

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Braftovi 50 mg твърди капсули

Braftovi 75 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Braftovi 50 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 50 mg енкорафениб (encorafenib).

Braftovi 75 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 75 mg енкорафениб (encorafenib).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула (капсула)

Braftovi 50 mg твърди капсули

Непрозрачно капаче с оранжев цвят и непрозрачно тяло с телесен цвят, с отпечатано стилизирано „А“ на капачето и „LGX 50mg“ върху тялото на капсулата. Дължината на капсулата е приблизително 22 mm.

Braftovi 75 mg твърди капсули

Непрозрачно капаче с телесен цвят и непрозрачно тяло с бял цвят, с отпечатано стилизирано „А“ на капачето и „LGX 75mg“ върху тялото на капсулата. Дължината на капсулата е приблизително 23 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Енкорафениб е показан:

- в комбинация с биниметиниб за лечение на възрастни пациенти с неоперабилен или метастатичен меланом с BRAF V600 мутация (вж. точки 4.4 и 5.1).
- в комбинация с цетуксимаб за лечение на възрастни пациенти с метастатичен колоректален карцином (КРК) с BRAF V600E мутация, които са получили предходна системна терапия (вж. точки 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с енкорафениб трябва да бъде започнато и наблюдавано от лекар с опит в употребата на противоракови лекарствени продукти.

Дозировка

Меланом

Препоръчителната доза енкорафениб е 450 mg (шест капсули от 75 mg) веднъж дневно, когато се използва в комбинация с биниметиниб.

Колоректален карцином

Препоръчителната доза енкарафениб е 300 mg (четири капсули от 75 mg) веднъж дневно, когато се използва в комбинация с цетуксимаб.

Промяна на дозата

Меланом

За овладяване на нежелани реакции може да се наложи понижаване на дозата, временно или окончателно спиране на лечението с енкарафениб (вж. таблици 1, 3 и 4).

За информация относно дозировката и препоръчителните промени на дозата на биниметиниб, моля, вижте точка 4.2 от кратката характеристика на продукта (КХП) на биниметиниб.

Препоръките за понижаване на дозата на енкарафениб са представени в таблица 1.

Таблица 1: Препоръчителни промени на дозата на енкарафениб, използван в комбинация с биниметиниб за показанието меланом

Дозово ниво	Доза енкарафениб, използван в комбинация с биниметиниб
Начална доза	Шест капсули от 75 mg (450 mg) веднъж дневно
1-ва редукция на дозата	Четири капсули от 75 mg (300 mg) веднъж дневно
2-ра редукция на дозата	Три капсули от 75 mg (225 mg) веднъж дневно
Последваща промяна на дозата	Има ограничени данни за понижаването на дозата на 100 mg веднъж дневно. Енкарафениб трябва окончателно да се спре, ако пациентът не може да понесе доза от 100 mg (две капсули от 50 mg) веднъж дневно.

Не се препоръчва приложението на енкарафениб при доза 450 mg веднъж дневно като самостоятелно средство. Ако приемът на биниметиниб бъде временно спрял, през този период дозата енкарафениб трябва да бъде понижена до 300 mg веднъж дневно (вж. точка 4.2 на КХП на биниметиниб), тъй като енкарафениб не се понася добре при доза 450 mg като самостоятелно средство. Ако биниметиниб бъде спрял окончателно, приемът на енкарафениб трябва да бъде спрял.

Ако приемът на енкарафениб бъде временно спрял (вж. таблици 3 и 4), биниметиниб трябва да бъде временно спрял. Ако приемът на енкарафениб бъде спрял окончателно, биниметиниб трябва да бъде спрял окончателно.

Ако възникне свързана с лечението токсичност, тогава за енкарафениб и биниметиниб трябва да се предприеме понижаване на дозите, временно или окончателно спиране едновременно и на двете лечения. Необходима е промяна на дозата само за биниметиниб (нежеланите реакции, свързани предимно с биниметиниб), при следните случаи: отлепване на пигментния епител на ретината (ОПЕР) и оклузия на ретиналната вена (ОРВ), интерстициална белодробна болест/пневмонит, сърдечна дисфункция, повишение на креатин фосфокиназата (КФК) и рабдомиолиза и венозна тромбоемболия (ВТЕ).

Ако възникне някоя от тези прояви на токсичност, моля, вижте указанията за промяна на дозата биниметиниб в точка 4.2 от КХП на биниметиниб.

Колоректален карцином

За овладяване на нежелани реакции може да се наложи понижаване на дозата, временно или окончателно спиране на лечението с енкарафениб (вж. таблици 2, 3 и 4).

За информация относно дозировката и препоръчителните промени на дозата на цетуксимаб, моля, вижте точка 4.2 от КХП на цетуксимаб.

Препоръките за понижаване на дозата енкарафениб са представени в таблица 2.

Таблица 2: Препоръчителни промени на дозата енкарафениб, използван в комбинация с цетуксимаб за показанието КРК

Дозово ниво	Доза енкарафениб, използван в комбинация с цетуксимаб
Начална доза	Четири капсули от 75 mg (300 mg) веднъж дневно
1-ва редукция на дозата	Три капсули от 75 mg (225 mg) веднъж дневно
2-ра редукция на дозата	Две капсули от 75 mg (150 mg) веднъж дневно

Ако приемът на енкарафениб бъде спрял окончателно, цетуксимаб трябва да бъде спрял. Ако приемът на цетуксимаб бъде спрял окончателно, енкарафениб трябва да бъде спрял.

Меланом и колоректален карцином

В таблици 3 и 4 по-долу са представени промените на дозата в случай на нежелани реакции.

За нови първични кожни злокачествени заболявания: Не са необходими промени на дозата на енкарафениб.

За нови първични некожни, позитивни за RAS мутация злокачествени заболявания: Трябва да се обмисли окончателно спиране на енкарафениб.

Таблица 3: Препоръчителни промени на дозата на енкарафениб, използван в комбинация с биниметиниб или в комбинация с цетуксимаб при избрани нежелани реакции

Тежест на нежеланата реакция ^a	Енкарафениб
<i>Кожни реакции</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Степен 2 	Трябва да се продължи енкарафениб. Ако обривът се влоши или не се подобрява в рамките на 2 седмици с лечение, трябва временно да се спре енкарафениб, докато настъпи подобрение до степен 0 или 1, и след това да се продължи при същата доза.
<ul style="list-style-type: none"> Степен 3 	Трябва временно да се спре енкарафениб, докато настъпи подобрение до степен 0 или 1, след което да се възобнови със същата доза, ако това е първа поява, или с понижена доза, ако е повторна поява на степен 3.
<ul style="list-style-type: none"> Степен 4 	Трябва да се спре окончателно енкарафениб.
<i>Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия (PPES)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Степен 2 	Трябва да се продължи енкарафениб и трябва да се въведат поддържащи мерки, като локална терапия. Ако няма подобрение въпреки поддържащата терапия в рамките на 2 седмици, трябва временно да се спре енкарафениб, докато настъпи подобрение до степен 0 или 1 и трябва да се продължи лечението отново при същото дозово ниво или при понижена доза.
<ul style="list-style-type: none"> Степен 3 	Трябва временно да се спре енкарафениб и да се въведат поддържащи мерки, като локална терапия, и пациентът трябва да се оценява ежеседмично. Трябва да се възобнови енкарафениб при същото дозово ниво или при понижено дозово ниво, когато настъпи подобрение до степен 0 или 1.

Тежест на нежеланата реакция ^a	Енкорafenиб
<i>Увеит, включително ирит и иридоциклит</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Степен 1 – 3 	<p>Ако увеит степен 1 или 2 не отговаря на специфична (например локална) очна терапия или при увеит степен 3 трябва временно да се спре енкорafenиб и да се повтори офталмологичното наблюдение в рамките на 2 седмици.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ако увеитът е степен 1 и се подобрява до степен 0, трябва да се възобнови лечението при същата доза. • Ако увеитът е степен 2 или 3 и се подобрява до степен 0 или 1, трябва да се възобнови лечението при понижена доза. • Ако до 6 седмици няма подобрение, трябва да се повтори офталмологичното наблюдение и да се спре окончателно енкорafenиб.
<ul style="list-style-type: none"> • Степен 4 	<p>Трябва да се спре окончателно енкорafenиб и да се проследи с офталмологично наблюдение.</p>
<i>Удължаване на QTc интервала</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • QTcF > 500 ms и промяна от ≤ 60 ms спрямо стойността преди лечение 	<p>Трябва временно да се спре енкорafenиб (вж. наблюдението в точка 4.4). Трябва да се възобнови енкорafenиб при понижена доза, когато QTcF е ≤ 500 ms.</p> <p>Приемът на енкорafenиб трябва да бъде спрян, ако има повече от един рецидив.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • QTcF > 500 ms и повишение от > 60 ms спрямо стойността преди лечение 	<p>Трябва окончателно да се спре енкорafenиб (вж. наблюдението в точка 4.4).</p>
<i>Отклонения в чернодробните функционални показатели</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Степен 2 (аспартат аминотрансфераза (АСАТ) или аланин аминотрансфераза (АЛАТ) > 3x \leq 5x горната граница на нормата (ГН)) 	<p>Трябва да се продължи енкорafenиб. Ако до 4 седмици липсва подобрение, трябва временно да се спре енкорafenиб, докато настъпи подобрение до степен 0 или 1 или до нивата преди лечение/изходните нива, след което трябва да се възобнови със същата доза.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Първа поява на степен 3 (АСАТ или АЛАТ > 5x ГН и билирубин в кръвта > 2x ГН) 	<p>Трябва временно да се спре енкорafenиб за период до 4 седмици.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ако настъпи подобрение до степен 0 или 1 или до изходните нива, трябва да се възобнови при понижена доза. • Ако не настъпи подобрение, трябва да се спре окончателно енкорafenиб.
<ul style="list-style-type: none"> • Първа поява на степен 4 (АСАТ или АЛАТ > 20 ГН) 	<p>Трябва временно да се спре енкорafenиб за период до 4 седмици</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ако настъпи подобрение до степен 0 или 1 или до изходни нива, трябва да се възобнови с понижена доза. • Ако няма подобрение, трябва да се спре окончателно енкорafenиб.

Тежест на нежеланата реакция ^a	Енкорафениб
	Или трябва окончателно да се спре енкорафениб.
<ul style="list-style-type: none"> Повторна поява на степен 3 (АСАТ или АЛАТ > 5x ГГН и билирубин в кръвта > 2x ГГН) 	Трябва да се обмисли окончателно спиране на енкорафениб.
<ul style="list-style-type: none"> Повторна поява на степен 4 (АСАТ или АЛАТ > 20 ГГН) 	Трябва да се спре окончателно енкорафениб.

^a Общи терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) версия 4.03

Таблица 4: Препоръчителни промени на дозата на енкорафениб, използван в комбинация с биниметиниб или в комбинация с цетуксимаб при други нежелани реакции

Тежест на нежеланата реакция	Енкорафениб
<ul style="list-style-type: none"> Повторни или непоносими нежелани реакции степен 2 Първа поява на нежелани реакции степен 3 	<p>Трябва временно да се спре енкорафениб за период до 4 седмици.</p> <ul style="list-style-type: none"> Ако настъпи подобрение до степен 0 или 1 или до изходните нива, трябва да се възобнови при понижена доза. Ако няма подобрение трябва окончателно да се спре енкорафениб.
<ul style="list-style-type: none"> Първа поява на нежелана реакция степен 4 	<p>Трябва временно да се спре енкорафениб за до 4 седмици</p> <ul style="list-style-type: none"> Ако настъпи подобрение до степен 0 или 1 или до изходни нива, трябва да се възобнови с понижена доза. Ако няма подобрение трябва окончателно да се спре енкорафениб. <p>Или трябва окончателно да се спре енкорафениб.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Повторни нежелани реакции степен 3 	Трябва да се обмисли окончателно спиране на енкорафениб.
<ul style="list-style-type: none"> Повторни нежелани реакции степен 4 	Трябва да се спре окончателно енкорафениб.

Продължителност на лечението

Лечението трябва да продължи, докато пациентът повече не извлича полза от него или до развитието на неприемлива токсичност.

Пропуснати дози

В случай че бъде пропусната доза енкорафениб, пациентът не трябва да приема пропуснатата доза, ако остават по-малко от 12 часа до следващата доза.

Повръщане

В случай на повръщане след приложението на енкорафениб пациентът не трябва да приема допълнителна доза, а да приеме следващата доза по график.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата за пациенти на възраст 65 и повече години (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Пациентите с лека до тежка степен на чернодробно увреждане може да имат увеличена експозиция на енкарафениб (вж. точка 5.2).

Приложението на енкарафениб трябва да се предприема внимателно, при доза от 300 mg веднъж дневно при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh). Не може да се дадат препоръки за дозата при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (клас В по Child-Pugh) или с тежка степен на чернодробно увреждане (Клас С по Child-Pugh).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане на базата на популационен фармакокинетичен (ФК) анализ. Няма клинични данни за енкарафениб при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане. Следователно потенциалната необходимост от коригиране на дозата не може да бъде определена. Енкарафениб трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на енкарафениб при деца и юноши все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Vraftovi е предназначен за перорално приложение. Капсулите трябва да се поглъщат цели с вода. Може да се приемат със или без храна. Трябва да се избягва едновременното приложение на енкарафениб и сок от грейпфрут (вж. точки 4.4 и 4.5)

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Енкарафениб трябва да се прилага в комбинация с биниметиниб (при пациенти с нерезектабилен или метастатичен меланом с BRAF V600 мутация) или в комбинация с цетуксимаб (при пациенти с метастатичен колоректален карцином с BRAF V600E мутация). За допълнителна информация относно предупрежденията и предпазните мерки, свързани с лечението с биниметиниб или цетуксимаб, вижте точка 4.4 от КХП на биниметиниб или КХП на цетуксимаб.

Изследване за BRAF мутация

Преди да приемат енкарафениб, трябва да бъде потвърдено, че пациентите имат нерезектабилен или метастатичен меланом с BRAF V600 мутация или метастатичен колоректален карцином с BRAF V600E мутация, чрез валидиран тест. Ефикасността и безопасността на енкарафениб са установени само при пациенти с меланомни тумори, експресиращи мутации BRAF V600E и V600K или тумори от колоректален карцином, експресиращи BRAF V600E мутацията. Енкарафениб не трябва да се използва при пациенти със злокачествен меланом с див тип BRAF и при пациенти с колоректален карцином с див тип BRAF.

Енкорафениб в комбинация с биниметиниб при пациенти, с прогресия след инхибитор на BRAF

Има ограничени данни за използването на комбинацията от енкорафениб и биниметиниб при пациенти, които са с прогресия при предшестващо приложение на инхибитор на BRAF за лечение на неоперабилен или метастатичен меланом с BRAF V600 мутация. Тези данни демонстрират, че ефикасността на комбинацията би била по-ниска при тези пациенти.

Енкорафениб в комбинация с биниметиниб при пациенти с метастази в мозъка

Има ограничени данни за ефикасността на комбинацията от енкорафениб и биниметиниб при пациенти с меланом с BRAF V600 мутация, метастазирал в мозъка (вж. точка 5.1).

Левокамерна дисфункция (ЛКД)

Съобщавано е за ЛКД, определена като симптоматични или асимптоматични понижения във фракцията на изтласкване, когато енкорафениб се използва в комбинация с биниметиниб. Препоръчително е да се оценява левокамерната фракция на изтласкване (ЛКФИ) чрез ехокардиография или сканиране с радионуклидна вентрикулография с ЕКГ синхронизация в еквилибриум (MUGA) преди започване на енкорафениб и биниметиниб, 1 месец след началото и след това приблизително на 3-месечни интервали или по-често съобразно клиничните показания, докато продължава лечението. Ако по време на лечението настъпи ЛКД, вижте точка 4.2 от КХП на биниметиниб.

Безопасността на енкорафениб в комбинация с биниметиниб не е установена при пациенти с изходна ЛКФИ, която е под 50% или под долната граница на нормата за лечебното заведение. Поради това при тези пациенти биниметиниб трябва да се използва с повишено внимание, а при симптоматична ЛКФИ с понижение от степен 3 – 4 или при абсолютно понижение на ЛКФИ спрямо изходното ниво с $\geq 10\%$ биниметиниб и енкорафениб трябва да бъдат спрени и ЛКФИ да се оценява на всеки 2 седмици до възстановяването.

Кръвоизлив

При енкорафениб може да възникнат кръвоизливи, включително събития, свързани с масивен кръвоизлив (вж. точка 4.8). Рискът от кръвоизлив може да е повишен при едновременно приложение на антикоагулантна и антитромбоцитна терапия. Настъпването на хеморагични събития степен ≥ 3 трябва да се контролира с временно прекъсване на лечението или окончателно спиране на лечението (вж. таблица 4 в точка 4.2) и според клиничните показания.

