

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Braftovi 50 mg trde kapsule

Braftovi 75 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Braftovi 50 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 50 mg enkorafeniba.

Braftovi 75 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 75 mg enkorafeniba.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula (kapsula)

Braftovi 50 mg trde kapsule

Pokrovček neprozorno oranžne barve in telo kapsule neprozorno kožne barve z natisnjeno stilizirano črko »A« na pokrovčku in napisom »LGX 50mg« na telesu. Dolžina kapsule je približno 22 mm.

Braftovi 75 mg trde kapsule

Pokrovček neprozorne kožne barve in telo kapsule neprozorne bele barve z natisnjeno stilizirano črko »A« na pokrovčku in napisom »LGX 75mg« na telesu. Dolžina kapsule je približno 23 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Melanom

Enkorafenib je v kombinaciji z binimetinibom indiciran za zdravljenje odraslih bolnikov z neresektabilnim ali metastatskim melanomom z mutacijo BRAF V600.

Kolorektalni rak (CRC – Colorectal cancer)

Enkorafenib je v kombinaciji s cetuksimabom indiciran za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom z mutacijo BRAF V600E, ki so se predhodno sistemsko zdravili.

Nedrobnocelični pljučni rak (NSCLC – Non-small cell lung cancer)

Enkorafenib je v kombinaciji z binimetinibom indiciran za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovanim NSCLC z mutacijo BRAF V600E.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z enkorafenibom lahko začne in nadzoruje le zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem s protirakavimi zdravili.

Test mutacij gena BRAF

Pred začetkom jemanja enkorafeniba morajo imeti bolniki potrjeno mutacijo V600E gena BRAF, ocenjeno z *in vitro* diagnostičnim (IVD) medicinskim pripomočkom z oznako CE za ustrezni predvideni namen. Če IVD z oznako CE ni na voljo, je treba uporabiti alternativni potrjeni test.

Varnost in učinkovitost enkorafeniba sta bili ugotovljeni samo pri bolnikih z melanomskimi tumorji, ki so posledice mutacij V600E in V600K gena BRAF, kolorektalnimi tumorji, ki so posledice mutacije V600E gena BRAF, ali NSCLC, ki je posledica mutacije V600E gena BRAF. Enkorafeniba ne uporabljajte pri bolnikih z malignim melanomom z nemutiranim genom BRAF (divji tip), kolorektalnim rakom z nemutiranim genom BRAF (divji tip) ali NSCLC z nemutiranim genom BRAF (divji tip).

Odmerjanje

Melanom in NSCLC

Priporočen odmerek enkorafeniba je 450 mg (šest 75 mg kapsul) enkrat dnevno v kombinaciji z binimetinibom.

Kolorektalni rak

Priporočen odmerek enkorafeniba je 300 mg (štiri 75 mg kapsule) enkrat dnevno v kombinaciji s cetuksimabom.

Sprememba odmerka

Melanom in NSCLC

Zaradi omejevanja neželenih učinkov je lahko potrebno zmanjšati odmerek, začasno ali popolnoma prekiniti zdravljenje z enkorafenibom (glejte preglednice 1, 3 in 4).

Za informacije o odmerjanju in priporočenih spremembah odmerka binimetiniba glejte poglavje 4.2 Povzetka glavnih značilnosti zdravila binimetinib.

Priporočila za zmanjšanje odmerka enkorafeniba so navedena v preglednici 1.

Preglednica 1: Priporočene spremembe odmerka enkorafeniba v kombinaciji z binimetinibom pri indikaciji melanoma ali NSCLC

Odmerjanje	Odmerek enkorafeniba v kombinaciji z binimetinibom
Začetni odmerek	Šest 75 mg (450 mg) kapsul enkrat dnevno
1. zmanjšanje odmerka	Štiri 75 mg (300 mg) kapsule enkrat dnevno
2. zmanjšanje odmerka	Tri 75 mg (225 mg) kapsule enkrat dnevno
Nadaljnja sprememba	Za indikacijo melanoma: Za zmanjšanje odmerka na 100 mg enkrat dnevno so na voljo omejeni podatki. Če bolnik ne more prenašati odmerka 100 mg (dve 50 mg kapsuli) enkrat dnevno, je treba jemanje enkorafeniba trajno prekiniti. Za indikacijo NSCLC: Če bolnik ne more prenašati odmerka 225 mg (tri 75 mg kapsule) enkrat dnevno, je treba jemanje enkorafeniba trajno prekiniti.

Vnos enkorafeniba v odmerku 450 mg enkrat dnevno kot samostojnega zdravila ni priporočen. Če je vnos binimetiniba začasno prekinjen, je treba zmanjšati odmerek enkorafeniba na 300 mg enkrat dnevno za obdobje trajanja prekinitve vnosa binimetiniba (glejte poglavje 4.2 Povzetka glavnih značilnosti zdravila binimetinib), saj bolniki enkorafeniba kot samostojnega zdravila v odmerkih 450 mg ne prenašajo dobro. Če je vnos binimetiniba trajno prekinjen, se mora jemanje enkorafeniba prekiniti.

Če je vnos enkorafeniba začasno prekinjen (glejte preglednici 3 in 4), je treba prekiniti vnos binimetiniba. Če je vnos enkorafeniba trajno prekinjen, je treba prekiniti vnos binimetiniba.

Če se med zdravljenjem pojavijo toksični učinki, je treba zmanjšati odmerek enkorafeniba in binimetiniba oziroma začasno ali dokončno prekiniti zdravljenje. V naslednjih primerih je treba spremeniti le odmerek binimetiniba (neželeni učinki, povezani predvsem z binimetinibom): odstop retinalnega pigmentnega epitelijskega (RPED), okluzija retinalne vene (RVO), intersticijska pljučna bolezen/pljučnica, srčno popuščanje, dvig kreatin fosfokinaze (CK) in rabdomioliza ter venski tromboembolizem (VTE).

Če se pojavi eden od teh toksičnih učinkov, glejte poglavje 4.2 Povzetka glavnih značilnosti zdravila binimetinib, kjer so navedena navodila za spreminjanje odmerka binimetiniba.

Kolorektalni rak

Zaradi omejevanja neželenih učinkov je lahko potrebno zmanjšati odmerek, začasno ali popolnoma prekiniti zdravljenje z enkorafenibom (glejte preglednice 2, 3 in 4).

Za informacije o odmerjanju in priporočenih spremembah odmerka cetuksimaba glejte poglavje 4.2 Povzetka glavnih značilnosti zdravila cetuksimab.

Priporočila za zmanjšanje odmerka enkorafeniba so navedena v preglednici 2.

Preglednica 2: Priporočene spremembe odmerka enkorafeniba v kombinaciji s cetuksimabom pri indikaciji CRC

Odmerjanje	Odmerek enkorafeniba v kombinaciji s cetuksimabom
Začetni odmerek	Štiri 75 mg (300 mg) kapsule enkrat dnevno
1. zmanjšanje odmerka	Tri 75 mg (225 mg) kapsule enkrat dnevno
2. zmanjšanje odmerka	Dve 75 mg (150 mg) kapsuli enkrat dnevno

Če je vnos enkorafeniba trajno prekinjen, je treba prekiniti vnos cetuksimaba.

Če je vnos cetuksimaba trajno prekinjen, je treba prekiniti vnos enkorafeniba.

Melanom, kolorektalni rak in NSCLC

Prilagoditve odmerka v primeru neželenih učinkov so navedene spodaj in v preglednicah 3 in 4.

Za nove primarno dermalne malignome: odmerka enkorafeniba ni potrebno spreminjati.

Za nove primarno nedermalne malignome, pozitivne na mutacijo RAS: razmisliti je treba o trajni prekinitvi vnosa enkorafeniba.

Preglednica 3: Priporočene spremembe odmerka enkorafeniba v kombinaciji z binimetinibom ali v kombinaciji s cetuksimabom pri izbranih neželenih učinkih

Resnost neželenega učinka ^a	Enkorafenib
<i>Kožne reakcije</i>	
• 2. stopnja	Vnašanje enkorafeniba je treba nadaljevati. Če se izpuščaj poslabša ali po 2 tednih zdravljenja ne izboljša, je treba prenehati z vnosom enkorafeniba, dokler ni dosežena stopnja 0 ali 1. stopnja, ter nato nadaljevati z enakim odmerkom.
• 3. stopnja	Vnašanje enkorafeniba je treba prekiniti, dokler se stanje ne izboljša do stopnje 0 ali 1. stopnje, ter nato nadaljevati z enakim odmerkom, če je šlo za prvo pojav, oziroma z zmanjšanim odmerkom, če je šlo za ponovitev neželenega učinka 3. stopnje.
• 4. stopnja	Vnašanje enkorafeniba je treba trajno prekiniti.

Resnost neželenega učinka ^a	Enkorafenib
<i>Sindrom roka-noga (PPES)</i>	
2. stopnja	Vnašanje enkorafeniba je treba nadaljevati in uvesti podporne ukrepe, kot je topično zdravljenje. Če kljub podporni terapiji v 2 tednih ni izboljšanja, je treba vnašanje enkorafeniba prekiniti, dokler se stanje ne izboljša do stopnje 0 ali 1. stopnje, ter nato nadaljevati zdravljenje z enakim oziroma z zmanjšanim odmerkom.
3. stopnja	Vnašanje enkorafeniba je treba prekiniti in uvesti podporne ukrepe, kot je topično zdravljenje, in tedensko preverjati stanje bolnika. Ko se stanje izboljša do stopnje 0 ali 1. stopnje, je treba nadaljevati z enakim oziroma zmanjšanim odmerkom enkorafeniba.
<i>Vnetje uvee, vključno z vnetjem šarenice in iridociklitisom</i>	
1.–3. stopnja	Če se vnetje uvee 1. ali 2. stopnje ne odziva na posebno (npr. topično) okularno zdravljenje ali v primeru vnetja uvee 3. stopnje, je treba vnašanje enkorafeniba prekiniti in ponoviti oftalmološki pregled v 2 tednih. Če je vnetje uvee 1. stopnje in se izboljša na stopnjo 0, je treba nadaljevati zdravljenje z enakim odmerkom. Če je vnetje uvee 2. ali 3. stopnje in se izboljša na stopnjo 0 ali 1. stopnjo, je treba nadaljevati zdravljenje z zmanjšanim odmerkom. Če v 6 tednih ni izboljšanja, je treba ponoviti oftalmološke preglede in trajno prekiniti vnos enkorafeniba.
4. stopnja	Vnašanje enkorafeniba je treba trajno prekiniti ter izvesti nadaljnji oftalmološki pregled.
<i>Podaljšanje QTc</i>	
QTcF > 500 ms in sprememba ≤ 60 ms glede na vrednost pred zdravljenjem	Vnašanje enkorafeniba je treba prekiniti (glejte spremljanje v poglavju 4.4.). Vnašanje zmanjšane odmerka enkorafeniba je treba nadaljevati, ko je dosežena vrednost QTcF ≤ 500 ms. V primeru več kot ene ponovitve je treba prenehati z vnosom enkorafeniba.
QTcF > 500 ms in povečanje za > 60 ms glede na vrednosti pred zdravljenjem	Vnašanje enkorafeniba je treba trajno prekiniti (glejte spremljanje v poglavju 4.4.).
<i>Nenormalni laboratorijski izvidi delovanja jeter</i>	
2. stopnja (aspartat aminotransferaza (AST) ali alanin aminotransferaza (ALT) > 3-kratnika ≤ 5-kratniku zgornje meje normalne vrednosti (Upper limit of normal - ULN))	Vnašanje enkorafeniba je treba nadaljevati. Če se v 4 tednih stanje ne izboljša, je treba vnašanje enkorafeniba prekiniti, dokler ni doseženo izboljšanje do stopnje 0 ali 1. stopnje oziroma vrednosti pred zdravljenjem/izhodiščnih vrednosti, nato je treba nadaljevati z enakim odmerkom.

Resnost neželenega učinka ^a	Enkorafenib
Prvi pojav 3. stopnje (AST ali ALT >5-kratnika ULN in krvni bilirubin > 2-kratnika ULN)	Vnašanje enkorafeniba je treba prekiniti za do 4 tedne. - Če se stanje izboljša do stopnje 0 ali 1. stopnje oziroma do izhodiščnih vrednosti, je treba nadaljevati z zmanjšanim odmerkom. - Če se stanje ne izboljša, je treba vnašanje enkorafeniba trajno prekiniti.
Prvi pojav 4. stopnje (AST ali ALT > 20-kratnika ULN)	Vnašanje enkorafeniba je treba prekiniti za do 4 tedne. - Če se stanje izboljša do stopnje 0 ali 1. stopnje oziroma do izhodiščnih vrednosti, potem je treba nadaljevati z zmanjšanim odmerkom. - Če se stanje ne izboljša, je vnašanje enkorafeniba treba trajno prekiniti. Ali pa je treba trajno prekiniti vnos enkorafeniba.
Ponovni pojav 3. stopnje (AST ali ALT > 5-kratnika ULN in krvni bilirubin > 2-kratnika ULN)	Treba je razmisliti o trajni prekinitvi vnosa enkorafeniba.
Ponovni pojav 4. stopnje (AST ali ALT > 20-kratnika ULN)	Vnašanje enkorafeniba je treba trajno prekiniti.

^a Terminološko poenotena merila neželenih učinkov Nacionalnega onkološkega inštituta, različica 4.03 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI CTCAE)

Preglednica 4: Priporočene spremembe odmerka enkorafeniba v kombinaciji z binimetinibom ali v kombinaciji s cetuksimabom pri drugih neželenih učinkih

Resnost neželenega učinka	Enkorafenib
- Ponavljajoči ali nevzdržni neželeni učinki 2. stopnje - Prvi pojav neželenih učinkov 3. stopnje	Vnašanje enkorafeniba je treba prekiniti za do 4 tedne. - Če se stanje izboljša do stopnje 0 ali 1. stopnje oziroma do izhodiščnih vrednosti, je treba nadaljevati z zmanjšanim odmerkom. - Če se stanje ne izboljša, je vnašanje enkorafeniba treba trajno prekiniti.
Prvi pojav katerega koli neželenega učinka 4. stopnje	Vnašanje enkorafeniba je treba prekiniti za do 4 tedne. - Če se stanje izboljša do stopnje 0 ali 1. stopnje oziroma do izhodiščnih vrednosti, potem je treba nadaljevati z zmanjšanim odmerkom. - Če se stanje ne izboljša, je vnašanje enkorafeniba treba trajno prekiniti. Ali pa je potrebno trajno prekiniti vnos enkorafeniba.
Ponovni pojav neželenih učinkov 3. stopnje	Treba je razmisliti o trajni prekinitvi vnosa enkorafeniba.
Ponovni pojav neželenih učinkov 4. stopnje	Vnašanje enkorafeniba je treba trajno prekiniti.

Trajanje zdravljenja

Zdravljenje naj traja toliko časa, dokler ima bolnik od njega še koristi oziroma dokler se ne razvije nesprejemljiva toksičnost.

Izpuščeni odmerki

Če bolnik izpusti odmerki enkorafeniba, lahko izpuščeni odmerki zdravila vzame samo, če je do naslednjega predvidenega odmerka več kot 12 ur.

Bruhanje

Če bolnik po vnosu enkorafeniba bruha, ne sme vzeti dodatnega odmerka, ampak mora naslednji odmerki vzeti po običajnem urniku.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Za bolnike, stare 65 let ali več, prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Jetrna okvara

Bolniki z blago do hudo jetrno okvaro so lahko bolj izpostavljeni enkorafenibu (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih z blago jetrno okvaro (Child-Pugh razreda A) je potrebna previdnost in enkorafenib vnašati z odmerkom 300 mg enkrat dnevno.

Za bolnike z zmerno (Child-Pugh razreda B) ali hudo (Child-Pugh razreda C) jetrno okvaro ni mogoče dati priporočila glede odmerjanja.

Ledvična okvara

Za bolnike z blago ali zmerno ledvično okvaro glede na populacijsko farmakokinetično analizo prilagoditev odmerka ni potrebna. Klinični podatki o uporabi enkorafeniba pri bolnikih s hudo ledvično okvaro niso na voljo. Zato morebitne potrebe po prilagajanju odmerka ni mogoče ugotoviti. Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je ob uporabi enkorafeniba potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4. in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost enkorafeniba pri otrocih in mladostnikih še ni bila dokazana. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Braftovi je za peroralno uporabo. Kapsule je treba pogoltniti cele z vodo. Lahko se jemljejo skupaj s hrano ali brez nje. Izogibati se je treba sočasni uporabi enkorafeniba s sokom grenivke (glejte poglavji 4.4. in 4.5).

Za bolnike, ki ne morejo požirati, se lahko kapsule zdravila Braftovi odpre in vsebina razprši v majhno količino (približno 20 mL) jabolčne čežane ter takoj zaužije.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Enkorafenib je treba jemati v kombinaciji z binimetinibom (za bolnike z neresektabilnim ali metastatskim melanomom z mutacijo V600 gena BRAF in za bolnike z napredovanim NSCLC z mutacijo V600E gena BRAF) ali v kombinaciji s cetuksimabom (za bolnike z metastatskim kolorektalnim rakom z mutacijo V600E gena BRAF). Za dodatne informacije o opozorilih in varnostnih ukrepih, povezanih z zdravljenjem z binimetinibom ali cetuksimabom, glejte poglavje 4.4. Povzetka glavnih značilnosti zdravila binimetinib ali Povzetka glavnih značilnosti zdravila cetuksimab.

Enkorafenib v kombinaciji z binimetinibom pri bolnikih z napredovano boleznijo ob jemanju inhibitorja BRAF

Na voljo so omejeni podatki o uporabi enkorafeniba v kombinaciji z binimetinibom pri bolnikih, pri katerih je ob predhodnem jemanju inhibitorja BRAF, ki so ga prejemali za zdravljenje neresektabilnega ali metastatskega melanoma z mutacijo V600 gena BRAF, bolezen napredovala. Ti podatki kažejo, da bi bila učinkovitost kombinacije pri teh bolnikih nižja.

Enkorafenib v kombinaciji z binimetinibom pri bolnikih z metastazami v možganih

Na voljo so omejeni podatki o učinkovitosti kombinacije enkorafeniba in binimetiniba pri bolnikih z melanomom z mutacijo V600 gena BRAF ali NSCLC z mutacijo V600E gena BRAF, ki imajo metastaze v možganih (glejte poglavje 5.1).

Disfunkcija levega prekata (LVD)

Pri uporabi enkorafeniba v kombinaciji z binimetinibom so poročali o LVD, opredeljeni kot simptomatično ali asimptomatično zmanjšanje iztisnega deleža. Priporočeno je, da se pred začetkom uporabe enkorafeniba in binimetiniba oceni iztisni delež levega prekata (LVEF) z ehokardiogramom ali slikanjem MUGA (multi-gated acquisition scan), nato en mesec po začetku uporabe in nato v približno 3-mesečnih intervalih ali pogostejše, kakor je klinično indicirano, v času trajanja zdravljenja. Če med zdravljenjem pride do LVD, glejte poglavje 4.2 Povzetka glavnih značilnosti zdravila binimetinib.

Varnosti enkorafeniba v kombinaciji z binimetinibom niso dokazali pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo LVEF, ki je ali pod 50 % ali pod institucionalnimi spodnjimi mejami normalne vrednosti. Zato je pri teh bolnikih binimetinib treba uporabljati previdno, v primeru simptomatične disfunkcije levega prekata, zmanjšanju LVEF 3. ali 4. stopnje ali pri absolutnem zmanjšanju LVEF z izhodiščne vrednosti ≥ 10 %, je treba prenehati uporabo binimetiniba in enkorafeniba in ocenjevati LVEF vsaka dva tedna do okrevanja.

Krvavitev

Pri uporabi enkorafeniba lahko pride do krvavitev, vključno z večjimi krvavitvami (glejte poglavje 4.8). Tveganje za pojav krvavitev se poveča ob sočasnem zdravljenju z antikoagulacijskimi in antiagregacijskimi zdravili. Pojav krvavitev 3. ali višje stopnje je treba nadzirati s prekinitvijo vnosa ali popolnim prenehanjem zdravljenja (glejte preglednico 4 v poglavju 4.2) in kakor je klinično indicirano.

