

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Braftovi 50 mg tvrdé kapsuly
Braftovi 75 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Braftovi 50 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 50 mg enkorafenibu.

Braftovi 75 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 75 mg enkorafenibu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula).

Braftovi 50 mg tvrdé kapsuly

Nepriehľadné viečko oranžovej farby a nepriehľadné telo svetloružovej farby, s vytlačeným štylizovaným „A“ na viečku a „LGX 50mg“ na tele. Dĺžka kapsuly je približne 22 mm.

Braftovi 75 mg tvrdé kapsuly

Nepriehľadné viečko svetloružovej farby a nepriehľadné telo bielej farby, s vytlačeným štylizovaným „A“ na viečku a „LGX 75mg“ na tele. Dĺžka kapsuly je približne 23 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Enkorafenib je indikovaný:

- v kombinácii s binimetinibom na liečbu dospelých pacientov s neresekovateľným a metastázujúcim melanómom s mutáciou V600 génu BRAF (pozri časti 4.4 a 5.1).
- v kombinácii s cetuximabom na liečbu dospelých pacientov s metastázujúcim kolorektálnym karcinómom (CRC) s mutáciou V600E génu BRAF, ktorí predtým dostávali systémovú liečbu (pozri časti 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu enkorafenibom má začať a dohliadať na ňu lekár, ktorý má skúsenosti s používaním protinádorových liekov.

Dávkovanie

Melanóm

Odporúčaná dávka enkorafenibu je 450 mg (šesť 75 mg kapsúl) jedenkrát denne, ak sa užíva v kombinácii s binimetinibom.

Kolorektálny karcinóm

Odporúčaná dávka enkorafenibu je 300 mg (štyri 75 mg kapsuly) jedenkrát denne, ak sa užíva v kombinácii s cetuximabom.

Úprava dávkovania

Melanóm

Zvládnutie nežiaducich reakcií môže vyžadovať zníženie dávky, dočasné prerušenie alebo ukončenie liečby enkorafenibom (pozri tabuľky č. 1, 3 a 4).

Pre informácie o dávkovaní a odporúčané úpravy dávkovania binimetinibu si pozrite časť 4.2 súhrnu charakteristických vlastností (SPC) lieku s obsahom binimetinibu.

Odporúčania na zníženie dávky pre enkorafenib sú uvedené v tabuľke č. 1.

Tabuľka č. 1: Odporúčané úpravy dávkovania pre enkorafenib, ak sa užíva v kombinácii s binimetinibom pri indikácii melanóm

Hladina dávky	Dávka enkorafenibu, ak sa užíva v kombinácii s binimetinibom
Úvodná dávka	Šesť 75 mg (450 mg) kapsúl jedenkrát denne
1. zníženie dávky	Štyri 75 mg (300 mg) kapsuly jedenkrát denne
2. zníženie dávky	Tri 75 mg (225 mg) kapsuly jedenkrát denne
Následná úprava	K dispozícii sú len obmedzené údaje o znížení dávky na 100 mg jedenkrát denne. Podávanie enkorafenibu sa má natrvalo ukončiť, ak pacient netoleruje dávku 100 mg (dve 50 mg kapsuly) jedenkrát denne.

Podávanie samotného enkorafenibu v dávke 450 mg jedenkrát denne sa neodporúča. Ak sa podávanie binimetinibu dočasne preruší, dávka enkorafenibu sa má znížiť na 300 mg jedenkrát denne počas obdobia prerušenia podávania binimetinibu (pozri časť 4.2 SPC lieku s obsahom binimetinibu), pretože 450 mg dávka samotného enkorafenibu sa dobre netoleruje. Ak sa podávanie binimetinibu ukončí natrvalo, podávanie enkorafenibu sa má ukončiť.

Ak sa podávanie enkorafenibu dočasne preruší (pozri tabuľky č. 3 a 4), podávanie binimetinibu sa má prerušiť. Ak sa podávanie enkorafenibu ukončí natrvalo, aj podávanie binimetinibu sa má ukončiť.

Ak sa objavia toxické účinky súvisiace s liečbou, je potrebné znížiť dávku enkorafenibu a binimetinibu, prerušiť alebo ukončiť ich podávanie. Úprava dávkovania je potrebná len v prípade binimetinibu (nežiaduce reakcie primárne súvisiace s binimetinibom) pri odlúčení pigmentového epitelu sietnice (retinal pigment epithelial detachments, RPED), oklúzii retinálnej žily (retinal vein occlusion, RVO), intersticiálnom ochorení pľúc/pneumonitíde, poruche funkcie srdca, zvýšení hladín kreatínfosfokinázy (creatine phosphokinase, CK) a rabdomyolýze a venóznej tromboembólii (venous thromboembolism, VTE).

Ak sa objaví jeden z týchto toxických účinkov, pozri pokyny pre úpravu dávkovania binimetinibu v časti 4.2 SPC lieku s obsahom binimetinibu.

Kolorektálny karcinóm

Zvládnutie nežiaducich reakcií môže vyžadovať zníženie dávky, dočasné prerušenie alebo ukončenie liečby enkorafenibom (pozri tabuľky č. 2, 3 a 4).

Pre informácie o dávkovaní a odporúčané úpravy dávkovania cetuximabu si pozrite časť 4.2 SPC lieku s obsahom cetuximabu.

Odporúčania na zníženie dávky pre enkorafenib sú uvedené v tabuľke č. 2.

Tabuľka č. 2: Odporúčané úpravy dávkovania pre enkorafenib, ak sa užíva v kombinácii s cetuximabom pri indikácii CRC

Hladina dávky	Dávka enkorafenibu, ak sa užíva v kombinácii s cetuximabom
Úvodná dávka	Štyri 75 mg (300 mg) kapsuly jedenkrát denne
1. zníženie dávky	Tri 75 mg (225 mg) kapsuly jedenkrát denne

2. zníženie dávky	Dve 75 mg (150 mg) kapsuly jedenkrát denne
-------------------	--

Ak sa liečba enkorafenibom natrvalo ukončí, podávanie cetuximabu sa má ukončiť.
Ak sa liečba cetuximabom natrvalo ukončí, podávanie enkorafenibu sa má ukončiť.

Melanóm a kolorektálny karcinóm

Úpravy dávkovania v prípade nežiaducich reakcií sú uvedené nižšie a v tabuľkách č. 3 a 4.

Pre nové primárne kožné malignity: Nevyžadujú sa žiadne úpravy dávkovania pre enkorafenib.

Pre nové primárne malignity s pozitívnou mutáciou RAS v inej ako kožnej oblasti: má sa zväžiť trvalé ukončenie podávania enkorafenibu.

Tabuľka č. 3: Odporúčané úpravy dávkovania pre enkorafenib, ak sa užíva v kombinácii s binimetinibom alebo v kombinácii s cetuximabom pri vybraných nežiaducich reakciách

Závažnosť nežiaducej reakcie ^a	Enkorafenib
<i>Kožné reakcie</i>	
<ul style="list-style-type: none"> 2. stupeň 	Má sa pokračovať v podávaní enkorafenibu. Ak sa vyrážka zhorší alebo sa nezlepší do 2 týždňov liečby, enkorafenib sa má vysadiť až do zlepšenia na 0. až 1. stupeň, a potom sa má znovu začať s podávaním rovnakej dávky.
<ul style="list-style-type: none"> 3. stupeň 	Ak sa vyskytne prvýkrát, enkorafenib sa má vysadiť až do zlepšenia na 0. alebo 1. stupeň a znovu sa má začať s podávaním rovnakej dávky. Ak dôjde k recidíve nežiaducej reakcie 3. stupňa, znovu sa má začať s podávaním zníženej dávky.
<ul style="list-style-type: none"> 4. stupeň 	Podávanie enkorafenibu sa má natrvalo ukončiť.
<i>Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie (palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome, PPES)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> 2. stupeň 	Má sa pokračovať v podávaní enkorafenibu a začať s podpornými opatreniami, ako je topická liečba. Ak napriek podpornej liečbe nedôjde k zlepšeniu do 2 týždňov, dávka enkorafenibu sa má vysadiť až do zlepšenia na 0. až 1. stupeň a znovu sa má začať s liečbou rovnakou alebo zníženou dávkou.
<ul style="list-style-type: none"> 3. stupeň 	Enkorafenib sa má vysadiť a začať s podpornými opatreniami, ako je topická liečba a každý týždeň sa má prehodnocovať stav pacienta. Po zlepšení na 0. až 1. stupeň sa má znovu začať s podávaním rovnakej alebo zníženej dávky enkorafenibu.
<i>Uveitída vrátane iritídy a iridocyklitídy</i>	
<ul style="list-style-type: none"> 1. - 3. stupeň 	Ak uveitída 1. alebo 2. stupňa neodpovedá na špecifickú (napr. topickú) očnú liečbu alebo v prípade uveitídy 3. stupňa, enkorafenib sa má vysadiť a do 2 týždňov sa má zopakovať oftalmologické sledovanie. Ak ide o uveitídu 1. stupňa a dôjde k jej zlepšeniu na 0. stupeň, znovu sa má začať s podávaním rovnakej dávky. Ak ide o uveitídu 2. stupňa alebo 3. stupňa a dôjde k jej zlepšeniu na úroveň 0. alebo 1. stupňa, znovu sa má začať s podávaním zníženej dávky. Ak nedôjde k zlepšeniu do 6 týždňov, má sa zopakovať oftalmologické sledovanie a podávanie enkorafenibu sa má natrvalo ukončiť.

Závažnosť nežiaducej reakcie^a	Enkorafenib
<ul style="list-style-type: none"> 4. stupeň 	Podávanie enkorafenibu sa má natrvalo ukončiť a má sa pokračovať v oftalmologickom sledovaní.
<i>Predĺženie intervalu QTc</i>	
<ul style="list-style-type: none"> QTcF > 500 msec a zmena $o \leq 60$ msec z hodnoty pred liečbou 	Enkorafenib sa má vysadiť (pozri sledovanie v časti 4.4). Znovu sa má začať s podávaním zníženej dávky enkorafenibu, ak je QTcF ≤ 500 msec. Podávanie enkorafenibu sa má ukončiť, ak dôjde k viac ako jednej recidíve.
<ul style="list-style-type: none"> QTcF > 500 msec a zvýšenie $o > 60$ msec z hodnôt pred liečbou 	Podávanie enkorafenibu sa má natrvalo ukončiť (pozri sledovanie v časti 4.4).
<i>Abnormálne výsledky laboratórnych vyšetrení pečene</i>	
<ul style="list-style-type: none"> 2. stupeň (aspartátaminotransferáza (AST) alebo alanínaminotransferáza (ALT) > 3x – ≤ 5x hornej hranice referenčného rozmedzia (upper limit of normal, ULN)) 	Má sa pokračovať v podávaní enkorafenibu. Ak nedôjde k zlepšeniu do 4 týždňov, má sa vysadiť enkorafenib až do zlepšenia na 0. alebo 1. stupeň alebo na hladiny pred liečbou/východiskových hladín, a potom sa má znovu začať s podávaním rovnakej dávky.
<ul style="list-style-type: none"> Prvý výskyt 3. stupňa (AST alebo ALT > 5x ULN a bilirubín v krvi > 2x ULN) 	Enkorafenib sa má vysadiť až na obdobie 4 týždňov. <ul style="list-style-type: none"> Ak dôjde k zlepšeniu na 0. alebo 1. stupeň alebo na východiskové hladiny, znovu sa má začať s podávaním zníženej dávky. Ak nedôjde k zlepšeniu, podávanie enkorafenibu sa má natrvalo ukončiť.
<ul style="list-style-type: none"> Prvý výskyt 4. stupňa (AST alebo ALT > 20 ULN) 	Enkorafenib sa má vysadiť až na obdobie 4 týždňov <ul style="list-style-type: none"> Ak dôjde k zlepšeniu na 0. alebo 1. stupeň alebo na východiskové hladiny, znovu sa má začať s podávaním zníženej dávky. Ak nedôjde k zlepšeniu, podávanie enkorafenibu sa má natrvalo ukončiť. <p>Alebo podávanie enkorafenibu sa má natrvalo ukončiť.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Recidíva 3. stupňa (AST alebo ALT > 5x ULN a bilirubín v krvi > 2x ULN) 	Má sa zväziť trvalé ukončenie podávania enkorafenibu.
<ul style="list-style-type: none"> Recidíva 4. stupňa (AST alebo ALT > 20 ULN) 	Podávanie enkorafenibu sa má natrvalo ukončiť.

^a Všeobecné kritériá pre terminológiu nežiaducich účinkov Národného onkologického inštitútu, verzia 4.03 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE)

Tabuľka č. 4: Odporúčané úpravy dávkovania pre enkorafenib, ak sa užíva v kombinácii s binimetinibom alebo v kombinácii s cetuximabom pri iných nežiaducich reakciách

Závažnosť nežiaducej reakcie	Enkorafenib
<ul style="list-style-type: none"> • Recidíva alebo nežiaduce reakcie 2. stupňa, ktoré pacient netoleruje • Prvý výskyt nežiaducich reakcií 3. stupňa 	<p>Enkorafenib sa má vysadiť až na obdobie 4 týždňov.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ak dôjde k zlepšeniu na 0. alebo 1. stupeň alebo na východiskové hladiny, znovu sa má začať s podávaním zníženej dávky. • Ak nedôjde k zlepšeniu, podávanie enkorafenibu sa má natrvalo ukončiť.
<ul style="list-style-type: none"> • Prvý výskyt akejkoľvek nežiaducej reakcie 4. stupňa 	<p>Enkorafenib sa má vysadiť až na obdobie 4 týždňov</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ak dôjde k zlepšeniu na 0. alebo 1. stupeň alebo na východiskové hladiny, znovu sa má začať s podávaním zníženej dávky. • Ak nedôjde k zlepšeniu, podávanie enkorafenibu sa má natrvalo ukončiť. <p>Alebo podávanie enkorafenibu sa má natrvalo ukončiť.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Recidíva nežiaducej reakcie 3. stupňa 	Má sa zvážiť trvalé ukončenie podávania enkorafenibu.
<ul style="list-style-type: none"> • Recidíva nežiaducej reakcie 4. stupňa 	Podávanie enkorafenibu sa má natrvalo ukončiť.

Dĺžka trvania liečby

Liečba má pokračovať dovtedy, kým je pre pacienta prínosom alebo kým sa neobjavia neprijateľné toxické účinky.

Vynechanie dávky

Ak dôjde k vynechaniu dávky enkorafenibu, pacient má užiť vynechanú dávku len vtedy, ak do užitia ďalšej naplánovanej dávky zostáva viac ako 12 hodín.

Vracanie

Ak dôjde po podaní enkorafenibu k vracaniu, pacient nemá užívať dodatočnú dávku, ale má užiť ďalšiu dávku v naplánovanom čase.

Osobitné populácie

Starší pacienti

U pacientov vo veku 65 rokov a starších nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až závažnou poruchou funkcie pečene môže dôjsť k zvýšenej expozícii enkorafenibu (pozri časť 5.2).

Pacientom s miernou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha) sa má s opatrnosťou podávať dávka enkorafenibu 300 mg jedenkrát denne.

Pacientom so stredne závažnou (trieda B podľa Childa-Pugha) alebo závažnou poruchou funkcie pečene (trieda C podľa Childa-Pugha) nie je možné stanoviť žiadne odporúčanie týkajúce sa dávkovania.

Porucha funkcie obličiek

Podľa populačnej farmakokinetickej (FK) analýzy nie je potrebná žiadna úprava dávky u pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek. Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje s enkorafenibom u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek. Preto nie je možné presne stanoviť potenciálnu potrebu úpravy dávkovania. Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek majú enkorafenib užívať s opatrnosťou (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť enkorafenibu u detí a dospelých neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Liek Braftovi je určený na perorálne použitie. Kapsuly sa majú prehltnúť vcelku a zapiť vodou. Môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla. Je potrebné sa vyhnúť súbežnému podávaniu enkorafenibu s grapefruitovou šťavou (pozri časti 4.4 a 4.5).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Enkorafenib sa má podávať v kombinácii s binimetinibom (u pacientov s neresekovateľným alebo metastázujúcim melanómom s mutáciou V600 génu BRAF) alebo v kombinácii s cetuximabom (u pacientov s metastázujúcim kolorektálnym karcinómom s mutáciou V600E génu BRAF). Ďalšie informácie o upozorneniach a opatreniach týkajúcich sa liečby binimetinibom alebo cetuximabom, pozri časť 4.4 v SPC lieku s obsahom binimetinibu alebo cetuximabu.

Testovanie na prítomnosť mutácie génu BRAF

Pred začatím liečby enkorafenibom sa musí u pacientov potvrdiť neresekovateľný alebo metastázujúci melanóm s mutáciou V600 génu BRAF alebo metastázujúci kolorektálny karcinóm s mutáciou V600E génu BRAF pomocou validovaného testu. Účinnosť a bezpečnosť enkorafenibu boli stanovené len u pacientov s melanómami vykazujúcimi mutácie V600E a V600K génu BRAF alebo kolorektálnymi karcinómami vykazujúcimi mutácie V600E génu BRAF. Enkorafenib nemajú užívať pacienti s malígnym melanómom s divokým typom génu BRAF alebo kolorektálnym karcinómom s divokým typom génu BRAF.

Enkorafenib v kombinácii s binimetinibom u pacientov s progresiou po liečbe inhibítorom BRAF

K dispozícii sú len obmedzené údaje o použití kombinácie enkorafenibu s binimetinibom u pacientov, u ktorých došlo k progresii po predchádzajúcej liečbe inhibítorom BRAF podávanej na liečbu neresekovateľného alebo metastázujúceho melanómu s mutáciou V600 génu BRAF. Tieto údaje preukazujú, že účinnosť kombinácie bude u týchto pacientov nižšia.

Enkorafenib v kombinácii s binimetinibom u pacientov s metastázami v mozgu

K dispozícii sú len obmedzené údaje týkajúce sa bezpečnosti kombinácie enkorafenibu a binimetinibu u pacientov s melanómom s mutáciou V600 génu BRAF, ktorý metastázoval do mozgu (pozri časť 5.1).

Dysfunkcia ľavej komory (left ventricular dysfunction, LVD)

Pri užívaní enkorafenibu v kombinácii s binimetinibom sa hlásila LVD definovaná ako symptomatické alebo asymptomatické zníženie ejekčnej frakcie. Odporúča sa, aby sa ejekčná frakcia ľavej komory (left ventricular ejection fraction, LVEF) posúdila pomocou echokardiogramu alebo rádionuklidovej ventrikulografie (multi-gated acquisition scan, MUGA scan) pred začatím podávania enkorafenibu a binimetinibu, jeden mesiac po začatí podávania a následne v priebehu liečby približne v 3-mesačných intervaloch alebo častejšie podľa klinickej indikácie. Ak sa počas liečby objaví LVD, pozri časť 4.2 v SPC lieku s obsahom binimetinibu.