Токсичност по отношение на очите

При приложение на енкорафениб може да възникне токсичност по отношение на очите, включително увеит, ирит и иридоциклит. Съобщава се също и за ОПЕР при пациенти, лекувани с енкорафениб в комбинация с биниметиниб (вж. точка 4.8).

При всяко посещение пациентите трябва да се оценяват за симптоми на ново или влошаващо се зрително нарушение. Ако бъдат установени симптоми на нови или влошаващи се зрителни нарушения, включително отслабнало централно зрение, замъглено зрение или загуба на зрение, препоръчва се неотложен офталмологичен преглед.

Ако по време на лечението се развие увеит, включително иридоциклит и ирит, вижте точка 4.2. Ако по време на лечението пациентът развие ОПЕР или ОРВ, вижте точка 4.2 от КХП на биниметиниб за насоки.

Удължаване на QT интервал

Наблюдавано е удължаване на QT интервала при пациенти, лекувани с BRAF-инхибитори. Не е провеждано задълбочено проучване за QT интервал, за да се оцени потенциалът за удължаване на QT интервала при енкорафениб.

Като цяло резултатите от приложението на енкорафениб като самостоятелно средство предполагат, че енкорафениб има потенциал да причини леки повишения в сърдечната честота. При сборните проучвания на комбинацията енкорафениб и биниметиниб при препоръчителните дози и проучването на енкорафениб като самостоятелно средство, резултатите предполагат, че енкорафениб има потенциал да доведе до леко удължаване на QTc интервала (вж. точка 5.1).

Липсват достатъчно данни, за да се изключи клинично значимо удължение на QT интервала, зависимо от експозицията.

Поради потенциалния риск от удължаване на QT интервала се препоръчва да се коригират отклоненията в серумните електролити, включително магнезий и калий, и да се контролират рисковите фактори за удължаване на QT интервала (например застойна сърдечна недостатъчност, брадиаритмии) преди започване на лечението и по време на лечението. Препоръчително е да се оценява електрокардиограма (ЕКГ) преди започването на енкорафениб, един месец след започването и след това приблизително на интервали от 3 месеца или по-често според клиничните показания, докато продължава лечението. Проявата на удължаване на QTc интервала може да се контролира с понижаване на дозата, временно прекъсване или окончателно спиране на лечението при коригиране на отклоненията в електролити и контрол на рисковите фактори (вж. точка 4.2).

Нови първични злокачествени заболявания

При пациенти, лекувани с инхибитори на BRAF, са наблюдавани нови първични злокачествени заболявания, кожни и некожни, които могат да възникнат при приложение на енкорафениб (вж. точка 4.8).

Кожни злокачествени заболявания

При пациенти, лекувани с BRAF-инхибитори, включително енкорафениб, са наблюдавани кожни злокачествени заболявания, като кожен плоскоклетъчен карцином (кПК), включително кератоакантом.

Наблюдаван е нов първичен меланом при пациенти, лекувани с BRAF инхибитори, включително енкорафениб (вж. точка 4.8).

Трябва да се извършват дерматологични оценки преди започване на терапията с енкорафениб, на всеки 2 месеца по време на терапията и до 6 месеца след спиране на лечението.

Съмнителните кожни лезии трябва да се третират чрез ексцизия и дерматопатологична оценка. Пациентът трябва да бъде инструктиран незабавно да уведоми лекаря си, ако развие нови кожни лезии. Приемът на енкорафениб трябва да продължи без промяна на дозите.

Некожни злокачествени заболявания

Поради механизма си на действие енкорафениб може да допринесе за възникването на злокачествени заболявания, свързани с активирането на RAS, чрез мутация или други механизми. Пациентите, които приемат енкорафениб, трябва да преминават преглед на главата и шията, сканиране с компютърна томография (КТ) на гръдния кош/корема, анален и тазов преглед (при жени) и пълна кръвна картина преди започването на лечението, по време на лечението и в края на лечението по клинична преценка. Трябва да се обмисли окончателното спиране на енкорафениб при пациенти, които развият позитивни за RAS мутация, некожни злокачествени заболявания. Трябва внимателно да се обмислят ползите и рисковете, преди приложение на енкорафениб при пациенти със съпътстващо раково заболяване, свързано с RAS мутация.

Синдром на туморен разпад (TLS)

Появата на синдром на туморен разпад, който може да бъде летален, се свързва с употребата на енкорафениб в комбинация с биниметиниб (вж. точка 4.8). Рисковите фактори за TLS включват висок туморен товар, съпътстваща хронична бъбречна недостатъчност, олигурия, дехидратация, хипотония и повишена киселинност на урината. Тези пациенти трябва да бъдат наблюдавани внимателно и незабавно да се лекуват според клиничните показания, като трябва да се обмисли и профилактична хидратация.

Отклонения в чернодробните функционални показатели

При употребата на енкорафениб са наблюдавани отклонения в чернодробни функционални показатели, включително повишения на АСАТ и АЛАТ (вж. точка 4.8). Трябва да се наблюдават стойностите на чернодробните функционални изследвания преди започване на енкорафениб, както и поне ежемесечно по време на първите 6 месеца от лечението, след което – според клиничните показания. Чернодробните функционални показатели трябва да се контролират с временно спиране на приема, намаляване на дозата или окончателно спиране на лечението (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Тъй като енкорафениб се метаболизира и елиминира основно чрез черния дроб, пациентите с лека до тежка степен на чернодробно увреждане може да имат повишена експозиция на енкорафениб в границите на интериндивидуалната вариабилност (вж. точка 5.2).

При отсъствието на клинични данни енкорафениб не се препоръчва при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане.

При пациенти с лека степен на чернодробно увреждане приложението на енкорафениб трябва да се предприема с повишено внимание в доза 300 mg веднъж дневно (вж. точка 4.2).

Препоръчва се по-стриктно наблюдение за токсичност, свързана с енкорафениб, при пациентите с лека степен на чернодробно увреждане, включително извършване на клиничен преглед и чернодробни изследвания, както и оценка на ЕКГ по време на лечението, както е клинично показано.

Бъбречно увреждане

Липсват данни при пациентите с тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точки 4.2 и 5.2). Енкорафениб трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане. Често е съобщавано за повишаване на креатинина при употребата на енкорафениб като самостоятелно средство или в комбинация с биниметиниб или цетуксимаб. Наблюдаваните случаи на бъбречна недостатъчност, включително остра бъбречна недостатъчност и бъбречно увреждане, като цяло се свързват с повръщане и дехидратация. Други спомагащи фактори включват диабет и хипертония. Нивото на креатинин в кръвта трябва да се наблюдава според клиничните показания и повишеният креатинин да се контролира чрез промяна на дозата или спиране на приема (вж. таблица 4 в точка 4.2). Пациентите трябва да имат адекватен прием на течности по време на лечението.

Ефекти на други лекарствени продукти върху енкорафениб.

Трябва да се избягва съпътстващата употреба на силни инхибитори на СYP3A по време на лечение с енкорафениб. Ако е необходима съпътстваща употреба на силен инхибитор на СYP3A, пациентите трябва да бъдат наблюдавани с повишено внимание във връзка с безопасността (вж. точка 4.5).

Необходимо е повишено внимание, ако умерен инхибитор на СYP3D се прилага едновременно с енкорафениб.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху енкарафениб

Енкарафениб се метаболизира основно чрез CYP3A4.

Инхибитори на CYP3A4

Едновременното приложение на умерени (дилтиазем) и силни (позаконазол) инхибитори на CYP3A4 с единични дози енкарафениб при здрави доброволци води до 2- и 3-кратно увеличение на площта под кривата концентрация-време (AUC), съответно и до увеличение с 44,6% и 68,3% на максималната концентрация на енкарафениб (C_{max}).

Прогнози, базирани на модел, показват, че ефектът на позаконазол след многократно приложение е възможно да е сходен за AUC (3-кратно повишение) и малко по-голям за C_{max} (2,7-кратно повишение). Прогнози, основани на модел, за кетоконазол, предполагат повишение приблизително 5 пъти за AUC на енкарафениб и 3 до 4 пъти за C_{max} на енкарафениб след приложение съответно на 450 и 300 mg енкарафениб веднъж дневно.

Следователно съпътстващото приложение на енкарафениб със силни инхибитори на CYP3A4 трябва да се избягва (поради повишена експозиция на енкарафениб и потенциално повишаване на токсичността, вж. точка 5.2). Примерите за силни инхибитори на CYP3A4 включват, но не се ограничават до, ритонавир, итраконазол, кларитромицин, телитромицин, позаконазол и сок от грейпфрут. Ако е неизбежна съпътстващата употреба на силен инхибитор на CYP3A, пациентите трябва да бъдат наблюдавани с повишено внимание във връзка с безопасността. Умерените инхибитори на CYP3A4 трябва да се прилагат едновременно с повишено внимание. Примерите за умерени инхибитори на CYP3A4 включват, но не се ограничават до, амиодарон, еритромицин, флуконазол, дилтиазем, ампренавир и иматиниб. Когато енкарафениб се прилага едновременно с умерен инхибитор на CYP3A, пациентите трябва да бъдат наблюдавани с повишено внимание във връзка с безопасността.

Индуктори на CYP3A4

Съпътстващото приложение на енкарафениб със силен индуктор на CYP3A4 не е оценявано в клинично проучване; понижението в експозицията на енкарафениб обаче е вероятно и може да доведе до компрометирана ефикасност на енкарафениб. Примерите за силни индуктори на CYP3A4 включват, но не се ограничават до, карбамазепин, рифампицин, фенитоин и жълт кантарион. Трябва да се обмисли употребата на алтернативни средства без или с до умерен потенциал за индукция на CYP3A.

Ефекти на енкарафениб върху други лекарствени продукти

Субстрати на CYP

Енкарафениб е силен индуктор на CYP3A4. Съпътстващата употреба със средства, които са субстрати на CYP3A4 (например хормонални контрацептиви), може да доведе до загуба на ефикасност на тези средства. Ако едновременното приложение на субстрати на CYP3A4 с тесен терапевтичен индекс не може да бъде избегнато, дозата на тези субстрати трябва да бъде адаптирана в съответствие с техните одобрени КХП.

Енкарафениб е инхибитор на UGT1A1. Съпътстващите средства, които са субстрати на UGT1A1 (например ралтегравир, аторвастатин, долутегравир), може да имат повишена експозиция и следователно трябва да се прилагат с повишено внимание.

Ефект на енкарафениб върху биниметиниб

Въпреки че енкарафениб е сравнително силен обратим инхибитор на UGT1A1, не са наблюдавани клинично разлики в експозицията на биниметиниб, когато биниметиниб е бил прилаган съвместно с енкарафениб.

Субстрати на транспортерите

In vivo енкарафениб е инхибитор на OATP1B1, OATP1B3 и/или BCRP. Едновременното прилагане на енкарафениб със субстрати на OATP1B1, OATP1B3 или BCRP (като розувастатин, аторвастатин, метотрексат) може да доведе до повишени концентрации (вж.

точка 5.2).

In vitro енкорафениб потенциално инхибира известен брой други транспортери. Средства, които са субстрати на бъбречните транспортери OAT1, OAT3, OCT2 (като фуросемид, пеницилин), или средства, които са субстрати на чернодробните транспортери OCT1 (като босентан) или субстрати на P-gp (напр. позаконазол), може също да имат повишена експозиция. Следователно тези средства, субстрати на транспортери, трябва да се прилагат едновременно с повишено внимание.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при жени

Жените с детероден потенциал трябва да прилагат ефективна контрацепция по време на лечението с енкорафениб и за поне 1 месец след последната доза. Енкорафениб може да понижи ефикасността на хормоналните контрацептиви (вж. точка 4.5). Следователно на пациентите от женски пол, които използват хормонална контрацепция, се препоръчва да използват допълнителен или алтернативен метод, като бариерен метод (например кондом), по време на лечението с енкорафениб и за поне 1 месец след последната доза.

Бременност

Няма данни за употребата на енкорафениб при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Енкорафениб не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не прилагат контрацепция. Ако енкорафениб се използва по време на бременност или ако пациентката забременее, докато приема енкорафениб, тя трябва да бъде информирана относно потенциалния риск за фетуса.

Кърмене

Не е известно дали енкорафениб или метаболитите му се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмените новородени/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се спре кърменето, или да се спре терапията с енкорафениб, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за майката.

Фертилитет

Няма данни за ефектите на енкорафениб върху фертилитета при хора. На базата на находките при животни употребата на енкорафениб може да повлияе на фертилитета при мъже с репродуктивен потенциал (вж. точка 5.3). Тъй като клиничното значение на това не е известно, пациентите от мъжки пол трябва да бъдат информирани за потенциалния риск за увредена сперматогенеза.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Енкорафениб повлиява в малка степен способността за шофиране или работа с машини. По време на клинични проучвания са съобщавани зрителни нарушения при някои пациенти, лекувани с енкорафениб. Пациентите трябва да бъдат съветвани да не шофират и да не използват машини, ако получат зрителни нарушения или други нежелани реакции, които може да повлияят върху способността им за шофиране и работа с машини (вж. точки 4.4 и 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Кратък профил на безопасност

Безопасността на енкорафениб (450 mg перорално веднъж дневно) в комбинация с биниметиниб (45 mg перорално два пъти дневно) е оценена при 274 пациенти с неоперабилен

или метастатичен меланом с BRAF V600 мутация (наричани по-долу сборна популация на Combo 450) въз основа на две проучвания фаза II (СМЕК162X2110 и CLGX818X2109) и едно проучване фаза III (СМЕК162B2301, Част 1).

При препоръчителната доза (n = 274) при пациенти с неоперабилен метастатичен меланом най-честите нежелани реакции ($\geq 25\%$), възникнали при пациенти, които са лекувани с енкорафениб, прилаган заедно с биниметиниб, са умора, гадене, диария, повръщане, отлепване на ретината, коремна болка, артралгия, повишена КФК в кръвта и миалгия.

Безопасността на енкорафениб (300 mg перорално веднъж дневно) в комбинация с биниметиниб (45 mg перорално два пъти дневно) е оценена при 257 пациенти с неоперабилен или метастатичен меланом с BRAF V600 мутация (наричани по-долу популация на Combo 300) въз основа на изпитване фаза III (СМЕК162B2301, Част 2). Най-честите нежелани реакции ($\geq 25\%$), възникнали при пациенти, които са лекувани с енкорафениб 300 mg, прилаган заедно с биниметиниб, са умора, гадене и диария.

Профилът на безопасност на енкорафениб като самостоятелно средство (300 mg перорално веднъж дневно) се основава на данни от 217 пациенти с неоперабилен или метастатичен меланом с BRAF V600 мутация (наричани по-долу сборна популация на енкорафениб 300). Най-честите нежелани лекарствени реакции (НЛР) ($\geq 25\%$), съобщавани при енкорафениб 300, са хиперкератоза, алопеция, PRES, умора, обрив, артралгия, суха кожа, гадене, миалгия, главоболие, повръщане и сърбеж.

Профилът на безопасност на енкорафениб (300 mg перорално веднъж дневно) в комбинация с цетуксимаб (дозировка съгласно неговата КХП) е оценен при 216 пациенти с метастатичен колоректален карцином с мутация BRAF V600E на базата на проучването III фаза ARRAY-818-302. Най-честите НЛР ($> 25\%$), съобщавани при тази популация, са били: умора, гадене, диария, акнеiformен дерматит, коремна болка, артралгия/мускулно-скелетна болка, намален апетит, обрив и повръщане.

Честотата на всички прекъсвания на приема на изпитваното лекарство поради някаква нежелана реакция е била 1,9% при пациентите, лекувани с енкорафениб 300 mg в комбинация с цетуксимаб.