Toksičnost za oči

Pri uporabi enkorafeniba se lahko pojavi toksičnost za oči, ki vključuje vnetje uvee, vnetje šarenice in iridociklitis. Pri bolnikih, zdravljenih z enkorafenibom v kombinaciji z binimetinibom, so poročali tudi o odstopu retinalnega pigmentnega epitelijskega (RPED) (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba ob vsakem obisku pregledati za simptome novih ali poslabšanih motenj vida. Če so identificirani simptomi novih ali poslabšanih motenj vida, ki vključujejo zmanjšan centralni vid, zamegljen vid ali izgubo vida, se priporoča takojšen oftalmološki pregled.

Če se pri zdravljenju pojavi vnetje uvee, vključno z iridociklitisom in vnetjem šarenice, glejte poglavje 4.2.

Če se med terapijo pri bolniku pojavi odstop retinalnega pigmentnega epitelijskega (RPED) ali okluzija retinalne vene (RVO), za navodila glejte poglavje 4.2 Povzetka glavnih značilnosti zdravila binimetinib.

Podaljšanje intervala QT

Pri bolnikih, zdravljenih z inhibitorji BRAF, je bilo opaženo podaljšanje intervala QT. Podrobna študija intervala QT, ki bi ocenila podaljšanje intervala QT pri zdravljenju z enkorafenibom, ni bila izvedena.

Na splošno pa rezultati kažejo, da lahko zdravljenje z enkorafenibom kot samostojnim zdravilom povzroči blago povišanje srčnega utripa. Rezultati zbirnih študij učinkov kombinacije enkorafeniba in

binimetiniba v priporočenih odmerkih in študije uporabe enkorafeniba kot samostojnega zdravila so pokazali, da pri enkorafenibu obstaja možnost manjšega povečanja intervala QTc (glejte poglavje 5.1). Na voljo ni dovolj podatkov, da bi lahko izključili klinično pomembno podaljšanje intervala QT, ki bi bilo odvisno od izpostavljenosti.

Zaradi morebitnega tveganja za podaljšanje intervala QT se pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem priporoča, da se popravi abnormalne vrednosti serumskih elektrolitov, vključno z magnezijem in kalijem, ter spremlja dejavnike tveganja za podaljšanje intervala QT (npr. srčno popuščanje, bradikardije).

Priporočeno je, da se pred začetkom uporabe enkorafeniba oceni elektrokardiogram (EKG), nato en mesec po začetku uporabe in nato v približno 3-mesečnih intervalih ali pogostejše, kakor je klinično indicirano, v času trajanja zdravljenja. Pojav podaljšanja intervala QT je mogoče nadzirati z zmanjšanjem odmerka, s prekinitvijo vnosa ali popolnim prenehanjem zdravljenja ob popravljanju abnormalnih vrednosti elektrolitov in spremljanju dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.2).

Novi primarni malignomi

Pri bolnikih, zdravljenih z inhibitorji BRAF, so bili opaženi novi primarni malignomi, dermalni in nedermalni, in se lahko pojavijo pri jemanju enkorafeniba (glejte poglavje 4.8).

Dermalni malignomi

Dermalni malignomi, kot je ploščatocelični karcinom kože, vključno s keratoakantom, so bili opaženi pri bolnikih, ki so jemali inhibitorje BRAF, vključno z enkorafenibom.

Pri bolnikih, zdravljenih z inhibitorji BRAF, vključno z enkorafenibom, so poročali o nastanku novih primarnih melanomov (glejte poglavje 4.8).

Pred uvedbo zdravljenja z enkorafenibom naj se opravi dermatološki pregled in nato še vsaka 2 meseca med zdravljenjem in do 6 mesecev po prenehanju zdravljenja. Vsako sumljivo lezijo na koži je treba izrezati in poslati na histopatološko oceno. Bolnikom je treba naročiti, naj svojega zdravnika takoj obvestijo o pojavu kakršnih koli lezij na koži. Jemanje enkorafeniba je treba nadaljevati z nespremenjenim odmerkom.

Nedermalni malignomi

Na podlagi svojega mehanizma delovanja lahko enkorafenib povzroči malignome, povezane z aktivacijo gena RAS zaradi mutacije ali drugih mehanizmov. Bolnikom je treba pred in med zdravljenjem z enkorafenibom ter po njem pregledati glavo in vrat, opraviti računalniško tomografijo (CT) prsnega koša/trebuha, pregled zadnjika in ginekološki pregled (pri ženskah) in celotno krvno sliko, kot je klinično primerno. V primerih bolnikov, pri katerih se razvijejo nedermalni malignomi, pozitivni na mutacijo gena RAS, je treba razmisliti o popolnem prenehanju zdravljenja z enkorafenibom. Pred dajanjem enkorafeniba bolnikom, ki so imeli ali imajo raka, povezanega z mutacijo gena RAS, je treba skrbno razmisliti o koristih in tveganjih.

Sindrom tumorske lize (TLS – tumour lysis syndrome)

Pojav TLS, ki je lahko usoden, je bil povezan z uporabo enkorafeniba skupaj z binimetinibom (glejte poglavje 4.8). Dejavniki tveganja za TLS vključujejo veliko tumorsko obremenitev, že obstoječo kronično ledvično insuficienco, oligurijo, dehidracijo, hipotenzijo in kisel urin. Te bolnike je treba skrbno spremljati in jih nemudoma zdraviti, kot je klinično indicirano, razmisliti pa je treba tudi o profilaktični hidraciji.

Nenormalni laboratorijski izvidi delovanja jeter

Ob jemanju enkorafeniba so bili opaženi nenormalni laboratorijski izvidi delovanja jeter, vključno s povišanjem AST in ALT (glejte poglavje 4.8). Pred uvedbo zdravljenja z enkorafenibom je treba spremljati laboratorijske vrednosti delovanja jeter in jih v prvih 6 mesecih zdravljenja preveriti najmanj enkrat na mesec, nato pa kot je klinično indicirano. Nenormalne laboratorijske izvide delovanja jeter je treba nadzirati s prekinitvijo odmerjanja, zmanjšanjem odmerka ali prekinitvijo zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Jetрна okvara

Ker se enkorafenib primarno metabolizira in izloči preko jeter, lahko pri bolnikih z blago do hujšo okvaro jeter pride do povečane izpostavljenosti enkorafenibu v obsegu variabilnosti v izpostavljenosti med udeleženci (glejte poglavje 5.2).

Zaradi pomanjkanja kliničnih podatkov uporaba enkorafeniba ni priporočljiva za bolnike z zmerno ali hudo jetrno okvaro.

Pri bolnikih z blago jetrno okvaro je potrebna previdnost in uporabiti odmerke 300 mg enkorafeniba enkrat dnevno (glejte poglavje 4.2).

Med zdravljenjem je treba bolnike z blago jetrno okvaro natančno spremljati za toksične učinke, povezane z enkorafenibom, vključno s kliničnimi preiskavami in preiskavami delovanja jeter, skupaj z ocenami EKG-ja, kot je klinično ustrezno med zdravljenjem.

Ledvična okvara

Podatki o bolnikih s hudo ledvično okvaro niso na voljo (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je ob uporabi enkorafeniba potrebna previdnost. Pri bolnikih, zdravljenih z enkorafenibom v kombinaciji z binimetinibom ali cetuksimabom ali kot samostojno učinkovino, so pogosto poročali o povečanih količinah kreatinina. Pri opaženih primerih odpovedi ledvic, vključno z akutno poškodbo ledvic in ledvično okvaro, sta se pogosto pojavila tudi bruhanje in dehidracija. Drugi spremljevalni dejavniki so vključevali diabetes in hipertenzijo. Količino kreatinina v krvi je treba spremljati, kot je klinično indicirano, povišanje ravni kreatinina pa nadzirati s spreminjanjem odmerka ali prenehanjem jemanja (glejte preglednico 4 v poglavju 4.2). Med zdravljenjem morajo bolniki vnašati zadostne količine tekočin.

Vplivi drugih zdravil na enkorafenib

Sočasnemu dajanju močnih inhibitorjev CYP3A se je med zdravljenjem z enkorafenibom treba izogibati. Če je potrebna sočasna uporaba močnega inhibitorja CYP3A, je treba pozorno spremljati varnost bolnikov (glejte poglavje 4.5).

Previdnost je potrebna tudi v primeru, ko se ob sočasnem zdravljenju z enkorafenibom jemlje zmeren inhibitor CYP3A.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vplivi drugih zdravil na enkorafenib

Enkorafenib se primarno metabolizira s CYP3A4.

Inhibitorji encima CYP3A4

Sočasna uporaba zmernega (diltiazem) in močnega (posakonazol) inhibitorja encima CYP3A4 z enkratnimi odmerki enkorafeniba pri zdravih prostovoljcih je povzročila 2- in 3-kratno povečanje površine pod krivuljo koncentracija-čas (AUC) in povišanje največje koncentracije enkorafeniba (C_{max}) za 44,6 % in 68,3 %.

Napovedi na podlagi modela kažejo, da bi učinek posakonazola po ponovljenih aplikacijah lahko bil podoben za AUC (3-kratno povečanje) in nekoliko večji za C_{max} (2,7-kratno povečanje). Po napovedih na podlagi modela za ketokonazol se predvideva povečanje – približno 5-kratno za AUC enkorafeniba in od 3- do 4-kratno za C_{max} enkorafeniba po vnosu 450 in 300 mg enkorafeniba enkrat dnevno.

Zato se je treba sočasnemu vnosu enkorafeniba z močnimi inhibitorji encima CYP3A4 izogibati (zaradi povečane izpostavljenosti enkorafenibu in morebitne povečane toksičnosti, glejte poglavje 5.2). Primeri močnih inhibitorjev encima CYP3A4 med drugim vključujejo ritonavir, itraconazol, klaritromicin, telitromicin, posakonazol in sok grenivke. Če je sočasna uporaba močnega inhibitorja encima CYP3A neizogibna, je potrebno varnost bolnikov pozorno spremljati.

Zmerne inhibitorje encima CYP3A4 je treba sočasno aplicirati previdno. Primeri zmernih inhibitorjev encima CYP3A4 med drugim vključujejo amiodaron, eritromicin, flukonazol, diltiazem, amprenavir in imatinib. Če se enkorafenib aplicira sočasno z zmernim inhibitorjem encima CYP3A, je treba varnost bolnikov pozorno spremljati.

Induktorji encima CYP3A4

Klinična študija sočasne aplikacije enkorafeniba z močnim induktorjem encima CYP3A4 ni bila opravljena; vendar je verjetna zmanjšana izpostavljenost enkorafenibu, s čimer bi lahko bila zmanjšana tudi učinkovitost enkorafeniba. Primeri močnih induktorjev encima CYP3A4 med drugim vključujejo karbamazepin, rifampicin, fenitoin in šentjanževko. Razmisliti je treba o alternativnih učinkovinah z zmerno indukcijo encima CYP3A ali brez nje.

Vplivi enkorafeniba na druga zdravila

Substrati encima CYP

Enkorafenib je močan induktor encima CYP3A4. Sočasna uporaba z učinkovinami, ki so substrati encima CYP3A4 (npr. hormonski kontraceptivi), lahko povzroči izgubo učinkovitosti teh učinkovin. Če se ni mogoče izogniti sočasni uporabi substratov CYP3A4 z ozkim terapevtskim oknom, je treba odmere teh substratov prilagoditi skladno z odobrenim povzetkom glavnih značilnosti zdravila. Enkorafenib je inhibitor UGT1A1. Sočasno vnesene učinkovine, ki so substrati UGT1A1 (npr. raltegravir, atorvastatin, dolutegravir) lahko povzročijo povečano izpostavljenost in jih je zato treba uporabljati previdno.

Učinek enkorafeniba na binimetinib

Medtem ko je enkorafenib precej močen reverzibilni inhibitor UGT1A1, pa niso bile klinično opažene nobene razlike v izpostavljenosti binimetinibu, ko je bil binimetinib apliciran skupaj z enkorafenibom.

Substrati prenašalcev

In vivo je enkorafenib inhibitor prenašalcev OATP1B1, OATP1B3 in/ali BCRP. Sočasna aplikacija enkorafeniba in substratov prenašalcev OATP1B1, OATP1B3 ali BCRP (kot so rosuvastatin, atorvastatin, metotreksat) lahko povzroči povečane koncentracije (glejte poglavje 5.2).

In vitro enkorafenib potencialno zavira nekatere druge prenašalce. Učinkovine, ki so substrati ledvičnih prenašalcev OAT1, OAT3, OCT2 (npr. furosemid, penicilin), ali učinkovine, ki so substrati jetrnih prenašalcev OCT1 (npr. bosentan) ali substrati P-gp (npr. posakonazol), imajo lahko tudi povečano izpostavljenost.

Zato je treba te učinkovine, substrate prenašalcev, pri sočasni aplikaciji uporabljati previdno.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem z enkorafenibom in vsaj še 1 mesec po zadnjem odmerku. Enkorafenib lahko zmanjša učinkovitost hormonskih kontraceptivov (glejte poglavje 4.5). Zato bolnicam, ki uporabljajo hormonsko kontracepcijo, svetujemo uporabo dodatne ali alternativne zaščite, kot je barierna kontracepcija (npr. kondom), med zdravljenjem z enkorafenibom in še najmanj en mesec po zadnjem odmerku.

Nosečnost

Podatki o uporabi enkorafeniba pri nosečnicah niso na voljo. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Enkorafenib se ne priporoča med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Če bolnica jemlje enkorafenib med nosečnostjo ali med jemanjem enkorafeniba zanosi, jo je treba opozoriti o možni nevarnosti za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se enkorafenib oziroma njegovi metaboliti izločajo v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba, ali naj se prekine dojenje ali zdravljenje z enkorafenibom, pri čemer je treba upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za mater.

Plodnost

Ni podatkov o učinkih enkorafeniba na plodnost pri ljudeh. Študije na živalih so pokazale, da lahko uporaba enkorafeniba vpliva na sposobnost razmnoževanja pri samcih (glejte poglavje 5.3). Ker je klinična pomembnost tega neznana, je treba bolnike moškega spola obvestiti o morebitnem tveganju za motnje spermatogeneze.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Enkorafenib ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Poročali so o motnjah vida pri nekaterih bolnikih, ki so v kliničnih študijah jemali enkorafenib. Bolnikom je treba svetovati, naj ne vozijo ali upravljajo strojev, če zaznajo motnje vida ali katere koli druge neželene učinke, ki bi lahko vplivali na njihovo sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavji 4.4. in 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost enkorafeniba (peroralno 450 mg enkrat dnevno) v kombinaciji z binimetinibom (peroralno 45 mg dvakrat dnevno) so ovrednotili pri skupni populaciji 372 bolnikov za vrednotenje varnosti (ISP – integrated safety population), ki je vključevala bolnike z neresektabilnim ali metastatskim melanomom z mutacijo V600 gena BRAF in napredovanim NSCLC z mutacijo V600E gena BRAF (v nadaljevanju ISP v okviru zdravljenja s kombinacijo 450). V ISP v okviru zdravljenja s kombinacijo 450 je 274 bolnikov prejelo kombinacijo za zdravljenje neresektabilnega ali metastatskega melanoma z mutacijo V600 gena BRAF (v dveh študijah II. faze (CMEK162X2110 in CLGX818X2109) in eni študiji III. faze (CMEK162B2301, 1.del)), 98 bolnikov pa je prejelo kombinacijo za zdravljenje napredovanega NSCLC z mutacijo V600E gena BRAF (v eni študiji II. faze (ARRAY-818-202)) (glejte poglavje 5.1).

Najpogostejši neželeni učinki ($\geq 25\%$) pri bolnikih, zdravljenih z enkorafenibom v kombinaciji z binimetinibom, so bili utrujenost, navzea, driska, bruhanje, bolečine v trebuhu, miopatija/mišične bolezni in artralgijska.

Varnost enkorafeniba (peroralno 300 mg enkrat dnevno) v kombinaciji z binimetinibom (peroralno 45 mg dvakrat dnevno) se ovrednotili pri 257 bolnikih z neresektabilnim ali metastatskim melanomom z mutacijo V600 gena BRAF (v nadaljevanju populacija v okviru kombinacije 300) na podlagi študije III. faze (CMEK162B2301, 2. del). Med najpogostejšimi neželenimi učinki ($\geq 25\%$), ki so se pojavili pri bolnikih, zdravljenih z odmerkom 300 mg enkorafeniba, danega skupaj z binimetinibom, so bili utrujenost, navzea in driska.

Varnostni profil enkorafeniba kot samostojnega zdravila (300 mg enkrat dnevno) temelji na podatkih 217 bolnikov z neresektabilnim ali metastatskim melanomom z mutacijo V600 gena BRAF (v nadaljevanju združena populacija bolnikov, zdravljenih s 300 mg enkorafeniba). Med najpogostejšimi neželenimi učinki zdravila (NUZ) ($\geq 25\%$), o katerih so poročali v zvezi z enkorafenibom 300, so bili hiperkeratoza, alopecija, sindrom roka-noga, utrujenost, izpuščaj, artralgijska, suha koža, navzea, bolečine v mišicah, glavobol, bruhanje in srbenje.

Varnost enkorafeniba (peroralno 300 mg enkrat dnevno) v kombinaciji s cetuksimabom (ki se odmerja v skladu s povzetkom glavnih značilnosti tega zdravila) so ovrednotili pri 216 bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom z mutacijo V600E gena BRAF v okviru študije III. faze ARRAY-818-302. Med najpogostejšimi NUZ ($> 25\%$), o katerih so poročali v tej populaciji, so bili: utrujenost, navzea,

driska, akneiformni dermatitis, bolečine v trebuhu, artralgijska/mišično-skeletne bolečine, zmanjšanje teka, izpuščaj in bruhanje.

Stopnja prekinitve zdravljenja za vsa zdravila iz študije zaradi katerega koli neželenega učinka je znašala 1,9 % pri bolnikih, zdravljenih s 300 mg enkorafeniba v kombinaciji s cetuksimabom.

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni spodaj po MedDRA podatkovni bazi glede na organske sisteme in pogostnost: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki razvrščeni padajoče glede na resnost.

