

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Braftovi 50 mg kapsułki twarde

Braftovi 75 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Braftovi 50 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 50 mg enkorafenibu.

Braftovi 75 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 75 mg enkorafenibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda (kapsułka).

Braftovi 50 mg kapsułki twarde

Pomarańczowe, nieprzezroczyste wieczko i cielisty nieprzezroczysty korpus, z nadrukiem litery „A” na wieczku i napisem „LGX 50mg” na korpusie. Długość kapsułki wynosi około 22 mm.

Braftovi 75 mg kapsułki twarde

Cieliste, nieprzezroczyste wieczko i biały nieprzezroczysty korpus, z nadrukiem litery „A” na wieczku i napisem „LGX 75mg” na korpusie. Długość kapsułki wynosi około 23 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Enkorafenib jest wskazany:

- w skojarzeniu z binimetynibem do leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry z obecnością mutacji BRAF V600 (patrz punkty 4.4 i 5.1).
- w skojarzeniu z cetuksymabem do leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (CRC) z obecnością mutacji BRAF V600E, u których wcześniej stosowano leczenie systemowe (patrz punkty 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie enkorafenibem powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Dawkowanie

Czerniak

Zalecana dawka enkorafenibu wynosi 450 mg (sześć kapsułek 75 mg) raz na dobę, gdy enkorafenib jest stosowany w skojarzeniu z binimetynibem.

Rak jelita grubego

Zalecana dawka enkorafenibu wynosi 300 mg (cztery kapsułki 75 mg) raz na dobę, gdy enkorafenib jest stosowany w skojarzeniu z cetuksymabem.

Modyfikacja dawki

Czerniak

Postępowanie lecznicze w przypadku wystąpienia działań niepożądanych może wymagać zmniejszenia dawki, tymczasowego przerwania stosowania lub całkowitego odstawienia enkorafenibu (patrz Tabela 1, 3 i 4).

Informacje na temat dawkowania i zalecanych modyfikacji dawek binimetynibu można znaleźć w punkcie 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) binimetynibu.

Zalecenia dotyczące zmniejszenia dawki enkorafenibu są przedstawione w Tabeli 1.

Tabela 1: Zalecane modyfikacje dawki enkorafenibu stosowanego w skojarzeniu z binimetynibem w leczeniu czerniaka

Poziom dawki	Dawka enkorafenibu stosowanego w skojarzeniu z binimetynibem
Dawka początkowa	Sześć kapsułek 75 mg (450 mg) raz na dobę
1. redukcja dawki	Cztery kapsułki 75 mg (300 mg) raz na dobę
2. redukcja dawki	Trzy kapsułki 75 mg (225) mg raz na dobę
Kolejna modyfikacja	Istnieją ograniczone dane dotyczące zmniejszenia dawki do 100 mg raz na dobę. Enkorafenib należy całkowicie odstawić, jeśli pacjent nie toleruje dawki 100 mg (dwóch kapsułek 50 mg) raz na dobę.

Nie zaleca się podawania enkorafenibu w dawce 450 mg raz na dobę w monoterapii. W przypadku tymczasowego przerwania podawania binimetynibu należy zmniejszyć dawkę enkorafenibu do 300 mg raz na dobę na okres wstrzymania dawkowania binimetynibu [patrz punkt 4.2 ChPL binimetynibu], gdyż enkorafenib nie jest dobrze tolerowany w dawce 450 mg w monoterapii. Jeżeli binimetynib zostanie całkowicie odstawiony, leczenie enkorafenibem należy przerwać.

Jeżeli podawanie enkorafenibu zostanie tymczasowo przerwane (patrz Tabela 3 i 4), należy przerwać podawanie binimetynibu. W przypadku zakończenia leczenia enkorafenibem należy również odstawić binimetynib.

W przypadku wystąpienia toksyczności związanych z leczeniem podczas stosowania enkorafenibu i binimetynibu, należy zmniejszyć dawkę, przerwać lub zakończyć podawanie. Modyfikacja dawki binimetynibu (działania niepożądane związane głównie z binimetynibem) konieczna jest jedynie w następujących przypadkach: odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki (ang. retinal pigment epithelial detachment, RPED), zakrzep żyły siatkówki (ang. retinal vein occlusion, RVO), śródmiąższowa choroba płuc/zapalenie płuc, zaburzenie czynności serca, zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej (ang. creatine phosphokinase, CK) i rabdomioliza, a także żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (ang. venous thromboembolism, VTE).

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z tych działań toksycznych należy zapoznać się z punktem 4.2 ChPL binimetynibu, w którym znajdują się instrukcje dotyczące modyfikacji dawki binimetynibu.

Rak jelita grubego

Postępowanie lecznicze w przypadku wystąpienia działań niepożądanych może wymagać zmniejszenia dawki, tymczasowego przerwania stosowania lub zakończenia leczenia (patrz Tabela 2, 3 i 4).

Informacje na temat dawkowania i zalecanych modyfikacji dawki cetuksymabu, patrz punkt 4.2 ChPL cetuksymabu.

Zalecenia dotyczące zmniejszenia dawki enkorafenibu są przedstawione w Tabeli 2.

Tabela 2: Zalecane modyfikacje dawki enkorafenibu stosowanego w skojarzeniu z cetuksymabem w leczeniu jelita grubego

Poziom dawki	Dawka enkorafenibu stosowanego w skojarzeniu z cetuksymabem
Dawka początkowa	Cztery kapsułki 75 mg (300 mg) raz na dobę
1. redukcja dawki	Trzy kapsułki 75 mg (225 mg) raz na dobę
2. redukcja dawki	Dwie kapsułki (75 mg) 150 mg raz na dobę

Jeśli enkorafenib zostanie odstawiony na stałe, cetuksymab należy odstawić.

Jeśli cetuksymab zostanie odstawiony na stałe, enkorafenib należy odstawić.

Czerniak i rak jelita grubego

Modyfikacje dawki w przypadku działań niepożądanych podano poniżej oraz w Tabeli 3 i 4.

W przypadku nowych pierwotnych ognisk nowotworów złośliwych skóry: Nie ma konieczności modyfikacji dawki enkorafenibu.

W przypadku nowych pierwotnych ognisk nowotworów złośliwych z obecnością mutacji RAS poza lokalizacją na skórze: Należy rozważyć odstawienie enkorafenibu na stałe.

Tabela 3: Zalecane modyfikacje dawki enkorafenibu stosowanego w skojarzeniu z binimetynibem lub w skojarzeniu z cetuksymabem w przypadku wybranych działań niepożądanych

Nasilenie działania niepożądanego ^a	Enkorafenib
<i>Reakcje skórne</i>	
<input type="checkbox"/> Stopień 2	Należy kontynuować leczenie enkorafenibem. W przypadku nasilenia wysypki lub braku poprawy po 2 tygodniach leczenia należy wstrzymać stosowanie enkorafenibu dopóki nie wystąpi poprawa do stopnia 0 lub 1., a następnie wznowić leczenie w takiej samej dawce.
<input type="checkbox"/> Stopień 3	Należy wstrzymać podawanie enkorafenibu dopóki nie wystąpi poprawa do stopnia 0 lub 1., a następnie wznowić leczenie w takiej samej dawce, jeśli działanie niepożądane wystąpiło po raz pierwszy lub w zmniejszonej dawce, jeśli działanie niepożądane 3. stopnia wystąpiło po raz kolejny.
<input type="checkbox"/> Stopień 4	Należy całkowicie odstawić enkorafenib.
<i>Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (ang. palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, PPES)</i>	

Nasilenie działania niepożądanego^a	Enkorafenib
<input type="checkbox"/> Stopień 2	<p>Należy kontynuować stosowanie enkorafenibu i należy włączyć środki wspomagające leczenie, np. leki działające miejscowo.</p> <p>W przypadku braku poprawy po 2 tygodniach pomimo włączenia terapii wspomagającej leczenie, należy wstrzymać podawanie enkorafenibu dopóki nie wystąpi poprawa do stopnia 0 lub 1., a następnie należy wznowić leczenie w takiej samej lub mniejszej dawce.</p>
<input type="checkbox"/> Stopień 3	<p>Należy wstrzymać stosowanie enkorafenibu i należy włączyć środki wspomagające leczenie, np. leki działające miejscowo, oraz należy przeprowadzać cotygodniową ocenę stanu pacjenta.</p> <p>Należy wznowić stosowanie enkorafenibu w takiej samej lub mniejszej dawce, gdy wystąpi poprawa do stopnia 0 lub 1.</p>
<p><i>Zapalenie błony naczyniowej oka, w tym zapalenie tęczówki oraz zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego</i></p>	
<input type="checkbox"/> Stopień 1-3	<p>W przypadku zapalenia błony naczyniowej oka 1. lub 2. stopnia, które nie reaguje na określoną (np. miejscową) terapię okulistyczną lub zapalenia błony naczyniowej oka 3. stopnia, należy wstrzymać leczenie enkorafenibem i powtórzyć badanie okulistyczne po 2 tygodniach.</p> <p>Jeżeli zapalenie błony naczyniowej oka 1. stopnia ulegnie poprawie do stopnia 0, należy wznowić leczenie w takiej samej dawce.</p> <p>Jeżeli zapalenie błony naczyniowej oka stopnia 2. lub 3. ulegnie poprawie do stopnia 0 lub 1., należy wznowić leczenie w zmniejszonej dawce.</p> <p>W przypadku braku poprawy w ciągu 6 tygodni należy powtórzyć kontrolne badanie okulistyczne i należy całkowicie odstawić enkorafenib.</p>
<input type="checkbox"/> Stopień 4	<p>Należy całkowicie odstawić enkorafenib oraz wykonać kontrolne badania okulistyczne.</p>
<p><i>Wydłużenie odstępu QTc</i></p>	
<input type="checkbox"/> QTcF >500 ms i zmiana ≤ 60 ms w stosunku do wartości przed leczeniem	<p>Należy wstrzymać stosowanie enkorafenibu; patrz kontrola w punkcie 4.4.</p> <p>Należy wznowić przyjmowanie enkorafenibu w mniejszej dawce, gdy QTcF ≤ 500 ms.</p> <p>Należy zakończyć stosowanie enkorafenibu, jeżeli działanie niepożądane wystąpi więcej niż jeden raz.</p>
<input type="checkbox"/> QTcF >500 ms i wzrost o >60 ms w stosunku do wartości przed leczeniem	<p>Należy całkowicie odstawić enkorafenib; patrz kontrola w punkcie 4.4.</p>
<p><i>Nieprawidłowe wyniki laboratoryjnych badań wątroby</i></p>	
<input type="checkbox"/> Stopień 2 (aktywność aminotransferazy asparaginianowej [AspAT] lub aminotransferazy alaninowej [AlAT]) >3x – ≤ 5 x przekraczający górną granicę normy (GGN)	<p>Należy kontynuować leczenie enkorafenibem.</p> <p>W przypadku braku poprawy po 4 tygodniach należy przerwać stosowanie enkorafenibu dopóki nie wystąpi poprawa do stopnia 0 lub 1., bądź do poziomu przed leczeniem/początkowego, a następnie wznowić leczenie w takiej samej dawce.</p>
<input type="checkbox"/> Pierwsze wystąpienie działania niepożądanego	<p>Należy wstrzymać leczenie enkorafenibem na okres do 4 tygodni.</p>

Nasilenie działania niepożądanego^a	Enkorafenib
stopnia 3. (AspAT lub AlAT >5x GGN i stężenie bilirubiny we krwi >2x GGN)	<input type="checkbox"/> W przypadku poprawy do stopnia 0 lub 1. bądź do poziomu początkowego, należy wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. <input type="checkbox"/> W przypadku braku poprawy należy całkowicie odstawić enkorafenib.
<input type="checkbox"/> Pierwsze wystąpienie działania niepożądanego stopnia 4. (AspAT lub AlAT >20 GGN)	Należy wstrzymać leczenie enkorafenibem na okres do 4 tygodni. <input type="checkbox"/> W przypadku poprawy do stopnia 0 lub 1. bądź do poziomu początkowego, należy wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. <input type="checkbox"/> W przypadku braku poprawy należy całkowicie odstawić enkorafenib. Bądź należy całkowicie odstawić enkorafenib.
<input type="checkbox"/> Nawracające działanie niepożądane stopnia 3. (AspAT lub AlAT >5x GGN i stężenie bilirubiny we krwi >2x GGN)	Należy rozważyć całkowite odstawienie enkorafenibu.
<input type="checkbox"/> Nawracające działanie niepożądane stopnia 4. (AspAT lub AlAT >20 GGN)	Należy całkowicie odstawić enkorafenib.

^a Wspólne kryteria terminologii dla zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Raka (NCI CTCAE) w wersji 4.03

Tabela 4: Zalecane modyfikacje dawki enkorafenibu stosowanego w skojarzeniu z binimetynibem lub w skojarzeniu z cetuksymabem w przypadku innych działań niepożądanych

Nasilenie działania niepożądanego	Enkorafenib
<input type="checkbox"/> Nawracające lub nietolerowane działania niepożądane stopnia 2. <input type="checkbox"/> Pierwsze wystąpienie działania niepożądanego stopnia 3.	Należy wstrzymać leczenie enkorafenibem na okres do 4 tygodni. <input type="checkbox"/> W przypadku poprawy do stopnia 0 lub 1. bądź do poziomu początkowego należy wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. <input type="checkbox"/> W przypadku braku poprawy należy całkowicie odstawić enkorafenib.
<input type="checkbox"/> Pierwsze wystąpienie dowolnego działania niepożądanego stopnia 4.	Należy wstrzymać leczenie enkorafenibem na okres do 4 tygodni. <input type="checkbox"/> W przypadku poprawy do stopnia 0 lub 1. bądź do poziomu początkowego należy wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. <input type="checkbox"/> W przypadku braku poprawy należy całkowicie odstawić enkorafenib. Bądź należy całkowicie odstawić enkorafenib.
<input type="checkbox"/> Nawracające działania niepożądane stopnia 3.	Należy rozważyć całkowite odstawienie enkorafenibu i binimetynibu.
<input type="checkbox"/> Nawracające działania niepożądane stopnia 4.	<input type="checkbox"/> Należy całkowicie odstawić enkorafenib.

Czas trwania leczenia

Leczenie należy kontynuować do momentu, gdy pacjent przestanie odnosić korzyści lub do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Pominięte dawki

W przypadku pominięcia dawki enkorafenibu pacjent powinien przyjąć pominiętą dawkę tylko wtedy, gdy do przyjęcia kolejnej zaplanowanej dawki pozostało ponad 12 godzin.

Wymioty

W przypadku wystąpienia wymiotów po podaniu enkorafenibu, pacjent nie powinien przyjmować dodatkowej dawki, lecz zażyć następną zaplanowaną dawkę.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów w wieku co najmniej 65 lat (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do ciężkiego, ekspozycja na enkorafenib może być zwiększona (patrz punkt 5.2).

Należy zachować ostrożność stosując enkorafenib w dawce wynoszącej 300 mg raz na dobę u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha).

Brak zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha) lub ciężkimi (klasa C w skali Childa-Pugha).

Zaburzenia czynności nerek

Wyniki badań farmakokinetyki (PK) populacyjnej wskazują na to, że nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące stosowania enkorafenibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Z tego względu nie można ustalić ewentualnej konieczności dostosowania dawki. Enkorafenib należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności enkorafenibu u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Braftovi jest przeznaczony do podawania doustnego. Kapsułki należy połykać w całości popijając wodą. Lek można przyjmować niezależnie od posiłków. Enkorafenibu nie należy przyjmować jednocześnie z sokiem grejpfrutowym (patrz punkty 4.4 i 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Enkorafenib należy stosować w skojarzeniu z binimetynibem (do leczenia pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry z obecnością mutacji BRAF V600) lub w skojarzeniu z cetuksymabem (do leczenia pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego obecnością mutacji BRAF V600E). Więcej informacji na temat ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących leczenia binimetynibem lub cetuksymabem można znaleźć w punkcie 4.4 ChPL binimetynibu lub ChPL cetuksymabu.

Badanie na obecność mutacji w genie BRAF

Przed rozpoczęciem leczenia enkorafenibem należy u pacjenta potwierdzić nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka skóry z obecnością mutacji BRAF V600 lub przerzutowego raka jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E za pomocą zwalidowanego testu. Skuteczność i bezpieczeństwo enkorafenibu potwierdzono jedynie u pacjentów z czerniakiem skóry z obecnością mutacji BRAF V600E i V600K w guzie lub z rakiem jelita grubego obecnością mutacji BRAF V600E

w guzie. Nie należy stosować enkorafenibu u pacjentów ze złośliwym czerniakiem skóry z genem BRAF typu dzikiego lub rakiem jelita grubego z genem BRAF typu dzikiego.

Stosowanie enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem u pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby podczas leczenia inhibitorem BRAF

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem u pacjentów, u których wystąpiła progresja raka podczas wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF stosowanym w leczeniu nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka z mutacją BRAF V600. Dane te wskazują, że skuteczność leczenia skojarzonego może być mniejsza u tych pacjentów.

Stosowanie enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem u pacjentów z przerzutami do mózgu

Dostępne są ograniczone dane dotyczące skuteczności leczenia skojarzonego enkorafenibem i binimetynibem u pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF V600, u których choroba dała przerzuty do mózgu (patrz punkt 5.1).

Niewydolność lewej komory serca (ang. left ventricular dysfunction, LVD)

Podczas stosowania enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem zgłaszano przypadki LVD zdefiniowanej jako dający objawy lub bezobjawowy spadek frakcji wyrzutowej.

Zaleca się wykonanie oceny frakcji wyrzutowej lewej komory (ang. left ventricular ejection fraction, LVEF) za pomocą badania echokardiograficznego lub scyntygrafii bramkowanej serca (ang. multi-gated acquisition, MUGA) przed rozpoczęciem leczenia enkorafenibem i binimetynibem, miesiąc po rozpoczęciu leczenia, a następnie co około 3 miesiące lub częściej w przypadku wskazań klinicznych, podczas stosowania leczenia. Jeśli w trakcie leczenia wystąpi LVD, należy zapoznać się z punktem 4.2 ChPL binimetynibu.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem u pacjentów z początkową LVEF poniżej 50% lub poniżej przyjętej dolnej granicy normy. Z tego względu u tych pacjentów binimetynib powinien być stosowany ostrożnie, a w przypadku wystąpienia objawowej dysfunkcji lewej komory, LVEF stopnia 3-4. spadku lub bezwzględnego spadku w odniesieniu do początkowej wartości LVEF o $\geq 10\%$, należy odstawić binimetynib i enkorafenib oraz oceniać LVEF co 2 tygodnie do powrotu do normy.