Табличен списък на нежеланите реакции

По-долу са изброени нежеланите реакции по системно-органи класове по MedDRA и следната конвенция за честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 5: Нежелани реакции

Честота	Енкорафениб като самостоятелно средство 300 mg (n = 217)	Енкорафениб 450 mg в комбинация с биниметиниб (n = 274)	Енкорафениб 300 mg в комбинация с цетуксимаб (n = 216)
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени			
Много чести	Кожен папилом* Меланоцитен невус		Меланоцитен невус
Чести	кПК ^a Нов първичен меланом*	кПК ^a Базалноклетъчен карцином* Кожен папилом*	кПК ^a Кожен папилом* Нов първичен меланом*
Нечести	Базалноклетъчен карцином		Базалноклетъчен карцином
Нарушения на кръвта и лимфната система			
Много чести		Анемия	

Честота	Енкорafenиб като самостоятелно средство 300 mg (n = 217)	Енкорafenиб 450 mg в комбинация с биниметиниб (n = 274)	Енкорafenиб 300 mg в комбинация с цетуксимаб (n = 216)
Нарушения на имунната система			
Чести	Свърхчувствителност ^б	Свърхчувствителност ^б	Свърхчувствителност ^б
Нарушения на метаболизма и храненето			
Много чести	Понижен апетит		Понижен апетит
С неизвестна честота		Синдром на туморен разпад	
Психични нарушения			
Много чести	Безсъние		Безсъние
Нарушения на нервната система			
Много чести	Главоболие* Периферна невропатия* Дисгеузия*	Периферна невропатия* Замайване* Главоболие*	Периферна невропатия* Главоболие*
Чести	Лицева пареза ^в	Дисгеузия*	Замайване* Дисгеузия
Нечести		Лицева пареза ^в	
Нарушения на очите			
Много чести		Увреждане на зрението* ОПЕР *	
Чести		Увеит *	
Нечести	Увеит*		
Сърдечни нарушения			
Чести	Надкамерна тахикардия ^г	ЛКД ^з	Надкамерна тахикардия ^г
Съдови нарушения			
Много чести		Кръвоизлив ^и Хипертония *	Кръвоизлив ^и
Чести		ВТЕ ^и	
Стомашно-чревни нарушения			
Много чести	Гадене Повръщане* Констипация	Гадене Повръщане* Констипация Коремна болка* Диария*	Гадене Повръщане Констипация Коремна болка* Диария*
Чести		Колит ^к	
Нечести	Панкреатит*	Панкреатит*	Панкреатит*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
Много чести	PPES Хиперкератоза* Обрив* Суха кожа* Сърбеж* Алопеция* Еритема ^д Кожна хиперпигментация*	Хиперкератоза* Обрив* Суха кожа* Сърбеж* Алопеция*	Акнеiformен дерматит* Обрив* Суха кожа* Сърбеж*
Чести	Акнеiformен дерматит* Ексфолиация на кожата ^е Фоточувствителност*	Акнеiformен дерматит* PPES Еритема* Паникулит* Фоточувствителност*	Хиперпигментация на кожата PPES Хиперкератоза* Алопеция Еритема ^д
Нечести			Ексфолиация на кожата ^е

Честота	Енкорafenиб като самостоятелно средство 300 mg (n = 217)	Енкорafenиб 450 mg в комбинация с биниметиниб (n = 274)	Енкорafenиб 300 mg в комбинация с цетуксимаб (n = 216)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			
Много чести	Артралгия* Миалгия* Болка в крайник Болка в гърба	Артралгия* Мускулни нарушения/миалгия ^л Болка в крайник Болка в гърба	Артралгия/Мускулно-скелетна болка* Миопатия/Мускулни нарушения* Болка в крайник Болка в гърба
Чести	Артрит *		
Нечести		Рабдомиолиза	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
Чести	Бъбречна недостатъчност *	Бъбречна недостатъчност*	Бъбречна недостатъчност*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
Много чести	Умора* Пирексия*	Умора* Пирексия* Периферен оток ^м	Умора* Пирексия*
Изследвания			
Много чести	Повишена гама-глутамил трансфераза (ГГТ)*	Повишена креатин фосфокиназа в кръвта Повишена гама-глутамил трансфераза (ГГТ)* Повишена трансаминаза*	
Чести	Повишена трансаминаза* Повишен креатинин в кръвта* Повишена липаза	Повишена алкална фосфатаза в кръвта Повишен креатинин в кръвта* Повишена амилаза Повишена липаза	Повишен креатинин в кръвта* Повишена трансаминаза*
Нечести	Повишена амилаза		Повишена амилаза Повишена липаза

*съставни термини, включващи повече от един предпочитан термин

^а включва, но не само, кератоакантом и плоскоклетъчен карцином

^б включва, но не само, ангиоедем, лекарствена свръхчувствителност, свръхчувствителност, хиперсензитивен васкулит, уртикария и анафилактична реакция

^в включва нарушение на лицевия нерв, парализа на лицето и пареза на лицето

^г включва, но не само, екстрасистоли и синусова тахикардия

^д включва еритема, генерализирана еритема, еритема на дланите

^е включва ексфолиативен дерматит, кожна ексфолиация, ексфолиативен обрив

^ж включва миалгия, мускулна умора, мускулна травма, мускулен спазъм, мускулна слабост

^з включва лявокамерна дисфункция, понижена фракция на изтласкване, сърдечна недостатъчност и абнормна фракция на изтласкване

^и включва кръвоизлив в различни области, включително церебрален кръвоизлив

^й включва, но не само, белодробна емболия, дълбока венозна тромбоза, емболия, тромбоза, повърхностен тромбоза и тромбоза

^к включва колит, улцерозен колит, ентероколит и проктит

^л включва миалгия, мускулна слабост, мускулен спазъм, мускулна травма, миопатия, миозит

^м включва, но не само, задържане на течности, периферен оток и локализиран оток

При прилагане на енкорafenиб с доза 300 mg веднъж дневно в комбинация с биниметиниб 45 mg два пъти дневно (Combo 300) в проучването СМЕК162В2301-Част 2, категорията по честота е по-ниска в сравнение със сборната популация на Combo 450 за следните нежелани

реакции: анемия, периферна невропатия, хеморагия, хипертония, сърбеж (чести) и колит, повишена амилаза и повишена липаза (нечести).

Описание на избрани нежелани реакции

Кожни злокачествени заболявания

Кожен плоскоклетъчен карцином

Меланом

В сборната популация на Combo 450 се наблюдава кожен плоскоклетъчен карцином, включително кератоакантом, при 3,3% (9/274) от пациентите. Медианата на времето до поява на първото събитие на кожен плоскоклетъчен карцином (всички степени) е 6,5 месеца (от 1,0 до 22,8 месеца).

В сборната популация на енкорафениб 300 се съобщава кожен плоскоклетъчен карцином при 7,4% (16/217) от пациентите. За пациентите в проучването фаза III (СМЕК162В2301), които са развили кПК, медианата на времето до поява на първото събитие на кПК (всички степени) е 2,3 месеца (от 0,3 до 12,0 месеца).

Колоректален карцином

Сред пациентите, лекувани с енкорафениб 300 mg в комбинация с цетуксимаб, при 1,4% (3/216) от пациентите се наблюдава кПК, включително кератоакантом. При тези 3 пациенти времето до поява на първото събитие на кПК (всички степени) е 0,5, 0,6 и 3,6 месеца.

Нов първичен меланом

Меланом

В сборната популация на енкорафениб 300 нови събития на първичен меланом се наблюдават при 4,1% от пациентите (9 /217) и се съобщават като степен 1 при 1,4% (3/217) от пациентите, степен 2 при 2,1% (4/217) от пациентите, степен 3 при 0,5% (1/217) от пациентите и степен 4 при 0,5% (1/217) от пациентите.

Колоректален карцином

Сред пациентите, лекувани с енкорафениб 300 mg в комбинация с цетуксимаб, нови събития на първичен меланом се наблюдават при 1,9% (4/216) от пациентите и се съобщават като степен 2 при 0,9% (2/216) от пациентите и степен 3 при 0,9% (2/216) от пациентите.

Събития, свързани с очите

Меланом

В сборната популация на Combo 450 се съобщава увеит при 4,4% (12/274) от пациентите, който е степен 1 при 0,4% (1/274), степен 2 при 3,6% (10/274) и степен 3 при 0,4% (1/274). Увреждане на зрението, включително замъглено зрение и намалена зрителна острота, възниква при 21,5% (59/274) от пациентите. Увеитът и увреждането на зрението обикновено са обратими. ОПЕР се развива при 29,6% (81/274) от пациентите, болшинството от тях са със събития степен 1 – 2 и 1,8% (5/274) са със събития степен 3.

При проучването СМЕК162В2301-Част 2, в рамото на Combo 300, ОПЕР се наблюдава при 12,5% (32/257) от пациентите с 0,4% (1/257) събитие степен 4.

Лявокамерна дисфункция

При употреба на енкорафениб в комбинация с биниметиниб се съобщава ЛКД при пациенти с меланом (вж. точка 4.8 от КХП на биниметиниб).

Кръвоизлив

Меланом

В сборната популация на Combo 450 са наблюдавани хеморагични събития при 17,9% (49/274) от пациентите. Повечето от тези събития са били степен 1 или 2 (14,6%), а 3,3% са били степен 3 – 4. Само при малка част от пациентите се е наложило временно спиране или понижаване на дозата (0,7% или 2/274). Хеморагичните събития са довели до окончателно

спиране на лечението при 1,1% (3/274) от пациентите. Най-честите хеморагични събития са били хематурия при 3,3% (9/274) от пациентите, ректален кръвоизлив при 2,9% (8/274) и хематохезия при 2,9% (8/274) от пациентите. При един пациент е възникнал летален кръвоизлив на стомашна язва с множествена органна недостатъчност като съпътстваща причина за смъртта.

При 1,5% (4/274) от пациентите се съобщава церебрален кръвоизлив с летален изход при 3 от тях. Всички събития са възникнали в условията на нови или прогресиращи мозъчни метастази.

В проучването СМЕК162В2301-Част 2, в рамото Combo 300, хеморагични събития са наблюдавани при 6,6% (17/257) от пациентите и те са били степен 3 – 4 при 1,6% (4/257) от пациентите.

Колоректален карцином

Хеморагични събития са наблюдавани при 21,3% (46/216) от пациентите, лекувани с енкорафениб 300 mg в комбинация с цетуксимаб; при 1,4% (3/216) от пациентите събитията са били от Степен 3 и се съобщава за един случай с летален изход. Временно прекъсване на приложението или намаляване на дозата се е налагало при 1,9% (4/216) от пациентите. Хеморагичните събития са довели до трайно прекратяване на лечението при 1 пациент (0,5%). Най-честите хеморагични събития са били епистаксис при 6,9% (15/216) от пациентите, хематохезия при 2,8% (6/216) от пациентите, ректален кръвоизлив при 2,8% (6/216) от пациентите и хематурия при 2,8% (6/216) от пациентите.

Хипертония

При употреба на енкорафениб в комбинация с биниметиниб се съобщава хипертония при пациенти с меланом (вж. точка 4.8 от КХП на биниметиниб).

Венозна тромбоемболия

При употреба на енкорафениб в комбинация с биниметиниб се съобщава ВТЕ при пациенти с меланом (вж. точка 4.8 от КХП на биниметиниб).

Панкреатит

Меланом

В сборната популация на Combo 450 се съобщава повишение на панкреатичните ензими, основно безсимптомно. Съобщавано е за повишения на амилазата и липазата при съответно 3,3% (9/274) и 5,1% (14/274) от пациентите. Панкреатит се съобщава при 0,7% (2/274) от пациентите. И двете групи пациенти са развили събития степен 3. При (0,4%) 1/274 от пациентите панкреатитът е довел до временно спиране на дозата.

Колоректален карцином

В популацията, лекувана с енкорафениб 300 mg в комбинация с цетуксимаб, се съобщава за панкреатит от степен 3 със събития на повишение на амилазата и липазата при 1 пациент (0,5%), като е довел до временно спиране на дозата.

Дерматологични реакции

Обрив

Меланом

В сборната популация на Combo 450 е възникнал обрив при 19,7% (54/274) от пациентите. Повечето събития са били леки, като при 0,7% (2/274) от пациентите са съобщени събития степен 3 или 4. Обривът е довел до окончателно спиране на лечението при 0,4% (1/274) от пациентите и до временно спиране или промяна на дозата при 1,1% (3/274) от пациентите.

В сборната популация на енкорафениб 300 се съобщава обрив при 43,3% (94/217) от пациентите. Повечето събития са били леки, като се съобщават събития степен 3 или 4 при 4,6% (10/217) от пациентите. Обривът е довел до окончателно спиране на лечението при 0,5% (1/217) от пациентите и до временно спиране или промяна на дозата при 7,4% (16/217) от пациентите.

Колоректален карцином

Сред пациентите, лекувани с енкорафениб 300 mg в комбинация с цетуксимаб, обрив се е появил при 30,6% (66/216) от пациентите. Повечето събития са били леки, като събития от степен 3 се съобщават при 0,5% (1/216) от пациентите. Обривът е довел до временно спиране на дозата при 0,5% (1/216) от пациентите.

Синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия (PPES)

Меланом

В сборната популация на Combo 450 PPES е съобщен при 6,2% (17/274) от пациентите. Всички нежелани реакции във връзка с PPES са или степен 1 (3,3%), или степен 2 (2,9%). При (1,1%) (3/274) от пациентите е имало временно спиране или коригиране на дозата.

В рамото Combo 300 в Част 2 на основното проучване, PPES е наблюдаван при 3,9% (10/257) от пациентите, като степен 3 се съобщава при 0,4% (1/257) от пациентите.

В сборната популация на енкорафениб 300 PPES се съобщава при 51,6% (112/217) от пациентите. Повечето събитията са леки до умерени: степен 1 при 12,4% (27/217) от пациентите, степен 2 при 26,7% (58/217) и степен 3 при 12,4% (27/217) от пациентите. PPES е довел до окончателно спиране на лечението при 4,1% (9/217) от пациентите и до временно спиране или промяна на дозата при 23,0% (50/217) от пациентите.

Колоректален карцином

В популацията, лекувана с енкорафениб 300 mg в комбинация с цетуксимаб, PPES се съобщава при 5,1% (11/216) от пациентите. Повечето нежелани реакции на PPES са били от степен 1 – при 3,7% (8/216). Събития от степен 2 се съобщават при 0,9% (2/216) от пациентите, а събития от степен 3 – при 0,5% (1/216) от пациентите. Не се е наложило временно спиране, промяна на дозата или окончателно спиране на лечението.

Акнеиформен дерматит

Меланом

При употреба на енкорафениб в комбинация с биниметиниб се съобщава акнеиформен дерматит (вж. точка 4.8 от КХП на биниметиниб).

Колоректален карцином

Сред пациентите, лекувани с енкорафениб 300 mg в комбинация с цетуксимаб, акнеиформен дерматит е възникнал при 33,3% (72/216) от пациентите и е бил предимно от степен 1 (25,5% (55/216) от пациентите) или от степен 2 (6,9% (15/216) от пациентите). Намаляване или временно спиране на дозата се съобщава при 2,3% (5/216) от пациентите. Не се съобщава за окончателно спиране на лечението. Акнеиформеният дерматит обикновено е обратим.

Фоточувствителност

Меланом

В сборната популация на Combo 450 фоточувствителност е наблюдавана при 4,0% (11/274) от пациентите. Повечето събития са степен 1 – 2, а степен 3 се съобщава при 0,4% (1/274) от пациентите и не е имало събитие, което да доведе до окончателно спиране на лечението. Временно спиране или модифициране на дозата се съобщава при 0,4% (1/274) от пациентите.

В сборната популация на енкорафениб 300 се съобщава фоточувствителност при 4,1% (9/217) от пациентите. Всички събития са степен 1 – 2. Нито едно от събитията не е наложило окончателно спиране, промяна на дозата или временно спиране на лечението.

Лицева пареза

Меланом

В сборната популация на Combo 450 се наблюдава лицева пареза при 0,7% (2/274) от пациентите, включително степен 3 при 0,4% (1/274) от пациентите. Събитията са обратими и нито едно от събитията не е довело до окончателно спиране на лечението. Временно спиране или промяна на дозата се съобщава при 0,4% (1/274) от пациентите.

В сборната популация на енкорафениб 300 лицева пареза се наблюдава при 7,4% (16/217) от пациентите. Повечето събития са леки до умерени: степен 1 при 2,3% (5/217); степен 2 при 3,7% (8/217) и степен 3 при 1,4% (3/217) от пациентите. Медианата на времето до началото на първото събитие на лицева пареза е 0,3 месеца (диапазон 0,1 до 12,1 месеца). Лицевата пареза като цяло е обратима и води до спиране на лечението при 0,9% (2/217). Временно спиране или промяна на дозата се съобщава при 3,7% (8/217), а симптоматично лечение, включително кортикостероиди, се съобщава при 5,1% (11/217) от пациентите.

Повишена КФК и рабдомиолиза

При употреба на енкорафениб в комбинация с биниметиниб се наблюдава повишение на креатинина в кръвта и рабдомиолиза при пациенти с меланом (вж. точка 4.8 от КХП на биниметиниб).

Бъбречна дисфункция

Меланом

В сборната популация на Combo 450 е забелязано леко, безсимптомно повишение на креатинина в кръвта, предимно степен 1, при 6,2% (17/274) от пациентите, лекувани с Combo 450 mg. Честотата на повишение степен 3 или 4 е 0,7% (2/274). Събития на бъбречна недостатъчност, включително остра бъбречна недостатъчност и бъбречно увреждане, се съобщават при 3,3% (9/274) от пациентите, лекувани с енкорафениб и биниметиниб, със събития степен 3 или 4 при 2,2% (6/274) от пациентите.

