdz 800 mg vienu reizi dienā, 3 no 14 pacientiem tika novēroti nieru darbības traucējumi (3. pakāpes hiperkreatinēmija). Lielākā nozīmētā deva bija dozēšanas kļūda vienam pacientam, kas lietoja enkorafenibu 600 mg devā divas reizes dienā vienu dienu (kopējā deva 1200 mg). Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņoja šis pacients, bija 1. pakāpes slikta dūša, vemšana un neskaidra redze, un visi šie simptomi ar laiku izzuda.

Ārstēšana

Pārdozēšanas gadījumiem nav īpašas terapijas.

Tā kā enkorafenibs vidēji spēcīgi saistās ar plazmas olbaltumvielām, ļoti iespējams, ka hemodialīze būs neefektīva enkorafeniba pārdozēšanas terapijā. Enkorafenibam nav zināma antidota. Pārdozēšanas gadījumā jāpārtrauc enkorafeniba lietošana un jākontrolē nieru darbība un nevēlamās blakusparādības. Pēc vajadzības jānodrošina simptomātiska terapija un atbalstoša aprūpe.

5. FARMAKOĻĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATK kods L01EC03

Darbības mehānisms

Enkorafenibs ir spēcīgs un augsti selektīvs ar ATP konkurējošs mazo molekulu RAF kināzes inhibitors. Puse enkorafeniba maksimālās inhibitorās koncentrācijas (IC_{50}) pret BRAF V600E, BRAF un CRAF enzīmiem tika noteikta attiecīgi 0,35, 0,47 un 0,30 nM. Enkorafeniba disociācijas pusperiods bija > 30 stundas, un tas izraisīja pagarinātu pERK inhibīciju. Enkorafenibs nomāc RAF/MEK/ERK ceļu audzēja šūnās, eksperimentējot vairākas BRAF kināzes mutācijas formas (V600, D un K). Īpaši enkorafenibs inhibīvē *in vitro* un *in vivo* BRAF V600E, D un K mutācijas melanomas šūnu augšanu un BRAF V600E mutācijas kolorektālā vēža šūnu augšanu. Enkorafenibs neinhibēja RAF/MEK/ERK signālu pārvadi šūnās, kas ekspresē savvaļas veida BRAF.

Kombinācija ar binimetinibu

Gan enkorafenibs, gan binimetinibs (MEK inhibitors, skatīt binimetiniba zāļu apraksta

5.1. apakšpunktu) inhibē MAPK ceļu, kas nodrošina augstāku pretaudzēju aktivitāti.

Turklāt enkorafeniba un binimetiniba kombinācija novērš rezistences rašanos BRAF V600E mutācijas cilvēku melanomas ksenotransplantātos *in vivo*.

Kombinācija ar cetuksimabu

Viens no galvenajiem BRAF mutācijas CRC rezistences mehānismiem pret RAF inhibitoriem tika noteikts kā EGFR reaktivēšana ar apejoša signāla transdukciju caur BRAF. BRAF inhibitora, piemēram, enkorafeniba un uz EGFR mērķēta līdzekļa, piemēram, cetuksimaba kombinācija uzrādīja pretaudzēja efektivitāti neklīniskajos modeļos.

Klīniskā efektivitāte un drošums

BRAF V600 mutācijas nerezecējama vai metastātiska melanoma

Enkorafeniba un binimetiniba kombinācijas drošums un efektivitāte tika izvērtēti divu daļu III fāzes, randomizētā (1:1:1), aktīvi kontrolētā, atklātā, daudzcentru pētījumā pacientiem ar nerezecējamu vai metastātisku BRAF V600 E vai K mutācijas melanomu (pētījums CMEK162B2301), kas noteikta, izmantojot BRAF analīzi. Pacientiem bija histoloģiski apstiprināta ādas vai nezināmas lokalizācijas primārā melanoma, bet pacienti ar uveālu vai gļotādas melanomu bija izslēgti no pētījuma. Pacientiem bija atļauts saņemt iepriekšēju adjuvantu terapiju un vienu iepriekšējas izvēles imūnterapiju nerezecējamai lokāli progresējošai vai metastātiskai slimībai. Iepriekšēja ārstēšana ar BRAF/MEK inhibitoriem nebija atļauta.

Pētījums CMEK162B2301, 1. daļa

Pētījuma 1. daļā pacienti bija randomizēti, lai saņemtu enkorafenibu 450 mg iekšķīgi katru dienu un binimetinibu 45 mg iekšķīgi divas reizes dienā (Combo 450, n = 192), enkorafenibu 300 mg iekšķīgi katru dienu (Enco 300, n = 194) vai vemurafenibu 960 mg iekšķīgi divas reizes dienā (turpmāk tekstā — Vem, n = 191). Terapiju turpināja līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Randomizācija tika stratificēta pēc stadijas (IIIB, IIIC, IVM1a vai IVM1b pret IVM1c) atbilstoši Amerikas Apvienotās vēža komitejas (*American Joint Committee on Cancer* — AJCC) klasifikācijai un funkcionālā stāvokļa (0, salīdzinot ar 1) atbilstoši Austrumu Sadarbības onkoloģijas grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group* — ECOG) klasifikācijai, kā arī pēc iepriekšējas imūnterapijas nerezecējamai vai metastātiskai slimībai (jā vai nē).

Primārais efektivitātes rezultāta mērījums bija dzīvildzes bez slimības progresēšanas (PFS – *progression-free survival*) rādītājs Combo 450 salīdzinājumā ar vemurafenibu, atbilstoši maskētas neatkarīga pārskata komitejas (BIRC) novērtējumam. PFS atbilstoši pētnieku novērtējumam (pētnieka novērtējums) bija atbalstoša analīze. Papildu sekundārais mērķa kritērijs ietvēra Combo 450 PFS salīdzinājumā ar Enco 300. Citi sekundārie Combo 450 un vemurafenibu vai Enco 300 efektivitātes salīdzinājumi ietvēra kopējās dzīvildzes rādītāju (OS – *overall survival*), objektīvās atbildes reakcijas rādītāju (ORR – *objective response rate*), atbildes reakcijas ilgumu (DoR – *duration of response*) un slimības kontroles rādītāju (DCR – *disease control rate*) atbilstoši BIRC un pētnieku novērtējumam.

Pacientu vecuma mediāna bija 56 gadi (diapazons: 20–89), 58% bija vīrieši, 90% bija baltās rases pārstāvji, 72% pacientu sākotnējās ECOG funkcionālais stāvoklis bija 0. Vairumam pacientu bija metastātiska slimība (95%) un IVM1c stadija (64%); 27% pacientu bija sākotnēji paaugstināts seruma laktāta dehidrogenāzes (LHD) līmenis, bet 45% pacientu bija vismaz 3 orgāni, kuros sākotnēji konstatēts audzējs, 3,5% bija metastāzes smadzenēs. 27 pacienti (5%) bija iepriekš lietojuši kontrolpunkta inhibitorus (anti PD1/PDL1 vai ipilimumabu) (8 pacienti Combo 450 grupā (4%), 7 pacienti vemurafeniba grupā (4%), 12 pacienti Enco 300 grupā (6%)), tai skaitā 22 pacienti ar metastātisku slimību (6 pacienti Combo 450 grupā; 5 pacienti vemurafeniba grupā; 11 pacienti Enco 300 grupā) un 5 pacienti ar adjuvantu terapiju (2 pacienti Combo 450 grupā; 2 pacienti vemurafeniba grupā; 1 pacients Enco 300 grupā).

Iedarbības ilguma mediāna bija 11,7 mēneši pacientiem, kuri tika ārstēti ar Combo 450, 7,1 mēnesis pacientiem, kuri tika ārstēti ar Enco 300, un 6,2 mēneši pacientiem, kuri tika ārstēti ar vemurafenibu. Relatīvās devas intensitātes (RDI – *relative dose intensity*) mediāna Combo 450 bija 100% enkorafenibam un 99,6% binimetinibam; RDI mediāna Enco 300 bija 86,2% un 94,5% vemurafenibam.

Pētījuma CMEK162B2301 1. daļā pierādīja statistiski nozīmīgu PFS uzlabošanos pacientiem, kuri tika ārstēti ar Combo 450, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar vemurafenibu. 6. tabulā un 1. attēlā ir apkopoti PFS un citi efektivitātes rezultāti, pamatojoties uz datu centrālo pārskatu, ko veica maskēta neatkarīga radioloģijas komiteja.

Efektivitātes rezultāti, pamatojoties uz pētnieka novērtējumu, atbilda neatkarīgajam centrālajam novērtējumam. Nestratificētas apakšgrupu analīzes parādīja punktu novērtējumus par labu Combo 450, tai skaitā attiecībā uz LDH sākotnējo rādītāju, ECOG funkcionālo stāvokli un AJCC stadiju.

6. tabula. Pētījums CMEK162B2301, 1. daļa: dzīvildzes bez slimības progresēšanas un apstiprinātās kopējās atbildes reakcijas rezultāti (neatkarīgs centrālais pārskats)