Krwotok

Podczas stosowania enkorafenibu mogą występować krwotoki, w tym ciężkie zdarzenia krwotoczne (patrz punkt 4.8). Ryzyko krwotoku może być zwiększone podczas jednoczesnego przyjmowania leków przeciwzakrzepowych i przeciwplatekcyjnych. Właściwym postępowaniem w przypadku wystąpienia zdarzenia krwotocznego stopnia ≥ 3 . jest przerwanie lub ostateczne zakończenie leczenia (patrz Tabela 4 w punkcie 4.2) i leczenie zgodne ze wskazaniami klinicznymi.

Toksyczne działanie na narząd wzroku

Enkorafenib może powodować toksyczne działanie na narząd wzroku, w tym zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie tęczówki oraz zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego. U pacjentów leczonych enkorafenibem w skojarzeniu z binimetynibem zgłaszano również przypadki RPED (patrz punkt 4.8).

Stan pacjentów należy oceniać podczas każdej wizyty pod kątem nowych objawów lub nasilających się zaburzeń widzenia. W przypadku stwierdzenia nowych objawów lub nasilających się zaburzeń widzenia, w tym ubytków w centralnej części pola widzenia, niewyraźnego widzenia lub utraty wzroku, zaleca się natychmiastowe wykonanie badania okulistycznego.

W przypadku wystąpienia w trakcie leczenia zapalenia błony naczyniowej oka, w tym zapalenia tęczówki i ciała rzęskowego oraz zapalenia tęczówki, patrz punkt 4.2.

Jeśli w trakcie leczenia u pacjenta wystąpi RPED lub RVO, wytyczne dotyczące dalszego postępowania można znaleźć w punkcie 4.2 ChPL binimetynibu.

Wydłużenie odstępu QT

U pacjentów leczonych inhibitorami BRAF obserwowano wydłużenie odstępu QT. Nie przeprowadzono szczegółowego badania QT oceniającego potencjalny wpływ enkorafenibu na wydłużenie odstępu QT.

Ogółem wyniki badań sugerują, że enkorafenib w monoterapii może powodować łagodne przyspieszenie częstości akcji serca. Połączone wyniki badań oceniających skojarzone leczenie enkorafenibem i binimetynibem w zalecanych dawkach oraz badania oceniającego stosowanie enkorafenibu w monoterapii sugerują, że enkorafenib może powodować niewielkie wydłużenie odstępu QTc (patrz punkt 5.1).

Dostępne są niewystarczające dane do wykluczenia możliwości wystąpienia klinicznie istotnego wydłużenia odstępu QT zależnego od ekspozycji na produkt leczniczy.

Ze względu na potencjalne ryzyko wydłużenia odstępu QT, przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia zaleca się wyrównanie nieprawidłowego stężenia elektrolitów w surowicy, w tym magnezu i potasu, oraz skontrolowanie stanu pacjenta pod kątem czynników ryzyka wydłużenia odstępu QT (np. zastoinowa niewydolność serca, bradyarytmie).

Zaleca się wykonanie badania elektrokardiograficznego (EKG) przed rozpoczęciem leczenia enkorafenibem, miesiąc po rozpoczęciu leczenia, a następnie co około 3 miesiące lub częściej w przypadku wskazań klinicznych, podczas stosowania leczenia. Właściwym postępowaniem w przypadku wystąpienia wydłużenia odstępu QTc jest zmniejszenie dawki, przerwanie lub ostateczne zakończenie leczenia przy jednoczesnym wyrównaniu nieprawidłowego stężenia elektrolitów i kontroli pod kątem czynników ryzyka (patrz punkt 4.2).

Nowe pierwotne nowotwory złośliwe

Przypadki nowych pierwotnych nowotworów złośliwych - skórnych i o lokalizacji innej niż skóra - obserwowano u pacjentów leczonych inhibitorami BRAF i mogą one wystąpić podczas stosowania enkorafenibu (patrz punkt 4.8).

Złośliwe nowotwory skóry

U pacjentów leczonych inhibitorami BRAF, w tym enkorafenibem, obserwowano rozwój nowotworów złośliwych skóry, takich jak rak płaskonabłonkowy skóry (ang. cutaneous squamous cell carcinoma, cuSCC), w tym rogowiak kolczystokomórkowy.

U pacjentów leczonych inhibitorami BRAF, w tym enkorafenibem, odnotowano również przypadki nowego pierwotnego ogniska czerniaka (patrz punkt 4.8).

Przed rozpoczęciem leczenia enkorafenibem zaleca się wykonanie badań dermatologicznych, które następnie należy powtarzać co 2 miesiące w trakcie terapii i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Postępowanie terapeutyczne w przypadku podejrzanych zmian skórnych obejmuje wycięcie zmiany i poddanie wycinka ocenie dermatopatologicznej. Pacjentów należy poinstruować o konieczności natychmiastowego poinformowania lekarza o rozwoju nowych zmian skórnych. Należy kontynuować stosowanie enkorafenibu bez żadnej modyfikacji dawki.

Złośliwe nowotwory o lokalizacji innej niż skóra

Ze względu na mechanizm działania, enkorafenib może przyczynić się do rozwoju nowotworu złośliwego związanego z aktywacją RAS poprzez mutację lub inne mechanizmy. U pacjentów otrzymujących enkorafenib należy wykonać badanie głowy i szyi, obrazowanie klatki piersiowej/jamy brzusznej metodą tomografii komputerowej (TK), badanie odbytu i miednicy (w przypadku kobiet) i pełną morfologię krwi przed rozpoczęciem, w trakcie i po zakończeniu leczenia, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Należy rozważyć całkowite zakończenie leczenia enkorafenibem u pacjentów, u których rozwinął się złośliwy nowotwór o lokalizacji innej niż skóra z obecnością mutacji RAS. Należy starannie rozważyć korzyści i zagrożenia wynikające z leczenia przed podaniem enkorafenibu pacjentom, u których w przeszłości lub obecnie rozpoznano raka związanego z mutacją RAS.

Zespół rozpadu guza (ang. Tumour lysis syndrome, TLS)

Wystąpienie zespołu rozpadu guza, który może być śmiertelny, związane było ze stosowaniem enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem (patrz punkt 4.8). Do czynników ryzyka TLS należą: duża masa guza, obecna wcześniej przewlekła niewydolność nerek, skąpomocz, odwodnienie, niedociśnienie tętnicze i kwaśny odczyn moczu. Pacjentów z wymienionymi czynnikami należy ściśle monitorować i niezwłocznie poddać leczeniu zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, a także należy rozważyć profilaktyczne nawodnienie.

Nieprawidłowe wyniki laboratoryjnych badań wątroby

Podczas leczenia enkorafenibem obserwowano nieprawidłowe wyniki laboratoryjnych badań wątroby, w tym zwiększoną aktywność AspAT i AlAT (patrz punkt 4.8). Należy skontrolować wyniki badań laboratoryjnych wątroby przed rozpoczęciem leczenia enkorafenibem co najmniej raz w miesiącu przez pierwsze 6 miesięcy leczenia, a następnie w przypadku wskazań klinicznych. W przypadku nieprawidłowych wyników laboratoryjnych badań wątroby należy przerwać leczenie, zmniejszyć dawkę lub całkowicie odstawić leczenie (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Ze względu na to, że enkorafenib jest głównie metabolizowany i wydalany przez wątrobę, u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do ciężkiego, ekspozycja na enkorafenib może być zwiększona w całym zakresie zmienności międzyosobniczej (patrz punkt 5.2). Wobec braku danych klinicznych nie zaleca się stosowania enkorafenibu u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby enkorafenib w dawce 300 mg raz na dobę należy podawać z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.2).

Zaleca się uważniejsze monitorowanie działań toksycznych enkorafenibu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, co obejmuje badanie lekarskie i wykonywanie badań czynnościowych wątroby wraz z oceną EKG oraz inne badania zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Zaburzenia czynności nerek

Nie są dostępne dane dotyczące stosowania leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Enkorafenib należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Podczas stosowania enkorafenibu w monoterapii lub w skojarzeniu z binimetynibem lub cetuksymabem zgłaszano częste przypadki zwiększonego stężenia kreatyniny. Obserwowane przypadki niewydolności nerek, w tym ostrego uszkodzenia nerek i zaburzenia czynności nerek, przebiegały zazwyczaj z wymiotami i odwodnieniem. Innymi przyczyniającymi się czynnikami były cukrzyca i nadciśnienie tętnicze. Stężenie kreatyniny we krwi należy monitorować stosownie do wskazań klinicznych i przy zwiększeniu stężenia kreatyniny należy zmodyfikować dawkę lub przerwać leczenie (patrz Tabela 4 w punkcie 4.2).

W okresie leczenia pacjenci powinni zadbać o dostateczną podaż płynów.

Wpływ innych produktów leczniczych na enkorafenib

Należy unikać jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP3A w trakcie leczenia enkorafenibem. Jeżeli jednoczesne stosowanie silnego inhibitora CYP3A jest konieczne, pacjentów należy uważnie kontrolować pod kątem bezpieczeństwa (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność stosując umiarkowany inhibitor CYP3A jednocześnie z enkorafenibem.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na enkorafenib

Enkorafenib jest metabolizowany głównie przez CYP3A4.

Inhibitory CYP3A4

Jednoczesne podawanie zdrowym ochotnikom umiarkowanych (diltiazem) i silnych (pozakonazol) inhibitorów CYP3A4 z pojedynczymi dawkami enkorafenibu spowodowało dwu- i trzykrotne zwiększenie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (AUC) i odpowiednio zwiększenie o 44,6% i 68,3% maksymalnego stężenia enkorafenibu (C_{max}).

Oparte na modelu przewidywania wskazują, że wpływ pozakonazolu po wielokrotnych podaniach może być podobny pod względem AUC (3-krotne zwiększenie) i nieco większy w przypadku C_{max} (zwiększenie 2,7-krotne). Oparte na modelu przewidywania dla ketokonazolu sugerują około 5-krotne zwiększenie AUC enkorafenibu i 3-4-krotne zwiększenie C_{max} enkorafenibu po podaniu enkorafenibu odpowiednio w dawce 450 i 300 mg QD.

Z tego względu nie zaleca się podawania enkorafenibu jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 (z powodu zwiększonej ekspozycji na enkorafenib i potencjalnego nasilenia działań toksycznych; więcej informacji, patrz punkt 5.2). Przykładami silnych inhibitorów CYP3A4 są m.in.: rytonawir,

itakonazol, klarytromycyna, telitromycyna, pozakonazol i sok grejpfrutowy. Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania silnego inhibitora CYP3A, pacjentów należy uważnie kontrolować pod kątem bezpieczeństwa.

Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie umiarkowane inhibitory CYP3A4. Przykładami umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 są m.in.: amiodaron, erytromycyna, flukonazol, diltiazem, amprenawir i imatynib. Podczas jednoczesnego stosowania enkorafenibu z umiarkowanym inhibitorem CYP3A pacjentów należy uważnie kontrolować pod kątem bezpieczeństwa.

Induktory CYP3A4

W badaniach klinicznych nie oceniano jednoczesnego podawania enkorafenibu z silnymi induktorami CYP3A4; możliwe jest jednak zmniejszenie ekspozycji na enkorafenib, co może doprowadzić do osłabienia skuteczności enkorafenibu. Przykładami silnych induktorów CYP3A4 są m.in.:

karbamazepina, ryfampicyna, fenytoina i ziele dziurawca. Należy rozważyć zastosowanie innych leków wykazujących umiarkowane działanie indukujące na CYP3A bądź nie wykazujących takiego działania.

Wpływ enkorafenibu na inne produkty lecznicze

Substraty CYP

Enkorafenib jest silnym induktorem CYP3A4. Jednoczesne stosowanie z lekami będącymi substratami CYP3A4 (np. hormonalnymi produktami antykoncepcyjnymi) może doprowadzić do utraty skuteczności tych leków. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania substratów CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym, należy dostosować ich dawkę zgodnie z zatwierdzoną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Enkorafenib jest inhibitorem UGT1A1. Jednoczesne podawanie leków będących substratami UGT1A1 (np. raltegrawiru, atorwastatyny, dolutegrawiru) może zwiększać ekspozycję i z tego względu należy zachować ostrożność podając te leki.

Wpływ enkorafenibu na binimetynib

Mimo że enkorafenib jest stosunkowo silnym odwracalnym inhibitorem UGT1A1, w badaniach klinicznych nie zaobserwowano różnicy w ekspozycji na binimetynib podczas jednoczesnego podawania tego leku z enkorafenibem.

Substraty transporterów

W warunkach *in vivo*, enkorafenib jest inhibitorem OATP1B1, OATP1B3 i/lub BCRP. Jednoczesne podawanie enkorafenibu z substratami OATP1B1, OATP1B3 lub BCRP (takimi jak rozuwastatyna, atorwastatyna, metotreksat) może powodować zwiększenie stężenia (patrz punkt 5.2).

W warunkach *in vitro*, enkorafenib potencjalnie hamuje aktywność innych transporterów. Ekspozycja na leki będące substratami transporterów nerkowych OAT1, OAT3, OCT2 (takie jak furosemid, penicylina) lub leki będące substratami transporterów wątrobowych OCT1 (takie jak bozentan) lub substraty P-gp (np. pozakonazol) może również być zwiększona. Z tego względu należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania tych leków.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/ Antykoncepcja u kobiet

Kobiety zdolne do posiadania potomstwa muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia enkorafenibem i co najmniej przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki. Enkorafenib może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.5). Z tego względu zaleca się, aby kobiety stosujące hormonalne metody antykoncepcji stosowały dodatkową lub inną metodę zapobiegania ciąży, taką jak metoda mechaniczna (np. prezerwatywa) w trakcie leczenia enkorafenibem i co najmniej przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania enkorafenibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się stosowania enkorafenibu w okresie ciąży, jak również u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji. W przypadku stosowania enkorafenibu w okresie ciąży lub w razie zajścia pacjentki w ciążę w trakcie przyjmowania tego produktu leczniczego, pacjentkę należy poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy enkorafenib lub jego metabolity przenikają do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla karmionego piersią noworodka/niemowlęcia. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy też zrezygnować z leczenia enkorafenibem, uwzględniając korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu enkorafenibu na płodność u ludzi. Na podstawie badań na zwierzętach stwierdzono, że stosowanie enkorafenibu może mieć wpływ na płodność u mężczyzn zdolnych do posiadania potomstwa (patrz punkt 5.3). Ze względu na to, że nie jest znane znaczenie kliniczne tej obserwacji, należy poinformować pacjentów o potencjalnym ryzyku zaburzenia spermatogenezy.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Enkorafenib wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W badaniach klinicznych u niektórych pacjentów leczonych enkorafenibem zgłaszano przypadki zaburzeń widzenia. Pacjentom należy zalecić, aby nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn, jeżeli występują u nich zaburzenia widzenia lub jakiegokolwiek inne działania niepożądane, które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkty 4.4 i 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania enkorafenibu (450 mg doustnie raz na dobę) w skojarzeniu z binimetynibem (45 mg doustnie dwa razy na dobę) oceniano u 274 pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem z obecnością mutacji BRAF V600 (określanych dalej jako: „połączona populacja poddana leczeniu Combo 450”), na podstawie dwóch badań II fazy (CMEK162X2110 i CLGX818X2109) i jednego badania III fazy (CMEK162B2301, część 1).

Najczęstszymi ($\geq 25\%$) działaniami niepożądanymi występującymi u pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem leczonych enkorafenibem w skojarzeniu z binimetynibem w zalecanych dawkach (n=274) były: uczucie zmęczenia, nudności, biegunka, wymioty, odwarstwienie siatkówki, ból w jamie brzusznej, bóle stawowe, zwiększona aktywność CK we krwi i bóle mięśniowe.

Bezpieczeństwo stosowania enkorafenibu (300 mg doustnie raz na dobę) w skojarzeniu z binimetynibem (45 mg doustnie dwa razy na dobę) oceniono u 257 pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem z obecnością mutacji BRAF V600 (zwaną dalej populacją Combo 300), w oparciu o badanie III fazy (CMEK162B2301, część 2). Najczęstsze działania niepożądane ($>25\%$) występujące u pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg podawanym z binimetynibem to: zmęczenie, nudności i biegunka.

Profil bezpieczeństwa enkorafenibu w monoterapii (300 mg doustnie raz na dobę) opracowano na podstawie danych 217 pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem z obecnością mutacji BRAF V600 (określanych dalej jako „połączona populacja poddana leczeniu

enkorafenibem 300”). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (ADR) ($\geq 25\%$) zgłaszanymi podczas leczenia enkorafenibem 300 były: hiperkeratoza (nadmierne rogowacenie), łysienie, zespół dłoniowo-podeszwowy, uczucie zmęczenia, wysypka, bóle stawów, suchość skóry, nudności, bóle mięśniowe, ból głowy, wymioty i świąd.

Bezpieczeństwo enkorafenibu (300 mg doustnie raz na dobę) w połączeniu z cetuksymabem (dawkowanym zgodnie z ChPL) oceniono u 216 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E na podstawie badania III fazy ARRAY-818-302. Najczęstsze działania niepożądane ($>25\%$) zgłaszane w tej populacji to: zmęczenie, nudności, biegunka, trądzikowe zapalenie skóry, ból brzucha, bóle stawów/bóle mięśniowo-szkieletowe, zmniejszenie apetytu, wysypka i wymoty.