Като цяло бъбречната недостатъчност е обратима при временно прекъсване на приема, рехидратация и други общи подкрепящи мерки.

Колоректален карцином

Повишение на креатинина в кръвта се съобщава при 2,8% (6/216) от пациентите, лекувани с енкорафениб 300 mg в комбинация с цетуксимаб. Всички събития са били леки, с изключение на едно от степен 4. Събитията на бъбречна недостатъчност са били от степен 3 или 4 и са съобщени като остра бъбречна недостатъчност при 1,9% (4/216) от пациентите и бъбречна недостатъчност при 0,5% (1/216) от пациентите.

Отклонения в чернодробните функционални показатели

Меланом

По-долу са изброени по честотите на отклоненията в чернодробните функционални показатели, съобщени в сборната популация на Combo 450:

- повишени трансаминази: 15,7% (43/274) общо – степен 3 – 4: 5,5% (15/274)
- повишена ГТТ: 14,6% (40/274) общо – степен 3 – 4: 8,4% (23/274)

При проучването СМЕК162В2301-Част 2, за рамото Combo 300 честотите на чернодробните лабораторни аномалии са посочени по-долу:

- повишени трансаминази: 13,2% (34/257) общо – степен 3 – 4: 5,4% (14/257)
- повишена ГТТ: 14,0% (36/257) общо – степен 3 – 4: 4,7% (12/257)

Колоректален карцином

Честотата на повишаване на трансаминазите при пациентите, лекувани с енкорафениб 300 mg в комбинация с цетуксимаб, е 8,8% (19/216) от пациентите, като събития от Степен 3 се наблюдават при 1,4% (3/216) от пациентите.

Стомашино-чревни нарушения

Меланом

В сборната популация на Combo 450 е наблюдавана диария при 38% (104/274) от пациентите, като при 3,3% (9/274) е била степен 3-4. Диарията е довела до окончателно спиране на лечението при 0,4% от пациентите и до временно спиране или промяна на дозата при 4,4% от пациентите.

При 24,1% (66/274) от пациентите е възникнала констипация степен 1 или 2. При 27,4% (75/274) от пациентите е съобщена коремна болка, която при 2,6% (7/274) е била степен 3. При 41,6% (114/274) е възникнало гадене, което е наблюдавано като степен 3 или 4 при 2,6% (7/274) от пациентите. При 28,1% (77/274) от пациентите е възникнало повръщане, което при 2,2% (6/274) е съобщено като степен 3 или 4.

При проучването СМЕК162В2301-Част 2, за рамото Combo 300 гадене е наблюдавано при 27,2% (70/257) от пациентите и е било степен 3 при 1,6% (4/257) от пациентите. Повръщане е възникнало при 15,2% (39/257) от пациентите, а за степен 3 се съобщава при 0,4% (1/257) от пациентите. Диария е възникнала при 28,4% (73/257) от пациентите, а за степен 3 се съобщава при 1,6% (4/257) от пациентите.

Колоректален карцином

Сред пациентите, лекувани с енкорафениб 300 mg в комбинация с цетуксимаб, е наблюдавана диария при 38,4% (83/216) от пациентите, като при 2,8% (6/216) е била степен 3. Диарията е довела до окончателно прекратяване на лечението при 0,5% (1/216) от пациентите и до временно спиране или промяна на дозата при 3,7% (8/216) от пациентите.

При 36,6% (79/216) от пациентите е възникнала коремна болка, която е била от степен 3 при 5,1% (11/216) от тях. При 38,0% (82/216) е възникнало гадене, което е наблюдавано като степен 3 при 0,5% (1/216) от пациентите. При 27,3% (59/216) от пациентите е възникнало повръщане, което при 1,4% (3/216) е съобщено като степен 3. Констипация се е появила при 18,1% (39/216) от пациентите и е била от степен 1 или 2.

Обикновено стомашно-чревните нарушения са контролирани със стандартна терапия.

Анемия

Меланом

В сборната популация на Combo 450 е съобщена анемия при 19,7% (54/274) от пациентите; 4,7% (13/274) от пациентите са имали събития степен 3 или 4. Нито един пациент не е спрял окончателно лечението поради анемия, а при 1,5% (4/274) се е наложило временно спиране или промяна на дозата.

При проучването СМЕК162В2301-Част 2, в рамото Combo 300 анемия е наблюдавана при 9,7% (25/257) от пациентите, а за степен 3-4 се съобщава при 2,7% (7/257) от пациентите.

Главоболие

Меланом

В сборната популация на Combo 450 главоболие настъпва при 21,5% (59/274) от пациентите, а от тях със степен 3 са 1,5% (4/274) от пациентите.

При проучването СМЕК162В2301-Част 2, в рамото Combo 300 главоболие се съобщава при 12,1% (31/257) от пациентите, като е от степен 3 при 0,4% (1/257) от пациентите.

Колоректален карцином

Сред пациентите, лекувани с енкорафениб 300 mg в комбинация с цетуксимаб, главоболие настъпва при 20,4% (44/216) от пациентите, като е от степен 1 или 2.

Умора

Меланом

В сборната популация на Combo 450 умора настъпва при 43,8% (120/274) от пациентите, а от тях със степен 3 са 2,9% (8/274) от пациентите.

В проучването СМЕК162В2301-Част 2, в рамото Combo 300 умора се наблюдава при 33,5% (86/257) от пациентите, като 1,6% (4/257) са събития от степен 3-4.

Колоректален карцином

Сред пациентите, лекувани с енкорафениб 300 mg в комбинация с цетуксимаб, умора се съобщава при 56,9% (123/216) от пациентите, като от тях със степен 3 са 7,9% (17/216) от пациентите.

Специални популации

Старческа възраст

Меланом

Сред пациентите, лекувани с Combo 450 (n = 274), 194 (70,8%) са били на възраст < 65 години, 65 (23,7%) на възраст 65 – 74 години и 15 (5,5%) на възраст > 75 години. Като цяло не са наблюдавани разлики в безопасността или ефикасността между пациентите в старческа възраст (≥ 65 години) и по-младите пациенти.

Пациентите на възраст ≥ 65 години не получават по-често нежелани реакции в сравнение с по-младите пациенти.

Колоректален карцином

Сред пациентите, лекувани с енкорафениб 300 mg в комбинация с цетуксимаб (n = 216), 134 пациенти (62%) са били на възраст < 65 години, 62 пациенти (28,7%) са били на възраст 65 – 74 години и 20 (9,3%) от пациентите са били на възраст ≥ 75 години. Най-честите нежелани реакции, съобщени с по-висока честота сред пациентите на възраст ≥ 65 години в сравнение с честотата при пациентите < 65 години, са включвали повръщане, болка в крайниците и замаяване.

Както в популацията с меланом, така и в тази с колоректален карцином, поради много малкия брой лекувани пациенти във възрастовата подгрупа на пациентите на възраст ≥ 75 години, разликите в честотата на нежелани реакции в сравнение с пациентите на възраст < 75 години не могат да бъдат оценени.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. То позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**.

4.9 Предозиране

Симптоми

При 3 от 14 пациенти е наблюдавана бъбречна дисфункция (степен 3 хиперкреатинемия) при дози енкорафениб между 600 и 800 mg веднъж дневно. Най-високата прилагана доза е наблюдавана при грешка при дозирането при един пациент, който е приел енкорафениб с доза 600 mg два пъти дневно за 1 ден (обща доза от 1 200 mg). Нежеланите реакции, съобщавани от този пациент, са били събития степен 1 – гадене, повръщане и замъглено зрение; всички са преминали впоследствие.

Овладяване

Няма специфично лечение за предозирание.

Тъй като енкорафениб се свързва в умерена степен с плазмените протеини, хемодиализата вероятно няма да бъде ефективна за лечение на предозирание с енкорафениб. Не е известен антидот за енкорафениб. В случай на предозирание лечението с енкорафениб трябва да бъде временно спряно и трябва да се наблюдава бъбречната функция, както и нежеланите реакции. Трябва да се приложи симптоматично лечение и поддържаща грижа според нуждата.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, инхибитори на протеин киназата, АТС код: L01EC03

Механизъм на действие

Енкорафениб е мощен и високоселективен АТФ-компетитивен RAF киназен инхибитор с ниско молекулно тегло. Максималната инхибиторна концентрация (IC_{50}) на енкорафениб спрямо ензимите BRAF V600E, BRAF и CRAF е определена съответно като 0,35, 0,47 и 0,30 nM. Енкорафениб има дисоциационен полуживот > 30 часа и води до продължителна pERK инхибиция. Енкорафениб супресира пътя RAF/MEK/ERK в туморните клетки, които експресират няколко мутирани форми на BRAF киназата (V600E, D и K). По-конкретно енкорафениб инхибира *in vitro* и *in vivo* клетъчния растеж на мутантните меланомни клетки с мутации BRAF V600E, D и K и клетъчния растеж на мутантните клетки на колоректалния карцином с мутация BRAF V600E. Енкорафениб не инхибира RAF/MEK/ERK сигнализацията в клетки, които експресират BRAF див тип.

Комбинация с биниметиниб

Енкорафениб и биниметиниб (инхибитор на MEK, вж. точка 5.1 от КХП на биниметиниб) инхибират MAPK пътя, което води до по-силна противотуморна активност. Освен това комбинацията от енкорафениб и биниметиниб предотвратява развитието на резистентност при ксенографти на човешки меланом с BRAF V600E мутация *in vivo*.

Комбинация с цетуксимаб

Идентифициран е един от основните механизми на резистентност на КРК с мутация BRAF към инхибитори на RAF, представляващ реактивация на EGFR със заобикаляне на сигналите, предавани чрез BRAF. Установено е, че комбинациите на инхибитор на BRAF, например енкорафениб, и средства, насочени срещу EGFR – например цетуксимаб, подобряват противотуморната ефикасност в неклинични модели.

Клинична ефикасност и безопасност

Неоперабилен или метастатичен меланом с BRAF V600 мутация

Безопасността и ефикасността на енкорафениб в комбинация с биниметиниб са оценени в рандомизирано (1:1:1), контролирано с активно вещество, открито, многоцентрово проучване фаза III с 2-части, при пациенти с неоперабилен или метастатичен меланом с BRAF V600E или K мутация (проучване СМЕК162В2301), установена чрез изследване за BRAF. Пациентите са имали хистологично потвърден първичен меланом от кожен или неизвестен тип, но са изключвани онези с меланом на увеята или лигавицата. Допускани са пациенти, получили предишна адювантна терапия и една предишна линия на имунотерапия за неоперабилно, локално авансирало или метастатично заболяване. Не е допускано предишно лечение с инхибитори на BRAF/MEK.

Проучване СМЕК162В2301, Част 1

В Част 1 пациентите в проучването са рандомизирани на енкорафениб 450 mg перорално веднъж дневно плюс биниметиниб 45 mg перорално два пъти дневно (Combo 450, n = 192), енкорафениб 300 mg перорално веднъж дневно (Enco 300, n = 194) или вемурафениб 960 mg перорално два пъти дневно (наричано по-долу Vem, n = 191). Лечението е продължило до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Рандомизирането е стратифицирано по стадий (ШВ, ШС, IVM1a или IVM1b спрямо IVM1c) съгласно Американския обединен комитет по рака (American Joint Committee on Cancer, AJCC), функционален статус (0 спрямо 1) съгласно Източната кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) и предишна имунотерапия за неоперабилно или метастатично заболяване (наличие спрямо отсъствие).

Основният измерител на резултатите за ефикасност е била преживяемостта без прогресия (progression-free survival, PFS) в Combo 450 в сравнение с вемурафениб, оценена от заслепена независима централна комисия за оценка на резултатите (blinded independent review committee, BIRC). PFS, оценена от изследователите (изследователска оценка), представлява подкрепящ анализ. Една допълнителна вторична крайна точка включва PFS при Combo 450 в сравнение с Enco 300. Други вторични сравнения на ефикасността между Combo 450 и вемурафениб или Enco 300 включват обща преживяемост (overall survival, OS), честота на обективен отговор (objective response rate, ORR), продължителност на отговора (duration of response, DoR) и честота на контрол на заболяването (disease control rate, DCR), оценени от BIRC и чрез изследователската оценка.

Медианата на възрастта на пациентите е била 56 години (в диапазон от 20 до 89 години), 58% мъже, 90% от европейската раса, а 72% от пациентите са имали функционален статус по ECOG 0. Повечето пациенти са имали метастатично заболяване (95%) и са били в стадий IVM1c (64%); 27% от пациентите са имали повишена серумна лактат дехидрогеназа (ЛДХ) на изходното ниво, 45% от пациентите са имали поне 3 органа с туморно засягане на изходно ниво, а 3,5% са имали метастази в мозъка. 27 пациенти (5%) са приемали инхибитори на контролни точки преди (анти-PD1/PDL1 или ипилимумаб) (8 пациенти в рамото на Combo 450 (4%); 7 пациенти в рамото на вемурафениб (4%); 12 пациенти в рамото на Enco 300 (6%)), включително 22 пациенти с метастатично заболяване (6 пациенти в рамото на Combo 450; 5 пациенти в рамото на вемурафениб; 11 пациенти в рамото на Enco 300) и 5 пациенти на адювантна терапия (2 пациенти в рамото на Combo 450; 2 пациенти в рамото на вемурафениб; 1 пациент в рамото на Enco 300).

Медианата на продължителността на експозицията е била 11,7 месеца при пациентите, лекувани с Combo 450, 7,1 месеца при пациентите, лекувани с Enco 300, и 6,2 месеца при пациентите, лекувани с вемурафениб. Медианата на относителния интензитет на дозата (relative dose intensity, RDI) за Combo 450 е била 100% за енкорафениб и 99,6% за биниметиниб; а медианата на RDI е била 86,2% за Enco 300 и 94,5% за вемурафениб.

Част 1 на проучването СМЕК162В2301 показва статистически значимо подобрение на PFS при пациентите, лекувани с Combo 450, спрямо пациентите, лекувани с вемурафениб. В таблица 6 и фигура 1 са обобщени PFS и други резултати за ефикасност въз основа на централен преглед на данните от заслепена независима рентгенологична комисия.

Резултатите за ефикасност въз основа на изследователската оценка съответстват на тези от независимия централен преглед. Нестратифицираните подгрупови анализи показват точкови оценки в полза на Combo 450, включително LDH на изходно ниво, функционален статус по ECOG и стадий по AJCC.