Bezpečnosť enkorafenibu v kombinácii s binimetinibom nebola stanovená u pacientov s východiskovou hodnotou LVEF, ktorá je buď nižšia ako 50 % alebo nižšia ako bežná spodná hranica

referenčného rozmedzia. Preto sa má binimetinib u týchto pacientov užívať s opatnosťou a v prípade akejkolvek symptomatickej dysfunkcie ľavej komory, zníženia 3. - 4. stupňa LVEF alebo absolútneho zníženia LVEF z východiskovej hodnoty o $\geq 10\%$, sa má podávanie binimetinibu a enkorafenibu ukončiť a LVEF sa má posúdiť každé 2 týždne, kým sa hodnoty neupravia.

Krvácanie

Pri užívaní enkorafenibu sa môže objaviť krvácanie, vrátane závažných príhod krvácania (pozri časť 4.8). Riziko krvácania sa môže zvýšiť pri súbežnom užívaní antikoagulancií a antiagregancií. Výskyt príhod krvácania $\geq 3.$ stupňa sa dá zvládnuť vysadením dávky alebo ukončením liečby (pozri tabuľku č. 4 v časti 4.2), podľa klinickej indikácie.

Toxické účinky na zrak

Pri podávaní enkorafenibu sa môžu objaviť toxické účinky na zrak vrátane uveitídy, iritídy a iridocyklitídy. U pacientov liečených enkorafenibom v kombinácii s binimetinibom bol tiež hlásený RPED (pozri časť 4.8).

U pacientov je potrebné pri každej kontrole zhodnotiť výskyt príznakov novovzniknutých porúch zraku alebo zhoršenie porúch zraku. Ak sa identifikujú novovzniknuté poruchy zraku alebo zhoršenie porúch zraku vrátane zníženého centrálného videnia, rozmazaného videnia alebo straty zraku, odporúča sa okamžité oftalmologické vyšetrenie.

Ak sa počas liečby objaví uveitída vrátane iridocyklitídy a iritídy, pozri časť 4.2.

Ak sa u pacienta počas liečby vyskytne RPED alebo RVO, pozri pokyny v časti 4.2 SPC lieku s obsahom binimetinibu (časti 4.2).

Predĺženie intervalu QT

U pacientov liečených inhibítormi BRAF sa pozorovalo predĺženie intervalu QT. Podrobná QT štúdia na hodnotenie potenciálu enkorafenibu vyvolať predĺženie intervalu QT sa nevykonala.

Vo všeobecnosti výsledky užívania samotného enkorafenibu naznačujú, že enkorafenib má potenciál mierne zvýšiť srdcovú frekvenciu. Výsledky zo združených štúdií kombinácie enkorafenibu a binimetinibu v odporúčaných dávkach a štúdia so samotným enkorafenibom naznačujú, že enkorafenib má potenciál mierne predlžovať interval QTc (pozri časť 5.1).

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje, na základe ktorých by sa vylúčilo predĺženie intervalu QT závislé od klinicky významnej expozície.

Kvôli možnému riziku predĺženia intervalu QT sa odporúča, aby sa pred začiatkom liečby a počas liečby upravili zmeny v sérových hladinách elektrolytov, vrátane horčíka a draslíka a skontrolovali rizikové faktory pre predĺženie intervalu QT (napr. kongestívne zlyhanie srdca, bradyarytmia). Odporúča sa vyhodnotiť elektrokardiogram (EKG) pred začatím podávania enkorafenibu, jeden mesiac po začatí podávania a následne v priebehu liečby približne v 3-mesačných intervaloch alebo častejšie podľa klinickej indikácie. Výskyt predĺženia intervalu QTc sa dá zvládnuť znížením dávky, prerušením alebo ukončením liečby s úpravou zmenených hladín elektrolytov a kontrolou rizikových faktorov (pozri časť 4.2).

Nové primárne malignity

U pacientov liečených inhibítormi BRAF boli pozorované nové primárne malignity, kožné malignity a malignity v inej ako kožnej oblasti, ktoré sa môžu objaviť pri podávaní enkorafenibu (pozri časť 4.8).

Kožné malignity

U pacientov liečených inhibítormi BRAF vrátane enkorafenibu bol pozorovaný výskyt kožných malignít, ako je skvamocelulárny karcinóm kože (cutaneous squamous cell carcinoma, cuSCC) vrátane keratoakantómu.

U pacientov liečených inhibítormi BRAF vrátane enkorafenibu sa pozoroval výskyt nového primárneho melanómu (pozri časť 4.8).

Dermatologické vyšetrenia sa majú vykonať pred začatím liečby enkorafenibom, každé 2 mesiace v priebehu liečby a počas obdobia 6 mesiacov po ukončení liečby. Podozrivé kožné lézie sa majú riešiť dermatologickým odstránením a dermatopatologicky vyšetriť. Pacientov je potrebné poučiť, aby ihneď informovali svojich lekárov, ak sa objavia nové kožné lézie. Liečba enkorafenibom má pokračovať bez akejkoľvek úpravy dávky.

Malignity v inej ako kožnej oblasti

Na základe mechanizmu účinku môže enkorafenib podporovať vznik malignít spojených s aktiváciou RAS prostredníctvom mutácie alebo iných mechanizmov. Pacienti užívajúci enkorafenib sa majú podrobiť vyšetreniu hlavy a krku, CT vyšetreniu hrudníka/brucha, vyšetreniu v análnej a panvovej oblasti (u žien) a vyšetreniu kompletného krvného obrazu pred začatím, počas a na konci liečby, podľa klinického posúdenia. Ak sa u pacientov objavia malignity v inej ako kožnej oblasti s pozitívnou mutáciou RAS, má sa zvážiť trvalé ukončenie liečby enkorafenibom. Pred podaním enkorafenibu pacientom s predchádzajúcim alebo súčasným nádorom spojeným s mutáciou RAS sa majú starostlivo zvážiť prínosy a riziká.

Syndróm z rozpadu nádoru (tumour lysis syndrome, TLS)

Výskyt TLS, ktorý môže byť smrteľný, bol spojený s užívaním enkorafenibu spolu s binimetinibom (pozri časť 4.8). Rizikové faktory pre TLS zahŕňajú vysokú nádorovú záťaž, už existujúcu chronickú renálnu insuficienciu, oligúriu, dehydratáciu, hypotenziu a kyslý moč. Títo pacienti majú byť starostlivo sledovaní a promptne liečení podľa klinickej indikácie a má sa zvážiť profylaktická hydratácia.

Abnormálne výsledky laboratórných vyšetrení pečene

Pri podávaní enkorafenibu sa pozorovali abnormálne výsledky laboratórných vyšetrení pečene vrátane zvýšených hladín AST a ALT (pozri časť 4.8). Pred začatím podávania enkorafenibu sa majú skontrolovať hodnoty laboratórných vyšetrení pečene a majú sa sledovať najmenej každý mesiac počas prvých 6 mesiacov liečby a následne podľa klinickej indikácie. Abnormálne výsledky laboratórných vyšetrení pečene sa dajú zvládnuť prerušením liečby, znížením dávky alebo ukončením liečby (pozri časť 4.2).

Poruchy funkcie pečene

U pacientov s miernou až závažnou poruchou funkcie pečene môže dôjsť k zvýšenej expozícii enkorafenibu presahujúcej rozsah variability expozície medzi jedincami, pretože enkorafenib sa primárne metabolizuje a eliminuje prostredníctvom pečene (pozri časť 5.2).

Kvôli nedostatku klinických údajov sa užívanie enkorafenibu u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene neodporúča.

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene sa majú s opatnosťou podávať dávky enkorafenibu 300 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.2).

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene sa počas liečby odporúča starostlivé sledovanie toxických účinkov súvisiacich s enkorafenibom vrátane klinického vyšetrenia a vyšetrenia funkcie pečene, so stanovením EKG podľa klinického posúdenia.

Poruchy funkcie obličiek

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek nie sú k dispozícii žiadne údaje (pozri časti 4.2 a 5.2).

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa má enkorafenib užívať s opatnosťou. Zvýšenie hladiny kreatinínu sa často hlásilo pri užívaní samotného enkorafenibu alebo v kombinácii s binimetinibom alebo cetuximabom. Pozorované prípady zlyhania obličiek vrátane akútneho poškodenia obličiek a poruchy funkcie obličiek sa zvyčajne spájali s vracaním a dehydratáciou. Medzi ďalšie faktory, ktoré prispeli ku vzniku tohto stavu, patrili diabetes a hypertenzia. Krvná hladina kreatinínu sa má sledovať podľa klinickej indikácie a zvýšenie hladiny kreatinínu sa dá

zvládnuť úpravou dávkovania alebo ukončením liečby (pozri tabuľku č. 4 v časti 4.2). Počas liečby sa má u pacientov zabezpečiť dostatočný príjem tekutín.

Účinky iných liečiv na enkorafenib.

Počas liečby enkorafenibom je potrebné predísť súbežnému užívaniu silných inhibítorov CYP3A. Ak je súbežné užívanie so silným inhibítorom CYP3A nevyhnutné, pacientov je potrebné starostlivo sledovať pre bezpečnosť (pozri časť 4.5).

Opatrnosť sa vyžaduje pri súbežnom užívaní stredne silného inhibítora CYP3A s enkorafenibom.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky iných liečiv na enkorafenib

Enkorafenib je primárne metabolizovaný prostredníctvom CYP3A4.

Inhibítory CYP3A4

Súbežné užívanie stredne silných (diltiazem) a silných (posakonazol) inhibítorov CYP3A4 s jednorazovými dávkami enkorafenibu u zdravých dobrovoľníkov viedlo k 2-násobnému zvýšeniu hodnoty plochy pod krivkou koncentrácie a času (AUC) pri stredne silných inhibítoroch CYP3A a 3-násobnému zvýšeniu hodnoty plochy pod krivkou koncentrácie a času (AUC) pri silných inhibítoroch CYP3A4 a k 44,6 % zvýšeniu maximálnej koncentrácie enkorafenibu (C_{max}) pri stredne silných inhibítoroch CYP3A4 a k 68,3 % zvýšeniu maximálnej koncentrácie enkorafenibu (C_{max}) pri silných inhibítoroch CYP3A4.

Predpovede založené na modeloch naznačujú, že účinok posakonazolu po opakovanom podávaní môže byť podobný s ohľadom na AUC (3-násobné zvýšenie) a mierne silnejší s ohľadom na C_{max} (2,7-násobné zvýšenie). Predpovede založené na modeloch v prípade ketokonazolu svedčia o približne 5-násobnom zvýšení hodnoty AUC enkorafenibu, 3-násobnom zvýšení C_{max} enkorafenibu po podaní 450 mg enkorafenibu denne a 4-násobnom zvýšení C_{max} enkorafenibu po podaní 300 mg enkorafenibu denne.

Preto je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu enkorafenibu so silnými inhibítormi CYP3A4 (z dôvodu zvýšenej expozície enkorafenibu a potenciálneho nárastu toxických účinkov, pozri časť 5.2). Medzi silné inhibítory CYP3A4 patria (nejedná sa však výhradne o tieto) ritonavir, itrakonazol, klaritromycín, telitromycín, posakonazol a grapefruitová šťava. Ak nie je možné vyhnúť sa súbežnému užívaniu so silným inhibítorom CYP3A, pacientov je potrebné starostlivo sledovať pre bezpečnosť. Stredne silné inhibítory CYP3A4 sa majú súbežne podávať s opatrnosťou. Medzi stredne silné inhibítory CYP3A4 patria (nejedná sa však výhradne o tieto) amiodarón, erytromycín, flukonazol, diltiazem, amprenavir a imatinib. Ak sa enkorafenib súbežne užíva so stredne silným inhibítorom CYP3A, pacientov je potrebné starostlivo sledovať pre bezpečnosť.

Induktory CYP3A4

Súbežné užívanie enkorafenibu so silnými induktormi CYP3A4 sa v klinickej štúdii nehodnotilo. Zníženie expozície enkorafenibu je však pravdepodobné a môže ohroziť účinnosť enkorafenibu. Medzi silné induktory CYP3A4 patria (nejedná sa však výhradne o tieto) karbamazepín, rifampicín, fenytoín a *Hypericum perforatum* (ľubovník bodkovaný). Má sa zvážiť užívanie alternatívnych liečiv, ktoré nemajú žiadny alebo mierny potenciál indukovať enzým CYP3A.

Účinky enkorafenibu na iné liečivá

Substráty CYP

Enkorafenib je silný induktor CYP3A4. Súbežné užívanie s liečivami, ktoré sú substrátmi CYP3A4 (napr. hormonálna antikoncepcia), môže viesť k strate účinnosti týchto liečiv. Ak sa nemožno vyhnúť súbežnému podávaniu substrátov CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom, upravte dávku týchto substrátov v súlade s ich schváleným SPC..

Enkorafenib je inhibítor UGT1A1. Pri súbežnom podávaní liečiv, ktoré sú substrátmi UGT1A1 (napr. raltegravir, atorvastatín, dolutegravir), môže dôjsť k ich zvýšenej expozícii, a preto sa majú podávať s opatrnosťou.

Účinok enkorafenibu na binimetinib

Hoci je enkorafenib relatívne silný reverzibilný inhibítor UGT1A1, pri súbežnom užívaní binimetinibu s enkorafenibom sa klinicky nepozorovali žiadne rozdiely v expozícii binimetinibu.

Substráty transportných bielkovín

Enkorafenib je *in vivo* inhibítorom OATP1B1, OATP1B3 a/alebo BCRP. Súbežné podávanie enkorafenibu so substrátmi OATP1B1, OATP1B3 alebo BCRP (ako je napríklad rosuvastatín, atorvastatín, metotrexát) môže spôsobiť zvýšenie koncentrácií (pozri časť 5.2).

Enkorafenib potenciálne inhibuje *in vitro* množstvo iných transportérov. Pri liečivách, ktoré sú substrátmi renálnych transportérov OAT1, OAT3, OCT2 (ako je furosemid, penicilín) alebo liečivá, ktoré sú substrátmi transportérov OCT1 v pečeni (ako je bosentan) alebo substrátmi P-glykoproteínu (napr. posakonazol), môže tiež dôjsť k ich zvýšenej expozícii.

Preto je pri súbežnom podávaní týchto liečiv, substrátov transportných bielkovín, potrebná opatrnosť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u žien

Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby enkorafenibom a minimálne počas 1 mesiaca po podaní poslednej dávky používať účinnú antikoncepciu. Enkorafenib môže znižovať účinnosť hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.5). Preto sa ženám užívajúcim hormonálnu antikoncepciu odporúča, aby počas liečby enkorafenibom a minimálne počas 1 mesiaca po podaní poslednej dávky, používali ďalšiu alebo alternatívnu metódu, ako je bariérová metóda (napr. prezervatív).

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o užívaní enkorafenibu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Enkorafenib sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu. Ak sa enkorafenib užíva počas gravidity alebo ak pacientka otehotnie počas užívania enkorafenibu, pacientku je potrebné informovať o potenciálnom riziku pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa enkorafenib alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat sa nedá vylúčiť. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť liečbu enkorafenibom, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre matku.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinkoch enkorafenibu na fertilitu u ľudí. Na základe zistení u zvierat môže užívanie enkorafenibu ovplyvniť fertilitu mužov s reprodukčným potenciálom (pozri časť 5.3). Keďže klinický význam tohto zistenia nie je známy, pacientov mužského pohlavia je potrebné informovať o potenciálnom riziku poškodenia spermatogenézy.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Enkorafenib má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Počas klinických štúdií sa u niektorých pacientov liečených enkorafenibom hlásili poruchy zraku. Pacientov je potrebné poučiť, aby nevedli vozidlá a neobsluhovali stroje, ak sa u nich objavia poruchy zraku alebo akékoľvek iné nežiaduce reakcie, ktoré môžu ovplyvniť ich schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časti 4.4 a 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Bezpečnosť enkorafenibu (450 mg perorálne jedenkrát denne) v kombinácii s binimetinibom (perorálna dávka 45 mg dvakrát denne) sa hodnotila u 274 pacientov s neresekovateľným alebo metastázujúcim melanómom s mutáciou V600 génu BRAF (ďalej sa uvádza ako združená populácia Combo 450) na základe dvoch štúdií fázy II (CMEK162X2110 a CLGX818X2109) a jednej štúdie fázy III (1. časť štúdie CMEK162B2301).

U pacientov s neresekovateľným alebo metastázujúcim melanómom užívajúcich odporúčanú dávku (n = 274) boli najčastejšími nežiaducimi reakciami ($\geq 25\%$), ktoré sa objavili počas liečby enkorafenibom podávaným súbežne s binimetinibom, únava, nauzea, hnačka, vracanie, odlúčenie sietnice, bolesť brucha, artralgia, zvýšené krvné hladiny CK a myalgia.

Bezpečnosť enkorafenibu (perorálna dávka 300 mg jedenkrát denne) v kombinácii s binimetinibom (perorálna dávka 45 mg dvakrát denne) sa hodnotila u 257 pacientov s neresekovateľným alebo metastázujúcim melanómom s mutáciou V600 génu BRAF (ďalej sa uvádza ako populácia Combo 300) na základe štúdie fázy III (2. časť štúdie CMEK162B2301). Najčastejšími nežiaducimi reakciami ($\geq 25\%$), ktoré sa objavili u pacientov liečených 300 mg enkorafenibu podávaným s binimetinibom, boli únava, nauzea a hnačka.

Profil bezpečnosti samotného enkorafenibu (perorálna dávka 300 mg jedenkrát denne) je založený na údajoch od 217 pacientov s neresekovateľným alebo metastázujúcim melanómom s mutáciou V600 génu BRAF (ďalej sa uvádza ako združená populácia s enkorafenibom v dávke 300 mg). Najčastejšími nežiaducimi reakciami ($\geq 25\%$), ktoré sa hlásili pri užívaní enkorafenibu 300, boli hyperkeratóza, alopecia, PPES, únava, vyrážka, artralgia, suchá pokožka, nauzea, myalgia, bolesť hlavy, vracanie a pruritus.