Preglednica 5: Neželeni učinki

Pogostnost	Samostojno zdravilo enkorafenib 300 mg (n = 217)	Enkorafenib 450 mg v kombinaciji z binimetinibom (n = 372)	Enkorafenib 300 mg v kombinaciji s cetuksimabom (n = 216)
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe			
Zelo pogosti	Kožni papilom* Melanocitni nevus		Melanocitni nevus
Pogosti	Ploščatocelični karcinom kože ^a Novi primarni melanom*	Ploščatocelični karcinom kože ^a Kožni papilom*	Ploščatocelični karcinom kože ^a Kožni papilom* Novi primarni melanom*
Občasni	Bazalnocelični karcinom	Bazalnocelični karcinom*	Bazalnocelični karcinom*
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
Zelo pogosti		Anemija	
Bolezni imunskega sistema			
Pogosti	Preobčutljivost ^b	Preobčutljivost ^b	Preobčutljivost ^b
Presnovne in prehranske motnje			
Zelo pogosti	Zmanjšanje teka		Zmanjšanje teka
Neznana pogostnost		Sindrom tumorske lize	
Psihiatrične motnje			
Zelo pogosti	Nespečnost		Nespečnost
Bolezni živčevja			
Zelo pogosti	Glavobol* Periferna nevropatija* Disgevizija*	Periferna nevropatija* Omotica* Glavobol*	Periferna nevropatija* Glavobol*
Pogosti	Pareza obraza ^c	Disgevizija*	Omotica* Disgevizija
Občasni		Pareza obraza ^c	
Očesne bolezni			
Zelo pogosti		Okvara vida* RPED*	
Pogosti		Vnetje uvee*	
Občasni	Vnetje uvee*		
Srčne bolezni			
Pogosti	Supraventrikularna tahikardija ^d	LVD ^h	Supraventrikularna tahikardija ^d

Pogostnost	Samostojno zdravilo enkorafenib 300 mg (n = 217)	Enkorafenib 450 mg v kombinaciji z binimetinibom (n = 372)	Enkorafenib 300 mg v kombinaciji s cetuksimabom (n = 216)
Žilne bolezni			
Zelo pogosti		Krvavitev ⁱ Hipertenzija [*]	Krvavitev ⁱ
Pogosti		VTE ^j	
Bolezni prebavil			
Zelo pogosti	Navzea Bruhanje [*] Zaprtje	Navzea Bruhanje [*] Zaprtje Bolečine v trebuhu [*] Driska [*]	Navzea Bruhanje [*] Zaprtje Bolečine v trebuhu [*] Driska [*]
Pogosti		Kolitis ^k	
Občasni	Pankreatitis [*]	Pankreatitis [*]	Pankreatitis [*]
Bolezni kože in podkožja			
Zelo pogosti	PPES Hiperkeratoza [*] Izpuščaj [*] Suha koža [*] Srbenje [*] Alopecija [*] Rdečina ^c Hiperpigmentacija kože [*]	Hiperkeratoza [*] Izpuščaj [*] Suha koža [*] Srbenje [*] Alopecija [*]	Akneiformni dermatitis [*] Izpuščaj [*] Suha koža [*] Srbenje [*]
Pogosti	Akneiformni dermatitis [*] Luščenje kože ^f Fotosenzitivnost [*]	Akneiformni dermatitis [*] PPES Rdečina [*] Panikulitis [*] Fotosenzitivnost [*]	Hiperpigmentacija kože PPES Hiperkeratoza [*] Alopecija Rdečina ^c
Občasni			Luščenje kože ^f
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			
Zelo pogosti	Artralgija [*] Bolečine v mišicah ^g Bolečine v okončinah Bolečine v hrbtu	Artralgija [*] Miopatija/mišične bolezni ^l Bolečine v okončinah Bolečine v hrbtu [*]	Artralgija/mišično-skeletne bolečine [*] Miopatija/mišične bolezni [*] Bolečine v okončinah Bolečine v hrbtu
Pogosti	Artritis [*]		
Občasni		Rabdomioliza	
Bolezni sečil			
Pogosti	Odpoved ledvic [*]	Odpoved ledvic [*]	Odpoved ledvic [*]
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			
Zelo pogosti	Utrujenost [*] Zvišana telesna temperatura [*]	Utrujenost [*] Zvišana telesna temperatura [*] Periferni edem ^m	Utrujenost [*] Zvišana telesna temperatura [*]
Preiskave			
Zelo pogosti	Zvišana vrednost gama-glutamyltransferaze (GGT) [*]	Zvišana vrednost kreatin fosfokinaze v krvi Zvišana vrednost gama-glutamyltransferaze (GGT) [*] Zvišana vrednost transaminaze [*]	

Pogostnost	Samostojno zdravilo enkorafenib 300 mg (n = 217)	Enkorafenib 450 mg v kombinaciji z binimetinibom (n = 372)	Enkorafenib 300 mg v kombinaciji s cetuksimabom (n = 216)
Pogosti	Zvišana vrednost transaminaze* Zvišana vrednost kreatinina v krvi* Zvišana vrednost lipaze	Zvišana vrednost alkalne fosfataze v krvi Zvišana vrednost kreatinina v krvi* Zvišana vrednost amilaze Zvišana vrednost lipaze	Zvišana vrednost kreatinina v krvi* Zvišana vrednost transaminaze*
Občasni	Zvišana vrednost amilaze		Zvišana vrednost amilaze Zvišana vrednost lipaze

* sestavljeni izrazi, ki so vključevali več kot en prednostni izraz

^a vključuje keratoakantom, ploščatocelični karcinom in ploščatocelični karcinom kože

^b med drugim vključuje angioedem, preobčutljivost na zdravila, preobčutljivost, preobčutljivostni vaskulitis in urtikarijo

^c vključuje disfunkcijo obraznega živca, paralizo, parezo obraza in Bellovo parezo

^d med drugim vključuje ekstrasistole in sinusno tahikardijo

^e vključuje rdečino, generalizirano rdečino, plantarno rdečino

^f vključuje eksfoliativni dermatitis, eksfoliacijo kože, eksfoliativni izpuščaj

^g vključuje bolečine v mišicah, mišično utrujenost, poškodbe mišic, mišične krče, mišično šibkost

^h vključuje disfunkcijo levega prekata, zmanjšanje iztisnega deleža, srčno popuščanje in nenormalni iztisni delež

ⁱ vključuje krvavitve na različnih mestih, med drugim vključno s krvavitvijo v možganih, znotrajlobanjsko krvavitvijo, krvavitvijo iz nožnice, močno menstrualno krvavitvijo, intermenstrualno krvavitvijo, hematohezijo, hemoptizo, hemotoraksom, gastrointestinalno krvavitvijo in hematurijo

^j med drugim vključuje pljučno embolijo, globoko vensko trombozo, embolijo, tromboflebitis, površinski tromboflebitis, trombozo, flebitis, sindrom zgornje vene kave, trombozo mezenterične vene in trombozo vene kave

^k vključuje kolitis, ulcerozni kolitis, enterokolitis in proktitis

^l vključuje bolečine v mišicah, mišično šibkost, mišične krče, poškodbe mišic, miopatijo, miozitis

^m med drugim vključuje zadrževanje tekočine, periferne edeme, lokalne edeme, generalizirane edeme in otekanje

Ko se je enkorafenib uporabljal pri odmerku 300 mg enkrat na dan v kombinaciji z odmerkom 45 mg binimetiniba dvakrat na dan (kombinacija 300) v 2. delu študije CMEK162B2301, je bila pogostnost nižja v primerjavi z združeno populacijo bolnikov v okviru zdravljenja s kombinacijo 450 za naslednje neželene učinke: anemija, periferna nevropatija, krvavitve, hipertenzija, srbenje (pogosti); in kolitis, zvišana vrednost amilaze in zvišana vrednost lipaze (občasni).

Opis izbranih neželenih učinkov

Dermalni malignomi

Ploščatocelični karcinom kože (cuSCC)

Melanom in NSCLC

Pri ISP v okviru zdravljenja s kombinacijo 450 je bil pojav cuSCC, vključno s keratoakantomi, opažen pri 3,0 % (11/372) bolnikov. Mediana časa do prvega pojava cuSCC (vse stopnje) je bila 6,5 meseca (v razponu od 1,0 do 22,8 meseca).

Pri združeni populaciji bolnikov v okviru zdravljenja z enkorafenibom 300 je bil pojav cuSCC opažen pri 7,4 % (16/217) bolnikov. Pri bolnikih v študiji III. faze (CMEK162B2301), pri katerih je prišlo do pojava cuSCC, je bila mediana časa do prvega pojava cuSCC (vse stopnje) 2,3 meseca (v razponu od 0,3 do 12,0 mesecev).

Kolorektalni rak

Pri bolnikih, zdravljenih s 300 mg enkorafeniba v kombinaciji s cetuksimabom, je bil pojav cuSCC, vključno s keratoakantomom, opažen pri 1,4 % (3/216) bolnikov. Čas do prvega pojava cuSCC (vse stopnje) je bil za te 3 bolnike 0,5, 0,6 in 3,6 meseca.

Novi primarni melanom

Melanom

Pri združeni populaciji bolnikov v okviru zdravljenja z enkorafenibom 300 je bil pojav novih primarnih melanomov opažen pri 4,1 % (9/217) bolnikov, in sicer 1. stopnje pri 1,4 % (3/217) bolnikov, 2. stopnje pri 2,1 % (4/217) bolnikov, 3. stopnje pri 0,5 % (1/217) bolnikov in 4. stopnje pri 0,5 % (1/217) bolnikov.

Kolorektalni rak

Pri bolnikih, zdravljenih s 300 mg enkorafeniba v kombinaciji s cetuksimabom, je bil pojav novih primarnih melanomov opažen pri 1,9 % (4/216) bolnikov, in sicer 2. stopnje pri 0,9 % (2/216) bolnikov in 3. stopnje pri 0,9 % (2/216) bolnikov.

Očesni dogodki

Melanom in NSCLC

Pri populaciji v okviru zdravljenja s kombinacijo 450 je bil pojav vnetja uvee opažen pri 3,5 % (13/372) bolnikov, in sicer 1. stopnje pri 0,5 % (2/372), 2. stopnje pri 2,7 % (10/372) in 3. stopnje pri 0,3 % (1/372) bolnikov. Okvara vida, vključno z zamegljenim vidom in zmanjšano ostrino vida, je bila opažena pri 23,1 % (86/372) bolnikov. Vnetje uvee in okvare vida so bile večinoma reverzibilne. RPED so opazili pri 22,3 % (83/372) bolnikov, pri čemer je pri večini prišlo do dogodka 1.–2. stopnje, pri 1,6 % (6/372) bolnikov pa do dogodka 3. stopnje.

V 2. delu študije CMEK162B2301 so RPED pri bolnikih, zdravljenih v okviru kombinacije 300, opazili pri 12,5 % (32/257) bolnikov, pri čemer je pri 0,4 % (1/257) bolnikov prišlo do dogodka 4. stopnje.

Disfunkcija levega prekata

Pri jemanju enkorafeniba v kombinaciji z binimetinibom so pri bolnikih z melanomom in NSCLC poročali o pojavu LVD (glejte poglavje 4.8 Povzetka glavnih značilnosti zdravila binimetinib).

Krvavitve

Melanom in NSCLC

Pri ISP v okviru zdravljenja s kombinacijo 450 je bil pojav krvavitve opažen pri 16,7 % (62/372) bolnikov. Večina dogodkov je bila 1. ali 2. stopnje: 13,2 % (49/372), 3,5 % (13/372) primerov pa je bilo 3. ali višje stopnje. Pri redkih bolnikih je bilo treba prekiniti vnos ali zmanjšati odmerek (2,4 % ali 9/372). Zdravljenje je bilo zaradi krvavitve treba prekiniti pri 0,8 % (3/372) bolnikov. Najpogostejše krvavitve so bile hematurija pri 2,7 % (10/372) bolnikov, hematohezija pri 2,7 % (10/372) in rektalna krvavitev pri 2,2 % (8/372) bolnikov. Vzrok smrti enega bolnika je bila krvavitev iz želodčne razjede s sočasno odpovedjo več organov.

Krvavitev v možganih/znotrajlobanjsko krvavitev so opazili pri 1,6 % (6/372) bolnikov, s smrtnim izidom pri 4 bolnikih.

V 2. delu študije CMEK162B2301 so pri bolnikih, zdravljenih v okviru kombinacije 300, krvavitve opazili pri 6,6 % (17/257) bolnikov, pri čemer je pri 1,6 % (4/257) bolnikov prišlo do dogodkov 3–4. stopnje.

Kolorektalni rak

Pojav krvavitve je bil opažen pri 21,3 % (46/216) bolnikov, zdravljenih s 300 mg enkorafeniba v kombinaciji s cetuksimabom, pri čemer je pri 1,4 % (3/216) bolnikov prišlo do dogodkov 3. stopnje, poročali so tudi o enem smrtnem primeru. Prekinitev vnosa ali zmanjšanje odmerka je bilo potrebno pri 1,9 % (4/216) bolnikov. Zaradi krvavitve se je zdravljenje prenehalo pri 1 bolniku (0,5 %).

Najpogostejše krvavitve so bile epistaksa, opažena pri 6,9 % (15/216) bolnikov, hematohezija pri 2,8 % (6/216) bolnikov, rektalna krvavitev pri 2,8 % (6/216) bolnikov in hematurija pri 2,8 % (6/216) bolnikov.

Hipertenzija

Pri jemanju enkorafeniba v kombinaciji z binimetinibom so poročali o pojavu hipertenzije pri bolnikih z melanomom in NSCLC (glejte poglavje 4.8 Povzetka glavnih značilnosti zdravila binimetinib).

Venski tromboembolizem

Pri jemanju enkorafeniba v kombinaciji z binimetinibom so poročali o pojavu VTE pri bolnikih z melanomom in NSCLC (glejte poglavje 4.8 Povzetka glavnih značilnosti zdravila binimetinib).

Pankreatitis

Melanom in NSCLC

Pri ISP v okviru zdravljenja s kombinacijo 450 je bil opažen večinoma asimptomatični dvig encimov trebušne slinavke. O dvigu vrednosti amilaze in lipaze so poročali pri 4,0 % (15/372) in 7,8 % (29/372) bolnikov. Pankreatitis je bil opažen pri 0,8 % (3/372) bolnikov. Pri vseh 3 bolnikih so se pojavili dogodki 3. stopnje. Zaradi pankreatitisa je bil pri 0,3 % (1/372) bolnikov vnos prekinjen.

Kolorektalni rak

Pri bolnikih, zdravljenih s 300 mg enkorafeniba v kombinaciji s cetuksimabom, je bil pojav pankreatitisa 3. stopnje z dvigom vrednosti amilaze in lipaze opažen pri 1 bolniku (0,5 %), zaradi česar je bil vnos prekinjen.

Kožne reakcije

Izpuščaj

Melanom in NSCLC

Pri ISP v okviru zdravljenja s kombinacijo 450 se je izpuščaj razvil pri 20,4 % (76/372) bolnikov. Večina dogodkov je bila za blagih, o dogodkih 3. ali 4. stopnje pa so poročali pri 1,1 % (4/372) bolnikov. Zaradi izpuščaja se je pri 0,8 % (3/372) bolnikov prenehalo zdravljenje, pri 2,4 % (9/372) bolnikov pa se je odmerjanje prekinilo ali se je odmerek spremenil.

Pri združeni populaciji bolnikov v okviru zdravljenja z enkorafenibom 300 je bil pojav izpuščaja opažen pri 43,3 % (94/217) bolnikov. Večina dogodkov je bila za blagih, o dogodkih 3. ali 4. stopnje pa so poročali pri 4,6 % (10/217) bolnikov. Zaradi izpuščaja se je pri 0,5 % (1/217) bolnikov prenehalo zdravljenje, pri 7,4 % (16/217) bolnikov pa se je odmerjanje prekinilo ali se je odmerek spremenil.

Kolorektalni rak

Pri bolnikih, zdravljenih s 300 mg enkorafeniba v kombinaciji s cetuksimabom, je bil pojav izpuščaja opažen pri 30,6 % (66/216) bolnikov. Večina dogodkov je bila blagih, pri čemer so o dogodkih 3. stopnje poročali pri 0,5 % (1/216) bolnikov. Zaradi izpuščaja se je pri 0,5 % (1/216) bolnikov odmerjanje prekinilo.

Sindrom roka-noga (PPES)

Melanom in NSCLC

Pri ISP v okviru zdravljenja s kombinacijo 450 je bil pojav PPES opažen pri 5,1 % (19/372) bolnikov. Vsi neželeni učinki pojava PPES so bili 1. stopnje (2,7 %) ali 2. stopnje (2,4 %). Pri 1,1 % (4/372) bolnikov je bil vnos prekinjen oziroma odmerek spremenjen.

V 2. delu osnovne študije so pri bolnikih, zdravljenih v okviru kombinacije 300, PPES opazili pri 3,9 % (10/257) bolnikov, pri čemer je pri 0,4 % (1/257) bolnikov prišlo do dogodka 3. stopnje.

Pri združeni populaciji bolnikov v okviru zdravljenja z enkorafenibom 300 je bil pojav PPES opažen pri 51,6 % (112/217) bolnikov. Večina dogodkov je bila blagih do zmernih: 1. stopnje pri 12,4 % (27/217) bolnikov; 2. stopnje pri 26,7 % (58/217) in 3. stopnje pri 12,4 % (27/217) bolnikov. Zaradi

PPES se je pri 4,1 % (9/217) bolnikov prenehalo zdravljenje, pri 23,0 % (50/217) bolnikov pa se je odmerjanje prekinilo ali se je odmerek spremenil.

Kolorektalni rak

Pri populaciji bolnikov, zdravljenih s 300 mg enkorafeniba v kombinaciji s cetuksimabom, je bil pojav PPES opažen pri 5,1 % (11/216) bolnikov. Večina neželenih učinkov pojava PPES je bila 1. stopnje, in sicer pri 3,7 % (8/216) bolnikov. Dogodki 2. stopnje so bili opaženi pri 0,9 % (2/216) bolnikov, dogodki 3. stopnje pa pri 0,5 % (1/216) bolnikov. Dogodki niso zahtevali prekinitve odmerjanja, spremembe odmerka ali prenehanja zdravljenja.

Akneiformni dermatitis

Melanom in NSCLC

Pri jemanju enkorafeniba v kombinaciji z binimetinibom so poročali o pojavu akneiformnega dermatitisa (glejte poglavje 4.8 Povzetka glavnih značilnosti zdravila binimetinib).

Kolorektalni rak

Pri bolnikih, zdravljenih s 300 mg enkorafeniba v kombinaciji s cetuksimabom, je bil akneiformni dermatitis opažen pri 33,3 % (72/216) bolnikov in večina dogodkov je bila 1. stopnje (25,5 % (55/216) bolnikov) ali 2. stopnje (6,9 % (15/216) bolnikov). O zmanjšanju ali prekinitvi odmerjanja so poročali pri 2,3 % (5/216) bolnikov. O prenehanju zdravljenja niso poročali. Akneiformni dermatitis je bil večinoma reverzibilen.

Fotosenzitivnost

Melanom in NSCLC

Pri ISP v okviru zdravljenja s kombinacijo 450 je bil pojav fotosenzitivnosti ugotovljen pri 4,3 % (16/372) bolnikov. Večina dogodkov je bila 1.–2. stopnje, o dogodkih 3. stopnje so poročali pri 0,3 % (1/372) bolnikov, nobeden izmed dogodkov pa ni privedel do prenehanja zdravljenja. Pri 0,3 % (1/372) bolnikov so poročali o prekinjenem odmerjanju ali spremenjenem odmerku.

Pri združeni populaciji bolnikov v okviru zdravljenja z enkorafenibom 300 je bil pojav fotosenzitivnosti opažen pri 4,1 % (9/217) bolnikov. Vsi dogodki so bili 1.–2. stopnje. Nobeden izmed dogodkov ni zahteval prenehanja, spremembe odmerka ali prekinitve.

Pareza obraza

Melanom in NSCLC

Pri ISP v okviru zdravljenja s kombinacijo 450 je prišlo do pareze obraza pri 0,8 % (3/372) bolnikov, vključno s 3. stopnjo pri 0,3 % (1/372) bolnikov. Dogodki so bili reverzibilni in nobeden ni privedel do prenehanja zdravljenja. Pri 0,3 % (1/372) bolnikov so poročali o prekinjenem odmerjanju ali spremenjenem odmerku.

Pri združeni populaciji bolnikov v okviru zdravljenja z enkorafenibom 300 je bil pojav pareze obraza ugotovljen pri 7,4 % (16/217) bolnikov. Večina dogodkov je bila blagih do zmernih: 1. stopnje pri 2,3 % (5/217) bolnikov, 2. stopnje pri 3,7 % (8/217) in 3. stopnje pri 1,4 % (3/217) bolnikov. Mediana časa do prvega pojava pareze obraza je bila 0,3 meseca (v razponu od 0,1 do 12,1 meseca). Pareza obraza je bila večinoma reverzibilna in je privedla do prenehanja zdravljenja pri 0,9 % (2/217) bolnikov. Pri 3,7 % (8/217) bolnikov so poročali o prekinjenem odmerjanju ali spremenjenem odmerku, o simptomatskem zdravljenju, vključno s kortikosteroidi, pa so poročali pri 5,1 % (11/217) bolnikov.

Dvig CK in rabdomioliza

Pri jemanju enkorafeniba v kombinaciji z binimetinibom so pri bolnikih z melanomom in NSCLC poročali o dvigu CK in rabdomiolizi (glejte poglavje 4.8 Povzetka glavnih značilnosti zdravila binimetinib).