Odsetek pacjentów w badaniu leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem, u których przerwano leczenie z powodu jakiegokolwiek działania niepożądanego wynosił 1,9%.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały podane poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów wg słownika MedDRA i zostały pogrupowane według częstości występowania w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej kategorii częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 5: Działania niepożądane

Częstość występowania	Enkorafenib 300 mg w monoterapii (n=217)	Enkorafenib 450 mg w skojarzeniu z binimetynibem (n=274)	Enkorafenib 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem (n=216)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone			
Bardzo często	Brodawczak skóry* Znamię melanocytowe		Znamię melanocytowe
Często	cuSCC ^a Nowe pierwotne ognisko czerniaka*	cuSCC ^a Rak podstawnokomórkowy* Brodawczak skóry*	cuSCC ^a Brodawczak skóry* Nowe pierwotne ognisko czerniaka*
Niezbyt często	Rak podstawnokomórkowy		Rak podstawnokomórkowy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Bardzo często		Niedokrwistość	
Zaburzenia układu immunologicznego			
Często	Nadwrażliwość ^b	Nadwrażliwość ^b	Nadwrażliwość ^b
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Bardzo często	Zmniejszenie łaknienia		Zmniejszenie łaknienia
Częstość nieznana		Zespół rozpadu guza	
Zaburzenia psychiczne			
Bardzo często	Bezsenna		Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego			
Bardzo często	Ból głowy* Neuropatia obwodowa* Zaburzenia odczuwania smaku*	Neuropatia obwodowa* Zawroty głowy* Ból głowy*	Neuropatia obwodowa* Ból głowy*

Często	Niedowład mięśni twarzy ^c	Zaburzenia odczuwania smaku*	Zawroty głowy* Zaburzenia smaku
Niezbyt często		Niedowład mięśni twarzy ^c	
Zaburzenia oka			
Bardzo często		Pogorszenie widzenia* RPED*	
Często		Zapalenie błony naczyniowej oka*	
Niezbyt często	Zapalenie błony naczyniowej oka*		
Zaburzenia serca			
Często	Częstoskurcz nadkomorowy ^d	LVD ^h	Częstoskurcz nadkomorowy ^d
Zaburzenia naczyniowe			
Bardzo często		Krwotok ⁱ Nadciśnienie*	Krwotok ⁱ
Często		VTE ^j	
Zaburzenia żołądka i jelit			
Bardzo często	Nudności Wymioty* Zaparcie	Nudności Wymioty* Zaparcie Bóle brzucha* Biegunka*	Nudności Wymioty Zaparcie Bóle brzucha* Biegunka*
Często		Zapalenie jelita grubego ^k	
Niezbyt często	Zapalenie trzustki*	Zapalenie trzustki*	Zapalenie trzustki*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Bardzo często	PPES Hiperkeratoza* Wysypka* Suchość skóry* Świąd* Łysienie* Rumień ^e Nadmierna pigmentacja skóry*	Hiperkeratoza* Wysypka* Suchość skóry* Świąd* Łysienie*	Trądzikowe zapalenie skóry* Wysypka* Suchość skóry* Świąd*
Często	Trądzikowe zapalenie skóry* Łuszczenie skóry ^f Nadwrażliwość na światło*	Trądzikowe zapalenie skóry* PPES Rumień* Zapalenie tkanki podskórnej* Nadwrażliwość na światło*	Nadmierna pigmentacja skóry PPES Hiperkeratoza* Łysienie Rumień ^e
Niezbyt często			Łuszczenie skóry ^f
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bardzo często	Bóle stawowe* Bóle mięśniowe ^g Bóle kończyn Bóle pleców	Bóle stawowe* Zaburzenia mięśni/bóle mięśniowe ^l Bóle kończyn Bóle pleców	Ból stawów / ból mięśniowo-szkieletowy* Miopatia / Zaburzenia mięśni* Bóle kończyn Bóle pleców
Często	Zapalenie stawów*		
Niezbyt często		Rabdomioliza	

Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Często	Niewydolność nerek*	Niewydolność nerek*	Niewydolność nerek*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Bardzo często	Uczucie zmęczenia* Gorączka*	Uczucie zmęczenia* Gorączka* Obrzęk obwodowy ^m	Uczucie zmęczenia* Gorączka*
Badania diagnostyczne			
Bardzo często	Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT)*	Zwiększenie aktywności kinazy kreatynowej we krwi Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT)* Zwiększenie aktywności aminotransferaz*	
Często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz* Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi* Zwiększenie aktywności lipazy	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi* Zwiększenie aktywności amylazy Zwiększenie aktywności lipazy	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi* Zwiększenie aktywności aminotransferaz*
Niezbyt często	Zwiększenie aktywności amylazy		Zwiększenie aktywności amylazy Zwiększenie aktywności lipazy

* Złożone terminy, które obejmowały więcej niż jeden preferowany termin

^a W tym, ale nie wyłącznie rogowiak kolczystokomórkowy i rak płaskonabłonkowy

^b W tym, ale nie wyłącznie obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość na lek, nadwrażliwość, zapalenie naczyń z nadwrażliwości, pokrzywka i reakcja anafilaktyczna

^c W tym zaburzenie nerwu twarzowego, porażenie nerwu twarzowego i niedowład mięśni twarzy

^d W tym, ale nie wyłącznie dodatkowe skurcze i częstoskurcz zatokowy

^e W tym rumień, rumień uogólniony, rumień podeszwy

^f W tym złuszczone zapalenie skóry, złuszczenie skóry, złuszcząca wysypka

^g W tym bóle mięśniowe, męczliwość mięśni, uraz mięśnia, kurcze mięśniowe, osłabienie siły mięśniowej

^h W tym niewydolność lewej komory, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, niewydolność serca i nieprawidłowa frakcja wyrzutowa

ⁱ W tym krwotoki o różnej lokalizacji, np. krwotok mózgowy

^j W tym, ale nie wyłącznie zatorowość płucna, zakrzepica żył głębokich, zator, zakrzepowe zapalenie żył, zakrzepowe zapalenie żył powierzchownych i zakrzepica

^k W tym zapalenie jelita grubego, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy oraz zapalenie odbytnicy lub odbytu

^l W tym bóle mięśniowe, osłabienie siły mięśniowej, kurcze mięśniowe, uraz mięśnia, miopatia, zapalenie mięśni

^m W tym, ale nie wyłącznie zatrzymanie płynów w organizmie, obrzęki obwodowe i obrzęki miejscowe

Podczas stosowania enkorafenibu w dawce 300 mg raz na dobę w skojarzeniu z binimetynibem w dawce 45 mg dwa razy na dobę (Combo 300) w badaniu CMEK162B2301 – Część 2, kategoria częstości była mniejsza w porównaniu do łącznej populacji Combo 450 w przypadku następujących działań niepożądanych: niedokrwistość, neuropatia obwodowa, krwotok, nadciśnienie tętnicze, świąd

(często) i zapalenie okrężnicy, zwiększona aktywność amylazy i zwiększona aktywność lipazy (niezbyt często).

Opis wybranych działań niepożądanych

Złośliwe nowotwory skóry

Rak płaskonabłonkowy skóry

Czerniak

W połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450 odnotowano przypadki cuSCC, w tym rogowiaka kolczystokomórkowego, u 3,3% (9/274) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia cuSCC (dowolnego stopnia) wynosiła 6,5 miesiąca (zakres od 1,0 do 22,8 miesiąca).

W połączonej populacji poddanej leczeniu enkorafenibem 300 odnotowano przypadki cuSCC u 7,4% (16/217) pacjentów. W grupie pacjentów uczestniczących w badaniu III fazy (CMEK162B2301), u których rozwinął się cuSCC, mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia cuSCC (dowolnego stopnia) wynosiła 2,3 miesiąca (zakres od 0,3 do 12,0 miesięcy).

Rak jelita grubego

U pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem obserwowano przypadki cuSCC, w tym rogowiaka kolczystokomórkowego u 1,4% (3/216) pacjentów. Czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia cuSCC (dowolnego stopnia) wyniósł 0,5, 0,6 i 3,6 miesiąca dla tych 3 pacjentów.

Nowe pierwotne ognisko czerniaka

Czerniak

W połączonej populacji poddanej leczeniu enkorafenibem 300 nowe pierwotne ognisko czerniaka stwierdzono u 4,1% (9/217) pacjentów i sklasyfikowano je jako zdarzenie stopnia 1. u 1,4% (3/217) pacjentów, stopnia 2. u 2,1% (4/217) pacjentów, stopnia 3. u 0,5% (1/217) pacjentów i stopnia 4. u 0,5% (1/217) pacjentów.

Rak jelita grubego

U pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem nowe pierwotne ogniska czerniaka wystąpiły u 1,9% pacjentów (4/216) i sklasyfikowano je jako zdarzenie stopnia 2. u 0,9% (2/216) pacjentów, stopnia 3. u 0,9% (2/216) pacjentów.

Zdarzenia dotyczące oka

Czerniak

W połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450 zapalenie błony naczyniowej oka zgłoszono u 4,4% (12/274) pacjentów i sklasyfikowano jako zdarzenie stopnia 1. u 0,4% (1/274) pacjentów, stopnia 2. u 3,6% (10/274) pacjentów i stopnia 3. u 0,4% (1/274) pacjentów. Zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie i pogorszenie ostrości wzroku, występowały u 21,5% (59/274) pacjentów. Zapalenie błony naczyniowej oka i zaburzenia widzenia były najczęściej odwracalne. Przypadki RPED występowały u 29,6% (81/274) pacjentów, większość z nich była stopnia 1.-2. i u 1,8% (5/274) odnotowano zdarzenie stopnia 3.

W badaniu CMEK162B2301 – Część 2, w ramieniu Combo 300, obserwowano u 12,5% (32/257) pacjentów przypadki RPED z 0,4% (1/257) zdarzeniem stopnia 4.

Niewydolność lewej komory serca

Przypadki LVD (niewydolność lewej komory) zgłaszano podczas stosowania enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem (patrz punkt 4.8 ChPL binimetynibu).

Krwotok

Czerniak

W połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450 odnotowano przypadki zdarzeń krwotocznych u 17,9% (49/274) pacjentów. Większość zdarzeń była stopnia 1. lub 2. (14,6%), a 3,3% przypadków sklasyfikowano jako zdarzenia stopnia 3.-4. U nielicznych pacjentów konieczne było wstrzymanie dawkowania lub zmniejszenie dawki (0,7%, czyli 2/274). Zdarzenia krwotoczne doprowadziły do odstawienia leczenia u 1,1% (3/274) pacjentów. Najczęściej występującymi zdarzeniami krwotocznymi były krwimocz u 3,3% (9/274) pacjentów, krwawienie z odbyticy u 2,9% (8/274) pacjentów i obecność świeżej krwi w kale u 2,9% (8/274) pacjentów.

U jednego pacjenta wystąpił zakończony zgonem krwotok z wrzodu żołądka, któremu towarzyszyła niewydolność wielonarządowa będąca współprzyczyną zgonu.

U 1,5% (4/274) pacjentów zgłoszono krwotok mózgowy, który spowodował zgon u 3 pacjentów.

Wszystkie zdarzenia wystąpiły w kontekście nowych lub postępujących przerzutów do mózgu.

W badaniu CMEK162B2301 - Część 2, w ramieniu Combo 300, przypadki zdarzeń krwotocznych obserwowano u 6,6% (17/257) pacjentów i sklasyfikowano je jako zdarzenia stopnia 3.-4. u 1,6% (4/257) pacjentów.

Rak jelita grubego

Zdarzenia krwotoczne obserwowano u 21,3% (46/216) pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem; 1,4% (3/216) pacjentów miało zdarzenia stopnia 3-4, zgłoszono 1 przypadek zakończony zgonem. U 1,9% (4/216) pacjentów konieczne było przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki. Zdarzenia krwotoczne doprowadziły do przerwania leczenia u 1 pacjenta (0,5%).

Najczęściej występującymi zdarzeniami krwotocznymi były krwawienie z nosa u 6,9% (15/216) pacjentów, obecność świeżej krwi w kale u 2,8% (6/216), krwotoki z odbyticy u 2,8% (6/216) pacjentów i krwimocz u 2,8% (6/259) pacjentów.

Nadciśnienie tętnicze krwi

Przypadki nadciśnienia zgłaszano podczas stosowania enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem u pacjentów z czerniakiem (patrz punkt 4.8 ChPL binimetynibu).

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Przypadki VTE zgłaszano podczas stosowania enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem u pacjentów z czerniakiem (patrz punkt 4.8 ChPL binimetynibu).

Zapalenie trzustki

Czerniak

W połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450, zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych, w większości przypadków niedające żadnych objawów. Zwiększenie aktywności amylazy i lipazy odnotowano - odpowiednio - u 3,3% (9/274) oraz 5,1% (14/274) pacjentów. U 0,7% (2/274) pacjentów zgłoszono wystąpienie zapalenia trzustki. U obu pacjentów wystąpiły zdarzenia stopnia 3. Zapalenie trzustki doprowadziło do przerwania dawkowania u 1/274 (0,4%) pacjentów.

Rak jelita grubego

W populacji leczony enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem zapalenie trzustki stopnia 3. ze zwiększoną aktywnością lipazy i amylazy zgłoszono u 1 pacjenta (0,5%) i doprowadziło do przerwania dawkowania.

Reakcje skórne

Wysypka

Czerniak

W połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450 odnotowano przypadki wysypki u 19,7% (54/274) pacjentów. Większość zdarzeń miała łagodne nasilenie, a jedynie u 0,7% (2/274) pacjentów zdarzenia były stopnia 3. lub 4. Wysypka była przyczyną zakończenia leczenia u 0,4% (1/274) pacjentów i przerwania dawkowania lub modyfikacji dawki u 1,1% (3/274) pacjentów.

W połączonej populacji poddanej leczeniu enkorafenibem 300 wystąpienie wysypki zgłoszono u 43,3% (94/217) pacjentów. Większość zdarzeń miała łagodne nasilenie, a jedynie u 4,6% (10/217) pacjentów zdarzenia były stopnia 3. lub 4. Wysypka była przyczyną zakończenia leczenia u 0,5% (1/217) pacjentów i przerwania dawkowania lub modyfikacji dawki u 7,4% (16/217) pacjentów.

Rak jelita grubego

U pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem wysypka wystąpiła u 30,6% (66/216) pacjentów. Większość zdarzeń miała łagodne nasilenie, u 0,5% (1/216) pacjentów zdarzenia były stopnia 3. Wysypka doprowadziła do przerwania dawkowania u 0,5% (1/216) pacjentów.

Zespół dłoniowo-podeszwowo (PPES)

Czerniak

PPES zgłoszono u 6,2% (17/274) pacjentów w połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450. Wszystkie działania niepożądane PPES były stopnia 1. (3,3%) lub 2. (2,9%). U 1,1% (3/274) pacjentów przerwano dawkowanie lub zmodyfikowano dawkę.

W ramieniu Combo 300 w Części 2 głównego badania, PPES odnotowano u 3,9% (10/257) pacjentów i sklasyfikowano je jako stopnia 3. u 0,4% (1/257) pacjentów.

W połączonej populacji poddanej leczeniu enkorafenibem 300 wystąpienie PPES zgłoszono u 51,6% (112/217) pacjentów. Większość zdarzeń miała nasilenie łagodne lub umiarkowane: zdarzenia stopnia 1. wystąpiły u 12,4% (27/217) pacjentów, stopnia 2. u 26,7% (58/217) pacjentów i stopnia 3. u 12,4% (27/217) pacjentów. PPES był przyczyną zakończenia leczenia u 4,1% (9/217) pacjentów i przerwania dawkowania lub modyfikacji dawki u 23,0% (50/217) pacjentów.

Rak jelita grubego

W populacji leczonej enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem PPES zgłoszono u 5,1% (11/216) pacjentów. Większość działań niepożądanych PPES miała stopień 1. u 3,7% (8/216). Zdarzenia stopnia 2. zgłoszono u 0,9% (2/216) pacjentów, a zdarzenia stopnia 3. u 0,5% (1/216) pacjentów. Nie było potrzeby przerywania dawkowania, modyfikacji dawki ani przerywania leczenia.

Trądzikopodobne zapalenie skóry

Czerniak

Przypadki trądzikopodobnego zapalenia skóry zgłaszano podczas stosowania enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem (patrz punkt 4.8 ChPL binimetynibu).

Rak jelita grubego

U pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem trądzikopodobne zapalenie skóry wystąpiło u 33,3% (72/216) pacjentów i było w większości stopnia 1. (25,5% (55/216) pacjentów) lub 2. (6,9% (15/216) pacjentów). Zmniejszenie dawki lub przerwanie dawkowania zgłoszono u 2,3% (5/216) pacjentów. Żadne zdarzenie nie wymagało przerwania leczenia. Trądzikopodobne zapalenie skóry było na ogół przemijające.

Nadwrażliwość na światło

Czerniak

Nadwrażliwość na światło stwierdzono u 4,0% (11/274) pacjentów w połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450. Większość zdarzeń było stopnia 1.-2., przy czym zdarzenia stopnia 3. zgłoszono u 0,4% (1/274) pacjentów, a żadne zdarzenie nie doprowadziło do przerwania leczenia. Przypadki przerwania dawkowania lub modyfikacji dawki zgłoszono u 0,4% (1/274) pacjentów.

W połączonej populacji poddanej leczeniu enkorafenibem 300, wystąpienie nadwrażliwości na światło zgłoszono u 4,1% (9/217) pacjentów. Wszystkie zdarzenia były stopnia 1.-2. Żadne zdarzenie nie wymagało przerwania leczenia, modyfikacji dawki ani przerwania dawkowania.

Niedowład mięśni twarzy

Czerniak

Niedowład mięśni twarzy wystąpił u 0,7% (2/274) pacjentów w połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450, w tym stopnia 3. u 0,4% (1/274) pacjentów. Zdarzenia były odwracalne i żadne zdarzenie nie doprowadziło do przerwania leczenia. Przypadki przerwania dawkowania lub modyfikacji dawki zgłoszono u 0,4% (1/274) pacjentów.

W połączonej populacji poddanej leczeniu enkorafenibem 300 niedowład mięśni twarzy stwierdzono u 7,4% (16/217) pacjentów. Większość zdarzeń miała nasilenie łagodne lub umiarkowane: zdarzenia stopnia 1. wystąpiły u 2,3% (5/217) pacjentów, stopnia 2. u 3,7% (8/217) pacjentów i stopnia 3. u 1,4% (3/217) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia niedowład mięśni twarzy wyniosła 0,3 miesiąca (zakres 0,1 do 12,1 miesięcy). Niedowład mięśni twarzy był zazwyczaj odwracalny i doprowadził do przerwania leczenia u 0,9% (2/217) pacjentów. Przypadki przerwania dawkowania lub modyfikacji dawki zgłoszono u 3,7% (8/217) pacjentów, a leczenie objawowe obejmujące kortykosteroidy zgłoszono u 5,1% (11/217) pacjentów.

Zwiększona aktywność CK i rabdomioliza

Przypadki zwiększonego stężenia CK i rabdomiolizy obserwowano podczas stosowania enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem u pacjentów z czerniakiem (patrz punkt 4.8 ChPL binimetynibu).