Bezpečnosť enkorafenibu (perorálna dávka 300 mg jedenkrát denne) v kombinácii s cetuximabom (dávkovanie ako je uvedené v SPC) sa hodnotila u 216 pacientov s metastázujúcim kolorektálnym karcinómom s mutáciou V600E génu BRAF na základe štúdie fázy III ARRAY-818-302. Najčastejšími nežiaducimi reakciami ($\geq 25\%$), ktoré sa hlásili v tejto populácii boli únava, nauzea, hnačka, akneiformná dermatitída, bolesť brucha, artralgia/muskuloskeletárna bolesť, znížená chuť do jedla, vyrážka a vracanie.

U pacientov liečených enkorafenibom v dávke 300 mg v kombinácii s cetuximabom bola miera ukončenia podávania všetkých skúmaných liečiv z dôvodu akejkoľvek nežiaducej reakcie 1,9 %.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nižšie sú uvedené nežiaduce reakcie zoradené podľa triedy orgánových systémov podľa MedDRA a nasledujúcej konvencie výskytu: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci každej skupiny frekvencie výskytu sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka č. 5: Nežiaduce reakcie

Frekvencia	enkorafenib v monoterapii 300 mg (n = 217)	enkorafenib 450 mg v kombinácii s binimetinibom (n = 274)	enkorafenib 300 mg v kombinácii s cetuximabom (n = 216)
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)			
Veľmi časté	kožný papilóm* melanocytický névus		melanocytický névus

Frekvencia	enkorafenib v monoterapii 300 mg (n = 217)	enkorafenib 450 mg v kombinácii s binimetinibom (n = 274)	enkorafenib 300 mg v kombinácii s cetuximabom (n = 216)
Časté	cuSCC ^a nový primárny melanóm*	cuSCC ^a bazalocelulárny karcinóm* kožný papilóm*	cuSCC ^a kožný papilóm* nový primárny melanóm*
Menej časté	bazocelulárny karcinóm		bazocelulárny karcinóm
Poruchy krvi a lymfatického systému			
Veľmi časté		anémia	
Poruchy imunitného systému			
Časté	precitlivenosť ^b	precitlivenosť ^b	precitlivenosť ^b
Poruchy metabolizmu a výživy			
Veľmi časté	znížená chuť do jedla		znížená chuť do jedla
Neznáme		syndróm z rozpadu nádoru	
Psychické poruchy			
Veľmi časté	insomnia		insomnia
Poruchy nervového systému			
Veľmi časté	bolesť hlavy* periférna neuropatia* dysgeúzia*	periférna neuropatia* závrat* bolesť hlavy*	periférna neuropatia* bolesť hlavy*
Časté	faciálna paréza ^c	dysgeúzia*	závraty* dysgeúzia
Menej časté		faciálna paréza ^c	
Poruchy oka			
Veľmi časté		poruchy zraku* RPED*	
Časté		uveitída*	
Menej časté	uveitída*		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			
Časté	supraventrikulárna tachykardia ^d	LVD ^h	supraventrikulárna tachykardia ^d
Poruchy ciev			
Veľmi časté		krvácanie ⁱ hypertenzia*	krvácanie ⁱ
Časté		VTE ^j	
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Veľmi časté	nauzea vracanie* zápcha	nauzea vracanie* zápcha bolesť brucha* hnačka*	nauzea vracanie zápcha bolesť brucha* hnačka*
Časté		kolitída ^k	
Menej časté	pankreatitída*	pankreatitída*	pankreatitída*

Frekvencia	enkorafenib v monoterapii 300 mg (n = 217)	enkorafenib 450 mg v kombinácii s binimetinibom (n = 274)	enkorafenib 300 mg v kombinácii s cetuximabom (n = 216)
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
Veľmi časté	PPES hyperkeratóza* vyrážka* suchá pokožka* pruritus* alopécia* erytém ^c hyperpigmentácia kože*	hyperkeratóza* vyrážka* suchá pokožka* pruritus* alopécia*	akneiformná dermatitída* vyrážka* suchá pokožka* pruritus*
Časté	akneiformná dermatitída* exfoliácia kože ^f fotosenzitivita*	akneiformná dermatitída* PPES erytém* panikulitída* fotosenzitivita*	hyperpigmentácia kože PPES hyperkeratóza* alopécia erytém ^c
Menej časté			exfoliácia kože ^f
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			
Veľmi časté	artralgia* myalgia ^g bolesť v končatinách bolesť chrbta	artralgia* poruchy svalov/myalgia ^l bolesť v končatinách bolesť chrbta	artralgia/muskuloskeletárna bolesť** myopatia/poruchy svalov* bolesť v končatinách bolesť chrbta
Časté	artritída*		
Menej časté		rabdomyolýza	
Poruchy obličiek a močových ciest			
Časté	zlyhanie obličiek*	zlyhanie obličiek*	zlyhanie obličiek*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania			
Veľmi časté	únava* pyrexia*	únava* pyrexia* periférny edém ^m	únava* pyrexia*
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			
Veľmi časté	zvýšenie hladiny gamaglutamyl- transferázy (GGT)*	zvýšenie krvnej hladiny kreatínfosfokinázy zvýšenie hladiny gamaglutamyl- transferázy (GGT)* zvýšenie hladiny transaminázy*	
Časté	zvýšenie hladiny transaminázy* zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi* zvýšenie hladiny lipázy	zvýšenie krvnej hladiny alkalickej fosfatázy zvýšenie krvnej hladiny kreatinínu* zvýšenie hladiny amylázy zvýšenie hladiny lipázy	zvýšenie krvnej hladiny kreatinínu* zvýšenie hladiny transaminázy*

Frekvencia	enkorafenib v monoterapii 300 mg (n = 217)	enkorafenib 450 mg v kombinácii s binimetinibom (n = 274)	enkorafenib 300 mg v kombinácii s cetuximabom (n = 216)
Menej časté	zvýšenie hladiny amylázy		zvýšenie hladiny amylázy zvýšenie hladiny lipázy

* zložené výrazy, ktoré zahŕňajú viac ako jeden preferovaný termín

^a zahŕňa, ale netýka sa len keratoakantómu a skvamózneho bunkového karcinómu

^b zahŕňa, ale netýka sa len angioedému, precitlivenosti na liečivo, precitlivenosti, hypersenzitívnej vaskulitídy, urtikárie a anafylaktickej reakcie

^c zahŕňa ochorenie faciálneho nervu, faciálnu paralýzu, faciálnu parézu

^d zahŕňa, ale netýka sa len extrasystoly a sínusovej tachykardie

^e zahŕňa erytém, generalizovaný erytém, plantárny erytém

^f zahŕňa exfoliatívnu dermatitídu, exfoliaciu kože, exfoliatívnu vyrážku

^g zahŕňa myalgiiu, svalovú únavu, svalové zranenie, kŕč svalstva, svalovú slabosť

^h zahŕňa dysfunkciu ľavej komory, zníženie ejekčnej frakcie, zlyhanie srdca a abnormálne hodnoty ejekčnej frakcie

ⁱ zahŕňa krvácanie na rôznych miestach vrátane krvácania do mozgu

^j zahŕňa, ale netýka sa len pľúcnej embólie, hlbokoj žilovej trombózy, embólie, tromboflebitídy, povrchovej tromboflebitídy a trombózy

^k zahŕňa kolitídu, ulceróznou kolitídu, enterokolitídu a proktitídu

^l zahŕňa myalgiiu, svalovú slabosť, kŕč svalstva, svalové zranenie, myopatiu, myozitídu

^m zahŕňa, ale netýka sa len zadržiavania tekutín, periférneho edému a lokalizovaného edému

Pri užívaní 300 mg dávky enkorafenibu jedenkrát denne v kombinácii s 45 mg binimetinibu dvakrát denne (Combo 300) v 2. časti štúdie CMEK162B2301 bola kategória frekvencie nasledujúcich nežiaducich účinkov nižšia v porovnaní so združenou populáciou Combo 450: anémia, periférna neuropatia, krvácanie, hypertenzia, pruritus (časté) a kolitída, zvýšená hladina amylázy a lipázy (menej časté).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Kožné malignity

Skvamózny bunkový karcinóm kože

Melanóm

V združenej populácii Combo 450 bol pozorovaný cuSCC vrátane keratoakantómu u 3,3 % (9/274) pacientov. Medián času do výskytu prvého prípadu cuSCC (všetkých stupňov) bol 6,5 mesiaca (v rozmedzí 1,0 až 22,8 mesiaca).

V združenej populácii s enkorafenibom v dávke 300 mg sa pozoroval cuSCC u 7,4 % (16/217) pacientov. U pacientov v štúdií fázy III (CMEK162B2301), u ktorých sa objavil cuSCC, bol medián času do výskytu prvého prípadu cuSCC (všetkých stupňov) 2,3 mesiaca (v rozmedzí 0,3 až 12,0 mesiaca).

Kolorektálny karcinóm

U pacientov liečených enkorafenibom v dávke 300 mg v kombinácii s cetuximabom sa cuSCC vrátane keratoakantómu pozoroval u 1,4 % (3/216) pacientov. Čas do výskytu prvého prípadu cuSCC (všetkých stupňov) bol u týchto 3 pacientov 0,5; 0,6 a 3,6 mesiacov.

Nové primárne melanómy

Melanóm

V združenej populácii s enkorafenibom v dávke 300 mg sa objavil nový primárny melanóm u 4,1 % pacientov (9/217) a ako 1. stupeň sa hlásil u 1,4 % (3/217) pacientov, 2. stupeň u 2,1 % (4/217) pacientov, 3. stupeň u 0,5 % (1/217) pacientov a 4. stupeň u 0,5 % (1/217) pacientov.

Kolorektálny karcinóm

U pacientov liečených enkorafenibom v dávke 300 mg v kombinácii s cetuximabom sa objavil nový primárny melanóm u 1,9 % pacientov (4/216) a ako 2. stupeň sa hlásil u 0,9 % (2/216) pacientov a 3. stupeň u 0,9 % (2/216) pacientov.

Poruchy zraku

Melanóm

V združenej populácii Combo 450 sa hlásila uveitída u 4,4 % (12/274) pacientov a 1. stupeň sa vyskytol u 0,4 % (1/274), 2. stupeň u 3,6 % (10/274) a 3. stupeň u 0,4 % (1/274). Poruchy zraku vrátane rozmazaného videnia a zníženej ostrosti zraku sa objavili u 21,5 % (59/274) pacientov. Uveitída a poruchy zraku boli zvyčajne reverzibilné.

RPED sa vyskytlo u 29,6 % (81/274) pacientov, pričom väčšina z týchto príhod bola 1. – 2. stupňa a 3. stupeň bol u 1,8 % (5/274).

V 2. časti štúdie CMEK162B2301 v skupine Combo 300 sa výskyt RPED pozoroval u 12,5 % (32/257) pacientov so 4. stupňom u 0,4 % (1/257) prípadov.

Dysfunkcia ľavej komory

Pri užívaní enkorafenibu v kombinácii s binimetinibom u pacientov s melanómom sa hlásila LVD (pozri časť 4.8 v SPC lieku s obsahom binimetinibu).

Krvácanie

Melanóm

V združenej populácii Combo 450 sa pozorovali príhody krvácania u 17,9 % (49/274) pacientov. Väčšina z týchto príhod bola 1. alebo 2. stupňa (14,6 %) a 3,3 % malo príhody 3. - 4. stupňa. U niekoľkých pacientov bolo potrebné prerušenie dávkovania alebo zníženie dávky (0,7 % alebo 2/274). Príhody krvácania viedli k ukončeniu liečby u 1,1 % (3/274) pacientov. Najčastejšími príhodami krvácania boli hematória u 3,3 % (9/274) pacientov, rektálna hemorágia u 2,9 % (8/274) a hematochézia u 2,9 % (8/274) pacientov. U jedného pacienta sa objavil fatálny prípad krvácania zo žalúdočných vredov s multiorgánovým zlyhaním ako súbežne sa vyskytujúcou príčinou smrti. Krvácanie do mozgu sa hlásilo u 1,5 % (4/274) pacientov s fatálnymi následkami u 3 pacientov. Všetky príhody sa objavili v prostredí nových alebo progresívnych metastáz do mozgu.

V 2. časti štúdie CMEK162B2301 v skupine Combo 300 sa príhody krvácania pozorovali u 6,6 % (17/257) pacientov a 1,6 % (4/257) pacientov malo príhody 3. - 4. stupňa.

Kolorektálny karcinóm

Príhody krvácania sa pozorovali u 21,3 % (46/216) pacientov liečených enkorafenibom v dávke 300 mg v kombinácii s cetuximabom; 1,4 % (3/216) pacientov malo príhody 3. stupňa a jeden prípad bol fatálny. Prerušenie dávkovania alebo zníženie dávky bolo potrebné u 1,9 % (4/216) pacientov. Príhody krvácania viedli u 1 pacienta (0,5 %) k ukončeniu liečby.

Najčastejšími príhodami krvácania bola epistaxa u 6,9 % (15/216) pacientov, hematochézia u 2,8 % (6/216) pacientov, rektálna hemorágia u 2,8 % (6/216) pacientov a hematória u 2,8 % (6/216) pacientov.

Hypertenzia

Pri užívaní enkorafenibu v kombinácii s binimetinibom u pacientov s melanómom bola hlásená hypertenzia (pozri časť 4.8 v SPC lieku s obsahom binimetinibu).

Venózna tromboembólia

Pri užívaní enkorafenibu v kombinácii s binimetinibom u pacientov s melanómom sa hlásilo VTE (pozri časť 4.8 v SPC lieku s obsahom binimetinibu).

Pankreatitída

Melanóm

Prevažne asymptomatické zvýšenie pankreatických enzýmov bolo hlásené v združenej populácii Combo 450. Zvýšenie hladín amyláz sa hlásilo v 3,3 % (9/274) a zvýšenie hladín lipáz sa hlásilo u 5,1 % (14/274) pacientov. Pankreatitída sa hlásila u 0,7 % (2/274) pacientov. U oboch pacientov sa zaznamenali prípady 3. stupňa. Pankreatitída viedla k prerušeniu dávkovania u (0,4 %) 1/274 pacientov.

Kolorektálny karcinóm

V populácii liečenej enkorafenibom v dávke 300 mg v kombinácii s cetuximabom sa u 1 pacienta (0,5 %) hlásila pankreatitída 3. stupňa so zvýšením hladín lipáz a amyláz, ktorá viedla k prerušeniu dávkovania.

Dermatologické reakcie

Vyrážka

Melanóm

V združenej populácii Combo 450 sa vyskytla vyrážka u 19,7 % (54/274) pacientov. Väčšina prípadov bola mierna, 3. alebo 4. stupeň sa hlásil u 0,7 % (2/274) pacientov. Vyrážka viedla k ukončeniu liečby u 0,4 % (1/274) pacientov a k prerušeniu dávkovania alebo úprave dávkovania u 1,1 % (3/274) pacientov.

V združenej populácii s enkorafenibom v dávke 300 mg sa vyrážka hlásila u 43,3 % (94/217) pacientov. Väčšina prípadov bola mierna, 3. alebo 4. stupeň sa hlásil u 4,6 % (10/217) pacientov. Vyrážka viedla k ukončeniu liečby u 0,5 % (1/217) pacientov a k prerušeniu dávkovania alebo úprave dávkovania u 7,4 % (16/217) pacientov.

Kolorektálny karcinóm

U pacientov liečených enkorafenibom v dávke 300 mg v kombinácii s cetuximabom sa vyskytla vyrážka u 30,6 % (66/216) pacientov. Väčšina prípadov bola mierna, prípad 3. stupňa sa hlásil u 0,5 % (1/216) pacientov. Vyrážka viedla k prerušeniu dávkovania u 0,5 % (1/216) pacientov.

Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie (PPES)

Melanóm

PPES bol hlásený u 6,2 % (17/274) pacientov v združenej populácii Combo 450. Všetky nežiaduce reakcie spojené s PPES boli 1. stupňa (3,3 %) alebo 2. stupňa (2,9 %). U 1,1 % (3/274) pacientov došlo k prerušeniu alebo úprave dávkovania.

V skupine Combo 300 v 2. časti pívotnej štúdie sa PPES pozoroval u 3,9 % (10/257) pacientov, pričom 3. stupeň sa hlásil u 0,4 % (1/257) pacientov.

V združenej populácii s enkorafenibom v dávke 300 mg bol PPES hlásený u 51,6 % (112/217) pacientov. Väčšina prípadov bola mierna až stredne závažná: 1. stupeň u 12,4 % (27/217) pacientov; 2. stupeň u 26,7 % (58/217) a 3. stupeň u 12,4 % (27/217) pacientov. PPES viedol k ukončeniu liečby u 4,1 % (9/217) pacientov a prerušeniu a úprave dávkovania u 23,0 % (50/217) pacientov.

Kolorektálny karcinóm

V populácii liečenej enkorafenibom v dávke 300 mg v kombinácii s cetuximabom sa PPES hlásil u 5,1 % (11/216) pacientov. Väčšina nežiaducich reakcií PPES bola 1. stupňa u 3,7 % (8/216) pacientov. Prípady 2. stupňa sa hlásili u 0,9 % (2/216) pacientov a 3. stupňa u 0,5 % (1/216) pacientov. Nevyžadovalo sa žiadne ukončenie liečby, prerušenie alebo úprava dávkovania.

Akneiformná dermatitída

Melanóm

Pri užívaní enkorafenibu v kombinácii s binimetinibom bola hlásená akneiformná dermatitída (pozri časť 4.8 v SPC lieku s obsahom binimetinibu).

Kolorektálny karcinóm

U pacientov liečených enkorafenibom v dávke 300 mg v kombinácii s cetuximabom sa akneiformná dermatitída vyskytla u 33,3 % (72/216) pacientov a bola prevažne 1. stupňa u 25,5 % (55/216) pacientov alebo 2. stupňa u 6,9 % (15/216) pacientov. Zníženie alebo prerušenie dávkovania sa hlásilo u 2,3 % (5/216) pacientov. Nehlásilo sa žiadne ukončenie liečby. Akneiformná dermatitída bola zvyčajne reverzibilná.

Fotosenzitivita

Melanóm

V združenej populácii Combo 450 sa fotosenzitivita vyskytla u 4,0 % (11/274) pacientov. Väčšina prípadov bola 1. - 2. stupňa, pričom 3. stupeň sa hlásil u 0,4 % (1/274) pacientov a žiadny prípad nevedol k ukončeniu liečby. Prerušenie alebo úprava dávkovania sa hlásili u 0,4 % (1/274) pacientov.

V združenej populácii s enkorafenibom v dávke 300 mg bola fotosenzitivita hlásená u 4,1 % (9/217) pacientov. Všetky prípady boli 1. - 2. stupňa. Žiadny prípad si nevyžadoval ukončenie liečby, úpravu alebo prerušenie dávkovania.