Disfunkcija ledvic

Melanom in NSCLC

Pri ISP v okviru zdravljenja s kombinacijo 450 so poročali o blagem dvigu kreatinina v krvi, večinoma 1. stopnje, pri 9,4 % (35/372) bolnikov, ki so jemali kombinacijo 450. Pojav dviga do 3. ali 4. stopnje je bil opazen pri 0,8 % (3/372) bolnikov. Dogodki odpovedi ledvic, vključno z akutno poškodbo ledvic, odpovedjo ledvic in ledvično okvaro, so bili opaženi pri 3,5 % (13/372) bolnikov, zdravljenih z enkorafenibom in binimetinibom, pri čemer je pri 1,9 % (7/372) šlo za dogodke 3. ali 4. stopnje. Odpoved ledvic je bila večinoma reverzibilna s prekinitvijo jemanja odmerkov, rehidracijo in drugimi splošnimi podpornimi ukrepi.

Kolorektalni rak

O dvigu kreatinina v krvi so poročali pri 2,8 % (6/216) bolnikov, zdravljenih s 300 mg enkorafeniba v kombinaciji s cetuksimabom. Vsi dogodki so bili blagi, razen enega dogodka 4. stopnje. O dogodkih odpovedi ledvic 3. ali 4. stopnje so pri 1,9 % (4/216) bolnikov poročali kot o akutni poškodbi ledvic, pri 0,5 % (1/216) bolnikov pa kot o ledvični odpovedi.

Nenormalen laboratorijski izvid delovanja jeter

Melanom in NSCLC

Pogostost nenormalnih laboratorijskih izvidov delovanja jeter, opaženih pri ISP v okviru zdravljenja s kombinacijo 450, je navedena spodaj:

- Povečana raven transaminaze: skupno 16,4 % (61/372) – 6,5 % (24/372) 3. stopnje
- Povečana vrednost GGT: skupno 11,3 % (42/372) – 6,7 % (25/372) 3.–4. stopnje

V 2. delu študije CMEK162B2301 je bila pri bolnikih v okviru zdravljenja s kombinacijo 300 pogostnost nenormalnih laboratorijskih izvidov delovanja jeter naslednja:

- Povečana raven transaminaze: skupno 13,2 % (34/257) – 5,4 % (14/257) 3.–4. stopnje
- Povečana vrednost GGT: skupno 14,0 % (36/257) – 4,7 % (12/257) 3.–4. stopnje

Kolorektalni rak

Pogostnost povečane ravni transaminaze pri bolnikih, zdravljenih s 300 mg enkorafeniba v kombinaciji s cetuksimabom, je bila 8,8 % (19/216) bolnikov, pri čemer je pri 1,4 % (3/216) bolnikov šlo za dogodke 3. stopnje.

Bolezni prebavil

Melanom in NSCLC

Pri ISP v okviru zdravljenja s kombinacijo 450 je bila driska opažena pri 41,7 % (155/372) bolnikov in je dosegla 3.–4. stopnjo pri 3,8 % (14/372) bolnikov. Zaradi driske se je pri 0,8 % bolnikov prenehalo zdravljenje, pri 8,1 % bolnikov pa se je odmerjanje prekinilo ali se je odmerek spremenil.

Do zaprtja je prišlo pri 24,7 % (92/372) bolnikov in je doseglo 1. ali 2. stopnjo. Abdominalne bolečine so bile opažene pri 28,5 % (106/372) bolnikov in so dosegle 3. stopnjo pri 2,2 % (8/372) bolnikov. Do slabosti je prišlo pri 46,0 % (171/372) bolnikov, pri čemer je bila pri 3,0 % (11/372) bolnikov opažena 3. stopnja. Do bruhanja je prišlo pri 31,2 % (116/372) bolnikov, pri čemer je bila pri 1,9 % (7/372) bolnikov opažena 3. stopnja.

V 2. delu študije CMEK162B2301 so pri bolnikih, zdravljenih v okviru kombinacije 300, slabost opazili pri 27,2 % (70/257) bolnikov, pri čemer je pri 1,6 % (4/257) bolnikov prišlo do dogodkov 3. stopnje. Bruhanje so opazili pri 15,2 % (39/257) bolnikov, pri čemer je pri 0,4 % (1/257) bolnikov prišlo do dogodkov 3. stopnje. Drisko so opazili pri 28,4 % (73/257) bolnikov, pri čemer je pri 1,6 % (4/257) bolnikov prišlo do dogodkov 3. stopnje.

Kolorektalni rak

Pri bolnikih, zdravljenih s 300 mg enkorafeniba v kombinaciji s cetuksimabom, je bila driska opažena pri 38,4 % (83/216) bolnikov, pri čemer je pri 2,8 % (6/216) bolnikov šlo za 3. stopnjo. Zaradi driske se je pri 0,5 % (1/216) bolnikov prenehalo zdravljenje, pri 3,7 % (8/216) bolnikov pa se je odmerjanje prekinilo ali se je odmerek spremenil.

Abdominalne bolečine so bile opažene pri 36,6 % (79/216) bolnikov, pri čemer je pri 5,1 % (11/216) bolnikov šlo za 3. stopnjo. Do slabosti je prišlo pri 38,0 % (82/216) bolnikov, pri čemer je bila pri 0,5 % (1/216) bolnikov opažena 3. stopnja. Do bruhanja je prišlo pri 27,3 % (59/216) bolnikov, pri čemer je bila pri 1,4 % (3/216) bolnikov opažena 3. stopnja. Do zaprtja je prišlo pri 18,1 % (39/216) bolnikov, pri čemer je šlo za 1. ali 2. stopnjo.

Bolezni prebavil so bile večinoma obvladovane s standardnim zdravljenjem.

Anemija

Melanom in NSCLC

Pri ISP v okviru zdravljenja s kombinacijo 450 je bila anemija opažena pri 23,1 % (86/372) bolnikov; pri 7,0 % (26/372) bolnikov je prišlo do dogodkov 3. ali 4. stopnje. Zaradi anemije noben bolnik ni prekinil zdravljenja, pri 3,2 % (12/372) bolnikov se je odmerjanje moralo prekiniti ali se je odmerek moral spremeniti.

V 2. delu študije CMEK162B2301 so pri bolnikih, zdravljenih v okviru kombinacije 300, anemijo opazili pri 9,7 % (25/257) bolnikov, pri čemer je pri 2,7 % (7/257) bolnikov prišlo do dogodkov 3.–4. stopnje.

Glavobol

Melanom in NSCLC

Pri ISP v okviru zdravljenja s kombinacijo 450 so glavobol opazili pri 18,8 % (70/372) bolnikov, pri čemer je pri 1,1 % (4/372) bolnikov prišlo do dogodkov 3. stopnje.

V 2. delu študije CMEK162B2301 so pri bolnikih, zdravljenih v okviru kombinacije 300, glavobol opazili pri 12,1 % (31/257) bolnikov, pri čemer je pri 0,4 % (1/257) bolnikov prišlo do dogodkov 3. stopnje.

Kolorektalni rak

Pri bolnikih, zdravljenih s 300 mg enkorafeniba v kombinaciji s cetuksimabom, je bil glavobol opažen pri 20,4 % (44/216) bolnikov, pri čemer je šlo za dogodke 1. ali 2. stopnje.

Utrujenost

Melanom in NSCLC

Pri ISP v okviru zdravljenja s kombinacijo 450 so utrujenost opazili pri 48,1 % (179/372) bolnikov, pri čemer je pri 4,3 % (16/372) bolnikov prišlo do dogodkov 3. ali 4. stopnje.

V 2. delu študije CMEK162B2301 so pri bolnikih, zdravljenih v okviru kombinacije 300, utrujenost opazili pri 33,5 % (86/257) bolnikov, pri čemer je pri 1,6 % (4/257) bolnikov prišlo do dogodkov 3.–4. stopnje.

Kolorektalni rak

Pri bolnikih, zdravljenih s 300 mg enkorafeniba v kombinaciji s cetuksimabom, so o utrujenosti poročali pri 56,9 % (123/216) bolnikov, pri čemer je pri 7,9 % (17/216) bolnikov prišlo do 3. stopnje.

Posebne populacije

Starejši bolniki

Melanom in NSCLC

Pri ISP v okviru zdravljenja s kombinacijo 450 (n = 372) je bilo 230 bolnikov (61,8 %) mlajših od 65 let, 107 bolnikov (28,8 %) je bilo starih od 65 do 74 let, 35 bolnikov (9,4 %) pa je bilo starejših od 75 let. Med starejšimi (≥ 65 let) in mlajšimi bolniki skupno ni bilo opaženih razlik glede varnosti ali učinkovitosti, razen pri driski in srbenju, o katerih so pogosteje poročali pri starejših bolnikih.

V starostni podskupini bolnikov, starih 75 let ali več, so pogosteje poročali o neželenih učinkih 3. ali višje stopnje (62,9 % v primerjavi s 47,5 %) in neželenih učinkih (vse stopnje), zaradi katerih je bila potrebna sprememba odmerka katerega koli zdravila iz študije (60,0 % v primerjavi z 48,1 %) ali zaradi katerih je bilo zdravljenje prekinjeno (25,7 % v primerjavi s 7,4 %), kot pri bolnikih, mlajših od

75 let. Najpogostejši neželeni učinki, ki so se pogosteje pojavljali pri bolnikih, starih 75 let ali več, v primerjavi z bolniki, ki so bili mlajši od 75 let, so vključevali utrujenost, navzeo, drisko, bruhanje in anemijo.

Kolorektalni rak

Pri bolnikih, zdravljenih s 300 mg enkorafeniba v kombinaciji s cetuksimabom (n = 216), je bilo 134 bolnikov (62 %) mlajših od 65 let, 62 bolnikov (28,7 %) je bilo starih od 65 do 74 let, 20 bolnikov (9,3 %) pa je bilo starih 75 let ali več. Najpogostejši neželeni učinki, ki so se pogosteje pojavljali pri bolnikih, starih 65 let ali več, v primerjavi z bolniki, ki so bili mlajši od 65 let, so vključevali utrujenost, zmanjšan apetit in krvavitve.

Pri populaciji bolnikov s kolorektalnim rakom zaradi zelo majhnega števila bolnikov, obravnavanih v starostni podskupini bolnikov, starih 75 let ali več, ni bilo mogoče oceniti razlik v pogostnosti neželenih učinkov v primerjavi z bolniki, mlajšimi od 75 let.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Pri odmerkih enkorafeniba med 600 in 800 mg enkrat dnevno je bila okvara ledvic (hiperkreatinemija 3. stopnje) opažena pri 3 od 14 bolnikov. Najvišji vneseni odmerek je bil posledica napake pri določanju odmerka za enega bolnika, ki je 1 dan jemal dva 600-miligramska odmerka enkorafeniba dnevno (v skupnem odmerku 1200 mg). Neželeni učinki, o katerih je poročal ta bolnik, so vključevali dogodke 1. stopnje slabosti, bruhanja in zamegljenega vida, ki so vsi pozneje prenehali.

Ukrepanje

Za preveliko odmerjanje ni posebnega zdravljenja.

Enkorafenib je zmerno vezan na proteine v plazmi, zato hemodializa verjetno ne bo učinkovita pri zdravljenju prevelikega odmerjanja enkorafeniba. Za enkorafenib ni znanega antidota. V primeru zaužitja prevelikega odmerka je treba jemanje enkorafeniba prekiniti in spremljati delovanje ledvic ter neželene učinke. Po potrebi se izvede zdravljenje simptomov in podporna nega.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci proteinskih kinaz, oznaka ATC: L01EC03

Mehanizem delovanja

Enkorafenib je močen in visoko selektiven malomolekulski ATP-kompetitivni inhibitor kinaze RAF. Polovična največja koncentracija za inhibicijo (IC₅₀) enkorafeniba proti encimom BRAF V600E, BRAF in CRAF je bila ugotovljena v količini 0,35, 0,47 in 0,30 nM za vsakega od navedenih. Razpolovna doba disociacije enkorafeniba je bila > 30 ur in je omogočila podaljšano zaviranje pERK. Enkorafenib zatre pot kinaz RAF/MEK/ERK v tumorskih celicah z več mutiranimi oblikami kinaze BRAF (V600E, D in K). Natančneje, enkorafenib *in vitro* in *in vivo* zavira rast celic melanomov pri

mutacijah V600E, D in K gena BRAF in rast celic kolorektalnega raka pri mutaciji V600E gena BRAF. Enkorafenib ne zavira signalov kinaz RAF/MEK/ERK v celicah z divjim tipom kinaze BRAF.

Kombinacija z binimetinibom

Enkorafenib in binimetinib (zaviralec MEK, glejte poglavje 5.1 Povzetka glavnih značilnosti zdravila binimetiniba) zavirata pot MAPK, kar pomeni večjo protitumorsko aktivnost v primerjavi z zdravljenjem s samo enim od obeh zdravil.

Kombinacija s cetuksimabom

Ugotovljeno je bilo, da je eden od glavnih mehanizmov odpornosti CRC z mutacijo gena BRAF na inhibitorje RAF ponovna aktivacija receptorja EGFR z obhodom transdukcije signala prek gena BRAF. Kombinacije inhibitorja BRAF, npr. enkorafenib, in učinkovin, ki ciljajo EGFR, npr. cetuksimab, so izboljšale protitumorsko učinkovitost v nekliničnih modelih.

Klinična učinkovitost in varnost

Neresektabilni ali metastatski melanom z mutacijo V600 gena BRAF

Varnost in učinkovitost enkorafeniba v kombinaciji z binimetinibom sta bili ocenjeni v dvodelni, randomizirani (1 : 1 : 1), z učinkovino kontrolirani, odprti multicentrični študiji III. faze pri bolnikih z neresektabilnim ali metastatskim melanomom z mutacijo V600 E ali K gena BRAF (študija CMEK162B2301), ki sta bili zaznani z uporabo analiz mutacij gena BRAF. Bolniki so imeli histološko potrjen kožni ali neznani primarni melanom, vendar so bili bolniki z uvealnim ali mukoznim melanomom izključeni. Bolniki so pred tem lahko prejeli adjuvantno zdravljenje in eno predhodno imunoterapijo za neresektabilno lokalno napredujočo ali metastatsko bolezen. Predhodno zdravljenje z inhibitorji BRAF/MEK ni bilo dovoljeno.

Študija CMEK162B2301, 1. del

V 1. delu so bolniki v študiji randomizirani na dan prejeli 450 mg enkorafeniba peroralno in 45 mg binimetiniba dvakrat na dan peroralno (Kombinacija 450, n = 192), dnevni peroralni odmerek 300 mg enkorafeniba (Enko 300, n = 194) ali peroralni odmerek 960 mg vemurafeniba dvakrat na dan (v nadaljevanju Vem, n = 191). Zdravljenje se je nadaljevalo do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Randomizacija je bila stratificirana po stadijih Ameriškega združenega odbora za raka (American Joint Committee on Cancer – AJCC) (IIIB, IIIC, IVM1a ali IVM1b proti IVM1c) in lestvici za ocenjevanje stanja bolnikove zmogljivosti onkološke skupine za preučevanje raka (Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG) (0 proti 1) ter predhodne imunoterapije za neresektabilno ali metastatsko bolezen (»Da« proti »Ne«).

Meritev rezultata primarne učinkovitosti je bila preživetje brez napredovanja (progression-free survival - PFS) pri zdravljenju s kombinacijo 450 v primerjavi z vemurafenibom po ocenah neodvisnega slepega odbora za pregled (blinded independent review committee - BIRC). PFS, kot so ga ocenili raziskovalci (ocenjevanje raziskovalcev), je bil podpora analiza. Dodatna sekundarna končna točka je vključevala PFS pri zdravljenju s kombinacijo 450 v primerjavi z Enko 300. Druge primerjave sekundarne učinkovitosti med kombinacijo 450 in vemurafenibom ali Enko 300 so vključevale celokupno preživetje (overall survival - OS), objektivno stopnjo odziva (objective response rate - ORR), trajanje odziva (duration of response - DoR) in stopnjo nadzora bolezni (disease control rate - DCR), kot so jih ocenili odbor BIRC in raziskovalci.

Mediana starosti bolnikov je bila 56 let (od 20 do 89), 58 % bolnikov je bilo moških, 90 % belcev in 72 % je imelo izhodiščno stanje zmogljivosti ECOG 0. Večina bolnikov je imela metastatsko bolezen (95 %) in stadij IVM1c (64 %); 27 % bolnikov je imelo povišano izhodiščno vrednost serumske laktat-dehidrogenaze (LDH), 45 % bolnikov je imelo najmanj 3 organe s tumorji v izhodišču in 3,5 % jih je imelo možganske metastaze. 27 bolnikov (5 %) je predhodno prejelo inhibitorje imunskih stikal (checkpoint inhibitorji) (anti-PD1/PDL1 ali ipilimumab) (8 bolnikov, ki so se zdravili s kombinacijo 450 (4 %); 7 bolnikov pri zdravljenju z vemurafenibom (4 %); 12 bolnikov pri zdravljenju z Enko 300 (6 %)), vključno z 22 bolniki z metastazami (6 bolnikov, ki so se zdravili s kombinacijo 450; 5 bolnikov pri zdravljenju z vemurafenibom; 11 bolnikov pri zdravljenju z

Enko 300) in 5 bolnikov z adjuvantnim zdravljenjem (2 bolnika, ki sta se zdravila s kombinacijo 450; 2 bolnika pri zdravljenju z vemurafenibom; 1 bolnik pri zdravljenju z Enko 300).

Mediana trajanja izpostavljenosti je bila 11,7 meseca pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo 450, 7,1 meseca pri bolnikih, zdravljenih z Enko 300, in 6,2 meseca pri bolnikih, zdravljenih z vemurafenibom. Mediana relativne jakosti odmerka (RDI – relative dose intensity) za kombinacijo 450 je bila 100 % za enkorafenib in 99,6 % za binimetinib; mediana RDI za Enko 300 je bila 86,2 %, za vemurafenib pa 94,5 %.

1. del študije CMEK162B2301 je pokazal statistično pomembno izboljšanje vrednosti PFS pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo 450, v primerjavi z bolniki, zdravljenimi z vemurafenibom. V preglednici 6 je povzetek vrednosti PFS in drugih rezultatov učinkovitosti glede na centralni pregled podatkov, ki ga je izvedel slepi neodvisni radiološki odbor.

Rezultati učinkovitosti glede na ocene raziskovalcev so se ujemali z rezultati neodvisnega centralnega ocenjevanja. Nestratificirane analize podskupin so pokazale ocenjene vrednosti v korist kombinaciji 450, vključno pri izhodiščni vrednosti encima LDH, stanju zmogljivosti ECOG in stadiju po AJCC.

Preglednica 6: Študija CMEK162B2301, 1. del: Preživetje brez napredovanja in potrjeni rezultati skupnega odziva (neodvisni centralni pregled)

	Enkorafenib + binimetinib N = 192 (Kombinacija 450)	Enkorafenib N = 194 (Enko 300)	Vemurafenib N = 191 (Vem)
Končni datum: 19. maj 2016			
PFS (primarna analiza)			
Število dogodkov (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Mediana, meseci (95 % IZ)	14,9 (11,0; 18,5)	9,6 (7,5; 14,8)	7,3 (5,6; 8,2)
HR ^a (95 % IZ) (proti Vem) p-vrednost (stratificirani log-rank test) ^b	0,54 (0,41; 0,71) < 0,0001		
HR ^a (95 % IZ) (proti Vem) Nominalna p-vrednost		0,68 (0,52; 0,90) 0,007	
HR ^a (95 % IZ) (proti Enko 300) p-vrednost (stratificirani log-rank test) ^b	0,75 (0,56; 1,00) 0,051		
Potrjeni skupni odzivi			
Stopnja skupnega odziva, n (%) (95 % IZ)	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 % IZ)	177 (92,2) (87,4; 95,6)	163 (84,0) (78,1; 88,9)	156 (81,7) (75,4; 86,9)
Trajanje odziva			
Mediana, meseci (95 % IZ)	16,6 (12,2; 20,4)	14,9 (11,1; neovrednoteno)	12,3 (6,9; 16,9)

IZ=interval zaupanja; CR = skupni odziv; DCR = stopnja nadzora bolezni (CR + PR + SD + brez CR/brez PD; brez CR/brez PD velja samo za bolnike brez ciljne lezije, ki niso dosegli CR ali ki nimajo progresivne bolezni (PD)); HR = razmerje tveganja; PFS = preživetje brez napredovanja; PR = delni odziv; SD = stabilna bolezen. Vem = vemurafenib.