Zaburzenia czynności nerek

Czerniak

W połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450 zaobserwowano łagodne zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (w większości przypadków - stopnia 1. i niedający objawów) u 6,2% (17/274) pacjentów, a w stopniu 3. lub 4. u 0,7% (2/274) pacjentów. Niewydolność nerek, w tym ostre uszkodzenie nerek i zaburzenia czynności nerek, zgłoszono u 3,3% (9/274) pacjentów leczonych enkorafenibem i binimetynibem, a zdarzenia stopnia 3. lub 4. odnotowano u 2,2% (6/274) pacjentów. Niewydolność nerek na ogół była odwracalna po przerwaniu leczenia, nawodnieniu pacjenta i zastosowaniu innych terapii wspomagających.

Rak jelita grubego

Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi odnotowano u 2,8% (6/216) pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem. Wszystkie zdarzenia były łagodne, z wyjątkiem jednego zdarzenia stopnia 4. Zdarzenia niewydolności nerek miały stopnień 3. lub 4. I zgłoszono je jako ostre uszkodzenie nerek u 1,9% (4/216) pacjentów oraz niewydolność nerek u 0,5% (1/216) pacjentów.

Nieprawidłowe wyniki laboratoryjnych badań wątroby

Czerniak

Częstość występowania nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych dotyczących wątroby zgłaszanych w połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450 opisano poniżej:

- Zwiększenie aktywności aminotransferaz: 15,7% (43/274) ogółem; stopnia 3.-4.: 5,5% (15/274)
- Zwiększenie aktywności GGT: 14,6% (40/274) ogółem; stopnia 3.-4.: 8,4% (23/274)

W badaniu CMEK162B2301 - Część 2, w ramieniu Combo 300, zakres nieprawidłowości badań laboratoryjnych wątroby przedstawiał się następująco:

- Zwiększenie aktywności aminotransferaz: 13,2% (34/257) ogółem – stopnia 3.-4.: 5,4% (14/257)
- Zwiększenie aktywności GGT: 14,0% (36/257) ogółem - stopnia 3.-4.: 4,7% (12/257).

Rak jelita grubego

Częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz u pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem wynosiła 8,8% (19/216) pacjentów, stopnia 3. u 1,4% (3/216) pacjentów.

Zaburzenia żołądka i jelit

Czerniak

W połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450 biegunkę stwierdzono u 38% (104/274) pacjentów, u 3,3% (9/274) pacjentów była stopnia 3.-4. Biegunka była przyczyną zakończenia leczenia u 0,4% pacjentów i przerwania dawkowania lub modyfikacji dawki u 4,4% pacjentów. Zaparcia występowały u 24,1% (66/274) pacjentów i były stopnia 1. lub 2. Ból w jamie brzusznej zgłaszano u 27,4% (75/274) pacjentów i był stopnia 3. u 2,6% (7/274) pacjentów. Nudności występowały u 41,6% (114/274) pacjentów i były stopnia 3. lub 4. u 2,6% (7/274) pacjentów. Wymioty odnotowano u 28,1% (77/274) pacjentów i były stopnia 3. lub 4. u 2,2% (6/274) pacjentów.

W badaniu CMEK162B2301 - Część 2, w ramieniu Combo 300, nudności zaobserwowano u 27,2% (70/257) pacjentów i były stopnia 3. u 1,6% (4/257) pacjentów. Wymioty wystąpiły u 15,2% (39/257) pacjentów i odnotowano wymioty stopnia 3. u 0,4% (1/257) pacjentów. Biegunka wystąpiła u 28,4% (73/257) pacjentów, zgłaszano biegunkę stopnia 3. u 1,6% (4/257) pacjentów.

Rak jelita grubego

U pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem biegunkę obserwowano u 38,4% (83/216) pacjentów, stopnia 3. u 2,8% (6/216) pacjentów. Biegunka doprowadziła do przerwania leczenia u 0,5% (1/216) pacjentów oraz do przerwania dawkowania lub modyfikacji dawki u 3,7% (8/216) pacjentów.

Ból brzucha zgłaszano u 36,6% (79/216) pacjentów i był on stopnia 3. u 5,1% (11/216) pacjentów. Nudności wystąpiły u 38,0% (82/216) pacjentów, stopień 3. zaobserwowano u 0,5% (1/216) pacjentów. Wymioty wystąpiły u 27,3% (59/216) pacjentów, stopnia 3. u 1,4% (3/216) pacjentów. Zaparcia wystąpiły u 18,1% (39/216) pacjentów i miały stopień 1. lub 2.

Zaburzenia żołądka i jelit były zazwyczaj leczone standardową terapią.

Niedokrwistość

Czerniak

W połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450 wystąpienie niedokrwistości zgłoszono u 19,7% (54/274) pacjentów; u 4,7% (13/274) pacjentów wystąpiła niedokrwistość stopnia 3. lub 4. Żaden pacjent nie odstawił leczenia z powodu niedokrwistości, a 1,5% (4/274) pacjentów wymagało przerwania dawkowania lub modyfikacji dawki.

W badaniu CMEK162B2301 - Część 2, w ramieniu Combo 300, niedokrwistość obserwowano u 9,7% (25/257) pacjentów ze stopniem 3.-4. Odnotowanym u 2,7% (7/257) pacjentów.

Ból głowy

Czerniak

W połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450, ból głowy wystąpił u 21,5% (59/274) pacjentów, w tym stopnia 3. u 1,5% (4/274) pacjentów.

W badaniu CMEK162B230 1 - Część 2, w ramieniu Combo 300, ból głowy odnotowano u 12,1% (31/257) pacjentów, a u 0,4% (1/257) pacjentów był stopnia 3.

Rak jelita grubego

U pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem ból głowy wystąpił u 20,4% (44/216) pacjentów i był stopnia 1. lub 2.

Zmęczenie

Czerniak

W połączonej populacji poddanej leczeniu Combo 450 zmęczenie wystąpiło u 43,8% (120/274) pacjentów, w tym stopnia 3. u 2,9% (8/274) pacjentów.

W badaniu CMEK162B2301 - Część 2, w ramieniu Combo 300, zmęczenie obserwowano u 33,5% (86/257) pacjentów z 1,6% (4/257) zdarzeń 3.-4. stopnia.

Rak jelita grubego

U pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem zmęczenie zgłaszano u 56,9% (123/216) pacjentów, w tym stopnia 3. u 7,9% (17/216) pacjentów.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Czerniak

W populacji leczonej Combo 450 mg (n=274) 194 pacjentów (70,8%) było w wieku <65 lat, 65 pacjentów (23,7%) w wieku 65-74 lat, a 15 pacjentów (5,5%) w wieku >75 lat. Nie zaobserwowano ogólnych różnic pod względem bezpieczeństwa lub skuteczności pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku (≥ 65 lat) a młodszymi pacjentami.

U pacjentów w wieku ≥ 65 lat działania niepożądane nie występowały częściej niż u młodszych pacjentów.

Rak jelita grubego

W populacji pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem (n=216) 134 pacjentów (62%) było w wieku <65 lat, 62 pacjentów (28,7%) miało 65-74 lata, a 20 pacjentów (9,3%) było w wieku ≥ 75 lat. Do najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych częściej u pacjentów w wieku ≥ 65 w porównaniu z pacjentami w wieku <65 lat należały wymioty, ból kończyn i zawroty głowy.

W populacjach pacjentów zarówno z czerniakiem jak i rakiem jelita grubego, z powodu bardzo małej liczby pacjentów leczonych w podgrupie wiekowej ≥ 75 lat, nie można było ocenić różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych w porównaniu z pacjentami w wieku <75 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

W przypadku przyjmowania enkorafenibu w dawkach wynoszących od 600 mg do 800 mg raz na dobę, zaobserwowano zaburzenia czynności nerek (hiperkreatynemia stopnia 3.) u 3 na 14 pacjentów. Największą podaną dawkę, która była wynikiem błędu dawkowania, odnotowano u jednego pacjenta, który przez 1 dzień przyjmował enkorafenib w dawce 600 mg dwa razy na dobę (dawka całkowita 1200 mg). Działania niepożądane zgłoszone przez tego pacjenta były zdarzeniami stopnia 1. i obejmowały nudności, wymioty i niewyraźne widzenie. Wszystkie zdarzenia ustąpiły z czasem.

Postępowanie

Nie ma specjalnej metody leczenia przedawkowania.

Ponieważ enkorafenib wiąże się z białkami osocza w umiarkowanym stopniu, hemodializa będzie najprawdopodobniej nieskuteczna jako metoda leczenia przedawkowania produktu leczniczego. Nie jest znane żadne antidotum na enkorafenib. W przypadku przedawkowania należy przerwać leczenie enkorafenibem i monitorować czynność nerek oraz stan pacjenta pod kątem działań niepożądanych. Należy włączyć leczenie objawowe i wspomagające stosownie do potrzeb.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych, kod ATC: L01EC03

Mechanizm działania

Enkorafenib jest silnym i wysoce selektywnym, drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy RAF konkurującym z ATP. Obliczono, że połowa maksymalnego stężenia hamującego (IC₅₀) enkorafenibu przeciwko enzymom BRAF V600E, BRAF i CRAF wynosi - odpowiednio - 0,35, 0,47 i 0,30 nM. Okresu półtrwania dysocjacji enkorafenibu wynosił >30 godzin i zapewnia wydłużone zahamowanie aktywności pERK. Enkorafenib powoduje supresję szlaku RAF/MEK/ERK w komórkach nowotworowych z ekspresją kilku zmutowanych form kinazy BRAF (V600E, D i K). W szczególności enkorafenib hamuje rozwój komórek czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600E, D and K oraz rozwój komórek raka jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E w warunkach *in vitro* i *in vivo*. Encorafenib nie hamuje szlaku sygnałowego RAF/MEK/ERK w komórkach z ekspresją BRAF typu dzikiego (ang. wild).

W skojarzeniu z binimetynibem

Enkorafenib i binimetynib (inhibitor MEK, patrz punkt 5.1 ChPL binimetynibu) hamują szlak MAPK, w efekcie zapewniając silniejsze działanie przeciwnowotworowe. Dodatkowo stosowanie enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem zapobiegało rozwojowi oporności w przeszczepach heterogenicznych ludzkiego czerniaka z obecnością mutacji BRAF V600E w warunkach *in vivo*.

W skojarzeniu z cetuksymabem

Jeden z głównych mechanizmów oporności CRC z obecnością mutacji w genie BRAF na inhibitory RAF został zidentyfikowany jako ponowna aktywacja EGFR z pominięciem przekazywania sygnału przez BRAF. Skojarzenie inhibitora BRAF, np. enkorafenibu z lekami ukierunkowanymi na EGFR wykazały, że np. cetuksymab poprawia skuteczność przeciwnowotworową w modelach nieklinicznych.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nieoperacyjny lub przerzutowy czerniak z obecnością mutacji BRAF V600

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania enkorafenibu w skojarzeniu z binimetynibem oceniano w randomizowanym (1:1:1), kontrolowanym lekiem aktywnym, prowadzonym metodą otwartej próby, wieloośrodkowym dwuczęściowym badaniu III fazy z udziałem pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem z obecnością mutacji BRAF V600 E lub K (badanie CMEK162B2301), wykrytą w oznaczeniu BRAF. U pacjentów występował histologicznie potwierdzony czerniak skóry lub z nieznanego ogniska pierwotnego, ale pacjenci z czerniakiem błony naczyniowej oka lub błon śluzowych byli wykluczeni z udziału w badaniu. Pacjenci mogli wcześniej otrzymywać leczenie adjuwantowe i jedną linię immunoterapii z powodu nieoperacyjnej miejscowo zaawansowanej lub przerzutowej choroby. Wcześniejsze leczenie inhibitorami BRAF/MEK było niedozwolone.

Badanie CMEK162B2301, część I.

W części I. pacjenci w badaniu byli randomizowani do otrzymywania enkorafenibu 450 mg doustnie raz na dobę i binimetynibu 45 mg doustnie dwa razy na dobę (Combo 450, n=192), enkorafenibu 300 mg doustnie raz na dobę (Enco 300, n=194) lub wemurafenibu 960 mg doustnie dwa razy na dobę (w dalszej części nazywanego Vem, n=191). Leczenie było kontynuowane do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych toksyczności. Randomizacja była stratyfikowana według stopnia zaawansowania raka w klasyfikacji Amerykańskiego Wspólnego Komitetu ds. Raka (ang. American Joint Committee on Cancer, AJCC) (IIIB, IIIC, IVM1a, IVM1b lub IVM1c) i stanu sprawności pacjenta wg Wschodniej Grupy Współpracy Onkologicznej (ang. Eastern Cooperative

Oncology Group, ECOG) (0 lub 1) oraz wcześniejszego zastosowania immunoterapii z powodu nieoperacyjnej lub przerzutowej choroby (tak lub nie).

Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) po zastosowaniu Combo 450 w porównaniu z wemurafenibem, oceniany przez nieznającą przydziału do grup terapeutycznych niezależną komisję (ang. blinded independent review committee, BIRC). Analiza PFS przeprowadzona przez badaczy (ocena badaczy) stanowiła analizę wspomagającą. Dodatkowym drugorzędowym punktem końcowym był PFS w grupie Combo 450 w porównaniu z Enco 300.

Inne drugorzędowe punkty końcowe w zakresie skuteczności dla leczenia Combo 450 w porównaniu z wemurafenibem lub Enco 300 obejmowały przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS), odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. objective response rate, ORR), czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response, DoR) i odsetek kontroli choroby (ang. disease control rate, DCR), oceniane przez BIRC i przez badaczy.

Mediana wieku pacjentów wynosiła 56 lat (zakres 20-89 lat), 58% pacjentów stanowili mężczyźni, 90% było rasy kaukaskiej, a u 72% pacjentów początkowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0. Większość pacjentów miała przerzutową postać choroby (95%), w stopniu zaawansowania raka sklasyfikowanego jako IVMc (64%); u 27% pacjentów odnotowano zwiększoną początkową aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy; u 45% pacjentów stwierdzono wyjściowo zajęcie co najmniej 3 narządów, a u 3,5% występowały przerzuty do mózgu. 27 pacjentów (5%) otrzymywało w przeszłości inhibitory punktów kontrolnych (anty-PD1/PDL1 lub ipilimumab) (8 pacjentów w grupie stosującej Combo 450 (4%); 7 pacjentów w grupie leczonej wemurafenibem (4%); 12 pacjentów w grupie otrzymującej Enco 300 (6%)), w tym 22 pacjentów z nowotworem przerzutowym (6 pacjentów w grupie stosującej Combo 450; 5 pacjentów w grupie leczonej wemurafenibem; 11 pacjentów w grupie stosującej Enco 300) i 5 pacjentów w leczeniu adiuwantowym (2 pacjentów w grupie stosującej Combo 450; 2 pacjentów w grupie leczonej wemurafenibem; 1 pacjent w grupie stosującej Enco 300).

Mediana czasu ekspozycji wynosiła 11,7 miesiąca u pacjentów stosujących Combo 450, 7,1 miesiąca u pacjentów leczonych Enco 300 i 6,2 miesiąca u pacjentów leczonych wemurafenibem. Mediana względnej intensywności dawki (ang. median relative dose intensity, RDI) w przypadku Combo 450 wynosiła 100% dla enkorafenibu i 99,6% dla binimetynibu; mediana RDI wynosiła 86,2% dla Enco 300 oraz 94,5% dla wemurafenibu.

W części 1. badania CMEK162B2301 wykazano istotną statystycznie poprawę w zakresie PFS u pacjentów stosujących Combo 450 w porównaniu z pacjentami leczonymi wemurafenibem. W Tabeli 6 i na Rycinie 1 podsumowano wyniki dotyczące PFS i innych parametrów skuteczności na podstawie centralnie przeprowadzonej oceny przez nieznającą przydziału do grup terapeutycznych niezależną komisję radiologiczną.

Wyniki skuteczności oparte na ocenie badacza były zgodne z niezależną oceną centralną. Analizy niestratyfikowanych podgrup wykazały punktowe oszacowania na korzyść Combo 450, w tym pod względem początkowej aktywności LDH, oceny stanu sprawności w skali ECOG i stopnia zaawansowania wg AJCC.