Faciálna paréza

Melanóm

V združenej populácii Combo 450 sa faciálna paréza vyskytla u 0,7 % (2/274) pacientov vrátane 0,4 % (1/274) pacientov s 3. stupňom. Prípady boli reverzibilné a žiadny prípad nevedol k ukončeniu liečby. Prerušenie alebo úprava dávkovania boli hlásené u 0,4 % (1/274) pacientov.

V združenej populácii s enkorafenibom v dávke 300 mg sa faciálna paréza vyskytla u 7,4 % (16/217) pacientov. Väčšina prípadov bola mierna až stredne závažná: 1. stupeň u 2,3 % (5/217) pacientov; 2. stupeň u 3,7 % (8/217) a 3. stupeň u 1,4 % (3/217) pacientov. Medián času do výskytu prvého prípadu faciálnej parézy bol 0,3 mesiaca (rozmedzie 0,1 až 12,1 mesiaca). Faciálna paréza bola zvyčajne reverzibilná a viedla k ukončeniu liečby u 0,9 % (2/217). Prerušenie alebo úprava dávkovania boli hlásené u 3,7 % (8/217) a symptomatická liečba zahŕňajúca kortikosteroidy bola hlásená u 5,1 % (11/217) pacientov.

Zvýšenie hladiny CK a rabdomyolýza

Pri užívaní enkorafenibu v kombinácii s binimetinibom u pacientov s melanómom bolo hlásené zvýšenie hladín CK a rabdomyolýza (pozri časť 4.8 v SPC lieku s obsahom binimetinibu).

Porucha funkcie obličiek

Melanóm

V združenej populácii Combo 450 bolo zaznamenané mierne asymptomatické zvýšenie kreatinínu v krvi prevažne 1. stupňa u 6,2 % (17/274) pacientov liečených Combo 450 mg. Výskyt zvýšenia na 3. alebo 4. stupeň bol 0,7 % (2/274). Prípady zlyhania obličiek vrátane akútneho poškodenia obličiek a poruchy funkcie obličiek boli hlásené u 3,3 % (9/274) pacientov liečených enkorafenibom a binimetinibom, pričom prípady s 3. alebo 4. stupňom boli zaznamenané u 2,2 % (6/274) pacientov. Zlyhanie obličiek bolo zvyčajne po prerušení dávkovania, rehydratácii a iných všeobecných podporných opatreniach reverzibilné.

Kolorektálny karcinóm

Zvýšenie kreatinínu v krvi sa hlásilo u 2,8 % (6/216) pacientov liečených enkorafenibom v dávke 300 mg v kombinácii s cetuximabom. Všetky boli mierne okrem jedného prípadu 4. stupňa. Prípady zlyhania obličiek boli 3. alebo 4. stupňa a hlásili sa ako akútne poškodenie obličiek u 1,9 % (4/216) pacientov a zlyhanie obličiek u 0,5 % (1/216) pacientov.

Abnormálne výsledky laboratórnych vyšetrení pečene

Melanóm

Výskyt abnormálnych výsledkov laboratórnych vyšetrení pečene hlásených v združenej populácii Combo 450 je uvedený nižšie:

- Zvýšenie hladín transamináz: 15,7 % (43/274) celkovo – 3. - 4. stupeň: 5,5 % (15/274)

- Zvýšenie hladín GGT: 14,6 % (40/274) celkovo – 3. - 4. stupeň: 8,4 % (23/274)

Výskyt abnormálnych výsledkov laboratórnych vyšetrení v 2. časti štúdie CMEK162B2301 v skupine Combo 300 je uvedený nižšie:

- Zvýšenie hladín transamináz: 13,2 % (34/257) celkovo – 3. - 4. stupeň: 5,4 % (14/257)
- Zvýšenie hladín GGT: 14,0 % (36/257) celkovo – 3. - 4. stupeň: 4,7 % (12/257)

Kolorektálny karcinóm

Výskyt zvýšených hladín transamináz u pacientov liečených enkorafenibom v dávke 300 mg v kombinácii s cetuximabom bol 8,8 % (19/216) pacientov, pričom prípady 3. stupňa u 1,4 % (3/216) pacientov.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Melanóm

V združenej populácii Combo 450 bola hnačka pozorovaná u 38 % (104/274) pacientov a bola 3. - 4. stupňa u 3,3 % (9/274) pacientov. Hnačka viedla k ukončeniu liečby u 0,4 % pacientov a k prerušeniu alebo úprave dávkovania u 4,4 % pacientov.

Zápcha sa vyskytla u 24,1 % (66/274) pacientov a bola 1. alebo 2. stupňa. Bolesť brucha bola hlásená u 27,4 % (75/274) pacientov a bola 3. stupňa u 2,6 % (7/274) pacientov. Nauzea sa objavila u 41,6 % (114/274) s 3. alebo 4. stupňom u 2,6 % (7/274) pacientov. Vracanie sa vyskytlo u 28,1 % (77/274) pacientov, pričom 3. alebo 4. stupeň bol zaznamenaný u 2,2 % (6/274) pacientov.

V 2. časti štúdie CMEK162B2301 v skupine Combo 300 bola nauzea pozorovaná u 27,2 % (70/257) pacientov a bola 3. stupňa u 1,6 % (4/257) pacientov. Vracanie sa vyskytlo u 15,2 % (39/257) pacientov, pričom 3. stupeň sa hlásil u 0,4 % (1/257) pacientov. Hnačka sa vyskytla u 28,4 % (73/257) pacientov, pričom 3. stupeň sa hlásil u 1,6 % (4/257) pacientov.

Kolorektálny karcinóm

U pacientov liečených enkorafenibom v dávke 300 mg v kombinácii s cetuximabom bola hnačka pozorovaná u 38,4 % (83/216) pacientov a bola 3. stupňa u 2,8 % (6/216) pacientov. Hnačka viedla k ukončeniu liečby u 0,5 % (1/216) pacientov a k úprave alebo prerušeniu dávkovania u 3,7 % (8/216) pacientov.

Bolesť brucha sa hlásila u 36,6 % (79/216) pacientov a bola 3. stupňa u 5,1 % (11/216) pacientov. Nauzea sa objavila u 38,0 % (82/216) pacientov, pričom 3. stupeň bol pozorovaný u 0,5 % (1/216) pacientov. Vracanie sa vyskytlo u 27,3 % (59/216) pacientov, pričom 3. stupeň sa hlásil u 1,4 % (3/216) pacientov. Zápcha sa objavila u 18,1 % (39/216) pacientov a bola 1. alebo 2. stupňa.

Poruchy gastrointestinálneho traktu boli zvládnuté pomocou zvyčajnej štandardnej liečby.

Anémia

Melanóm

V združenej populácii Combo 450 bola anémia hlásená u 19,7 % (54/274) pacientov. U 4,7 % (13/274) pacientov sa vyskytli prípady 3. alebo 4. stupňa. U žiadneho pacienta nebola liečba ukončená z dôvodu anémie. Prerušenie alebo úprava dávkovania boli potrebné u 1,5 % (4/274) pacientov.

V 2. časti štúdie CMEK162B2301 v skupine Combo 300 bola anémia pozorovaná u 9,7 % (25/257) pacientov, pričom 3. – 4. stupeň bol hlásený u 2,7 % (7/257) pacientov.

Bolesť hlavy

Melanóm

V združenej populácii Combo 450 sa bolesť hlavy vyskytla u 21,5 % (59/274) pacientov vrátane výskytu 3. stupňa u 1,5 % (4/274) pacientov.

V 2. časti štúdie CMEK162B2301 v skupine Combo 300 bola bolesť hlavy hlásená u 12,1 % (31/257) pacientov a bola 3. stupňa u 0,4 % (1/257) pacientov.

Kolorektálny karcinóm

U pacientov liečených enkorafenibom v dávke 300 mg v kombinácii s cetuximabom sa bolesť hlavy vyskytla u 20,4 % (44/216) pacientov a bola 1. alebo 2. stupňa.

Únava

Melanóm

V združenej populácii Combo 450 sa únava vyskytla u 43,8 % (120/274) pacientov vrátane výskytu 3. stupňa u 2,9 % (8/274) pacientov.

V 2. časti štúdie CMEK162B2301 v skupine Combo 300 bola únava pozorovaná u 33,5 % (86/257) pacientov s výskytom príhod 3. – 4. stupňa u 1,6 % (4/257) pacientov.

Kolorektálny karcinóm

U pacientov liečených enkorafenibom v dávke 300 mg v kombinácii s cetuximabom sa únava hlásila u 56,9 % (123/216) pacientov vrátane 3. stupňa u 7,9 % (17/216) pacientov.

Osobitné populácie

Starší pacienti

Melanóm

U pacientov liečených Combo 450 (n = 274) malo 194 pacientov (70,8 %) < 65 rokov, 65 pacientov (23,7 %) malo 65 - 74 rokov a 15 pacientov (5,5 %) malo > 75 rokov. Medzi staršími (≥ 65) a mladšími pacientmi sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti.

U pacientov vo veku ≥ 65 rokov sa neobjavili častejšie nežiaduce reakcie ako u mladších pacientov.

Kolorektálny karcinóm

U pacientov liečených enkorafenibom v dávke 300 mg v kombinácii s cetuximabom (n = 216) malo 134-pacientov (62 %) < 65 rokov, 62 pacientov (28,7 %) malo 65 – 74 rokov a 20 pacientov (9,3 %) malo ≥ 75 rokov. Najčastejšie nežiaduce účinky, ktoré sa hlásili s vyššou incidenciou u pacientov vo veku ≥ 65 rokov v porovnaní s pacientmi vo veku < 65 rokov, zahŕňali vracanie, bolesť v končatinách a závraty.

Kvôli veľmi malému počtu pacientov s melanómom aj kolorektálnym karcinómom liečených v podskupine pacientov vo veku ≥ 75 rokov sa nemohli hodnotiť rozdiely vo výskyte nežiaducich reakcií v porovnaní s pacientmi vo veku < 75 rokov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Pri užívaní enkorafenibu v rozmedzí dávok 600 až 800 mg jedenkrát denne sa u 3 zo 14 pacientov pozorovala porucha funkcie obličiek (hyperkreatinémia 3. stupňa). K užitiu najvyššej dávky došlo v dôsledku chyby pri dávkovaní, kedy jeden pacient dvakrát užil 600 mg dávku enkorafenibu počas jedného dňa (celková dávka 1 200 mg). Nežiaduce reakcie, ktoré tento pacient hlásil, boli 1. stupňa a zahŕňali nauzeu, vracanie a rozmazané videnie. Všetky boli následne vyriešené.

Liečba

Neexistuje žiadna špecifická liečba predávkovania.

Je pravdepodobné, že hemodialýza bude v liečbe predávkovania enkorafenibom neúčinná, pretože enkorafenib sa strednej miere viaže na plazmatické bielkoviny. Nie je známe antidotum pre enkorafenib. V prípade predávkovania sa má liečba enkorafenibom prerušiť a musí sa sledovať funkcia obličiek ako aj výskyt nežiaducich reakcií. Podľa potreby sa má poskytnúť symptomatická liečba a podporná starostlivosť.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EC03

Mechanizmus účinku

Enkorafenib je silný a vysoko selektívny ATP-kompetitívny inhibítor malej molekuly kinázy RAF. Stanovené hodnoty polovičnej maximálnej inhibičnej koncentrácie (inhibitory concentration, IC₅₀) enkorafenibu boli nasledovné: 0,35 nM pre BRAF V600E, 0,47 nM pre BRAF a 0,30 nM pre CRAF. Polčas disociácie enkorafenibu bol > 30 hodín a viedol k predĺženiu inhibície pERK. Enkorafenib potláča signálnu dráhu RAF/MEK/ERK v nádorových bunkách vykazujúcich niekoľko zmutovaných foriem kinázy BRAF (V600E, D a K). Enkorafenib špecificky inhibuje *in vitro* a *in vivo* rast buniek melanómu s mutáciami BRAF V600E, D a K a rast buniek kolorektálneho karcinómu s mutáciou BRAF V600 E. Enkorafenib neinhibuje signálnu dráhu RAF/MEK/ERK v bunkách vykazujúcich divoký typ génu BRAF.

Kombinácia s binimetinibom

Enkorafenib ako aj binimetinib (inhibítor MEK, pozri časť 5.1 v SPC lieku obsahom binimetinibu) inhibujú signálnu dráhu MAPK, čo vedie k zvýšeniu protinádorovej aktivity.

Kombinácia enkorafenibu a binimetinibu tiež zabraňuje vzniku rezistencie v xenograftových modeloch ľudských melanómov s mutáciou BRAF V600E *in vivo*.

Kombinácia s cetuximabom

Jeden z hlavných mechanizmov rezistencie CRC s mutáciou BRAF voči inhibítorom RAF bol identifikovaný ako reaktivácia EGFR s premostením transdukcie signálu prostredníctvom BRAF. Preukázalo sa, že kombinácie inhibítora BRAF, napr. enkorafenib a liečiv cielených voči EGFR, napr. cetuximab zlepšujú protinádorovú účinnosť v neklinických modeloch.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Neresekovateľný a metastázujúci melanóm s mutáciou V600 génu BRAF

Bezpečnosť a účinnosť enkorafenibu v kombinácii s binimetinibom sa hodnotili vo fáze III, randomizovanej (1:1:1) aktívne kontrolovanej, otvorenej, multicentrickej štúdie pozostávajúcej z 2 častí u pacientov s neresekovateľným alebo metastázujúcim melanómom s mutáciou V600 E alebo K génu BRAF (štúdia CMEK162B2301) na základe detekcie pomocou testu BRAF. Pacienti mali histologicky potvrdený výskyt kožného alebo neznámeho primárneho melanómu, ale títo pacienti s uveálnym alebo mukozálnym melanómom boli zo štúdie vylúčení. Pacienti mohli absolvovať predchádzajúcu adjuvantnú liečbu a jednu predchádzajúca líniu imunoterapie kvôli neresekovateľnému lokálne pokročilému alebo metastázujúcemu ochoreniu. Predchádzajúca liečba inhibítormi BRAF/ MEK nebola povolená.

1. časť štúdie CMEK162B2301

V 1. časti štúdie boli pacienti randomizovaní do skupiny liečenej perorálne dávkou enkorafenibu 450 mg jedenkrát denne a binimetinibom 45 mg perorálne dvakrát denne (Combo 450, n = 192), do skupiny liečenej perorálne dávkou enkorafenibu 300 mg denne (Enco 300, n = 194) alebo do skupiny liečenej perorálne dávkou vemurafenibu 960 mg dvakrát denne (ďalej sa uvádza ako Vem, n = 191). Liečba pokračovala až do progresie ochorenia alebo výskytu neprijateľných toxických účinkov.

Randomizácia bola stratifikovaná podľa štádia AJCC (American Joint Committee on Cancer) (IIIB, IIIC, IVM1a alebo IVM1b, oproti IVM1c) a výkonnostného stavu ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (0 oproti 1) a predchádzajúcej imunoterapie pre neresekovateľné alebo metastázujúce ochorenie (áno oproti nie).

Primárny koncový ukazovateľ účinnosti bolo prežívanie bez progresie (progression-free survival, PFS) v skupine Combo 450 v porovnaní s vemurafenibom hodnotené zaslepenou nezávislou revíznou komisiou (blinded independent review committee, BIRC). PFS na základe hodnotenia skúšajúcimi predstavovala podpornú analýzu. Doplňkový sekundárny koncový ukazovateľ zahŕňal PFS v skupine Combo 450 v porovnaní s Enco 300. Ďalšie sekundárne porovnania účinnosti medzi Combo 450 a vemurafenibom alebo Enco 300 zahŕňali celkové prežívanie (overall survival, OS), mieru objektívnej odpovede (objective response rate, ORR), dĺžku trvania odpovede (duration of response, DoR) a mieru kontroly ochorenia (disease control rate, DCR) na základe hodnotenia pomocou BIRC a hodnotenia skúšajúcim.

Medián veku pacientov bol 56 rokov (v rozmedzí 20 - 89), 58 % bolo mužov, 90 % bolo belochov a 72 % pacientov malo východiskový výkonnostný stav ECOG 0. Väčšina pacientov mala metastázujúce ochorenie (95 %) a stupeň IVM1c (64 %); 27 % pacientov malo zvýšenú východiskovú sérovú hladinu laktátdehydrogenázy (lactate dehydrogenase, LDH) a 45 % pacientov malo minimálne 3 orgány s výskytom nádoru na začiatku a 3,5 % malo metastázy do mozgu. 27 pacientov (5 %) užívalo inhibítory imunitných kontrolných bodov (tzv. checkpoint inhibítory, anti-PD1/PDL1 alebo ipilimumab) (8 pacientov v skupine Combo 450 (4 %); 7 pacientov v skupine s vemurafenibom (4 %); 12 pacientov v skupine Enco 300 (6 %)) vrátane 22 pacientov s metastázami (6 pacientov v skupine Combo 450; 5 pacientov v skupine s vemurafenibom; 11 pacientov v skupine Enco 300) a 5 pacientov s podpornou liečbou (2 pacienti v skupine Combo 450; 2 pacienti v skupine s vemurafenibom; 1 pacient v skupine Enco 300).

Medián dĺžky trvania expozície bol 11,7 mesiaca u pacientov liečených Combo 450; 7,1 mesiaca u pacientov liečených Enco 300 a 6,2 mesiaca u pacientov liečených vemurafenibom. Medián relatívnej intenzity dávky (relative dose intensity, RDI) pre Combo 450 bol 100 % pre enkorafenib a 99,6 % pre binimetinib; medián RDI bol 86,2 % pre Enco 300 a 94,5 % pre vemurafenib.

1. časť štúdie CMEK162B2301 preukázala štatisticky významné zlepšenie PFS u pacientov liečených Combo 450 v porovnaní s pacientmi liečenými vemurafenibom. V tabuľke č. 6 a na obrázku č. 1 je uvedený súhrn PFS a iných výsledkov účinnosti založených na centrálnej revízii údajov zaslepenou nezávislou röntgenologickou komisiou.

Výsledky účinnosti založené na hodnotení skúšajúcimi boli konzistentné s výsledkami nezávislej centrálnej revízie. Nestratifikované analýzy podskupín pacientov preukázali odhady v prospech Combo 450 vrátane LDH na začiatku liečby, výkonnostného stavu podľa ECOG a štádia podľa AJCC.