^a Razmerje tveganja glede na stratificiran Coxov model sorazmernega tveganja

^b p-vrednost log-rank testa (2-stranski)

Kakovost življenja (QoL) (končni datum: 19. maj 2016)

Za raziskovanje meritev rezultatov, o katerih so bolniki poročali glede kakovosti življenja in funkcionalnega stanja v povezavi z zdravjem in simptomov melanoma ter neželenih učinkih v povezavi z zdravljenjem, so se uporabili ocena funkcionalnosti zdravljenja raka – melanom (FACT-M), glavni vprašalnik o kakovosti življenja Evropske organizacije za raziskave in zdravljenje raka (EORTC QLQ-C30) in 5-dimenzijski 5-stopenjski vprašalnik EuroQoL (EQ-5D-5L). 10-odstotno dokončno poslabšanje pri oceni FACT-M in vprašalniku EORTC QLQ-C30 je bilo glede na druga zdravljenja bistveno zakasnjeno pri bolnikih, ki so se zdravili s kombinacijo 450. Mediana časa do dokončnega 10-odstotnega poslabšanja pri oceni FACT-M ni bila dosežena pri zdravljenju s kombinacijo 450, pri zdravljenju z vemurafenibom je bila 22,1 meseca (95 % IZ 15,2; neovrednoteno) z vrednostjo HR razlike 0,46 (95 % IZ 0,29; 0,72). Analiza časa do dokončnega 10-odstotnega poslabšanja pri oceni v vprašalniku EORTC QLQ-C30 je pokazala podobne rezultate. Bolniki v okviru zdravljenja s kombinacijo 450 niso poročali o spremembi oz. so poročali o rahlem izboljšanju glede na povprečno spremembo od izhodiščne vrednosti indeksa vprašalnika EQ-5D-5L pri vseh obiskih, medtem ko so bolniki, ki so prejeli vemurafenib ali enkorafenib, poročali o zmanjšanju pri vseh obiskih (s statistično pomembnimi razlikami). Ocena spremembe rezultata v določenem obdobju je pokazala enak trend pri vprašalniku EORTC QLQ-C30 in pri vseh obiskih za FACT-M.

Študija CMEK162B2301, 2. del

2. del študije CMEK162B2301 je bil zasnovan z namenom vrednotenja doprinosa binimetiniba v kombinaciji enkorafeniba in binimetiniba.

Vrednost PFS pri peroralnem jemanju 300 mg enkorafeniba dnevno v kombinaciji s peroralnim jemanjem 45 mg binimetiniba dvakrat dnevno (kombinacija 300, n = 258) se je primerjala z vrednostjo PFS pri Enko 300 (n = 280, vključujoč 194 bolnikov iz 1. dela in 86 bolnikov iz 2. dela). Vključevanje v 2. del se je začelo, ko so bili vsi bolniki iz 1. dela randomizirani.

Končna analiza učinkovitosti študije CMEK162B2301, 1. in 2. del (končni datum: 31. marec 2023)

Končna analiza učinkovitosti je bila skladna z rezultati vmesne analize in je pokazala korist pri OS za kombinacijo 450 v primerjavi z vemurafenibom (HR 0,67 [95% IZ: 0,53; 0,84] z mediano OS 33,6 meseca v primerjavi s 16,9 meseca). Rezultati PFS in ORR (po BIRC) so prav tako potrdili številčno korist v dobro kombinacije 450, pri čemer je bila mediana PFS daljša za 7,6 meseca v skupini, ki je jemala kombinacijo 450, v primerjavi s skupino, ki je jemala vemurafenib. Za celotne podrobne končne rezultate učinkovitosti glejte preglednico 7 ter slike 1 in 2 spodaj.

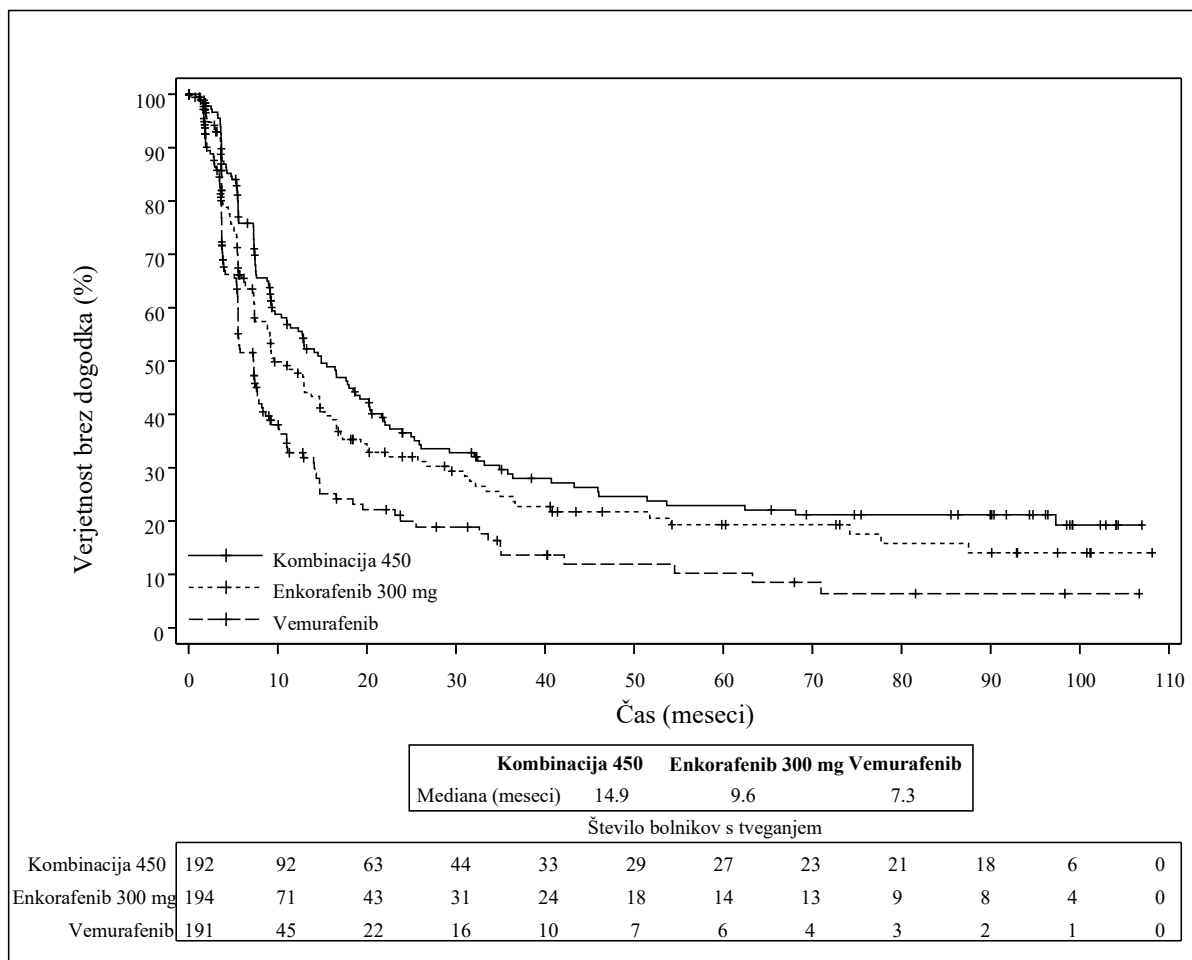
Poleg tega je končna analiza 2. dela pokazala številčno razliko pri OS za kombinacijo 300 (2. del) v primerjavi z monoterapijo z Enko 300 (1. in 2. del) (HR 0,89 [95 % IZ: 0,72; 1,09] z mediano OS 27,1 meseca [95 % IZ: 21,6; 33,3] v primerjavi z 22,7 meseca [95 % IZ: 19,3; 29,3]). Mediana PFS je ostala daljša v skupini, ki je prejela kombinacijo 300 (2. del), kot v skupini, ki je prejela Enko 300 (1. in 2. del), pri čemer je bila mediana PFS ocenjena na 12,9 meseca (95 % IZ: 10,9; 14,9) oziroma 9,2 meseca (95 % IZ: 7,4; 11,1). Potrjena ORR (po BIRC) je bila 67,8 % (95 % IZ: 61,8; 73,5) v skupini, ki je prejela kombinacijo 300 (2. del), in 51,4 % (95 % IZ 45,4; 57,4) v skupini, ki je prejela Enko 300 (1. in 2. del). Podobni rezultati so bili opaženi v oceni raziskovalca.

Preglednica 7: Študija CMEK162B2301: Končni rezultati preživetja brez napredovanja, celokupnega preživetja in potrjene objektivne stopnje odziva (končni datum: 31. marec 2023)

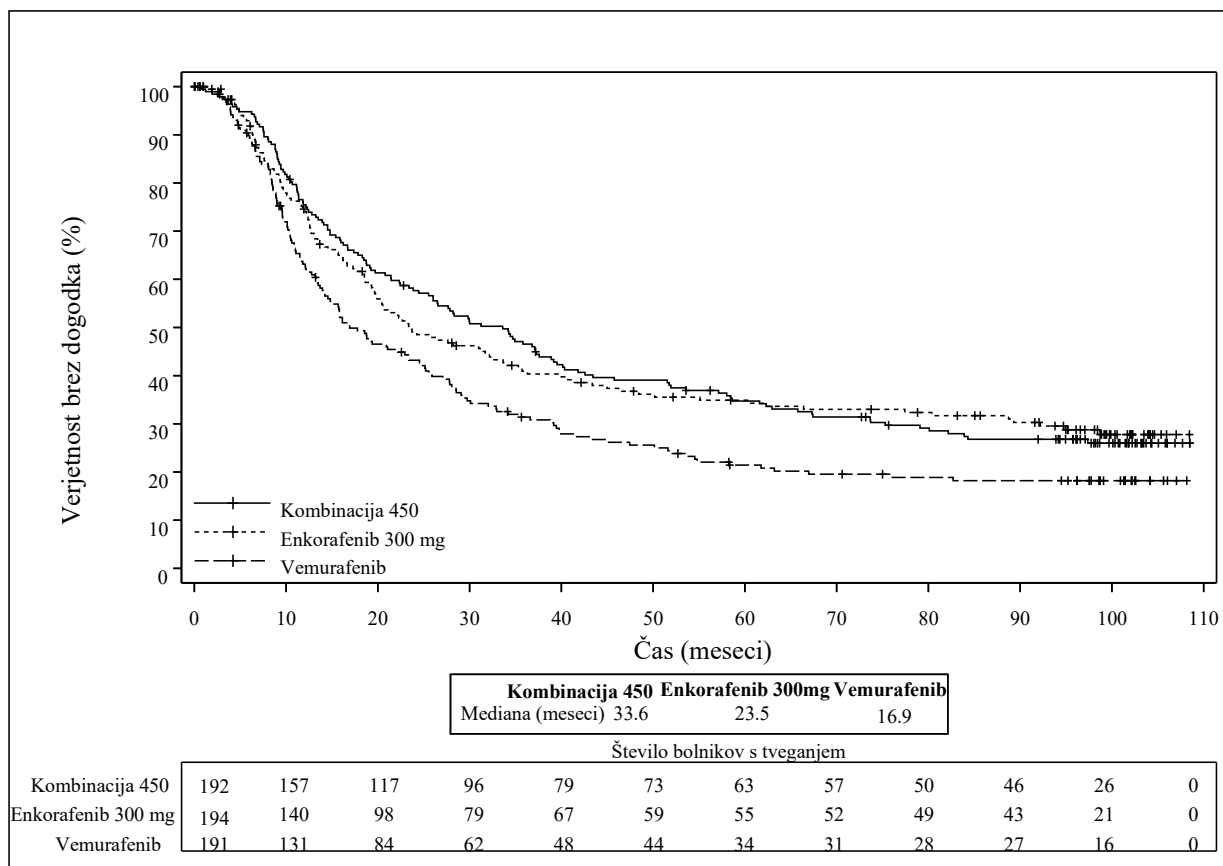
	Enkorafenib + binimetinib N = 192 (kombinacija 450)	Enkorafenib N = 194 (Enko 300)	Vemurafenib N = 191 (Vem)
Končna analiza, končni datum: 31. marec 2023			
PFS (po BIRC)			
Število dogodkov (%)	123 (64,1)	119 (61,3)	121 (63,4)
Mediana ^a , meseci (95 % IZ)	14,9 (11,0; 20,2)	9,6 (7,4; 14,8)	7,3 (5,6; 7,9)
HR ^c (95 % IZ) (proti Vem) p-vrednost log-rank testa (1-stranski)*	0,51 (0,39; 0,66) < 0,0001	0,68 (0,53; 0,88) 0,0017	
HR (95 % IZ) (proti Enko 300) p-vrednost log-rank testa (1-stranski)*	0,77 (0,60; 0,99) 0,0214		
OS			
Število dogodkov (%)	139 (72,4)	125 (64,4)	147 (77,0)
Mediana ^a , meseci (95 % IZ)	33,6 (24,4; 39,2)	23,5 (19,6; 33,6)	16,9 (14,0; 24,5)
Verjetnost preživetja ^b po enem letu % (95 % IZ)	75,5 (68,8; 81,0)	74,6 (67,6; 80,3)	63,1 (55,7; 69,7)
po dveh letih % (95 % IZ)	57,7 (50,3; 64,3)	49,1 (41,5; 56,2)	43,2 (35,9; 50,2)
po treh letih % (95 % IZ)	46,5 (39,3; 53,4)	40,9 (33,6; 48,1)	31,4 (24,8; 38,2)
po petih letih % (95 % IZ)	34,7 (28,0; 41,5)	34,9 (27,9; 42,0)	21,4 (15,7; 27,8)
po devetih letih % (95 % IZ)	26,0 (19,8; 32,5)	27,8 (21,1; 34,8)	18,2 (12,8; 24,3)
HR ^c (95 % IZ) (proti Vem) p-vrednost log-rank testa (1-stranski)*	0,67 (0,53; 0,84) 0,0003	0,74 (0,58; 0,94) 0,0063	
HR ^c (95 % IZ) (proti Enko 300) p-vrednost log-rank testa (1-stranski)*	0,93 (0,73; 1,19) 0,2821		
Potrjen najboljši skupni odziv (po BIRC)			
Potrjen ORR ^d , n (%) (95 % IZ)	123 (64,1) (56,8; 70,8)	100 (51,5) (44,3; 58,8)	78 (40,8) (33,8; 48,2)
CR, n (%)	29 (15,1)	17 (8,8)	16 (8,4)
PR, n (%)	94 (49,0)	83 (42,8)	62 (32,5)
SD, n (%)	44 (22,9)	52 (26,8)	71 (37,2)
DCR ^d , n (%) (95 % IZ)	177 (92,2) (87,4; 95,6)	163 (84,0) (78,1; 88,9)	155 (81,2) (74,8; 86,4)

Trajanje odziva (po BIRC)			
Mediana, meseci (95 % IZ)	18,6 (12,7; 27,6)	15,5 (11,1; 29,5)	12,3 (6,9; 14,5)
IZ = interval zaupanja; CR = skupni odziv; PR = delni odziv; SD = stabilna bolezen; DCR = stopnja nadzora bolezni (CR + PR + SD + brez CR/brez PD); HR = razmerje tveganja; ORR = objektivna stopnja odziva (CR + PR); PR in CR sta potrjena s ponovnimi ocenami, izvedenimi najmanj 4 tedne po prvi izpolnitvi meril za odziv. ^a Mediana (čas do dogodka) in njeni 95-odstotni IZ sta pridobljena z oceno KM z metodo Brookmeyer & Crowley. ^b Verjetnost preživetja (pridobljene iz ocen preživetja KM, Greenwoodova formula, uporabljena za IZ) ^c Log-rank test in Coxov model sorazmernega tveganja sta stratificirana glede na stadij po IVRS AJCC in stanje zmogljivosti ECOG. ^d Ocenjeni 95-odstotni IZ so pridobljeni z uporabo natančne Clopper-Pearsonove metode *nominalna p-vrednost			

Slika 1: Študija CMEK162B2301: Grafikon po Kaplan-Meierjevem modelu preživetja brez napredovanja po BIRC (končni datum: 31. marec 2023)



Slika 2: Študija CMEK162B2301: Grafikon po Kaplan-Meierjevem modelu celokupnega preživetja (končni datum: 31. marec 2023)



Metastatski kolorektalni rak z mutacijo V600E gena BRAF – študija ARRAY-818-302

Enkorafenib v kombinaciji s cetuksimabom je bil ocenjen v randomiziranem, z učinkovino kontroliranim, odprtem multicentričnem preskušanju (ARRAY 818-302 BEACON CRC). Bolniki, primerni za to študijo, so morali imeti metastatski kolorektalni rak z mutacijo V600E gena BRAF, ki je napredoval po 1 ali 2 predhodnih zdravljenjih. Vključeni bolniki so bili primerni za prejemanje cetuksimaba skladno z lokalno odobrenimi oznakami glede stanja tumorja z mutacijo gena RAS. Predhodna uporaba inhibitorjev RAF, inhibitorjev MEK ali inhibitorjev EGFR je bila prepovedana. Randomizacija je bila stratificirana po lestvici za ocenjevanje stanja bolnikove zmogljivosti po ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), predhodni uporabi irinotekana in viru cetuksimaba.

Skupno 665 bolnikov je bilo randomiziranih (v razmerju 1 : 1 : 1) v skupino, ki je prejela 300 mg enkorafeniba peroralno enkrat dnevno v kombinaciji s cetuksimabom v odmerkih v skladu z odobrenim povzetkom glavnih značilnosti tega zdravila (n = 220) ali 300 mg enkorafeniba peroralno enkrat dnevno v kombinaciji s 45 mg binimetiniba peroralno dvakrat dnevno in cetuksimabom v odmerkih v skladu z odobrenim povzetkom glavnih značilnosti tega zdravila (n = 224), ali kontrolno skupino (irinotekan s cetuksimabom ali irinotekan/5-fluorouracil/folinska kislina (FOLFIRI) s cetuksimabom, n = 221). Zdravljenje se je nadaljevalo do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Meritvi rezultata učinkovitosti sta bili celokupno preživetje (OS) in stopnja skupnega odziva (overall response rate – ORR) po ocenah neodvisnega slepega odbora za pregled (BIRC), pri čemer se je primerjalo zdravljenje s 300 mg enkorafeniba v kombinaciji s cetuksimabom glede na kontrolno skupino. Druge meritve učinkovitosti so povzete v preglednici 8 spodaj.

Mediana starosti bolnikov je bila 61 let (od 26 do 91), 47 % bolnikov je bilo moških in 83 % belcev. 51 % bolnikov je imelo izhodiščno stanje zmogljivosti ECOG 0, pri čemer se jih je 51 % predhodno zdravilo z irinotekanom. 46,8 % bolnikov je imelo najmanj 3 organe s tumorji v izhodišču. Mediana trajanja izpostavljenosti je bila 3,2 meseca pri bolnikih, zdravljenih s 300 mg enkorafeniba v kombinaciji s cetuksimabom, in 1,4 meseca pri bolnikih, zdravljenih z irinotekanom/cetuksimabom ali s kombinacijo zdravil FOLFIRI/cetuksimabom (kontrolna skupina). Pri bolnikih, zdravljenih s kombinacijo 300 mg enkorafeniba in cetuksimaba, je bila mediana relativne jakosti odmerka (RDI – relative dose intensity) 98 % za enkorafenib in 93,5 % za cetuksimab. V kontrolni skupini je bila mediana RDI 85,4 % za cetuksimab, 75,7 % za irinotekan, v podskupini bolnikov, ki so prejeli folinsko kislino in 5-FU, pa je bila mediana RDI 75,2 % in 75 % za posamezno snov.

Za 300 mg enkorafeniba v kombinaciji s cetuksimabom je bilo ugotovljeno statistično pomembno izboljšanje vrednosti OS, ORR in PFS v primerjavi s kontrolno skupino. Povzetek rezultatov učinkovitosti je na voljo v preglednici 8 in na slikah 3 in 4.