Tabela 6: Badanie CMEK162B2301, Część 1: Wyniki dotyczące przeżycia bez progresji choroby i potwierdzonego całkowitego odsetka odpowiedzi (niezależna centralna ocena)

	Enkorafenib + binimetynib N = 192 (Combo 450)	Enkorafenib N = 194 (Enco 300)	Wemurafenib N = 191 (Vem)
Data graniczna 19 maja 2016 r.			
PFS (wstępna ocena)			

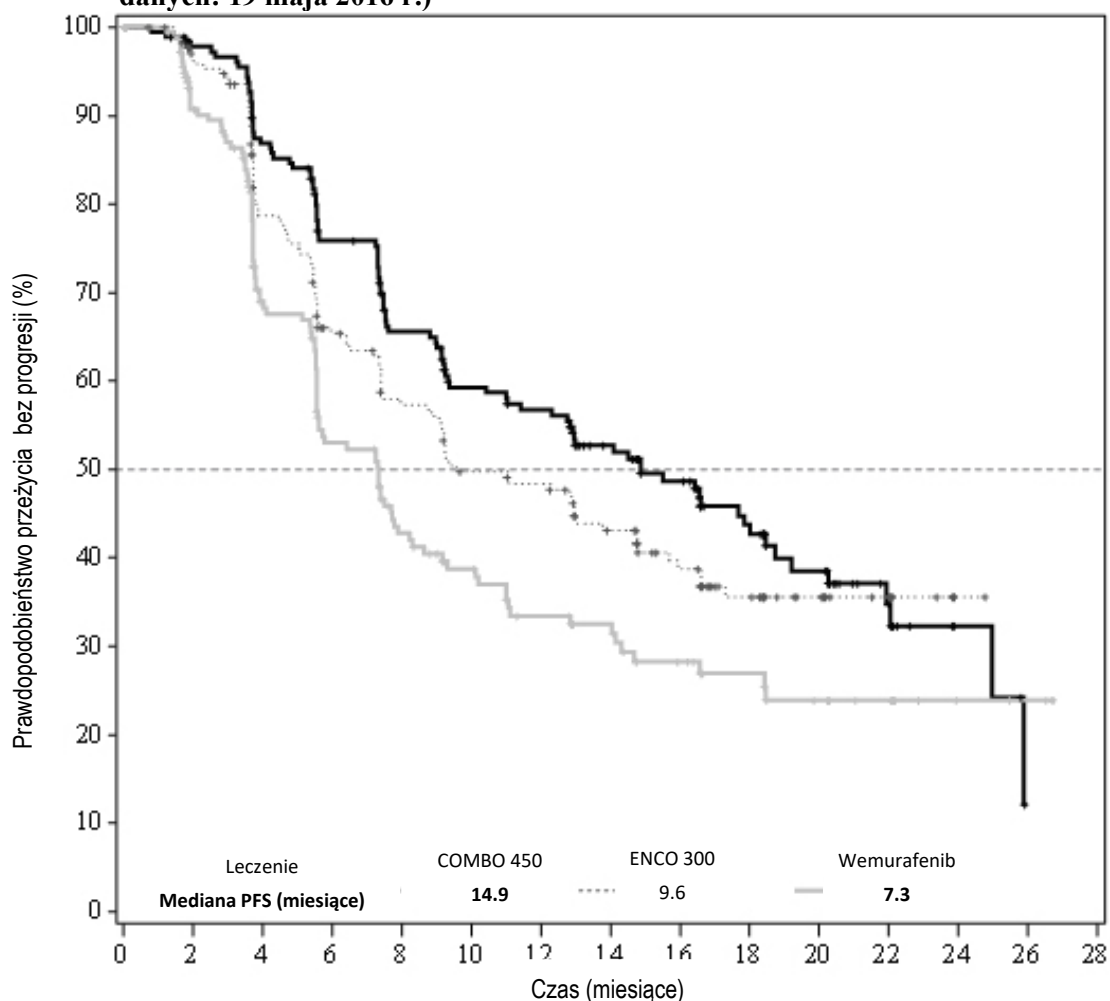
Liczba zdarzeń (progresja choroby (PD)) (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Mediana, miesiące (95% CI)	14,9 (11,0, 18,5)	9,6 (7,5, 14,8)	7,3 (5,6, 8,2)
HR ^a (95% CI) (vs. Vem) Wartość p (stratyfikowany test log-rank) ^b	0,54 (0,41, 0,71) <0,001		
HR ^a (95% CI) (vs. Vem) Nominalna wartość p		0,68 (0,52, 0,90) 0,007	
HR ^a (95% CI) (vs. Enco 300) Wartość p (stratyfikowany test log-rank) ^b	0,75 (0,56, 1,00) 0,051		
Potwierdzony całkowity odsetek odpowiedzi			
Całkowity odsetek odpowiedzi, n (%) (95 % CI)	121 (63,0) (55,8; 69,9)	98 (50,5) (43,3; 57,8)	77 (40,3) (33,3; 47,6)
CR, n (%)	15 (7,8)	10 (5,2)	11 (5,8)
PR, n (%)	106 (55,2)	88 (45,4)	66 (34,6)
SD, n (%)	46 (24,0)	53 (27,3)	73 (38,2)
DCR, n (%) (95% CI)	177 (92,2) (87,4; 95,6)	163 (84,0) (78,1; 88,9)	156 (81,7) (75,4; 86,9)
Czas trwania odpowiedzi			
Mediana, miesiące (95% CI)	16,6 (12,2;20,4)	14,9 (11,1; NE)	12,3 (6,9; 16,9)
Zaktualizowana analiza, data graniczna: 7 listopada 2017 r.			
PFS			
Liczba zdarzeń (progresja choroby) (%)	113 (58,9)	112 (57,7)	118 (61,8)
Mediana, miesiące (95% CL)	14,9 (11,0; 20,2)	9,6 (7,4; 14,8)	
HR ^a (95% CI) (vs. Vem) Nominalna wartość p	0,51 (0,39; 0,67) <0,001		
HR ^a (95% CI) (vs. Vem) Nominalna wartość p		0,68 (0,52; 0,88) 0,0038	
HR ^a (95% CI) (vs. Enco 300) Nominalna wartość p	0,77 (0,59; 1,00) 0,0498		

CI = przedział ufności; CR = odpowiedź całkowita; DCR = odsetek kontroli choroby (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD; Non-CR/Non-PD dotyczy tylko pacjentów bez docelowej zmiany nowotworowej, u których nie wystąpiła CR ani PD); HR = hazard względny; NE = niemożliwe do oszacowania; PFS = przeżycie bez progresji choroby; PR = odpowiedź częściowa; SD = stabilizacja choroby. Vem = wemurafenib.

^a Hazard względny na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.

^b Wartość p dla testu log-rank (dwustronnego)

Rycina 1: Badanie CMEK162B2301, część 1: Krzywa Kaplana-Meiera ilustrująca przeżycie bez progresji choroby, na podstawie niezależnej centralnej oceny (data graniczna danych: 19 maja 2016 r.)



Liczba pacjentów zagrożonych zdarzeniem

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

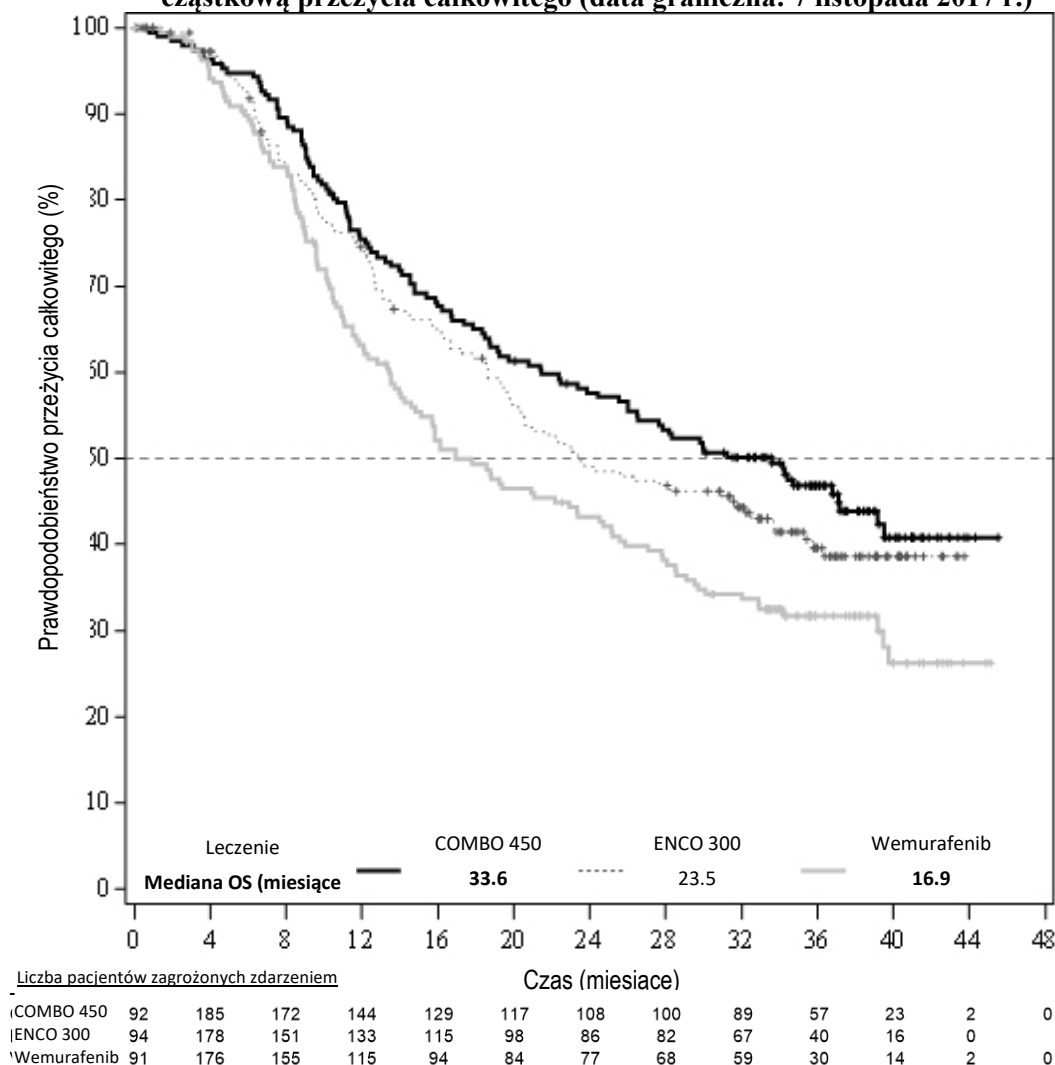
Okresowa analiza OS w części 1. badania CMEK162B2301, (data **graniczna**: 7 listopada 2017) wykazała statystycznie istotną poprawę OS w grupie leczonej Combo 450 w porównaniu z grupą leczoną wemurafenibem (patrz Tabela 7 i Rycina 2).

Podobny odsetek pacjentów w każdej grupie leczenia otrzymał późniejsze leczenie inhibitorami punktów kontrolnych, głównie pembrolizumabem, niwolumabem i ipilimumabem (34,4% pacjentów z grupy stosującej Combo 450, 36,1% z grupy leczonej enkorafenibem i 39,8% z grupy otrzymującej wemurafenib).

Tabela 7: Badanie CMEK162B2301, część 1: Wyniki dotyczące przeżycia całkowitego (data graniczna: 7 listopada 2017 r.)

	Enkorafenib + binimetynib N = 192 (Combo 450)	Enkorafenib N = 194 (Enco 300)	Wemurafenib N = 191 (Vem)
OS			
Liczba zdarzeń (%)	105 (54,7)	106 (54,6)	127 (66,5)
Mediana, miesiące (95% CI)	33,6 (24,4, 39,2)	23,5 (19,6, 33,6)	16,9 (14,0, 24,5)
Przeżycie 12 miesięcy (95% CI)	75,5% (68,8; 81,0)	74,6% (67,6, 80,3)	63,1% (55,7; 69,6)
Przeżycie 24 miesiące (95% CI)	57,6% (50,3; 64,3)	49,1% (41,5; 56,2)	43,2% (35,9, 50,2)
HR (95% CI) (vs Vem) Wartość p (stratyfikowany test log-rank)	0,61 (0,47, 0,79) <0,0001		
HR (95% CI) (vs. Enco 300) Wartość p (stratyfikowany test log-rank)	0,81 (0,61,1,06) 0,061		

Rycina 2: Badanie CMEK162B2301, część 1: Krzywa Kaplana-Meiera ilustrująca analizę cząstkową przeżycia całkowitego (data graniczna: 7 listopada 2017 r.)



Jakość życia (QoL) (data graniczna: 19 maja 2016 r.)

Skalę FACT-M (funkcjonalna ocena leczenia nowotworów-czerniak), kwestionariusz EORTC QLQ-C30 (kwestionariusz oceny jakości życia Europejskiej Organizacji na Rzecz Badań i Leczenia Raka) oraz kwestionariusz EQ-5D-5L (5-wymiarowy 5-poziomowy kwestionariusz EuroQoL) zastosowano do oceny wyników leczenia przez pacjenta (ang. patient-reported outcomes, PRO) w odniesieniu do jakości życia związanej ze stanem zdrowia, funkcjonowania, objawów czerniaka i działań niepożądanych związanych z leczeniem. Definitywne pogorszenie punktacji w skali FACT-M i wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 było istotnie opóźnione u pacjentów leczonych Combo 450 w porównaniu z innymi metodami leczenia. W grupie stosującej Combo 450 nie osiągnięto mediany czasu do wystąpienia 10% definitywnego pogorszenia punktacji w skali FACT-M, natomiast w grupie leczonej wemurafenibem wynosiła ona 22,1 miesiąca (95% CI: 15,2, NE), przy HR dla różnicy wynoszącym 0,46 (95% CI: 0,29, 0,72). Analiza czasu do wystąpienia 10% definitywnego pogorszenia wyniku kwestionariusza EORTC QLQ-C30 przyniosła podobne wyniki. Pacjenci otrzymujący Combo 450 zgłaszali brak zmiany lub niewielką poprawę średniej zmiany w stosunku do oceny początkowej pod względem wyniku kwestionariusza EQ-5D-5L podczas wszystkich wizyt, natomiast pacjenci otrzymujący wemurafenib lub enkorafenib zgłaszali pogorszenie wyniku na wszystkich wizytach (przy czym różnice były istotne statystycznie). Ocena zmiany wyniku z upływem czasu pokazała taką samą tendencję w zakresie kwestionariusza EORTC QLQ-C30 i podczas wszystkich wizyt w skali FACT-M.

Badanie CMEK162B2301, część 2.:

Część 2. badania CMEK162B2301 zaprojektowano do oceny roli binimetynibu, gdy binimetynib był stosowany w skojarzeniu z enkorafenibem.

PFS w grupie otrzymującej 300 mg enkorafenibu doustnie raz na dobę w skojarzeniu z 45 mg binimetynibu doustnie dwa razy na dobę (Combo 300, n = 258) został porównany z PFS Enco 300, (n = 280, w tym 194 pacjentów z części 1. i 86 pacjentów z części 2.). Włączanie pacjentów do części 2. rozpoczęto po zrandomizowaniu wszystkich pacjentów w części 1.

Wstępne dane z części 2. w dniu odcięcia danych, 9 listopada 2016 r., wskazują na udział binimetynibu uzyskując poprawę wartości mediany PFS 12,9 miesięcy (95% CI: 10,1, 14,0) dla Combo 300 w porównaniu do 9,2 miesięcy (95% CI: 7,4, 11,0) w grupie Combo 300 w porównaniu z grupą Enco 300 (Część 1. i 2.) według niezależnej oceny centralnej (BIRC); podobne wyniki uzyskano według oceny badacza. Potwierdzony ORR według BIRC wyniósł 65,9% (95% CI: 59,8, 71,7) w grupie Combo 300 i 50,4% (95% CI: 44,3, 56,4) w grupie Enco 300 (Część 1. i 2.). Mediana DOR dla potwierdzonej odpowiedzi według BIRC wyniosła 12,7 miesięcy [95% CI: 9,3, 15,1] w grupie Combo 300 i 12,9 miesięcy [95% CI: 8,9, 15,5] w grupie Enco 300. Mediana czasu leczenia była dłuższa w grupie Combo 300 niż w grupie Enco 300, 52,1 tygodni wobec 31,5 tygodni.

Badanie elektrofizjologiczne serca

W analizie bezpieczeństwa połączonych danych z badań klinicznych częstość występowania nowych przypadków wydłużenia odstępu QTcF >500 ms wynosiła 0,7% (2/268) w grupie stosującej 450 mg enkorafenibu i binimetynib oraz 2,5% (5/203) w grupie stosującej enkorafenib w monoterapii. Wydłużenie odstępu QTcF o >60 ms w porównaniu z wartościami odnotowanymi przed rozpoczęciem leczenia obserwowano u 4,9% (13/268) pacjentów w grupie stosującej enkorafenib i binimetynib oraz u 3,4% (7/204) pacjentów w grupie stosującej enkorafenib w monoterapii (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Przerzutowy rak jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E - badanie ARRAY-818-302

Enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem oceniano w randomizowanym, kontrolowanym lekiem aktywnym, otwartym, wielośrodkowym badaniu (ARRAY 818-302 BEACON CRC). U pacjentów zakwalifikowanych do badania musiał występować przerzutowy rak jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E i stwierdzono jego progresję po 1 lub 2 wcześniejszych cyklach leczenia. Włączani pacjenci byli kwalifikowani do leczenia cetuksymabem zgodnie z lokalnie zatwierdzoną charakterystyką produktu leczniczego w odniesieniu do statusu mutacji genów z rodziny RAS. Wcześniejsze stosowanie inhibitorów RAF, inhibitorów MEK lub inhibitorów EGFR było niedozwolone. Randomizacja była stratyfikowana według stanu sprawności w skali ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), wcześniejszego zastosowania irynotekanu i źródła cetuksymabu.

W sumie 665 pacjentów randomizowano do grupy (1:1:1) otrzymującej enkorafenib doustnie w dawce 300 mg na dobę w skojarzeniu z cetuksymabem podawanym zgodnie z zatwierdzoną ChPL (n=220) lub enkorafenib doustnie w dawce 300 mg w skojarzeniu z binimetynibem doustnie w dawce 45 mg dwa razy dziennie i cetuksymabem podawanym zgodnie z zatwierdzoną ChPL (n=224) lub grupy kontrolnej (irynotekan z cetuksymabem lub irynotekaniem/5-fluorouracyl/kwas folinowy (FOLFIRI) z cetuksymabem, n=221). Leczenie kontynuowano aż do progresji choroby lub wystąpienia ciężkich objawów toksyczności.

Punkty końcowe w zakresie skuteczności obejmowały przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) i), odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. overall response rate, ORR), oceniane przez nieznającą przydziału do grup terapeutycznych niezależną komisję (ang. blinded independent review committee, BIRC), porównujące enkorafenib w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem z grupą kontrolną. Inne punkty końcowe dotyczące skuteczności zestawiono w Tabeli 8. poniżej.

Mediana wieku pacjentów wyniosła 61 lat (zakres 26–91), 47% stanowili mężczyźni, a 83% z nich były to osoby rasy białej. U 51% pacjentów wyjściowy stan ogólny w skali ECOG wyniósł 0, a 51% otrzymywało wcześniej irynotekan. 46,8% pacjentów miało co najmniej 3 narządy z zajęciem guza na początku badania.

Mediana czasu ekspozycji wyniosła 3,2 miesiąca u pacjentów leczonych enkorafenibem w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem i 1,4 miesiąca u pacjentów leczonych

irynotekaniem/cetuksymabem lub FOLFIRI/cetuksymabem (grupa kontrolna). U pacjentów leczonych połączeniem enkorafenibu w dawce 300 mg i cetuksymabu mediana intensywności względnej dawki (ang, median relative dose intensity, RDI) wynosiła 98% dla enkorafenibu i 93,5% dla cetuksymabu. W grupie kontrolnej mediana RDI wynosiła 85,4% dla cetuksymabu, 75,7% dla irynotekanu, a w podgrupie pacjentów otrzymujących kwas folinowy i 5-FU mediana RDI wynosiła odpowiednio 75,2% i 75%.

Enkorafenib w dawce 300 mg w skojarzeniu z cetuksymabem wykazał istotną statystycznie poprawę OS, ORR i PFS w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniki w zakresie skuteczności zestawiono w Tabeli 8. i na Rycinach 3. i 4.

Wyniki skuteczności oparte na ocenie badacza były zgodne z niezależną oceną centralną.

Tabela 8: Badanie ARRAY-818-302: Wyniki w zakresie skuteczności

	Enkorafenib w skojarzeniu z cetuksymabem	Irynotekan w skojarzeniu cetuksymabem lub FOLFIRI w skojarzeniu z cetuksymabem (grupa kontrolna)
Data graniczna 11 lutego 2019 r. (wstępna ocena)		
OS		
Liczba pacjentów ^a	220	221
Liczba zdarzeń (%)	93 (42,3)	114 (51,6)
Mediana, miesiące (95% CI)	8,4 (7,5-11,0)	5,4 (4,8, 6,6)
HR (95% CI) ^{b,c} (vs kontrola) wartość p ^{b,c}	0,60 (0,41-0,88) 0,0002	
Mediana czasu obserwacji, miesiące (95% CI)	7,6 (6,4, 9,20)	7,2 (6,1, 8,1)
ORR (według BIRC)		
Liczba pacjentów ^e	113	107
ORR n (%) (95% CI) ^f	23 (20,4) (13,4, 29,0)	2 (1,9) (0,2, 6,6)
wartość p ^{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% CI) ^f	84 (74,3) (65,3, 82,1)	33 (30,8) (22,3, 40,5)
PFS (według BIRC)		
Liczba pacjentów ^a	220	221
Liczba zdarzeń (%)	133 (60,5)	128 (57,9)
Mediana, miesiące (95% CI)	4,2 (3,7, 5,4)	1,5 (1,5, 1,7)
HR (95% CI) ^{b,c} wartość p ^{b,d}	0,40 (0,30, 0,55) < 0,0001	
Zaktualizowana data graniczna: 15 sierpnia 2019 r.		
OS		
Liczba pacjentów ^a	220	221
Liczba zdarzeń (%)	128 (58,2)	157 (71,0)
Mediana, miesiące (95% CI)	9,3 (8,0, 11,3)	5,9 (5,1, 7,1)

HR (95% CI) ^b (vs kontrola) wartość p ^{b,d,h}	0,61 (0,48, 0,77) < 0,0001	
Mediana czasu obserwacji, miesiące (95% CI)	12,3 (11,1, 14,1)	12,9 (10,9, 14,6)
ORR (według BIRC)		
Liczba pacjentów ^a	220	221
ORR n (%) (95% CI) ^f	43 (19,5) (14,5, 25,4)	4 (1,8) (0,5, 4,6)
wartość p ^{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% CI) ^f	167 (75,9) (69,7, 81,4)	69 (31,2) (25,2, 37,8)
PFS (według BIRC)		
Liczba pacjentów ^a	220	221
Liczba zdarzeń (%)	167 (75,9)	147 (66,5)
Mediana PFS, miesiące (95% CI)	4,3 (4,1, 5,5)	1,5 (1,5, 1,9)
HR (95% CI) ^b wartość p ^{b,d,h}	0,44 (0,35, 0,55) < 0,0001	

CI = przedział ufności; CR = odpowiedź całkowita; HR = hazard względny; ORR = odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie; OS = przeżycie całkowite; PR = częściowa odpowiedź; SD = stabilizacja choroby, DCR: odsetek kontroli choroby (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD; Non-CR/Non-PD dotyczy tylko pacjentów bez docelowej zmiany nowotworowej, u których nie wystąpiła CR ani PD)

^a Randomizowana faza 3, pełna analizowana grupa

^b Stratyfikowane (podczas randomizacji) według stanu sprawności w skali ECOG PS, źródła cetuksymabu, wcześniejszego zastosowania irynotekanu

^c Powtórnie oszacowany CI z użyciem wartości granicznych O'Brien-Fleming funkcji Lan-DeMets, zgodnych z zaobserwowanym udziałem oczekiwanej liczby zdarzeń w analizie wstępnej (interim)

^d Jednostronna

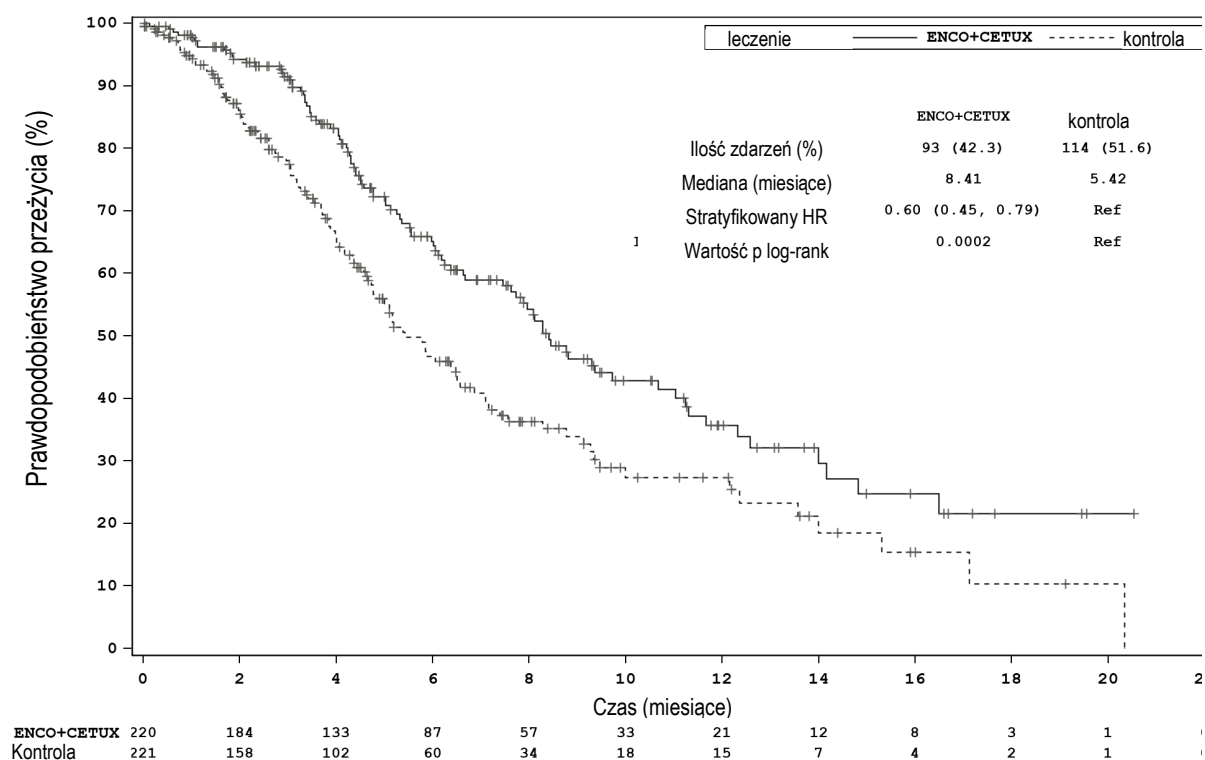
^e Wśród pierwszych 331 zrandomizowanych pacjentów

^f Metoda Cloppera-Pearsona

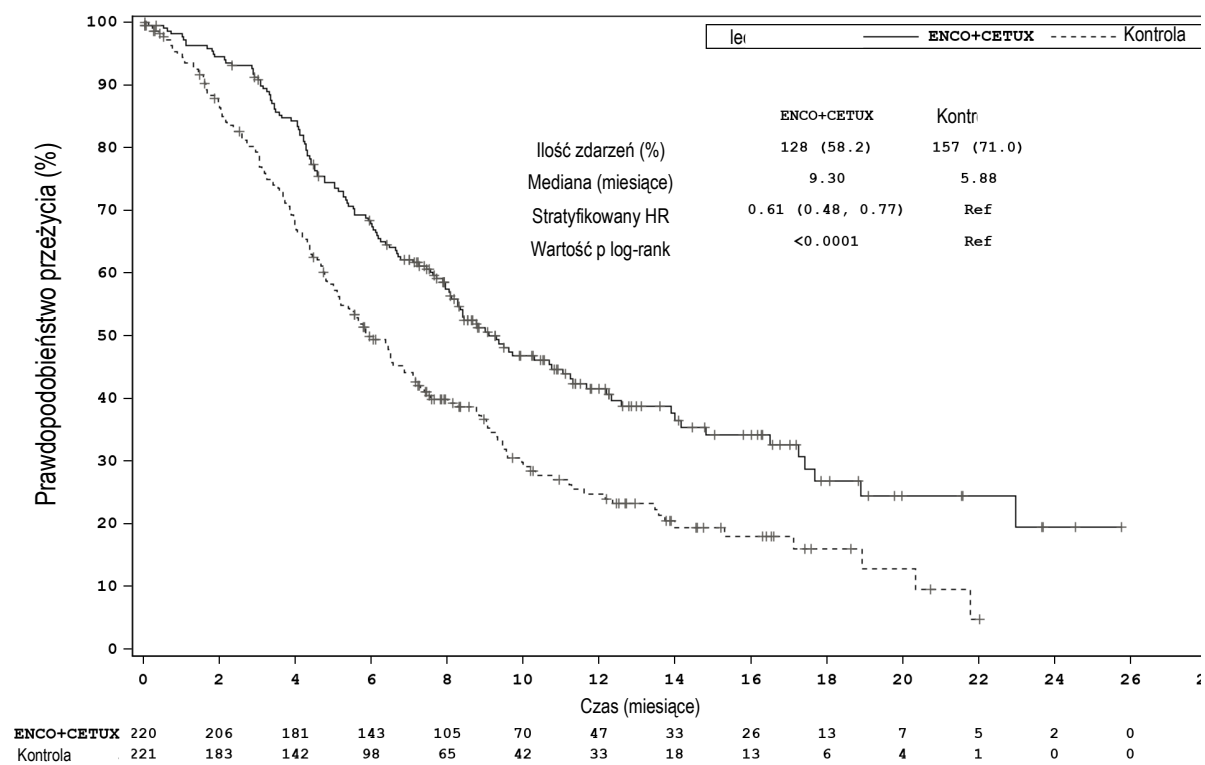
^g Test Cochran Mantel-Haenszel

^h Nominalna wartość p

Rycina 3: Badanie ARRAY-818-302: Krzywa Kaplana-Meiera ilustrująca przeżycie całkowite (data graniczna: 11 lutego 2019)



Rycina 4: Badanie ARRAY-818-302: Krzywa Kaplana-Meiera ilustrująca przeżycie całkowite (data graniczna: 15 sierpnia 2019)



Elektrofizjologia serca

W analizie bezpieczeństwa fazy bezpieczeństwa 3 (ARRAY-818-302) we wskazaniu rak jelita grubego, częstość występowania nowych przypadków wydłużenia odstępu QTcF > 500 ms wynosiła 3,2% (7/216), a wydłużenie odstępu QTcF > 60 ms w porównaniu do wartości podczas leczenia wstępnego obserwowano u 8,8% (19/216) pacjentów w grupie leczonej enkorafenibem w skojarzeniu z cetuksymabem. (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań enkorafenibu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu czerniaka (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań enkorafenibu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w raku jelita grubego (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę enkorafenibu badano u zdrowych ochotników i u pacjentów z guzami litymi, w tym z zaawansowanym i nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem skóry z obecnością mutacji BRAF-V600E lub K, oraz u dorosłych pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z obecnością mutacji BRAF V600E. Wykazano, że farmakokinetyka enkorafenibu jest prawie liniowo zależna od dawki zarówno po podaniu dawki pojedynczej jak i dawek wielokrotnych. Po wielokrotnym podaniu jednej dawki na dobę, stan stacjonarny osiągnięto w ciągu 15 dni. Wskaźnik kumulacji wynoszący około 0,5 jest prawdopodobnie spowodowany autoindukcją CYP3A4. Współczynnik zmienności międzypersonicznej (% CV) AUC wynosi od 12,3% do 68,9%.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym enkorafenib jest szybko wchłaniany, przy medianie T_{max} wynoszącej 1,5 do 2 godzin. Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki enkorafenibu znakowanego [^{14}C] wynoszącej 100 mg, co najmniej 86% dawki enkorafenibu zostało wchłonięte. Podanie pojedynczej dawki enkorafenibu wynoszącej 100 mg wraz z wysokokalorycznym posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu spowodowało zmniejszenie C_{max} o 36%, podczas gdy AUC pozostało bez zmian. Badanie interakcji leków przeprowadzone z udziałem zdrowych ochotników wykazało, że w obecności leku zmieniającego pH w żołądku (rabeprazolu) ekspozycja na enkorafenib pozostała niezmienną.

Dystrybucja

Enkorafenib wiąże się z białkami osocza ludzkiego w umiarkowanym stopniu (86,1%) w warunkach *in vitro*. Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki enkorafenibu znakowanego [^{14}C] wynoszącej 100 mg średni (SD) stosunek stężenia w krwi pełnej do stężenia w osoczu wyniósł 0,58 (0,02), a średnia (% CV) pozorna objętość dystrybucji (V_z/F) enkorafenibu wyniosła 226 l (32,7%).

Metabolizm

Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki enkorafenibu znakowanego [^{14}C] wynoszącej 100 mg zaobserwowano, że metabolizm jest głównym szlakiem usuwania enkorafenibu (około 88% odzyskanej radioaktywności). Wiodącą reakcją biotransformacji enkorafenibu była N-dealkilacja. Inne główne szlaki metaboliczne obejmowały hydroksylację, hydrolizę karbaminianu, pośrednią glukuronidację i tworzenie koniugatów z glukozą.

Eliminacja

Po doustnym podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki enkorafenibu znakowanego [¹⁴C] wynoszącej 100 mg radioaktywna dawka była wydalona w równym stopniu z kałem jak i z moczem (średnia 47,2%). 1,8% radioaktywności zostało wydalone z moczem w niezmienionej postaci enkorafenibu. Średni (% CV) pozorny klirens (CL/F) enkorafenibu wynosił 27,9 l/h (9,15%). Mediana (zakres) końcowego okresu półtrwania (T_{1/2}) enkorafenibu wyniosła 6,32 h (od 3,74 do 8,09 h).

Interakcje z produktami leczniczymi

Nie wykazano interakcji między enkorafenibem a cetuksymabem.

Wpływ enzymów CYP na enkorafenib

Enkorafenib jest metabolizowany przez enzymy cytochromu CYP3A4, CYP2C19 i CYP2D6. Przewidziano, że w warunkach *in vitro* CYP3A4 jest głównym enzymem przyczyniającym się do całkowitego klirensu oksydacyjnego enkorafenibu w mikrosomach ludzkiej wątroby (~83,3%), po którym plasują się CYP2C19 i CYP2D6 (odpowiednio ~16,0% i 0,71%).

Wpływ jednocześnie stosowanego silnego induktora CYP3A4 na ekspozycję na enkorafenib nie był oceniany w dedykowanych temu badaniach. U pacjentów z czerniakiem wielokrotne podawanie enkorafenibu w dawce 450 mg raz na dobę i binimetynibu w dawce 45 mg dwa razy na dobę razem z modafinilem (umiarkowany induktor CYP3A4) powodowało zmniejszenie o 24% wartości AUC w stanie stacjonarnym i o 20% C_{max} w porównaniu z podawaniem samego enkorafenibu.

Wpływ enkorafenibu na substraty CYP

Badania *in vitro* wykazują, że enkorafenib jest stosunkowo silnym, odwracalnym inhibitorem UGT1A1, CYP2B6, CYP2C9 i CYP3A4/5 oraz zależnym od czasu inhibitorem CYP3A4.

Enkorafenib indukuje CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 i CYP3A4 w ludzkich pierwotnych hepatocytach. Wielokrotne podawanie pacjentom z czerniakiem enkorafenibu w dawce 450 mg raz na dobę i binimetynibu w dawce 45 mg dwa razy na dobę razem z koktajlem substratów CYP w pojedynczych dawkach spowodowało: zmniejszenie o 82% AUC midazolamu 2 mg (substrat CYP3A4) i o 74% wartości C_{max}, zmniejszenie o 17% AUC omeprazolu 20 mg (substrat CYP2C19) bez zmiany wartości C_{max} oraz zwiększenie o 27% AUC kofeiny 50 mg (substrat CYP1A2) i o 13% wartości C_{max}. Stosunek stężeń w moczu metabolitu losartanu E3174 do losartanu (substrat CYP2C9) zmniejszył się o 28%, a stosunek stężeń w moczu metabolitu dekstrometofanu (dekstrosfan) do dekstrometofanu (substrat CYP2D6) pozostał niezmieniony. Uzyskane wyniki wskazują na silne działanie indukujące CYP3A4, umiarkowane hamowanie CYP1A2 oraz brak wpływu na farmakokinetykę substratów CYP2C19. Na podstawie danych z badania moczu nie można wysnuć finalnych wniosków na temat hamującego wpływu na CYP2C9 i CYP2D6. Brak dostępnych danych dotyczących pacjentów słabo metabolizujących z udziałem izoenzymu CYP2D6.

Pojedyncza dawka enkorafenibu (450 mg) z binimetynibem (45 mg) spowodowała zmniejszenie o ≤25% wartości AUC i C_{max} bupropionu (substrat CYP2B6) podanego w dawce 75 mg. Powtarzane dawki enkorafenibu (450 mg raz na dobę) i binimetynibu (45 mg dwa razy na dobę) zmniejszyły o ≤26% wartości AUC i C_{max} bupropionu oraz zwiększyły o 49% AUC jego czynnego metabolitu, hydroksybupropionu, co wskazuje na niewielką indukcję.

W przypadku jednoczesnego podawania leku z substratami UGT1A1, które są metabolizowane w jelicie, należy spodziewać się wystąpienia słabych lub umiarkowanie nasilonych interakcji. Mimo że binimetynib jest substratem UGT1A1, nie ulega on przemianom metabolicznym w jelicie i dzięki temu nie należy spodziewać się żadnych interakcji typu lek-lek z enkorafenibem. Ponadto, w badaniach klinicznych nie zaobserwowano różnicy w ekspozycji podczas jednoczesnego podawania binimetynibu z enkorafenibem.

Wpływ transporterów na enkorafenib

Zaobserwowano, że enkorafenib jest substratem transporterów glikoproteiny P (P-gp). Zahamowanie aktywności P-gp najprawdopodobniej nie spowoduje istotnego klinicznie zwiększenia stężenia enkorafenibu, gdyż enkorafenib wykazuje wysoką przepuszczalność właściwą. Udział kilku rodzin transporterów wychwytu wątrobowego (OCT1, OATP1B1, OATP1B3 i OATPB1) w procesie dystrybucji badano w warunkach *in vitro* przy użyciu stosownych inhibitorów transporterów. Dane

sugerują, że transportery wychwyty wątrobowego nie uczestniczą w procesie dystrybucji enkorafenibu do pierwotnych ludzkich hepatocytów.

Wpływ enkorafenibu na transportery

Zwiększone 2,7-krotne stężenie C_{max} i 1,6-krotne stężenie AUC rozuwastatyny (substratu OATP1B1, OATP1B3 i BCRP) po podaniu wielokrotnym enkorafenibu w dawce 450 mg na dobę i binimetynibu w dawce 45 mg dwa razy na dobę wskazuje na średnią zdolność hamującą transporterów OATP1B1, OATP1B3 i (lub) BCRP). W warunkach *in vitro* enkorafenib hamował aktywność transportera wychwyty wątrobowego OCT1, ale niewielkie jest prawdopodobieństwo, aby był on skutecznym inhibitorem w warunkach praktyki klinicznej. Na podstawie badań *in vitro* stwierdzono możliwość hamowania przez enkorafenib transporterów wychwyty nerkowego OCT2, OAT1 i OAT3 w stężeniach planowanych w praktyce klinicznej. Dodatkowo enkorafenib może hamować P-gp w jelitach w stężeniach występujących w praktyce klinicznej.

Szczególne grupy pacjentów

Wiek

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że wiek jest istotną współzmienną wpływającą na objętość dystrybucji enkorafenibu, która jednak charakteryzuje się wysoką zmiennością. Biorąc pod uwagę niewielki zakres tych zmian i ich wysoką zmienność, przypuszczalnie nie będą one istotne klinicznie i z tego względu nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Płeć

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że płeć nie jest istotną współzmienną wpływającą na klirens lub objętość dystrybucji enkorafenibu. W efekcie nie oczekuje się wystąpienia istotnych zmian w ekspozycji na enkorafenib w zależności od płci.

Masa ciała

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że masa ciała jest istotną współzmienną wpływającą na klirens i objętość dystrybucji enkorafenibu. Jednak ze względu na niewielki zakres zmian klirensu i wysoką zmienność przewidywanej objętości dystrybucji w modelu, przypuszczalnie masa ciała nie będzie miała istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję na enkorafenib.

Rasa

Nie ma klinicznie istotnych różnic w farmakokinetyce enkorafenibu między pacjentami rasy azjatyckiej i pacjentami innymi ras. Nie są dostępne wystarczające dane umożliwiające ocenę potencjalnych różnic w zakresie ekspozycji na enkorafenib w przypadku innych ras lub pochodzenia etnicznego.

Zaburzenia czynności wątroby

Wyniki ukierunkowanego badania klinicznego wykazują o 25% większą całkowitą ekspozycję na enkorafenib u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby. Przekłada się to na zwiększenie o 55% ekspozycji na enkorafenib w postaci niezwiązanej.

Farmakokinetyka enkorafenibu nie była oceniana w badaniach klinicznych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha) lub ciężkimi (klasa C w skali Childa-Pugha). Ze względu na to, że enkorafenib jest metabolizowany i wydalany głównie przez wątrobę, na podstawie modelowania PBPK u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, zwiększenie ekspozycji na enkorafenib może być większe w porównaniu z pacjentami z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie można podać zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Enkorafenib jest wydalany przez nerki w minimalnym stopniu. Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych mających na celu ocenę wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę enkorafenibu.

W analizie farmakokinetyki populacyjnej nie zaobserwowano żadnej wyraźnej tendencji w zakresie CL/F enkorafenibu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek łagodnymi (eGFR wynoszący od 60 do 90 ml/min/1,73 m²) lub umiarkowanymi (eGFR wynoszący od 30 do 59 ml/min/1,73 m²) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek (eGFR \geq 90 ml/min/1,73 m²). Niewielki spadek CL/F (\leq 5%) przewidziano u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, który przypuszczalnie nie będzie istotny klinicznie. Nie badano farmakokinetyki enkorafenibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W 4-tygodniowym i 13-tygodniowym badaniu toksyczności na szczurach zaobserwowano występowanie objawów klinicznych, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie masy najądrzy i prostaty oraz zmiany mikroskopowe w jądrach, najądrzach, żołądku i skórze. Po 4-tygodniowym okresie rekonwalescencji stwierdzono częściową odwracalność tych zmian. Dodatkowo w 13-tygodniowym badaniu toksyczności na szczurach zaobserwowano odwracalne zmiany kliniczno-patologiczne podczas stosowania dawek \geq 100 mg/kg mc./dobę. Nie udało się ustalić dawki NOAEL w tym 4-tygodniowym badaniu. Dawka NOAEL ustalona w 13-tygodniowym badaniu była ponad 10-krotnie większa od ekspozycji terapeutycznej u ludzi.

W 4-tygodniowym i 13-tygodniowym badaniu toksyczności na małpach odnotowano pojedyncze/sporadyczne przypadki wymiotów i biegunki, jak również zmian ocznych, przy ekspozycjach nieco większych niż ekspozycja terapeutyczna u ludzi. Zmiany oczne były częściowo odwracalne i obejmowały rozwarstwienie lub odwarstwienie siatkówki pomiędzy zewnętrzną warstwą pręcików i czopków a nabłonkiem barwnikowym siatkówki w dołku środkowym siatkówki. Ta obserwacja była podobna do zaburzenia opisanego u ludzi jako centralna chorioretinopatia surowiczopodobna lub centralna retinopatia surowicza.

Enkorafenib nie wykazywał właściwości genotoksycznych.

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu enkorafenibu na płodność. W 13-tygodniowym badaniu toksyczności przeprowadzonym na szczurach, leczenie enkorafenibem w dawce 6 mg/kg mc./dobę (poziom dawki ponad 5-krotnie większy niż ekspozycja u ludzi w dawce terapeutycznej) spowodowało zmniejszenie masy jąder i najądrzy wraz ze zwyrodnieniem kanalików nasiennych i oligospermią. W 13-tygodniowym badaniu zaobserwowano częściową odwracalność zmian na najwyższym poziomie dawki (60 mg/kg mc./dobę).

Przeprowadzone na szczurach badanie wpływu enkorafenibu na rozwój zarodka i płodu wskazywało, że enkorafenib wywiera toksyczne działanie na płód, powodując zmniejszenie masy ciała płodu i opóźnienie w rozwoju kośćca.

Przeprowadzone na królikach badanie wpływu enkorafenibu na rozwój zarodka i płodu wskazywało, że enkorafenib wywiera toksyczne działanie na płód, powodując zmniejszenie masy ciała płodu i przejściowe zmiany w rozwoju kośćca. U niektórych płodów zaobserwowano rozszerzenie łuku aorty.

Enkorafenib wykazywał właściwości fototoksyczne w przeprowadzonym w warunkach *in vitro* teście wychwytu czerwieni obojętnej 3T3 NRU (3T3 Neutral Red Uptake Test). Enkorafenib nie był czynnikiem uczulającym w badaniu potencjalnego działania uczulającego przeprowadzonym na myszach w warunkach *in vivo*. Łącznie dane te wskazują, że podawanie pacjentom enkorafenibu w dawkach terapeutycznych wiąże się z ryzykiem potencjalnego działania fototoksycznego i minimalnym ryzykiem działania uczulającego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Kopowidon (E1208)

Poloksamer 188

Celuloza mikrokrystaliczna (E460i)

Kwas bursztynowy (E363)

Krospowidon (E1202)

Krzemionka koloidalna bezwodna (E551)

Magnezu stearynian (E470b)

Otoczka kapsułki

Żelatyna (E441)

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czarny (E172)

Tusz do nadruku

Szelak (E904)

Żelaza tlenek czarny (E172)

Glikol propylenowy (E1520)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Braftovi 50 mg kapsułki twarde

Każde opakowanie zawiera 28x1 lub 112x1 kapsułek twardych w blistrze perforowanym podzielnym na dawki pojedyncze z poliamidu/aluminium/PVC/aluminium/PET/papieru.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Braftovi 75 mg kapsułki twarde

Każde opakowanie zawiera 42x1 lub 168x1 kapsułek twardych w blistrze perforowanym podzielnym na dawki pojedyncze z poliamidu/aluminium/PVC/aluminium/PET/papieru.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavour
Francja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Braftovi 50 mg kapsułki twarde

EU/1/18/1314/001 28x1 kapsułek twardych
EU/1/18/1314/003 112x1 kapsułek twardych

Braftovi 75 mg kapsułki twarde

EU/1/18/1314/002 42x1 kapsułki twarde
EU/1/18/1314/004 168x1 kapsułek twardych

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 września 2018 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 czerwca 2023

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE BEZPIECZEŃSTWA I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Site Progipharm, rue du Lycée

45500 GIEN

Francja

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIE DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic update report, PSUR)**

Wymagania do przedłożenia raportów PSUR dla tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy raport PSUR dla tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk management plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach. Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- Na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- W razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Braftovi 50 mg kapsułki twarde
enkorafenib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 50 mg enkorafenibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 x 1 kapsułek twardych
112 x 1 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1314/001 28x1 kapsułek twardych
EU/1/18/1314/003 112x1 kapsułek twardych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

braftovi 50 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Braftovi 50 mg kapsułki
enkorafenib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pierre Fabre Médicament

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Braftovi 75 mg kapsułki twarde
enkorafenib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 75 mg enkorafenibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

42 x 1 kapsułka twarda
168 x 1 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1314/002 42x1 kapsułki twarde
EU/1/18/1314/004 168x1 kapsułek twardych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

braftovi 75 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Braftovi 75 mg kapsułki
enkorafenib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Pierre Fabre Médicament

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Braftovi 50 mg kapsułki twarde

Braftovi 75 mg kapsułki twarde

enkorafenib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Braftovi i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Braftovi
3. Jak stosować lek Braftovi
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Braftovi
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Braftovi i w jakim celu się go stosuje

Braftovi to lek przeciwnowotworowy zawierający substancję czynną enkorafenib. Zmiany (mutacje) w genie BRAF mogą prowadzić do wytwarzania białek, które powodują rozwój raka. Działanie leku Braftovi jest ukierunkowane na białka wytwarzane przez ten zmieniony gen BRAF.

Jest on stosowany w skojarzeniu z innym lekiem zawierającym binimetynib w leczeniu dorosłych pacjentów z określonym rodzajem raka skóry o nazwie czerniak, który wykazuje:

- obecność specyficznej zmiany (mutacji) w genie odpowiedzialnym za wytwarzanie białka o nazwie BRAF oraz
- daje przerzuty do innych części ciała lub nie może zostać usunięty chirurgicznie.

Lek Braftovi stosowany w skojarzeniu z binimetynibem, który jest ukierunkowany na inne białko pobudzające wzrost komórek nowotworowych, spowalnia lub wstrzymuje rozwój raka.

Braftovi jest również stosowany w skojarzeniu z innym lekiem zawierającym cetuksymab, w leczeniu dorosłych pacjentów z określonym rodzajem raka jelita grubego, który wykazuje:

- obecność specyficznej zmiany (mutacji) w genie odpowiedzialnym za wytwarzanie białka o nazwie BRAF oraz
- daje przerzuty do innych części ciała pacjenta, który był wcześniej leczony innymi lekami przeciwnowotworowymi .

Gdy Braftovi jest stosowany w skojarzeniu z cetuksymabem (który wiąże się z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR), białkiem na powierzchni niektórych komórek rakowych), połączenie spowalnia lub zatrzymuje rozwój raka.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Braftovi

Przed rozpoczęciem leczenia lekarz prowadzący sprawdzi, czy u pacjenta nie występuje mutacja genu BRAF.

Ze względu na to, że lek Braftovi powinien być stosowany w skojarzeniu z binimetynibem w leczeniu czerniaka, należy równie uważnie zapoznać się z treścią ulotki informacyjnej dotyczącej binimetynibu.

Ze względu na to, że lek Braftovi powinien być stosowany w skojarzeniu z cetuksymabem w leczeniu raka jelita grubego, należy uważnie przeczytać ulotkę cetuksymabu, jak również tę ulotkę.

Kiedy nie stosować leku Braftovi

- Jeśli pacjent ma uczulenie na substancję czynną lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania Braftovi należy omówić z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką stan zdrowia, w tym w szczególności jeśli występują którekolwiek z poniższych zaburzeń:

- problemy dotyczące serca, w tym zmiany aktywności elektrycznej serca (wydłużenie odstępu QT);
- problemy związane z krwawieniem lub stosowanie leków, które mogą powodować krwawienie;
- problemy dotyczące oczu;
- problemy z wątrobą lub nerkami.

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent chorował na inny rodzaj raka niż czerniak lub rak jelita grubego, gdyż lek Braftovi może pogarszać przebieg określonych innych rodzajów raka.

Należy natychmiast zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, jeżeli podczas przyjmowania leku u pacjenta wystąpią opisane poniżej stany:

- Problemy dotyczące serca: lek Braftovi przyjmowany w skojarzeniu z binimetynibem może pogarszać pracę serca, może powodować zmiany aktywności elektrycznej serca, określane jako „wydłużenie odstępu QT” lub może nasilać istniejące problemy dotyczące serca. Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekarz prowadzący pacjenta przeprowadzi badania mające na celu sprawdzenie, czy serce pracuje prawidłowo. Należy natychmiast zwrócić się do lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy problemów ze strony serca, takie jak zawroty głowy, uczucie zmęczenia, oszołomienia, duszność, uczucie silnego, szybkiego bicia serca, nieregularnego rytmu jego pracy lub obrzęki nóg.
- Problemy dotyczące krwawień: lek Braftovi może powodować ciężkie zaburzenia krwotoczne. Należy natychmiast powiadomić lekarza o wystąpieniu jakichkolwiek objawów krwawienia, takich jak odkrztuszanie krwi, zakrzepy krwi, wymioty zawierające krew lub mające wygląd „fusów od kawy”, czerwone lub czarne stolce, które wyglądają jak smoła, krew w moczu, ból brzucha (żołądka), nietypowe krwawienie z pochwy. Należy także powiadomić lekarza o wystąpieniu bólu głowy, zawrotów głowy lub osłabienia.
- Problemy dotyczące oczu: lek Braftovi przyjmowany w skojarzeniu z binimetynibem może powodować ciężkie problemy dotyczące oczu. Należy natychmiast powiadomić lekarza o wystąpieniu nieostrego widzenia, utraty wzroku lub innych zmian dotyczących wzroku (np. pojawienia się barwnych plam w polu widzenia), efektu „halo” (widzenia zamazanych konturów przedmiotów). W przypadku wystąpienia u pacjenta jakichkolwiek problemów ze wzrokiem podczas przyjmowania leku Braftovi, lekarz prowadzący leczenie wykona stosowne badania okulistyczne.
- Zmiany skórne: lek Braftovi może powodować inne rodzaje raka skóry, takie jak rak płaskonabłonkowy skóry. Podczas przyjmowania leku Braftovi mogą również rozwinąć się nowe ogniska czerniaka. Lekarz zbada stan skóry pacjenta pod kątem rozwoju nowych nowotworów skóry przed rozpoczęciem leczenia, co 2 miesiące w trakcie leczenia i do 6 miesięcy po zakończeniu przyjmowania leku Braftovi. Należy natychmiast poinformować lekarza w przypadku wykrycia zmian skórnych w trakcie i po zakończeniu leczenia, w tym: nowych brodawek, owrzodzeń na skórze lub czerwonych, krwawiących lub niegojących się guzków, bądź zmiany wielkości lub koloru znamienia barwnikowego. Dodatkowo lekarz powinien wykonywać

systematycznie badania głowy, szyi, jamy ustnej i węzłów chłonnych pacjenta w kierunku raka płaskonabłonkowego, a także badania obrazowe TK. Jest to środek ostrożności podejmowany w celu monitorowania stanu pacjenta pod kątem rozwoju raka płaskonabłonkowego. Przed rozpoczęciem i po zakończeniu leczenia zaleca się również wykonanie badania narządów rodnych (u kobiet) i badania odbytu.

- Problemy z wątrobą: lek Braftovi może powodować występowanie nieprawidłowych wyników badań wątrobowych we krwi związanych z czynnością wątroby (zwiększona aktywność enzymów wątrobowych). Lekarz prowadzący pacjenta będzie zlecał badania krwi w celu kontroli wątroby przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia.
- Problemy z nerkami: lek Braftovi może wpływać na czynność nerek (często powoduje nieprawidłowe wyniki badań krwi, rzadziej - odwodnienie i wymioty). Lekarz prowadzący pacjenta będzie zlecał badania krwi w celu kontroli nerek przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia. W okresie leczenia należy pić dużo płynów. W przypadku wystąpienia wymiotów lub odwodnienia należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Jeśli u pacjenta wystąpią następujące objawy, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, gdyż mogą one wskazywać na stan zagrażający życiu: nudności, skrócenie oddechu, nieregularna czynność serca, kurcze mięśni, napady drgawkowe, zmętnienie moczu, zmniejszone wydalanie moczu i zmęczenie. Objawy te mogą być wywołane przez grupę powikłań metabolicznych, które mogą wystąpić podczas leczenia raka, a są spowodowane przez produkty rozpadu umierających komórek nowotworowych (zespół rozpadu guza) i mogą prowadzić do zmian w czynności nerek (patrz także punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Braftovi u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Lek ten nie był dotychczas badany w tej grupie wiekowej.

Braftovi a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceutce lub pielęgniarce o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Niektóre leki mogą wpływać na skuteczność leku Braftovi lub zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli pacjent przyjmuje jakikolwiek z leków umieszczonych w poniższym wykazie lub jakikolwiek inny lek:

- niektóre leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych (takie jak itrakonazol, pozakonazol, flukonazol)
- niektóre leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych (takie jak ryfampicyna, klarytromycyna, telitromycyna, erytromycyna, penicylina)
- leki stosowane zazwyczaj w leczeniu padaczki (napadów drgawkowych) (takie jak fenytoina, karbamazepina)
- leki stosowane zazwyczaj w leczeniu nowotworów (takie jak metotreksat, imatynib)
- leki stosowane zazwyczaj w leczeniu wysokiego stężenia cholesterolu (takie jak rozuwastatyna, atorwastatyna)
- lek ziołowy na depresję: ziele dziurawca
- niektóre leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV, takie jak rytonawir, amprenawir, raltegrawir, dolutegrawir
- środki antykoncepcyjne zawierające hormony
- leki stosowane zazwyczaj w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi (takie jak diltiazem, bozentan, furosemid)
- lek stosowany w leczeniu nieregularnego bicia serca: amiodaron.

Stosowanie leku Braftovi z jedzeniem i piciem

Nie należy pić soku grejpfrutowego w czasie leczenia lekiem Braftovi, gdyż może to nasilać działania niepożądane leku Braftovi.

Ciąża

Nie zaleca się stosowania leku Braftovi w okresie ciąży. Może mieć on szkodliwy wpływ na nienarodzone dziecko lub powodować wady wrodzone u nienarodzonego dziecka.

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas przyjmowania leku Braftovi i przez co najmniej 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki. Preparaty antykoncepcyjne zawierające hormony [jak pigułki, zastrzyki, plastry, implanty i niektóre wkładki wewnątrzmaciczne (IUD) uwalniające hormony] mogą nie działać zgodnie z oczekiwaniami podczas przyjmowania leku Braftovi. Pacjentki powinny stosować inną niezawodną metodę antykoncepcyjną, taką jak metoda mechaniczna (np. prezerwatywa), aby uniknąć zajścia w ciążę podczas stosowania tego leku.

W celu uzyskania dalszych porad należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

W przypadku zajścia w ciążę podczas przyjmowania leku Braftovi należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Karmienie piersią

Nie zaleca się stosowania leku Braftovi w okresie karmienia piersią. Nie wiadomo, czy lek Braftovi przenika do mleka matki. Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Płodność

Lek Braftovi może zmniejszać liczbę plemników w nasieniu. Może to wpłynąć na zdolność poczęcia dziecka. Jeśli dotyczy to pacjenta, należy zwrócić się do lekarza.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Braftovi może wywierać niekorzystny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy unikać prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w trakcie przyjmowania leku Braftovi w przypadku problemów ze wzrokiem lub wystąpienia innych objawów niepożądanych, które mogą wpływać niekorzystnie na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4). Jeśli pacjent nie jest pewny, czy może prowadzić pojazdy, powinien zwrócić się do lekarza.

3. Jak stosować lek Braftovi

Jaką dawkę leku należy przyjmować

Lek ten należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty.

W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Leczenie czerniaka

Zalecana dawka leku Braftovi w leczeniu czerniaka to 6 kapsułek po 75 mg raz na dobę (co odpowiada dawce dobowej 450 mg). Pacjentowi będzie podawany także inny lek, binimetynib.

Leczenie raka jelita grubego

Zalecana dawka leku Braftovi w leczeniu raka jelita grubego to 4 kapsułki po 75 mg raz na dobę (co odpowiada dawce dobowej 300 mg). Pacjentowi będzie podawany także inny lek, cetuksymab.

Jeżeli pacjent ma problemy z wątrobą lub nerkami, lekarz może początkowo przepisać mniejszą dawkę leku.

W przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (takich jak problemy dotyczące serca lub oczu bądź związane z krwawieniem) lekarz może zmniejszyć dawkę bądź przerwać lub całkowicie zakończyć leczenie.

Jak stosować lek Braftovi



Instrukcja otwierania blistra:

- nie wypychać kapsułki z blistra.
- oddzielić jedną komórkę blistra, zginając ją i delikatnie rozrywając wzdłuż perforacji.

- ostrożnie zdjąć folię blistra, zaczynając od rogu oznaczonego strzałką.
- delikatnie wyciągnąć kapsułkę.

Kapsułki należy połykać w całości popijając je wodą. Lek Braftovi można przyjmować po posiłku lub między posiłkami.

W przypadku wymiotów

W przypadku wystąpienia wymiotów u pacjenta w dowolnym momencie po przyjęciu leku Braftovi nie należy przyjmować dodatkowej dawki. Należy przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze zgodnie ze schematem stosowania leku.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Braftovi

W przypadku zastosowania większej niż zalecana liczby kapsułek należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką. Mogą wystąpić lub nasilić się działania niepożądane leku Braftovi, takie jak nudności, wymioty, odwodnienie i niewyraźne widzenie.

W miarę możliwości należy pokazać tym osobom niniejszą ulotkę i opakowanie leku.

Pominięcie zastosowania leku Braftovi

W przypadku pominięcia dawki leku Braftovi należy przyjąć ją jak najszybciej. Jeżeli jednak upłynęło już ponad 12 godzin, należy pominąć tą dawkę i przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. Następnie należy kontynuować regularne przyjmowanie kapsułek o zwykłej porze.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Braftovi

Ważne jest, aby stosować lek Braftovi tak długo, jak zaleca to lekarz. Nie należy przerywać stosowania leku, jeśli nie zostanie to zalecone przez lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

Lek Braftovi może powodować ciężkie działania niepożądane. Należy natychmiast poinformować lekarza w przypadku wystąpienia po raz pierwszy lub nasilenia się któregoś z poniższych ciężkich działań niepożądanych (patrz również punkt 2):

Problemy dotyczące serca: lek Braftovi przyjmowany w skojarzeniu z binimetynibem może wpływać na pracę serca (zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory); do objawów należą:

- zawroty głowy, zmęczenie lub uczucie oszołomienia
- duszność
- uczucie silnego, przyspieszonego lub nieregularnego bicia serca
- obrzęk nóg.

Problemy dotyczące oczu: lek Braftovi przyjmowany w skojarzeniu z binimetynibem może powodować ciężkie problemy dotyczące oczu, takie jak wyciek płynu pod siatkówkę oka, prowadzący do odklejenia różnych warstw w oku (odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki). Należy niezwłocznie zadzwonić do lekarza w przypadku wystąpienia wymienionych poniżej objawów zaburzeń oka:

- niewyraźne widzenie, utrata wzroku lub inne zaburzenia widzenia (takie jak barwne plamy w polu widzenia)
- efekt „halo” (widzenie zamazanych konturów przedmiotów)
- ból, obrzęk lub zaczerwienienie oka.

Problemy związane z krwawieniem: lek Braftovi może powodować ciężkie zaburzenia krwotoczne. Należy niezwłocznie powiedzieć o tym lekarzowi w razie wystąpienia nietypowych objawów krwawienia, takich jak:

- bóle głowy, zawroty głowy lub osłabienie
- krew lub zakrzepy krwi w odkrztuszonej płwocinie
- wymioty krwiste lub fusowate (zawierające ciemne cząstki przypominające fusy od kawy)
- czerwone lub czarne stolce przypominające wyglądem smołę
- obecność krwi w moczu
- ból brzucha (żołądka)
- nietypowe krwawienie z pochwy.

Problemy dotyczące mięśni: lek Braftovi przyjmowany w skojarzeniu z binimetynibem może powodować rozpad mięśni (rabdomiolizę), który może prowadzić do uszkodzenia nerek i zgonu; do objawów należą:

- bóle, kurcze, sztywność lub skurcze mięśni
- ciemny kolor moczu.

Inne nowotwory skóry: Leczenie lekiem Braftovi może prowadzić do rozwoju rodzajów raka skóry, takich jak rak płaskonabłonkowy skóry. Zazwyczaj zmiany skórne (patrz również punkt 2) są ograniczone do niewielkiego obszaru i mogą być usuwane chirurgicznie, a leczenie lekiem Braftovi może być kontynuowane bez przerywania. Niektóre osoby przyjmujące lek Braftovi mogą również zauważyć nowe ogniska czerniaka. Te zmiany skórne są zazwyczaj usuwane chirurgicznie, a leczenie lekiem Braftovi może być kontynuowane.

Zespół rozpadu guza: lek Braftovi może spowodować szybki rozpad komórek nowotworowych, co u niektórych pacjentów może prowadzić do zgonu. Objawami zespołu mogą być: nudności, skrócenie oddechu, nieregularna czynność serca, kurcze mięśni, napady drgawek, zmętnienie moczu, zmniejszone wydalanie moczu i zmęczenie.

Inne działania niepożądane

Oprócz wymienionych powyżej ciężkich działań niepożądanych, u osób przyjmujących lek Braftovi mogą wystąpić również inne działania niepożądane.

Działania niepożądane związane z przyjmowaniem leku Braftovi w połączeniu z binimetynibem w leczeniu czerniaka

Bardzo częste (mogą występować częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- zmniejszona liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość)
- uszkodzenie nerwów, które może powodować ból, utratę czucia i (lub) mrowienie w rękach i nogach
- ból głowy
- zawroty głowy
- krwawienie w różnych miejscach organizmu
- wysokie ciśnienie krwi
- problemy ze wzrokiem (zaburzenia widzenia)
- bóle brzucha
- biegunka
- wymioty
- mdłości (nudności)
- zaparcia
- swędzenie
- suchość skóry
- wypadanie lub przerzedzenie włosów (łysienie)
- różne rodzaje wysypki skórnej
- zgrubienie zewnętrznej warstwy skóry
- bóle stawów (artralgia)

- bóle, osłabienie lub kurcze mięśni
- bóle pleców
- bóle kończyn
- gorączka
- obrzęki dłoni lub stóp (obrzęki obwodowe), obrzęki miejscowe
- zmęczenie
- nieprawidłowe wyniki badań krwi oceniających czynność wątroby
- nieprawidłowe wyniki oznaczenia aktywności kinazy kreatynowej we krwi (enzym występujący we krwi, który może wskazywać na zapalenie lub uszkodzenie mięśni).

Częste (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- niektóre rodzaje nowotworów skóry, takie jak brodawczak skóry i rak podstawnokomórkowy
- reakcja alergiczna, która może obejmować obrzęk twarzy i trudności z oddychaniem
- zmiany w odczuwaniu smaków
- stan zapalny oczu (zapalenie błony naczyniowej oka)
- zakrzepy krwi
- zapalenie jelita grubego (zapalenie okrężnicy)
- zaczerwienienie, pierzchnięcie lub pękanie skóry
- stan zapalny podskórnej tkanki tłuszczowej; objawy obejmują bolesne guzki na skórze
- wysypka skórna z płaskimi przebarwieniami lub wypukłą wysypką przypominającą trądzik (trądzikopodobne zapalenie skóry)
- zaczerwienienie i łuszczenie skóry lub powstawanie pęcherzy na skórze dłoni i stóp (erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, inaczej zespół ręka-stopą)
- niewydolność nerek
- nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek (zwiększone stężenie kreatyniny)
- nieprawidłowe wyniki badań krwi oceniających czynność wątroby (aktywność fosfatazy zasadowej we krwi)
- nieprawidłowe wyniki badań krwi oceniających czynność trzustki (aktywność amylazy i lipazy)
- zwiększona wrażliwość skóry na światło słoneczne.

Niezbyt częste (mogą występować nie częściej niż u 1 na 100 osób)

- osłabienie lub paraliż mięśni twarzy
- zapalenie trzustki powodujące silny ból brzucha.

Informacje dotyczące stosowania leku Braftovi w monoterapii w badaniach klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z czerniakiem

W przypadku przyjmowania samego leku Braftovi, podczas gdy inny lek (binimetynib) jest czasowo wstrzymany, zgodnie z zaleceniem lekarza, mogą wystąpić niektóre z wymienionych powyżej działań niepożądanych, chociaż ich częstość występowania może się zmienić (zwiększyć lub zmniejszyć).

Bardzo częste (mogą występować częściej niż u 1 na 10 pacjentów)

- uczucie zmęczenia
- mdłości (nudności)
- wymioty
- zaparcia
- różne rodzaje wysypki skórnej
- zaczerwienienie i łuszczenie skóry lub powstawanie pęcherzy na skórze dłoni i stóp (określane jako erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, inaczej zespół ręka-stopą)
- zgrubienie zewnętrznej warstwy skóry (hiperkeratoza)
- suchość skóry
- swędzenie
- nietypowe wypadanie lub przerzedzenie włosów (łysienie)
- zaczerwienienie, pierzchnięcie lub pękanie skóry
- ściemnienie skóry
- utrata apetytu

- problemy ze snem (bezsenność)
- ból głowy
- uszkodzenie nerwów, które może powodować ból, utratę czucia i (lub) mrowienie w rękach i nogach
- zmiany w odczuwaniu smaków
- bóle stawów (artralgia)
- bóle, kuczenie lub osłabienie mięśni
- bóle kończyn
- bóle kręgosłupa
- gorączka
- niektóre rodzaje niezłośliwych nowotworów skóry, takie jak zmiany melanocytowe i brodawczak skóry
- nieprawidłowe wyniki badań krwi oceniających czynność wątroby.

Częste (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- reakcja alergiczna, która może obejmować obrzęk twarzy i trudności z oddychaniem
- osłabienie lub paraliż mięśni twarzy
- przyspieszone bicie serca
- wysypka skórna z płaskimi przebarwieniami lub wypukłą wysypką przypominającą trądzik (trądzikopodobne zapalenie skóry)
- łuszczenie skóry
- zapalenie stawów
- niewydolność nerek
- nieprawidłowe wyniki badań czynności nerek (zwiększone stężenie kreatyniny)
- zwiększona wrażliwość na światło słoneczne
- nieprawidłowe wyniki badań krwi oceniających czynność trzustki (aktywność lipazy).

Niezbyt częste (mogą występować nie częściej niż u 1 na 100 osób)

- inny rodzaj raka skóry, taki jak rak podstawnokomórkowy
- stan zapalny oczu (zapalenie błony naczyniowej oka)
- zapalenie trzustki powodujące silny ból brzucha
- nieprawidłowe wyniki badań krwi oceniających czynność trzustki (aktywność amylazy).

Działania niepożądane związane z przyjmowaniem leku Braftovi w połączeniu z cetuksymabem w leczeniu raka jelita grubego

Oprócz wyżej wymienionych poważnych działań niepożądanych, u pacjentów przyjmujących lek Braftovi razem z cetuksymabem mogą również wystąpić następujące działania niepożądane.

Bardzo częste (mogą występować częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- nowe znamiona zwane „znamionami melanocytowymi”
- utrata apetytu
- trudności ze snem (bezsenność)
- problemy z nerwami powodujące ból, utratę czucia lub mrowienie dłoni i stóp
- ból głowy
- krwawienie w różnych miejscach ciała
- biegunka
- ból brzucha
- mdłości (nudności)
- wymioty
- zaparcia
- wysypka skórna z płaskim przebarwionym obszarem lub wypukłe guzki przypominające trądzik (trądzikowe zapalenie skóry)
- wysypka skórna różnego typu
- sucha skóra
- swędzenie
- ból stawów i ból mięśni i/lub kości (ból mięśniowo-kostny)
- ból mięśni, osłabienie lub skurcz

- ból kończyn
- ból pleców
- zmęczenie
- gorączka

Częste (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- niektóre rodzaje nowotworów skóry, takie jak brodawczak skóry
- reakcja alergiczna, która może obejmować obrzęk twarzy i trudności w oddychaniu
- zawroty głowy
- zaburzenia smaku
- szybkie bicie serca
- ciemnienie skóry
- zaczerwienienie, złuszczenie się skóry lub pęcherze na dłoniach i stopach (erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa lub zespół ręka-stopą)
- pogrubienie zewnętrznych warstw skóry (hiperkeratoza)
- zaczerwienienie, piechrzenie lub pękanie skóry
- wypadanie lub przerzedzenie włosów (łysienie)
- niewydolność nerek
- nieprawidłowe wyniki badań nerek (podwyższenie stężenia kreatyniny)
- nieprawidłowe wyniki badań krwi dotyczące czynności wątroby

Niezbyt częste (mogą występować nie częściej niż u 1 na 100 osób)

- niektóre rodzaje nowotworów skóry, takie jak rak podstawnokomórkowy
- zapalenie trzustki powodujące silny ból brzucha
- złuszczenie skóry
- nieprawidłowe wyniki badań krwi dotyczące funkcji trzustki (aktywność amylazy, lipazy)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Braftovi

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i blistrze po skrócie „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Braftovi

- Substancją czynną leku jest enkorafenib.
Braftovi 50 mg kapsułki twarde: Każda kapsułka twarda zawiera 50 mg enkorafenibu.
Braftovi 75 mg kapsułki twarde: Każda kapsułka twarda zawiera 75 mg enkorafenibu.
- Pozostałe składniki to:

- zawartość kapsułki - kopowidon (E1208), poloksamer 188, celuloza mikrokrystaliczna (E460i), kwas bursztynowy (E363), krospowidon (E1202), krzemionka koloidalna bezwodna (E551), magnezu stearynian (E470b)
- Otoczka kapsułki - żelatyna (E441), tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czarny (E172)
- Tusz do nadruku - szelak (E904), żelaza tlenek czarny (E172), glikol propylenowy (E1520)

Jak wygląda lek Braftovi i co zawiera opakowanie

Braftovi 50 mg kapsułki twarde

Kapsułka twarda (kapsułka) składa się z pomarańczowego nieprzezroczystego wieczka i cielistego, nieprzezroczystego korpusu, z nadrukiem litery „A” na wieczku i napisem „LGX 50mg” na korpusie. Lek Braftovi 50 mg dostępny jest w opakowaniach po 28x1 kapsułek lub 112x1 kapsułek w blistrze perforowanym podzielonym na dawki pojedyncze. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Braftovi 75 mg kapsułki twarde

Kapsułka twarda (kapsułka) składa się z cielistego nieprzezroczystego wieczka i białego, nieprzezroczystego korpusu, z nadrukiem litery „A” na wieczku i napisem „LGX 75mg” na korpusie. Lek Braftovi 75 mg dostępny jest w opakowaniach po 42x1 kapsułek lub 168x1 kapsułek w blistrze perforowanym podzielonym na dawki pojedyncze. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francja

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<https://www.ema.europa.eu>.

Aneks IV

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących enkorafenibu, wnioski naukowe przyjęte przez komitet CHMP są następujące:

Biorąc pod uwagę dostępne dane dotyczące zespołu rozpadu guza, pochodzące zarówno z badań klinicznych, jak i spontanicznych doniesień, w tym w 3 przypadkach ścisły związek czasowy, a także wobec prawdopodobnego mechanizmu działania, sprawozdawca PRAC uważa, że związek przyczynowy między enkorafenibem a zespołem rozpadu guza jest co najmniej uzasadnioną możliwością. Sprawozdawca PRAC uważa, że druki informacyjne produktów leczniczych zawierających enkorafenib powinny zostać odpowiednio poprawione.

Po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, komitet CHMP zgadza się z ogólnymi wnioskami i uzasadnieniem zalecenia komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących enkorafenibu, komitet CHMP jest zdania, że stosunek korzyści do ryzyka produktu leczniczego zawierającego enkorafenib pozostaje niezmienny, z zastrzeżeniem proponowanych zmian w drukach informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.