Tabuľka č. 6: 1. časť štúdie CMEK162B2301: Prežívanie bez progresie a potvrdené výsledky celkovej odpovede (nezávislá centrálna revízia)

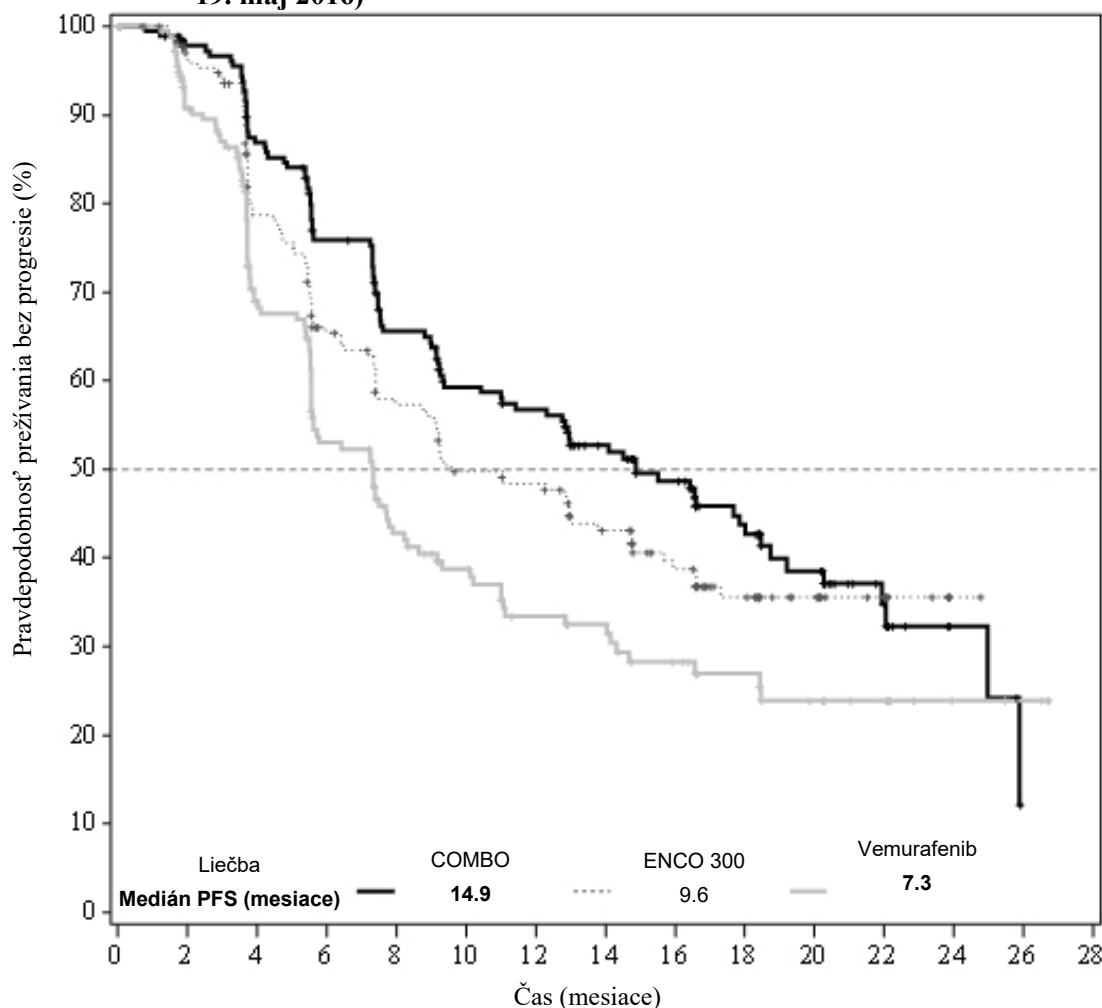
	enkorafenib + binimetinib N = 192 (Combo 450)	enkorafenib N = 194 (Enco 300)	vemurafenib N = 191 (Vem)
Dátum ukončenia zberu údajov: 19. máj 2016			
PFS (primárna analýza)			
Počet prípadov (progresívne ochorenie (PD)) (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Medián, mesiace (95 % IS)	14,9 (11,0; 18,5)	9,6 (7,5; 14,8)	7,3 (5,6; 8,2)
HR ^a (95 % IS) (oproti Vem) p hodnota (stratifikovaná log-rank) ^b	0,54 (0,41; 0,71) < 0,001		
HR ^a (95 % IS) (oproti Vem) nominálna hodnota p		0,68 (0,52; 0,90) 0,007	
HR ^a (95% IS) (oproti Enco 300) p hodnota (stratifikovaná log-rank) ^b	0,75 (0,56; 1,00) 0,051		
Potvrdené celkové odpovede			
Miera celkovej odpovede, n (%)	121 (63,0)	98 (50,5)	77 (40,3)
(95 % IS)	(55,8; 69,9)	(43,3; 57,8)	(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 (%)	177 (92,2)	163 (84,0)	156 (81,7)
(95 % IS)	(87,4; 95,6)	(78,1; 88,9)	(75,4; 86,9)
Dĺžka trvania odpovede			
Medián, mesiace (95 % IS)	16,6 (12,2; 20,4)	14,9 (11,1; NE)	12,3 (6,9; 16,9)
Aktualizovaná analýza, dátum ukončenia zberu údajov: 7. november 2017			
PFS			
Počet prípadov (progresívne ochorenie (PD)) (%)	113 (58,9)	112 (57,7)	118 (61,8)
Medián, mesiace (95 % IS)	14,9 (11,0; 20,2)	9,6 (7,4; 14,8)	7,3 (5,6; 7,9)
HR ^a (95 % IS) (oproti Vem) nominálna hodnota p	0,51 (0,39; 0,67) < 0,001		
HR ^a (95 % IS) (oproti Vem) nominálna hodnota p		0,68 (0,52; 0,88) 0,0038	
HR ^a (95% IS) (oproti Enco 300) nominálna hodnota p	0,77 (0,59; 1,00) 0,0498		

IS = interval spoľahlivosti; CR = kompletná odpoveď; DCR = miera kontroly ochorenia (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD; Non-CR/Non-PD platí len pre pacientov bez cieľovej lézie, ktorí nedosiahli CR alebo majú PD); HR = pomer rizika; NE = nevypočítateľný; PFS = prežívanie bez progresie; PR = parciálna odpoveď; SD = stabilné ochorenie. Vem = vemurafenib.

^a Pomer rizika založený na stratifikovanom Coxovom modeli proporcionálnych rizík

^b p-hodnota na základe log-rank testu (2-stranná)

Obrázok č. 1 1. časť štúdie CMEK162B2301: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie podľa nezávislej centrálnej revízie (dátum ukončenia zberu údajov: 19. máj 2016)



Rizikovní pacienti

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

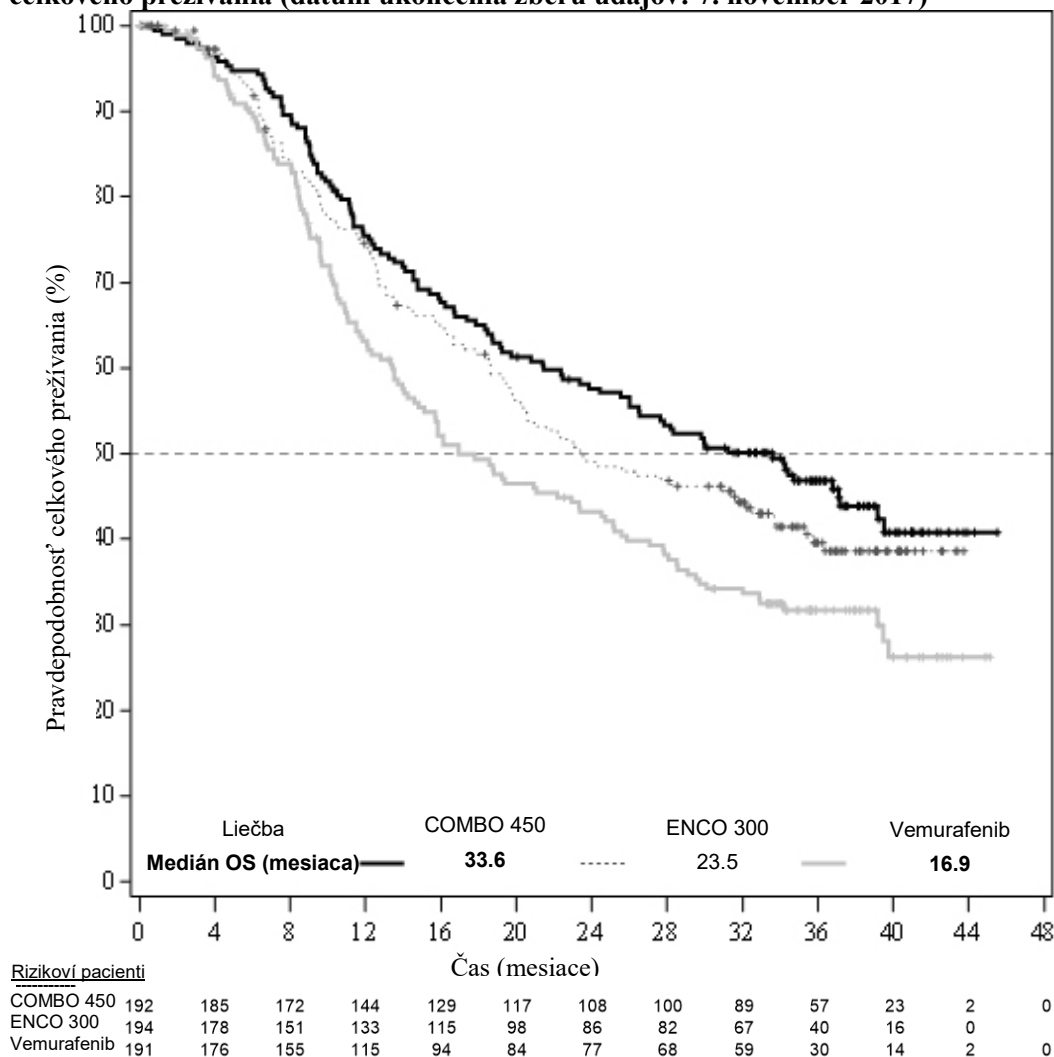
Predbežná analýza OS v 1. časti štúdie CMEK162B2301 (deň ukončenia zberu údajov 7. novembra 2017) preukázala štatisticky významné zlepšenie OS v skupine Combo 450 v porovnaní s vemurafenibom (pozri tabuľku č. 7 a obrázok č. 2).

V každej liečebnej skupine dostával podobný podiel pacientov nasledujúcu liečbu inhibítormi imunitných kontrolných bodov (tzv. „checkpoint“ inhibítormi), predovšetkým pembrolizumabom, nivolumabom a ipilimumabom (34,4 % v skupine Combo 450, 36,1 % v skupine enkorafenib, 39,8 % v skupine vemurafenib).

Tabuľka č. 7: 1. časť štúdie CMEK162B2301: Predbežné výsledky celkového prežívania (dátum ukončenia zberu údajov: 7. november 2017)

	Enkorafenib + binimetinib N = 192 (Combo 450)	Enkorafenib N = 194 (Enco 300)	Vemurafenib N = 191 (Vem)
OS			
Počet prípadov (%)	105 (54,7)	106 (54,6)	127 (66,5)
Medián, mesiace (95 % IS)	33,6 (24,4; 39,2)	23,5 (19,6; 33,6)	16,9 (14,0; 24,5)
Prežívanie v 12. mesiaci (95 % IS)	75,5 % (68,8; 81,0)	74,6 % (67,6; 80,3)	63,1 % (55,7; 69,6)
Prežívanie v 24 mesiaci (95 % IS)	57,6 % (50,3; 64,3)	49,1 % (41,5; 56,2)	43,2 % (35,9; 50,2)
HR (95 % IS) (oproti Vem) p hodnota (stratifikovaná log-rank)	0,61 (0,47; 0,79) < 0,0001		
HR (95 % IS) (oproti Enco 300) p hodnota (stratifikovaná log-rank)	0,81 (0,61; 1,06) 0,061		

Obrázok č. 2 1. časť štúdie CMEK162B2301: Kaplanova-Meierova krivka predbežného celkového prežívania (dátum ukončenia zberu údajov: 7. november 2017)



Kvalita života (quality of life, QoL) (dátum ukončenia zberu údajov: 19. máj 2016)

Na hodnotenie výsledkov hlásených pacientmi (patient-reported outcomes, PRO) so zameraním na zisťovanie kvality života spojenej so zdravím, funkčnosťou, príznakov melanómu a nežiaducich účinkov súvisiacich s liečbou sa použil dotazník FACT-M (funkčné hodnotenie pacientov s protinádorovou liečbou melanómu, Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma, dotazník EORTC QLQ-C30 zostavený Európskou organizáciou pre výskum a liečbu rakoviny a dotazník kvality života s päťstupňovým ohodnotením vypracovaný skupinou EuroQoL (EuroQoL-5 Dimension-5 Level examination, EQ-5D-5L). Podľa FACT-M a EORTC QLQ-C30 došlo u pacientov liečených Combo 450 k 10 % definitívnemu zhoršeniu významne oneskorene v porovnaní s inými liečbami. Medián času do definitívneho 10 % zhoršenia sa vo výsledku hodnotenia FACT-M nedosiahol v skupine s Combo 450, a v skupine s vemurafenibom bol 22,1 mesiaca (95 % IS 15,2; NE) s HR pre rozdiel 0,46 (95 % IS 0,29; 0,72). Analýza času do definitívneho 10 % zhoršenia v dotazníku EORTC QLQ-C30 poskytla podobné výsledky.

Pacienti užívajúci Combo 450 nehlásili žiadnu zmenu alebo hlásili mierne zlepšenie priemernej zmeny od východiskových hodnôt EQ-5D-5L pri všetkých kontrolách, zatiaľ čo pacienti užívajúci vemurafenib alebo enkorafenib hlásili pri všetkých kontrolách pokles (so štatisticky významnými rozdielmi). Hodnotenie zmeny skóre v čase prinieslo rovnaký trend v EORTC QLQ-C30 a FACT-M pri všetkých kontrolách.

2. časť štúdie CMEK162B2301

2. časť štúdie CMEK162B2301 bola navrhnutá na hodnotenie prínosu binimetinibu oproti kombinácii binimetinibu a enkorafenibu.

PFS v skupine liečenej perorálnou dávkou enkorafenibu 300 mg denne užívaného v kombinácii s perorálnou dávkou binimetinibu 45 mg dvakrát denne (Combo 300, n = 258) sa porovnávalo s PFS pre Enco 300 (n = 280, vrátane 194 pacientov z 1. časti a 86 pacientov z 2. časti). Zaradenie do 2. časti začalo po tom, ako boli všetci pacienti z 1. časti randomizovaní.

Predbežné údaje z 2. časti zo dňa ukončenia zberu údajov 9. novembra 2016 preukázali prínos binimetinibu zlepšením mediánu odhadovaného PFS 12,9 mesiaca (95 % IS: 10,1; 14,0) pre Combo 300 v porovnaní s Enco 300 9,2 mesiaca (95 % IS: 7,4; 11,0) (1. a 2. časť) podľa nezávislej centrálnej revízie (BIRC). Podobné výsledky sa pozorovali podľa hodnotenia skúšajúcimi. Potvrdený ORR podľa BIRC bol 65,9 % (95 % IS: 59,8; 71,7) pre Combo 300 a 50,4 % (95 % IS: 44,3; 56,4) pre Enco 300 (1. a 2. časť). Medián DOR pre potvrdené odpovede podľa BIRC bol 12,7 mesiaca [95 % IS: 9,3; 15,1] pre Combo 300 a 12,9 mesiaca [95 % IS: 8,9; 15,5] pre Enco 300. Medián trvania liečby bol dlhší pre Combo 300 ako pre Enco 300; 52,1 týždňa oproti 31,5 týždňa.

Elektrofyziológia srdca

V združenej analýze štúdie bezpečnosti bol výskyt nového prípadu predĺženia intervalu QTcF > 500 ms 0,7 % (2/268) v skupine s enkorafenibom 450 mg v kombinácii s binimetinibom a 2,5 % (5/203) v skupine so samotným enkorafenibom. Predĺženie intervalu QTcF > 60 milisekúnd v porovnaní s hodnotami pred liečbou sa pozorovalo u 4,9 % (13/268) pacientov v skupine s enkorafenibom v kombinácii s binimetinibom a u 3,4 % (7/204) v skupine so samotným enkorafenibom (pozri časti 4.2 a 4.4).

Metastázujúci kolorektálny karcinóm s mutáciou V600E génu BRAF - štúdia ARRAY-818-302

Enkorafenib v kombinácii s cetuximabom bol hodnotený v randomizovanej, aktívne kontrolovanej, otvorenej, multicentrickej štúdií (ARRAY 818-302 BEACON CRC). U vhodných pacientov sa vyžadovala prítomnosť metastázujúceho kolorektálneho karcinómu s mutáciou V600E génu BRAF s progresiou ochorenia po 1 alebo 2 predchádzajúcich režimoch. Zahrnutí pacienti boli vhodní na užívanie cetuximabu v súlade s lokálne schválenými údajmi s ohľadom na stav RAS nádoru. Predchádzajúce použitie inhibítorov RAF, inhibítorov MEK alebo inhibítorov EGFR bolo zakázané. Randomizácia bola stratifikovaná podľa výkonnostného stavu ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), predchádzajúceho použitia irinotekanu a cetuximabu.

Celkovo 665 pacientov bolo randomizovaných (1:1:1) na užívanie perorálnej dávky enkorafenibu 300 mg denne v kombinácii s cetuximabom, ktorého dávka je uvedená v schválenom SPC (n = 220) alebo na užívanie perorálnej dávky enkorafenibu 300 mg denne v kombinácii s perorálnou dávkou binimetinibu 45 mg dvakrát denne a cetuximabu, ktorého dávka je uvedená v schválenom SPC (n = 224) alebo na kontrolu (irinotekan s cetuximabom alebo irinotekan/5-fluórouracil/kyselina folínová (FOLFIRI) s cetuximabom, n = 221). Liečba pokračovala až do progresie ochorenia alebo do výskytu neprijateľných toxických účinkov.

Koncové ukazovatele účinnosti boli celkové prežítie (overall survival, OS) a miera celkovej odpovede (overall response rate, ORR) hodnotené zaslepenou nezávislou revíznou komisiou (blinded independent review committee, BIRC), ktorá porovnávala enkorafenib v dávke 300 mg v kombinácii s cetuximabom oproti kontrole. Iné ukazovatele účinnosti sú zosumarizované v nižšie uvedenej tabuľke č. 8.