Таблица 6: Проучване СМЕК162В2301, Част 1: Резултати за преживяемост без прогресия и потвърдени резултати за общ отговор (независим централен преглед)

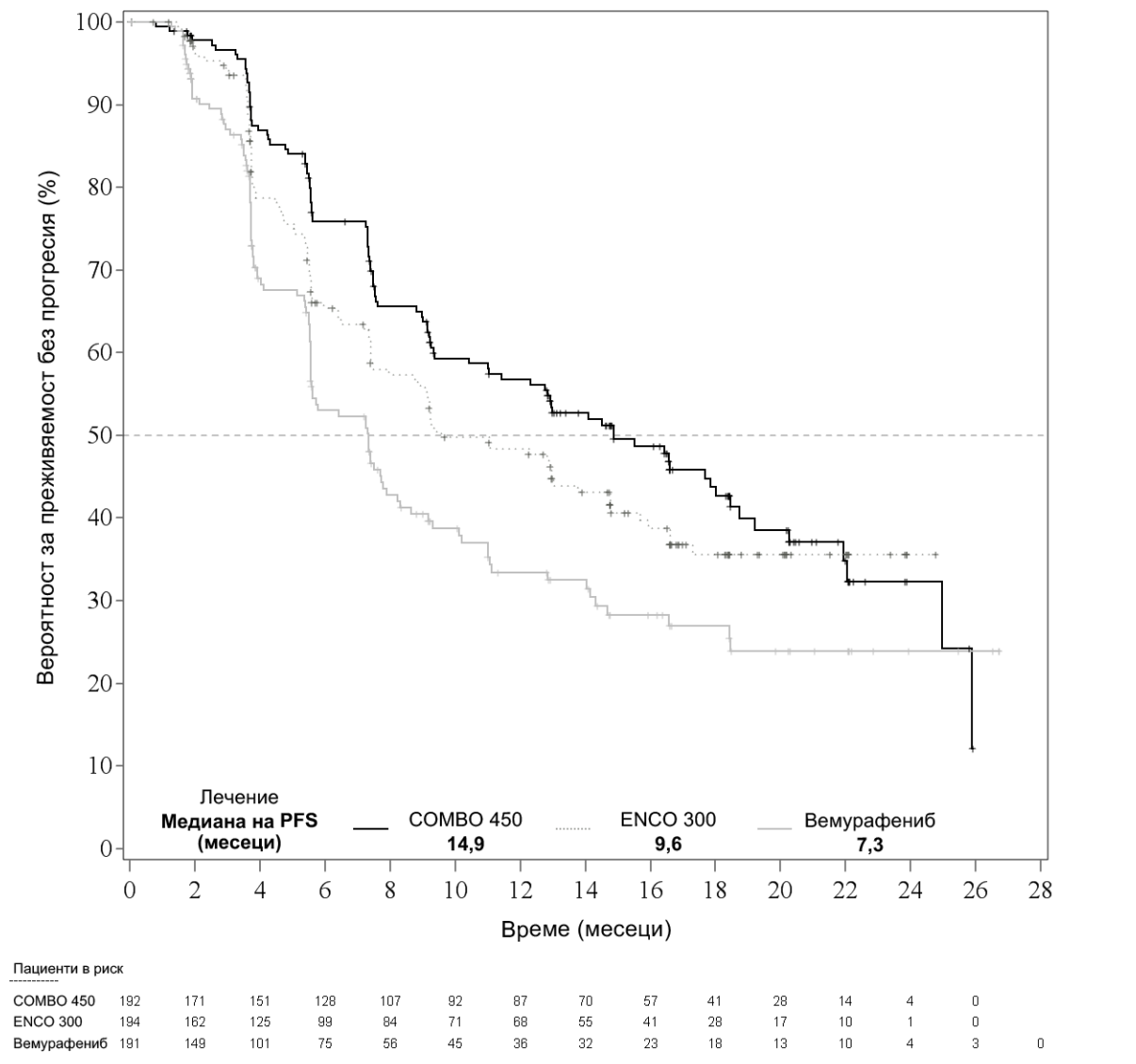
	Енкорафениб + биниметиниб N = 192 (Combo 450)	Енкорафениб N = 194 (Enco 300)	Вемурафениб N = 191 (Vem)
Дата на заключване на данните: 19 май 2016 г.			
PFS (първичен анализ)			
Брой събития (прогресивно заболяване (PD)) (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Медиана, месеци (95% CI)	14,9 (11,0, 18,5)	9,6 (7,5, 14,8)	7,3 (5,6, 8,2)
HR ^a (95% CI) (спрямо Vem) p-стойност (стратифициран логаритмичен рангов тест) ^b	0,54 (0,41, 0,71) < 0,001		
HR ^a (95% CI) (спрямо Vem) Номинална p-стойност		0,68 (0,52, 0,90) 0,007	
HR ^a (95% CI) (спрямо Enco 300) p-стойност (стратифициран логаритмичен рангов тест) ^b	0,75 (0,56, 1,00) 0,051		
Потвърден общ отговор			
Честота на общ отговор, n (%) (95% CI)	121 (63,0) (55,8, 69,9)	98 (50,5) (43,3, 57,8)	77 (40,3) (33,3, 47,6)
CR, n (%)	15 (7,8)	10 (5,2)	11 (5,8)
PR, n (%)	106 (55,2)	88 (45,4)	66 (34,6)
SD, n (%)	46 (24,0)	53 (27,3)	73 (38,2)
DCR, n (%) (95% CI)	177 (92,2) (87,4, 95,6)	163 (84,0) (78,1, 88,9)	156 (81,7) (75,4, 86,9)
Продължителност на отговора			
Медиана, месеци (95% CI)	16,6 (12,2, 20,4)	14,9 (11,1, NE)	12,3 (6,9, 16,9)
Актуализиран анализ, дата на заключване на данните: 07 ноември 2017 г.			
PFS			
Брой събития (прогресивно заболяване) (%)	113 (58,9)	112 (57,7)	118 (61,8)
Медиана, месеци (95% CI)	14,9 (11,0, 20,2)	9,6 (7,4, 14,8)	7,3 (5,6, 7,9)
HR ^a (95% CI) (спрямо Vem) Номинална p-стойност	0,51 (0,39, 0,67) < 0,001		
HR ^a (95% CI) (спрямо Vem) Номинална p-стойност		0,68 (0,52, 0,88) 0,0038	
HR ^a (95% CI) (спрямо Enco 300) Номинална p-стойност	0,77 (0,59, 1,00) 0,0498		

CI = доверителен интервал (confidence interval); CR = пълен отговор (complete response); DCR = честота на контрол на заболяването (Disease Control Rate) (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD; Non-CR/Non-PD, прилага се само за пациенти без таргетна лезия, които не са постигнали CR и нямат PD)); HR = коефициент на риск (hazard ratio); NE = не може да се оцени (not estimable); PFS = преживяемост без прогресия (progression-free survival); PR = частичен отговор (partial response); SD = стабилно заболяване (stable disease). Vem = вемурафениб.

^a Коефициент на риск въз основа на стратифициран модел на Cox за пропорционалност на риска

^b Логаритмична рангова р-стойност (2-странна)

Фигура 1: Проучване СМЕК162В2301, Част 1: Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия, оценена чрез независим централен преглед (към дата: 19 май 2016 г.)



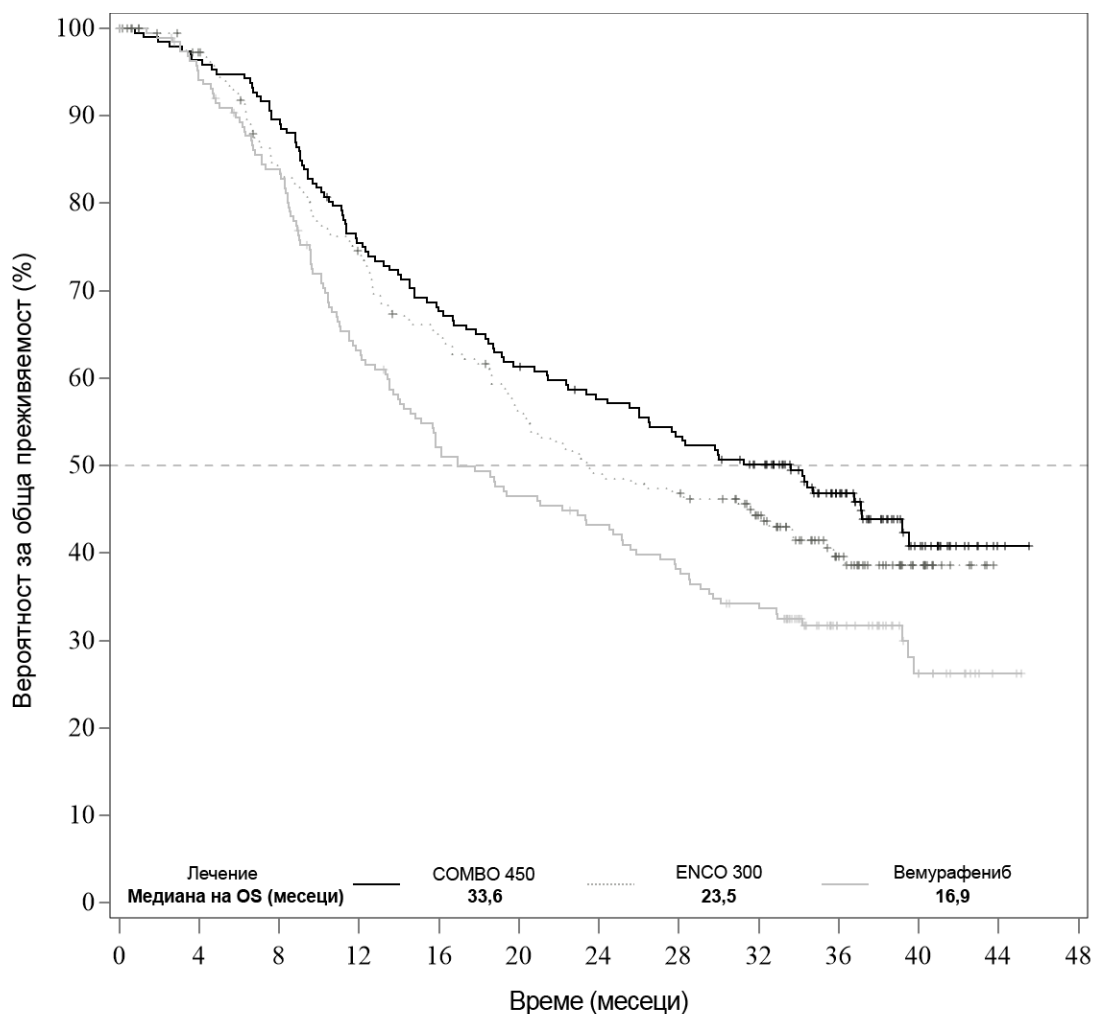
Междиен анализ на OS в проучването СМЕК162В2301 Част 1 (крайна дата 7 ноември 2017 г.) демонстрира статистически значимо подобрение на OS за Combo 450 в сравнение с вемурафениб (вж. таблица 7 и фигура 2).

Подобен дял от пациентите във всяко рамо на лечение получават последващо лечение с инхибитори на контролни точки, предимно пембролизумаб, ниволумаб и ипилимумаб (34,4% в рамото на Combo 450, 36,1% в рамото на енкорафениб, 39,8% в рамото на вемурафениб).

Таблица 7: Проучване СМЕК162В2301, Част 1: Обща преживяемост, междинни резултати (крайна дата 7 ноември 2017 г.)

	Енкорафениб + биниметиниб n = 192 (Combo 450)	Енкорафениб n = 194 (Enco 300)	Вемурафениб n = 191 (Vem)
OS			
Брой събития (%)	105 (54,7)	106 (54,6)	127 (66,5)
Медиана, месеци (95% CI)	33,6 (24,4, 39,2)	23,5 (19,6, 33,6)	16,9 (14,0, 24,5)
Преживяемост 12 месеца (95% CI)	75,5% (68,8, 81,0)	74,6% (67,6, 80,3)	63,1% (55,7, 69,6)
Преживяемост 24 месеца (95% CI)	57,6% (50,3, 64,3)	49,1% (41,5, 56,2)	43,2% (35,9, 50,2)
HR (95% CI) (спрямо Vem) p-стойност (стратифициран логаритмичен рангов тест)	0,61 (0,47, 0,79) < 0,0001		
HR (95% CI) (спрямо Enco 300) p-стойност (стратифициран логаритмичен рангов тест)	0,81 (0,61,1,06) 0,061		

Фигура 2 Проучване СМЕК162В2301, Част 1: Криви на Kaplan-Meier за междинна обща преживяемост (крайна дата 7 ноември 2017 г.)



Пациенти в риск

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

Качество на живот (QoL) (крайна дата: 19 май 2016 г.)

Използвани са функционалната оценка на ракова терапия – меланом (Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma, FACT-M), основният въпросник за качество на живот на Европейската организация за изследване и лечение на рак (European Organization for Research and Treatment of Cancer’s core quality of life questionnaire, EORTC QLQ-C30) и 5-степенен преглед EuroQoL (EuroQoL-5 Dimension-5 Level examination, EQ-5D-5L) за проучване на измерителите за свързано със здравето качество на живот, функциониране, симптоми на меланом и свързани с лечението нежелани реакции, получени чрез съобщаваните от пациентите резултати (patient-reported outcomes, PRO). Категоричното влошаване с 10% на FACT-M и EORTC QLQ-C30 е имало значимо забавяне при пациентите, лекувани с Combo 450, спрямо другите лечения. Медианата на времето до категорично влошаване с 10% на резултата по FACT-M не е достигната в рамките на Combo 450 и е била 22,1 месеца (95% CI: 15,2, NE) в рамките на вемурафениб с HR за разликата от 0,46 (95% CI: 0,29, 0,72). Анализът на времето до категорично влошаване с 10% на скората по EORTC QLQ-C30 дава подобни резултати. Пациентите, приемащи Combo 450, са съобщавали липса на промяна или леко подобрене в средната промяна на индекса EQ-5D-5L спрямо изходното ниво при всички посещения, докато пациентите, приемащи вемурафениб или енкорафениб, са съобщавали понижения при всички посещения (със статистически значими разлики). Оценката на промяната на скората във времето е показала същата тенденция за EORTC QLQ-C30 и при всички посещения – за FACT-M.

Проучване СМЕК162В2301, Част 2

Част 2 на проучването СМЕК162В2301 е проектирана, за да оцени приноса на биниметиниб в комбинацията енкарафениб и биниметиниб.

PFS при енкарафениб 300 mg перорално веднъж дневно, използван в комбинация с биниметиниб 45 mg перорално два пъти дневно (Combo 300, n = 258) е сравнена с PFS при Епсо 300, (n = 280, включително 194 пациенти от Част 1 и 86 пациенти от Част 2). Включването в Част 2 започва, след като всички пациенти от Част 1 са рандомизирани.

Предварителните данни от Част 2 към дата на заключване на данните 9 ноември 2016 г. демонстрират приноса на биниметиниб, с подобрена оценка за медианата на PFS 12,9 месеца (95% CI: 10,1, 14,0) за Combo 300 в сравнение с 9,2 месеца (95% CI: 7,4, 11,0) за Епсо 300 (Част 1 и 2) според независима централна оценка на резултатите (BIRC). Сходни резултати са наблюдавани според оценка на изследователя.

Потвърдената OOR според BIRC е 65,9% (95% CI: 59,8, 71,7) за Combo 300 и 50,4% (95% CI: 44,3, 56,4) за Епсо 300 (Част 1 и 2). Медианата на DOR за потвърдените отговори според BIRC е 12,7 месеца [95% CI: 9,3, 15,1] за Combo 300 и 12,9 месеца [95% CI: 8,9, 15,5] за Епсо 300. Медианата на продължителността на лечение е по-дълга за Combo 300 спрямо Епсо 300, 52,1 седмици спрямо 31,5 седмици.

Сърдечна електрофизиология

В анализа за безопасност от сборните проучвания честотата на ново удължаване на QTcF интервала > 500 msec е 0,7% (2/268) в групата на енкарафениб 450 mg плюс биниметиниб и 2,5% (5/203) в групата на енкарафениб като самостоятелно средство. Наблюдавано е удължаване на QTcF интервала > 60 msec спрямо стойностите преди лечението при 4,9% (13/268) от пациентите в групата на енкарафениб плюс биниметиниб и при 3,4% (7/204) в групата на енкарафениб като самостоятелно средство (вж. точки 4.2 и 4.4).

Метастатичен колоректален карцином с мутация BRAF V600E – Проучване ARRAY-818-302

Енкарафениб в комбинация с цетуксимаб е оценен в условията на рандомизирано, активно-контролирано, открито многоцентрово проучване (ARRAY 818-302 BEACON CRC).

Изискването е било подходящите за участие пациенти да имат метастатичен колоректален карцином с мутация BRAF V600E, който е прогресирал след 1 или 2 предходни схеми на лечение. Включените в проучването пациенти са били подходящи за прилагане на цетуксимаб съгласно одобрената на местно ниво продуктова информация по отношение на туморния RAS статус. Забранено е било прилагането на инхибитори на MEK или инхибитори на EGFR преди употребата на инхибитори на RAF. Рандомизирането е стратифицирано според функционален статус по критериите на Източната група за сътрудничество по онкология (Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG), предходно приложение на източници на иринотекан и цетуксимаб.

Проведено е рандомизиране на общо 665 пациенти (1:1:1) да получават или енкарафениб 300 mg перорално дневно в комбинация с цетуксимаб в доза съгласно одобрената КХП (n = 220), или енкарафениб 300 mg перорално дневно в комбинация с биниметиниб 45 mg перорално два пъти дневно и цетуксимаб в доза съгласно одобрената КХП (n = 224), или контрола (иринотекан с цетуксимаб или иринотекан/5-флуороурацил/фолинова киселина (FOLFIRI) с цетуксимаб, n = 221). Лечението продължава до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност.

Измерителите за резултатите за ефикасност са били обща преживяемост (OS) и честота на общ отговор (ORR), съгласно оценката на заслепена независима централна комисия за оценка на резултатите (blinded independent review committee, BIRC), при сравнение на енкарафениб 300 mg в комбинация с цетуксимаб спрямо контрола. Другите измерители за ефикасност са обобщени в Таблица 8 по-долу.

Медианата на възрастта на пациентите е 61 години (диапазон 26 – 91), 47 % са били от мъжки пол и 83% са били от европейската раса. 51% от пациентите са имали оценка по ECOG за функционален статус на изходно ниво 0, а 51% са провели предходно лечение с иринотекан. 46,8% от пациентите са имали най-малко 3 органа с туморно засягане на изходното ниво.

Медианата на продължителността на експозицията е 3,2 месеца при пациентите, лекувани с енкорафениб 300 mg в комбинация с цетуксимаб, и 1,4 месеца при пациентите, лекувани с иринотекан/цетуксимаб или FOLFIRI/цетуксимаб (контролно рамо). При пациентите, лекувани с комбинацията от енкорафениб 300 mg и цетуксимаб, медианата на относителния интензитет на дозата (RDI) е 98% за енкорафениб и 93,5% за цетуксимаб. В контролното рамо медианата на RDI е 85,4% за цетуксимаб, 75,7% за иринотекан, а в подгрупата пациенти, които са приемали фолинова киселина и 5-FU, медианата на RDI е съответно 75,2% и 75%.

Енкорафениб 300 mg в комбинация с цетуксимаб демонстрира статистически значимо подобрене на OS, ORR и PFS (преживяемост без прогресия) в сравнение с контролата. Резултатите за ефикасност са обобщени в Таблица 8 и Фигури 3 и 4.

Резултатите за ефикасност въз основа на изследователската оценка съответстват на тези от независимия централен преглед.

Таблица 8: Проучване ARRAY-818-302: Резултати за ефикасност

	Енкорафениб с цетуксимаб	Иринотекан с цетуксимаб или FOLFIRI с цетуксимаб (контрола)
Дата на заключване на данните: 11 февруари 2019 г. (първичен анализ)		
OS		
Брой пациенти ^a	220	221
Брой събития (%)	93 (42,3)	114 (51,6)
Медиана, месеци (95% CI)	8,4 (7,5-11,0)	5,4 (4,8; 6,6)
HR (95% CI) ^{b,в} (спрямо контролата)	0,60 (0,41-0,88)	
р-стойност ^{b,в}	0.0002	
Медиана на продължителността на проследяване, месеци (95% CI)	7,6 (6,4; 9,20)	7,2 (6,1; 8,1)
ORR (според BIRC)		
Брой пациенти ^d	113	107
ORR n (%) (95% CI) ^e	23 (20,4) (13,4; 29,0)	2 (1,9) (0,2; 6,6)
р-стойност ^{b,г,ж}	< 0,0001	
CR, n (%)	6 (5,3)	0
PR, n (%)	17 (15,0)	2 (1,9)
SD, n (%)	57 (50,4)	26 (24,3)
DCR, n (%) (95% CI) ^e	84 (74,3) (65,3; 82,1)	33 (30,8) (22,3; 40,5)
PFS (според BIRC)		
Брой пациенти ^a	220	221
Брой събития (%)	133 (60,5)	128 (57,9)
Медиана на PFS, месеци (95% CI)	4,2 (3,7; 5,4)	1,5 (1,5; 1,7)
HR (95% CI) ^{b,в}	0,40 (0,30; 0,55)	
р-стойност ^{b,г}	< 0,0001	
Актуализиран анализ, дата на заключване на данните: 15 август 2019 г.		
OS		
Брой пациенти ^a	220	221
Брой събития (%)	128 (58,2)	157 (71,0)
Медиана, месеци (95% CI)	9,3 (8,0; 11,3)	5,9 (5,1; 7,1)

	Енкорafenиб с цетуксимаб	Иринотекан с цетуксимаб или FOLFIRI с цетуксимаб (контрола)
HR (95% CI) ^б (спрямо контролата) p-стойност ^{б,г,з}	0,61 (0,48; 0,77) < 0,0001	
Медиана на продължителността на проследяване, месеци (95% CI)	12,3 (11,1; 14,1)	12,9 (10,9; 14,6)
ORR (според BIRC)		
Брой пациенти ^а	220	221
ORR n (%) (95% CI) ^е	43 (19,5) (14,5; 25,4)	4 (1,8) (0,5; 4,6)
p-стойност ^{б,г,ж,з}	< 0,0001	
CR, n (%)	7 (3,2)	0
PR, n (%)	36 (16,4)	4 (1,8)
SD, n (%)	117 (53,2)	59 (26,7)
DCR, n (%) (95% CI) ^е	167 (75,9) (69,7; 81,4)	69 (31,2) (25,2; 37,8)
PFS (според BIRC)		
Брой пациенти ^а	220	221
Брой събития (%)	167 (75,9)	147 (66,5)
Медиана на PFS, месеци (95% CI)	4,3 (4,1; 5,5)	1,5 (1,5; 1,9)
HR (95% CI) ^б p-стойност ^{б,г,з}	0,44 (0,35; 0,55) < 0,0001	

CI = доверителен интервал (confidence interval); CR = пълен отговор (complete response); HR = коефициент на риск (hazard ratio); ORR = честота на общ отговор (Overall response rate); OS = обща преживяемост (Overall survival); PR = частичен отговор (Partial response); SD = стабилно заболяване (stable disease); DCR = степен на контрол на заболяването (Disease Control Rate (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD; Non-CR/Non-PD, прилага се само за пациенти с неизмеримо заболяване, които не са постигнали CR и нямат PD))

^а Рандомизирана фаза 3, цялата анализирана група

^б Стратифицирани по ECOG PS, източник на цетуксимаб и предходна употреба на иринотекан към момента на рандомизирането

^в Многократен CI, извлечен чрез прилагане на границите по Lan DeMets O'Brien-Fleming във връзка с наблюдаваната част от информацията при междинния анализ

^г 1-странен

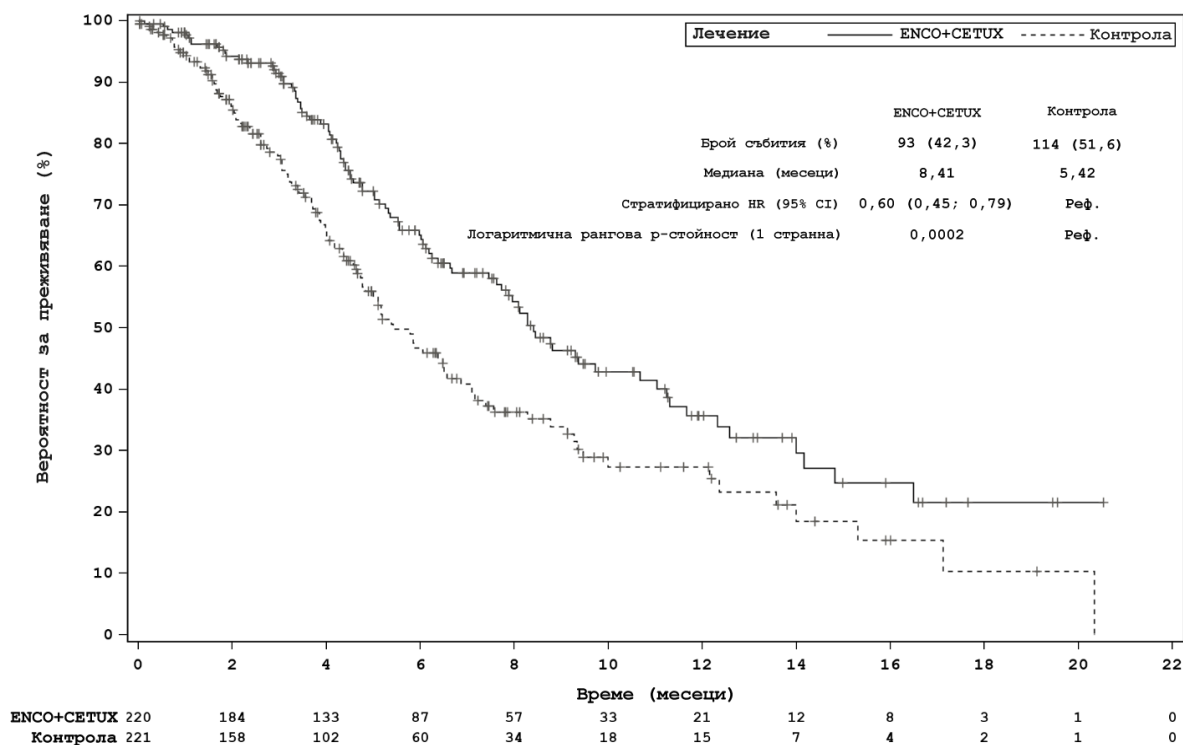
^д Сред първите 331 рандомизирани пациенти

^е Метод на Clopper-Pearson

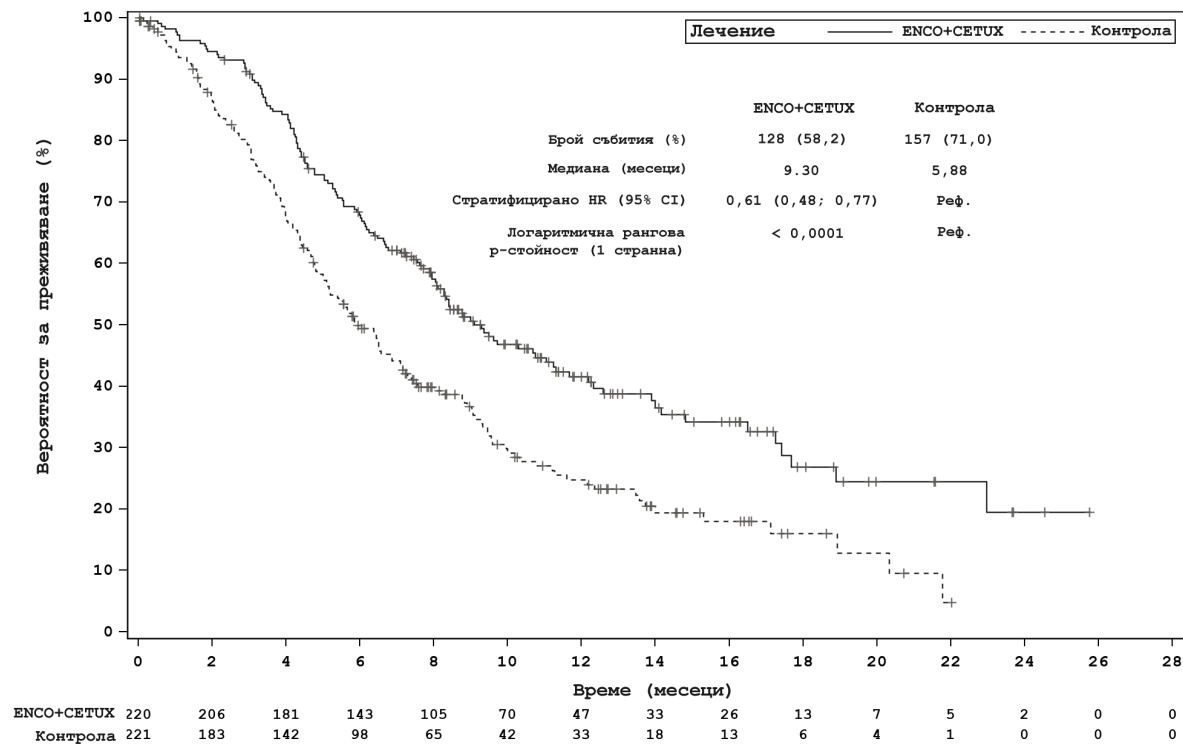
^ж Тест на Cochran Mantel-Haenszel

^з Номинална p-стойност

Фигура 3: Проучване ARRAY-818-302: крива на Карпан-Меер за общата преживяемост (дата на заключване на данните: 11 февруари 2019 г.)



Фигура 4: Проучване ARRAY-818-302: крива на Карпан-Меер за общата преживяемост (дата на заключване на данните: 15 август 2019 г.)



Сърдечна електрофизиология

В анализа за безопасност на извадката за безопасност фаза 3 (ARRAY-818-302) за показанието колоректален карцином честотата на ново удължаване на QTcF интервала > 500 ms е 3,2% (7/216), като е наблюдавано удължаване на QTcF интервала > 60 ms спрямо стойностите преди лечението при 8,8% (19/216) от пациентите в рамото на енкорафениб + цетуксимаб (вж. точки 4.2 и 4.4).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с енкорафениб в една или повече подгрупи на педиатричната популация при меланом (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с енкорафениб във всички подгрупи на педиатричната популация при колоректален карцином (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на енкорафениб е проучвана при здрави участници и пациенти със солидни тумори, включително авансирал и неоперабилен или метастатичен кожен меланом, който носи BRAF V600E или K мутация и при възрастни пациенти с метастатичен колоректален карцином с мутация BRAF V600E. Доказано е, че фармакокинетиката на енкорафениб се изменя приблизително пропорционално на дозата след единична доза и многократно прилагане. След многократно прилагане веднъж дневно се достига стационарно състояние в рамките на 15 дни. Коефициентът на кумулиране приблизително 0,5 вероятно се дължи на автоиндукция на CYP3A4. Интериндивидуалната вариабилност (CV%) по отношение на AUC варира от 12,3% до 68,9%.

Абсорбция

След перорално приложение енкорафениб се абсорбира бързо със средно T_{max} от 1,5 до 2 часа. След приложение на единична перорална доза 100 mg [^{14}C] енкорафениб при здрави участници най-малко 86% от дозата енкорафениб се абсорбира. Приложението на единична доза енкорафениб 100 mg заедно с храна с високо съдържание на мазнини и калории понижава C_{max} с 36%, а площта под кривата (AUC) остава непроменена. Проучване за лекарствени взаимодействия при здрави участници показва, че степента на експозицията на енкорафениб не се променя в присъствието на вещество, изменящо стомашното pH (рабепразол).

Разпределение

Енкорафениб се свързва в умерена степен (86,1%) с човешките плазмени протеини *in vitro*. След единична перорална доза 100 mg [^{14}C] енкорафениб при здрави участници средното (SD) съотношение кръв/плазма е 0,58 (0,02), а средният (CV%) привиден обем на разпределение (Vz/F) на енкорафениб е 226 l (32,7%).

Биотрансформация

След приложение на единична перорална доза 100 mg [^{14}C] енкорафениб при здрави участници е установено, че метаболизмът е основният път на очистиране на енкорафениб (приблизително 88% от възстановената доза радиоактивност). Основната реакция на биотрансформация при енкорафениб е N-деалкилиране. Други основни метаболитни пътища включват хидроксилране, карбаматна хидролиза, непряко глюкурониране и образуване на глюкозни конюгати.

Елиминиране

След единична перорална доза 100 mg [¹⁴C] енкарафениб при здрави участници радиоактивността се елиминира поравно чрез фецеса и в урината (средно 47,2%). В урината 1,8% от радиоактивността се екскретира като енкарафениб. Средният (CV%) привиден клирънс (CL/F) на енкарафениб е 27,9 l/h (9,15%). Медианата (диапазон) на терминалния полуживот на енкарафениб (T_{1/2}) е 6,32 h (от 3,74 до 8,09 h).

Взаимодействия на лекарствения продукт

Не е установено взаимодействие от типа „лекарство-лекарство“ между енкарафениб и цетуксимаб.

Влияние на CYP ензими върху енкарафениб

Енкарафениб се метаболизира чрез CYP3A4, CYP2C19 и CYP2D6. *In vitro* се прогнозира, че CYP3A4 е основният ензим, който спомага за общия оксидативен метаболизъм на енкарафениб в човешките чернодробни микрозомни (~83,3%), последван от CYP2C19 и CYP2D6 (съответно ~16,0% и 0,71%). Ефектът от едновременното приложение на мощен CYP3A4 индуктор върху експозицията на енкарафениб не е проучван в специално клинично проучване. Многократното приложение на енкарафениб в доза 450 mg веднъж дневно и биниметиниб 45 mg два пъти дневно при пациенти с меланом заедно с модафинил, умерен индуктор на CYP3A4, намалява AUC на енкарафениб в стационарно състояние с 24%, а C_{max} с 20%, в сравнение със самостоятелно приложение на енкарафениб.

Влияние на енкарафениб върху субстрати на CYP

In vitro експериментите показват, че енкарафениб е сравнително мощен обратим инхибитор на UGT1A1, CYP2B6, CYP2C9 и CYP3A4/5, както и зависим от времето инхибитор на CYP3A4. Енкарафениб индуцира CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 и CYP3A4 в човешки първични хепатоцити.

Многократното приложение на енкарафениб в доза 450 mg веднъж дневно и биниметиниб 45 mg два пъти дневно при пациенти с меланом с еднократна доза „коктейл“ от CYP субстрати сонди намалява AUC на мидазолам 2 mg (субстрат на CYP3A4) с 82%, а C_{max} със 74%. По отношение на омепразол 20 mg (субстрат на CYP2C19) намалява AUC със 17%, а C_{max} не се променя, а при кофеин 50 mg (субстрат на CYP1A2) увеличава AUC с 27%, а C_{max} с 13%. Намалява с 28% съотношението на концентрациите в урината на метаболита на лосартан E3174 към лосартан (субстрат на CYP2C9) и не променя съотношението на концентрациите в урината на метаболита на декстрометорфан (дексторфан) към декстрометорфан (субстрат на CYP2D6). Тези резултати показват мощна индукция на CYP3A4, слаба инхибиция на CYP1A2 и липса на ефект върху фармакокинетиката на субстрати на CYP2C19. От данните за урина не може да се направи окончателно заключение за инхибиторната активност спрямо CYP2C9 и CYP2D6. Няма налични данни за бавни метаболизатори на CYP2D6.

Единична доза енкарафениб 450 mg и биниметиниб 45 mg намалява AUC и C_{max} на бупропион 75 mg (субстрат на CYP2B6) с ≤ 25%. Многократното приложение на енкарафениб в доза 450 mg веднъж дневно и биниметиниб 45 mg два пъти дневно намалява AUC и C_{max} на бупропион с ≤ 26% и повишава AUC на активния метаболит хидроксипропион с 49%, което показва слаба индукция.

Очаква се минимално до умерено взаимодействие при съпътстващо приложение със субстрати на UGT1A1, които са подложени на екстракция в червата. Въпреки че биниметиниб е субстрат на UGT1A1, той не подлежи на екстракция в червата и следователно не се очакват взаимодействия от типа "лекарство-лекарство" с енкарафениб. В допълнение клинично не се наблюдават разлики в експозицията, когато биниметиниб се прилага едновременно с енкарафениб.

Влияние на транспортери върху енкарафениб

Установено е, че енкарафениб е субстрат на P-гликопротеина (P-gp). Не е вероятно инхибирането на P-gp да доведе до клинично значимо повишение в концентрациите на

енкорафениб, тъй като енкарафениб преминава свободно. Изследвано е *in vitro* участието на няколко семейства ъптейк-транспортни (OCT1, OATP1B1, OATP1B3 и OATPВ1), като са използвани съответни транспортни инхибитори. Данните предполагат, че чернодробните ъптейк-транспортни не участват в разпределението на енкарафениб в човешките първични хепатоцити.

Влияние на енкарафениб върху транспортни

Многократното прилагане на енкарафениб 450 mg веднъж дневно и биниметиниб 45 mg два пъти дневно с единична доза розувастатин (субстрат на OATP1B1, OATP1B3 и BCRP) повишава C_{max} на розувастатин с 2,7 пъти и AUC с 1,6 пъти, което показва леко инхибиране на транспортните OATP1B1, OATP1B3 и/или BCRP.

In vitro енкарафениб инхибира чернодробния транспортен OCT1, но е малко вероятно да е клинично ефективен инхибитор. На базата на *in vitro* проучвания съществува потенциал енкарафениб да инхибира бъбречните транспортни OCT2, OAT1, OAT3 при клинични концентрации. В допълнение енкарафениб може да инхибира P-gp в червата при очакваните клинични концентрации.

Специални популации

Възраст

На базата на популационен фармакокинетичен анализ е установено, че възрастта е значима ковариата на обема на разпределение на енкарафениб, но с висока вариабилност. Предвид малката величина на тези промени и високата вариабилност, клинично значение е малко вероятно и не са необходими корекции на дозата за пациентите в старческа възраст.

Пол

На базата на популационен фармакокинетичен анализ е установено че полът е значима моделна ковариата на клирънса или на обема на разпределение. В резултат не се очакват големи промени в експозицията на енкарафениб на базата на пола.

Телесно тегло

На базата на популационен фармакокинетичен анализ е установено, че телесното тегло е значима моделна ковариата на клирънса и на обема на разпределение. Като се има предвид обаче малката величина на промяната в клирънса и много високата вариабилност в прогнозирания обем на разпределение при модела, теглото е малко вероятно да има клинично значимо влияние върху експозицията на енкарафениб.

Раса

Няма клинично значими разлики във ФК на енкарафениб между лица от азиатски произход и от неазиатски произход. Липсват достатъчно данни за оценка на потенциалните разлики в експозицията на енкарафениб при други раси или етноси.

Чернодробно увреждане

Резултатите от специално клинично проучване показват 25% по-висока обща експозиция на енкарафениб при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh) в сравнение с участници с нормална чернодробна функция. Това води до 55% повишение в експозицията на несвързан енкарафениб.

Фармакокинетиката на енкарафениб не е оценявана клинично при пациенти с умерена (Клас В по Child-Pugh) или тежка (Клас С по Child-Pugh) степен на чернодробно увреждане. Тъй като енкарафениб се метаболизира и елиминира основно чрез черния дроб, на базата на РВРК моделиране пациентите с умерена до тежка степен на чернодробно увреждане може да имат по-големи повишения на експозицията, отколкото пациентите с лека степен на чернодробно увреждане. Не може да се направят препоръки за дозата при пациенти с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.4).

Бъбречно увреждане

Енкорафениб подлежи на минимално елиминиране чрез бъбреците. Не е провеждано официално клинично проучване за оценяване на ефекта на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на енкорафениб.

В популяционен фармакокинетичен анализ не се наблюдава отчетлива тенденция по отношение на CL/F на енкорафениб при пациентите с лека (eGFR 60 до 90 ml/min/1,73 m²) или умерена (eGFR 30 до 59 ml/min/1,73 m²) степен на бъбречно увреждане в сравнение с участници с нормална бъбречна функция (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²). Прогнозира се малко понижаване на CL/F (≤ 5%) при пациенти с лека и умерена степен на бъбречно увреждане, което е малко вероятно да е от клинично значение. Фармакокинетиката на енкорафениб не е изучавана при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В 4-седмичното и 13-седмичното проучване за токсичност при плъхове се забелязват клинични признаци, понижено телесно тегло, намалено тегло на надсеменниците и простатата и микроскопски находки в тестисите, надсеменниците, стомаха и кожата. Наблюдава се частична обратимост на тези находки след 4-седмичен период на възстановяване. В допълнение в 13-седмичното проучване за токсичност при плъхове се наблюдават обратими клинични патологични промени при дози ≥ 100 mg/kg/дневно. Не е установено нивото без наблюдавани нежелани събития (NOAEL) при 4-седмичното проучване. NOAEL, определено според 13-седмичното проучване е над 10 пъти по-високо от терапевтичните експозиции при хора.

В 4-седмичното и 13-седмичното проучване за токсичност при маймуни се наблюдават изолирани/спорадични епизоди на емезис и диария, както и очни лезии, при малко по-висока експозиция от терапевтичната за хора. Очните лезии са частично обратими и се състоят от отделяне или отлепяне на ретината между външния слой на пръчици и колбички и пигментния епител на ретината в центъра на макулата - фовеята. Това наблюдение е сходно на това, описано при хора, като централна серозна хориоретинопатия или централна серозна ретинопатия.

Енкорафениб не е генотоксичен.

Не са провеждани проучвания за фертилитета с енкорафениб. В 13-седмично токсикологично проучване при плъхове третирането с енкорафениб при 6 mg/kg/ден (дозово ниво над 5 пъти по-високо от експозицията при хора при терапевтичната доза) води до намалено тегло на тестисите и надсеменниците, с тубулна дегенерация и олигоспермия. В 13-седмичното проучване се забелязва частична обратимост при най-високото дозово ниво (60 mg/kg/дневно).

Проучването за ембриофеталното развитие при плъхове показва, че енкорафениб причинява фетална токсичност – ниско тегло на фетуса и забавяне в скелетното развитие.

Проучването за ембриофеталното развитие при зайци показва, че енкорафениб причинява фетална токсичност – ниско тегло на фетуса и преходни промени в скелетното развитие. При някои фетуси се наблюдава дилатация на аортната дъга.

Енкорафениб е фототоксичен при *in vitro* тест за поглъщане на неутрално червено 3ТЗ.

Енкорафениб няма сенсibiliзащо действие при *in vivo* тест за сенсibiliзация при мишки. Съвместно тези данни показват, че при енкорафениб има риск за фототоксичен потенциал и минимален риск за сенсibiliзация при терапевтични дози при пациенти.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Коповидон (E1208)
Полоксамер 188
Целулоза, микрокристална (E460i)
Сукцинова киселина (E363)
Кросповидон (E1202)
Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)
Магнезиев стеарат (E470b)

Състав на капсулата

Желатин (E441)
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, червен (E172)
Железен оксид, жълт (E172)
Железен оксид, черен (E172)

Печатно мастило

Шеллак (E904)
Железен оксид, черен (E172)
Пропиленгликол (E1520)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Braftovi 50 mg твърди капсули

Всяка опаковка съдържа или 28 x 1 или 112 x 1 твърди капсули в перфорирани блистери с единични дози от полиамид/алуминий/PVC/алуминий/PET/хартия.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Braftovi 75 mg твърди капсули

Всяка опаковка съдържа или 42 x 1 или 168 x 1 твърди капсули в перфорирани блистери с единични дози от полиамид/алуминий/PVC/алуминий/PET/хартия.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Braftovi 50 mg твърди капсули

EU/1/18/1314/001 28 x 1 твърди капсули
EU/1/18/1314/003 112 x 1 твърди капсули

Braftovi 75 mg твърди капсули

EU/1/18/1314/002 42 x 1 твърди капсули
EU/1/18/1314/004 168 x 1 твърди капсули

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 септември 2018 г.
Дата на последно подновяване: 23 юни 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Braftovi 50 mg твърди капсули
енкорафениб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 50 mg енкарафениб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 x 1 твърди капсули
112 x 1 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява при температура под 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1314/001 28 x 1 твърди капсули
EU/1/18/1314/003 112 x 1 твърди капсули

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

braftovi 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Braftovi 50 mg капсули
енкорафениб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pierre Fabre Médicament

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Braftovi 75 mg твърди капсули
енкорафениб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа 75 mg енкарафениб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

42 x 1 твърди капсули
168 x 1 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява при температура под 30°C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/18/1314/002 42 x 1 твърди капсули
EU/1/18/1314/004 168 x 1 твърди капсули

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

braftovi 75 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Braftovi 75 mg капсули
енкорафениб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pierre Fabre Médicament

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Braftovi 50 mg твърди капсули **Braftovi 75 mg твърди капсули** енкорафениб (encorafenib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Braftovi и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Braftovi
3. Как да приемате Braftovi
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Braftovi
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Braftovi и за какво се използва

Braftovi е противораково лекарство, което съдържа активното вещество енкарафениб. Измененията (мутациите) в гена BRAF могат да произвеждат белтъци, които причиняват нарастване на рака. Мишената, към която Braftovi се насочва, са белтъци, създадени от така променения ген BRAF.

То се използва в комбинация с друго лекарство, съдържащо биниметиниб, за лечение на възрастни пациенти с определен тип рак на кожата, наречен меланом, когато той

- има особена промяна (мутация) в ген, отговорен за производството на белтък, наречен BRAF, и
- се е разпространил към други части на тялото или не може да бъде отстранен по хирургичен път.

Когато Braftovi се използва в комбинация с биниметиниб, който повлиява друг белтък, който стимулира растежа на раковите клетки, комбинацията забавя или спира растежа на рака.

Braftovi се използва и в комбинация с друго лекарство, цетуксимаб, за лечение на възрастни пациенти с вид рак на дебелото черво, когато:

- има особена промяна (мутация) в ген, отговорен за производството на белтък, наречен BRAF, и
- се е разпространил към други части на тялото на пациенти, които преди това са лекувани с други противоракови лекарства

Когато Braftovi се използва в комбинация с цетуксимаб (който се свързва с рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR), белтък на повърхността на определени ракови клетки), комбинацията забавя или спира растежа на Вашия рак.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Vraftovi

Преди началото на лечението лекарят Ви ще провери за BRAF мутация.

Тъй като при лечението на меланом Vraftovi трябва да се използва в комбинация с биниметиниб, освен настоящата листовка внимателно прочетете и листовката на биниметиниб.

Тъй като при лечението на рак на дебелото черво Vraftovi трябва да се използва в комбинация с цетуксимаб, освен настоящата листовка внимателно трябва да прочетете и листовката на цетуксимаб.

Не приемайте Vraftovi

- ако сте алергични към енкорафениб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Vraftovi, за всички заболявания, които имате, особено някое от следните:

- проблеми със сърцето, включително промяна на електрическата активност на сърцето (удължаване на QT интервала);
- проблеми, свързани с кръвене, ако приемате лекарства, които може да предизвикат кръвене;
- проблеми с очите;
- проблеми с черния дроб или с бъбреците.

Кажете на лекаря си, ако сте имали рак, различен от меланом или от рак на дебелото черво, тъй като Vraftovi може да влоши определени други типове рак.

Кажете незабавно на лекаря, фармацевта или медицинската си сестра, ако получите следното, докато приемате това лекарство:

- Проблеми със сърцето: Vraftovi, когато се приема заедно с биниметиниб, може да накара сърцето Ви да работи по-зле, да предизвика промяна в електрическата активност на Вашето сърце, наречена „удължаване на QT интервала“, или да влоши съществуващи проблеми със сърцето. Лекарят Ви ще направи изследвания, за да провери дали сърцето Ви функционира правилно, преди и по време на лечението Ви с тези лекарства. Незабавно кажете на Вашия лекар, ако имате някакви симптоми на проблеми със сърцето, като това да се чувствате замаяни, уморени, с прималяване, ако имате задух, ако чувствате, че сърцето Ви бие силно, ускорено, неравномерно или ако имате подуване на краката.
- Проблеми, свързани с кръвене: Vraftovi може да причини сериозни проблеми, свързани с кръвене. Кажете незабавно на лекаря си, ако имате някакви симптоми, свързани с кръвене, като кашляне на кръв, кръвни съсиреци, повърнати материи, съдържащи кръв, или такива, които приличат на утайка от кафе, червени или черни изпражнения, които приличат на катран, отделяне на кръв в урината, болка в стомаха (корема), необичайно вагинално кръвене. Също така кажете на Вашия лекар, ако имате главоболие, замаяване или слабост.
- Проблеми с очите: Vraftovi, когато се приема с биниметиниб, може да причини сериозни проблеми с очите. Кажете незабавно на Вашия лекар, ако получите замъглено зрение, загуба на зрение или други промени на зрението (например цветни точки в зрителното поле), ореол (да виждате замъглен контур около обектите). Лекарят ще прегледа очите Ви, ако имате нови или влошаващи се проблеми със зрението, докато приемате Vraftovi.

- Промени на кожата: Braftovi може да причини други типове рак на кожата, като кожен плоскоклетъчен карцином (кПК). Може също да се появят нови меланомни лезии, докато приемате Braftovi. Вашият лекар ще проверява кожата Ви за всякакъв нов рак на кожата преди лечението, на всеки 2 месеца по време на лечението и до 6 месеца, след като спрете да приемате Braftovi, за да проверява за нови ракови образувания на кожата. Кажете незабавно на лекаря си, ако откриете промени на кожата по време на лечението или след него, включително: нова брадавица, болезнена или зачервена подутина по кожата, която кърви или не преминава, или промяна в размера или цвета на бенка. Освен това Вашият лекар трябва да провери за плоскоклетъчен карцином на главата, шията, устата и лимфните Ви жлези и също така редовно ще Ви се прави компютърна томография. Това е предпазна мярка, в случай че се развие плоскоклетъчен карцином в тялото Ви. Също така се препоръчват прегледи на гениталиите (за жени) и ануса преди и в края на лечението Ви.
- Проблеми с черния дроб: Braftovi може да причини отклонения в кръвните изследвания, свързани с функционирането на черния Ви дроб (повишени нива на чернодробни ензими). Лекарят Ви ще направи кръвни изследвания, за да провери черния Ви дроб, преди и по време на лечението.
- Проблеми с бъбреците: Braftovi може да промени функционирането на Вашите бъбреци (често отклонения в кръвните изследвания, по-рядко обезводняване и повръщане). Лекарят Ви ще направи кръвни изследвания, за да наблюдава бъбреците Ви, преди и по време на лечението. Пийте много течности по време на лечението. Незабавно информирайте Вашия лекар, ако имате повръщане и сте обезводнени.

Ако почувствате някой от следните симптоми, свържете се с Вашия лекар незабавно, тъй като това може да е животозастрашаващо състояние: гадене, задух, неравномерен сърдечен ритъм, мускулни крампи, гърчове, помътняване на урината, намаляване на количество отделена урина и умора. Тези симптоми могат да бъдат предизвикани от група метаболитни усложнения, които могат да настъпят по време на лечението на рак, причинени от разпадните продукти на умиращи ракови клетки (синдром на туморен разпад (TLS)), и могат да доведат до промени в бъбречната функция (вж. също точка 4. Възможни нежелани реакции).

Деца и юноши

Braftovi не се препоръчва за деца и юноши на възраст под 18 години. Лекарството не е проучвано в тази възрастова група.