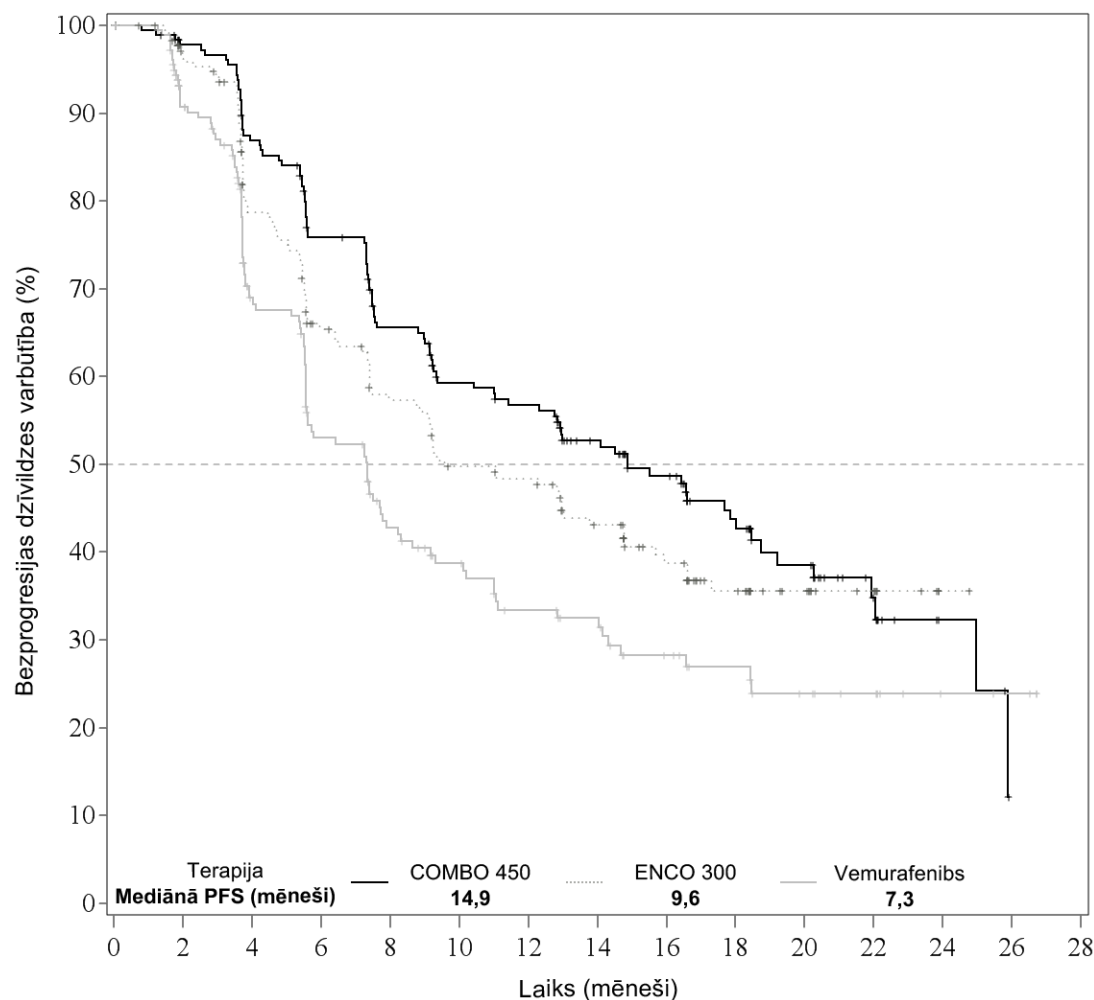
	Enkorafenibs + binimetinibs N = 192 (Combo 450)	Enkorafenibs N = 194 (Enco 300)	Vemurafenibs N = 191 (Vem)
Datu apkopošanas datums: 2016. gada 19. maijs			
PFS (primārā analīze)			
Notikumu skaits (progresējoša slimība) (PS)) (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Mediāna, mēneši (95% TI)	14,9 (11,0; 18,5)	9,6 (7,5; 14,8)	7,3 (5,6; 8,2)
RA ^a (95% TI) (salīdzinot ar Vem) p vērtība (stratificētais log-rank tests) ^b	0,54 (0,41; 0,71) <0,001		
RA ^a (95% TI) (salīdzinot ar Vem) Nominālā p vērtība		0,68 (0,52; 0,90) 0,007	
RA ^a (95% TI) (salīdzinot ar Enco 300) P vērtība (stratificētais log-rank tests) ^b	0,75 (0,56; 1,00) 0,051		
Apstiprinātās kopējās atbildes reakcijas			
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs, n (%) (95% TI)	121 (63,0) (55,8; 69,9)	98 (50,5) (43,3; 57,8)	77 (40,3) (33,3; 47,6)
CR, n (%)	15 (7,8)	10 (5,2)	11 (5,8)
PR, n (%)	106 (55,2)	88 (45,4)	66 (34,6)
SD, n (%)	46 (24,0)	53 (27,3)	73 (38,2)
DCR, n (%) (95% TI)	177 (92,2) (87,4; 95,6)	163 (84,0) (78,1; 88,9)	156 (81,7) (75,4; 86,9)
Atbildes reakcijas ilgums			
Mediāna, mēneši (95% TI)	16,6 (12,2; 20,4)	14,9 (11,1; NN)	12,3 (6,9; 16,9)
Atjauninātā analīze, datu apkopošanas datums: 2017. gada 7. novembris			
PFS			
Notikumu skaits (%) (progresējoša slimība) (%)	113 (58,9)	112 (57,7)	118 (61,8)
Mediāna, mēneši (95 % TI)	14,9 (11,0; 20,2)	9,6 (7,4; 14,8)	7,3 (5,6; 7,9)
RA ^a (95 % TI) (salīdzinot ar Vem) Nominālā p vērtība	0,51 (0,39; 0,67) <0,001		
RA ^a (95 % TI) (salīdzinot ar Vem) Nominālā p vērtība		0,68 (0,52; 0,88) 0,0038	
RA ^a (95 % TI) (salīdzinot ar Enco 300) Nominālā p vērtība	0,77 (0,59, 1,00) 0,0498		

TI = ticamības intervāls; CR = *Complete Response* (pilnīga atbildes reakcija); DCR = *Disease Control Rate* (slimības kontroles rādītājs) (CR+PR+SD+ne-CR/ne-PD; ne-CR/ne-PD attiecas tikai uz pacientiem bez mērķa bojājuma, kuri nesasniedza CR vai kuriem ir PD); RA = riska attiecība; NN = nav novērtējams; PFS = dzīvildze bez slimības progresēšanas; PR = *Partial response* (daļēja atbildes reakcija); SD=*stable disease* (stabila slimība). Vem = vemurafenibs.

^a Riska attiecība, pamatojoties uz stratificētu Koksas proporcionālā riska modeli.

^b Log-rank p vērtība (divpusēja).

1. attēls. Pētījums CMEK162B2301, 1. daļa: dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplan-Meijera liknes pēc neatkarīga centrālā pārskata (datu apkopošanas datums: 2016. gada 19. maijs)



Riskam pakļautie
pacienti

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

Pētījuma CMEK162B2301 1. daļas OS starpposma analīze (datu apkopošanas datums: 2017. gada 7. novembris) parādīja statistiski nozīmīgu OS uzlabošanu Combo 450 grupā, salīdzinājumā ar vemurafeniba grupu (skatīt 7. tabulu un 2. attēlu).

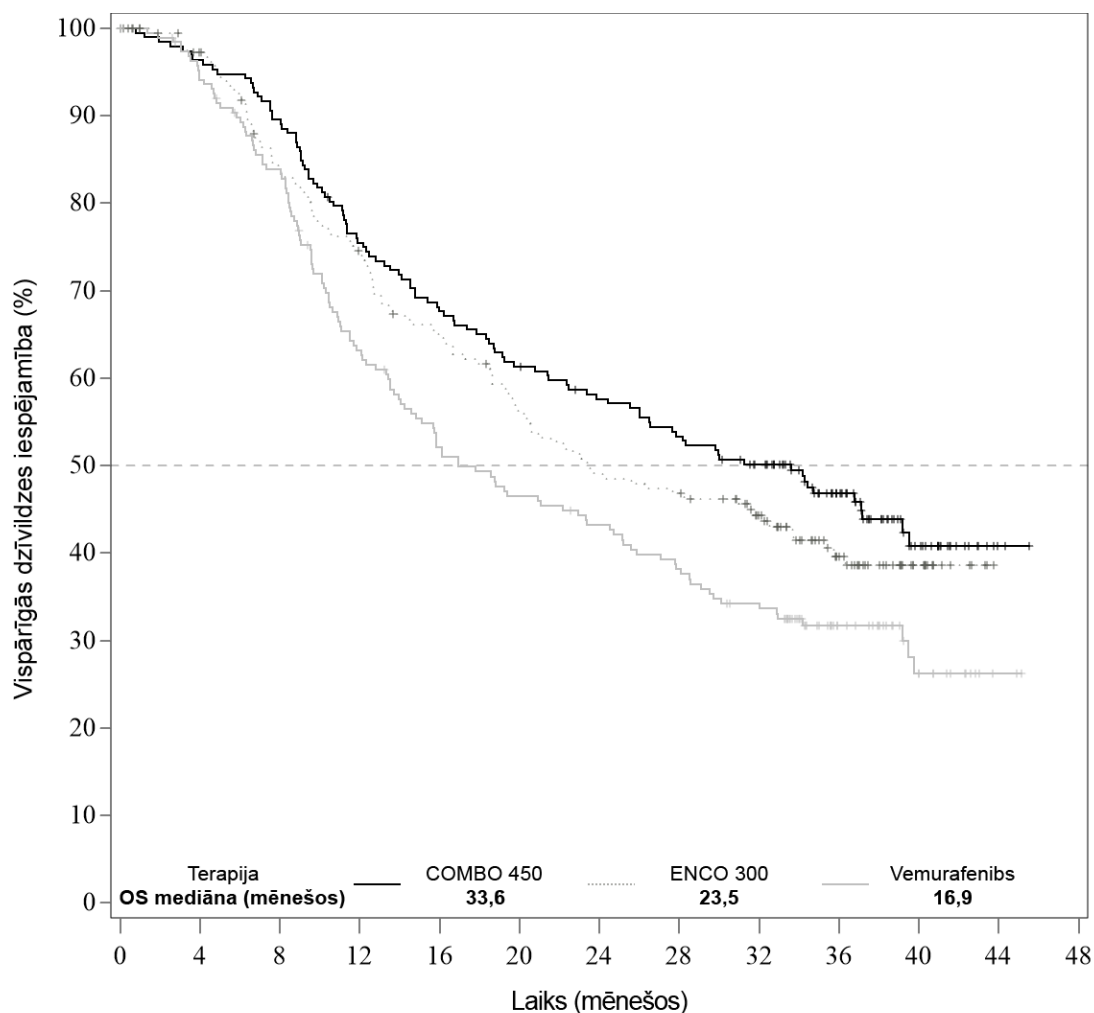
Katrā terapijas grupā līdzīgs pacientu īpatsvars saņēma secīgu ārstēšanu ar kontrolpunktu inhibitoriem, galvenokārt pembrolizumabu, nivolumabu un ipilimumabu (34,4% Combo 450 grupā, 36,1% enkorafeniba grupā, 39,8% vemurafeniba grupā).