Medián veku pacientov bol 61 rokov (v rozmedzí 26 – 91), 47 % bolo mužov a 83 % bolo belochov. 51 % pacientov malo východiskový výkonnostný stav ECOG 0 a 51 % dostávalo predchádzajúcu liečbu irinotekanu. 46,8 % pacientov malo minimálne 3 orgány s výskytom nádoru na začiatku. Medián dĺžky trvania expozície bol 3,2 mesiaca u pacientov liečených enkorafenibom v dávke 300 mg v kombinácii s cetuximabom a 1,4 mesiaca u pacientov liečených irinotekanom/cetuximabom alebo FOLFIRI/cetuximabom (kontrolná skupina). U pacientov liečených kombináciou enkorafenibu v dávke 300 mg a cetuximabu bol medián relatívnej intenzity dávky (relative dose intensity, RDI) 98 % pre enkorafenib a 93,5 % pre cetuximab. V kontrolnej skupine bol medián RDI 85,4 % pre cetuximab; 75,7 % pre irinotekan a v podskupine pacientov, ktorí dostávali kyselinu folínovú a 5-FU, bol medián RDI 75,2 % pre kyselinu folínovú a 75 % pre 5-FU.

Enkorafenib v dávke 300 mg v kombinácii s cetuximabom preukázal štatisticky signifikantné zlepšenie hodnôt OS, ORR a PFS v porovnaní s kontrolou. Výsledky účinnosti sú zosumarizované v tabuľke č. 8 a na obrázkoch č. 3 a 4.

Výsledky účinnosti založené na hodnotení skúšajúceho boli v súlade s nezávislým centrálnym hodnotením.

Tabuľka č. 8: Štúdia ARRAY-818-302: Výsledky účinnosti

	enkorafenib s cetuximabom	irinotekan s cetuximabom alebo FOLFIRI s cetuximabom (Kontrola)
Dátum ukončenia zberu údajov: 11. február 2019 (primárna analýza)		
OS		
Počet pacientov ^a	220	221
Počet prípadov (%)	93 (42,3)	114 (51,6)
Medián, mesiace (95 % IS)	8,4 (7,5-11,0)	5,4 (4,8; 6,6)
HR ^a (95 % IS) ^{b,c} (oproti kontrola) p hodnota ^{b,c}	0,60 (0,41-0,88) 0,0002	
Medián trvania follow-up, mesiace (95 % IS)	7,6 (6,4; 9,20)	7,2 (6,1; 8,1)
ORR (podľa BIRC)		
Počet pacientov ^d	113	107
ORR n (%) (95 % IS) ^f	23 (20,4) (13,4; 29,0)	2 (1,9) (0,2; 6,6)
p hodnota ^{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 % IS)	84 (74,3) (65,3; 82,1)	33 (30,8) (22,3; 40,5)
PFS (podľa BIRC)		
Počet pacientov ^a	220	221
Počet prípadov (%)	133 (60,5)	128 (57,9)
Medián PFS, mesiace (95 % IS)	4,2 (3,7; 5,4)	1,5 (1,5; 1,7)
HR (95 % IS) ^{b,c} p hodnota ^{b,d}	0,40 (0,30; 0,55) < 0,0001	
Aktualizovaná analýza, dátum ukončenia zberu údajov: 15. august 2019		
OS		
Počet pacientov ^a	220	221
Počet prípadov (%)	128 (58,2)	157 (71,0)
Medián, mesiace (95 % IS)	9,3 (8,0; 11,3)	5,9 (5,1; 7,1)
HR (95 % IS) ^b (oproti kontrola) p hodnota ^{b,d,h}	0,61 (0,48 ; 0,77) < 0,0001	
Medián trvania follow-up, mesiace (95 % IS)	12,3 (11,1; 14,1)	12,9 (10,9; 14,6)
ORR (podľa BIRC)		
Počet pacientov ^a	220	221
ORR n (%) (95 % IS) ^e	43 (19,5) (14,5; 25,4)	4 (1,8) (0,5; 4,6)
p hodnota ^{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 % IS)	167 (75,9) (69,7; 81,4)	69 (31,2) (25,2; 37,8)
PFS (podľa BIRC)		
Počet pacientov ^a	220	221
Počet prípadov (%)	167 (75,9)	147 (66,5)
Medián PFS, mesiace (95 % IS)	4,3 (4,1; 5,5)	1,5 (1,5; 1,9)
HR (95 % IS) ^b p hodnota ^{b,d,h}	0,44 (0,35 ; 0,55) < 0,0001	

IS = interval spoľahlivosti; CR = kompletná odpoveď; HR = pomer rizika; ORR = miera celkovej odpovede; OS = celkové prežítie; PR = parciálna odpoveď; SD = stabilné ochorenie, DCR = miera kontroly ochorenia (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD; Non-CR/Non-PD platí len pre pacientov s nemerateľným ochorením, ktoré nedosiahlo CR alebo má PD)

^a randomizovaná fáza 3, kompletný súbor analýz

^b stratifikovaná podľa výkonostného stavu ECOG, zdroja cetuximabu a predchádzajúceho použitia irinotekanu pri randomizácii

^c opakované IS odvodené použitím Lan DeMetsovoho O'Brien-Flemingovho rozmedzia súvisiaceho s časťou pozorovaných informácií v dočasnej analýze

^d 1-stranná

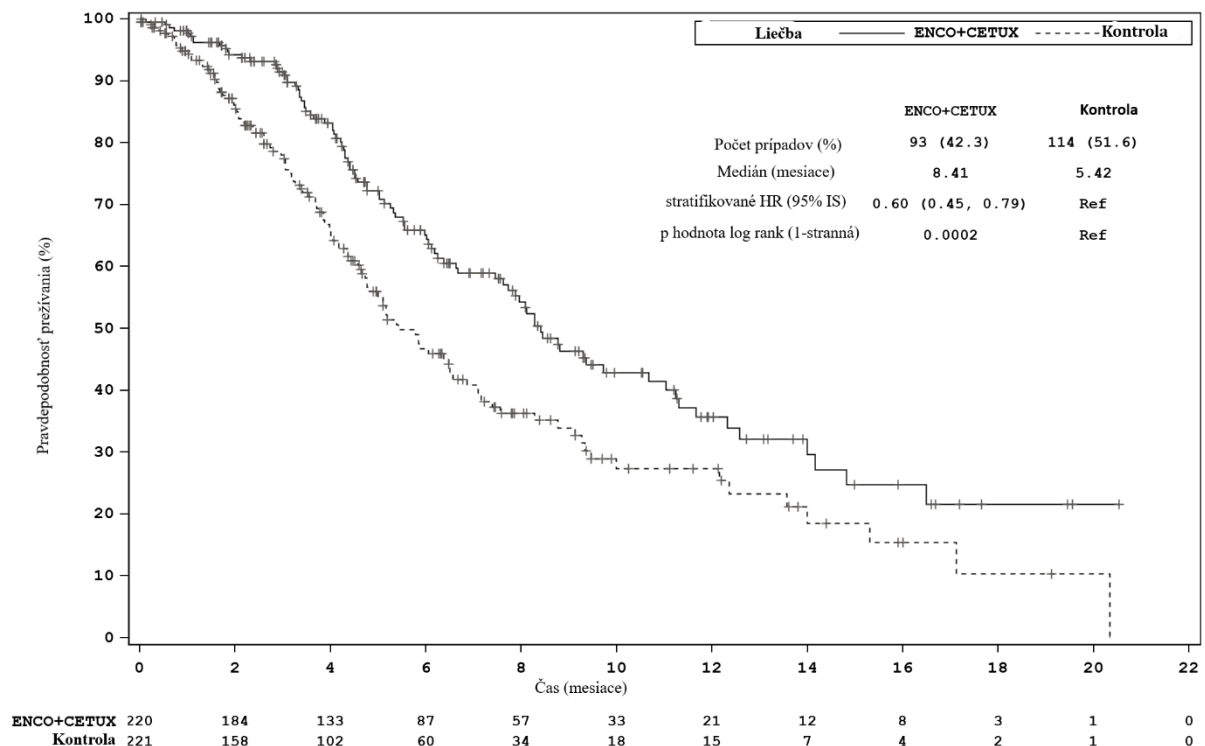
^e medzi prvými 331 randomizovanými pacientmi

^f Clopper-Pearsonova metóda

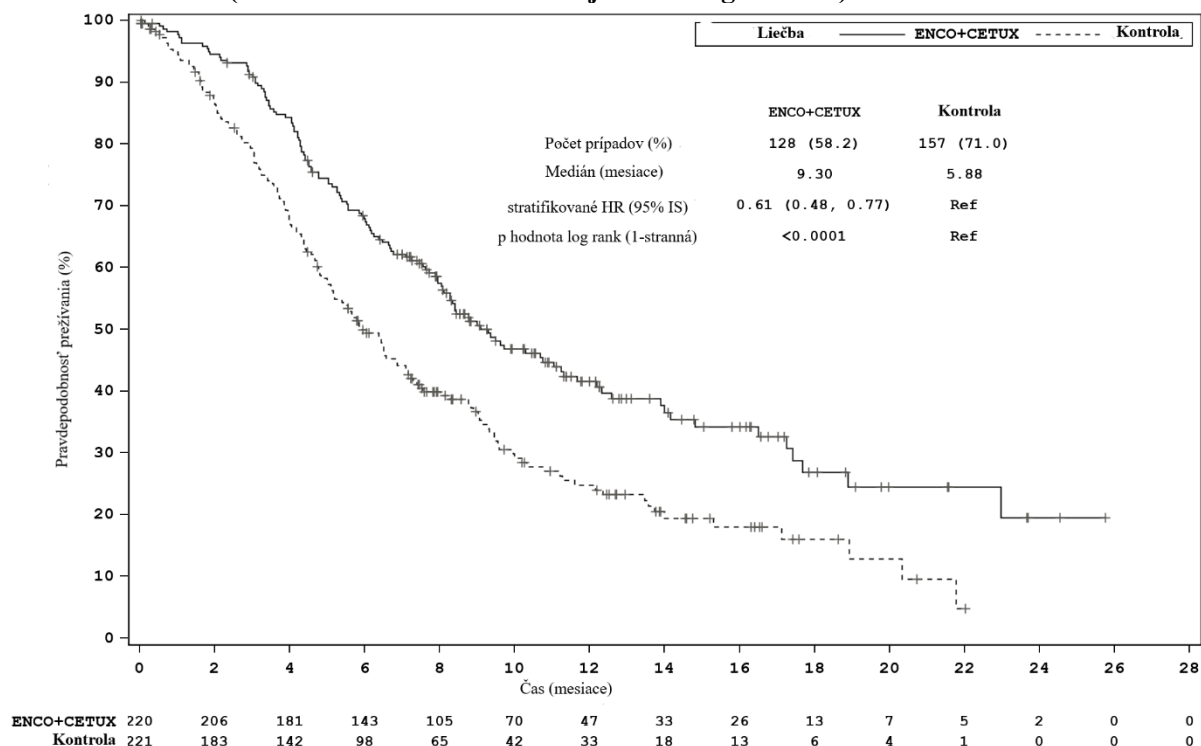
^g Cochran Mantel-Haenszelov test

^h nominálna hodnota p

Obrázok č. 3: Štúdia ARRAY-818-302: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania (dátum ukončenia zberu údajov: 11. február 2019)



Obrázok č. 4: Štúdia ARRAY-818-302: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania (dátum ukončenia zberu údajov: 15. august 2019)



Elektrofyziológia srdca

V analýze bezpečnosti súboru bezpečnosti fázy 3 (ARRAY-818-302) v indikácii kolorektálny karcinóm bol výskyt nového predĺženia QTcF > 500 ms 3,2 % (7/216) a predĺženie QTcF > 60 ms v porovnaní s hodnotami pred liečbou pozorované u 8,8 % (19/216) pacientov v skupine s enkorafenibom + cetuximabom (pozri časti 4.2 a 4.4).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s enkorafenibom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe melanómu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s enkorafenibom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe kolorektálneho karcinómu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika enkorafenibu sa skúmala u zdravých jedincov a pacientov so solídnymi nádormi vrátane pokročilých a neresekovateľných alebo metastázujúcich kožných melanómov zakotvujúcich mutáciu V600 alebo K génu BRAF a u dospelých pacientov s metastázujúcim kolorektálnym karcinómom s mutáciou V600E génu BRAF. Preukázalo sa, že farmakokinetika enkorafenibu je približne lineárna po jednorazovom a viacnásobnom podaní. Po opakovanom podávaní dávok jedenkrát denne sa podmienky v rovnovážnom stave dosiahli do 15 dní. Podiel kumulácie približne 0,5 je pravdepodobne v dôsledku autoindukcie enzýmu CYP3A4. Intersubjektívna variabilita (CV %) hodnoty AUC sa pohybuje v rozmedzí 12,3 % až 68,9 %.

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa enkorafenib rýchlo absorbuje s mediánom T_{max} 1,5 až 2 hodiny. Po podaní jednorazovej perorálnej dávky 100 mg [^{14}C] enkorafenibu zdravým jedincom sa absorbovalo minimálne 86 % dávky enkorafenibu. Podanie jednorazovej dávky 100 mg enkorafenibu s jedlom

s vysokým obsahom tukov a kalórií znižovalo C_{max} o 36 %, pričom hodnota AUC zostala nezmenená. Štúdia liekových interakcií u zdravých jedincov preukázala, že rozsah expozície enkorafenibu sa nezmenil v prítomnosti liečiva, ktorý ovplyvňuje pH v žalúdku (rabeprazol).

Distribúcia

Enkorafenib sa v strednej miere (86,1 %) viaže na ľudské plazmatické bielkoviny *in vitro*. Po perorálnom podaní jednorazovej dávky 100 mg [^{14}C] enkorafenibu u zdravých jedincov bol pomer priemernej (SD) koncentrácie krv-plazma 0,58 (0,02) a priemernej hodnoty (CV %) zdanlivého distribučného objemu (Vz/F) enkorafenibu 226 l (32,7 %).

Biotransformácia

Po perorálnom podaní jednorazovej dávky 100 mg [^{14}C] enkorafenibu u zdravých jedincov sa zistilo, že hlavnou cestou klírensu enkorafenibu je metabolizmus (približne 88 % znovu získanej rádioaktívne značenej dávky). N-dealkylácia bola hlavná biotransformačná reakcia enkorafenibu. Medzi ďalšie významné metabolické cesty patria hydroxylácia, hydrolyza karbamátu, nepriama glukuronidácia a tvorba konjugátu glukózy.

Eliminácia

Po perorálnom podaní jednorazovej dávky 100 mg [^{14}C] enkorafenibu u zdravých jedincov sa rádioaktivita eliminovala rovnomerne stolicou a močom (v priemere 47,2 %). V moči sa 1,8 % rádioaktivity vylučovalo vo forme enkorafenibu. Priemerný (CV %) zdanlivý klírens (CL/F) enkorafenibu bol 27,9 l/h (9,15 %). Medián (rozsah) terminálneho polčasu ($T_{1/2}$) enkorafenibu bol 6,32 h (3,74 až 8,09 h).

Interakcie lieku

Medzi enkorafenibom a cetuximabom sa nedokázala žiadna lieková interakcia.

Účinok enzýmov CYP na enkorafenib

Enkorafenib sa metabolizuje pomocou enzýmov CYP3A4, CYP2C19 a CYP2D6. Predpokladá sa, že enzým CYP3A4 *in vitro* je hlavným enzýmom, ktorý prispieva k celkovému oxidatívne klírensu enkorafenibu v ľudských pečeneových mikrozómoch (~83,3 %), nasledovaný enzýmom CYP2C19 a CYP2D6 (~16,0 % v prípade enzýmu CYP2C19 a 0,71 % v prípade enzýmu CYP2D6). Účinok súbežného podávania silného induktora CYP3A4 na expozíciu enkorafenibu sa neskúmal v osobitnej štúdií. U pacientov s melanómom opakované podávanie enkorafenibu 450 mg jedenkrát denne a binimetinibu 45 mg dvakrát denne s modafinilom, stredne silným induktorom CYP3A4, znížilo AUC enkorafenibu v rovnovážnom stave o 24 % a C_{max} o 20 % v porovnaní so samotným enkorafenibom.

Účinok enkorafenibu na substráty CYP

In vitro pokusy naznačujú, že enkorafenib je relatívne silný reverzibilný inhibítor UGT1A1, CYP2B6, CYP2C9 a CYP3A4/5, ako aj od času závislý inhibítor CYP3A4. Enkorafenib indukuje enzýmy CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 a CYP3A4 v ľudských primárnych hepatocytoch. U pacientov s melanómom opakované podávanie enkorafenibu 450 mg jedenkrát denne a binimetinibu 45 mg dvakrát denne s jednorazovou dávkou kokteilu skúmaných substrátov CYP znížilo AUC midazolamu 2 mg (substrát CYP3A4) o 82 % a C_{max} o 74 %. AUC omeprazolu 20 mg (substrát CYP2C19) znížilo o 17 % a nezmenilo C_{max} a AUC kofeínu 50 mg (substrát CYP1A2) znížilo o 27 % a C_{max} o 13 %. Pomer koncentrácií metabolitu losartanu E3174 k losartanu (substrát CYP2C9) v moči znížilo o 28 % a nezmenilo pomer koncentrácií metabolitu dextrometorfánu (dextrorphan) k dextrometorfánu (substrát CYP2D6) v moči. Tieto výsledky naznačujú silnú indukciu CYP3A4, miernu inhibíciu CYP1A2 a žiadny vplyv na farmakokinetiku substrátov CYP2C19. Z údajov získaných z moču nie je možné definitívne vyvodit' inhibičnú účinnosť na CYP2C9 a CYP2D6. K dispozícii nie sú žiadne údaje o slabých metabolizéroch CYP2D6.

Jednorazová dávka enkorafenibu 450 mg a binimetinibu 45 mg znížila AUC a C_{max} bupropiónu 75 mg (substrát CYP2B6) o $\leq 25\%$. Opakované podávanie enkorafenibu 450 mg denne a binimetinibu 45 mg dvakrát denne znížilo AUC a C_{max} bupropiónu o $\leq 26\%$ a zvýšilo AUC aktívneho metabolitu hydroxybupropiónu o 49 %, čo naznačuje miernu indukciu.

Pri súbežnom podávaní so substrátmi UGT1A1, ktoré podliehajú extrakcii v čreve, sa očakávajú len mierne alebo stredne závažné interakcie. Keďže binimetinib je substrátom UGT1A1, nepodlieha extrakcii v čreve a preto sa neočakáva žiadna DDI s enkorafenibom. Navyše sa klinicky nepozorovali žiadne rozdiely v expozícii, keď sa binimetinib súbežne podával s enkorafenibom.