Други лекарства и Braftovi

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Някои лекарства може да повлияят върху действието на Braftovi или да увеличат вероятността да получите нежелани реакции. По-конкретно информирайте лекаря си, ако приемате някое от лекарствата от следния списък или други лекарства:

- някои лекарства за лечение на гъбични инфекции (като итраконазол, позаконазол, флуконазол);
- някои лекарства за лечение на бактериални инфекции (като рифампицин, кларитромицин, телитромицин, еритромицин, пеницилин);
- лекарства, които обичайно се използват за лечение на епилепсия (припадъци) (като фенитоин, карбамазепин);
- лекарства, които обичайно се използват за лечение на рак (като метотрексат, иматиниб);
- лекарства, които обичайно се използват за лечение на висок холестерол (като розувастатин, аторвастатин);
- билково лечение за депресия: жълт кантарион;
- някои лекарства за лечение на ХИВ, като ритонавир, ампренавир, ралтегравир, долутегравир;
- контрацептиви, които съдържат хормони;

- лекарства, които обичайно се използват за лечение на високо кръвно налягане (като дилтиазем, босентан, фуросемид);
- лекарство, което се използва за лечение на неравномерен сърдечен ритъм: амиодарон.

Braftovi с храни и напитки

Не приемайте сок от грейпфрут по време на лечението си с Braftovi, тъй като той може да повиши нежеланите реакции на Braftovi.

Бременност

Braftovi не се препоръчва по време на бременност. Той може да причини увреждане или вродени дефекти на плода.

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Ако сте жена, която може да забременее, трябва да използвате надеждна контрацепция, докато приемате Braftovi, и да продължите да я използвате за поне 1 месец след приема на последната си доза. Лекарствата за контрацепция, които съдържат хормони (като хапчета, инжекции, лепенки, имплантати и определени вътрематочни изделия (ВМИ), които освобождават хормони), може да не функционират така, както се очаква, докато приемате Braftovi. Трябва да използвате друг надежден метод на контрацепция, като бариерен метод (например презерватив), така че да не забременеете, докато приемате това лекарство. Консултирайте се с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Свържете се незабавно с лекаря си, ако забременеете, докато приемате Braftovi.

Кърмене

Braftovi не се препоръчва по време на кърмене. Не е известно дали Braftovi преминава в кърмата. Ако кърмите или планирате да кърмите, посъветвайте се с лекаря си, преди да приемете това лекарство.

Фертилитет

Braftovi може да причини понижен брой на сперматозоидите при мъже. Това може да повлияе на способността Ви да имате дете. Говорете с Вашия лекар, ако това Ви притеснява.

Шофиране и работа с машини

Braftovi може да засегне способността Ви за шофиране и работа с машини. Избягвайте шофирането или работата с машини, ако имате някакви проблеми със зрението или други нежелани реакции, които могат да повлияят на способността Ви да шофирате или да използвате машини (вижте точка 4), докато приемате Braftovi. Ако не сте сигурни дали може да шофирате, попитайте Вашия лекар.

3. Как да приемате Braftovi

По колко да приемате

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

За лечение на меланом

Препоръчителната доза Braftovi за лечение на меланом е 6 капсули от 75 mg веднъж дневно (което отговаря на дневна доза от 450 mg). Ще получавате и лечение с друго лекарство, биниметиниб.

За лечение на рак на дебелото черво

Препоръчителната доза Braftovi за лечение на рак на дебелото черво е 4 капсули от 75 mg веднъж дневно (което отговаря на дневна доза от 300 mg). Ще получавате и лечение с друго лекарство – цетуксимаб.

Ако имате проблеми с черния дроб или бъбреците, в началото лекарят може да Ви назначи по-

ниска доза.

Ако получите сериозни нежелани реакции (като проблеми със сърцето, очите или кървене), лекарят Ви може да понижи дозата или да спре лечението временно или окончателно.

Как да приемате Braftovi



Указания за отваряне на блистера:

- Не избулвайте капсулата през блистера.
- Отделете едно гнездо от блистера, като го огънете и внимателно откъснете по перфорираните линии.
- Отлепете внимателно блистерното фолио, започвайки от ъгъла, обозначен със стрелка.
- Внимателно извадете капсулата.

Поглъщайте капсулите цели с вода. Braftovi може да се приема с храна или между храненията.

Ако повръщате

Ако повърнете по което и да е време след приема на Braftovi, не приемайте допълнителна доза. Приемете следващата доза по график.

Ако сте приели повече от необходимата доза Braftovi

Ако сте приели повече от необходимото количество капсули, свържете се незабавно с лекаря, фармацевта или медицинската си сестра. Нежелани реакции на Braftovi, като гадене, повръщане, обезводняване и замъглено зрение, може да се появят или да се влошат. По възможност им покажете тази листовка и опаковката на лекарството.

Ако сте пропуснали да приемете Braftovi

Ако пропуснете доза Braftovi, приемете я веднага щом си спомните. Ако обаче сте пропуснали дозата преди повече от 12 часа, не приемайте тази доза, а направо следващата в обичайното време. След това продължете да приемате капсулите си на редовни интервали, както обикновено.

Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Braftovi

Важно е да приемате Braftovi толкова дълго, колкото е предписал лекарят Ви. Не спирайте да приемате това лекарство, освен ако не Ви каже лекарят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Braftovi може да причини сериозни нежелани реакции. Кажете незабавно на лекаря си, ако имате някоя от следните сериозни нежелани реакции, независимо дали се е появила за пръв път, или се е влошила (вижте също точка 2):

Проблеми със сърцето: Braftovi, когато се приема с биниметиниб, може да засегне работата на сърцето Ви (понижаване на левокамерната фракция на изтласкване). Признаците и симптомите може да включват:

- замайване, умора или прималвяване;
- задух;
- усещане за засилено, ускорено или неравномерно сърцебиене;

- подуване на краката.

Проблеми с очите: Braftovi, когато се приема с биниметиниб, може да причини сериозни проблеми с очите, като изтичане на течност под ретината на окото, което води до отлепване на различни слоеве в окото (отлепване на пигментния епител на ретината). Незабавно се обадете на Вашия лекар, ако получите тези симптоми на проблеми с очите:

- замъглено зрение, загуба на зрението или други промени в зрението (като например цветни петна);
- ореол (замъглен контур около обектите);
- болка в окото, подуване или зачервяване.

Проблеми, свързани с кървене: Braftovi може да причини сериозни проблеми, свързани с кървене. Кажете незабавно на лекаря си, ако имате необичайно кървене или признаци на кървене, включително:

- главоболие, замаяване или слабост;
- кашляне на кръв или кръвни съсиреци;
- повърната материя, която съдържа кръв или прилича на утайка от кафе;
- червени или черни изпражнения, които приличат на катран;
- кръв в урината;
- болка в стомаха (корема);
- необичайно вагинално кървене.

Проблеми с мускулите: Braftovi, когато се приема с биниметиниб, може да причини разрушаване на мускули (рабдомиолиза), което да доведе до бъбречно нарушение и да е фатално; признаците и симптомите може да включват:

- болка, крампи, схващане или спазъм на мускулите;
- тъмна урина.

Други типове рак на кожата: Лечението с Braftovi може да причини развитието на някои типове рак на кожата, като кожен плоскоклетъчен карцином. Обикновено тези кожни промени (вижте също точка 2) са ограничени на малка площ, могат да се отстранят по хирургичен път и лечението с Braftovi може да продължи без прекъсване. Някои хора, които приемат Braftovi, може да забележат също появата на нови меланоми. Обикновено тези меланоми се отстраняват по хирургичен път и лечението с Braftovi може да продължи без прекъсване.

Синдром на туморен разпад: Braftovi може да предизвика бързо разпадане на ракови клетки, което при някои хора може да е фатално. Симптомите може да включват: гадене, задух, неравномерен сърдечен ритъм, мускулни крампи, гърчове, помътняване на урината, намаляване на количеството отделена урина и умора.

Други нежелани реакции

Освен сериозните нежелани реакции, описани по-горе, хората, които приемат Braftovi, може да получат и други нежелани реакции.

Нежелани реакции, когато Braftovi и биниметиниб се приемат заедно за лечение на меланом

Много чести (може да засегнат повече от 1 от 10 души):

- понижен брой червени кръвни клетки (анемия);
- проблем с нервите на ръцете и краката, който може да предизвика болка, загуба на усещане или изтръпване на дланите и стъпалата;
- главоболие;
- замаяване;
- кървене на различни места в тялото;
- високо кръвно налягане;
- проблеми със зрението (увреждане на зрението);
- болка в стомаха;

- диария;
- повръщане;
- гадене;
- запек;
- сърбеж;
- суха кожа;
- загуба или оредяване на косата (алопеция);
- различни типове кожен обрив;
- удебеляване на външните слоеве на кожата;
- болка в ставите (артралгия);
- болка, слабост или спазъм на мускулите;
- болка в гърба;
- болка в крайниците;
- повишена температура;
- подуване на ръцете или краката (периферен оток), локализирано подуване;
- умора;
- отклонения в резултатите от кръвните изследвания за функцията на черния дроб;
- отклонения в резултатите от кръвните изследвания, свързани с креатин фосфокиназата (ензим, който се намира в кръвта и може да указва за наличие на възпаление или увреждане на мускулите).

Чести (може да засегнат до 1 от 10 души)

- някои типове кожни тумори, като кожен папиллом и базалноклетъчен карцином;
- алергична реакция, която може да включва подуване на лицето и затруднено дишане;
- промяна на вкуса;
- възпаление на окото (увеит);
- кръвни съсиреци;
- възпаление на дебелото черво (колит);
- зачервяване, напукване или нацепване на кожата;
- възпаление на мастния слой под кожата, симптомите включват болезнени кожни възли;
- кожен обрив с равен участък от кожата с променен цвят или подутини, подобни на акне (акнеiformен дерматит);
- зачервяване, белене на кожата или мехури по ръцете и краката (палмарно-плантарна еритродизестезия или синдром „ръка-крак“);
- бъбречна недостатъчност;
- отклонения в резултатите от бъбречни изследвания (повишен креатинин);
- отклонения в резултатите от кръвните изследвания за чернодробната функция (алкална фосфатаза в кръвта);
- отклонения в резултатите от кръвните изследвания за функцията на панкреаса (амилаза, липаза);
- повишена чувствителност на кожата към слънчева светлина.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- слабост и парализа на лицевите мускули;
- възпаление на панкреаса (панкреатит), което причинява силна коремна болка.

Нежелани лекарствени реакции, когато Braftovi се приема самостоятелно в клинични проучвания, проведени при пациенти с меланом

Ако продължите да приемате Braftovi самостоятелно докато второто лекарство (биниметиниб) временно е спряно по преценка на Вашия лекар, може да получите някои от нежеланите реакции, изброени в списъците по-горе, въпреки че честотата може да се промени (да се повиши или понижи).

Много чести (може да засегнат повече от 1 от 10 души)

- умора;
- гадене;

- повръщане;
- запек;
- различни типове кожен обрив;
- зачервяване, белене на кожата или мехури по ръцете и краката (наречено палмарно-плантарна еритродисестезия или синдром „ръка-крак“);
- удебеляване на външните слоеве на кожата (хиперкератоза);
- суха кожа;
- сърбеж;
- необичайна загуба или оредяване на косата (алопеция);
- зачервяване, напукване или нацепване на кожата;
- потъмняване на кожата;
- загуба на апетит;
- безсъние (инсомния);
- главоболие;
- проблем с нервите на ръцете и краката, който може да предизвика болка, загуба на усещане или изтръпване на дланите и стъпалата;
- промяна на вкуса;
- болка в ставите (артралгия);
- болка, спазъм или слабост на мускулите;
- болка в крайниците;
- болка в гърба;
- повишена температура;
- някои типове доброкачествени кожни тумори, като меланоцитен невус и кожен папилом;
- отклонения в резултатите от кръвните изследвания, свързани с черния дроб.

Чести (може да засегнат до 1 от 10 души)

- алергична реакция, която може да включва подуване на лицето и затруднено дишане;
- слабост и парализа на лицевите мускули;
- ускорена сърдечна дейност;
- кожен обрив с равен участък от кожата с променен цвят или подутини, подобни на акне (акнеиформен дерматит);
- белене или лющене на кожата;
- възпаление на ставите (артрит);
- бъбречна недостатъчност;
- отклонения в резултатите от бъбречни изследвания (повишен креатинин);
- повишена чувствителност към слънчева светлина;
- отклонения в резултатите от кръвните изследвания за функцията на панкреаса (липаза).

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- някои типове рак на кожата, като базалноклетъчен карцином;
- възпаление на окото (увеит);
- възпаление на панкреаса (панкреатит), което предизвиква силна коремна болка;
- отклонения в кръвните изследвания за функцията на панкреаса (амилаза).

Нежелани лекарствени реакции, когато Braftovi се приема заедно с цетуксимаб за лечение на рак на дебелото черво

Освен описаните по-горе сериозни нежелани лекарствени реакции хората, приемащи Braftovi едновременно с цетуксимаб, може в допълнение да развият и следните нежелани лекарствени реакции.

Много чести (може да засегнат повече от 1 от 10 души):

- нови бенки, наречени „меланоцитен невус“;
- загуба на апетит;
- безсъние (инсомния);
- проблем с нервите на ръцете и краката, който може да предизвика болка, загуба на усещане или изтръпване на дланите и стъпалата;
- главоболие;

- кървене на различни места в тялото;
- диария;
- болка в стомаха;
- гадене;
- повръщане;
- запек;
- кожен обрив с равен участък от кожата с променен цвят или подутини, подобни на акне (акнеiformен дерматит);
- различни типове кожен обрив;
- суха кожа;
- сърбеж;
- болка в ставите (артралгия) и болки в мускулите и/или костите (мускулно-скелетна болка);
- болка, слабост или спазъм на мускулите;
- болка в крайниците;
- болка в гърба;
- умора;
- повишена температура.

Чести (може да засегнат до 1 от 10 души)

- някои типове кожни тумори, като кожен папилом;
- алергична реакция, която може да включва подуване на лицето и затруднено дишане;
- замайване;
- промяна на вкуса;
- ускорена сърдечна дейност;
- потъмняване на кожата;
- зачервяване, белене на кожата или мехури по ръцете и краката (палмарно-плантарна еритродисестезия или синдром „ръка-крак“);
- удебеляване на външните слоеве на кожата (хиперкератоза);
- зачервяване, напукване или нацепване на кожата;
- загуба или оредяване на косата (алопеция);
- бъбречна недостатъчност;
- отклонения в резултатите от бъбречни изследвания (повишен креатинин);
- отклонения в резултатите от кръвните изследвания за функцията на черния дроб.

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- някои типове кожни тумори като базалноклетъчен карцином;
- възпаление на панкреаса (панкреатит), което причинява силна коремна болка;
- белене на кожата;
- отклонения в резултатите от кръвните изследвания за функцията на панкреаса (амилаза, липаза).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Braftovi

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява при температура под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Braftovi

- Активното вещество е енкарафениб.

Braftovi 50 mg твърди капсули: Всяка твърда капсула съдържа 50 mg енкарафениб.

Braftovi 75 mg твърди капсули: Всяка твърда капсула съдържа 75 mg енкарафениб.

- Другите съставки са:

- Капсулно съдържимо: коповидон (E1208), полноксамер 188, микрокристална целулоза (E460i), сукцинова киселина (E363), кросповидон (E1202), колоиден безводен силициев диоксид (E551), магнезиев стеарат (E470b);
- Състав на капсулата: желатин (E441), титанов диоксид (E171), червен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172), черен железен оксид (E172);
- Печатно мастило – шеллак (E904), черен железен оксид (E172), пропиленгликол (E1520).

Как изглежда Braftovi и какво съдържа опаковката

Braftovi 50 mg твърди капсули

Твърдата капсула (капсула) има непрозрачно капаче с оранжев цвят и непрозрачно тяло с телесен цвят, с отпечатани символи стилизирано „A“ на капачето и „LGX 50mg“ върху тялото на капсулата.

Braftovi 50 mg се предлага в опаковки по 28 x 1 капсули или по 112 x 1 капсули в перфорирани блистери с единични дози. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Braftovi 75 mg твърди капсули

Твърдата капсула (капсула) има капаче с телесен цвят и непрозрачно тяло с бял цвят, с отпечатани символи стилизирано „A“ на капачето и „LGX 75mg“ върху тялото на капсулата.

Braftovi 75 mg се предлага в опаковки по 42 x 1 капсули или по 168 x 1 капсули в перфорирани блистери с единични дози. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Франция

Производител

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Site Progipharm, rue du Lycée

45500 GIEN

Франция

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

Приложение IV

Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за енокрафениб, научните заключения на PRAC са, както следва:

С оглед на наличните данни за синдром на туморен разпад от клинични изпитвания и спонтанни съобщения, включващи 3 случая с близка времева връзка, и с оглед на правдоподобен механизъм на действие PRAC счита, че причинно-следствена връзка между енокрафениб и синдром на туморен разпад най-малкото е възможно да съществува. PRAC заключава, че продуктовата информация на продуктите, съдържащи енокрафениб, трябва да бъде съответно изменена.

След като разгледа препоръката на PRAC, CHMP се съгласява с общите заключения и основанията за препоръката на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за енокрафениб CHMP счита, че съотношението полза/риск на лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) енокрафениб, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.