7.tabula. Pētījums CMEK162B2301, 1. daļa: kopējās dzīvildzes starpposma analīzes rezultāti (datu apkopošanas datums: 2017. gada 7. novembris)

	Enkorafenibs + binimetinibs N = 192 (Combo 450)	Enkorafenibs N = 194 (Enco 300)	Vemurafenibs N = 191 (Vem)
OS			
Notikumu skaits (%)	105 (54,7)	106 (54,6)	127 (66,5)

	Enkorafenibs + binimetinibs N = 192 (Combo 450)	Enkorafenibs N = 194 (Enco 300)	Vemurafenibs N = 191 (Vem)
Mediāna, mēneši (95% TI)	33,6 (24,4; 39,2)	23,5 (19,6; 33,6)	16,9 (14,0; 24,5)
Dzīvildze 12 mēnešos (95% TI)	75,5% (68,8; 81,0)	74,6% (67,6; 80,3)	63,1% (55,7; 69,6)
Dzīvildze 24 mēnešos (95% TI)	57,6% (50,3; 64,3)	41,1% (41,5; 56,2)	43,2% (35,9; 50,2)
RA (95% TI) (salīdzinot ar Vem) p vērtība (stratificētais log-rank tests)	0,61 (0,47; 0,79) < 0,0001		
RA (95% TI) (salīdzinot ar Enco 300) p vērtība (stratificētais log-rank tests)	0,81 (0,61; 1,06) 0,061		

2. attēls. Pētījums CMEK162B2301, 1. daļa: starpposma analīzes kopējās dzīvildzes Kaplan-Meijera līknes (datu apkopošanas datums: 2017. gada 7. novembris)



Pacienta stāvoklis riskants

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

Dzīves kvalitāte (QoL) (datu apkopošanas datums: 2016. gada 19. maijs)

Lai novērtētu pacientu ziņotos rezultātus (*Patient reported outcomes — PRO*) attiecībā uz ar veselību saistīto dzīves kvalitāti, funkcionēšanu, melanomas simptomiem un ar ārstēšanu saistītām nevēlamām

blakusparādībām, tika izmantots Vēža (melanomas) terapijas funkcionālais novērtējums (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma* — FACT-M), Eiropas Vēža izpētes un ārstēšanas organizācijas pamata dzīves kvalitātes aptaujas anketa (EORTC QLQ-C30) un EuroQoL 5 dimensiju un 5 līmeņu (EQ-5D-5L) instruments. Pacientiem, kuri tika ārstēti ar Combo 450, salīdzinot ar citām terapijas grupām, ievērojami vēlāk konstatēja 10% galīgo pasliktināšanos FACT-M un EORTC QLQ-C30 aptauju rezultātos. Laika mediāna līdz 10% galīgās pasliktināšanās FACT-M punktu skaitā Combo 450 grupā netika sasniegta un tā bija 22,1 mēnesis (95% TI 15,2, NN) vemurafeniba grupā ar atšķirības RA 0,46 (95% TI 0,29, 0,72). Analizējot laiku līdz galīgai 10% pasliktināšanai EORTC QLQ-C30 punktu skaitā, tika iegūti līdzīgi rezultāti.

Pacientiem, kuri saņēma Combo 450, visu vizīšu laikā bija nemainīgs rezultāts vai neliela EQ-5D-5L indeksa punktu skaita vidējo izmaiņu uzlabošanās, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, kamēr pacientiem, kuri saņēma vemurafenību vai enkorafenību bija rezultātu pasliktināšanos visu vizīšu laikā (atšķirības bija statistiski nozīmīgi). Līdzīgu tendenci novēroja, izvērtējot izmaiņas laika gaitā EORTC QLQ-C30 un FACT-M aptauju punktu skaitā visās vizītēs.

Pētījums CMEK162B2301, 2. daļa

Pētījuma CMEK162B2301 2. daļa tika plānota, lai novērtētu binimetiniba nozīmi enkorafeniba un binimetiniba kombinācijā.

PFS rezultāti, lietojot enkorafeniba 300 mg devu iekšķīgi vienu reizi dienā kombinācijā ar binimetiniba 45 mg devu iekšķīgi divas reizes dienā (Combo 300, n = 258), tika salīdzināti ar PFS Enco 300 (n = 280, tai skaitā 194 pacienti no 1. daļas un 86 pacienti no 2. daļas) rezultātiem. Iekļaušana 2. daļā tika sākta pēc visu 1. daļas pacientu randomizācijas.

Datu apkopošanas datumā, 2016. gada 9. novembrī, sākotnējie 2. daļas dati liecināja par binimetiniba nozīmi, uzlabojot PFS mediānu līdz 12,9 mēnešiem (95% TI: 10,1; 14,0) Combo 300 salīdzinājumā ar 9,2 mēnešiem (95% TI: 7,4; 11,0) Enco 300 (1. un 2. daļa) saskaņā ar neatkarīga centrālā pārskata datiem (BIRC). Līdzīgi rezultāti tika novēroti saskaņā ar pētnieka novērtējumu. Saskaņā ar BIRC apstiprinātais ORR bija 65,9% (95% TI: 59,8; 71,7) Combo 300 un 50,4% (95% TI: 44,3, 56,4) Enco 300 (1. un 2. daļa). DOR mediāna apstiprinātajām atbildes reakcijām saskaņā ar BIRC bija 12,7 mēneši [95% TI: 9,3, 15,1] Combo 300 un 12,9 mēneši [95% TI: 8,9, 15,5] Enco 300. Ārstēšanas ilguma mediāna Combo 300 bija ilgāka nekā Enco 300, attiecīgi 52,1 nedēļa un 31,5 nedēļas.

Sirds elektrofizioloģija

Apkopoto pētījumu drošuma analizē jaunu QTcF intervāla pagarināšanās > 500 ms sastopamība bija 0,7% (2/268) enkorafeniba 450 mg kombinācijas ar binimetinību grupā un 2,5% (5/203) enkorafeniba monoterapijas grupā. QTcF pagarināšanos par > 60 ms, salīdzinot ar rezultātu pirms ārstēšanas uzsākšanas, novēroja 4,9% (13/268) pacientu enkorafeniba kombinācijas ar binimetinību grupā un 3,4% (7/204) enkorafeniba monoterapijas grupā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

BRAF V600E mutācijas metastātisks kolorektālais vēzis – pētījums ARRAY-818-302

Enkorafenību kombinācija ar cetuksimabu novērtēja randomizētā, aktīvi kontrolētā, atklātā, daudzcentru pētījumā (ARRAY 818-302 BEACON CRC). Dalības kritērijiem atbilstošiem pacientiem bija jābūt BRAF V600E mutācijas metastātiskam kolorektālam vēzim, kas bija progresējis pēc 1 vai 2 iepriekšējiem ārstēšanas kursiem. Pētījumā iekļautie pacienti bija tiesīgi saņemt cetuksimabu saskaņā ar vietēji apstiprinātu formulāru attiecībā uz audzēja RAS statusu. RAF inhibitoru, MEK inhibitoru vai EGFR inhibitoru iepriekšēja lietošana bija aizliegta. Randomizācija tika stratificēta pēc funkcionālā stāvokļa atbilstoši Austrumu Sadarbības onkoloģijas grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group* — ECOG) klasifikācijai, kā arī pēc iepriekšējas irinotekāna lietošanas un cetuksimaba avota.

Pavisam randomizēja (1:1:1) 665 pacientus, lai saņemtu enkorafenību 300 mg iekšķīgi katru dienu kombinācijā ar cetuksimabu, to lietojot saskaņā ar tā apstiprināto zāļu aprakstu (n = 220), vai enkorafenību 300 mg iekšķīgi katru dienu kombinācijā ar binimetinību 45 mg iekšķīgi divreiz dienā un cetuksimabu, to lietojot saskaņā ar tā apstiprināto zāļu (n = 224), vai kontroli (irinotekānu ar cetuksimabu vai irinotekānu/5-fluoruracilu/folīnskābi (FOLFIRI) ar cetuksimabu, n = 221). Terapiju turpināja līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Efektivitātes rezultāta mērījumi bija kopējās dzīvildzes rādītājs (OS) un kopējais atbildes reakcijas rādītājs (*overall response rate* — ORR) atbilstoši maskētas neatkarīgas centrālas pārskata komitejas (BIRC) novērtējumam, salīdzinot 300 mg enkorafenibu kombinācijā ar cetuksimabu ar kontroli. Citi efektivitātes mērījumi ir apkopoti tālāk 8. tabulā.

Pacientu vecuma mediāna bija 61 gads (diapazons: 26–91), 47 % bija vīrieši un 83% bija baltās rases pārstāvji. 50% pacientu sākotnējās ECOG funkcionālais stāvoklis bija 0, un 51% iepriekš saņēma irinotekānu. 46,8% pacientu bija vismaz 3 orgāni, kuros sākotnēji konstatēts audzējs. Iedarbības ilguma mediāna bija 3,2 mēneši pacientiem, kuri tika ārstēti ar enkorafenibu 300 mg kombinācijā ar cetuksimabu, un 1,4 mēneši pacientiem, kuri tika ārstēti ar irinotekānu/cetuksimabu vai FOLFIRI/cetuksimabu (kontroles grupa). Pacientiem, kuri tika ārstēti ar enkorafeniba 300 mg un cetuksimaba kombināciju, relatīvās devas intensitātes (RDI) mediāna bija 98% enkorafenibam un 93,5% cetuksimabam. Kontroles grupā RDI mediāna bija 85,4% cetuksimabam, 75,7% irinotekānam, un pacientu apakšgrupā, kuri saņēma foliņskābi un 5-FU, RDI mediāna bija attiecīgi 75,2% un 75%.

Enkorafenibs 300 mg kombinācijā ar cetuksimabu uzrādīja statistiski nozīmīgu OS, ORR un PFS uzlabošanu, salīdzinot ar kontroli. Efektivitātes rezultāti ir apkopoti tālāk 8. tabulā un 3. un 4. attēlā.

Efektivitātes rezultāti, pamatojoties uz pētnieka novērtējumu, atbilda neatkarīgajam centrālajam novērtējumam.

8. tabula. Pētījums ARRAY-818-302: efektivitātes rezultāti

	Enkorafenibs ar cetuksimabu	Irinotekāns ar cetuksimabu vai FOLFIRI ar cetuksimabu (kontrolē)
Datu apkopošanas datums: 2019. gada 11. februāris (primārā analīze)		
OS		
Pacientu skaits ^a	220	221
Notikumu skaits (%)	93 (42,3)	114 (51,6)
Mediāna, mēneši (95 % TI)	8,4 (7,5-11,0)	5,4 (4,8; 6,6)
RA (95 % TI) ^{b,c} (salīdzinot ar kontrolgrupu) p vērtība ^{b,c}	0,60 (0,41-0,88) 0,0002	
Novērošanas ilguma mediāna, mēneši (95% TI)	7,6 (6,4; 9,20)	7,2 (6,1; 8,1)
ORR (atbilstoši BIRC)		
Pacientu skaits ^e	113	107
ORR n (%) (95 % TI) ^f	23 (20,4) (13,4; 29,0)	2 (1,9) (0,2; 6,6)
p vērtība ^{b,d,g}	< 0,0001	
CR, n (%)	6 (5,3)	0
PR, n (%)	17 (15,0)	2 (1,9)
SD, n (%)	57 (50,4)	26 (24,3)
DCR, n (%) (95 % TI) ^f	84 (74,3) (65,3; 82,1)	33 (30,8) (22,3; 40,5)
PFS (atbilstoši BIRC)		
Pacientu skaits ^a	220	221
Notikumu skaits (%)	133 (60,5)	128 (57,9)
PFS mediāna, mēneši (95 % TI)	4,2 (3,7; 5,4)	1,5 (1,5; 1,7)
RA (95 % TI) ^{b,c} p vērtība ^{b,d}	0,40 (0,30; 0,55) < 0,0001	
Atjauninātā analīze, datu apkopošanas datums: 2019. gada 15. augusts		
OS		
Pacientu skaits ^a	220	221
Notikumu skaits (%)	128 (58,2)	157 (71,0)
Mediāna, mēneši (95% TI)	9,3 (8,0; 11,3)	5,9 (5,1; 7,1)

	Enkorafenibs ar cetuksimabu	Irinotekāns ar cetuksimabu vai FOLFIRI ar cetuksimabu (kontrolē)
RA (95% TI) ^b (salīdzinot ar kontrolgrupu) p vērtība ^{b,d,h}	0,61 (0,48; 0,77) < 0,0001	
Novērošanas ilguma mediāna, mēneši (95% CI)	12,3 (11,1; 14,1)	12,9 (10,9; 14,6)
ORR (atbilstoši BIRC)		
Pacientu skaits ^a	220	221
ORR n (%) (95 % TI) ^f	43 (19,5) (14,5; 25,4)	4 (1,8) (0,5; 4,6)
p vērtība ^{b,d,g,h}	< 0,0001	
CR, n (%)	7 (3,2)	0
PR, n (%)	36 (16,4)	4 (1,8)
SD, n (%)	117 (53,2)	59 (26,7)
DCR, n (%) (95 % TI) ^f	167 (75,9) (69,7; 81,4)	69 (31,2) (25,2; 37,8)
PFS (atbilstoši BIRC)		
Pacientu skaits ^a	220	221
Notikumu skaits (%)	167 (75,9)	147 (66,5)
PFS mediāna, mēneši (95 % TI)	4,3 (4,1; 5,5)	1,5 (1,5; 1,9)
RA (95% TI) ^b p vērtība ^{b,d,h}	0,44 (0,35; 0,55) < 0,0001	

TI = ticamības intervāls; CR = *Complete response* (pilnīga atbildes reakcija); RA = riska attiecība; ORR = *Overall response rate* (kopējais atbildes reakcijas rādītājs); OS = *Overall survival* (kopējā dzīvildze); PR = *Partial response* (daļēja atbildes reakcija); SD = *Stable disease* (stabila slimība), DCR: *Disease control rate* (slimības kontroles rādītājs) (CR+PR+SD+ne-CR/ne-PD; ne-CR/ne-PD attiecas tikai uz pacientiem bez neizmērojamām slimībām, kas nesasniedza CR vai kam ir PD).

^a Randomizēts, 3. fāze, pilnās analīzes kopa.

^b Stratificēts pēc ECOG PS, cetuksimaba avota un iepriekšējas irinotekāna lietošanas randomizācijas brīdī.

^c Atkārtots TI iegūts, izmantojot Lan DeMets O'Brien Fleming robežas, kas saistītas ar novēroto informācijas daļu starpanalizē

^d Vienpusēja.

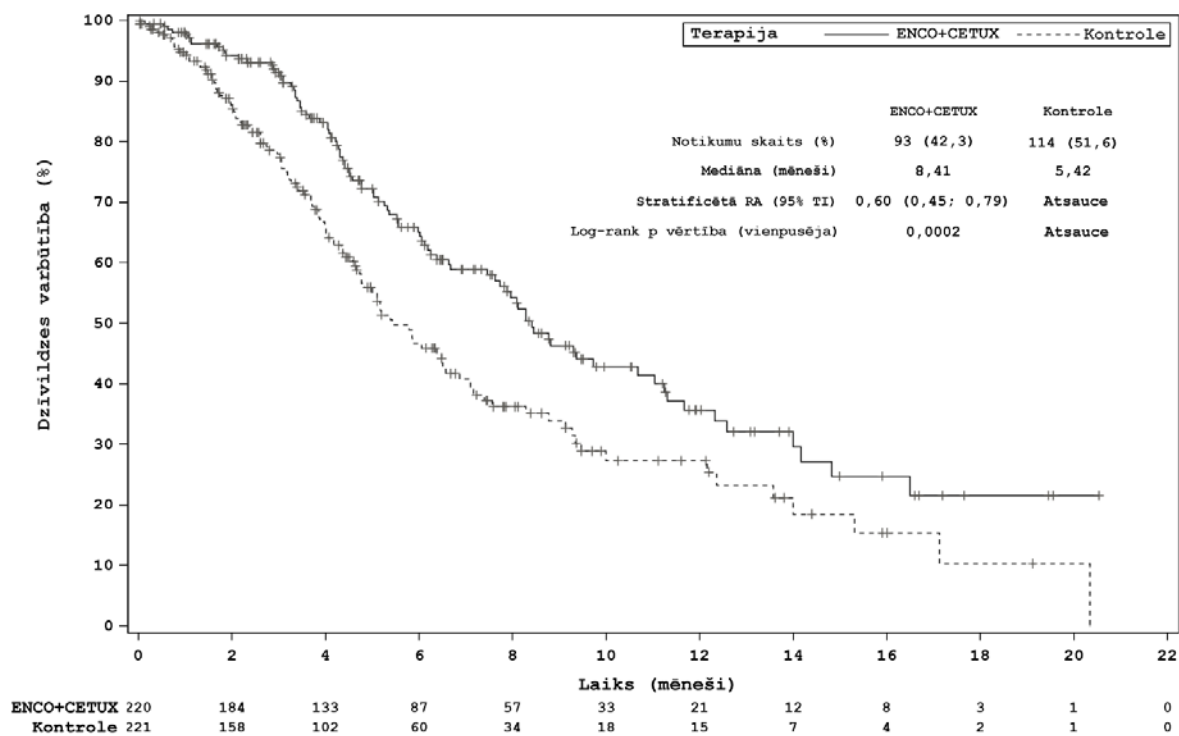
^e Starp pirmajiem 331 randomizētajiem pacientiem.

^f Klopera–Pirsona (*Clopper-Pearson*) metode.

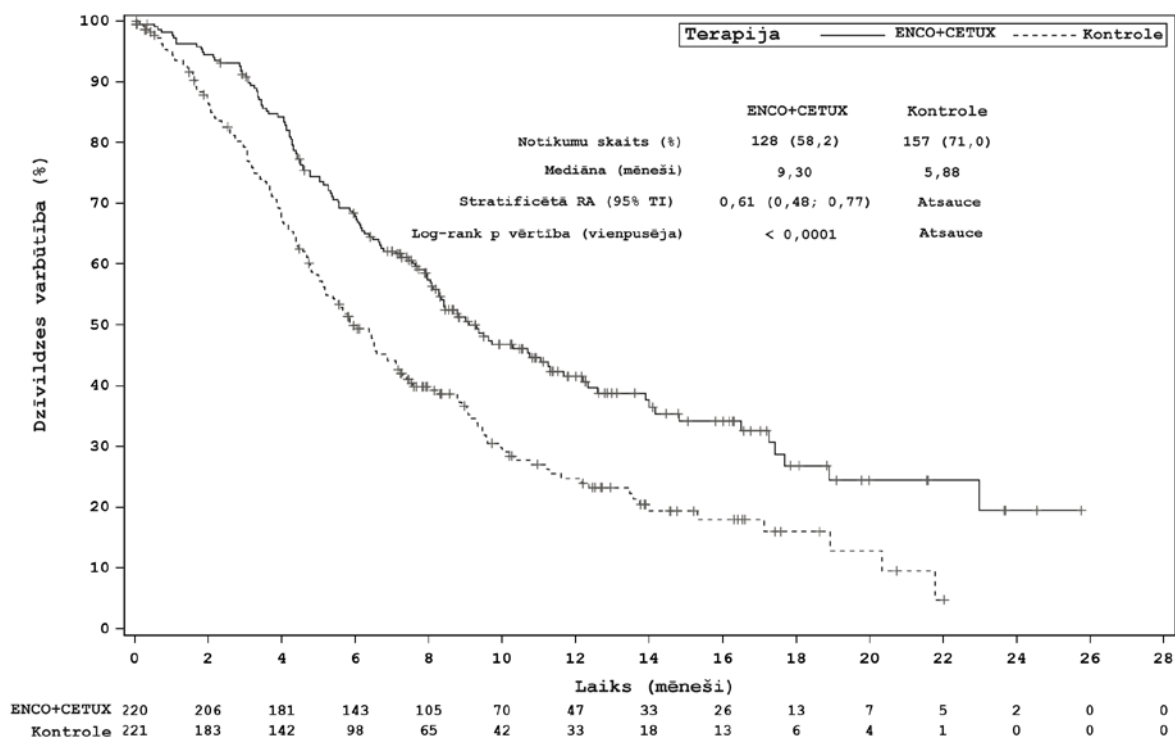
^g Kokreina–Menteļa–Henšela (*Cochran Mantel-Haenszel*) tests.

^h Nominālā p vērtība.

3. attēls. Pētījums ARRAY-818-302: kopējās dzīvildzes Kaplana-Meijera liknes (datu apkopošanas datums: 2019. gada 11. februāris)



4. attēls. Pētījums ARRAY-818-302: kopējās dzīvildzes Kaplana-Meijera liknes (datu apkopošanas datums: 2019. gada 15. augusts)



Sirds elektrofizioloģija

3. fāzes pētījuma (ARRAY-818-302) drošuma izvērtēšanā kolorektālā vēža indikācijai drošuma analīzē jauna QTcF intervāla pagarināšanās > 500 ms sastopamība bija 3,2% (7/216), un QTcF pagarināšanās par > 60 ms, salīdzinot ar rezultātu pirms ārstēšanas uzsākšanas, novēroja 8,8% (19/216) pacientu enkorafeniba kombinācijas ar cetuksimabu grupā (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par enkorafeniba lietošanu vienā vai vairākās melanomas pediatriskās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par enkorafenibu visās pediatriskās populācijas apakšgrupās kolorektālas karcinomas indikācijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Enkorafeniba farmakokinētiskās īpašības tika pētītas veseliem indivīdiem un pacientiem ar norobežotiem audzējiem, tai skaitā pacientiem ar progresējošu un nerezecējamu vai metastātisku ādas melanomu ar pozitīvu BRAF-V600E vai K mutāciju, un pieaugušiem pacientiem ar metastātisku kolorektālo vēzi ar BRAF V600E mutāciju. Pēc vienas vai vairāku devu lietošanas enkorafeniba farmakokinētika ir aptuveni lineāri atkarīga no devas. Pēc atkārtotas devu lietošanas vienu reizi dienā līdzsvara stāvoklis tika sasniegts 15 dienu laikā. Akumulācijas rādītājs aptuveni 0,5, visticamāk, ir saistīts ar CYP3A4 autoindukciju. AUC mainība starp dažādiem indivīdiem (CV%) ir diapazonā no 12,3% līdz 68,9%.

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas enkorafenibs strauji uzsūcas ar T_{max} mediānu no 1,5 līdz 2 stundām. Pēc vienas enkorafeniba 100 mg [^{14}C] devas iekšķīgas lietošanas veseliem indivīdiem vismaz 86% uzsūcas. Vienas enkorafeniba 100 mg devas lietošana kopā ar augsta tauku satura un kaloriju daudzuma maltīti samazināja C_{max} par 36%, kamēr AUC palika nemainīgs. Zāļu mijiedarbības pētījums veseliem indivīdiem liecināja, ka kuņģa pH mazinošu līdzekļu (rabeprazola) klātbūtne neizmainīja enkorafeniba iedarbības līmeni.

Izkliede

In vitro enkorafeniba saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām ir vidēja (86,1%). Pēc vienas enkorafeniba 100 mg devas [^{14}C] iekšķīgas lietošanas veseliem indivīdiem vidējā (SN) asins/plazmas koncentrācijas attiecība ir 0,58 (0,02) un enkorafeniba vidējais (CV%) šķietamais izklijes tilpums (V_z/F) ir 226 l (32,7%).

Biotransformācija

Pēc vienas enkorafeniba 100 mg [^{14}C] devas iekšķīgas lietošanas tika konstatēts, ka veseliem indivīdiem enkorafenibs galvenokārt izdalās metabolisma ceļā (aptuveni 88% no atklātās radioaktīvās devas). Galvenā enkorafeniba biotransformācijas reakcija bija N-dealkilācija. Citi nozīmīgi metabolisma ceļi ietver hidroksilāciju, karbamāta hidrolīzi, netiešo glikuronidāciju un glikozes konjugātu veidošanu.

Eliminācija

Pēc vienas enkorafeniba 100 mg [^{14}C] devas iekšķīgas lietošanas veseliem indivīdiem radioaktivitāte vienādā apmērā izdalījās gan fēcēs, gan urīnā (vidēji 47,2%). Urīnā 1,8% radioaktivitātes izdalījās enkorafeniba veidā. Enkorafeniba vidējais (CV%) šķietamais klīrens (CL/F) bija 27,9 l/h (9,15%). Enkorafeniba vidējais (diapazons) eliminācijas pusperiods ($T_{1/2}$) bija 6,32 h (no 3,74 līdz 8,09 h).

Zāļu mijiedarbība

Zāļu mijiedarbību starp enkorafenibu un cetuksimabu nenovēroja.

CYP enzīmu ietekme uz enkorafenibu

Enkorafenibu metabolizē CYP3A4, CYP2C19 un CYP2D6. *In vitro* tika prognozēts, ka CYP3A4 būs galvenais enzīms, kas veicina kopējo enkorafeniba oksīdu noārdīšanos cilvēka aknu mikrosomās (~83,3%), kuram sekos CYP2C19 un CYP2D6 (attiecīgi ~16,0% un 0,71%).

Spēcīga CYP3A4 induktora vienlaicīgas lietošanas ietekme uz enkorafeniba iedarbību nav pētīta attiecīgajā pētījumā. Atkārtota enkorafeniba 450 mg lietošana vienu reizi dienā un binimetiniba 45 mg lietošana divas reizes dienā melanomas pacientiem ar modafinilu, vidēji spēcīgu CYP3A4 induktoru, par 24% samazināja enkorafeniba AUC vērtību līdzsvara stāvoklī un par 20% – C_{max} vērtību, ja salīdzina ar vienu pašu enkorafenibu.

Enkorafeniba ietekme uz CYP substrātiem

In vitro eksperimenti liecina, ka enkorafenibs ir salīdzinoši spēcīgs atgriezenisks UGT1A1, CYP2B6, CYP2C9 un CYP3A4/5 inhibitors, kā arī no laika atkarīgs CYP3A4 inhibitors. Cilvēka primārajos hepatocītos enkorafenibs inducēja CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 un CYP3A4.

Atkārtota enkorafeniba 450 mg lietošana vienu reizi dienā un binimetiniba 45 mg lietošana divas reizes dienā melanomas pacientiem ar CYP marķiersubstrāta kokteiļa atsevišķu devu par 82% samazināja midazolama 2 mg (CYP3A4 substrāts) AUC vērtību un par 74% – C_{max} vērtību. Tas par 17% samazināja omeprazola 20 mg (CYP2C19 substrāts) AUC vērtību un nemainīja C_{max} vērtību, bet par 27% palielināja kofeīna 50 mg (CYP1A2 substrāts) AUC vērtību un par 13% – C_{max} vērtību. Tas par 28% samazināja losartāna metabolīta E3174 attiecību līdz losartāna (CYP2C9 substrāta) koncentrācijām urīnā un nemainīja dekstrometorfāna metabolīta (dekstrorfāna) attiecību uz dekstrometorfāna (CYP2D6 substrāta) koncentrācijām urīnā. Šie rezultāti norāda uz spēcīgu CYP3A4 indukciju, mērenu CYP1A2 inhibīciju un neietekmē CYP2C19 substrātu farmakokinētiku. Ņemot vērā urīna analīžu datus, par CYP2C9 un CYP2D6 inhibējošo potenciālu pilnībā nevar spriest. Nav pieejami dati par vājiem CYP2D6 metabolizētājiem.

Viena enkorafeniba 450 mg un binimetiniba 45 mg deva par ≤ 25% samazināja bupropiona 75 mg (CYP2B6 substrāts) AUC un C_{max} vērtību. Atkārtotas enkorafeniba 450 mg devas lietošana vienu reizi dienā un atkārtota binimetiniba 45 mg lietošana divas reizes dienā par ≤ 26% samazināja bupropiona AUC un C_{max} vērtību, kā arī par 49% samazināja aktīvā meatabolīta hidroksibupropiona AUC vērtību, kas liecina par mērenu indukciju.

Lietojot vienlaicīgi ar UGT1A1 substrātiem, kuri tiek izdalīti zarnās, sagaidāma neliela līdz vidēji izteikta mijiedarbība. Tā kā binimetinibs ir UGT1A1 substrāts, tas netiek izdalīts zarnās un tādēļ nav sagaidāma tā DDI ar enkorafenibu. Turklāt klīniski nav novērotas binimetiniba iedarbības atšķirības, lietojot to vienlaicīgi ar enkorafenibu.

Transportolbaltumvielu ietekme uz enkorafenibu

Atklāts, ka enkorafenibs ir P-glikoproteīna (P-gp) transportolbaltumvielu substrāts. P-gp inhibīcija, visticamāk, neizraisīs klīniski nozīmīgu enkorafeniba koncentrācijas paaugstināšanos, jo enkorafenibam ir augsta iekšēja caurlaidība. Vairāku uzņemšanas transportolbaltumvielu saimju (OCT1, OATP1B1, OATP1B3 un OATPB1) iesaistīšanās tika pētīta *in vitro*, izmantojot attiecīgus transportolbaltumvielu inhibitorus. Dati liecina, ka aknu uzņemšanas transportolbaltumvielas nav iesaistītas enkorafeniba izkļiedē cilvēka primārajos hepatocītos.

Enkorafeniba ietekme uz transportolbaltumvielām

Atkārtota enkorafeniba 450 mg lietošana vienu reizi dienā un binimetiniba 45 mg lietošana divas reizes dienā kopā ar vienu rosuvastatīna devu (OATP1B1, OATP1B3 un BCRP substrāts) par 2,7 reizēm palielināja rosuvastatīna C_{max} vērtību un par 1,6 reizēm palielināja AUC vērtību, kas liecina par nelielu OATP1B1, OATP1B3 un/vai BCRP transportolbaltumvielu inhibīciju.

In vitro enkorafenibs inhibēja aknu transportolbaltumvielu OCT1, bet klīniski tas, visticamāk, nebūs efektīvs inhibitors. Pamatojoties uz *in vitro* pētījumiem, enkorafenibs klīniskās koncentrācijās spēj inhibēt nieru transportolbaltumvielas OCT2, OAT1 un OAT3. Turklāt enkorafenibs gaidāmajās klīniskajās koncentrācijās var inhibēt P-gp zarnās.

Īpašas pacientu grupas

Vecums

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, tika atklāts, ka vecums ir nozīmīga kovariāta, kas ietekmē enkorafeniba izkliedes apjomu, taču ar augstu mainību. Ņemot vērā šo izmaiņu nelielo nozīmi un augsto mainību, visticamāk, tās nav klīniski nozīmīgas, un gados vecākiem pacientiem nav nepieciešama devas pielāgošana.

Dzimums

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, tika atklāts, ka dzimums nav nozīmīga modeļa kovariāta, kas ietekmē klīrensu vai izkliedes tilpumu. Tādēļ ievērojas enkorafeniba iedarbības izmaiņas atkarībā no dzimuma nav sagaidāmas.

Ķermeņa masa

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, tika atklāts, ka ķermeņa masa ir nozīmīga modeļa kovariāta, kas ietekmē klīrensu vai izkliedes tilpumu. Tomēr, Ņemot vērā klīrensa izmaiņu nelielo nozīmi un modeļa prognozētā izkliedes tilpuma augsto mainību, visticamāk, ķermeņa masa klīniski nozīmīgas neietekmē enkorafeniba iedarbību.

Rase

Enkorafeniba FK aziātiem un neaziātiem nav klīniski nozīmīgi atšķirīga. Dati nav pietiekami, lai novērtētu iespējamās enkorafeniba iedarbības atšķirības citām rasēm un etniskajai piederībai.

Aknu darbības traucējumi

Atbilstoša klīniska pētījuma rezultāti liecina, ka pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase atbilstoši Child-Pugh klasifikācijai) ir par 25% augstāka enkorafeniba iedarbība, salīdzinot ar pacientiem, kuriem ir normāla aknu darbība. Tas nozīmē nesaistīta enkorafeniba iedarbības palielināšanos par 55%.

Enkorafeniba farmakokinētika nav klīniski novērtēta pacientiem ar vidēji smagiem (B klase atbilstoši Child-Pugh klasifikācijai) un smagiem (C klase atbilstoši Child-Pugh klasifikācijai) aknu darbības traucējumiem. Tā kā enkorafenibs tiek primāri metabolizēts un izvadīts caur aknām, pamatojoties uz fizioloģisko farmakokinētisko modelēšanu pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem var būt lielāka iedarbības palielināšanās. Pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem ieteikumus par devām nevar sniegt (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Enkorafeniba eliminācija caur nierēm ir minimāla. Oficiāli klīniski pētījumi, lai novērtētu nieru darbības traucējumu ietekmi uz enkorafeniba farmakokinētiku, nav veikti.

Populācijas farmakokinētikas analīzē netika novērota skaidra enkorafeniba CL/F tendence pacientiem ar viegliem (eGFR 60–90 ml/min/1,73 m²) vai vidēji smagiem (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar pacientiem, kuriem ir normāla nieru darbība (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²). Neliela CL/F (≤ 5%) samazināšanās tika prognozēta pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, kas, visticamāk, nebūs klīniski nozīmīga. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem enkorafeniba farmakokinētika nav pētīta.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

4 nedēļu un 13 nedēļu ilgos toksicitātes pētījumos ar žurkām novēroja klīniskas pazīmes — samazināta ķermeņa masa, samazināta sēklinieku un prostatas masa un mikroskopiskas atrades sēkliniekos, sēklinieku piedēkļos, kuņģī un ādā. Daļēju šo atradņu atgriezeniskumu novēroja 4 nedēļu atveseļošanās periodā. Turklāt 13 nedēļu ilgā toksicitātes pētījumā ar žurkām, lietojot devu ≥ 100 mg/kg/d, novēroja atgriezeniskas klīniska patoloģijas. 4 nedēļu ilgā pētījumā NOAEL nevarēja noteikt. 13 nedēļu ilgajā pētījumā noteiktā NOAEL bija vairāk nekā 10 reizes lielāka par terapeitisko iedarbību cilvēkiem.

4 nedēļu un 13 nedēļu ilgā toksicitātes pētījumā ar pērtiķiem novēroja atsevišķas/sporādiskas vemšanas un caurejas epizodes, kā arī oftalmoloģiskus bojājumus, lietojot devas, kas nedaudz pārsniedza terapeitisko iedarbību cilvēkiem. Oftalmoloģiskie bojājumi bija daļēji atgriezeniski un ietvēra tīklenes atslāņošanās starp ārējo nūjiņu un vālīšu slāni un tīklenes pigmentepitēlija fovea mākulas centrā. Šis novērojums bija līdzīgs novērojumam cilvēkiem —centrāla serozveidīga horioretinopātija vai centrālā serozā retinopātija.

Enkorafenibs nebija genotoksisks.

Fertilitātes pētījumi ar enkorafenibu netika veikti. 13 nedēļu ilgos toksicitātes pētījumos ar žurkām terapija ar enkorafenibu 6 mg/kg/d devā (devas līmenis vairāk nekā 5 reizes pārsniedz iedarbību cilvēkam terapeitiskajā devā) izraisīja samazinātu sēklinieku un sēklinieku piedēkļu masu, tubulāru deģenerāciju un oligospermiju. 13 nedēļu ilgā pētījumā, lietojot lielāko devu (60 mg/kg/d), novēroja daļēju atgriezeniskumu.

Embriofetālās attīstības pētījums ar žurkām liecināja, ka enkorafenibs inducē toksicitāti auglim ar mazāku augļa masu un aizkavētu skeleta attīstību.

Embriofetālās attīstības pētījums ar trušiem liecināja, ka enkorafenibs inducē toksicitāti auglim ar mazāku augļa masu un īslaicīgām izmaiņām skeleta attīstībā. Dažiem augļiem novēroja aortas arkas paplašināšanos.

Enkorafenibs bija fototoksisks *in vitro* 3T3 Neutral Red Uptake testā. Enkorafenibs nebija mutagēns *in vivo* peļu sensibilizācijas testā. Kopumā šie dati liecina, ka enkorafenibam terapeitiskās devās piemīt fototoksiska potenciāla risks un minimāls sensibilizācijas risks.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Paligvielu saraksts

Kapsulas sastāvs

Kopovidons (E1208)
Poloksamērs 188
Mikrokristāliskā celuloze (E460i)
Dzintarskābe (E363)
Krospovidons (E1202)
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds (E551)
Magnija stearāts (E470b)

Kapsulas apvalks

Želatīns (E441)
Titāna dioksīds (E171)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Melnais dzelzs oksīds (E172)

Iespiedkrāsa

Šellaka (E904)
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Propilēnglikols (E1520)

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Braftovi 50 mg cietās kapsulas

Katrs iepakojums satur vai nu 28 x 1, vai 112 x 1 cietās kapsulas poliamīda/alumīnija/PVH/alumīnija/PET/papīra perforētos dozējamu vienību blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Braftovi 75 mg cietās kapsulas

Katrs iepakojums satur vai nu 42 x 1, vai 168 x 1 cietās kapsulas poliamīda/alumīnija/PVH/alumīnija/PET/papīra perforētos dozējamu vienību blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Laval

Francija

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Braftovi 50 mg cietās kapsulas

EU/1/18/1314/001 28 x 1 cietās kapsulas

EU/1/18/1314/003 112 x 1 cietās kapsulas

Braftovi 75 mg cietās kapsulas

EU/1/18/1314/002 42 x 1 cietās kapsulas

EU/1/18/1314/004 168 x 1 cietās kapsulas

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2018. gada. 20. septembris.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2023. gada 23. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Braftovi 50 mg cietās kapsulas
encorafenib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 50 mg enkorafeniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 x 1 cietās kapsulas
112 x 1 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1314/001 28 x 1 cietās kapsulas
EU/1/18/1314/003 112 x 1 cietās kapsulas

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

braftovi 50 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Braftovi 50 mg kapsulas
encorafenib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pierre Fabre Médicament

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Braftovi 75 mg cietās kapsulas
encorafenib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur 75 mg enkorafeniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

42 x 1 cietās kapsulas
168 x 1 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1314/002 42 x 1 cietās kapsulas
EU/1/18/1314/004 168 x 1 cietās kapsulas

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

braftovi 75 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Braftovi 75 mg kapsulas
encorafenib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Pierre Fabre Médicament

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Braftovi 50 mg cietās kapsulas

Braftovi 75 mg cietās kapsulas

encorafenib

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Braftovi un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Braftovi lietošanas
3. Kā lietot Braftovi
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Braftovi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Braftovi un kādam nolūkam tās lieto

Braftovi ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu encorafenibu. BRAF gēna izmaiņu (mutācijas) rezultātā var tikt ražotas olbaltumvielas, kas veicina vēža augšanu. Braftovi mērķtiecīgi iedarbojas uz olbaltumvielām, kas tiek ražotas šī mainītā BRAF gēna darbības rezultātā.

Kombinācijā ar citām zālēm, kas satur binimetinibu, to lieto, lai ārstētu pacientus ar ādas vēža veidu, ko sauc par melanomu, ja:

- tai ir noteiktas izmaiņas (mutācija) gēnā, kas atbild par olbaltumvielas, ko sauc par BRAF, ražošanu, un
- tā ir izplatījusies uz citām ķermeņa daļām vai to nevar izārstēt ar ķirurģiskas operācijas palīdzību.

Lietojot Braftovi kombinācijā ar binimetinibu, kas iedarbojas uz citu vēža šūnu augšanu stimulējošu olbaltumvielu, tiek panākta vēža augšanas palēnināšanās vai apstāšanās.

Braftovi lieto arī kombinācijā ar citām zālēm, kas satur cetuksimabu, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar resnās zarnas vēža veidu, ja:

- tam ir noteiktas izmaiņas (mutācija) gēnā, kas atbild par olbaltumvielas, ko sauc par BRAF, ražošanu, un
- tas ir izplatījies uz citām ķermeņa daļām pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar citām pretvēža zālēm.

Lietojot Braftovi kombinācijā ar cetuksimabu (kas saistās ar epidermas augšanas faktora receptoru (EGFR), proteīnu uz noteiktu vēža šūnu virsmas), kombinācija palēnina vai aptur vēža augšanu.

2. Kas Jums jāzina pirms Braftovi lietošanas

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ārsts pārbaudīs, vai Jums ir BRAF mutācija.

Tā kā Braftovi jālieto kombinācijā ar binimetinibu, lai ārstētu melanomu, izlasiet binimetiniba lietošanas instrukciju tikpat uzmanīgi, kā šo lietošanas instrukciju.

Tā kā Braftovi jālieto kombinācijā ar cetuksimabu, lai ārstētu resnās zarnas vēzi, uzmanīgi izlasiet cetuksimaba lietošanas instrukciju, kā arī šo lietošanas instrukciju.

Nelietojiet Braftovi

- ja Jums ir alerģija pret enkorafenibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Braftovi lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu un izstāstiet par visiem Jūsu medicīniskajiem stāvokļiem, jo īpaši pastāstiet, ja Jums ir kaut kas no šeit minētā:

- sirdsdarbības traucējumi, tai skaitā izmaiņas sirds elektriskajā aktivitātē (QT intervāla pagarināšanās);
- ar asiņošanu saistīti traucējumi vai ja Jūs lietojat zāles, kas var izraisīt asiņošanu;
- redzes traucējumi;
- aknu vai nieru darbības traucējumi.

Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir bijis cita veida ļaundabīgs audzējs, nevis melanoma vai resnās zarnas vēzis, jo Braftovi var izraisīt noteikta cita veida ļaundabīgu audzēju stāvokļa pasliktināšanos.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja šo zāļu lietošanas laikā rodas turpmāk minētās parādības.

- **Sirdsdarbības traucējumi:** Braftovi lietošana kopā ar binimetinibu var izraisīt sirds darbības pasliktināšanos, sirds elektriskās aktivitātes izmaiņas, ko sauc par QT intervāla pagarināšanos, vai pasliktināt esošos sirdsdarbības traucējumus. Pirms šo zāļu lietošanas uzsākšanas un terapijas laikā ārsts pārbaudīs, vai sirds darbojas pienācīgi. Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir sirdsdarbības traucējumu simptomi, piemēram, reibonis, nogurums vai ģīboņa sajūta, ja Jums ir elpas trūkums, sirdsklauvju, paātrinātas vai neregulāras sirdsdarbības sajūta vai kāju pietūkums.
- **Ar asiņošanu saistīti traucējumi:** Braftovi var izraisīt nopietnas asiņošanas. Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir asiņošanas simptomi, piemēram, asiņu vai asins recekļu atklepošana, vemšana ar asins piejaukumu vai ja atvemtāis saturs izskatās pēc "kafijas biežumiem", sārtas vai melnas fēces, kas izskatās pēc piķa, asins piejaukums urīnam, sāpes vēderā, neparasta asiņošana no maksts. Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir galvassāpes, reibonis vai vājums.
- **Redzes traucējumi:** Braftovi lietošana kopā ar binimetinibu var izraisīt nopietnus redzes traucējumus. Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir neskaidra redze, redzes zudums vai citas redzes izmaiņas (piem., krāsaini punktiņi redzes laukā), halo (izplūdušas līnijas ap objektiem). Braftovi lietošanas laikā ārsts izmeklēs Jūsu acis, lai noteiktu, vai pastāv redzes traucējumi.
- **Ādas izmaiņas:** Braftovi var izraisīt citus ādas vēža veidus, piemēram, ādas plakanšūnu karcinomu. Lietojot Braftovi, var rasties arī jaunas melanomas. Ārsts pārbaudīs Jūsu ādu pirms terapijas uzsākšanas, ik pēc 2 mēnešiem terapijas laikā un līdz 6 mēnešiem pēc Braftovi lietošanas izbeigšanas, lai pārbaudītu, vai nav jaunu ādas vēžu. Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums terapijas laikā vai pēc tās rodas ādas izmaiņas, tai skaitā jauna kārpā, ādas jēlums vai sarkanīgs mezgla, kas asiņo vai nedzīst, vai dzimumzīmes krāsas vai izmēra izmaiņas. Bez tam ārstam jāizmeklē Jūsu galva, kakls, mute, limfmezgli, un Jums būs regulāri jāveic DT skenēšana. Tas ir piesardzības pasākums gadījumā, ja Jūsu organismā izveidojas plakanšūnu karcinoma. Pirms un pēc terapijas ieteicama arī dzimumorgānu (sievietēm) un taisnās zarnas izmeklēšana.
- **Aknu darbības traucējumi:** Braftovi var izraisīt novirzes asins analīzēs, kas var būt saistītas ar aknu darbību (paaugstināts aknu enzīmu līmenis). Ārsts pirms šo zāļu lietošanas uzsākšanas un terapijas laikā veiks asins pārbaudes, lai pārliecinātos, vai Jūsu aknas darbojas pienācīgi.

- Nieru darbības traucējumi: Braftovi var izmainīt nieru aktivitāti (bieži novērotas novirzes asins analīzēs, retāk novērota dehidratācija un vemšana). Ārsts pirms šo zāļu lietošanas uzsākšanas un terapijas laikā veiks asins pārbaudes, lai pārliecinātos, vai Jūsu nieres darbojas pienācīgi. Terapijas laikā dzeriet daudz šķidruma. Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir vemšana vai organisma atūdeņošanās.

Ja Jums rodas tālāk norādītie simptomi, nekavējoties sazinieties ar ārstu, jo tas var būt dzīvību apdraudošs stāvoklis: slikta dūša, elpas trūkums, neregulāra sirdsdarbība, muskuļu krampji, lēkmes, urīna saduļļojums, urīna daudzuma samazinājums un nogurums. Tos var izraisīt vielmaiņas komplikāciju grupa, kas var rasties vēža terapijas laikā, ko rada vēža šūnu bojāejas radīto produktu sabrukšana (tumora līzes sindroms (TLS)), un var izraisīt izmaiņas nieru darbībā (skatīt arī 4. punktu "Iespējamās blakusparādības").

Bērni un pusaudži

Braftovi nav ieteicams bērniem un pusaudžiem jaunākiem par 18 gadiem. Šīs zāles nav pētītas šajā vecuma grupā.

Citas zāles un Braftovi

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Dažas zāles var ietekmēt Braftovi iedarbību vai palielināt blakusparādību iespējamību.

Īpaši pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas šajā sarakstā minētās vai jebkādas citas zāles:

- dažas zāles, lai ārstētu sēnīšu infekcijas (piemēram, itrakonazolu, posakonazolu, flukonazolu);
- dažas zāles, lai ārstētu bakteriālās infekcijas (piemēram, rifampicīnu, klaritromicīnu, telitromicīnu, eritromicīnu, penicilīnu);
- zāles, ko parasti lieto epilepsijas (lēkmes) ārstēšanai (piemēram, fenitoīnu, karbamazepīnu);
- zāles, ko parasti lieto vēža ārstēšanai (piemēram, metotreksātu, imatinību);
- zāles, ko parasti lieto augsta holesterīna līmeņa ārstēšanai (piemēram, atorvastatīnu, rosuvastatīnu);
- augu valsts preparātus depresijas ārstēšanai: asinszāli;
- dažas zāles HIV ārstēšanai, piemēram, ritonavīru, amprenavīru, raltegravīru, dolutegravīru;
- kontracepcijas līdzekļus, kas satur hormonus;
- zāles, ko parasti lieto augsta asinsspiediena ārstēšanai (piemēram, diltiazēmu, bosentānu, furosemīdu);
- zāles, ko lieto neregulāras sirdsdarbības ārstēšanai: amiodaronu.

Braftovi kopā ar uzturu un dzērienu

Ārstēšanas ar Braftovi laikā nelietojiet greipfrūtu sulu, jo tas var pastiprināt Braftovi blakusparādības.

Grūtniecība

Braftovi lietošana grūtniecības laikā nav ieteicama. Tas var kaitēt nedzimušajam bērnam vai izraisīt iedzimtus defektus.

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Ja esat sievietē, kurai var iestāties grūtniecība, Braftovi lietošanas laikā Jums jāizmanto uzticama kontracepcija un jāturpina tās lietošana vismaz 1 mēnesi pēc pēdējās devas lietošanas. Kontracepcijas līdzekļi, kas satur hormonus (piem., tabletes, injekcijas, implantanti un noteiktas intrauterīnās ierīces (spirāles), kas izdala hormonus) Braftovi lietošanas laikā var neiedarboties tik labi, kā paredzams. Kamēr lietojat šīs zāles, Jums ir jāizmanto cita uzticama kontracepcijas metode, piemēram, barjeras metode (piem., prezervatīvs), lai zāļu lietošanas laikā neiestātos grūtniecība. Vaicājiet padomu ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Ja Braftovi lietošanas laikā Jums iestājas grūtniecība, nekavējoties informējiet savu ārstu.

Barošana ar krūti

Barošanas ar krūti laikā nav ieteicams lietot Braftovi. Nav zināms, vai Braftovi izdalās mātes pienā. Ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai plānojat barot ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Fertilitāte

Braftovi var samazināt spermatozoīdu skaitu. Tas var ietekmēt spēju apaugļot. Konsultējieties ar ārstu, ja tas Jums rada bažas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Braftovi var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Lietojot Braftovi, transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana nav ieteicama, ja Jums ir redzes traucējumi vai citas blakusparādības, kas var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4. punktu). Konsultējieties ar ārstu, ja neesat drošs, ka varat vadīt transportlīdzekli.

3. Kā lietot Braftovi

Cik daudz lietot

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Melanomas ārstēšanai

Ieteicamā Braftovi deva melanomas ārstēšanai ir sešas 75 mg kapsulas vienu reizi dienā (atbilst dienas devai 450 mg). Jūs saņemsiet arī citas zāles – binimetinibu.

Resnās zarnas vēža ārstēšanai

Ieteicamā Braftovi deva resnās zarnas vēža ārstēšanai ir četras 75 mg kapsulas vienu reizi dienā (atbilst dienas devai 300 mg). Jūs saņemsiet arī citas zāles – cetuksimabu.

Ja Jums ir aknu vai nieru darbības traucējumi, ārsts var sākt Jūsu ārstēšanu ar zemāku devu. Ja rodas nopietnas blakusparādības (sirds, redzes traucējumi, asiņošana), ārsts var samazināt devu, pārtraukt vai pilnībā izbeigt terapiju.

Kā lietot Braftovi



Norādījumi blistera atvēršanai:

- Nespiediet kapsulu caur blisteri.
- Atdaliet blistera šūnu, noliecot to un saudzīgi noplēšot gar perforācijas vietu.
- Uzmanīgi noņemiet blistera foliju, sākot no stūra, kas apzīmēts ar bultiņu.
- Uzmanīgi izņemiet kapsulu.

Kapsulas jānorij veselas, uzdzerot ūdeni. Braftovi var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Ja Jums ir vemšana

Ja jebkurā brīdī pēc Braftovi lietošanas Jums ir vemšana, nelietojiet papildu devu. Lietojiet nākamo devu, kā plānots.

Ja esat lietojis Braftovi vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis vairāk kapsulu, nekā nepieciešams, nekavējoties sazinieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Var parādīties vai pasliktināties tādas Braftovi blakusparādības kā slikta dūša, vemšana, dehidratācija un neskaidra redze. Ja iespējams, parādiet šo instrukciju un zāļu iepakojumu.

Ja esat aizmirsis lietot Braftovi

Ja aizmirsāt lietot Braftovi devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Taču, ja deva izlaista ilgāk par 12 stundām, izlaidiet to un lietojiet nākamo devu parastajā laikā. Tad turpiniet lietot kapsulas regulāri parastajā laikā.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Braftovi

Ir svarīgi lietot Braftovi tik ilgi, cik noteicis ārsts. Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, ja vien to neliek darīt Jūsu ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Braftovi var izraisīt nopietnas blakusparādības. Ja Jums pirmoreiz rodas kāda no tālāk uzskaitītajām nopietnajām blakusparādībām vai arī tās kļūst izteiktākas, **nekavējoties sazinieties ar savu ārstu** (skatīt arī 2. punktu).

Sirdsdarbības traucējumi: Braftovi lietošana kopā ar binimetinibu var ietekmēt Jūsu sirdsdarbību (samazinās kreisā kambara izsviedes frakcija); pazīmes un simptomi var būt šādi:

- reibonis, nogurums vai ģīboņa sajūta;
- elpas trūkums;
- sirdsklauvju, paātrinātas vai neregulāras sirdsdarbības sajūta;
- kāju pietūkums.

Redzes traucējumi: Braftovi lietošana kopā ar binimetinibu var izraisīt nopietnus redzes traucējumus, piemēram, šķidruma krāšanās zem tīklenes, kas var izraisīt dažādu acs tīklenes slāņu atdalīšanos (tīklenes pigmentepitēlija atslāņošanās). Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu, ja Jums attīstās kāds no šiem redzes traucējumiem:

- neskaidra redze, redzes zudums vai citas redzes izmaiņas (piem., krāsaini punktiņi redzes laukā);
- oreols jeb halo (izplūdušas līnijas ap objektiem);
- sāpes acī, pietūkums vai apsārtums.

Ar asiņošanu saistīti traucējumi: Braftovi var izraisīt nopietnas asiņošanas. Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums rodas kādas neparastas asiņošanas pazīmes, tai skaitā:

- galvassāpes, reibonis vai vājums;
- asiņu vai asins recekļu atklepošana;
- vemšana ar asins piejaukumu vai, ja atņemtais saturs izskatās pēc “kafijas biezumiem”;
- sārtas vai melnas fēces, kas izskatās pēc piķa;
- asins piejaukums urīnam;
- sāpes vēderā;
- neparasta asiņošana no maksts.

Muskuļu bojājumi: Braftovi lietošana kopā ar binimetinibu var izraisīt muskuļu sabrukumu (rabdomiolīze), kas var izraisīt nieru bojājumu un var būt letāla; pazīmes un simptomi var būt šādi:

- muskuļu sāpes, krampji, stīvums vai spazmas;
- tumšs urīns.

Citi ādas vēži: ārstēšana ar Braftovi var izraisīt ādas vēža veida, piemēram, ādas plakanšūnu vēža, rašanos. Parasti šīs ādas izmaiņas (skatīt arī 2. punktu) skar nelielu vietu un no tām var atbrīvoties ar ķirurģiskas operācijas palīdzību, un ārstēšanu ar Braftovi var turpināt bez pārtraukuma. Dažiem cilvēkiem, lietojot Braftovi, var rasties arī jaunas melanomas. Parasti šīs melanomas var likvidēt ar ķirurģiskas operācijas palīdzību, un ārstēšanu ar Braftovi var turpināt bez pārtraukuma.

Tumora līzes sindroms: Braftovi var izraisīt strauju vēža šūnu noārdīšanos, kas dažiem cilvēkiem var būt nāvējoši. Simptomi var būt slikta dūša, elpas trūkums, neregulāra sirdsdarbība, muskuļu krampji, lēkmes, urīna sadalījums, urīna daudzuma samazinājums un nogurums.

Citas blakusparādības

Bez iepriekš minētajām nopietnajām blakusparādībām cilvēkiem, kuri lieto Braftovi, var attīstīties arī citas blakusparādības.

Blakusparādības, kas attīstās, ja Braftovi lieto kopā ar binimetinibu melanomas ārstēšanai

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- samazināts sarkano asins šūnu skaits (anēmija);
- nervu darbības traucējumi, kas izpaužas kā sāpes, jušanas zudums vai roku un kāju tirpšana;
- galvassāpes;
- reibonis;
- asiņošana dažādās organisma daļās;
- paaugstināts asinsspiediens;
- redzes problēmas (traucējumi);
- sāpes vēderā;
- caureja;
- vemšana;
- slikta dūša;
- aizcietējums;
- nieze;
- sausa āda;
- matu izkrišana (alopēcija);
- dažāda veida ādas izsitumi;
- ādas virspusējā slāņa sabiezēšanās;
- sāpes locītavās (artralģija);
- muskuļu sāpes, vājums vai spazmas;
- muguras sāpes;
- sāpes ekstremitātēs;
- drudzis;
- plaukstu vai pēdu pietūkums (perifēra tūska), vietējs pietūkums;
- nogurums;
- aknu darbības rādītāju patoloģiskas izmaiņas asins analīzēs;
- patoloģiskas izmaiņas asins analīžu rezultātos attiecībā uz kreatīnkināzes (enzīms asinīs, kas var liecināt par muskuļu iekaisumu vai bojājumu) līmeni asinīs.

Bieži (var rasties mazāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- noteikta veida ādas audzēji, piemēram, ādas papiloma un bazālo šūnu karcinoma;
- alerģiska reakcija, kas var izpausties kā sejas pietūkums un apgrūtināta elpošana;
- garšas sajūtas izmaiņas;
- acs iekaisums (uveīts);
- asins recekļu veidošanās;
- resnās zarnas iekaisums (kolīts);
- ādas apsārtums, sasprēgāšana vai plaisāšana;
- zemādas tauku slāņa iekaisums, kas izpaužas kā jutīgi mezgliņi ādā;
- ādas izsitumi, kas izpaužas kā ādas krāsu mainījuši ādas laukumi vai virs ādas līmeņa paceltas aknes veida pumpas (aknes veida dermatīts);
- plaukstu un pēdu apsārtums, ādas lobīšanās vai tūzns (palmāri plantāra eritrodizestēzija jeb plaukstu un pēdu sindroms);
- nieru mazspēja;
- patoloģiskas izmaiņas nieru darbības rādītājos (paaugstināts kreatinīna līmenis);
- aknu darbības rādītāju patoloģiskas izmaiņas asins analīžu rezultātos (sārmains fosfatāzes līmeņa izmaiņas asinīs);
- aizkuņģa dziedzera darbības rādītāju patoloģiskas izmaiņas asins analīžu rezultātos (amilāze, lipāze);
- paaugstināta ādas jutība pret sauli.

Retāk (var rasties mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem):

- sejas muskuļu vājums vai paralīze;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts), kas izpaužas ar smagām sāpēm vēderā.

Blakusparādības klīniskajos pētījumos pacientiem ar melanomu, lietojot tikai Braftovi

Turpinot lietot tikai Braftovi, kad, pamatojoties uz ārsta lēmumu, Jūs uz laiku esat pārtraucis lietot citas zāles (binimetinibu), Jums var attīstīties dažas no iepriekš minētajām blakusparādībām, taču to rašanās biežums var mainīties (palielināties vai samazināties).

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- nogurums;
- slikta dūša;
- vemšana;
- aizcietējums;
- dažāda veida ādas izsitumi;
- plaukstu un pēdu apsārtums, ādas lobīšanās vai tūlznas (zināma arī kā palmāri plantāra eritrodizestēzija jeb plaukstu un pēdu sindroms);
- ādas virspusējā slāņa sabiezēšanās (hiperkeratoze);
- sausa āda;
- nieze;
- patoloģiska matu izkrišana (alopēcija);
- ādas apsārtums, sasprēgāšana vai plaisāšana;
- tumšāka ādas krāsa;
- apetītes zudums;
- miega traucējumi (bezmiegs);
- galvassāpes;
- nervu darbības traucējumi, kas var izpausties kā sāpes, jušanas zudums vai roku un kāju tirpšana;
- garšas sajūtas izmaiņas;
- sāpes locītavās (artralģija);
- muskuļu sāpes, spazmas vai vājums;
- sāpes ekstremitātēs;
- muguras sāpes;
- drudzis;
- noteikta veida labdabīgi ādas audzēji, piemēram, melanocītiskais nēvuss un ādas papiloma;
- aknu darbības rādītāju patoloģiskas izmaiņas asins analīzēs.

Bieži (var rasties mazāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- alerģiska reakcija, kas var izpausties kā sejas pietūkums un apgrūtināta elpošana;
- sejas muskuļu vājums vai paralīze;
- ātra sirdsdarbība;
- ādas izsitumi, kas izpaužas kā ādas krāsu mainījuši ādas laukumi vai virs ādas līmeņa paceltas aknes veida pumpas (aknes veida dermatīts);
- ādas lobīšanās vai zvīņaina āda;
- locītavu iekaisums (artrīts);
- nieru mazspēja
- nieru darbības rādītāju patoloģiskas izmaiņas (paaugstināts kreatinīna līmenis);
- paaugstināta ādas jutība pret sauli;
- aizkuņģa dziedzera darbības rādītāju patoloģiskas izmaiņas asins analīžu rezultātos (lipāze).

Retāk (var rasties mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem):

- ādas vēža veids, ko sauc par bazālo šūnu karcinomu;
- acs iekaisums (uveīts);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts), kas izpaužas ar smagām sāpēm vēderā;
- patoloģiskas izmaiņas aizkuņģa dziedzera asins analīžu rezultātos (amilāze).

Blakusparādības, kas attīstās, ja Braftovi lieto kopā ar cetuksimabu resnās zarnas vēža ārstēšanai

Bez iepriekš minētajām nopietnajām blakusparādībām cilvēkiem, kuri lieto Braftovi kopā ar cetuksimabu, var attīstīties arī tālāk norādītās blakusparādības.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- jaunas dzimumzīmes, ko sauc par “melanocītiskiem nēvusiem”;
- apetītes zudums;
- miega traucējumi (bezmiegs);
- nervu darbības traucējumi, kas izpaužas kā sāpes, jušanas zudums vai roku un kāju tirpšana;
- galvassāpes;
- asiņošana dažādās organisma daļās;
- caureja;
- sāpes vēderā;
- slikta dūša;
- vemšana;
- aizcietējums;
- ādas izsitumi, kas izpaužas kā plakani krāsu mainījuši ādas laukumi vai virs ādas līmeņa paceltas aknes veida pumpas (aknes veida dermatīts);
- dažāda veida ādas izsitumi;
- sausa āda;
- nieze;
- sāpes locītavās (artralģija) un sāpes muskuļos un/vai kaulos (skeleta-muskuļu sāpes);
- muskuļu sāpes, vājums vai spazmas;
- sāpes ekstremitātēs;
- muguras sāpes;
- nogurums;
- drudzis.

Bieži (var rasties mazāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- noteikta veida ādas audzēji, piemēram, ādas papiloma;
- alerģiska reakcija, kas var izpausties kā sejas pietūkums un apgrūtināta elpošana;
- reibonis;
- garšas sajūtas izmaiņas;
- ātra sirdsdarbība;
- tumšāka ādas krāsa;
- plauktu un pēdu apsārtums, ādas lobīšanās vai tūlznas (palmāri plantāra eritrodizestēzija jeb plauktu un pēdu sindroms);
- ādas virspusējā slāņa sabiezēšanās (hiperkeratoze);
- ādas apsārtums, sasprēgāšana vai plaisāšana;
- matu izkrišana (alopēcija);
- nieru mazspēja;
- patoloģiskas izmaiņas nieru darbības rādītājos (paaugstināts kreatinīna līmenis);
- aknu darbības rādītāju patoloģiskas izmaiņas asins analīzēs.

Retāk (var rasties mazāk nekā 1 no 100 cilvēkiem):

- noteikta veida ādas audzēji, piemēram, bazālo šūnu karcinoma;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts), kas izpaužas ar smagām sāpēm vēderā;
- ādas lobīšanās;
- aizkuņģa dziedzera darbības rādītāju patoloģiskas izmaiņas asins analīžu rezultātos (amilāze, lipāze).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontakttinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Braftovi

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Braftovi satur

- Aktīvā viela ir enkorafenibs.
Braftovi 50 mg cietās kapsulas: katra cietā kapsula satur 50 mg enkorafeniba.
Braftovi 75 mg cietās kapsulas: katra cietā kapsula satur 75 mg enkorafeniba.
- Citas sastāvdaļas.
 - Kapsulas saturs — kopovidons (E1208), poloksamērs 188, mikrokristāliskā celuloze (E460i), dzintarskābe (E363), krospovidons (E1202), koloidālais bezūdens silīcija dioksīds (E551), magnija stearāts (E470b)
 - Kapsulas apvalks — želatīns (E441), titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), melnais dzelzs oksīds (E172)
 - Uzdrukas tinte — šellaka (E904), melnais dzelzs oksīds (E172), propilēnglikols (E1520)

Braftovi ārējais izskats un iepakojums

Braftovi 50 mg cietās kapsulas

Cietajai kapsulai (kapsulai) ir oranžs necaurspīdīgs vāciņš un gaiši brūns necaurspīdīgs korpuss. Uz vāciņa ir stilizēta “A” burta uzdruka un uz korpusa — “LGX 50mg”.

Braftovi 50 mg ir pieejamas 28 x 1 kapsulu iepakojumā vai 112 x 1 kapsulu iepakojumā perforētos dozējamu vienību blisteros. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Braftovi 75 mg cietās kapsulas

Cietajai kapsulai (kapsulai) ir gaiši brūns necaurspīdīgs vāciņš un balts necaurspīdīgs korpuss. Uz vāciņa ir stilizēta “A” burta uzdruka un uz korpusa — “LGX 75mg”.

Braftovi 75 mg ir pieejamas 42 x 1 kapsulu iepakojumā vai 168 x 1 kapsulu iepakojumā perforētos dozējamu vienību blisteros. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Francija

Ražotājs
PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION
Site Progipharm, Rue du Lycée
45500 GIEN
Francija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par enkorafeniba periodiski atjaunojamo(-ajiem) drošuma ziņojumu(-iem) (PADZ), *PRAC* zinātniskie secinājumi ir šādi:

Ņemot vērā pieejamos datus par tumora līzes sindromu gan no klīniskā pētījuma gadījumiem, gan spontānajiem ziņojumiem, to skaitā par 3 gadījumiem ar ciešu saistību laikā, un iespējamo darbības mehānismu, *PRAC* uzskata, ka cēloņsakarība starp enkorafenību un tumora līzes sindromu ir vismaz pamatoti iespējama. *PRAC* secināja, ka enkorafenību saturošo zāļu informācija ir attiecīgi jāmaina.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) ir izskatījusi *PRAC* ieteikumu un piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par enkorafenību, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība zālēm, kuras satur aktīvo vielu enkorafenību, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.