Účinok transportérov na enkorafenib

Zistilo sa, že enkorafenib je substrátom transportérov P-glykoproteínu (P-gp). Je nepravdepodobné, že by inhibícia P-gp spôsobila klinicky dôležité zvýšenie koncentrácií enkorafenibu, nakoľko enkorafenib prejavuje vysokú vnútornú permeabilitu. Účasť niekoľkých skupín transportérov vychytávania (OCT1, OATP1B1, OATP1B3 a OATPB1) sa skúmala *in vitro* použitím relevantných inhibítorov transportérov. Údaje naznačujú, že transportéry vychytávania v pečeni nie sú zahrnuté v distribúcii enkorafenibu do primárnych ľudských hepatocytov.

Účinok enkorafenibu na transportéry

Opakované podávanie enkorafenibu 450 mg jedenkrát denne a binimetinibu 45 mg dvakrát denne s jednorazovou dávkou rosuvastatínu (substrát OATP1B1, OATP1B3 a BCRP) zvyšuje hodnotu C_{max} 2,7-násobne a hodnotu AUC 1,6-násobne, čo naznačuje miernu inhibíciu transportérov OATP1B1, OATP1B3 a/alebo BCRP.

Enkorafenib inhibuje pečeňové transportéry OCT1 *in vitro*, ale je nepravdepodobné, že je klinicky účinný inhibítor. Na základe štúdií *in vitro* existuje potenciál enkorafenibu inhibovať renálne transportéry OCT2, OAT1, OAT3 pri klinických koncentráciách. Navyše enkorafenib môže inhibovať P-glykoproteín v čreve pri očakávaných klinických koncentráciách.

Osobitné populácie

Vek

Na základe populačných farmakokinetických analýz sa zistilo, že vek je signifikantným kovariantom distribučného objemu enkorafenibu, avšak s vysokou variabilitou. Vzhľadom na malý význam týchto zmien a vysokú variabilitu je ich klinický význam nepravdepodobný a u starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Pohlavie

Na základe populačných farmakokinetických analýz sa zistilo, že pohlavie nie je signifikantným modelovým kovariantom klirensu alebo distribučného objemu. Výsledkom je, že sa neočakávajú žiadne významné zmeny v expozícii enkorafenibu vzhľadom na pohlavie.

Telesná hmotnosť

Na základe populačných farmakokinetických analýz sa zistilo, že telesná hmotnosť je signifikantným modelovým kovariantom klirensu alebo distribučného objemu. Avšak vzhľadom na malý význam týchto zmien v klirensu a vysokú variabilitu predpokladaného distribučného objemu v modele, je nepravdepodobné, že by telesná hmotnosť mala klinicky významný vplyv na expozíciu enkorafenibu.

Rasa

Medzi FK enkorafenibu v ázijskej populácii a v inej populácii ako ázijskej neexistujú žiadne klinicky relevantné rozdiely. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na zhodnotenie potenciálnych rozdielov v expozícii enkorafenibu v iných rasách alebo etnickej príslušnosti.

Porucha funkcie pečene

Výsledky špecializovanej klinickej štúdie naznačujú, že celková expozícia enkorafenibu u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (trieda A podľa Childa-Pugha) je o 25 % vyššia v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene. Toto znamená 55 % nárast expozície neviazaného enkorafenibu.

Farmakokinetika enkorafenibu sa nehodnotila u pacientov so stredne závažnou (trieda B podľa Childa-Pugha) alebo závažnou (trieda C podľa Childa-Pugha) poruchou funkcie pečene. Keďže sa enkorafenib primárne metabolizuje a eliminuje pečeňou, na základe farmakokinetického PBPK modelu môžu mať pacienti so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene významnejšie zvýšenia v expozícii ako pacienti s miernou poruchou funkcie pečene. U pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene nie je možné stanoviť žiadne odporúčanie týkajúce sa dávkovania (pozri časti 4.2 a 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Enkorafenib podlieha minimálnej eliminácii obličkami. Neuskutočnila sa žiadna oficiálna klinická štúdia, ktorá by hodnotila účinok poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku enkorafenibu. V populačnej farmakokinetickej analýze sa nepozoroval žiadny jasný trend v CL/F enkorafenibu u pacientov s miernou (eGFR 60 až 90 ml/min/1,73 m²) alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR 30 až 59 ml/min/1,73 m²) v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou obličiek (eGFR \geq 90 ml/min/1,73 m²). Je nepravdepodobné, že by malé zníženie CL/F (\leq 5 %), ktoré sa predpovedalo u pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek, bolo klinicky relevantné. Farmakokinetika enkorafenibu sa neskúmala u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V 4-týždňovej a 13-týždňovej štúdiu toxicity u potkanov sa zaznamenali klinické prejavy, znížená telesná hmotnosť, znížená hmotnosť nadsemenníkov a prostaty a mikroskopické nálezy v semenníkoch, nadsemenníkoch, žalúdku a koži. Čiastočná reverzibilita týchto zistení sa zaznamenala po 4-týždňovom liečebnom období. Navyše v 13-týždňovej štúdiu toxicity u potkanov sa zaznamenali reverzibilné klinické patologické zmeny pri podávaní dávok \geq 100 mg/kg/deň. V 4-týždňovej štúdiu sa nemohla stanoviť žiadna hodnota NOAEL (No Observed Adverse Effect Level, hladina bez pozorovaného nepriaznivého účinku). Hodnota NOAEL stanovená v 13-týždňovej štúdiu bola na úrovni viac ako 10-násobku terapeutickú expozície u ľudí.

V 4-týždňovej a 13-týždňovej štúdiu toxicity u opíc sa pozorovali pri mierne vyšších expozíciách ako sú expozície u ľudí izolované/sporadické epizódy vracania a hnačky ako aj očné lézie. Očné lézie boli čiastočne reverzibilné a pozostávali z odlúčenia alebo odlúpenia v sietnici medzi vrstvou vonkajších výbežkov tyčiniek a čapíkov a pigmentovým epitelom sietnice v centrálnej jamke v žltej škvrne sietnice. Toto pozorovanie bolo podobné ako to, ktoré sa opísalo u ľudí ako centrálna serózna chorioretinopatia alebo centrálna serózna retinopatia.

Enkorafenib nebol genotoxický.

Štúdie fertility sa s enkorafenibom neuskutočnili. V 13-týždňovej toxikologickej štúdiu u potkanov spôsobila liečba enkorafenibom v dávke 6 mg/kg/deň (dávka približne 5-násobne vyššia ako expozícia u ľudí pri terapeutickú dávke) zníženie hmotnosti semenníkov a nadsemenníkov s degeneráciou trubice a oligospermiou. V 13-týždňovej štúdiu sa zaznamenala čiastočná reverzibilita pri najvyššej úrovni dávky (60 mg/kg/deň).

Štúdia embryo-fetálneho vývoja u potkanov naznačuje, že enkorafenib indukuje fetálnu toxicitu so zníženou hmotnosťou plodu a oneskorením vývoja kostry.

Štúdia embryo-fetálneho vývoja u králikov naznačuje, že enkorafenib indukuje fetálnu toxicitu so zníženou hmotnosťou plodu a prechodné zmeny vo vývoji kostry. U niektorých plodov sa pozorovala dilatácia oblúka aorty.

Enkorafenib bol fototoxický v teste neutrálnou červeňou *in vitro* (3T3 Neutral Red Uptake Test). Enkorafenib nezvyšoval citlivosť v skúšaní senzibilizácie u myši *in vivo*. Tieto údaje súhrnne naznačujú, že u pacientov, ktorým sa enkorafenib podáva v terapeutických dávkach, je riziko fototoxického potenciálu a minimálne riziko sensibilizácie.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

kopovidón (E1208)
poloxamér 188
celulóza, mikrokryštalická (E460i)
kyselina jantárová (E363)
krospovidón (E1202)
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý (E551)
stearát horečnatý (E470b)

Obal kapsuly

želatína (E441)
oxid titaničitý (E171)
červený oxid železitý (E172)
žltý oxid železitý (E172)
čierny oxid železitý (E172)

Tlačiarenská farba

šelak (E904)
čierny oxid železitý (E172)
propylénglykol (E1520)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Braftovi 50 mg tvrdé kapsuly

Každé balenie obsahuje 28x1 alebo 112x1 tvrdých kapsúl v polyamid/Al/PVC/Al/PET/papierovom perforovanom blistri s jednotlivými dávkami.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Braftovi 75 mg tvrdé kapsuly

Každé balenie obsahuje 42x1 alebo 168x1 tvrdých kapsúl v polyamid/Al/PVC/Al/PET/papierovom perforovanom blistri s jednotlivými dávkami.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavalaur
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Braftovi 50 mg tvrdé kapsuly

EU/1/18/1314/001 28x1 tvrdá kapsula
EU/1/18/1314/003 112x1 tvrdá kapsula

Braftovi 75 mg tvrdé kapsuly

EU/1/18/1314/002 42x1 tvrdá kapsula
EU/1/18/1314/004 168x1 tvrdá kapsula

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. septembra 2018
Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. júna 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Braftovi 50 mg tvrdé kapsuly
enkorafenib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 50 mg enkorafenibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 x 1 tvrdá kapsula
112 x 1 tvrdá kapsula

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/18/1314/001 28x1 tvrdá kapsula
EU/1/18/1314/003 112x1 tvrdá kapsula

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

braftovi 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Braftovi 50 mg kapsuly
enkorafenib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pierre Fabre Médicament

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

Braftovi 75 mg tvrdé kapsuly
enkorafenib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 75 mg enkorafenibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

42 x 1 tvrdá kapsula
168 x 1 tvrdá kapsula

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote do 30 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/18/1314/002 42x1 tvrdá kapsula
EU/1/18/1314/004 168x1 tvrdá kapsula

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

braftovi 75 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Braftovi 75 mg kapsuly
enkorafenib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pierre Fabre Médicament

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Braftovi 50 mg tvrdé kapsuly

Braftovi 75 mg tvrdé kapsuly

enkorafenib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Braftovi a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Braftovi
3. Ako užívať Braftovi
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Braftovi
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Braftovi a na čo sa používa

Braftovi je protinádorový liek, ktorý obsahuje liečivo enkorafenib. Zmeny (mutácie) v BRAF géne môžu spôsobiť tvorbu bielkovín, ktoré zapríčiňujú rast nádoru. Braftovi sa zameriava na bielkoviny vytvorené týmto zmeneným génom BRAF.

Používa sa u dospelých pacientov v kombinácii s ďalším liekom obsahujúcim binimetinib na liečbu dospelých pacientov s typom nádorového ochorenia kože, ktorý sa nazýva melanóm, ak má

- určitú zmenu (mutáciu) v géne zodpovednom za tvorbu bielkoviny nazývanej BRAF, a
- rozšíril sa do iných častí tela alebo sa nedá odstrániť operačne

Ak sa Braftovi užíva v kombinácii s binimetinibom, ktorý sa zameriava na iné bielkoviny podporujúce rast nádorových buniek, táto kombinácia spomaľuje alebo zastavuje rast vášho nádoru.

Braftovi sa tiež používa v kombinácii s ďalším liekom obsahujúcim liečivo cetuximab na liečbu dospelých pacientov s typom nádorového ochorenia hrubého čreva, ak

- majú určitú zmenu (mutáciu) v géne zodpovednom za tvorbu bielkoviny nazývanej BRAF, a
- došlo k rozšíreniu do iných častí tela u pacientov, ktorí boli predtým liečení inými protinádorovými liekmi.

Ak sa Braftovi užíva v kombinácii s cetuximabom (ktorý sa viaže na receptor epidermálneho rastového faktora (EGFR)), bielkovina na povrchu určitých nádorových buniek, táto kombinácia spomaľuje alebo zastavuje rast vášho nádoru.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Braftovi

Predtým, ako začnete liečbu, lekár vám skontroluje mutáciu génu BRAF.

Keďže sa Braftovi užíva v kombinácii s binimetinibom na liečbu melanómu, prečítajte si písomnú informáciu binimetinibu rovnako pozorne, ako túto písomnú informáciu.

Keďže sa Braftovi užíva v kombinácii s cetuximabom na liečbu nádorového ochorenia hrubého čreva, prečítajte si písomnú informáciu cetuximabu rovnako pozorne, ako túto písomnú informáciu.

Neužívajte Braftovi

- ak ste alergický na enkorafenib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Braftovi, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru a povedzte im o všetkých vašich ochoreniach, najmä, ak máte ktorúkoľvek z nasledujúcich:

- problémy so srdcom vrátane zmien elektrickej aktivity vášho srdca (predĺženie intervalu QT)
- problémy s krvácaním alebo ak užívate lieky, ktoré môžu spôsobiť krvácanie
- problémy s očami
- problémy s pečeňou alebo obličkami

Povedzte svojmu lekárovi, ak ste mali iný typ nádorového ochorenia, ako je melanóm alebo nádorové ochorenie hrubého čreva, pretože Braftovi môže zhoršiť určité iné typy nádorových ochorení.

Ak sa u vás počas užívania tohto lieku vyskytnú nasledujúce stavy, ihneď to povedzte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre:

- **Problémy so srdcom:** Ak sa Braftovi užíva spolu s binimetinibom, môže zhoršiť činnosť vášho srdca, spôsobiť zmenu elektrickej aktivity vášho srdca nazývanú „predĺženie intervalu QT“ alebo zhoršiť existujúce problémy srdca. Váš lekár urobí vyšetrenia pred a počas vašej liečby týmito liekmi, aby skontroloval, či vaše srdce pracuje správne. Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak máte akékoľvek príznaky problémov so srdcom, ako je pocit závratu, únavy, malátnosti, ak máte dýchavičnosť, ak máte pocit búšenia srdca, rýchleho alebo nepravidelného srdcového tepu, alebo ak máte opuchnuté nohy.
- **Problémy s krvácaním:** Braftovi môže spôsobiť závažné problémy s krvácaním. Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak máte akékoľvek príznaky problémov s krvácaním, ako je vykašliavanie krvi alebo krvných zrazenín, vracanie krvi, čo vyzerá ako „kávová usadenina“, červená alebo čierna stolica, ktorá vyzerá ako decht, prítomnosť krvi v moči, bolesť žalúdka (brucha), nezvyčajné krvácania z pošvy. Povedzte tiež svojmu lekárovi, ak máte bolesť hlavy, závraty alebo slabosť.
- **Problémy s očami:** Ak sa Braftovi užíva spolu s binimetinibom, môže spôsobiť závažné problémy s očami. Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak máte rozmazané videnie, stratu zraku alebo iné zmeny videnia (napr. farebné bodky vo vašom videní), videnie rozmazaných obrysov okolo predmetov. Váš lekár vám vyšetří oči, ak máte počas užívania Braftovi akékoľvek problémy so zrakom.
- **Zmeny na koži:** Braftovi môže vyvolať iné typy nádorového ochorenia kože, ako je skvamocelulárny karcinóm kože. Počas užívania Braftovi sa tiež môžu objaviť nové lézie melanómu. Váš lekár vám pred liečbou, následne každé 2 mesiace počas liečby a počas 6 mesiacov po ukončení liečby liekom Braftovi skontroluje kožu, aby zistil prítomnosť akýchkoľvek nových karcinómov na koži. Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás počas a po liečbe vyskytnú akékoľvek zmeny na koži vrátane: nového výskytu bradavice, rany na koži alebo červenej hrčky, ktorá krváca alebo sa nehojí alebo zmeny veľkosti alebo farby materského znamienka. Váš lekár potrebuje skontrolovať aj výskyt skvamocelulárneho karcinómu kože na vašej hlave, hrdle, ústach a lymfatických uzlinách a pravidelne budete absolvovať CT vyšetrenie. Ide o preventívne opatrenie v prípade, ak sa skvamocelulárny karcinóm kože vyskytne vo vnútri vášho tela. Pred a na konci liečby sa tiež odporúča vyšetrenie pohlavných orgánov (u žien) a konečníka.
- **Problémy s pečeňou:** Braftovi môže spôsobiť nezvyčajné výsledky vyšetrení krvi súvisiace s vašou pečeňou (zvýšené hladiny pečeňových enzýmov). Váš lekár urobí pred a počas liečby vyšetrenia krvi, aby skontroloval vašu pečeň.

- Problémy s obličkami: Braftovi môže pozmeniť činnosť vašich obličiek (často nezvyčajné výsledky vyšetrení krvi, zriedkavejšie nedostatok tekutín a vracanie). Váš lekár urobí vyšetrenia krvi pred a počas liečby, aby skontroloval funkciu vašich obličiek. Počas liečby pite veľa tekutín. Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak ste vracali a dochádza u vás k úbytku tekutín.

Ak sa u vás vyskytnú nasledujúce príznaky, okamžite kontaktujte svojho lekára, pretože môže ísť o život ohrozujúci stav: nevoľnosť, dýchavičnosť, nepravidelný srdcový tep, svalové kŕče, záchvaty, zakalený moč, znížené vylučovanie moču a únava. Tieto môžu byť spôsobené skupinou metabolických komplikácií, ktoré sa môžu vyskytnúť počas liečby nádorového ochorenia, ktoré sú spôsobené produktmi rozpadu odumierajúcich nádorových buniek (syndróm z rozpadu nádoru, tumour lysis syndrome, TLS) a môžu viesť k zmenám funkcie obličiek (pozri tiež časť 4. Možné vedľajšie účinky).

Deti a dospievajúci

Braftovi sa neodporúča u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov. Tento liek nebol v tejto vekovej skupine skúmaný.

Iné lieky a Braftovi

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Niektoré lieky môžu ovplyvňovať účinok Braftovi alebo môžu zvýšiť pravdepodobnosť výskytu vedľajších účinkov. Povedzte svojmu lekárovi najmä to, že užívate akýkoľvek liek z tohto zoznamu alebo akékoľvek iné lieky:

- niektoré lieky na liečbu hubových infekcií (ako je itraconazol, posakonazol, flukonazol)
- niektoré lieky na liečbu bakteriálnych infekcií (ako je rifampicín, klaritromycín, telitromycín, erytromycín, penicilín)
- lieky, ktoré sa zvyčajne užívajú na liečbu epilepsie (záchvaty) (ako je fenytoín, karbamazepín)
- lieky, ktoré sa zvyčajne užívajú na liečbu nádorových ochorení (ako je metotrexát, imatinib)
- lieky, ktoré sa zvyčajne užívajú na liečbu vysokej hladiny cholesterolu (ako je rosuvastatín, atorvastatín)
- rastlinný liek na liečbu depresie: ľubovník bodkovaný
- niektoré lieky na liečbu HIV, ako je ritonavir, amprenavir, raltegravir, dolutegravir
- lieky zabraňujúce počatiu s obsahom hormónov
- lieky, ktoré sa zvyčajne užívajú na liečbu vysokého krvného tlaku (ako je diltiazem, bosentan, furosemid)
- lieky, ktoré sa zvyknú užívať pri nepravidelnom srdcovom rytme: amiodarón.