Rezultati učinkovitosti glede na ocene raziskovalcev so se ujeli z rezultati neodvisnega centralnega ocenjevanja.

Preglednica 8: Študija ARRAY-818-302: Rezultati učinkovitosti

	Enkorafenib s cetuksimabom	Irinotekan s cetuksimabom ali FOLFIRI s cetuksimabom (kontrolna skupina)
Končni datum: 11. februar 2019 (primarna analiza)		
OS		
Število bolnikov ^a	220	221
Število dogodkov (%)	93 (42,3)	114 (51,6)
Mediana, meseci (95 % IZ)	8,4 (7,5–11,0)	5,4 (4,8; 6,6)
HR (95 % IZ) ^{b,c} (v primerjavi s kontrolno skupino) p-vrednost ^{b,c}	0,60 (0,41–0,88) 0,0002	
Mediana trajanja spremljanja, meseci (95 % IZ)	7,6 (6,4; 9,20)	7,2 (6,1; 8,1)
ORR (po ocenah BIRC)		
Število bolnikov ^c	113	107
ORR, n (%) (95 % IZ) ^f	23 (20,4) (13,4; 29,0)	2 (1,9) (0,2; 6,6)
P-vrednost ^{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 % IZ) ^f	84 (74,3) (65,3; 82,1)	33 (30,8) (22,3; 40,5)
PFS (po ocenah BIRC)		
Število bolnikov ^a	220	221
Število dogodkov (%)	133 (60,5)	128 (57,9)
Mediana PFS, meseci (95 % IZ)	4,2 (3,7; 5,4)	1,5 (1,5; 1,7)
HR (95 % IZ) ^{b,c} p-vrednost ^{b,d}	0,40 (0,30; 0,55) < 0,0001	
Posodobljena analiza, končni datum: 15. avgust 2019		
OS		
Število bolnikov ^a	220	221
Število dogodkov (%)	128 (58,2)	157 (71,0)
Mediana, meseci (95 % IZ)	9,3 (8,0; 11,3)	5,9 (5,1; 7,1)

	Enkorafenib s cetuksimabom	Irinotekan s cetuksimabom ali FOLFIRI s cetuksimabom (kontrolna skupina)
HR (95 % IZ) ^b (v primerjavi s kontrolno skupino) p-vrednost ^{b,d,h}	0,61 (0,48; 0,77) < 0,0001	
Mediana trajanja spremljanja, meseci (95 % IZ)	12,3 (11,1; 14,1)	12,9 (10,9; 14,6)
ORR (po ocenah BIRC)		
Število bolnikov ^a	220	221
ORR n (%) (95 % IZ) ^f	43 (19,5) (14,5; 25,4)	4 (1,8) (0,5; 4,6)
p-vrednost ^{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 % IZ) ^f	167 (75,9) (69,7; 81,4)	69 (31,2) (25,2; 37,8)
PFS (po ocenah BIRC)		
Število bolnikov ^a	220	221
Število dogodkov (%)	167 (75,9)	147 (66,5)
Mediana PFS, meseci (95 % IZ)	4,3 (4,1; 5,5)	1,5 (1,5; 1,9)
HR (95 % IZ) ^b p-vrednost ^{b,d,h}	0,44 (0,35; 0,55) < 0,0001	

IZ = interval zaupanja; CR = skupni odziv; HR = razmerje tveganja; ORR = stopnja skupnega odziva; OS = celokupno preživetje; PR = delni odziv; SD = stabilna bolezen; DCR = stopnja nadzora bolezni (CR + PR + SD + brez CR/brez PD; brez CR/brez PD velja samo za bolnike brez merljive bolezni, ki niso dosegli CR ali ki nimajo progresivne bolezni (PD))

^a Randomizirana faza III, celoten nabor za analizo

^b Stratifikacija ob randomizaciji glede na status zmogljivosti po ECOG, vir cetuksimaba in predhodno uporabo irinotekana

^c Ponovljajoča se vrednost IZ, pridobljena z uporabo meja Lan DeMets O'Brien-Fleming, povezanih z opaženim deležem informacij pri vmesni analizi

^d 1-stransko

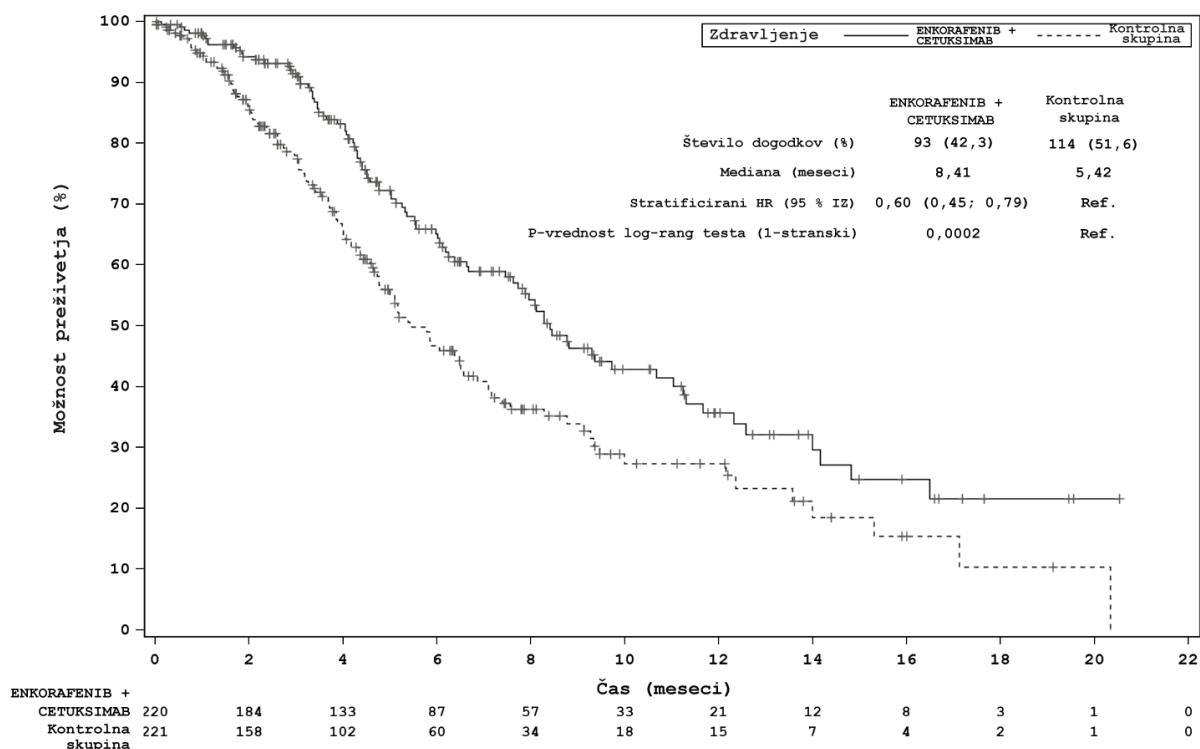
^e Med prvimi 331 randomiziranimi bolniki

^f Clopper-Pearsonova metoda

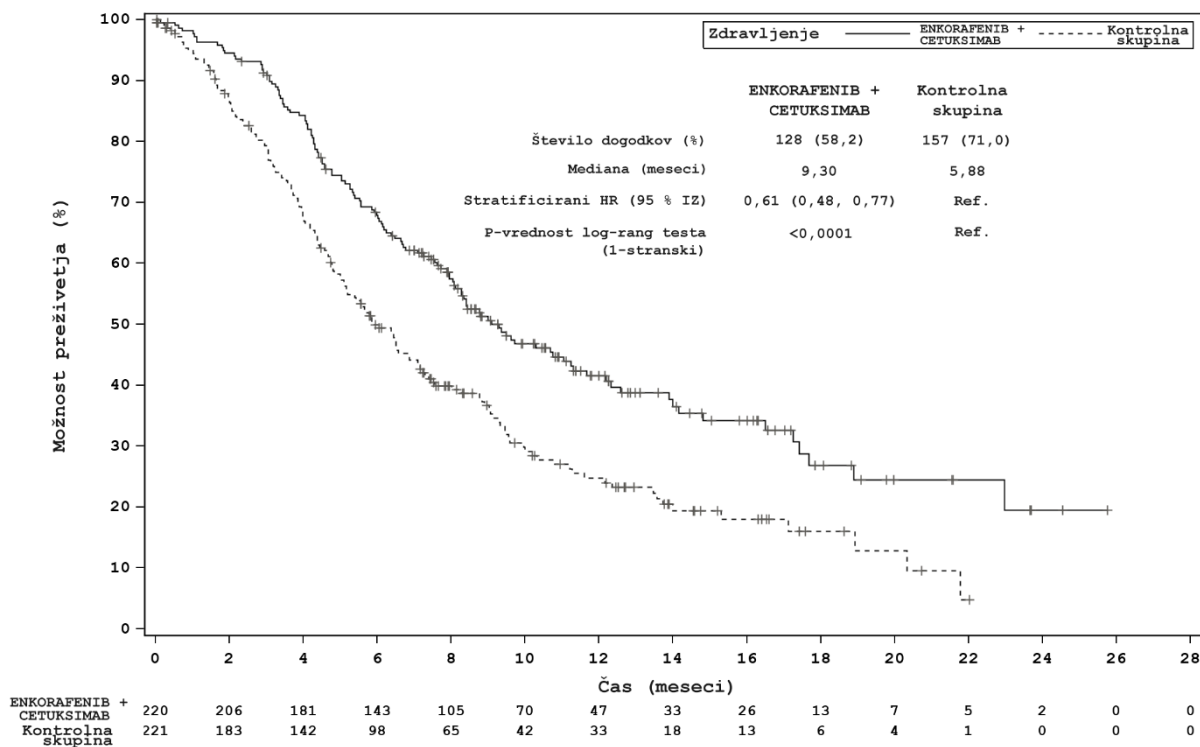
^g Cochran-Mantel-Haenszelov test

^h Nominalna p-vrednost

Slika 3: Študija ARRAY-818-302: Grafikon po Kaplan-Meierjevem modelu celokupnega preživetja (končni datum: 11. februar 2019)



Slika 4: Študija ARRAY-818-302: Grafikon po Kaplan-Meierjevem modelu celokupnega preživetja (končni datum: 15. avgust 2019)



Napredovani NSCLC z mutacijo V600E gena BRAF – študija ARRAY-818-202

Varnost in učinkovitost enkorafeniba v kombinaciji z binimetinibom sta bili preučeni v odprti, multicentrični, neprimerjalni študiji II. faze (študija ARRAY-818-202, PHAROS). Bolniki so morali imeti histološko potrjen metastatski NSCLC z mutacijo V600E gena BRAF, stanje zmogljivosti ECOG 0 ali 1 in merljivo bolezen. Bolniki so v primeru metastaz prejeli eno predhodno sistemsko terapijo oziroma niso prejeli nobene predhodne sistemske terapije. Predhodna uporaba inhibitorjev BRAF ali inhibitorjev MEK ni bila dovoljena.

Bolniki so bili vključeni glede na določitev mutacije V600E gena BRAF v tumorskem tkivu ali krvi (npr. genetsko testiranje ctDNA) z lokalno laboratorijsko analizo. Osrednja potrditev stanja mutacije V600E gena BRAF (tj. kakršna koli kratka različica z učinkom proteina V600E) je bila opravljena na arhivskem ali svežem tumorskem tkivu, zbranim ob vključitvi, zanjo pa se je uporabila analiza (tkiva) FoundationOne CDx – F1CDx.

Občutljivost analize se je ocenila s preiskavo meje zaznavnosti (LoD – limit of detection) za analizo F1CDx z uporabo metode pogostosti zadetka (opredeljeno kot najnižja raven z zaznavanjem $\geq 95\%$), in sicer z ocenjevanjem pogostosti alela različice (VAF – variant allele frequency) za kratke različice. Pri analizi F1CDx se je ugotovilo, da je mediana vrednosti LoD za substitucijo 3,2 % vrednosti VAF.

Vključenih je bilo skupno 98 bolnikov, ki so bili zdravljeni s 450 mg enkorafeniba peroralno enkrat dnevno in 45 mg binimetiniba peroralno dvakrat dnevno. Zdravljenje se je nadaljevalo do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti.

Primarna meritev rezultata učinkovitosti je bila objektivna stopnja odziva (ORR) v skladu z merili RECIST v1.1, kot je bila ocenjena z neodvisnim radiološkim pregledom (IRR – Independent Radiology Review). Sekundarne končne točke so vključevale trajanje odziva (DoR), stopnjo nadzora bolezni (DCR), PFS in OS. Rezultati primarne analize za 18,2 meseca za predhodno nezdravljene bolnike in 12,8 meseca za že zdravljene bolnike so navedeni spodaj.

Od 98 bolnikov, vključenih v to študijo, se jih 59 (60,2 %) ni predhodno zdravilo. Mediana starosti bolnikov je bila 70 let (od 47 do 86), 53 % bolnikov je bilo žensk, 88 % belcev in 30 % jih nikoli ni kadilo. 74 % jih je imelo izhodiščno stanje zmogljivosti ECOG 1 (izhodiščno stanje zmogljivosti 1 v predhodno nezdravljeni populaciji je imelo 67,8 % udeležencev, v že zdravljeni populaciji pa 82,1 %). Vsi bolniki so imeli metastatsko bolezen, od česar jih je 8 % v izhodišču imelo možganske metastaze, 97 % pa adenokarcinom.

V času primarne analize je bila mediana trajanja izpostavljenosti 15,1 meseca pri predhodno nezdravljenih bolnikih in 5,4 meseca pri že zdravljenih bolnikih. V skupni populaciji je mediana relativne jakosti odmerka (RDI) znašala 99,2 % za enkorafenib in 95,4 % za binimetinib.

V času primarne analize je primarna končna točka stopnje ORR, ocenjene z IRR, v predhodno nezdravljeni populaciji znašala 74,6 % (95-% IZ: 61,6; 85,0), vključno z 9 primeri (15,3 %) CR in 35 primeri (59,3 %) PR.

Stopnja ORR na podlagi IRR je v že zdravljeni populaciji znašala 46,2 % (95-% IZ: 30,1; 62,8), vključno s 4 primeri (10,3 %) CR in 14 primeri (35,9 %) PR.

Rezultati, posodobljeni na podlagi dodatnega 10-mesečnega spremljanja (mediana trajanja izpostavljenosti 16,3 meseca pri predhodno nezdravljenih bolnikih in 5,5 meseca pri že zdravljenih bolnikih), so na voljo v preglednici 9.

Preglednica 9: Študija ARRAY-818-202: Rezultati učinkovitosti

	Enkorafenib z binimetinibom	
	Predhodno nezdravljeni (N = 59)	Že zdravljeni (N = 39)
ORR na podlagi IRR		
ORR, % (95-% IZ)	75 % (62, 85)	46 % (30, 63)
CR, %	15 %	10 %
PR, %	59 %	36 %
DoR na podlagi IRR	N = 44	N = 18
Mediana DoR, meseci (95-% IZ)	40,0 (23,1; neovrednoteno)*	16,7 (7,4; neovrednoteno)*
% z DoR $\geq$ 12 mesecev	64 %	44 %

* Rezultati analize občutljivosti, pri kateri se poleg napredovanja in smrti kot dogodek šteje tudi novo zdravljenje proti raku, znašajo 23,1 meseca pri predhodno nezdravljenih bolnikih (14,8; neovrednoteno) in 12,0 meseca (6,3; neovrednoteno) pri že zdravljenih bolnikih.

N = število bolnikov; ORR = objektivna stopnja odziva; IZ = interval zaupanja; CR = skupni odziv; PR = delni odziv; DoR = trajanje odziva; IRR = neodvisni radiološki odbor; NE = neovrednoteno

Kardiološka elektrofiziologija

Pri varnostni analizi zbirnih študij je incidenca novega podaljšanja QTcF > 500 ms pri ISP v okviru zdravljenja s kombinacijo 450 (n = 372) znašala 1,1 % (4/363), v skupini bolnikov z melanomom z enkorafenibom kot samostojnim zdravilom pa 2,5 % (5/203). Podaljšanje QTcF za > 60 ms v primerjavi z vrednostmi pred zdravljenjem je bilo opaženo pri 6,0 % (22/364) bolnikov pri ISP v okviru zdravljenja s kombinacijo 450 ter pri 3,4 % (7/204) bolnikov v skupini z enkorafenibom kot samostojnim zdravilom (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pri varnostni analizi varnosti faze 3 (ARRAY-818-302) pri kolorektalni indikaciji je incidenca podaljšanja novega QTcF > 500 ms znašala 3,2 % (7/216) in podaljšanje QTcF za > 60 ms v primerjavi z vrednostmi pred zdravljenjem je bilo opaženo pri 8,8 % (19/216) bolnikov v skupini z enkorafenibom in cetuksimabom (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z enkorafenibom za vse podskupine pediatrične populacije s kolorektalnim rakom in pljučnim rakom (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko enkorafeniba so preučevali pri zdravih udeležencih in bolnikih s čvrstimi tumorji. Farmakokinetika enkorafeniba je približno linearna glede na odmerek po enojnem in večkratnem odmerjanju. Po večkratnem odmerjanju enkrat na dan je bilo stanje dinamičnega ravnovesja doseženo v 15 dneh. Razmerje kopičenja približno 0,5 je verjetno posledica samodejne indukcije encima CYP3A4. Variabilnost med udeleženci (CV %) za AUC je v območju od 12,3 % do 68,9 %.

Absorpcija

Po peroralni uporabi se enkorafenib zelo hitro absorbira z mediano T_{max} od 1,5 do 2 uri. Po enojnem peroralnem odmerku 100 mg [^{14}C] enkorafeniba pri zdravih udeležencih se je absorbiralo najmanj 86 % enkorafeniba. Uporaba enojnega odmerka 100 mg enkorafeniba ob obroku, bogatem z maščobami in kalorijami, zmanjša C_{max} za 36 %, pri čemer AUC ostane nespremenjena. Študija medsebojnega delovanja z drugimi zdravili pri zdravih udeležencih navaja, da na obseg izpostavljenosti enkorafenibu ne vpliva prisotnost dejavnika, ki spreminja pH v želodcu (rabeprazol).

Porazdelitev

Enkorafenib je zmerno (86,1 %) vezan na proteine človeške plazme *in vitro*. Po enojnem peroralnem odmerku 100 mg [^{14}C] enkorafeniba pri zdravih udeležencih je srednja koncentracija (SD) kri-plazma 0,58 (0,02) in srednji (CV %) navidezni volumen porazdelitve (Vz/F) enkorafeniba 226 l (32,7 %).

Biotransformacija

Po enojnem peroralnem odmerku 100 mg [^{14}C] enkorafeniba pri zdravih udeležencih se je izkazalo, da je glavna pot za izločanje enkorafeniba metabolizem (približno 88 % zajetega radioaktivnega odmerka). Predominantna biotransformacijska reakcija enkorafeniba je N-dealkilacija. Ostale glavne metabolne poti vključujejo hidrosilacijo, hidrolizo karbamata, neposredno glukuronidacijo in tvorjenje konjugata z glukozo.

Izločanje

Po enojnem peroralnem odmerku 100 mg [^{14}C] enkorafeniba pri zdravih udeležencih je bila radioaktivnost enakovredno izločena v blatu in urinu (srednja vrednost 47,2 %). V urinu je bilo 1,8 % radioaktivnosti izločene kot enkorafenib. Srednja vrednost (CV %) navideznega očistka (CL/F) enkorafeniba je bila 27,9 l/h (9,15 %). Srednja vrednost (obseg) končne razpolovne dobe enkorafeniba ($T_{1/2}$) je bila 6,32 h (od 3,74 do 8,09h).

Interakcije zdravila

Ni dokazov o interakciji med enkorafenibom in cetuksimabom.

Učinek encimov CYP na enkorafenib

Enkorafenib metabolizirajo encimi CYP3A4, CYP2C19 in CYP2D6. *In vitro* je bil CYP3A4 predviden kot glavni encim, ki prispeva k popolnemu očistku enkorafeniba z oksidacijo v mikrosomih človeških jeter (~83,3 %), sledita CYP2C19 in CYP2D6 (~16,0 % in 0,71 %). Učinek sočasne uporabe močnih induktorjev CYP3A4 na izpostavljenost enkorafenibu ni bil preučevan v temu namenjenem preskušanju. Pri bolnikih z melanomom, ki so prejeli ponavljajoče odmerke enkorafeniba 450 mg enkrat na dan in binimetiniba 45 mg dvakrat na dan ter modafinil, zmeren induktor CYP3A4, se je v primerjavi s samim enkorafenibom AUC v stanju dinamičnega ravnotežja zmanjšala za 24 %, $C_{\max}$ pa za 20 %.

Učinek enkorafeniba na substrate CYP

In vitro preskusi nakazujejo, da je enkorafenib močan reverzibilni inhibitor substratov UGT1A1, CYP2B6, CYP2C9 in CYP3A4/5 in tudi časovno odvisni inhibitor encima CYP3A4. Enkorafenib je pri človeških primarnih hepatocitih induciral CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 in CYP3A4. Pri bolnikih z melanomom, ki so prejeli ponavljajoče odmerke enkorafeniba 450 mg enkrat na dan in binimetiniba 45 mg dvakrat na dan ter enkratni odmerek koktajla substratov CYP, se je zmanjšal AUC 2 mg midazolama (substrat CYP3A4) za 82 % in $C_{\max}$ za 74 %. Zmanjšal se je AUC 20 mg omeprazola (substrat CYP2C19) za 17 %, medtem ko se njegov $C_{\max}$ ni spremenil, ter povečal AUC 50 mg kofeina (substrat CYP1A2) za 27 % in $C_{\max}$ za 13 %. Za 28 % se je zmanjšalo razmerje med koncentracijo presnovka losartana E3174 in losartana (substrat CYP2C9) v urinu, ni pa se spremenilo razmerje med koncentracijo presnovka dekstrometorfana (dekstorfan) in dekstrometorfana (substrat CYP2D6) v urinu. Ti rezultati kažejo na močno indukcijo CYP3A4, blago zaviranje CYP1A2 in CYP2C9 ter da ni vpliva na farmakokinetiko substratov CYP2C19. Iz podatkov o urinu ni mogoče dokončno sklepati o zaviralni moči na CYP2C9 in CYP2D6. Za slabe presnavljalce s CYP2D6 podatki niso na voljo.

Enkratni odmerek enkorafeniba 450 mg in binimetiniba 45 mg je zmanjšal AUC in $C_{\max}$ bupropiona 75 mg (substrat CYP2B6) za ≤ 25 %. Ponavljajoče jemanje enkorafeniba 450 mg dnevno in binimetiniba 45 mg dvakrat dnevno je zmanjšalo AUC in $C_{\max}$ bupropiona za ≤ 26 % in povečalo AUC aktivnega presnovka hidroksibupropiona za 49 %, kar kaže na blago indukcijo.

Za skupno aplikacijo s substratoma UGT1A1, ki se absorbirata v črevesju, se pričakuje manjša do zmerna interakcija. Čeprav je binimetinib substrat UGT1A1, se ne absorbira v črevesju, zato se ne pričakuje interakcije z enkorafenibom. Poleg tega niso bile klinično opažene razlike v izpostavljenosti, ko je binimetinib apliciran skupaj z enkorafenibom.

Učinek prenašalcev na enkorafenib

Ugotovljeno je bilo, da je enkorafenib substrat prenašalcev P-glikoproteina (P-gp). Inhibicija P-gp malo verjetno povzroči klinično pomembno povečanje koncentracij enkorafeniba, saj ima enkorafenib visoko intrinzično prepustnost. Vključenost več družin prenašalcev privzema (OCT1, OATP1B1, OATP1B3 in OATPB1) je bila raziskana *in vitro*, pri čemer so uporabili ustrezne inhibitorje prenašalcev. Ti podatki nakazujejo, da jetrni prenašalci privzema niso vključeni v distribucijo enkorafeniba v človeške primarne hepatocite.

Učinek enkorafeniba na prenašalce

Ponavljajoča se aplikacija enkorafeniba 450 mg enkrat dnevno in binimetiniba 45 mg dvakrat dnevno z enkratnim odmerkom rosuvastatina (substrata prenašalcev OATP1B1, OATP1B3 in BCRP) je povečala C_{max} rosuvastatina za 2,7-krat in AUC za 1,6-krat, kar kaže na blago inhibicijo prenašalcev OATP1B1, OATP1B3 in/ali BCRP.

In vitro je enkorafenib zavrl jetrnega prenašalca OCT1, vendar je malo verjetno, da bi bil klinično učinkovit inhibitor. Glede na študije *in vitro* obstaja možnost, da enkorafenib v kliničnih koncentracijah zavre ledvične prenašalce OCT2, OAT1, OAT3. Poleg tega enkorafenib lahko zavira P-gp v črevesju v pričakovanih kliničnih koncentracijah.

Posebne populacije

Starost

Glede na populacijsko farmakokinetično analizo je starost pomembna sočasna spremenljivka za volumen distribucije enkorafeniba, vendar z visoko variabilnostjo. Zaradi manjše magnitude teh sprememb in visoke variabilnosti je malo verjetno, da je ta podatek klinično pomemben, zato za starejše bolnike prilagoditev odmerka ni potrebna.

Klinični podatki pri pediatrični populaciji niso na voljo. Varnostni profil pri pediatrični populaciji ni znan. Pri mladostnikih z metastatskim melanomom z mutacijo BRAF V600, starih od 12 do manj kot 18 let, populacijske farmakokinetične simulacije kažejo, da naslednji odmerki in zmanjšanje odmerka za obvladovanje neželenih učinkov vodijo do izpostavljenosti v plazmi, ki je primerljiva s tisto pri odraslih:

- s telesno maso 40 kg in več: odmerek za odrasle 450 mg enkrat dnevno, z enakimi zmanjšanimi odmerki: 300 mg in 225 mg enkrat dnevno.
- s telesno maso med 30 kg in manj kot 40 kg: 300 mg enkrat dnevno, zmanjšanje odmerka na 225 mg in nato na 150 mg enkrat dnevno.
- s telesno maso manj kot 30 kg: 225 mg enkrat dnevno, zmanjšanje odmerka na 150 mg enkrat dnevno.

Otroci, mlajši od 12 let, se ne smejo zdraviti z enkorafenibom.

Spol

Glede na populacijsko farmakokinetično analizo spol ni pomembna sočasna spremenljivka modela za očistek ali volumen distribucije. Zato pri izpostavljanju enkorafenibu niso pričakovane večje spremembe glede na spol.

Telesna masa

Glede na populacijsko farmakokinetično analizo je telesna masa pomembna sočasna spremenljivka modela za očistek in volumen distribucije. Vseeno pa ima zaradi majhne magnitude sprememb v očistku in visoke variabilnosti napovedanega volumna distribucije v modelu masa malo verjetno klinično pomemben vpliv na izpostavljenost enkorafenibu pri odraslih.

Rasa

Pri farmakokinetiki enkorafeniba ni klinično pomembnih razlik med azijsko raso in neazijskimi rasami. Na voljo ni dovolj podatkov, da bi se ocenile morebitne razlike v izpostavljenosti enkorafenibu pri drugih rasah ali etničnih pripadnostih.

Jetrna okvara

Rezultati namenskih kliničnih študij navajajo 25 % višjo celokupno izpostavljenost enkorafenibu pri bolnikih z milejšo okvaro jeter (Child-Pugh razreda A) v primerjavi z udeleženci z normalno jetrno funkcijo. To pomeni 55 % povečanje izpostavljenosti nevezanega enkorafeniba.

Farmakokinetika enkorafeniba ni bila klinično ocenjena pri bolnikih z zmerno (Child-Pugh razreda B) ali hudo (Child-Pugh razreda C) okvaro jeter. Ker se enkorafenib primarno metabolizira in izloči prek jeter, lahko pri bolnikih z zmerno do hujšo okvaro jeter pride do večjih povečanj izpostavljenosti kot pri bolnikih z milejšo okvaro jeter, kot je bilo ugotovljeno z PBPK-modeliranjem. Pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro se ne more dati priporočil glede odmerkov (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Ledvična okvara

Enkorafenib se minimalno izloča prek ledvic. Za ocenjevanje vpliva farmakokinetike enkorafeniba na okvaro ledvic ni bila izvedena nobena uradna klinična študija.

Glede na populacijsko farmakokinetično analizo ni bil opazen noben jasen trend enkorafeniba CL/F pri bolnikih z blago (eGFR od 60 do 90 ml/min/1,73 m²) ali zmerno (eGFR od 30 do 59 ml/min/1,73 m²) ledvično okvaro v primerjavi z udeleženci z normalno ledvično funkcijo (eGFR $\geq$ 90 ml/min/1,73 m²). Manjše zmanjšanje CL/F ($\leq$ 5 %) je predvideno za bolnike z milejšo in zmerno okvaro jeter, ki pa je malo verjetno klinično relevantno. Pri bolnikih z resno okvaro ledvic farmakokinetika enkorafeniba ni bila preučena.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V 4-tedenskih in 13-tedenskih študijah toksičnosti pri podganah so bili opaženi naslednji klinični znaki: zmanjšana telesna masa, zmanjšana epididimis in masa prostate ter mikroskopske sledi v testisih, epididimisu, trebuhu in na koži. Delna reverzibilnost teh odkritij je bila zabeležena po štiritedenskem obdobju okrevanja. Za 4-tedensko študijo ni bilo mogoče določiti odmerka brez opaznega neželenega učinka (NOAEL – No Observed Adverse Effect Level). Ugotovljena raven NOAEL za 13-tedensko študijo je bila več kot 10-krat višja od terapevtskih odmerkov pri ljudeh.

V 4-tedenskih in 13-tedenskih študijah toksičnosti pri opicah so bili pri odmerkih, ki so bili malo višji od terapevtskih odmerkov pri ljudeh, opažene izolirane/občasne epizode bruhanja in diareje ter očesne lezije. Očesne lezije so bile delno reverzibilne in so vključevale ločitev ali odstop v mrežnici med zunanjo plastjo paličic in čepkov in mrežničnega pigmentnega epitelija v centru rumene pege v fovei. To opažanje je podobno tistemu, opisanemu pri ljudeh kot centralna serozna horioretinopatija ali centralna serozna retinopatija.

Enkorafenib ni bil genotoksičen.

Študije plodnosti z enkorafenibom niso bile izvedene. V 13-tedenski študiji toksičnosti pri podganah je zdravljenje z enkorafenibom z odmerkom 6 mg/kg/d (raven odmerka je več kot 5-kratnik vrednosti za izpostavljenost ljudi pri terapevtskem odmerku) povzročilo zmanjšane testise in epididimis z degeneracijo tubulov in oligospermijo. V 13-tedenski študiji je bila opažena delna reverzibilnost ob najvišji ravni odmerka (60 mg/kg/d).

Embriofetalna razvojna študija pri podganah navaja, da je enkorafenib povzročil fetalno toksičnost z nižjo težo fetusa in zakasnitvijo v skeletnem razvoju.

Embriofetalna razvojna študija pri zajcih navaja, da je enkorafenib povzročil fetalno toksičnost z nižjo težo fetusa in prehodne spremembe v skeletnem razvoju. Pri nekaterih fetusih je bila opažena dilatacija aortnega loka.

Enkorafenib je bil fototoksičen pri *in vitro* testu 3T3 s privzemom barvila nevtralnno rdeče.

Enkorafenib ni povzročitelj preobčutljivosti pri analizi preobčutljivosti *in vivo* pri miših. Skupaj ti

podatki kažejo, da enkorafenib predstavlja tveganje za blag fototoksični potencial in minimalno tveganje za preobčutljivost pri terapevtskih odmerkih pri bolnikih.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

kopovidon (E1208)
poloksamer 188
mikrokristalna celuloza (E460i)
jantarna kislina (E363)
krospovidon (E1202)
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
magnezijev stearat (E470b)

Ovojnica kapsule

želatina (E441)
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)

Črnilo za tisk

šelak (E904)
črni železov oksid (E172)
propilenglikol (E1520)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Braftovi 50 mg trde kapsule

Eno pakiranje vsebuje 28 x 1 ali 112 x 1 trdo kapsulo v perforiranih deljivih pretisnih omotih iz poliamida/aluminija/PVC/aluminija/ PET/papirja s posameznimi odmerki.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Braftovi 75 mg trde kapsule

Eno pakiranje vsebuje 42 x 1 ali 168 x 1 trdo kapsulo v perforiranih deljivih pretisnih omotih iz poliamida/aluminija/PVC/aluminija/ PET/papirja s posameznimi odmerki.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Braftovi 50 mg trde kapsule

EU/1/18/1314/001 28 x 1 trda kapsula
EU/1/18/1314/003 112 x 1 trda kapsula

Braftovi 75 mg trde kapsule

EU/1/18/1314/002 42 x 1 trda kapsula
EU/1/18/1314/004 168 x 1 trda kapsula

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. september 2018
Datum zadnjega podaljšanja: 23.junij 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Braftovi 50 mg trde kapsule
enkorafenib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 50 mg enkorafeniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

28 x 1 trda kapsula
112 x 1 trda kapsula

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1314/001 28 x1 trda kapsula
EU/1/18/1314/003 112 x 1 trda kapsula

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

braftovi 50 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Braftovi 50 mg kapsule
enkorafenib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pierre Fabre Médicament

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Braftovi 75 mg trde kapsule
enkorafenib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena trda kapsula vsebuje 75 mg enkorafeniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

42 x 1 trda kapsula
168 x 1 trda kapsula

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1314/002 42 x 1 trda kapsula
EU/1/18/1314/004 168 x 1 trda kapsula

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

braftovi 75 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Braftovi 75 mg kapsule
enkorafenib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pierre Fabre Médicament

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Braftovi 50 mg trde kapsule

Braftovi 75 mg trde kapsule

enkorafenib

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke.

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno, in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Braftovi in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Braftovi
3. Kako jemati zdravilo Braftovi
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Braftovi
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Braftovi in za kaj ga uporabljamo

Braftovi je zdravilo proti raku, ki vsebuje učinkovino enkorafenib. Spremembe (mutacije) gena BRAF lahko povzročijo nastanek proteinov, ki povzročijo rast raka. Zdravilo Braftovi deluje na proteine, ki nastanejo zaradi tega spremenjenega gena BRAF.

V kombinaciji z drugim zdravilom, ki vsebuje binimetinib, se uporablja za zdravljenje odraslih bolnikov z vrsto kožnega raka, ki se mu reče melanom, ali vrsto pljučnega raka, ki se mu reče nedrobnocelični pljučni rak (NSCLC – non-small cell lung cancer),

- pri katerem je prišlo do posebne spremembe (mutacije) gena, odgovornega za nastanek proteina, ki se mu reče BRAF, ter
- se je razširil na druge dele telesa ali ga ni mogoče kirurško odstraniti.

Ko se zdravilo Braftovi uporabi v kombinaciji z binimetinibom, ki deluje na drug protein, ki spodbuja rast rakavih celic, ta kombinacija upočasni ali zaustavi rast rakavih celic.

Zdravilo Braftovi se uporablja tudi z zdravilom cetuksimab za zdravljenje odraslih bolnikov z vrsto raka debelega črevesa,

- pri katerem je prišlo do posebne spremembe (mutacije) gena, odgovornega za nastanek proteina, ki se mu reče BRAF, ter
- se je razširil na druge dele telesa bolnikov, ki so se predhodno zdravili z drugimi zdravili proti raku.

Ko se zdravilo Braftovi uporablja v kombinaciji s cetuksimabom (ki se veže na receptor za epidermalni rastni faktor (EGFR), protein na površini nekaterih rakavih celic), ta kombinacija upočasni ali zaustavi rast rakavih celic.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Braftovi

Pred začetkom zdravljenja bo zdravnik preveril, ali imate mutacijo gena BRAF.

Zdravilo Braftovi se mora uporabljati v kombinaciji z binimetinibom za zdravljenje melanoma in NSCLC, zato pozorno preberite to navodilo in navodilo za binimetinib.

Zdravilo Braftovi se mora uporabljati v kombinaciji s cetuksimabom za zdravljenje raka debelega črevesa, zato pozorno preberite to navodilo ter navodilo za cetuksimab.

Ne jemljite zdravila Braftovi

- če ste alergični na enkorafenib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Braftovi se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro o svojem zdravstvenem stanju, zlasti če imate katero koli od naslednjih stanj:

- težave s srcem, vključno s spremembami v električni aktivnosti srca (podaljšanje intervala QT),
- težave s krvavitvami ali če jemljete zdravila, ki lahko povzročijo krvavitve,
- težave z očmi,
- težave z ledvicami ali jetri.

Če ste že imeli vrsto raka, ki ni melanom, rak debelega črevesa ali NSCLC, obvestite zdravnika, saj jemanje zdravila Braftovi lahko poslabša stanje določenih drugih vrst raka.

Če se med jemanjem tega zdravila razvijejo naslednja stanja, nemudoma obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro:

- Težave s srcem: Zdravilo Braftovi lahko, kadar se ga jemlje skupaj z binimetinibom, poslabša delovanje srca, povzroči spremembe v električni aktivnosti srca, ki se ji reče »podaljšanje intervala QT«, ali poslabša obstoječe težave s srcem. Zdravnik bo pred zdravljenjem s temi zdravili in med njim preveril, ali vaše srce deluje pravilno. Nemudoma se posvetujte z zdravnikom, če se pri vas pojavijo simptomi težav s srcem, kot so občutek vrtoglavice, utrujenosti ali omotice, če imate kratko sapo, če imate občutek razbijanja srca ali pospešenega oz. nepravilnega utripanja srca ali če vam otekajo noge.
- Krvavitve: Zdravilo Braftovi lahko povzroči resne krvavitve. Nemudoma se posvetujte z zdravnikom v primeru kakršnih koli znakov krvavenja, kot so kašljanje krvi ali krvnih strdkov, kri v bruhanju ali bruhanje, ki je videti kot »kavna usedlina«, rdeče ali črno blato, ki je videti kot katran, kri v urinu, bolečine v trebuhu (abdominalne bolečine), nenavadno vaginalno krvavenje. V primeru glavobola, vrtoglavice ali oslabelosti se prav tako posvetujte z zdravnikom.
- Težave z očmi: Zdravilo Braftovi, kadar se jemlje z binimetinibom, lahko povzroči resne težave z očmi. Nemudoma se posvetujte z zdravnikom, če se pri vas pojavijo zamegljen vid, izguba vida ali druge spremembe vida (npr. vidite barvaste pikice), kolobar (zamegljeni obrisi okrog predmetov). Zdravnik vam bo pregledal oči za kakršne koli težave z vidom med jemanjem zdravila Braftovi.
- Spremembe na koži: Zdravilo Braftovi lahko povzroči druge vrste kožnega raka, kot je ploščatocelični karcinom kože. Med jemanjem zdravila Braftovi se lahko pojavijo tudi novi melanomi. Zdravnik vam bo kožo pregledal pred zdravljenjem in na vsaka 2 meseca med zdravljenjem, preglede pa bo izvajal do 6 mesecev po tem, ko prenehate jemati zdravilo Braftovi, da tako preveri nastanek morebitnega novega kožnega raka. Zdravnika nemudoma obvestite, če med zdravljenjem ali po njem opazite spremembe na koži, vključno z: novim izrastkom, rano na koži ali rdečkasto buško, iz katere krvavite ali ki se ne zaceli, ali spremembo velikosti ali barve materinega znamenja. Poleg tega vam mora zdravnik pregledati glavo, vrat, usta in bezgavke, redno pa boste slikani z računalniško tomografijo, s čimer se preveri obstoj ploščatoceličnega karcinoma. Gre za previdnostni ukrep v primeru, da bi se vam v telesu

razvijal ploščatocelični karcinom kože. Pregledi spolovil (za ženske) in analni pregledi se prav tako priporočajo pred in na koncu zdravljenja.

- Težave z jetri: Zdravilo Braftovi lahko povzroči nenormalne rezultate krvnih preiskav delovanja jeter (povišane ravni jetrnih encimov v krvi). Zdravnik bo pred zdravljenjem in med njim opravil preiskave krvi in tako preveril delovanje vaših jeter.
- Težave z ledvicami: Zdravilo Braftovi lahko vpliva na dejavnost vaših ledvic (običajni so nenormalni rezultati krvnih testov, redkeje dehidracija in bruhanje). Zdravnik bo pred zdravljenjem in med njim opravil preiskave krvi in tako spremljal delovanje vaših ledvic. Med zdravljenjem pijte veliko tekočin. Če bruha in ste dehidrirani, o tem takoj obvestite zdravnika.

Če opazite naslednje simptome, se nemudoma posvetujte z zdravnikom, saj je to lahko življenjsko nevarno stanje: slabost, kratka sapa, nereden srčni utrip, mišični krči, epileptični napadi, moten urin, zmanjšano izločanje urina in utrujenost. Te lahko povzroči skupina presnovnih zapletov, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem raka in so posledica razgradnih produktov umirajočih rakavih celic (sindrom tumorske lize (TLS)) in lahko povzročijo spremembe v delovanju ledvic (glejte tudi poglavje 4. Možni neželeni učinki).

Otroci in mladostniki

Zdravilo Braftovi se ne priporoča za otroke in mladostnike, mlajše od 18 let. To zdravilo ni bilo preskušeno za to starostno skupino.

Druga zdravila in zdravilo Braftovi

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Braftovi ali pa zaradi njih bolj verjetno pride do neželenih učinkov.

Še posebej zdravnika opozorite, če jemljete katero izmed v spodnjem seznamu navedenih zdravil ali katero koli drugo zdravilo:

- nekatera zdravila za zdravljenje glivičnih okužb (kot so itrakonazol, posakonazol, flukonazol),
- nekatera zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb (kot so rifampicin, klaritromicin, telitromicin, eritromicin, penicilin),
- zdravila, ki se običajno uporabljajo za zdravljenje epilepsije (epileptičnih napadov) (kot sta fenitoin, karbamazepin),
- zdravila, ki se običajno uporabljajo za zdravljenje raka (kot sta metotreksat, imatinib),
- zdravila, ki se običajno uporabljajo za zdravljenje povišanih vrednosti holesterola (kot sta rosuvastatin, atorvastatin),
- rastlinsko zdravilo za depresijo: šentjanževka,
- nekatera zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV kot so ritonavir, amprenavir, raltegravir, dolutegravir,
- kontraceptivi, ki vsebujejo hormone,
- zdravila, ki se običajno uporabljajo za zdravljenje povišanega krvnega tlaka (kot so diltiazem, bosentan, furosemid),
- zdravilo za zdravljenje neenakomernega srčnega utripa: amiodaron.

Zdravilo Braftovi skupaj s hrano in pijačo

Med zdravljenjem z zdravilom Braftovi ne pijte soka grenivke. Ta kombinacija lahko poveča število neželenih učinkov zdravila Braftovi.

Nosečnost

Zdravilo Braftovi se ne priporoča med nosečnostjo. Nerojenemu otroku lahko povzroči trajne poškodbe ali razvoj prirojenih motenj.

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Če ste ženska z možnostjo zanositve, morate med jemanjem zdravila Braftovi uporabljati zanesljivo kontracepcijo, ki jo morate uporabljati še vsaj 1 mesec po tem, ko vzamete zadnji odmerek.

Kontraceptivi, ki vsebujejo hormone (kot so tablete, injekcije, obliži, vsadki in nekateri maternični vložki (IUD), ki sproščajo hormone), morda med jemanjem zdravila Braftovi ne bodo delovali tako zanesljivo, ko je pričakovano. Uporabljati morate dodatno zanesljivo metodo kontracepcije, kot je barierna kontracepcija (npr. kondom), in paziti, da med jemanjem tega zdravila ne zanosite. Za nasvet vprašajte zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

Če med jemanjem zdravila Braftovi zanosite, se nemudoma obrnite na zdravnika.

Dojenje

Zdravilo Braftovi se ne priporoča med dojenjem. Ni znano, ali zdravilo Braftovi prehaja v materino mleko. Če dojite ali načrtujete dojenje, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Plodnost

Zdravilo Braftovi lahko zmanjša število spermijev pri moških. To lahko vpliva na zmožnost spočetja otroka. Če vas to skrbi, se o tem pogovorite z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Braftovi lahko vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev. Če imate težave z vidom ali se pojavljajo drugi neželeni učinki, ki lahko vplivajo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev (glejte poglavje 4), med jemanjem zdravila Braftovi ne vozite in ne upravljajte strojev. Če niste prepričani, ali lahko vozite, se posvetujte z zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Braftovi

Koliko zdravila vzeti

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Za zdravljenje melanoma in NSCLC

Priporočeni odmerek zdravila Braftovi je 6 kapsul po 75 mg enkrat dnevno (kar ustreza dnevni odmerku 450 mg). Zdravili vas bodo tudi z drugim zdravilom, z binimetinibom.

Za zdravljenje raka debelega črevesa

Priporočeni odmerek zdravila Braftovi za zdravljenje raka debelega črevesa so 4 kapsule po 75 mg enkrat dnevno (kar ustreza dnevni odmerku 300 mg). Zdravili vas bodo tudi z zdravilom cetuksimab.

Če imate težave z ledvicami ali jetri, vam zdravnik za začetek lahko predpiše manjši odmerek.

Če pride do resnih neželenih učinkov (kot so težave s srcem, očmi ali krvavitve), vam zdravnik lahko zmanjša odmerek oz. začasno ali dokončno prekine zdravljenje.

Kako jemati zdravilo Braftovi



Navodila za odpiranje pretisnega omota:

- Kapsule ne potisnite skozi pretisni omot.
- Ločite en razdelek pretisnega omota tako, da ga upognete in nežno odtrgate vzdolž perforacij.
- Folijo pretisnega omota previdno odlepите tako, da začnete pri kotu, ki je označen s puščico.
- Kapsulo nežno odstranite.

Kapsule pogoltnite cele z vodo. Zdravilo Braftovi se lahko jemlje skupaj s hrano ali med obroki.

Če kapsul ne morete pogoltniti celih, jih lahko odprete in vsebino razpršite v majhno količino (približno 20 mL, kar ustreza približno eni jedilni žlici) jabolčne čežane ter celotno mešanico takoj zaužijete.

Če mešanice ne zaužijete v 30 minutah, jo zavržite in pripravite novo.

Če ste bolni

Če kadar koli po tem, ko ste vzeli zdravilo Braftovi, bruha, ne vzemite dodatnega odmerka. Naslednji odmerek vzemite po običajnem urniku.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Braftovi, kot bi smeli

Če ste vzeli več kapsul, kot bi smeli, se nemudoma obrnite na zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro. Pojavijo ali poslabšajo se lahko stranski učinki zdravila Braftovi, kot so slabost, bruhanje, dehidracija in zamegljen vid. Če je mogoče, jim pokažite to navodilo in ovojnino zdravila.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Braftovi

Če pozabite vzeti odmerek zdravila Braftovi, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Če pa s pozabljenim odmerkom zamujate več kot 12 ur, ta odmerek preskočite in vzemite naslednjega ob običajnem času. Nato kapsule jemljite redno, kot običajno.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Braftovi

Pomembno je, da zdravilo Braftovi jemljete tako dolgo, kot vam je predpisal zdravnik. Zdravila ne prenehajte jemati, če vam tega ne naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Zdravilo Braftovi lahko povzroči resne neželene učinke. Nemudoma obvestite zdravnika, če imate katerega izmed naslednjih resnih neželenih učinkov – če do njih pride prvič ali če se stanje poslabša (glejte tudi poglavje 2):

Težave s srcem: Zdravilo Braftovi ob sočasnem jemanju z binimetinibom lahko vpliva na delovanje srca (zmanjšanje iztisnega deleža levega prekata); znaki in simptomi lahko vključujejo:

- občutek omotice, utrujenosti ali vrtoglavice,
- kratko sapo,
- občutek razbijanja srca ali pospešenega oz. nepravilnega utripanja srca,
- otekanje nog.

Težave z očmi: Zdravilo Braftovi ob sočasnem jemanju z binimetinibom lahko povzroči težave z očmi, npr. iztekanje tekočine pod mrežnico v očesu, kar privede do odstopa različnih plasti v očesu (odstop retinalnega pigmentnega epitelija). Če se pojavijo naslednji simptomi težav z očmi, takoj pokličite zdravnika:

- zamegljenega vida, izgube vida ali drugih sprememb vida (kot da vidite barvaste pikice),
- kolobar (zamegljeni obrisi okrog predmetov),
- bolečina v očeh, otekanje ali rdečina.

Težave s krvavitvami: Zdravilo Braftovi lahko povzroči resne težave s krvavitvami. V primeru kakršne koli nenavadne krvavitve ali znakov krvavenja nemudoma obvestite zdravnika, vključno v naslednjih primerih:

- glavoboli, omotica ali oslabelost,
- kašljanje krvi ali krvnih strdkov,
- kri v bruhanju ali bruhanje, ki je videti kot »kavna usedlina«,
- rdeče ali črno blato, ki je videti kot katran,
- kri v urinu,
- bolečine v trebuhu (abdominalne bolečine),
- nenavadno vaginalno krvavenje.

Težave z mišicami: Zdravilo Braftovi ob sočasnem jemanju z binimetinibom lahko povzroči razkroj mišic (rabdomioliza), zaradi česar lahko pride do okvare ledvic in smrti; znaki in simptomi lahko vključujejo:

- bolečine v mišicah, krče, togost ali spazme,
- temen urin.

Druge vrste kožnega raka: Zdravljenje z zdravilom Braftovi lahko povzroči vrsto kožnega raka, kot je ploščatocelični karcinom kože. Običajno so te kožne spremembe (glejte tudi poglavje 2) omejene na majhno področje in jih je mogoče kirurško odstraniti, zdravljenje z zdravilom Braftovi pa se lahko neprekinjeno nadaljuje. Nekateri ljudje, ki jemljejo zdravilo Braftovi, lahko opazijo pojav novih melanomov. Običajno je te melanome mogoče kirurško odstraniti, zdravljenje z zdravilom Braftovi pa se lahko neprekinjeno nadaljuje.

Sindrom tumorske lize: zdravilo Braftovi lahko povzroči hitro razgradnjo rakavih celic, kar je pri nekaterih ljudeh lahko usodno. Simptomi lahko vključujejo siljenje na bruhanje, kratko sapa, nereden srčni utrip, mišične krče, epileptične napade, moten urin, zmanjšano količino izločenega urina in utrujenost.

Drugi neželeni učinki

Poleg zgoraj navedenih resnih neželenih učinkov se lahko pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Braftovi, pojavijo še drugi neželeni učinki.

Neželeni učinki, ko se zdravilo Braftovi in binimetinib jemljeta skupaj za zdravljenje melanoma ali NSCLC

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- zmanjšana količina rdečih krvničk (anemija),
- težave z živci, ki lahko povzročijo bolečino, izgubo občutljivosti ali mravljinčenje v dlaneh in stopalih,
- glavobol,
- omotica,
- krvavitve iz različnih predelov telesa,
- visok krvni tlak,
- težave z vidom (okvara vida),
- bolečine v trebuhu,
- driska,
- bruhanje,
- siljenje na bruhanje (navzea),
- zaprtje,
- srbenje,
- suha koža,
- izguba las ali redčenje las (alopecija),
- različne vrste kožnih izpuščajev,
- zadebelitev zunanjih slojev kože,
- boleči sklepi (artralgija),
- mišične motnje,
- bolečine v hrbtu,
- bolečine v okončinah,
- povišana telesna temperatura,
- otekanje rok ali nog (periferni edem), lokalno otekanje,
- utrujenost,
- nenormalni rezultati krvnih preiskav delovanja jeter,
- nenormalen rezultat preiskave krvi, povezane s kreatin kinazo v krvi (encim, najden v krvi, ki lahko kaže na vnetje ali poškodbo mišic).

Pogosti (lahko se pojavijo pri do 1 od 10 bolnikov)

- nekatere vrste kožnih tumorjev, kot je kožni papilom,
- alergijska reakcija, ki lahko vključuje otekanje obraza in težave z dihanjem,
- spremembe okusa,
- vnetje očesa (uveitis),
- krvne strdke,
- vnetje debelega črevesa (kolitis),
- rdeča, hrapava ali razpokana koža,
- vnetje maščobnega sloja pod kožo, simptomi vključujejo občutljive vozličke na koži,
- kožni izpuščaj z ravno površino spremenjene barve ali z buncicami kot pri aknah (akneiformni dermatitis),
- rdeča koža, lupljenje kože ali žulji na rokah in stopalih (sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije na rokah in stopalih),
- odpoved ledvic,
- nenormalni rezultati preiskav delovanja ledvic (dvig kreatinina),
- nenormalni rezultati krvnih preiskav delovanja jeter (alkalna fosfataza v krvi),
- nenormalni rezultati krvnih preiskav delovanja trebušne slinavke (amilaza, lipaza),
- povečana občutljivost kože na sončno svetlobo.

Občasni (lahko se pojavijo pri do 1 od 100 bolnikov)

- nekatere vrste kožnih tumorjev, kot je bazalnocelični karcinom,
- oslabelelost in paraliza mišic obraza,,
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis), ki povzroči hude bolečine v trebuhu.

Neželeni učinki, ko se je zdravilo Braftovi v kliničnih preskušanjih pri bolnikih z melanomom uporabljalo samostojno

Če zdravilo Braftovi jemljete samostojno, medtem ko je vnos drugih zdravil (binimetiniba) začasno prekinjen, ker se je tako odločil zdravnik, se lahko pri vas pojavijo nekateri stranski učinki, navedeni zgoraj, pri čemer se njihova pogostnost lahko spremeni (poveča ali zmanjša).

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- utrujenost,
- siljenje na bruhanje (navzea),
- bruhanje,
- zaprtje,
- različne vrste kožnih izpuščajev,
- rdeča koža, lupljenje kože ali žulji na rokah in stopalih (sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije na rokah in stopalih),
- zadebelitev zunanjih slojev kože (hiperkeratoza),
- suha koža,
- srbenje,
- nenormalna izguba las ali redčenje las (alopecija),
- rdeča, hrapava ali razpokana koža,
- temnenje kože,
- izguba apetita,
- težave s spanjem (nespečnost),
- glavobol,
- težave z živci, ki lahko povzročijo bolečino, izgubo občutljivosti ali mravljinčenje v dlaneh in stopalih,
- spremembe okusa,
- boleči sklepi (artralgija),
- bolečine v mišicah, spazmi ali oslabelelost,
- bolečine v okončinah,
- bolečine v hrbtu,
- povišana telesna temperatura,

- nekatere vrste benignih kožnih tumorjev, kot so melanocitni nevus in kožni papilom,
- nenormalni rezultati preiskav krvi, povezanih s preiskavami delovanja jeter,

Pogosti (lahko se pojavijo pri do 1 od 10 bolnikov)

- alergijska reakcija, ki lahko vključuje otekanje obraza in težave z dihanjem,
- oslabelost in paraliza mišic obraza,
- hiter srčni utrip
- kožni izpuščaj z ravno površino spremenjene barve ali z buncicami kot pri aknah (akneiformni dermatitis),
- lupljenje kože ali luskasta koža
- vnetje sklepov (artritis),
- odpoved ledvic,
- nenormalni rezultati preiskav delovanja ledvic (dvig kreatinina),
- povečana občutljivost kože na sončno svetlobo,
- nenormalen rezultat krvnih preiskav delovanja trebušne slinavke (lipaza).

Občasni (lahko se pojavijo pri do 1 od 100 bolnikov)

- vrste kožnega raka, kot je bazalnocelični karcinom,
- vnetje očesa (uveitis),
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis), ki povzroči hude bolečine v trebuhu,
- nenormalen rezultat krvnih preiskav delovanja trebušne slinavke (amilaza).

Neželeni učinki, ko se zdravilo Braftovi jemlje skupaj s cetuksimabom za zdravljenje raka debelega črevesa

Poleg zgoraj navedenih resnih neželenih učinkov se lahko pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Braftovi skupaj s cetuksimabom, pojavijo še naslednji neželeni učinki.

Zelo pogosti (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- nova pigmentna znamenja, imenovana melanocitni nevus
- izguba apetita,
- težave s spanjem (nespečnost),
- težave z živci, ki lahko povzročijo bolečino, izgubo občutljivosti ali mravljinčenje v dlaneh in stopalih,
- glavobol,
- krvavitve iz različnih predelov telesa,
- driska,
- bolečine v trebuhu,
- siljenje na bruhanje (navzea),
- bruhanje,
- zaprtje,
- kožni izpuščaj z ravno površino spremenjene barve ali z buncicami kot pri aknah (akneiformni dermatitis),
- različne vrste kožnih izpuščajev,
- suha koža,
- srbenje,
- boleči sklepi (artralgija) ter bolečine v mišicah in/ali kosteh (mišično-skeletne bolečine),
- bolečine v mišicah, oslabelost ali spazmi,
- bolečine v okončinah,
- bolečine v hrbtu,
- utrujenost,
- povišana telesna temperatura.

Pogosti (lahko se pojavijo pri do 1 od 10 bolnikov)

- nekatere vrste kožnih tumorjev, kot je kožni papilom,
- alergijska reakcija, ki lahko vključuje otekanje obraza in težave z dihanjem,
- omotica,
- spremembe okusa,

- hiter srčni utrip
- temnenje kože,
- rdeča koža, lupljenje kože ali žulji na rokah in stopalih (sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije na rokah in stopalih),
- zadebelitev zunanjih slojev kože (hiperkeratoza),
- rdeča, hrapava ali razpokana koža,
- izguba las ali redčenje las (alopecija),
- odpoved ledvic,
- nenormalni rezultati preiskav delovanja ledvic (dvig kreatinina),
- nenormalni rezultati krvnih preiskav delovanja jeter.

Občasni (lahko se pojavijo pri do 1 od 100 bolnikov)

- vrste kožnega raka, kot je bazalnocelični karcinom,
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis), ki povzroči hude bolečine v trebuhu,
- lupljenje kože,
- nenormalni rezultati krvnih preiskav delovanja trebušne slinavke (lipaza).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Braftovi

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Braftovi

- Učinkovina je enkorafenib.
Braftovi 50 mg trde kapsule: Ena trda kapsula vsebuje 50 mg enkorafeniba.
Braftovi 75 mg trde kapsule: Ena trda kapsula vsebuje 75 mg enkorafeniba.
- Druge sestavine zdravila so:
 - Vsebina kapsule: kopovidon (E1208), poloksamer 188, mikrokristalna celuloza (E460i), jantarna kislina (E363), krosopovidon (E1202), brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551), magnezijev stearat (E470b)
 - Ovojnica kapsule: želatina (E441), titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172), črni železov oksid (E172)
 - Črnilo za tisk: šelak (E904), črni železov oksid (E172), propilen glikol (E1520)

Izgled zdravila Braftovi in vsebina pakiranja**Braftovi 50 mg trde kapsule**

Trda kapsula (kapsula) ima pokrovček neprozorne oranžne barve in telo neprozorne kožne barve z natisnjeno stilizirano črko »A« na pokrovčku in napisom »LGX 50mg« na telesu.

Zdravilo Braftovi 50 mg je na voljo v pakiranjih po 28 x 1 kapsula ali 112 x 1 kapsula v perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Braftovi 75 mg trde kapsule

Trda kapsula (kapsula) ima pokrovček neprozorne kožne oranžne barve in telo neprozorne bele barve z natisnjeno stilizirano črko »A« na pokrovčku in napisom »LGX 75mg« na telesu.

Zdravilo Braftovi 75 mg je na voljo v pakiranjih po 42 x 1 kapsula ali 168 x 1 kapsula v perforiranih deljivih pretisnih omotih s posameznimi odmerki. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Francija

Proizvajalec

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Site Progiphar, rue du Lycée

45500 GIEN

Francija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

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