Braftovi a jedlo a nápoje

Počas liečby liekom Braftovi nepite grapefruitovú šťavu. Dôvodom je možné zhoršenie vedľajších účinkov Braftovi.

Tehotenstvo

Užívanie Braftovi sa počas tehotenstva neodporúča. Môže poškodiť nenarodené dieťa alebo spôsobiť vrodené chyby.

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Ak ste žena, ktorá môže otehotnieť, musíte počas užívania Braftovi používať spoľahlivú antikoncepciu a musíte pokračovať v používaní spoľahlivej antikoncepcie ešte minimálne 1 mesiac po užití poslednej dávky Braftovi. Lieky zabraňujúce počatiu s obsahom hormónov (ako sú tablety, injekcie, náplasti, implantáty a isté vnútromaternicové telieska, ktoré uvoľňujú hormóny) nemusia počas užívania Braftovi účinkovať tak, ako sa očakáva. Musíte používať iný spoľahlivý spôsob antikoncepcie, ako je bariérová metóda (napr. prezervatív), takže počas užívania tohto lieku neotehotniete. Poradte sa so svojím lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou.

Ak počas užívania Braftovi otehotniete, ihneď kontaktujte svojho lekára.

Dojčenie

Užívanie Braftovi sa počas dojčenia neodporúča. Nie je známe, či Braftovi prechádza do materského mlieka. Ak dojčíte alebo ak plánujete dojčiť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Plodnosť

Braftovi môže znížiť množstvo spermií u mužov. To môže ovplyvniť schopnosť splodiť dieťa. Ak sa toho obávate, obráťte sa na svojho lekára.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Braftovi môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Počas užívania Braftovi nevedzte vozidlá, ani neobsluhujte stroje, ak máte akékoľvek problémy s videním alebo máte akékoľvek iné vedľajšie účinky, ktoré môžu ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje (pozri časť 4). Obráťte sa na svojho lekára, ak si nie ste istý, či môžete viesť vozidlá.

3. Ako užívať Braftovi

Akú dávku užívať

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Na liečbu melanómu

Odporúčaná dávka Braftovi na liečbu melanómu je 6 kapsúl po 75 mg jedenkrát denne (zodpovedá dennej dávke 450 mg). Taktiež budete užívať iný liek s obsahom binimetinibu.

Na liečbu nádorového ochorenia hrubého čreva

Odporúčaná dávka Braftovi na liečbu nádorového ochorenia hrubého čreva je 4 kapsuly po 75 mg jedenkrát denne (zodpovedá dennej dávke 300 mg). Taktiež budete užívať iný liek s obsahom cetuximabu.

Ak máte problémy s pečeňou alebo obličkami, váš lekár môže vašu liečbu začať nižšou dávkou. Ak sa u vás vyskytnú závažné vedľajšie účinky (ako sú problémy so srdcom, očami alebo krvácanie), váš lekár môže znížiť dávku alebo dočasne alebo natrvalo ukončiť liečbu.

Ako užívať Braftovi



Pokyny pre otvorenia blistra:

- Kapsulu nepretláčajte cez blister.
- Oddeľte jedno políčko na blistri jeho ohnutím a opatrným odtrhnutím pozdĺž perforácie.
- Opatrne stiahnite fóliu blistra tak, že začnete ťahať na rohu označenom šípkou.
- Kapsulu jemne vyberte.

Kapsuly prehltnite vcelku a zapite vodou. Braftovi sa môže užívať s jedlom alebo medzi jedlami.

Ak vraciate

Ak vraciate kedykoľvek po užití Braftovi, neužívajte ďalšiu dávku. Užite nasledujúcu dávku v naplánovanom čase.

Ak užijete viac Braftovi, ako máte

Ak užijete viac kapsúl, ako máte, ihneď kontaktujte svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. Vedľajšie účinky Braftovi, ako je nevoľnosť, vracanie, dehydrácia a rozmazané videnie, sa môžu objaviť alebo zhoršiť. Ak je to možné, ukážte im túto písomnú informáciu a obal lieku.

Ak zabudnete užiť Braftovi

Ak zabudnete užiť dávku Braftovi, užite ju hneď, ako si spomeniete. Ak je však omeškanie vynechanej dávky viac ako 12 hodín, preskočte túto dávku a užite svoju ďalšiu dávku vo zvyčajnom čase. Potom pokračujte v užívaní kapsúl v pravidelných časoch ako zvyčajne. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Braftovi

Je dôležité, aby ste Braftovi užívali tak dlho, ako vám predpísal váš lekár. Neprestaňte užívať tento liek, pokiaľ vám to nepovedal váš lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Braftovi môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky. Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás vyskytne akýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, buď po prvýkrát, alebo ak sa zhoršia (pozri tiež časť 2).

Problémy so srdcom: Ak sa Braftovi užíva spolu s binimetinibom, môže ovplyvniť činnosť vášho srdca (zníženie ejekčnej frakcie ľavej komory). Medzi možné prejavy a príznaky patria:

- pocit závratu, únavy alebo malátnosti
- dýchavičnosť
- pocit búšenia srdca, rýchleho alebo nepravidelného srdcového tepu
- opuch nôh

Problémy s očami: Ak sa Braftovi užíva spolu s binimetinibom, môže spôsobiť závažné problémy s očami, ako je únik tekutiny pod sietnicou v oku, ktoré vedie k odlúčeniu rôznych vrstiev v oku (odlúčenie pigmentového epitelu sietnice). Ihneď kontaktujte svojho lekára, ak sa u vás objavia tieto príznaky problémov s očami:

- rozmazané videnie, strata zraku alebo iné zmeny videnia (ako sú farebné bodky vo vašom zraku)
- videnie rozmazaných obrysov okolo predmetov
- bolesť, opuch alebo začervenanie oka

Problémy s krvácaním: Braftovi môže spôsobiť závažné problémy s krvácaním. Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak máte akékoľvek nezvyčajné krvácanie alebo prejavy krvácania, vrátane:

- bolesti hlavy, závratu alebo slabosti
- vykašliavania krvi alebo krvných zrazenín
- vracania krvi, čo vyzerá ako „kávová usadenina“
- červenej alebo čiernej stolice, ktorá vyzerá ako decht
- prítomnosti krvi v moči
- bolesti žalúdka (brucha)
- nezvyčajného krvácania z pošvy

Problémy so svalmi: Ak sa Braftovi užíva spolu s binimetinibom, môže spôsobiť rozpad svalov (rabdomyolýzu), ktorý môže viesť k poškodeniu obličiek a k smrti. Medzi možné prejavy a príznaky patrí:

- bolesť svalov, svalové zášklby, stuhnutie svalov alebo svalové kŕče
- tmavý moč

Iné nádorové ochorenie kože: **Liečba Braftovi môže spôsobiť typ nádorového ochorenia kože, ako je skvamocelulárny karcinóm kože. Tieto kožné zmeny sú zvyčajne obmedzené na malé oblasti (pozri tiež časť 2). Možno ich odstrániť operačne a liečba liekom Braftovi môže pokračovať bez prerušenia. Niektorí pacienti užívajúci Braftovi môžu tiež spozorovať výskyt nových lézií melanómov. Tieto melanómy sa zvyčajne odstránia operačne a liečba Braftovi môže pokračovať bez prerušenia.**

Syndróm z rozpadu nádoru: Braftovi môže spôsobiť rýchly rozpad nádorových buniek, ktorý môže byť u niektorých ľudí smrteľný. Príznaky môžu zahŕňať nevoľnosť, dýchavičnosť, nepravidelný srdcový tep, svalové kŕče, záchvaty, zakalený moč, znížené vylučovanie moču a únavu.

Ďalšie vedľajšie účinky

U ľudí užívajúci Braftovi sa môžu okrem závažných vedľajších účinkov uvedených vyššie objaviť aj ďalšie vedľajšie účinky.

Vedľajšie účinky, ak sa Braftovi užíva súbežne s binimetinibom na liečbu melanómu

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- znížený počet červených krviniek (anémia)
- nervové problémy, ktoré môžu spôsobiť bolesť, stratu citu alebo trpnutie rúk a nôh
- bolesť hlavy
- závrat
- krvácanie na rôznych miestach v tele
- vysoký krvný tlak
- problémy s videním (poškodenie zraku)
- bolesť žalúdka
- hnačka
- vracanie
- nevoľnosť (nauzea)
- zápcha
- svrbenie
- suchá pokožka
- vypadávanie alebo rednutie vlasov (alopécia)
- kožná vyrážka rôzneho typu
- zhrubnutie vonkajších vrstiev kože
- bolesť kĺbov (artralgia)
- bolesť, slabosť alebo kŕče svalov
- bolesť chrbta
- bolesť v končatinách
- horúčka
- opuch rúk alebo chodidiel (periférny edém), lokalizovaný opuch
- únava
- nezvyčajné výsledky vyšetrenia krvi zameraného na funkciu pečene
- nezvyčajné výsledky vyšetrenia krvi súvisiace s kreatínfosfokinázou v krvi (enzým nachádzajúci sa v krvi, ktorý môže poukazovať na zápal alebo poškodenie svalov)

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- niektoré typy nezhubných nádorov kože, ako je kožný papilóm a bazalocelulárny karcinóm
- alergická reakcia, ktorá môže zahŕňať opuch tváre a ťažkosti s dýchaním
- zmena vo vnímaní chuti
- zápal oka (uveitída)
- krvné zrazeniny
- zápal hrubého čreva (kolitída)
- sčervenanie, štiepenie alebo popraskanie kože
- zápal tukovej vrstvy pod pokožkou, medzi príznaky patria mäkké zdurené uzlinky na koži
- kožná vyrážka s plochou sfarbenou oblasťou alebo vyvýšené vyrážky podobné akné (akneiformná dermatitída)

- sčervenanie, odlupovanie kože alebo pľuzgiere na ruke a chodidle (syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie alebo syndróm ruka-noha)
- zlyhanie obličiek
- nezvyčajné výsledky obličkových testov (zvýšenie hladín kreatinínu)
- nezvyčajné výsledky vyšetrenia krvi zameraného na funkciu pečene (alkalická fosfatáza v krvi)
- nezvyčajné výsledky vyšetrenia krvi zameraného na funkciu podžalúdkovej žľazy (amyláza, lipáza)
- zvýšená citlivosť kože na slnečné žiarenie

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- slabosť a ochrnutie svalov na tvári
- zápal podžalúdkovej žľazy (pankreatitída) spôsobujúci silnú bolesť brucha

Vedľajšie účinky, ak sa Braftovi užíval samostatne v klinických skúšaníach u pacientov s melanómom

Ak na základe rozhodnutia vášho lekára pokračujete v užívaní samotného Braftovi, zatiaľ čo podávanie iných liekov (s obsahom binimetinibu) je dočasne ukončené, môžu sa u vás objaviť niektoré vedľajšie účinky z vyššie uvedeného zoznamu, hoci častosť výskytu sa môže zmeniť (zvýšiť alebo znížiť).

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- únava
- nevoľnosť (nauzea)
- vracanie
- zápcha
- kožná vyrážka rôzneho typu
- sčervenanie, odlupovanie kože alebo pľuzgiere na ruke a chodidle (syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie alebo syndróm ruka-noha)
- zhrubnutie vonkajších vrstiev kože (hyperkeratóza)
- suchá pokožka
- svrbenie
- nezvyčajné vypadávanie alebo rednutie vlasov (alopécia)
- sčervenanie, štiepenie alebo popraskanie kože
- stmavnutie kože
- strata chuti do jedla
- problémy so spaním (nespavosť)
- bolesť hlavy
- problém s nervami, ktorý môže spôsobiť bolesť, stratu citu alebo trpnutie rúk a nôh
- zmena vnímania chuti
- bolesť kĺbov (artralgia)
- bolesť, kŕče alebo slabosť svalov
- bolesť v končatinách
- bolesť chrbta
- horúčka
- niektoré typy nezhubných nádorov kože, ako je melanocytický névus a kožný papilóm
- nezvyčajné výsledky vyšetrenia krvi zameraného na funkciu pečene

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- alergická reakcia, ktorá môže zahŕňať opuch tváre a ťažkosti s dýchaním
- slabosť a ochrnutie svalov na tvári
- rýchly tlkot srdca
- kožná vyrážka s plochou sfarbenou oblasťou alebo vyvýšené vyrážky podobné akné (akneiformná dermatitída)
- odlupovanie kože alebo šupiny na koži
- zápal kĺbov (artritída)
- zlyhanie obličiek

- nezvyčajné výsledky vyšetrenia obličiek (zvýšenie hladiny kreatinínu)
- zvýšená citlivosť kože na slnečné žiarenie
- nezvyčajné výsledky vyšetrenia krvi zameraného na funkciu podžalúdkovej žľazy (lipáza)

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- typ nádorového ochorenia kože, ako je bazalocelulárny karcinóm
- zápal oka (uveitída)
- zápal pankreasu (pankreatitída) spôsobujúci silnú bolesť brucha
- nezvyčajné výsledky vyšetrenia krvi zameraného na funkciu podžalúdkovej žľazy (amyláza)

Vedľajšie účinky, ak sa Braftovi užíva súbežne s cetuximabom na liečbu nádorového ochorenia hrubého čreva

Okrem závažných vedľajších účinkov uvedených vyššie sa môžu u ľudí užívajúcich Braftovi súbežne s cetuximabom objaviť tiež nasledujúce vedľajšie účinky.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- nové materské znamienka nazývané “melanocytický névus”
- strata chuti do jedla
- problémy so spaním (nespavosť)
- problém s nervami, ktorý môže spôsobiť bolesť, stratu citu alebo trpnutie rúk a nôh
- bolesť hlavy
- krvácanie na viacerých miestach v tele
- hnačka
- bolesť brucha
- nevoľnosť (pocit na vracanie)
- vracanie
- zápcha
- kožná vyrážka s plochou vyblednutou oblasťou alebo vyvýšené vyrážky podobné akné (akneiformná dermatitída)
- kožná vyrážka rôzneho typu
- suchá pokožka
- svrbenie
- bolesť kĺbov (artralgia) a bolesť svalov a/alebo kostí (muskuloskeletárna bolesť)
- bolesť, kŕče alebo slabosť svalov
- bolesť v končatinách
- bolesť chrbta
- únava
- horúčka

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- niektoré typy nádorového ochorenia kože, ako je kožný papilóm
- alergická reakcia, ktorá môže zahŕňať opuch tváre a ťažkosti s dýchaním
- závraty
- zmena vnímania chuti
- rýchly tlkot srdca
- stmavnutie kože
- sčervenanie, odlupovanie kože alebo pľuzgier na ruke a chodidle (syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie alebo syndróm ruka-noha)
- zhrubnutie vonkajších vrstiev kože (hyperkeratóza)
- sčervenanie, štiepenie alebo popraskanie kože
- vypadávanie alebo rednutie vlasov (alopécia)
- zlyhanie obličiek
- nezvyčajné výsledky vyšetrenia obličiek (zvýšenie hladiny kreatinínu)
- nezvyčajné výsledky vyšetrenia krvi zameraného na funkciu pečene

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- niektoré typy nádorového ochorenia kože, ako je bazalocelulárny karcinóm

- zápal pankreasu (pankreatitída) spôsobujúci silnú bolesť brucha
- odlupovanie kože
- nezvyčajné výsledky vyšetrenia krvi zameraného na funkciu podžalúdkovej žľazy (pankreasu) (amyláza, lipáza)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Braftovi

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote do 30 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Braftovi obsahuje

- Liečivo je enkorafenib.
Braftovi 50 mg tvrdé kapsuly: Každá tvrdá kapsula obsahuje 50 mg enkorafenibu.
Braftovi 75 mg tvrdé kapsuly: Každá tvrdá kapsula obsahuje 75 mg enkorafenibu.
- Ďalšie zložky sú:
 - Obsah kapsuly: kopovidón (E1208), poloxamér 188, mikrokryštalická celulóza (E460i), kyselina jantárová (E363), krosopovidón (E1202), oxid kremičitý, koloidný, bezvodý (E551), stearát horečnatý (E470b)
 - Obal kapsuly: želatína (E441), oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172), čierny oxid železitý (E172)
 - Tlačiarenská farba – šelak (E904), čierny oxid železitý (E172), propylénglykol (E1520)

Ako vyzerá Braftovi a obsah balenia

Braftovi 50 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá kapsula (kapsula) má oranžové nepriehľadné viečko a nepriehľadné telo svetloružovej farby, s vytlačeným štylizovaným „A“ na viečku a „LGX 50mg“ na tele.

Braftovi 50 mg je dostupný v baleniach po 28x1 kapsúl alebo 112x1 kapsúl v perforovanom blistri s jednotlivými dávkami. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Braftovi 75 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá kapsula (kapsula) má nepriehľadné viečko telovej farby a biele nepriehľadné telo, s vytlačeným štylizovaným „A“ na viečku a „LGX 75mg“ na tele.

Braftovi 75 mg je dostupný v baleniach po 42x1 kapsúl alebo 168x1 kapsúl v perforovanom blistri s jednotlivými dávkami. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur

Francúzsko

Výrobca

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Site Progipharm, Rue du Lycée

45500 GIEN

Francúzsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA IV
VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK ROZHODNUTIA
O REGISTRÁCI

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti (PSUR) pre enkorafenib dospel PRAC k týmto vedeckým záverom:

Vzhľadom na dostupné údaje o syndróme z rozpadu nádoru z klinických skúšaní aj spontánnych hlásení, vrátane úzkej časovej súvislosti v 3 prípadoch a vzhľadom na pravdepodobný mechanizmus účinku, považuje PRAC kauzálny vzťah medzi enkorafenibom a syndrómom z rozpadu nádoru prinajmenšom za odôvodnenú možnosť. Výbor PRAC dospel k záveru, že informácie o lieku (liekoch) obsahujúcom (obsahujúcich) enkorafenib sa majú zodpovedajúcim spôsobom doplniť.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) preskúmal odporúčanie PRAC a súhlasí s jeho celkovými závermi a s odôvodnením odporúčania.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre enkorafenib je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) enkorafenib je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii.