

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Braftovi 50 mg tvrde kapsule

Braftovi 75 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Braftovi 50 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 50 mg enkorafeniba.

Braftovi 75 mg tvrde kapsule

Jedna tvrda kapsula sadrži 75 mg enkorafeniba.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula (kapsula).

Braftovi 50 mg tvrde kapsule

Narančasta neprozirna kapica i neprozirno tijelo boje mesa, sa stiliziranim „A” tiskanim na kapici i „LGX 50mg” na tijelu kapsule. Duljina kapsule je približno 22 mm.

Braftovi 75 mg tvrde kapsule

Neprozirna kapica boje mesa i bijelo neprozirno tijelo, sa stiliziranim „A” tiskanim na kapici i „LGX 75mg” na tijelu kapsule. Duljina kapsule je približno 23 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Melanom

Enkorafenib u kombinaciji s binimetinibom indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim melanomom s mutacijom BRAF V600.

Kolorektalni karcinom (engl. *colorectal cancer*, CRC)

Enkorafenib u kombinaciji s cetuksimabom indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom (CRC) s mutacijom BRAF V600E, koji su prethodno primili sistemsku terapiju.

Rak pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC)

Enkorafenib u kombinaciji s binimetinibom indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim rakom pluća nemalih stanica s mutacijom BRAF V600E .

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje enkorafenibom mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u primjeni antitumorskih lijekova.

Testiranje na BRAF mutaciju

Prije primjene enkorafeniba bolesnici moraju imati potvrđenu mutaciju BRAF V600E utvrđenu *in vitro* dijagnostičkim (IVD) medicinskim proizvodom s oznakom CE s odgovarajućom namjenom. Ako nije dostupan IVD s oznakom CE, potrebno je upotrijebiti zamjenski validirani test.

Djelotvornost i sigurnost primjene enkorafeniba su utvrđene samo u bolesnika koji imaju melanom s izraženim mutacijama BRAF V600E i V600K, kolorektalni tumor s izraženom mutacijom BRAF V600E ili NSCLC s izraženom mutacijom BRAF V600E. Enkorafenib se ne smije primjenjivati u bolesnika s malignim melanomom s divljim tipom BRAF gena, kolorektalnim karcinomom s divljim tipom BRAF gena ili NSCLC-om s divljim tipom BRAF gena.

Doziranje

Melanom i NSCLC

Preporučena doza enkorafeniba je 450 mg (šest kapsula od 75 mg), jednom dnevno, kad se primjenjuje u kombinaciji s binimetinibom.

Kolorektalni karcinom

Preporučena doza enkorafeniba je 300 mg (četiri kapsule od 75 mg), jednom dnevno, kad se primjenjuje u kombinaciji s cetuksimabom.

Prilagodba doze

Melanom i NSCLC

Zbog zbrinjavanja nuspojava će možda biti potrebno smanjiti dozu, privremeno prekinuti ili trajno obustaviti liječenje enkorafenibom (vidjeti Tablice 1, 3 i 4).

Za informacije o doziranju i preporučenoj prilagodbi doze binimetiniba, vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za binimetinib.

Preporučena smanjena doza za enkorafenib su prikazana u Tablici 1.

Tablica 1: Preporučena prilagodba doze za enkorafenib kad se primjenjuje u kombinaciji s binimetinibom u indikaciji melanoma ili NSCLC-a

Razina doze	Doziranje enkorafeniba kad se primjenjuje u kombinaciji s binimetinibom
Početna doza	Šest kapsula od 75 mg (450 mg) jednom dnevno
Prvo smanjenje doze	Četiri kapsule od 75 mg (300 mg) jednom dnevno
Drugo smanjenje doze	Tri kapsule od 75 mg (225 mg) jednom dnevno
Sljedeća prilagodba	Za indikaciju melanoma: Ograničeni su podaci o smanjenju doze na 100 mg jednom dnevno. Enkorafenib se mora trajno obustaviti ako bolesnik ne podnosi dozu od 100 mg (dvije kapsule od 50 mg) jednom dnevno. Za indikaciju NSCLC-a: Enkorafenib se mora trajno obustaviti ako bolesnik ne podnosi dozu od 225 mg (tri kapsule od 75 mg) jednom dnevno.

Ne preporučuje se primjena enkorafeniba u dozi od 450 mg jednom dnevno kao monoterapija. Ako je binimetinib privremeno prekinut, treba smanjiti enkorafenib na 300 mg jednom dnevno tijekom privremenog prekida doziranja binimetiniba (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za binimetinib, dio 4.2) jer enkorafenib nije dobro podnošljiv u dozi od 450 mg kao monoterapija. Ako je binimetinib trajno obustavljen, treba obustaviti i enkorafenib.

Ako je enkorafenib privremeno prekinut (vidjeti Tablice 3 i 4), treba prekinuti s doziranjem binimetiniba. Ako je enkorafenib trajno obustavljen, onda treba obustaviti i binimetinib.

Ako se pojave toksičnosti povezane s liječenjem, potrebno je smanjiti dozu enkorafeniba i binimetiniba, privremeno je prekinuti ili trajno obustaviti. Prilagodbe doze potrebne su samo za binimetinib (nuspojave povezane u prvom redu s binimetinibom) za sljedeće: odvajanje pigmentnog epitela mrežnice (engl. *retinal pigment epithelial detachment*, RPED), okluzija mrežničnih vena (engl. *retinal vein occlusion*, RVO), intersticijska bolest pluća / pneumonitis, srčani poremećaji, povišenje razine kreatin fosfokinaze i rabdmioliza te venska tromboembolija (VTE).

Ako nastupi neka od ovih toksičnosti, vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za binimetinib, upute za prilagodbu doze binimetiniba.

Kolorektalni karcinom

Zbog zbrinjavanja nuspojava možda će biti potrebno smanjiti dozu, privremeno prekinuti ili trajno obustaviti liječenje enkorafenibom (vidjeti Tablice 2, 3 i 4).

Za informacije o doziranju i preporučenoj prilagodbi doze cetuksimaba, vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za cetuksimab.

Preporučena smanjenja doza za enkorafenib su prikazana u Tablici 2.

Tablica 2: Preporučena prilagodba doze za enkorafenib kad se primjenjuje u kombinaciji s cetuksimabom u indikaciji CRC-a

Razina doze	Doziranje enkorafeniba kad se primjenjuje u kombinaciji s cetuksimabom
Početna doza	Četiri kapsule od 75 mg (300 mg) jednom dnevno
Prvo smanjenje doze	Tri kapsule od 75 mg (225 mg) jednom dnevno
Drugo smanjenje doze	Dvije kapsule od 75 mg (150 mg) jednom dnevno

Ako je enkorafenib trajno obustavljen, onda treba obustaviti i cetuksimab.

Ako je cetuksimab trajno obustavljen, onda treba obustaviti i enkorafenib.

Melanom, kolorektalni karcinom i NSCLC

Preporuke za prilagodbu doza u slučaju nuspojava navedene su u nastavku i u Tablicama 3 i 4.

Za nove primarne zloćudne bolesti kože: Nije potrebna prilagodba doze za enkorafenib.

Za nove primarne zloćudne bolesti koje nisu na koži i imaju pozitivnu RAS mutaciju: Mora se razmotriti trajno obustavljanje enkorafeniba.

Tablica 3: Preporučena prilagodba doze za enkorafenib u slučaju pojave određenih nuspojava kod primjene u kombinaciji s binimetinibom ili u kombinaciji s cetuksimabom

Težina nuspojave ^a	Enkorafenib
<i>Kožne reakcije</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Stupanj 2 	Treba održavati dozu enkorafeniba. Ako se osip pogorša ili se ne poboljša unutar 2 tjedna uz liječenje, treba prekinuti s enkorafenibom dok se ne poboljša do stupnja 0 ili 1, a potom nastaviti s istom dozom.
<ul style="list-style-type: none"> • Stupanj 3 	Treba prekinuti s enkorafenibom dok se ne postigne poboljšanje na stupanj 0 ili 1, a potom nastaviti s istom dozom ako se nuspojava pojavila prvi put ili nastaviti sa smanjenom dozom u slučaju ponovnog nastupa stupnja 3.
<ul style="list-style-type: none"> • Stupanj 4 	Treba trajno obustaviti enkorafenib.
<i>Sindrom šaka-stopalo ili palmarno-plantarna eritrodizestezija (engl. Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome, PPES)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Stupanj 2 	Treba održavati dozu enkorafeniba i poduzeti suportivne mjere kao što je topikalna terapija. Ako se ne postigne poboljšanje unutar dva tjedna usprkos suportivnoj terapiji, treba prekinuti s enkorafenibom dok se ne postigne poboljšanje na stupanj 0 ili 1 te nastaviti liječenje s istom razinom doze ili smanjenom dozom.
<ul style="list-style-type: none"> • Stupanj 3 	Treba prekinuti s enkorafenibom i poduzeti suportivne mjere kao što je topikalna terapija te procijeniti stanje bolesnika jednom tjedno. Kad dođe do poboljšanja na stupanj 0 ili 1, treba nastaviti s istom razinom doze ili smanjenom razinom doze lijeka.
<i>Uveitis, uključujući i iritis i iridociklitis</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Stupanj 1 – 3 	Ako uveitis stupnja 1 ili 2 ne reagira na specifičnu (npr. topikalnu) očnu terapiju ili u slučaju uveitisa stupnja 3, treba prekinuti enkorafenib i ponoviti oftalmološko praćenje unutar 2 tjedna. Ako nastupi uveitis stupnja 1 i poboljša se do stupnja 0, treba nastaviti s istom dozom. Ako nastupi uveitis stupnja 2 ili 3 i poboljša se do stupnja 0 ili 1, treba nastaviti sa smanjenom dozom. Ako nema poboljšanja unutar narednih 6 tjedana, treba ponoviti oftalmološko praćenje, a enkorafenib treba trajno obustaviti.
<ul style="list-style-type: none"> • Stupanj 4 	Treba trajno obustaviti enkorafenib te nastaviti oftalmološko praćenje.
<i>Produljenje QTc intervala</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Produljenje QTcF na > 500 ms i promjena za ≤ 60 ms u odnosu na vrijednosti prije liječenja 	Treba prekinuti enkorafenib (vidjeti praćenje u dijelu 4.4). Treba nastaviti sa smanjenom dozom enkorafeniba kada QTcF interval bude ≤ 500 ms. Treba trajno obustaviti enkorafenib ako se pojavi više nastupa produljenja.
<ul style="list-style-type: none"> • Produljenje QTcF na > 500 ms i povećanje za > 60 ms u odnosu na vrijednosti prije liječenja 	Treba trajno obustaviti liječenje enkorafenibom (vidjeti praćenje u dijelu 4.4).

Težina nuspojave ^a	Enkorafenib
<i>Odstupanja od normalnih vrijednosti pretraga jetrene funkcije</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Stupanj 2 (aspartat aminotransferaza (AST) ili alanin aminotransferaza (ALT) > 3x do ≤ 5x gornje granice normale (GGN)) 	Treba održavati dozu enkorafeniba. Ako nema poboljšanja unutar 4 tjedna, treba prekinuti enkorafenib dok se ne postigne poboljšanje na stupanj 0 ili 1 ili na početne vrijednosti, a potom nastaviti s istom dozom.
<ul style="list-style-type: none"> Prvi nastup stupnja 3 (AST ili ALT > 5x GGN i bilirubin u krvi > 2x GGN) 	Treba prekinuti enkorafenib u razdoblju do 4 tjedna. <ul style="list-style-type: none"> Ako je došlo do poboljšanja na stupanj 0 ili 1 ili na početne vrijednosti, treba nastaviti sa smanjenom dozom. Ako nema poboljšanja, treba trajno obustaviti enkorafenib.
<ul style="list-style-type: none"> Prvi nastup stupnja 4 (AST ili ALT > 20x GGN) 	Treba prekinuti enkorafenib u razdoblju do 4 tjedna. <ul style="list-style-type: none"> Ako je došlo do poboljšanja na stupanj 0 ili 1 ili na početne vrijednosti, treba nastaviti sa smanjenom razinom doze. Ako nema poboljšanja, treba trajno obustaviti enkorafenib. Ili, treba trajno obustaviti enkorafenib.
<ul style="list-style-type: none"> Ponovni nastup stupnja 3 (AST ili ALT > 5x GGN i bilirubin u krvi > 2x GGN) 	Treba razmotriti trajno obustavljanje enkorafeniba.
<ul style="list-style-type: none"> Ponovni nastup stupnja 4 (AST ili ALT > 20x GGN) 	Treba trajno obustaviti enkorafenib.

^aZajednički terminološki kriteriji za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE) verzija 4.03

Tablica 4: Preporučena prilagodba doze za enkorafenib u slučaju pojave drugih nuspojava kod primjene u kombinaciji s binimetinibom ili u kombinaciji s cetuksimabom

Težina nuspojave	Enkorafenib
<ul style="list-style-type: none"> Ponovni nastup ili nepodnošljive nuspojave stupnja 2 Prvi nastup nuspojave stupnja 3 	Treba prekinuti enkorafenib u razdoblju do 4 tjedna. <ul style="list-style-type: none"> Ako je došlo do poboljšanja na stupanj 0 ili 1 ili na početne vrijednosti, treba nastaviti sa smanjenom dozom. Ako nema poboljšanja, treba trajno obustaviti enkorafenib.
<ul style="list-style-type: none"> Prvi nastup bilo kojih nuspojava stupnja 4 	Treba prekinuti enkorafenib u razdoblju do 4 tjedna. <ul style="list-style-type: none"> Ako je došlo do poboljšanja na stupanj 0 ili 1 ili na početne vrijednosti, treba nastaviti sa smanjenom razinom doze. Ako nema poboljšanja, treba trajno obustaviti enkorafenib. Ili, treba trajno obustaviti enkorafenib.
<ul style="list-style-type: none"> Ponovni nastup nuspojave stupnja 3 	Treba razmotriti trajno obustavljanje enkorafeniba.
<ul style="list-style-type: none"> Ponovni nastup nuspojave stupnja 4 	Treba trajno obustaviti enkorafenib.

Trajanje liječenja

Liječenje se treba provoditi sve dok bolesnik od njega ima koristi ili dok ne razvije neprihvatljivu toksičnost.

Propuštene doze

Ako bolesnik propusti dozu enkorafeniba, smije ju uzeti samo ako do sljedeće doze po rasporedu ima više od 12 sati.

Povraćanje

Ako bolesnik povrati nakon primjene enkorafeniba, ne smije uzeti dodatnu dozu lijeka, već liječenje mora nastaviti prema uobičajenom rasporedu.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Za bolesnike u dobi 65 od godina ili starije nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

U bolesnika s blagim do teškim oštećenjem jetrene funkcije, izloženost enkorafenibu može biti povećana (vidjeti dio 5.2).

U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stupanj A) enkorafenib se mora davati oprezno, u dozi od 300 mg jednom dnevno.

Ne mogu se dati preporuke o doziranju u bolesnika s umjerenim (Child-Pugh stupanj B) ili teškim (Child-Pugh stupanj C) oštećenjem funkcije jetre.

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebno posebno prilagođavati dozu bolesnicima s blagim do umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije na temelju populacijske farmakokinetičke analize. Nema kliničkih podataka o primjeni enkorafeniba u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije. Stoga nije moguće dati preporuku o prilagodbi doziranja. Bolesnike s teškim oštećenjem bubrežne funkcije treba pomno nadzirati tijekom primjene enkorafeniba (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost enkorafeniba u djece i adolescenata nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Lijek Braftovi je namijenjen za peroralnu primjenu. Kapsule je potrebno progutati cijele, s vodom. Mogu se uzeti s hranom ili bez nje. Mora se izbjegavati istodobna primjena enkorafeniba sa sokom od grejpa (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Enkorafenib se treba davati u kombinaciji s binimetinibom (u bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim melanomom s BRAF V600 mutacijom i u bolesnika s uznapredovalim NSCLC-om s BRAF V600E mutacijom) ili u kombinaciji s cetuksimabom (u bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom s BRAF V600 mutacijom). Za dodatne informacije o upozorenjima i mjerama opreza tijekom liječenja binimetinibom ili cetuksimabom, vidjeti dio 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka za binimetinib ili sažetka opisa svojstava lijeka za cetuksimab.

Primjena enkorafeniba u kombinaciji s binimetinibom u bolesnika koji su imali progresiju pri primjeni BRAF inhibitora

Ograničeni su podaci o primjeni enkorafeniba u kombinaciji s binimetinibom u bolesnika koji su imali progresiju pri primjeni prethodnog BRAF inhibitora korištenog za liječenje neoperabilnog ili metastatskog melanoma s BRAF V600 mutacijom. Ti podaci ukazuju da će djelotvornost ovog kombiniranog liječenja biti smanjena u ovih bolesnika.

Enkorafenib u kombinaciji s binimetinibom u bolesnika s metastazama u mozgu

Ograničeni su podaci o djelotvornosti kombinacije enkorafeniba i binimetiniba u bolesnika s melanomom s BRAF V600 mutacijom ili NSCLC-om s mutacijom BRAF V600E koji su metastazirali u mozak (vidjeti dio 5.1).

Disfunkcija lijeve klijetke (engl. *left ventricular dysfunction*, LVD)

LVD karakteriziran simptomatskim ili asimptomatskim smanjenjem ejectiveske frakcije zabilježen je pri primjeni enkorafeniba u kombinaciji s binimetinibom. Preporučuje se procjena ejectiveske frakcije lijeve klijetke (LVEF) ehokardiogramom ili radionuklidnom ventrikulografijom (engl. *Multi-Gated Acquisition*, MUGA) prije uvođenja enkorafeniba i binimetiniba, mjesec dana nakon uvođenja i potom u intervalima približno svaka tri mjeseca ili češće ukoliko je to klinički indicirano tijekom liječenja. Ako se tijekom liječenja pojavi disfunkcija lijeve klijetke (LVD), vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za binimetinib.

Sigurnost primjene enkorafeniba u kombinaciji s binimetinibom nije utvrđena u bolesnika s početnom vrijednosti ejectiveske frakcije lijeve klijetke (LVEF) koja je 50 % ili manja u odnosu na određene donje granice normale. Takve se bolesnike mora pomno nadzirati tijekom primjene binimetiniba i kod bilo kakve simptomatske disfunkcije lijeve klijetke, smanjenja LVEF-a stupnja 3 – 4 ili apsolutnog smanjenja LVEF-a ≥ 10 % u odnosu na početnu vrijednost, prekinuti s binimetinibom i enkorafenibom, a LVEF se mora procijeniti svaka dva tjedna do oporavka.

Krvarenje

Enkorafenib može prouzročiti krvarenja, uključujući i događaje teških krvarenja (vidjeti dio 4.8). Rizik od krvarenja može se povećati s istodobnim primjenjivanjem antikoagulantne i antitrombotične terapije. Učestalost događaja krvarenja stupnja ≥ 3 treba se smanjiti privremenim prekidom ili trajnom obustavom liječenja (vidjeti Tablicu 4 u dijelu 4.2) i kako je klinički indicirano.

Očne toksičnosti

Očne toksičnosti, uključujući uveitis, iritis i iridociklitis, mogu se pojaviti prilikom primjene enkorafeniba. Odvajanje pigmentnog epitela mrežnice (RPED) također je prijavljeno u bolesnika liječenih enkorafenibom u kombinaciji s binimetinibom (vidjeti dio 4.8).

Pri svakoj kontroli treba provesti procjenu novih simptoma ili pogoršanja poremećaja vida u bolesnika. Ako se utvrde novi simptomi ili pogoršanje poremećaja vida, uključujući i oštećenje centralnog vida, zamućenje vida ili gubitak vida, preporučuje se hitan oftalmološki pregled.

Ako se uveitis, uključujući i iridociklitis i iritis, javi tijekom liječenja, vidjeti dio 4.2.

Ako tijekom liječenja bolesnik razvije RPED ili RVO, za smjernice vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za binimetinib.

Produljenje QT intervala

Opaženo je produljenje QT intervala u bolesnika liječenih BRAF inhibitorima. Nije provedeno temeljito ispitivanje QT radi utvrđivanja potencijala produljenja QT intervala pri primjeni enkorafeniba.

Sve u svemu, rezultati ukazuju da enkorafenib kao monoterapija ima potencijal prouzročiti blago povećanje srčane frekvencije. U objedinjenim ispitivanjima kombinacije enkorafeniba i binimetiniba

u preporučenim dozama i ispitivanju primjene enkorafeniba kao monoterapije, dobiveni rezultati ukazuju da enkorafenib ima potencijal prouzročiti blago produljenje QTc intervala (vidjeti dio 5.1). Nema dovoljno podataka da bi se isključilo klinički značajno produljenje QT intervala ovisno o izloženosti.

Uslijed potencijalnog rizika od produljenja QT intervala, preporučuje se korigiranje poremećaja serumskih elektrolita, uključujući magnezij i kalij, te kontroliranje čimbenika rizika za produljenje QT intervala (npr. kongestivno zatajenje srca, bradiaritmije) prije započinjanja liječenja te tijekom liječenja. Preporučuje se snimanje elektrokardiograma prije početka primjene enkorafeniba, jedan mjesec nakon početka primjene te približno svaka 3 mjeseca ili češće ako je klinički potrebno, tijekom trajanja liječenja. Pojava produljenja QTc intervala može se zbrinuti smanjenjem doze, privremenim prekidom liječenja ili trajnom obustavom liječenja uz korigiranje poremećaja elektrolita i kontroliranje čimbenika rizika (vidjeti dio 4.2).

Novе primarne zloćudne bolesti

Novе primarne zloćudne bolesti, kožne i one koje nisu kožne, zabilježene su u bolesnika liječenih BRAF inhibitorima i mogu se javiti tijekom primjene enkorafeniba (vidjeti dio 4.8).

Zloćudne bolesti na koži

Zloćudne bolesti na koži poput planocelularnog karcinoma, uključujući i keratoakantom, primijećene su u bolesnika liječenih BRAF inhibitorima, uključujući i enkorafenib.

U bolesnika liječenih BRAF inhibitorima, uključujući i enkorafenib, zabilježeni su slučajevi novih primarnih melanoma (vidjeti dio 4.8).

Prije započinjanja terapije enkorafenibom, potrebno je napraviti dermatološki pregled, kao i svaka 2 mjeseca tijekom terapije te u razdoblju do 6 mjeseci nakon prestanka terapije. Svaku je sumnjivu kožnu leziju potrebno kirurški odstraniti i poslati na dermatopatološku analizu. Bolesnike je potrebno savjetovati da svog liječnika odmah obavijeste o svakoj novoj promjeni na koži. Liječenje enkorafenibom mora se nastaviti bez dodatne prilagodbe doze lijeka.

Zloćudne bolesti koje nisu na koži

S obzirom na mehanizam djelovanja, enkorafenib može prouzročiti progresiju zloćudnih bolesti povezanih s aktivacijom *RAS* gena mutacijom ili drugim mehanizmima djelovanja. Bolesnicima koji primaju enkorafenib potrebno je napraviti pregled glave i vrata, kompjuteriziranu tomografiju (CT) prsnog koša / abdomena, pregled anusa i zdjelice (u žena) te kompletnu krvnu sliku prije, tijekom i po završetku liječenja ili kada se smatra da je klinički indicirano. Treba razmotriti trajno obustavljanje enkorafeniba u bolesnika koji razvijaju zloćudne bolesti koje nisu na koži s pozitivnom *RAS* mutacijom. Treba pomno razmotriti koristi i rizike prije nego što se enkorafenib primijeni bolesnicima s prijašnjim ili postojećim karcinomom povezanim s *RAS* mutacijom.

Sindrom lize tumora (engl. *tumour lysis syndrome*, TLS)

Pojava sindroma lize tumora, koji može imati smrtni ishod, povezana je s primjenom enkorafeniba zajedno s binimetinibom (vidjeti dio 4.8). Čimbenici rizika za TLS uključuju veliko tumorsko opterećenje, postojeću kroničnu bubrežnu insuficijenciju, oliguriju, dehidraciju, hipotenziju i kiselu mokraću. Ove bolesnike treba pomno pratiti i odmah liječiti kako je klinički indicirano te razmotriti profilaktičku hidraciju.

Odstupanja od normalnih vrijednosti pretraga jetrene funkcije

Odstupanja od normalnih vrijednosti pretraga jetrene funkcije, uključujući porast ALT i AST, prijavljena su pri liječenju enkorafenibom (vidjeti dio 4.8). Potrebno je pratiti rezultate laboratorijskih pretraga jetrene funkcije prije započinjanja liječenja enkorafenibom i najmanje jedanput mjesečno tijekom prvih 6 mjeseci liječenja, a potom kako je klinički indicirano. Odstupanja od normalnih vrijednosti pretraga jetrene funkcije trebaju se zbrinuti privremenim prekidom liječenja, smanjenjem doze ili trajnom obustavom liječenja (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Kako se enkorafenib primarno metabolizira i eliminira putem jetre, u bolesnika s blagim do teškim oštećenjem jetrene funkcije izloženost enkorafenibu može biti povećana u odnosu na normalnu interindividualnu varijabilnost izloženosti (vidjeti dio 5.2).

S obzirom na odsustvo kliničkih podataka, ne preporučuje se primjena enkorafeniba u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre.

U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre enkorafenib se mora davati oprezno, u dozi od 300 mg jednom dnevno (vidjeti dio 4.2).

Preporučuje se pomniji nadzor toksičnosti povezanih s enkorafenibom u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre, uključujući i klinički pregled i pretrage jetrene funkcije, s procjenom EKG-a ako je klinički indicirano tijekom liječenja.

Oštećenje bubrežne funkcije

Nema dostupnih podataka o primjeni u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2). Enkorafenib se mora s oprezom davati bolesnicima s teškim oštećenjem bubrežne funkcije. Povišene vrijednosti kreatinina često su prijavljene kod liječenja enkorafenibom kao monoterapijom ili u kombinaciji s binimetinibom ili cetuksimabom. Zapaženi slučajevi zatajenja bubrega, uključujući akutno oštećenje bubrega i oštećenje bubrežne funkcije, uglavnom su povezani s povraćanjem i dehidracijom. Drugi čimbenici koji pridonose oštećenju bubrežne funkcije su dijabetes i hipertenzija. Potrebno je pratiti kreatinin u krvi kako je klinički indicirano i zbrinuti povećanje kreatinina pomoću prilagodbe doze ili obustave liječenja (vidjeti Tablicu 4 u dijelu 4.2). Bolesnici moraju tijekom liječenja unositi dovoljno tekućine.

Učinak drugih lijekova na enkorafenib

Treba izbjegavati istodobnu primjenu snažnih inhibitora CYP3A tijekom liječenja enkorafenibom. Ako je neophodna istodobna primjena snažnih inhibitora CYP3A, bolesnike je radi sigurnosti potrebno pomno nadzirati (vidjeti dio 4.5).

Nužan je oprez pri istodobnoj primjeni umjereno jakih inhibitora CYP3A s enkorafenibom.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak drugih lijekova na enkorafenib

Enkorafenib se pretežno metabolizira putem CYP3A4.

Inhibitori CYP3A4

Istodobna primjena umjerenih (diltiazem) i snažnih (posakonazol) inhibitora CYP3A4 s jednom dozom enkorafeniba u zdravih dobrovoljaca rezultiralo je dvostrukim, odnosno trostrukim povećanjem površine ispod krivulje plazmatske koncentracije u vremenu (AUC), i za 44,6 %, odnosno 68,3 % većom maksimalnom koncentracijom enkorafeniba (C_{max}).

Predviđanja temeljena na modelu ukazuju da učinak posakonazola poslije ponovljenih davanja može biti sličan za AUC (3 puta veći) i blago povećan za C_{max} (2,7 puta veći). Predviđanja temeljena na modelu za ketokonazol ukazuju na približno povećanje od 5 puta za AUC enkorafeniba i od 3 do 4 puta za C_{max} enkorafeniba nakon primjene enkorafeniba 450 odnosno 300 mg jednom dnevno.

Stoga treba izbjegavati istodobnu primjenu enkorafeniba sa snažnim inhibitorima CYP3A4 (zbog povećane izloženosti enkorafenibu i potencijalnog povećanja toksičnosti, vidjeti dio 5.2). Primjeri snažnih inhibitora CYP3A4 uključuju, ali nisu ograničeni na ritonavir, itraconazol, klaritromicin, telitromicin, posakonazol i sok od grejpa. Ako je neizbježna istodobna uporaba snažnih inhibitora CYP3A, bolesnike treba radi sigurnosti pomno nadzirati.

Umjereni se inhibitori CYP3A4 trebaju istodobno primjenjivati s oprezom. Primjeri umjerenih inhibitora CYP3A4 uključuju, ali nisu ograničeni na amiodaron, eritromicin, flukonazol, diltiazem, amprenavir i imatinib. Kada se enkorafenib primjenjuje istodobno s umjerenim inhibitorima CYP3A, bolesnike treba radi sigurnosti pomno nadzirati.

Induktori CYP3A4

Istodobna primjena enkorafeniba s lijekovima koji snažno induciraju CYP3A4 nije procijenjena kliničkim ispitivanjem, ali smanjenje izloženosti enkorafenibu vjerojatno je i može rezultirati smanjenjem djelotvornosti enkorafeniba. Primjeri umjerenih ili snažnih induktora CYP3A4 uključuju, ali nisu ograničeni na karbamazepin, rifampicin, fenitoin i gospinu travu. Treba razmotriti zamjenske lijekove koji nisu uopće ili su umjereni induktori CYP3A.

Učinak enkorafeniba na druge lijekove

CYP supstrati

Enkorafenib je snažni induktor CYP3A4. Istodobna primjena s lijekovima koji su supstrati CYP3A4 enzima (npr. hormonski kontraceptivi) može prouzročiti smanjenje djelotvornosti ovih lijekova. Ako se istodobna primjena sa supstratima CYP3A4 koji imaju uski terapijski indeks ne može izbjeći, potrebno je prilagoditi dozu tih supstrata u skladu s njihovim odobrenim sažecima opisa svojstava lijeka. Enkorafenib je inhibitor UGT1A1. Lijekovi koji su supstrati UGT1A1 (npr. raltegravir, atorvastatin, dolutegravir) mogu imati povećanu izloženost i stoga se moraju istodobno primjenjivati s oprezom.

Učinak enkorafeniba na binimetinib

Iako je enkorafenib relativno potentan reverzibilni inhibitor UGT1A1, nisu klinički zapažene nikakve promjene u izloženosti binimetinibu pri istodobnoj primjeni s enkorafenibom.

Supstrati transportnih proteina

In vivo, enkorafenib je inhibitor OATP1B1, OATP1B3 i/ili BCRP. Istodobna primjena enkorafeniba sa supstratima OATP1B1, OATP1B3 ili BCRP (npr. rosuvastatin, atorvastatin, metotreksat) može dovesti do povećanja koncentracija tih supstrata (vidjeti dio 5.2).

In vitro, enkorafenib potencijalno može inhibirati neke druge transportne proteine. Lijekovi koji su supstrati bubrežnih transportnih proteina OAT1, OAT3, OCT2 (npr. furosemid i penicilin) ili lijekovi koji su supstrati jetrenih transportnih proteina OCT1 (npr. bosentan) ili supstrati P-gp-a (npr. posakonazol) mogu također imati povećanu izloženost.

Stoga se ti lijekovi, supstrati transportnih proteina moraju s oprezom primjenjivati istodobno s enkorafenibom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u žena

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja enkorafenibom i najmanje 1 mjesec nakon uzimanja posljednje doze lijeka. Enkorafenib može smanjiti djelotvornost hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 4.5). Stoga se ženama reproduktivne dobi koje koriste hormonsku kontracepciju savjetuje koristiti dodatnu ili zamjensku metodu kao što je metoda barijere (npr. kondom) tijekom liječenja enkorafenibom i još najmanje 1 mjesec nakon uzimanja posljednje doze lijeka.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni enkorafeniba u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Enkorafenib se ne preporučuje u trudnica i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontraceptivnu zaštitu. Ako se enkorafenib primjenjuje tijekom trudnoće ili bolesnica zatrudni tijekom liječenja enkorafenibom, bolesnicu se mora obavijestiti o mogućem riziku za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se enkorafenib ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje enkorafenibom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema podataka o učincima enkorafeniba na plodnost kod ljudi. Na osnovu ispitivanja na životinjama, primjena enkorafeniba može utjecati na plodnost mužjaka u reproduktivnoj dobi (vidjeti dio 5.3). Kako je klinički značaj toga nepoznat, muške bolesnike se mora obavijestiti o mogućem riziku od poremećaja spermatogeneze.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Enkorafenib malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Poremećaji vida primijećeni su u nekih bolesnika liječenih enkorafenibom tijekom kliničkih ispitivanja. Bolesnicima se mora napomenuti da ne upravljaju vozilom i ne rade sa strojevima ako primijete smetnje vida ili bilo kakve druge nuspojave koje mogu utjecati na njihovu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost enkorafeniba (450 mg peroralno jednom dnevno) u kombinaciji s binimetinibom (45 mg peroralno dvaput dnevno) procijenjena je u integriranoj populaciji za ispitivanje sigurnosti (engl. *integrated safety population*, ISP) od 372 bolesnika, uključujući bolesnike s neoperabilnim ili metastatskim melanomom s pozitivnom mutacijom BRAF V600 i uznapredovalim NSCLC-om s pozitivnom mutacijom BRAF V600E (u daljnjem tekstu: ISP populacija kombinirane terapije 450). U ISP populaciji kombinirane terapije 450, 274 bolesnika primalo je kombinaciju za liječenje neoperabilnog ili metastatskog melanoma s pozitivnom mutacijom BRAF V600 (u dva ispitivanja faze II (CMEK162X2110 i CLGX818X2109) te jednom ispitivanju faze III (CMEK162B2301, dio 1)), a 98 bolesnika primalo je kombinaciju za liječenje uznapredovalog NSCLC-a s pozitivnom mutacijom BRAF V600E (u jednom ispitivanju faze II (ARRAY-818-202)) (vidjeti dio 5.1). Najčešće nuspojave ($\geq 25\%$) koje su se javljale u bolesnika liječenih enkorafenibom primijenjenim s binimetinibom bile su umor, mučnina, proljev, povraćanje, bol u abdomenu, miopatija/mišićni poremećaji i artralgiya.

Sigurnost enkorafeniba (300 mg peroralno, jednom dnevno) u kombinaciji s binimetinibom (45 mg peroralno, dvaput dnevno) procijenjena je na 257 bolesnika s pozitivnom mutacijom BRAF V600 s neoperabilnim ili metastatskim melanomom (u daljnjem tekstu: kombinirana 300 populacija), na temelju ispitivanja faze III (CMEK162B2301, dio 2). Najčešće nuspojave ($\geq 25\%$) u bolesnika liječenih enkorafenibom 300 mg u kombinaciji s binimetinibom bile su umor, mučnina i proljev.

Sigurnosni profil enkorafeniba kao monoterapije (300 mg peroralno jednom dnevno) temelji se na podacima 217 bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim melanomom s pozitivnom BRAF V600 mutacijom (u daljnjem tekstu: ukupna populacija 300 enkorafeniba). Najčešće nuspojave ($\geq 25\%$) prijavljene kod liječenja enkorafenibom od 300 mg su hiperkeratoza, alopecija, sindrom palmarno-plantarne eritrodizesteziye, umor, osip, artralgiya, suha koža, mučnina, mialgiya, glavobolja, povraćanje i pruritus.

Sigurnost enkorafeniba (300 mg peroralno, jednom dnevno) u kombinaciji s cetuksimabom (doziranom prema sažetku opisa svojstava lijeka za cetuksimab) procijenjena je u 216 bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom s pozitivnom mutacijom BRAF V600E, na temelju faze III ispitivanja ARRAY-818-302. Najčešće nuspojave ($> 25\%$) prijavljene u toj populaciji bile su: umor,

mučnina, proljev, akneiformni dermatitis, bol u abdomenu, artralgiya / bol u mišićno-koštanom sustavu, smanjeni apetit, osip i povraćanje.

Stopa svih trajnih obustava primjene ispitivanog lijeka zbog bilo koje nuspojave bila je 1,9 % u bolesnika liječenih enkorafenibom od 300 mg u kombinaciji s cetuksimabom.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su navedene ispod prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i sljedećim kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake kategorije učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 5: Nuspojave

Učestalost	Enkorafenib kao monoterapija 300 mg (n = 217)	Enkorafenib 450 mg u kombinaciji s binimetinibom (n = 372)	Enkorafenib 300 mg u kombinaciji s cetuksimabom (n = 216)
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine			
Vrlo često	papilomi kože* melanocitni nevusi		melanocitni nevusi
Često	planocelularni karcinom kože ^a novi primarni melanom*	planocelularni karcinom kože ^a papilomi kože*	planocelularni karcinom kože ^a papilomi kože* novi primarni melanom*
Manje često	bazocelularni karcinom	bazocelularni karcinom*	bazocelularni karcinom*
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
Vrlo često		anemija	
Poremećaji imunološkog sustava			
Često	preosjetljivost ^b	preosjetljivost ^b	preosjetljivost ^b
Poremećaji metabolizma i prehrane			
Vrlo često	smanjeni apetit		smanjeni apetit
Nepoznato		sindrom lize tumora	
Psihijatrijski poremećaji			
Vrlo često	nesanica		nesanica
Poremećaji živčanog sustava			
Vrlo često	glavobolja* periferna neuropatija* disgeuzija*	periferna neuropatija* omaglica* glavobolja*	periferna neuropatija* glavobolja*
Često	facijalna pareza ^c	disgeuzija*	omaglica* disgeuzija
Manje često		facijalna pareza ^c	
Poremećaji oka			
Vrlo često		poremećaj vida* RPED*	
Često		uveitis*	
Manje često	uveitis*		
Srčani poremećaji			
Često	supraventrikularna tahikardija ^d	LVD ^h	supraventrikularna tahikardija ^d
Krvožilni poremećaji			
Vrlo često		krvarenje ⁱ hipertenzija*	krvarenje ⁱ
Često		VTE ^j	

Učestalost	Enkorafenib kao monoterapija 300 mg (n = 217)	Enkorafenib 450 mg u kombinaciji s binimetinibom (n = 372)	Enkorafenib 300 mg u kombinaciji s cetuksimabom (n = 216)
Poremećaji probavnog sustava			
Vrlo često	mučnina povraćanje* konstipacija	mučnina povraćanje* konstipacija bol u abdomenu* proljev*	mučnina povraćanje* konstipacija bol u abdomenu* proljev*
Često		kolitis ^k	
Manje često	pankreatitis*	pankreatitis*	pankreatitis*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
Vrlo često	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske hiperkeratoza* osip* suha koža* pruritus* alopecija* eritem ^e hiperpigmentacija kože*	hiperkeratoza* osip* suha koža* pruritus* alopecija*	akneiformni dermatitis* osip* suha koža* pruritus*
Često	akneiformni dermatitis* eksfolijacija kože ^f fotoosjetljivost*	akneiformni dermatitis* sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske eritem* panikulitis* fotoosjetljivost*	hiperpigmentacija kože sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske hiperkeratoza* alopecija eritem ^e
Manje često			eksfolijacija kože ^f
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			
Vrlo često	artralgija* mijalgija ^g bol u ekstremitetu bol u leđima	artralgija* miopatija / poremećaj mišićnog sustava ^l bol u ekstremitetu bol u leđima*	artralgija / bol u mišićno-koštanom sustavu* miopatija / poremećaji mišićnog sustava* bol u ekstremitetu bol u leđima
Često	artritis*		
Manje često		rabdomioliza	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			
Često	zatajenje bubrega*	zatajenje bubrega*	zatajenje bubrega*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			
Vrlo često	umor* pireksija*	umor* pireksija* periferni edem ^m	umor* pireksija*
Pretrage			
Vrlo često	povišenje gama-glutamil transferaze (GGT)*	povišenje kreatin fosfokinaze u krvi povišenje gama-glutamil transferaze (GGT)* povišenje transaminaza*	

Učestalost	Enkorafenib kao monoterapija 300 mg (n = 217)	Enkorafenib 450 mg u kombinaciji s binimetinibom (n = 372)	Enkorafenib 300 mg u kombinaciji s cetuksimabom (n = 216)
Često	povišenje transaminaza* povišenje kreatinina u krvi* povišenje lipaze	povišenje alkalne fosfataze u krvi povišenje kreatinina u krvi* povišenje amilaze povišenje lipaze	povišenje kreatinina u krvi* povišenje transaminaza*
Manje često	povišenje amilaze		povišenje amilaze povišenje lipaze

*složeni pojmovi koji uključuju više no jedan preporučeni pojam

^a uključujući keratoakantom, planocelularni karcinom i planocelularni karcinom kože

^b uključujući, između ostalog, angioedem, preosjetljivost na lijek, preosjetljivost, alergijski vaskulitis i urtikariju

^c uključujući poremećaj facijalnog živca, facijalnu paralizu, facijalnu parezu i Bellovu paralizu

^d uključujući, između ostalog, ekstrasistole i sinusnu tahikardiju

^e uključujući eritem, generalizirani eritem, plantarni eritem

^f uključujući ekfolijativni dermatitis, ekfolijaciju kože, ekfolijativni osip

^g uključujući mijalgiju, umor mišića, oštećenje mišića, grčenje mišića, slabost mišića

^h uključujući disfunkciju lijeve klijetke, smanjenje ejekcijske frakcije, zatajenje srca i poremećaj ejekcijske frakcije

ⁱ uključujući krvarenje u bilo kojem dijelu tijela, uključujući, između ostalog, krvarenje u mozgu, intrakranijalno krvarenje, vaginalno krvarenje, jako menstrualno krvarenje, krvarenje između menstruacija, hematoheziju, hemoptizu, hemotoraks, gastrointestinalno krvarenje i hematuriju

^j uključujući, između ostalog, plućnu emboliju, trombozu dubokih vena, emboliju, tromboflebitis, površinski tromboflebitis, trombozu, flebitis, sindrom gornje šuplje vene, trombozu mezenterične vene i trombozu šuplje vene

^k uključujući kolitis, ulcerozni kolitis, enterokolitis i proktitis

^l uključujući mijalgiju, slabost mišića, oštećenje mišića, grčenje mišića, miopatiju, miozitis

^m uključujući, između ostalog, zadržavanje tekućine, periferni edem, lokalizirani edem, generalizirani edem i oticanje

Kad se enkorafenib primjenjivao u dozi od 300 mg jednom dnevno u kombinaciji s binimetinibom 45 mg dvaput dnevno (kombinirane terapije 300) u ispitivanju CMEK162B2301 – dio 2, kategorija učestalosti sljedećih nuspojava bila je niža u odnosu na ukupnu kombiniranu populaciju 450: anemija, periferna neuropatija, krvarenje, hipertenzija, pruritus (često); kolitis, povišenje amilaze i povišenje lipaze (manje često).

Opis odabranih nuspojava

Zloćudne bolesti na koži

Planocelularni karcinom kože

Melanom i NSCLC

U ISP populaciji kombinirane terapije 450, planocelularni karcinom kože, uključujući keratoakantom, zapažen je u 3,0 % (11/372) bolesnika. Medijan vremena do prvog pojavljivanja planocelularnog karcinoma (za sve stupnjeve) iznosio je 6,5 mjeseci (u rasponu od 1,0 do 22,8 mjeseci).

U ukupnoj populaciji enkorafenib 300, planocelularni karcinom je prijavljen u 7,4 % (16/217) bolesnika. U bolesnika uključenih u kliničko ispitivanje faze III (CMEK162B2301) kod kojih se javio planocelularni karcinom, medijan vremena do prvog pojavljivanja planocelularnog karcinoma (za sve stupnjeve) iznosio je 2,3 mjeseca (u rasponu od 0,3 do 12,0 mjeseci).

Kolorektalni karcinom

U bolesnika liječenih enkorafenibom od 300 mg u kombinaciji s cetuksimabom, planocelularni karcinom uključujući keratoakantom je zapažen u 1,4 % (3/216) bolesnika. U ova tri bolesnika, vrijeme do prvog pojavljivanja planocelularnog karcinoma (za sve stupnjeve) iznosilo je 0,5, 0,6 odnosno 3,6 mjeseci.

Novi primarni melanom

Melanom

U ukupnoj populaciji enkorafenib 300, novi primarni melanom se pojavio u 4,1 % bolesnika (9 /217) i prijavljen je kao stupanj 1 u 1,4 % (3/217) bolesnika, stupanj 2 u 2,1 % (4/217) bolesnika, stupanj 3 u 0,5 % (1/217) bolesnika i stupanj 4 u 0,5 % (1/217) bolesnika.

Kolorektalni karcinom

U bolesnika liječenih enkorafenibom od 300 mg u kombinaciji s cetuksimabom, novi primarni melanom se pojavio u 1,9 % (4/216) bolesnika i prijavljen je kao stupanj 2 u 0,9 % (2/216) bolesnika i stupanj 3 u 0,9 % (2/216) bolesnika.

Okularni događaji

Melanom i NSCLC

U populaciji kombinirane terapije 450, uveitis je prijavljen u 3,5 % (13/372) bolesnika, i to kao stupanj 1 u 0,5 % (2/372), stupanj 2 u 2,7 % (10/372) i stupanj 3 u 0,3 % (1/372) bolesnika. Oštećenje vida, uključujući i zamućenje i smanjenu vidnu oštrinu, javili su se u 23,1 % (86/372) bolesnika. Uveitis i oštećenje vida uglavnom su bili reverzibilni. RPED je prijavljen u 22,3 % (83/372) bolesnika, od kojih je većina imala stupanj 1 – 2, a 1,6 % (6/372) bolesnika je imalo događaje stupnja 3.

U ispitivanju CMEK162B2301, dio 2, u skupini kombinirane terapije 300, RPED je zapažen u 12,5 % (32/257) bolesnika s 0,4 % (1/257) događaja stupnja 4.

Disfunkcija lijeve klijetke (LVD)

Disfunkcija lijeve klijetke (LVD) primijećena je kad se enkorafenib primjenjuje u kombinaciji s binimetinibom u bolesnika s melanomom i NSCLC-om (vidjeti dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka za binimetinib).

Krvarenje

Melanom i NSCLC

Događaji krvarenja su zapaženi u 16,7 % (63/372) bolesnika iz ISP populacije kombinirane terapije 450. Većina događaja bili su stupnja 1 ili 2: 13,2 % (49/372), a 3,5 % (13/372) su bili stupnja \geq 3. U malog broja bolesnika bili su neophodni privremeni prekidi doziranja ili smanjenje doze (2,4 % ili 9/372). Događaji krvarenja koji su doveli do trajne obustave liječenja javili su se u 0,8 % (3/372) bolesnika. Najčešći događaji krvarenja obuhvaćali su hematuriju u 2,7 % (10/372) bolesnika, hematoheziju u 2,7 % (10/372) i rektalno krvarenje u 2,2 % (8/372) bolesnika. Krvarenje iz čira na želucu sa smrtnim ishodom uslijed otkazivanja brojnih organa prijavljeno je kod jednog bolesnika. Krvarenje u mozgu / intrakranijalno krvarenje prijavljeno je u 1,3 % (5/372) bolesnika, sa smrtnim ishodom u 4 bolesnika. Svi događaji su se dogodili s pojavom novih ili progresijom postojećih metastaza na mozgu.

U ispitivanju CMEK162B2301, dio 2, u skupini kombinirane terapije 300, događaji krvarenja zapaženi su u 6,6 % (17/257) bolesnika i bili su stupnja 3 – 4 u 1,6 % (4/257) bolesnika.

Kolorektalni karcinom

Događaji krvarenja su zapaženi u 21,3 % (46/216) bolesnika liječenih enkorafenibom od 300 mg u kombinaciji s cetuksimabom; u 1,4 % (3/216) bolesnika krvarenja su bila stupnja 3 i prijavljen je jedan slučaj sa smrtnim ishodom. Privremeni prekidi doziranja ili smanjenja doze bili su potrebni u 1,9 % (4/216) bolesnika. Događaji krvarenja su doveli do trajne obustave liječenja u 1 bolesnika (0,5 %). Najčešći događaji krvarenja bili su epistaksa u 6,9 % (15/216) bolesnika, hematohezija u 2,8 % (6/216) i rektalno krvarenje u 2,8 % (6/216) bolesnika i hematurija u 2,8 % (6/216) bolesnika.

Hipertenzija

Hipertenzija je prijavljena tijekom primjene enkorafeniba u kombinaciji s binimetinibom u bolesnika s melanomom i NSCLC-om (vidjeti dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka za binimetinib).

Venska tromboembolija (VTE)

VTE je prijavljena kod primjene enkorafeniba u kombinaciji s binimetinibom u bolesnika s melanomom i NSCLC-om (vidjeti dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka za binimetinib).

Pankreatitis

Melanom i NSCLC

U ISP populaciji kombinirane terapije 450, prijavljeno je povišenje enzima gušterače, uglavnom asimptomatsko. Povišene vrijednosti amilaza i lipaza prijavljene su u 4,0 % (15/372) odnosno 7,8 % (29/372) bolesnika. Pankreatitis je prijavljen u 0,8 % (3/372) bolesnika. U sva 3 bolesnika događaji su bili stupnja 3. Pankreatitis je doveo do privremenog prekida doziranja u 0,3 % (1/372) bolesnika.

Kolorektalni karcinom

U populaciji liječenoj enkorafenibom od 300 mg u kombinaciji s cetuksimabom, pankreatitis stupnja 3 s povišenim vrijednostima lipaze i amilaze prijavljen u 1 (0,5 %) bolesnika doveo je do privremenog prekida doziranja.

Dermatološke reakcije

Osip

Melanom i NSCLC

U ISP populaciji kombinirane terapije 450, osip se pojavio u 20,4 % (76/372) bolesnika. Većina događaja bila je blaga, sa stupnjem 3 ili 4 prijavljenim u 1,1 % (4/372) bolesnika. Osip je doveo do obustavljanja liječenja u 0,8 % (3/372) bolesnika i privremenog prekida doziranja ili prilagodbe doze u 2,4 % (9/372) bolesnika.

U ukupnoj populaciji enkorafeniba 300, osip je prijavljen u 43,3 % (94/217) bolesnika. Većina događaja bila je blaga, sa stupnjem 3 ili 4 prijavljenim u 4,6 % (10/217) bolesnika. Osip je doveo do obustavljanja liječenja u 0,5 % (1/217) bolesnika i privremenog prekida doziranja ili prilagodbe doze u 7,4 % (16/217) bolesnika.

Kolorektalni karcinom

U bolesnika liječenih enkorafenibom od 300 mg u kombinaciji s cetuksimabom, osip je nastupio u 30,6 % (66/216) bolesnika. Većina događaja bila je blaga, sa stupnjem 3 prijavljenim u 0,5 % (1/216) bolesnika. Osip je doveo do privremenog prekida doziranja u 0,5 % (1/216) bolesnika.

Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (PPES)

Melanom i NSCLC

PPES je prijavljen u 5,1 % (19/372) bolesnika u ISP populaciji kombinirane terapije 450. Sve nuspojave u vidu PPES-a bile su ili stupnja 1 (2,7 %) ili stupnja 2 (2,4 %). Do privremenog prekida doziranja ili prilagodbe doze došlo je u 1,1 % (4/372) bolesnika.

U skupini kombinirane terapije 300 dijela 2 pivotalnog ispitivanja, PPES je zapažen u 3,9 % (10/257) bolesnika sa stupnjem 3 prijavljenim u 0,4 % (1/257) bolesnika.

U ukupnoj populaciji enkorafeniba 300, PPES je prijavljen u 51,6 % (112/217) bolesnika. Većina događaja je bila blaga do umjerena: Stupanj 1 u 12,4 % (27/217) bolesnika; stupanj 2 u 26,7 % (58/217) i stupanj 3 u 12,4 % (27/217) bolesnika. PPES je doveo do obustave liječenja u 4,1 % (9/217) bolesnika i privremenog prekida doziranja ili prilagodbe doze liječenja u 23,0 % (50/217) bolesnika.

Kolorektalni karcinom

U populaciji liječenoj enkorafenibom 300 mg u kombinaciji s cetuksimabom, PPES je prijavljen kod 5,1 % (11/216) bolesnika. Većina PPES nuspojava bile su stupnja 1 u 3,7 % (8/216) bolesnika. Događaji stupnja 2 prijavljeni su u 0,9 % (2/216) bolesnika i stupnja 3 u 0,5 % (1/216) bolesnika. Nije bio potreban privremeni prekid doziranja, prilagodba doze ili obustava liječenja.

Akneiformni dermatitis

Melanom i NSCLC

Akneiformni dermatitis zabilježen je kod primjene enkorafeniba u kombinaciji s binimetinibom (vidjeti dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka za binimetinib).

Kolorektalni karcinom

U bolesnika liječenih enkorafenibom od 300 mg u kombinaciji s cetuksimabom, akneiformni dermatitis nastupio je u 33,3 % (72/216) bolesnika i većinom je bio stupnja 1 (25,5 % (55/216) bolesnika ili stupnja 2 (6,9 % (15/216) bolesnika). Smanjenje doze ili prekid doziranja prijavljeni su u 2,3 % (5/216) bolesnika. Obustava liječenja nije zabilježena. Akneiformni dermatitis bio je općenito reverzibilan.

Fotoosjetljivost

Melanom i NSCLC

U ISP populaciji kombinirane terapije 450, fotoosjetljivost je zapažena u 4,3 % (16/372) bolesnika. Većina događaja bila je stupnja 1 – 2, dok je stupanj 3 zabilježen u 0,3 % (1/372) bolesnika i nijedan događaj nije doveo do obustave liječenja. Privremeni prekid doziranja ili prilagodba doze zabilježeni su u 0,3 % (1/372) bolesnika.

U ukupnoj populaciji enkorafeniba 300, fotoosjetljivost je zabilježena u 4,1 % (9/217) bolesnika. Svi događaji su bili stupnja 1 – 2. Ni u jednom slučaju nije bila potrebna obustava liječenja, prilagodba doze ili privremeni prekid doziranja.

Facijalna pareza

Melanom i NSCLC

U ISP populaciji kombinirane terapije 450, facijalna pareza se javila u 0,8 % (3/372) bolesnika, uključujući i stupanj 3 u 0,3 % (1/372) bolesnika. Događaji su bili reverzibilni i nijedan slučaj nije doveo do obustave liječenja. Privremeni prekid doziranja ili prilagodba doze zabilježeni su u 0,3 % (1/372) bolesnika.

U ukupnoj populaciji enkorafeniba 300, facijalna pareza se javila u 7,4 % (16/217) bolesnika. Većina je događaja bila blaga do umjerena: stupanj 1 u 2,3 % (5/217), stupanj 2 u 3,7 % (8/217) i stupanj 3 u 1,4 % (3/217) bolesnika. Medijan vremena do prvog pojavljivanja facijalne pareze bio je 0,3 mjeseca (u rasponu od 0,1 do 12,1 mjeseci). Facijalna pareza općenito je bila reverzibilna i dovela do prekida u liječenju u 0,9 % (2/217) bolesnika. Privremeni prekid ili prilagodba doze zabilježeni su u 3,7 % (8/217), a simptomatsko liječenje, uključujući i kortikosteroide, zabilježeno je u 5,1 % (11/217) bolesnika.

Povišenje kreatin kinaze i rabdomioliza

Povišenje kreatin kinaze i rabdomioliza zabilježeni su pri primjeni enkorafeniba u kombinaciji s binimetinibom u bolesnika s melanomom i NSCLC-om (vidjeti dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka za binimetinib).

Oštećenje bubrežne funkcije

Melanom i NSCLC

U ISP populaciji kombinirane terapije 450, blag, uglavnom stupnja 1, asimptomatski porast kreatinina u krvi primijećen je u 9,4 % (35/372) bolesnika liječenih kombiniranom terapijom 450. Incidencija porasta stupnja 3 ili 4 bila je 0,8 % (3/372). Slučajevi zatajenja bubrega, uključujući i akutno oštećenje bubrega, zatajenje bubrega i poremećaj funkcije bubrega, prijavljeni su u 3,5 % (13/372) bolesnika liječenih enkorafenibom i binimetinibom s događajima stupnja 3 ili 4 u 1,9 % (7/372) bolesnika.

Općenito je zatajenje bubrega bilo reverzibilno s privremenim prekidom liječenja, rehidracijom i drugim općim potpornim mjerama.

Kolorektalni karcinom

Porast kreatinina u krvi prijavljen je u 2,8 % (6/216) bolesnika liječenih enkorafenibom od 300 mg u kombinaciji s cetuksimabom. Svi slučajevi bili su blagi izuzev jednog stupnja 4. Slučajevi zatajenja bubrega bili su stupnja 3 ili 4 i prijavljeni su kao akutno oštećenje bubrega u 1,9 % (4/216) bolesnika, a zatajenje bubrega u 0,5 % (1/216) bolesnika.

Odstupanja od normalnih vrijednosti pretraga jetrene funkcije

Melanom i NSCLC

Incidencija odstupanja od normalnih vrijednosti pretraga jetrene funkcije u ISP populaciji kombinirane terapije 450 je sljedeća:

- povišenje transaminaza: 16,4 % (61/372) ukupno – 6,5 % (24/372) stupanj 3
- povišenje GGT: 11,3 % (42/372) ukupno – 6,7 % (25/372) stupanj 3 – 4

U ispitivanju CMEK162B2301, dio 2, u skupini kombinirane terapije 300, incidencija odstupanja laboratorijskih vrijednosti jetrenih funkcija bila je:

- povišenje transaminaza: 13,2 % (34/257) ukupno – 5,4 % (14/257) stupanj 3 – 4
- povišenje GGT: 14,0 % (36/257) ukupno – 4,7 % (12/257) stupanj 3 – 4

Kolorektalni karcinom

Incidencija porasta transaminaza u bolesnika liječenih enkorafenibom od 300 mg u kombinaciji s cetuksimabom bila je 8,8 % (19/216), a stupnja 3 u 1,4 % (3/216) bolesnika.

Poremećaji probavnog sustava

Melanom i NSCLC

U ISP populaciji kombinirane terapije 450, proljev je primijećen u 41,7 % (155/372) bolesnika i bio je stupnja 3 – 4 u 3,8 % (14/372) bolesnika. Proljev je doveo do obustave liječenja u 0,8 % bolesnika i privremenog prekida doziranja ili prilagodbe doze u 8,1 % bolesnika.

Konstipacija se javila kod 24,7 % (92/372) bolesnika i bila je stupnja 1 ili 2. Bol u abdomenu prijavljena je u 28,5 % (106/372) bolesnika i bila je stupnja 3 u 2,2 % (8/372) bolesnika. Mučnina se javila u 46,0 % (171/372) bolesnika, a stupanj 3 prijavljen je u 3,0 % (11/372) bolesnika. Povraćanje se javilo u 31,2 % (116/372) bolesnika, a stupanj 3 prijavljen je u 41,9 % (7/372) bolesnika.

U ispitivanju CMEK162B2301, dio 2, u skupini kombinirane terapije 300, mučnina je zapažena kod 27,2 % (70/257) bolesnika i bila je stupnja 3 u 1,6 % (4/257) bolesnika. Povraćanje se javilo kod 15,2 % (39/257) bolesnika i to stupnja 3 prijavljenog u 0,4 % (1/257) bolesnika. Proljev je zapažen u 28,4 % (73/257) bolesnika i to stupnja 3 prijavljenog u 1,6 % (4/257) bolesnika.

Kolorektalni karcinom

U bolesnika liječenih enkorafenibom od 300 mg u kombinaciji s cetuksimabom proljev je zapažen kod 38,4 % (83/216) bolesnika i bio je stupnja 3 u 2,8 % (6/216) bolesnika. Proljev je doveo do obustave liječenja u 0,5 % (1/216) bolesnika i privremenog prekida doziranja ili prilagodbe doze u 3,7 % (8/216) bolesnika.

Bol u abdomenu je prijavljena u 36,6 % (79/216) bolesnika i bila je stupnja 3 u 5,1 % (11/216) bolesnika. Mučnina je nastupila u 38,0 % (82/216) bolesnika, a stupanj 3 zapažen je u 0,5 % (1/216) bolesnika. Povraćanje je nastupilo u 27,3 % (59/216) bolesnika, a stupanj 3 prijavljen je u 1,4 % (3/216) bolesnika. Konstipacija je nastupila u 18,1 % (39/216) bolesnika i bila je stupnja 1 ili 2.

Poremećaji probavnog sustava bili su obično liječeni uobičajenom standardnom terapijom.

Anemija

Melanom i NSCLC

U ISP populaciji kombinirane terapije 450, anemija je prijavljena u 23,1 % (86/372) bolesnika; 7,0 % (26/372) bolesnika je imalo nuspojave stupnja 3 ili 4. Nijednom bolesniku nije zbog anemije trajno obustavljeno liječenje; 3,2 % (12/372) je zahtijevalo privremeni prekid doziranja ili prilagodbu doze.

U ispitivanju CMEK162B2301, dio 2, u skupini kombinirane terapije 300, anemija je zapažena u 9,7 % (25/257) bolesnika sa stupnjem 3 do 4 prijavljenim u 2,7 % (7/257) bolesnika.

Glavobolja

Melanom i NSCLC

U ISP populaciji kombinirane terapije 450, glavobolja se javila u 18,8 % (70/372) bolesnika, uključujući i nuspojave stupnja 3 u 1,1 % (4/372) bolesnika.

U ispitivanju CMEK162B2301, dio 2, u skupini kombinirane terapije 300, glavobolja se javila u 12,1 % (31/257) bolesnika i bila je stupnja 3 u 0,4 % (1/257) bolesnika.

Kolorektalni karcinom

U bolesnika liječenih enkorafenibom od 300 mg u kombinaciji s cetuksimabom, glavobolja je nastupila u 20,4 % (44/216) bolesnika i bila je stupnja 1 ili 2.

Umor

Melanom i NSCLC

U ISP populaciji kombinirane terapije 450, umor se javio u 48,1 % (179/372) bolesnika, uključujući i stupanj 3 ili 4 u 4,3 % (16/372) bolesnika.

U ispitivanju CMEK162B2301, dio 2, u skupini kombinirane terapije 300, umor je zapažen u 33,5 % (86/257) bolesnika i bio je stupnja 3 i 4 u 1,6 % (4/257) bolesnika.

Kolorektalni karcinom

U bolesnika liječenih enkorafenibom od 300 mg u kombinaciji s cetuksimabom, umor je zabilježen u 56,9 % (123/216) bolesnika, uključujući stupanj 3 kod 7,9 % (17/216) bolesnika.

Posebne populacije

Starije osobe

Melanom i NSCLC

U bolesnika liječenih kombiniranom terapijom 450 ISP (n = 372), 230 bolesnika (61,8 %) bilo je dobi < 65 godina, 107 bolesnika (28,8 %) bilo je dobi 65 – 74 godina i 35 bolesnika (9,4 %) bilo je dobi > 75 godina. Nisu primijećene razlike u sigurnosti ili djelotvornosti liječenja između starijih (≥ 65) i mlađih bolesnika, osim proljeva i pruritusa koji su češće prijavljivani u starijih bolesnika. U podskupini starosti ≥ 75 godina, nuspojave stupnja ≥ 3 (62,9 % naspram 47,5 %), nuspojave (svi stupnjevi) koje su zahtijevale prilagodbu doze bilo kojeg ispitivanog lijeka (60,0 % naspram 48,1 %) ili su dovele do obustave liječenja (25,7 % naspram 7,4 %) češće su prijavljivane nego u bolesnika u dobi < 75 godina. Najčešće nuspojave prijavljene s većom incidencijom u bolesnika u dobi ≥ 75 godina u usporedbi s bolesnicima u dobi < 75 godina uključivale su umor, mučninu, proljev, povraćanje i anemiju.

Kolorektalni karcinom

U bolesnika liječenih enkorafenibom od 300 mg u kombinaciji s cetuksimabom (n = 216), 134 bolesnika (62 %) bilo je dobi < 65 godina, 62 bolesnika (28,7 %) bilo je dobi 65 – 74 godina i 20 bolesnika (9,3 %) bilo je dobi ≥ 75. Najčešće nuspojave prijavljene s većom incidencijom u bolesnika u dobi ≥ 65 godina u usporedbi s bolesnicima u dobi < 65 godina uključivale su umor, smanjeni apetit i krvarenje.

U populaciji s kolorektalnim karcinomom, zbog jako malog broja liječenih bolesnika u podskupini starosti ≥ 75 godina, razlike u incidenciji nuspojava u usporedbi s bolesnicima starosti < 75 godina nisu se mogle procijeniti.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Pri primjeni enkorafeniba u dozama od 600 do 800 mg jednom dnevno, primijećen je poremećaj funkcije bubrega (hiperkreatinemija stupnja 3) u 3 od 14 bolesnika. Najveća primijenjena doza dogodila se uslijed greške pri doziranju u jednog bolesnika koji je tijekom jednog dana uzeo enkorafenib u dozi od 600 mg dvaput dnevno (ukupna doza 1200 mg). Nuspojave prijavljene u tog bolesnika bile su stupnja 1 te su uključivale mučninu, povraćanje i zamućenje vida; sve su naknadno riješene.

Zbrinjavanje

Nema specifičnog liječenja za predoziranje.

S obzirom na to da se enkorafenib umjereno vezuje za proteine plazme, hemodijaliza će vjerojatno biti neučinkovita u liječenju predoziranja enkorafenibom. Nema poznatog antidota za enkorafenib. U slučaju predoziranja mora se prekinuti liječenje enkorafenibom i pratiti bubrežnu funkciju, kao i nuspojave. Po potrebi treba uvesti simptomatsko liječenje i suportivnu njegu.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori protein-kinaze, ATK oznaka: L01EC03

Mehanizam djelovanja

Enkorafenib je potentan, visokoselektivan i kompetitivan ATP-u niskomolekularni inhibitor RAF kinaze. Inhibitorna koncentracija enkorafeniba koja postiže 50 % maksimalnog učinka (IC_{50}) na staničnim linijama s mutacijom BRAF V600E, BRAF i CRAF kretala se u rasponu od 0,35, 0,47 i 0,30 nM, redom. Poluvijek disocijacije enkorafeniba bio je > 30 sati i rezultirao je produljenom inhibicijom pERK kinaze. Enkorafenib blokira RAF/MEK/ERK signalni put u tumorskim stanicama koje imaju izraženu ekspresiju nekoliko mutiranih oblika BRAF kinaze (V600E, D i K). Enkorafenib *in vitro* i *in vivo* specifično inhibira rast stanica s mutiranim BRAF V600E, D i K u melanomu i rast stanica s mutiranim BRAF V600 E u kolorektalnom karcinomu. Enkorafenib ne inhibira RAF/MEK/ERK signalni put u stanica koje imaju izraženu ekspresiju divljeg tipa BRAF.

Kombinirana primjena s binimetinibom

Enkorafenib i binimetinib (MEK inhibitor, vidjeti dio 5.1 sažetka opisa svojstava lijeka za binimetinib) oba inhibiraju MAPK signalni put, što rezultira većom antitumorskom aktivnošću u usporedbi s monoterapijom jednim od tih lijekova.

Kombinacija s cetuksimabom

Jedan od glavnih mehanizma rezistencije CRC-a s BRAF mutacijom na RAF inhibitore prepoznat je kao ponovna aktivacija EGFR-a sa zaobilaznim prijenosom signala putem BRAF-a. Kombinacija BRAF inhibitora, npr. enkorafeniba, i agenasa usmjerenih na EGFR, npr. cetuksimaba, pokazala je poboljšanje antitumorske djelotvornosti u nekliničkim modelima.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Neoperabilni ili metastatski melanom s mutacijom BRAF V600

Sigurnost i djelotvornost enkorafeniba u kombinaciji s binimetinibom procijenjene su u dvodijelnom randomiziranom (1:1:1), aktivno kontroliranom, otvorenom, multicentričnom ispitivanju faze III u bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim melanomom s mutacijom BRAF V600 E ili K (ispitivanje CMEK162B2301), potvrđenom validiranim BRAF testom. Bolesnici su imali histološki potvrđen kožni melanom ili melanom nepoznata primarnog sijela, ali su bili isključeni oni s uvealnim ili mukoznim melanomom. Bolesnicima je bilo dozvoljeno prethodno primiti adjuvantnu kemoterapiju i jednu liniju imunoterapije za neoperabilnu lokalno uznapredovalu ili metastatsku bolest. Prethodno liječenje s BRAF ili MEK inhibitorima nije bilo dozvoljeno.

Ispitivanje CMEK162B2301, dio 1

U dijelu 1, bolesnici su u ispitivanju randomizirani na liječenje enkorafenibom 450 mg peroralno jednom dnevno i binimetinibom 45 mg peroralno dvaput dnevno (kombinirana terapija 450, n = 192), enkorafenibom 300 mg peroralno jednom dnevno (enkorafenib 300, n = 194), ili vemurafenibom 960 mg peroralno dvaput dnevno (vemurafenib, n = 191). Liječenje se provodi do progresije bolesti ili do neprihvatljive toksičnosti. Randomizacija je stratificirana prema stadijima klasifikacije AJCC (engl. *American Joint Committee on Cancer*) (IIIB, IIIC, IVM1a ili IVM1b, naspram IVM1c) i funkcionalnim statusima Istočne kooperativne onkološke skupine ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*) (0 naspram 1) te prema prethodnoj imunoterapiji za neoperabilnu ili metastatsku bolest (da naspram ne).

Primarna mjera ishoda djelotvornosti u ispitivanju bilo je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) u skupini bolesnika liječenih kombiniranom 450 terapijom u usporedbi sa skupinom bolesnika liječenih vemurafenibom, kako je procijenjeno od strane zaslijepljenog neovisnog povjerenstva za procjenu (engl. *blinded independent review committee*, BIRC). Preživljenje bez progresije (PFS) je prema ocjeni ispitivača bila potporna analiza djelotvornosti. Dodatna sekundarna mjera ishoda uključuje preživljenje bez progresije (PFS) u skupini bolesnika liječenih kombiniranom 450 terapijom u usporedbi sa skupinom liječenom enkorafenibom 300. Druge usporedbe djelotvornosti kod skupine liječene kombiniranom terapijom 450 i skupine liječene vemurafenibom ili enkorafenibom 300 uključuju ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS), stopu objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR), trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DoR) i stopu kontrole bolesti (engl. *disease control rate*, DCR) prema ocjeni BIRC-a i prema ocjeni ispitivača.

Medijan dobi bolesnika bio je 56 godina (raspon 20 - 89), 58 % ispitivane populacije bili su muškarci, 90 % bijele rase, a 72 % bolesnika je imalo početni ECOG funkcionalni status 0. Većina bolesnika imala je metastatsku bolest (95 %) i bila je u stadiju IVM1c (64 %); 27 % bolesnika imalo je povišenu početnu vrijednost serumske laktat dehidrogenaze (LDH), 45 % bolesnika je na početku imalo najmanje 3 organa zahvaćenih tumorom, a 3,5 % je već imalo metastaze na mozgu. 27 bolesnika (5 %) je prethodno primalo inhibitore kontrolne točke (*checkpoint*) (anti-PD1/PDL1 ili ipilimumab) (8 bolesnika u skupini kombiniranog liječenja 450 (4 %); 7 bolesnika u skupini liječenoj vemurafenibom (4 %); 12 bolesnika u skupini liječenoj enkorafenibom 300 (6 %)), uključujući i 22 bolesnika u metastatskoj skupini (6 bolesnika u skupini kombinirane terapije 450; 5 bolesnika u skupini liječenoj vemurafenibom; 11 bolesnika u skupini enkorafenib 300) i 5 bolesnika liječenih adjuvantnom kemoterapijom (2 bolesnika iz skupine kombinirane terapije 450; 2 bolesnika iz skupine liječene vemurafenibom; 1 bolesnik iz skupine enkorafenib 300).

Medijan duljine izloženosti bio je 11,7 mjeseci u bolesnika skupine liječene kombiniranim liječenjem 450, 7,1 mjeseci u skupine liječene enkorafenibom 300 i 6,2 mjeseca u skupine liječene vemurafenibom. Medijan relativnog intenziteta doze (engl. *relative dose intensity*, RDI) u skupine liječene kombiniranim liječenjem 450 bio je 100 % za enkorafenib i 99,6 % za binimetinib; medijan RDI bio je 86,2 % za skupinu liječenu enkorafenibom i 94,5 % za skupinu liječenu vemurafenibom.

Dio 1 ispitivanja CMEK162B2301 dokazuje statistički značajno poboljšanje PFS-a u skupine liječene kombiniranim liječenjem 450 u usporedbi sa skupinom liječenom vemurafenibom. Tablica 6 sadrži sažetak PFS-a i drugih rezultata djelotvornosti temeljenih na središnjoj analizi podataka procijenjenih od strane zaslijepljenog neovisnog povjerenstva za procjenu.

Rezultati djelotvornosti temeljeni na ocjeni ispitivača bili su dosljedni neovisnom središnjem pregledu. Nestratificirane analize podskupina pokazale su procjene točaka u korist kombinirane terapije 450, uključujući i početne vrijednosti LDH, funkcionalni status ECOG i stupanj AJCC.

Tablica 6: Ispitivanje CMEK162B2301, dio 1: Preživljenje bez progresije i potvrđeni rezultati ukupnog odgovora (neovisni središnji pregled)

	Enkorafenib + binimetinib n = 192 (kombinirana terapija 450)	Enkorafenib n = 194 (enkorafenib 300)	Vemurafenib n = 191 (vemurafenib)
Datum prestanka prikupljanja podataka: 19. svibnja 2016.			
PFS (primarna analiza)			
Broj događaja (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Medijan, mjeseci (95 % CI)	14,9 (11,0; 18,5)	9,6 (7,5; 14,8)	7,3 (5,6; 8,2)
HR ^a (95 % CI) (naspram vemurafeniba) p-vrijednost (stratificirani log-rang) ^b	0,54 (0,41; 0,71) < 0,0001		
HR ^a (95 % CI) (naspram vemurafeniba) Nominalna p-vrijednost		0,68 (0,52; 0,90) 0,007	
HR ^a (95 % CI) (naspram enkorafeniba 300) p-vrijednost (stratificirani log-rang) ^b	0,75 (0,56; 1,00) 0,051		
Potvrđeni ukupni odgovori			
Stopa ukupnog odgovora, 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)
Trajanje odgovora			
Medijan, mjeseci (95 % CI)	16,6 (12,2; 20,4)	14,9 (11,1; NP)	12,3 (6,9; 16,9)

CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; CR (engl. *complete response*) = potpuni odgovor; DCR = stope kontrole bolesti (CR+PR+SD+Ne-CR/Ne-PD; Ne-CR/Ne-PD odnosi se samo na bolesnike bez ciljane lezije koji nisu ostvarili CR ili imali PD); HR (engl. *hazard ratio*) = omjer hazarda; NP = ne može se procijeniti; PFS = preživljenje bez progresije; PR (engl. *partial response*) = djelomični odgovor; SD (engl. *stable disease*) = stabilna bolest.

^a Omjer hazarda na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

^b p-vrijednost log-ranga (dvostrana)

Procjena kvalitete života (QoL) (datum prestanka prikupljanja podataka: 19. svibnja 2016.)

Skala funkcionalne ocjene djelotvornosti antitumorske terapije – melanoma (FACT-M), rezultati upitnika Europske organizacije za istraživanje i liječenje karcinoma – Kvaliteta života (engl. *European Organization for Research and Treatment of Cancer's core quality of life questionnaire*, EORTC QLQ-C30) i EuroQoL-5 dimenzija-5 razina ispitivanje (EQ-5D-5L) korišteni su za ispitivanje ishoda koje bilježe bolesnici mjerenja kvalitete života povezane sa zdravljem, funkcioniranjem, simptomima melanoma i nuspojavama uzrokovanim liječenjem. Jasno pogoršanje za 10 % prema FACT-M skali i prema upitniku EORTC QLQ-C30 značajno je odloženo u bolesnika liječenih kombiniranom terapijom 450 u usporedbi s drugim vrstama liječenja. Medijan vremena do jasnog 10 % pogoršanja vrijednosti prema skali FACT-M nije dosegnut u skupini liječenoj kombiniranom terapijom 450, a bio je 22,1 mjeseca (95 % CI: 15,2; NP) u skupini liječenoj vemurafenibom s omjerom hazarda razlike 0,46 (95 % CI: 0,29; 0,72). Analiza vremena do jasnog 10 %-tnog pogoršanja prema rezultatu EORTC QLQ-C30 dala je slične rezultate.

Bolesnici koji su primali kombiniranu terapiju 450 nisu prijavili nikakve promjene ili su prijavili blago poboljšanje prosječne promjene u odnosu na početnu vrijednost rezultata indeksa EQ-5D-5L u svim posjetima, dok su bolesnici koji su liječeni vemurafenibom ili enkorafenibom prijavili smanjenje pri svim posjetima (sa statistički značajnim razlikama). Procjena promjene tijekom vremena pokazala je isti trend za skalu EORTC QLQ-C30 i pri svim posjetima za FACT-M.

Ispitivanje CMEK162B2301, dio 2

Dio 2 ispitivanja CMEK162B2301 osmišljen je za procjenu doprinosa binimetiniba u kombiniranom liječenju enkorafenibom i binimetinibom.

PFS za enkorafenib 300 mg peroralno jednom dnevno u kombinaciji s binimetinibom 45 mg peroralno dvaput dnevno (kombinirana terapija 300, n = 258) uspoređen je s PFS-om za enkorafenib 300 (n = 280, uključujući 194 bolesnika iz dijela 1 i 86 bolesnika iz dijela 2). Uključenje u dio 2 počelo je nakon randomiziranja svih bolesnika iz dijela 1.

Konačna analiza djelotvornosti u ispitivanju CMEK162B2301, dijelovi 1 i 2 (datum prestanka prikupljanja podataka: 31. ožujka 2023.)

Konačna analiza djelotvornosti bila je u skladu s rezultatima interim analize i pokazala je korist u OS-u za kombiniranu terapiju 450 naspram vemurafeniba (HR 0,67 [95 % CI: 0,53; 0,84] s medijanom OS-a od 33,6 mjeseci naspram 16,9 mjeseci). Rezultati PFS-a i ORR-a (prema BIRC-u) također su potvrdili brojčanu korist u korist kombinirane terapije 450, sa 7,6 mjeseci dužim medijanom PFS-a u skupini koja je primala kombiniranu terapiju 450 u usporedbi sa skupinom liječenom vemurafenibom; vidjeti sve detaljne konačne rezultate djelotvornosti u Tablici 7 te Slici 1 i Slici 2 u nastavku.

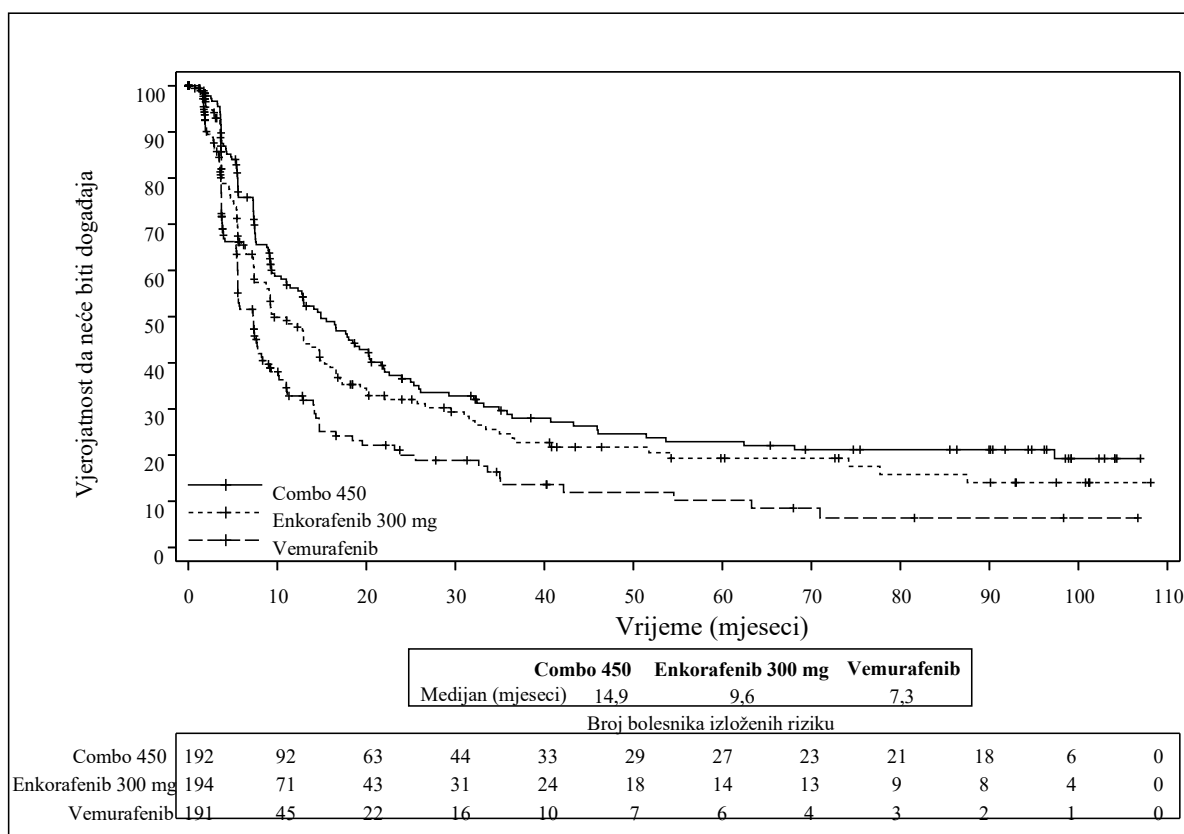
Dodatno, konačna analiza 2. dijela pokazala je u OS-u brojčanu razliku za kombiniranu terapiju 300 (2. dio) naspram monoterapije enkorafenibom 300 (1. + 2. dio) (HR 0,89 [95 % CI: 0,72; 1,09] s medijanom OS-a od 27,1 mjesec [95 % CI: 21,6; 33,3] naspram 22,7 mjeseci [95 % CI: 19,3; 29,3]). Medijan PFS-a ostao je dulji u skupini koja je primala kombiniranu terapiju 300 (2. dio) nego u skupini koja je primala enkorafenib 300 (1. + 2. dio), s procjenama medijana PFS-a od 12,9 mjeseci (95 % CI: 10,9; 14,9) kod kombinirane terapije 300 i 9,2 mjeseca (95 % CI: 7,4; 11,1) kod enkorafeniba 300. Potvrđeni ORR (prema BIRC-u) bio je 67,8 % (95 % CI: 61,8; 73,5) i 51,4% (95 % CI: 45,4; 57,4) kod kombinirane terapije 300 (2. dio), odnosno enkorafeniba 300 (1. + 2. dio). Slični rezultati uočeni su kod procjene ispitivača.

Tablica 7: Ispitivanje CMEK162B2301: Konačni rezultati PFS-a, OS-a i potvrđenog ORR-a (datum prestanka prikupljanja podataka: 31. ožujka 2023.)

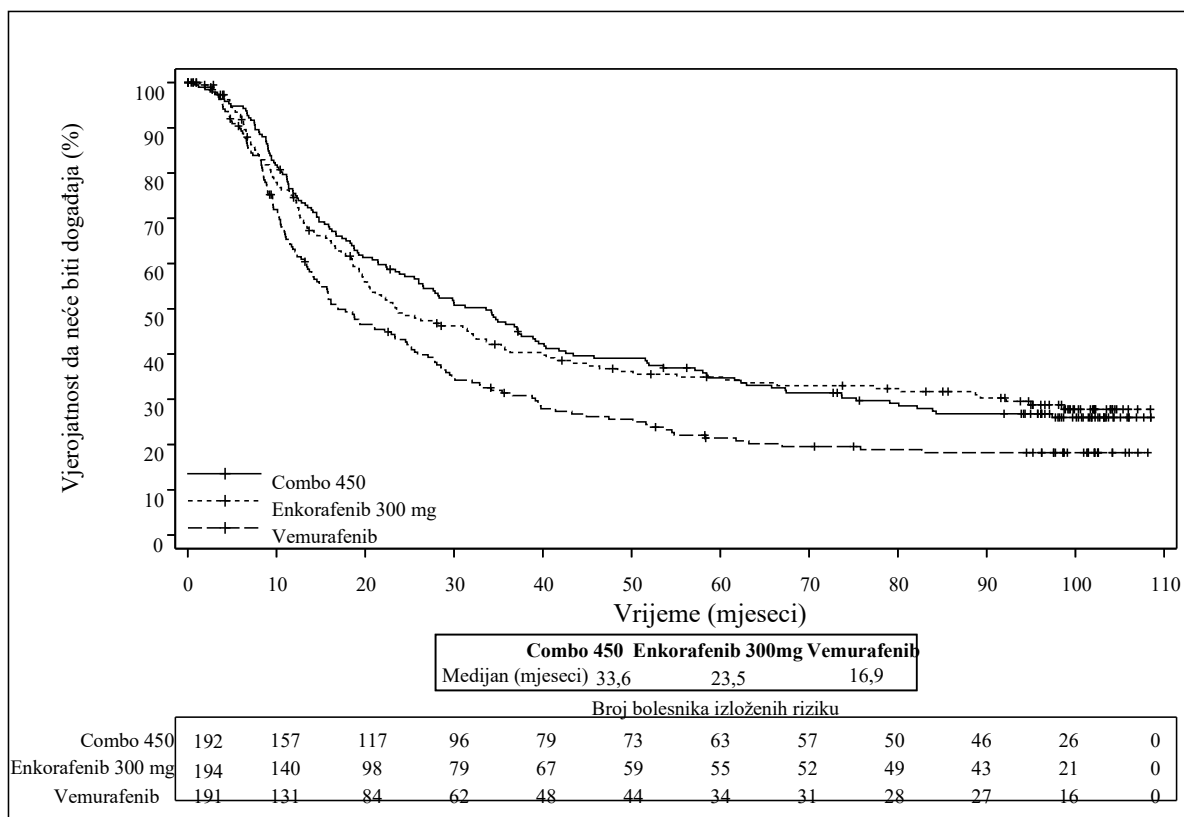
	Enkorafenib + binimetinib n = 192 (kombinirana terapija 450)	Enkorafenib n = 194 (enkorafenib 300)	Vemurafenib n = 191 (vemurafenib)
Konačna analiza, datum prestanka prikupljanja podataka: 31. ožujka 2023.			
PFS (prema BIRC-u)			
Broj događaja (%)	123 (64,1)	119 (61,3)	121 (63,4)
Medijan ^a , mjeseci (95 % CI)	14,9 (11,0; 20,2)	9,6 (7,4; 14,8)	7,3 (5,6; 7,9)
HR ^c (95 % CI) (naspram vemurafeniba) Jednostrana p vrijednost (log-rang)*	0,51 (0,39; 0,66) < 0,0001	0,68 (0,53; 0,88) 0,0017	
HR ^c (95 % CI) (naspram enkorafeniba 300) Jednostrana p vrijednost (log-rang)*	0,77 (0,60; 0,99) 0,0214		
OS			
Broj događaja (%)	139 (72,4)	125 (64,4)	147 (77,0)
Medijan ^a , mjeseci (95 % CI)	33,6 (24,4; 39,2)	23,5 (19,6; 33,6)	16,9 (14,0; 24,5)
Vjerojatnost preživljavanja ^b nakon 1 godine % (95 % CI)	75,5 (68,8; 81,0)	74,6 (67,6; 80,3)	63,1 (55,7; 69,7)
nakon 2 godine % (95 % CI)	57,7 (50,3; 64,3)	49,1 (41,5; 56,2)	43,2 (35,9; 50,2)
nakon 3 godine % (95 % CI)	46,5 (39,3; 53,4)	40,9 (33,6; 48,1)	31,4 (24,8; 38,2)
nakon 5 godina % (95 % CI)	34,7 (28,0; 41,5)	34,9 (27,9; 42,0)	21,4 (15,7; 27,8)
nakon 9 godina % (95 % CI)	26,0 (19,8; 32,5)	27,8 (21,1; 34,8)	18,2 (12,8; 24,3)
HR ^c (95 % CI) (naspram vemurafeniba) Jednostrana p vrijednost (log-rang)*	0,67 (0,53; 0,84) 0,0003	0,74 (0,58; 0,94) 0,0063	
HR ^c (95 % CI) (naspram enkorafeniba 300) Jednostrana p vrijednost (log-rang)*	0,93 (0,73; 1,19) 0,2821		
Potvrđeni najbolji ukupni odgovor (prema BIRC-u)			
Potvrđeni ORR ^d , n (%) (95 % CI)	123 (64,1) (56,8; 70,8)	100 (51,5) (44,3; 58,8)	78 (40,8) (33,8; 48,2)
CR, n (%)	29 (15,1)	17 (8,8)	16 (8,4)
PR, n (%)	94 (49,0)	83 (42,8)	62 (32,5)

SD, n (%)	44 (22,9)	52 (26,8)	71 (37,2)
DCR ^d , n (%) (95 % CI)	177 (92,2) (87,4; 95,6)	163 (84,0) (78,1; 88,9)	155 (81,2) (74,8; 86,4)
Trajanje odgovora (prema BIRC-u)			
Medijan, mjeseci (95 % CI)	18,6 (12,7; 27,6)	15,5 (11,1; 29,5)	12,3 (6,9; 14,5)
<p>CI = interval pouzdanosti; CR = potpuni odgovor; PR = djelomični odgovor; SD = stabilna bolest; DCR = stopa kontrole bolesti (CR + PR + SD + Ne-CR/Ne-PD); HR = omjer rizika; ORR = stopa objektivnog odgovora (CR + PR); PR i CR potvrđuju se ponovljenim procjenama koje se izvode najmanje 4 tjedna nakon što su prvi put ispunjeni kriteriji za odgovor.</p> <p>^a Medijan (vrijeme do događaja) i njegovih 95 % CI generiraju se procjenom KM metodom Brookmeyera i Crowleyja</p> <p>^b Vjerojatnost preživljavanja (dobivene iz KM procjena preživljavanja, Greenwoodova formula korištena za CI)</p> <p>^c I log-rang test i Cox PH model stratificirani su prema IVRS AJCC stupnju i ECOG funkcionalnom statusu</p> <p>^d Procijenjenih 95 % CI dobiveno je egzaktom Clopper-Pearsonovom metodom</p> <p>* nominalna p-vrijednost</p>			

Slika 1. Ispitivanje CMEK162B2301: Kaplan-Meierov dijagram PFS-a prema BIRC-u (datum prestanka prikupljanja podataka: 31. ožujka 2023.)



Slika 2. Ispitivanje CMEK162B2301: Kaplan-Meierov dijagram OS-a (datum prestanka prikupljanja podataka: 31. ožujka 2023.)



Metastatski kolorektalni karcinom s mutacijom BRAF V600E - Ispitivanje ARRAY-818-302

Enkorafenib u kombinaciji cetuksimabom procijenjen je u randomiziranom, aktivnim lijekom kontroliranom, otvorenom, multicentričnom ispitivanju (ARRAY 818-302 BEACON CRC). Podobni bolesnici morali su imati metastatski kolorektalni karcinom s mutacijom BRAF V600E i progresiju nakon 1 ili 2 prethodna režima. Uključeni bolesnici bili su podobni za primanje cetuksimaba prema lokalno odobrenoj etiketi s obzirom na RAS status tumora. Prethodna primjena RAF inhibitora, MEK inhibitora ili EGFR inhibitora bila je zabranjena. Randomizacija je stratificirana prema funkcionalnim statusima Istočne kooperativne onkološke skupine ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*), prethodnoj primjeni irinotekana i izvora cetuksimaba.

Ukupno 665 bolesnika randomizirano je (1:1:1) u skupinu enkorafeniba 300 mg peroralno dnevno u kombinaciji s cetuksimabom doziranim prema odobrenom sažetku opisa svojstava lijeka (n = 220) ili enkorafenibom 300 mg peroralno jednom dnevno u kombinaciji s binimetinibom 45 mg peroralno dvaput dnevno i cetuksimabom doziranim prema odobrenom sažetku opisa svojstava lijeka (n = 224) ili u kontrolnu skupinu (irinotekan s cetuksimabom ili irinotekan/5-fluorouracil/folinatna kiselina (FOLFIRI) s cetuksimabom, n = 221). Liječenje se provodilo do progresije bolesti ili do neprihvatljive toksičnosti.

Mjere ishoda djelotvornosti u ispitivanju bile su ukupno preživljenje (OS) i stopa ukupnog odgovora (ORR), kako je procijenjeno od strane zaslijepljenog neovisnog povjerenstva za procjenu (BIRC), uspoređujući enkorafenib od 300 mg u kombinaciji s cetuksimabom naspram kontrolne skupine. Druge mjere djelotvornosti sažete su u Tablici 8 u nastavku.

Medijan dobi bolesnika bio je 61 godina (raspon 26 - 91), 47 % ispitivane populacije bili su muškarci i 83 % bijele rase. Ukupno je 51% bolesnika imalo početni ECOG funkcionalni status 0, a 51 % bolesnika je prethodno primilo irinotekan. 46,8 % bolesnika je na početku imalo najmanje 3 organa zahvaćena tumorom.

Medijan duljine izloženosti bio je 3,2 mjeseca u bolesnika liječenih enkorafenibom od 300 mg u kombinaciji s cetuksimabom, a 1,4 mjeseca u bolesnika liječenih irinotekanom / cetuksimabom ili FOLFIRI / cetuksimabom (kontrolna skupina).

U bolesnika liječenih kombinacijom enkorafeniba od 300 mg i cetuksimaba, medijan RDI bio je 98 % za enkorafenib i 93,5 % za cetuksimab. U kontrolnoj skupini, medijan RDI bio je 85,4 % za cetuksimab, 75,7 % za irinotekan, a u podskupini bolesnika koji su primali folinatnu kiselinu i 5-FU, medijan RDI bio je 75,2 % odnosno 75 %.

Enkorafenib 300 mg u kombinaciji s cetuksimabom dokazao je statistički značajno poboljšanje OS-a, ORR-a i PFS-a u usporedbi s kontrolnom skupinom. Rezultati djelotvornosti sažeti su u Tablici 8 i Slikama 3 i 4.

Rezultati djelotvornosti temeljeni na ocjeni ispitivača bili su dosljedni neovisnom središnjem pregledu.

Tablica 8: Ispitivanje ARRAY-818-302: Rezultati djelotvornosti

	Enkorafenib s cetuksimabom	Irinotekan s cetuksimabom ili FOLFIRI s cetuksimabom (kontrolna skupina)
Datum prestanka prikupljanja podataka: 11. veljače 2019. (primarna analiza)		
OS		
Broj bolesnika ^a	220	221
Broj događaja (%)	93 (42,3)	114 (51,6)
Medijan, mjeseci (95% CI)	8,4 (7,5 -11,0)	5,4 (4,8; 6,6)
HR (95% CI) ^{b,c} (naspram kontrolne skupine) p-vrijednost ^{b,c}	0,60 (0,41-0,88) 0,0002	
Medijan trajanja praćenja, mjeseci (95% CI)	7,6 (6,4; 9,20)	7,2 (6,1; 8,1)
ORR (prema BIRC-u)		
Broj bolesnika ^c	113	107
ORR n (%) (95% CI) ^f	23 (20,4) (13,4; 29,0)	2 (1,9) (0,2; 6,6)
p-vrijednost ^{b,d,g}	< 0,0001	
CR, n (%)	6 (5,3)	0
PR, n (%)	17 (15,0)	2 (1,9)
SD, n (%)	57 (50,4)	26 (24,3)
DCR, n (%) (95% CI) ^f	84 (74,3) (65,3; 82,1)	33 (30,8) (22,3; 40,5)
PFS (prema BIRC-u)		
Broj bolesnika ^a	220	221
Broj događaja (%)	133 (60,5)	128 (57,9)
Medijan PFS-a, mjeseci (95% CI)	4,2 (3,7; 5,4)	1,5 (1,5; 1,7)
HR (95% CI) ^{b,c} p-vrijednost ^{b,d}	0,40 (0,30; 0,55) < 0,0001	
Ažurirana analiza, datum prestanka prikupljanja podataka: 15. kolovoza 2019.		
OS		
Broj bolesnika ^a	220	221
Broj događaja (%)	128 (58,2)	157 (71,0)
Medijan, mjeseci (95% CI)	9,3 (8,0; 11,3)	5,9 (5,1; 7,1)

	Enkorafenib s cetuksimabom	Irinotekan s cetuksimabom ili FOLFIRI s cetuksimabom (kontrolna skupina)
HR (95% CI) ^b (naspram kontrolna skupina) p-vrijednost ^{b,d,h}	0,61 (0,48; 0,77) < 0,0001	
Medijan trajanja praćenja, mjeseci (95% CI)	12,3 (11,1; 14,1)	12,9 (10,9; 14,6)
ORR (prema BIRC-u)		
Broj bolesnika ^a	220	221
ORR n (%) (95% CI) ^f	43 (19,5) (14,5; 25,4)	4 (1,8) (0,5; 4,6)
p-vrijednost ^{b,d,g,h}	< 0,0001	
CR,n (%)	7 (3,2)	0
PR,n (%)	36 (16,4)	4 (1,8)
SD,n (%)	117 (53,2)	59 (26,7)
DCR,n (%) (95% CI) ^f	167 (75,9) (69,7; 81,4)	69 (31,2) (25,2; 37,8)
PFS (prema BIRC-u)		
Broj bolesnika ^a	220	221
Broj događaja (%)	167 (75,9)	147 (66,5)
Medijan PFS-a, mjeseci (95% CI)	4,3 (4,1; 5,5)	1,5 (1,5; 1,9)
HR (95% CI) ^b p-vrijednost ^{b,d,h}	0,44 (0,35; 0,55) < 0,0001	

CI = interval pouzdanosti; CR = potpuni odgovor; HR = omjer hazarda; ORR = stopa ukupnog odgovora; OS = ukupno preživljenje; PR = djelomični odgovor; SD = stabilna bolest; DCR = stopa kontrole bolesti (CR+PR+SD+Ne-CR/Ne-PD; Ne-CR/Ne-PD odnosi se samo na bolesnike s nemjerljivom bolešću koji nisu ostvarili CR ili imali PD)

^a Randomizirana faza 3, potpuni skup podataka za analizu

^b Stratificirano prema ECOG PS-u, izvoru cetuksimaba i prethodnoj primjeni irinotekan prilikom randomizacije

^c Ponovljen CI izveden iz Lan DeMets O'Brien-Fleming granica vezano uz opaženu frakciju informacija u interim analizi

^d Jednostrano

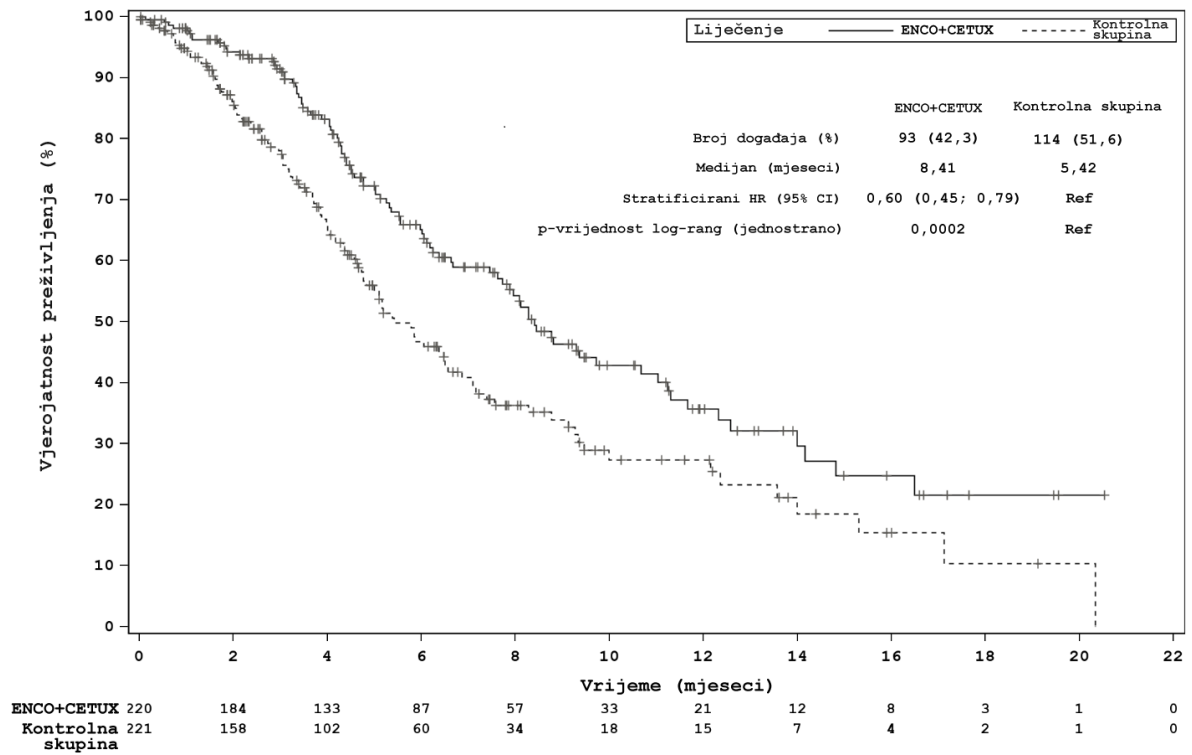
^e Među prvih 331 randomiziranih bolesnika

^f Metoda Clopper-Pearson

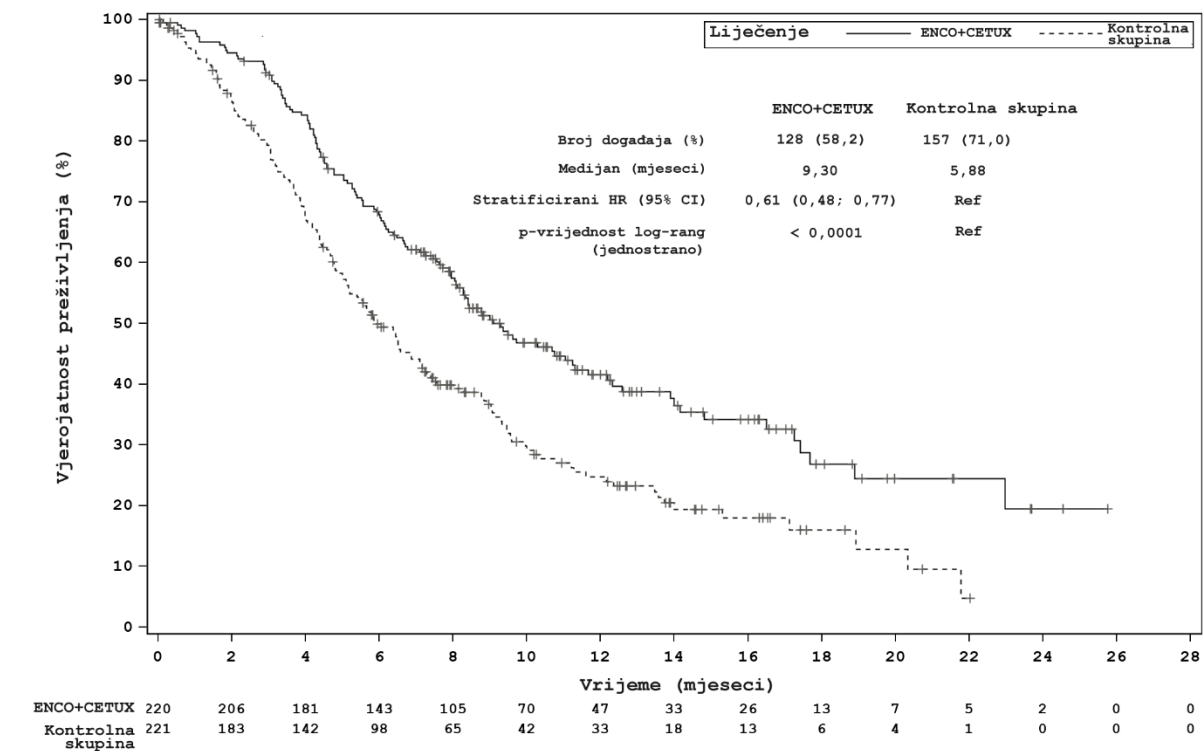
^g Test Cochran Mantel-Haenszel

^h Nominalna p-vrijednost

Slika 3: Ispitivanje ARRAY-818-302: Kaplan-Meierove krivulje ukupnog preživljenja (datum prestanka prikupljanja podataka: 11. veljače 2019.)



Slika 4: Ispitivanje ARRAY-818-302: Kaplan-Meierove krivulje ukupnog preživljenja (datum prestanka prikupljanja podataka: 15. kolovoza 2019.)



Uznepredovali rak pluća nemalih stanica s mutacijom BRAF V600E – Ispitivanje ARRAY-818-202
 Sigurnost i djelotvornost enkorafeniba u kombinaciji s binimetinibom procijenjene su u otvorenom, multicentričnom, nekomparativnom ispitivanju faze II (Ispitivanje ARRAY-818-202, PHAROS). Bolesnici su morali imati histološki potvrđen metastatski NSCLC s mutacijom BRAF V600E, ECOG funkcionalni status 0 ili 1 i mjerljivu bolest. Bolesnici su primili 0 ili 1 prethodnu sistemsku terapiju za metastatsku bolest. Prethodna primjena BRAF inhibitora ili MEK inhibitora bila je zabranjena. Bolesnici su uključeni u ispitivanje na temelju BRAF V600E mutacije u tumorskom tkivu ili krvi (npr. genetičko testiranje ctDNA) utvrđene testiranjem u lokalnom laboratoriju. Centralno potvrđivanje statusa mutacije BRAF V600E (tj. bilo koje kratke varijante s efektom proteina V600E) izvršeno je na arhiviranom ili svježem tumorskom tkivu prikupljenom tijekom uključivanja u ispitivanje primjenom testa FoundationOne CDx – F1CDx (tkivo).

Analitička osjetljivost ocjenjivana je ispitivanjem ograničenja otkrivanja (engl. *Limit of Detection*, LoD) za F1CDx koje je upotrebljavalo metodu stope pogodaka (definirane kao najniže razine uz ≥ 95 -postotno otkrivanje), pri čemu se procjenjivala učestalost alela varijanti (engl. *variant allele frequency*, VAF) za kratke varijante. Za F1CDx, utvrđeni medijan LoD za supstituciju iznosio je 3,2 % VAF-a.

Ukupno 98 bolesnika uključeno je i liječeno enkorafenibom u dozi od 450 mg peroralno jedanput dnevno i binimetinibom u dozi od 45 mg peroralno dvaput dnevno. Liječenje se nastavilo do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je stopa objektivnog odgovora (ORR) i bila je u skladu sa smjernicom RECIST v1.1 prema procjeni neovisnog radiološkog pregleda (engl. *independent radiology review*, IRR). Sekundarne mjere ishoda uključivale su trajanje odgovora (DoR), stopu

kontrole bolesti (DCR), PFS i OS. Rezultati primarne analize s 18,2 mjeseci za bolesnike koji nisu prethodno liječeni i 12,8 mjeseci za prethodno liječene bolesnike navedeni su u nastavku.

Od 98 bolesnika uključenih u ovo ispitivanje, 59 (60,2 %) bolesnika prethodno nije liječeno. Medijan dobi bolesnika bio je 70 godina (47 do 86), 53 % su bile žene, 88 % su bili bijelci, a 30 % nikad nije pušilo. 74 % je imalo početni ECOG funkcionalni status 1 (67,8 % sudionika imalo je početni funkcionalni status 1 u populaciji koja prethodno nije liječena, a 82,1 % u prethodno liječenoj populaciji). Svi su bolesnici imali metastatsku bolest, od čega je 8 % imalo metastaze na mozgu na početku, a 97 % je imalo adenokarcinom.

U vrijeme primarne analize medijan trajanja izloženosti bio je 15,1 mjeseci u bolesnika koji prethodno nisu liječeni i 5,4 mjeseci u prethodno liječenih bolesnika. U ukupnoj populaciji medijan relativnog intenziteta doze (RDI) bio je 99,2 % za enkorafenib i 95,4 % za binimetinib.

U vrijeme primarne analize primarna mjera ishoda za ORR koji je procijenio IRR u liječenju populacije koja nije prethodno liječena bila je 74,6 % (95 % CI: 61,6; 85,0), uključujući 9 (15,3 %) CR-ova i 35 (59,3 %) PR-ova.

ORR prema IRR-u u prethodno liječene populacije bio je 46,2% (95 % CI: 30,1; 62,8), uključujući 4 (10,3 %) CR-ova i 14 (35,9 %) PR-ova.

Rezultati ažurirani dodatnim 10-mjesečnim praćenjem (medijan trajanja izloženosti 16,3 mjeseca u bolesnika koji nisu prethodno liječeni i 5,5 mjeseci u prethodno liječenih bolesnika) navedeni su u Tablici 9.

Tablica 9: Ispitivanje ARRAY-818-202: rezultati djelotvornosti

	Enkorafenib s binimetinibom	
	Prethodno neliječeni (N=59)	Prethodno liječeni (N=39)
ORR prema IRR-u		
ORR, % (95 % CI)	75% (62; 85)	46 % (30; 63)
CR, %	15 %	10 %
PR, %	59 %	36 %
DoR prema IRR-u	N=44	N=18
Medijan DoR, mjeseci (95 % CI)	40,0 (23,1; NP)*	16,7 (7,4; NP)*
% s DoR-om \geq 12 mjeseci	64 %	44%

*Rezultati analize osjetljivosti u kojoj se razmatrala nova terapija protiv raka kao događaj uz progresiju i smrt bili su 23,1 mjeseci u bolesnika koji nisu prethodno liječeni (14,8; NP) i 12,0 mjeseci (6,3; NP) u prethodno liječenih bolesnika.

N = broj bolesnika; ORR = stopa objektivnog odgovora; CI = interval pouzdanosti; CR = potpuni odgovor; PR = djelomični odgovor; DoR = trajanje odgovora; IRR = neovisni radiološki pregled; NP = ne može se procijeniti

Elektrofiziologija srca

Na temelju sigurnosne analize iz objedinjenih ispitivanja, incidencija novog produljenja intervala QTcF > 500 ms bila je 1,1 % (4/363) u ISP populaciji kombinirane terapije 450 (n = 372) i 2,5 % (5/203) u skupini bolesnika s melanomom liječenih enkorafenibom kao monoterapijom. Produljenje QTcF-a > 60 ms u odnosu na početnu vrijednost primijećeno je u 6,0 % (22/364) bolesnika u ISP populaciji kombinirane terapije 450 i u 3,4 % (7/204) u skupini liječenoj enkorafenibom kao monoterapijom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Na temelju sigurnosne analize skupine ispitanika za ocjenu sigurnosti faze 3 (ARRAY-818-302) u indikaciji kolorektalnog karcinoma, incidencija novih produljenja intervala QTcF > 500 ms bila je 3,2 % (7/216) i produljenje QTcF-a od > 60 ms u odnosu na početnu vrijednost primijećeno je u 8,8 % (19/216) bolesnika iz skupine koja je liječena enkorafenibom s cetuksimabom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja enkorafeniba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za melanom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja enkorafeniba u svim podskupinama pedijatrijske populacije za kolorektalni karcinom i rak pluća (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika enkorafeniba bila je ispitivana u zdravih ispitanika i bolesnika sa solidnim tumorima. Ispitivanje je pokazalo da enkorafenib pokazuje linearnu farmakokinetiku proporcionalnu dozi nakon jednokratne primjene i višestrukih doza. Nakon ponavljanog doziranja jednom dnevno, stanje dinamičke ravnoteže postignuto je unutar 15 dana. Omjer akumulacije od približno 0,5 je vjerojatan uslijed autoindukcije CYP3A4. Varijabilnost AUC-a među bolesnicima (CV %) bila je u rasponu od 12,3 % do 68,9 %.

Apsorpcija

Enkorafenib se brzo apsorbira uz medijan T_{max} od približno 1,5 do 2 sata nakon peroralne primjene u bolesnika. Nakon jednokratne peroralne doze od 100 mg (^{14}C) enkorafeniba u zdravih ispitanika, apsorbiralo se najmanje 86 % doze enkorafeniba. Primjena jedne doze od 100 mg enkorafeniba uz obrok s velikim udjelom masti snižava vrijednost C_{max} za 36 %, dok AUC (površina ispod krivulje plazmatske koncentracije u vremenu) ostaje nepromijenjen. Ispitivanje interakcije lijekova u zdravih ispitanika ukazuje na to da razina izloženosti enkorafenibu nije bila promijenjena u prisustvu lijeka za promjenu želučane pH (rabeprazol).

Distribucija

Enkorafenib se umjereno veže za proteine u ljudskoj plazmi (86,1 %) *in vitro*. Nakon jedne peroralne doze od 100 mg (^{14}C) enkorafeniba u zdravih ispitanika, srednja vrijednost omjera koncentracija u krvi i plazmi (SD) bio je 0,58 (0,02), a srednja vrijednost (CV %) prividnog volumena raspodjele (V_z/F) za enkorafenib bila je 226 l (32,7 %).

Biotransformacija

Nakon jedne peroralne doze od 100 mg (^{14}C) enkorafeniba u zdravih ispitanika, metabolizam se pokazao kao glavni put uklanjanja enkorafeniba (približno 88 % radioaktivno označenog lijeka). Glavna reakcija biotransformacije enkorafeniba bila je N-dealkilacija. Drugi bitni metabolički putevi uključuju hidrosilaciju, hidrolizu karbamata, indirektnu glukuronidaciju i stvaranje konjugata glukoze.

Eliminacija

Nakon jedne peroralne doze od 100 mg (^{14}C) enkorafeniba u zdravih ispitanika, eliminacija radioaktivno označene doze lijeka bila je podjednaka putem stolice i putem mokraće (srednja vrijednost od 47,2 %). Količina nepromijenjenog enkorafeniba izlučenog putem mokraće iznosila je 1,8 %. Srednja vrijednost (CV %) prividnog klirensa (CL/F) enkorafeniba bila je 27,9 litara/sat (9,15 %). Medijan (raspon) terminalnog poluvijeka enkorafeniba ($T_{1/2}$) bio je 6,32 sati (raspon od 3,74 do 8,09 sati).

Interakcije lijeka

Nisu zapažene interakcije lijek-lijek između enkorafeniba i cetuksimaba.

Učinak CYP enzima na enkorafenib

Enkorafenib se metabolizira pomoću CYP3A4, CYP2C19 i CYP2D6. *In vitro*, smatra se da je CYP3A4 glavni enzim koji doprinosi ukupnom oksidativnom klirensu enkorafeniba u mikrosomima ljudske jetre (~ 83,3 %), a zatim CYP2C19 i CYP2D6 (~ 16,0 % i 0,71 %, redom). Učinak istodobne primjene snažnog induktora CYP3A4 na izloženost enkorafenibu nije proučavan u posebnoj ispitivanju. Ponovljena primjena enkorafeniba u dozi od 450 mg jednom dnevno i binimetiniba u dozi od 45 mg dva puta dnevno kod bolesnika s melanomom zajedno s modafinilom, umjerenim induktorom CYP3A4, smanjila je AUC enkorafeniba u stanju dinamičke ravnoteže za 24 % i C_{max} za 20 %, u usporedbi s primjenom samo enkorafeniba.

Učinak enkorafeniba na CYP supstrate

Na temelju *in vitro* ispitivanja utvrđeno je da je enkorafenib relativno potentan reverzibilni inhibitor UGT1A1, CYP2B6, CYP2C9 i CYP3A4/5, kao i inhibitor CYP3A4 ovisan o vremenu. Enkorafenib inducira CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 i CYP3A4 u ljudskim primarnim hepatocitima.

Ponovljena primjena enkorafeniba u dozi od 450 mg jednom dnevno i binimetiniba u dozi od 45 mg dva puta dnevno u bolesnika s melanomom, zajedno s jednom dozom koktela CYP marker supstrata, smanjila je AUC 2 mg midazolama (CYP3A4 supstrat) za 82 % i C_{max} za 74 %. Smanjila je AUC 20 mg omeprazola (supstrat CYP2C19) za 17 % dok se C_{max} nije promijenio; povećala je AUC 50 mg kofeina (supstrat CYP1A2) za 27 % i C_{max} za 13 %. Smanjila je omjer koncentracija metabolita losartana E3174 i losartana (CYP2C9 supstrat) u urinu za 28 %, te nije promijenila omjer koncentracija metabolita dekstrometorfana (dekstorfana) i dekstrometorfana (CYP2D6 supstrat) u urinu. Ovi rezultati ukazuju na snažnu indukciju CYP3A4, slabu inhibiciju CYP1A2 i odustnost utjecaja na farmakokinetiku supstrata enzima CYP2C19. Koristeći podatke iz urina se ne može donijeti konačni zaključak o jačini inhibicije CYP2C9 i CYP2D6. Nema dostupnih podataka za osobe sa slabim metabolizmom CYP2D6. Jedna doza enkorafeniba od 450 mg i binimetiniba od 45 mg smanjila je AUC i C_{max} 75 mg bupropiona (CYP2B6 supstrat) za ≤ 25 %. Ponovljena primjena enkorafeniba u dozi od 450 mg dnevno i binimetiniba u dozi od 45 mg dva puta dnevno smanjila je AUC i C_{max} bupropiona za ≤ 26 % i povećala AUC aktivnog metabolita hidroksibupropiona za 49 %, što ukazuje na blagu indukciju.

Kod istodobne primjene sa supstratima CYP3A4 i UGT1A1 koji se izlučuju putem crijeva očekuje se manja do umjerena interakcija. Iako binimetinib predstavlja supstrat UGT1A1, ne izlučuje se putem crijeva i stoga se ne očekuje farmakodinamička interakcija između lijekova s enkorafenibom. Dodatno, nikakve razlike u izloženosti lijeku nisu klinički zabilježene kada je binimetinib primijenjen istodobno s enkorafenibom.

Učinak transportera na enkorafenib

Utvrđeno je da je enkorafenib supstrat transportera P-glikoproteina (P-gp). Malo je vjerojatno da inhibicija P-gp-a dovodi do klinički značajnog povećanja koncentracija enkorafeniba, budući da enkorafenib pokazuje visoku intrinzičnu permeabilnost. Uključenost nekoliko vrsta transportera unosa (OCT1, OATP1B1, OATP1B3 i OATPB1) ispitivana je *in vitro* korištenjem specifičnih inhibitora transportera. Podaci upućuju na to da unosni transporteri jetre nisu uključeni u distribuciju enkorafeniba u primarne ljudske hepatocite.

Učinak enkorafeniba na transportne proteine

Ponovljena primjena enkorafeniba 450 mg jednom dnevno i binimetiniba 45 mg dvaput dnevno s jednom dozom rosuvastatina (supstrat OATP1B1, OATP1B3 i BCRP) povećala je C_{max} rosuvastatina za 2,7 puta i AUC za 1,6 puta, što ukazuje na blagu inhibiciju transportera OATP1B1, OATP1B3 i/ili BCRP.

In vitro enkorafenib inhibira jetreni transporter OCT1, ali nije vjerojatno da će biti klinički učinkovit inhibitor. Na temelju *in vitro* ispitivanja, postoji mogućnost da enkorafenib inhibira bubrežne transportere OCT2, OAT1 i OAT3 pri kliničkim koncentracijama. Dodatno, enkorafenib može inhibirati P-gp u crijevima pri očekivanim kliničkim koncentracijama.

Posebne populacije

Dob

Rezultati populacijske farmakokinetičke analize pokazuju da dob predstavlja značajnu kovarijatu u volumenu distribucije enkorafeniba, ali s velikom varijabilnosti. S obzirom na malu veličinu tih promjena i veliku varijabilnost, malo je vjerojatno da imaju klinički značaj, pa prilagodbe doze nisu potrebne za starije bolesnike.

Spol

Populacijske farmakokinetičke analize pokazale su da spol ne predstavlja značajnu kovarijatu u modelu klirensa ili volumena distribucije enkorafeniba. Kao rezultat toga, ne očekuju se velike promjene u izloženosti enkorafenibu na temelju spola.

Tjelesna težina

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, utvrđeno je da tjelesna težina predstavlja značajnu kovarijatu u modelu klirensa i volumena distribucije. Međutim, s obzirom na malu veličinu promjene klirensa i veliku varijabilnost u predviđenom volumenu distribucije u modelu, težina vjerojatno neće imati klinički značajan utjecaj na izloženost enkorafenibu.

Rasa

Nema klinički značajnih razlika u farmakokinetici enkorafeniba između ispitanika azijskog i neazijskog podrijetla. Nema dovoljno podataka za procjenu potencijalnih razlika u izloženosti enkorafenibu kod drugih rasa ili etničkih pripadnosti.

Oštećenje jetrene funkcije

Rezultati iz posebnog kliničkog ispitivanja ukazuju na 25 % veću ukupnu izloženost enkorafenibu u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stupanj A) u usporedbi s ispitanicima s normalnom jetrenom funkcijom. To dovodi do povećanja izloženosti nevezanom enkorafenibu za 55 %.

Farmakokinetika enkorafeniba nije klinički procijenjena u bolesnika s umjerenim (Child-Pugh stupanj B) ili teškim (Child-Pugh stupanj C) oštećenjem jetrene funkcije. Kako se enkorafenib primarno metabolizira i eliminira putem jetre, na temelju PBPK modeliranja u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetrene funkcije može doći do značajnijeg povećanja izloženosti nego u bolesnika s blagim oštećenjem jetrene funkcije. Ne može se preporučiti doza u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Oštećenje bubrežne funkcije

Enkorafenib podliježe minimalnoj eliminaciji putem bubrega. Nije provedeno formalno kliničko ispitivanje za procjenu učinka oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku enkorafeniba.

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi nije primijećen jasan utjecaj na prividni klirens enkorafeniba (CL/F) u bolesnika s blagim (procijenjena brzina glomerularne filtracije [engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR] od 60 do 90 ml/min/1,73 m²) ili umjerenim (eGFR od 30 do 59 ml/min/1,73 m²) oštećenjem bubrežne funkcije u odnosu na ispitanike s normalnom funkcijom bubrega (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²). Malo smanjenje prividnog klirensa CL/F (≤ 5 %) predviđeno je u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, pa se ne smatra da je od kliničkog značaja. Farmakokinetika enkorafeniba nije ispitivana u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti u štakora u trajanju od 4 tjedna i 13 tjedana, zabilježeni su klinički znakovi kao što su smanjena tjelesna težina, smanjenje epididimisa i težine prostate, te su primijećene mikroskopske promjene na testisima, epididimisima, trbuhu i koži. Djelomična reverzibilnost tih nalaza zabilježena je nakon perioda oporavka od 4 tjedna. Nije bilo moguće ustanoviti NOAEL za 4-tjedno ispitivanje. NOAEL utvrđen u 13-tjednom ispitivanju iznosio je > 10 puta vrijednosti terapijskih izloženosti u ljudi.

U ispitivanjima toksičnosti u majmuna u trajanju od 4 tjedna i 13 tjedana, primijećene su izolirane/sporadične epizode povraćanja i proljeva kao i oftalmičke lezije na nešto većim razinama u odnosu na terapijsku razinu izloženosti lijeku u ljudi. Oftalmičke su lezije bile djelomično reverzibilne i sastoje se od odvajanja ili separacije u mrežnici, sloja vanjskih štapića i čunjića i pigmentiranog epitela mrežnice na središnjoj makuli očnog dna. Ta su zapažanja slična onima koja su opisana u ljudi, kao što je središnja serozna korioretinopatija ili središnja serozna retinopatija.

Enkorafenib nije pokazao genotoksičnost.

Nisu provedena posebna ispitivanja učinka enkorafeniba na plodnost. U 13-tjednim toksikološkim ispitivanjima u štakora, liječenje enkorafenibom pri dozi od 6 mg/kg/dan (razina doze > 5 puta veća od ljudske izloženosti pri terapijskoj dozi) rezultiralo je smanjenjem testisa i težina epididimisa s tubularnom degeneracijom i oligospermijom. U 13-tjednom ispitivanju, djelomična reverzibilnost zabilježena je pri najvišoj razini doze (60 mg/kg/dan).

Ispitivanje embriofetalnog razvoja kod štakora pokazalo je da enkorafenib izaziva toksičnost u fetusa, niže težine fetusa i kašnjenje u koštanom razvoju fetusa.

Ispitivanje embriofetalnog razvoja kod kunića pokazalo je da enkorafenib izaziva toksičnost u fetusa, niže težine fetusa i prolazne promjene u koštanom razvoju. U nekih fetusa zapaženo je proširenje luka aorte.

Enkorafenib je pokazao fototoksičnost u *in vitro* testu 3T3 Neutral Red Uptake. Enkorafenib nije bio senzibilizirajući agens u testu *in vivo* senzibilizacije u miša. Skupa, ovi podaci sugeriraju da enkorafenib posjeduje potencijalni rizik od fototoksičnosti i minimalni rizik za senzibilizaciju pri terapijskim dozama u bolesnika.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

kopovidon (E1208)
poloksamer 188
celuloza, mikrokristalična (E460i)
sukcinatna kiselina (E363)
krosopovidon (E1202)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
magnezijev stearat (E470b)

Ovojnica kapsule

želatina (E441)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crni (E172)

Boja za označivanje

šelak (E904)
željezov oksid, crni (E172)
propilenglikol (E1520)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Braftovi 50 mg tvrde kapsule

Jedno pakiranje sadrži 28 x 1 ili 112 x 1 tvrdu kapsulu u perforiranom poliamid/aluminij/PVC/aluminij/PET/papir blisteru s jediničnim dozama. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Braftovi 75 mg tvrde kapsule

Jedno pakiranje sadrži 42 x 1 ili 168 x 1 tvrdu kapsulu u perforiranom poliamid/aluminij/PVC/aluminij/PET/papir blisteru s jediničnim dozama. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Braftovi 50 mg tvrde kapsule

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

Braftovi 75 mg tvrde kapsule

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. rujna 2018.

Datum posljednje obnove odobrenja: 23. lipnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Braftovi 50 mg tvrde kapsule
enkorafenib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 50 mg enkorafeniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 x 1 tvrda kapsula
112 x 1 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

braftovi 50 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Braftovi 50 mg kapsule
enkorafenib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pierre Fabre Médicament

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Braftovi 75 mg tvrde kapsule
enkorafenib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži 75 mg enkorafeniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

42 x 1 tvrda kapsula
168 x 1 tvrda kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za primjenu kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

braftovi 75 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Braftovi 75 mg kapsule
enkorafenib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pierre Fabre Médicament

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Braftovi 50 mg tvrde kapsule

Braftovi 75 mg tvrde kapsule

enkorafenib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je lijek Braftovi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Braftovi
3. Kako uzimati lijek Braftovi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Braftovi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je lijek Braftovi i za što se koristi

Lijek Braftovi je lijek protiv raka koji sadrži djelatnu tvar enkorafenib. Promjene (mutacije) u genu *BRAF* mogu proizvesti proteine koji uzrokuju rast raka. Lijek Braftovi cilja proteine nastale od ovog izmijenjenog *BRAF* gena.

Koristi se u kombinaciji s drugim lijekom koji sadrži binimetinib za liječenje odraslih bolesnika s vrstom raka kože koji se zove melanom ili vrstom raka pluća koji se zove rak pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC)

- koji ima određenu promjenu (mutaciju) gena pod nazivom *BRAF*, odgovornu za stvaranje proteina koji uzrokuje rast raka, i
- koji se proširio na druge dijelove tijela ili se ne može ukloniti kirurškim zahvatom

Kada se lijek Braftovi koristi u kombinaciji s binimetinibom, koji cilja drugi protein koji stimulira rast stanica raka, ta kombinacija usporava ili zaustavlja rast raka.

Braftovi se također koristi u kombinaciji s drugim lijekom, cetuksimabom, za liječenje odraslih bolesnika s vrstom karcinoma debelog crijeva

- koji ima određenu promjenu (mutaciju) gena pod nazivom *BRAF*, odgovornu za stvaranje proteina koji uzrokuje rast raka, i
- koji se proširio na druge dijelove tijela bolesnika koji su prethodno liječeni drugim lijekovima protiv raka

Kada se lijek Braftovi koristi u kombinaciji s cetuksimabom (koji se veže za receptor epidermalnog faktora rasta (engl. *epidermal growth factor receptor*, EGFR), protein na površini određenih stanica raka), njihova kombinacija usporava ili zaustavlja rast raka.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Braftovi

Prije početka liječenja, Vaš liječnik će provjeriti prisustvo BRAF mutacije.

Budući da se lijek Braftovi koristi u kombinaciji s binimetinibom za liječenje melanoma i NSCLC-a, pažljivo pročitajte uputu o lijeku za binimetinib, kao i ovu uputu.

Budući da se lijek Braftovi koristi u kombinaciji s cetuksimabom za liječenje raka debelog crijeva, pažljivo pročitajte uputu o lijeku za cetuksimab, kao i ovu uputu.

Nemojte uzimati lijek Braftovi

- ako ste alergični na enkorafenib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek Braftovi, o svim Vašim medicinskim stanjima, pogotovo ako imate bilo što od sljedećeg:

- srčane probleme uključujući promjenu električne aktivnosti srca (produljenje QT intervala)
- probleme s krvarenjem ili ako uzimate lijekove koji mogu uzrokovati krvarenje
- probleme s očima
- probleme s jetrom ili bubrezima

Obavijestite svog liječnika ako imate drugu vrstu raka, koja nije melanom, rak debelog crijeva ili NSCLC jer lijek Braftovi može pogoršati određene druge vrste raka.

Odmah obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako tijekom uzimanja ovog lijeka primijetite sljedeće:

- Srčani problemi: lijek Braftovi, kada se uzima s binimetinibom, može učiniti da Vaše srce slabije radi, prouzročiti promjenu električne aktivnosti srca koja se naziva „produljenje QT intervala” ili pogoršati postojeće srčane probleme. Vaš će liječnik prije i tijekom liječenja ovim lijekovima provjeriti radi li Vaše srce ispravno. Odmah obavijestite svog liječnika ako imate bilo kakve simptome srčanih tegoba, kao što su osjećaj omaglice, umora, ošamućenosti, nedostatak daha, osjećaj lupanja srca, ubrzan puls, preskakanje srca ili ako su Vam noge otečene.
- Krvarenje: lijek Braftovi može prouzročiti ozbiljne probleme s krvarenjem. Odmah obavijestite svog liječnika ako imate bilo kakve simptome krvarenja, kao što su iskašljavanje krvi, krvni ugrušci, povraćanje koje sadrži krv ili izgleda poput „taloga kave”, crvene ili crne stolice koje izgledaju poput katrana, krv u mokraći, bol u truhu ili neobična vaginalna krvarenja. Također obavijestite liječnika ako imate glavobolju, omaglicu ili slabost.
- Problemi s očima: lijek Braftovi, kada se uzima s binimetinibom, može prouzročiti ozbiljne očne probleme. Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite zamućenje vida, gubitak vida ili druge poremećaje vida (npr. obojene točkice u vidnom polju) ili halo (viđenje nejasnog obrisa oko objekata). Liječnik će Vam ispitati oči ukoliko imate problema s očima dok uzimate lijek Braftovi.
- Promjene na koži: lijek Braftovi može prouzročiti druge vrste raka kože kao što je planocelularni karcinom. Novi melanomi mogu se također pojaviti tijekom uzimanja lijeka Braftovi. Liječnik će provjeriti eventualnu pojavu bilo kakvog novog raka kože prije početka liječenja, potom svaka 2 mjeseca tijekom liječenja te do 6 mjeseci nakon što prestanete uzimati lijek Braftovi. Obavijestite svog liječnika odmah ako primijetite promjene na koži tijekom i nakon liječenja, uključujući i sljedeće: nova bradavica, ranica na koži ili crvenkasta kvržica koja krvari ili ne prolazi ili promjena veličine ili boje madeža. Dodatno, liječnik treba pregledati na prisustvo planocelularnog karcinoma Vašu glavu, vrat, usta i limfne žlijezde i trebate redovito ići na CT snimanje. Ovo je mjera opreza za slučaj nastanka planocelularnog karcinoma unutar Vašeg tijela. Također se preporučuju genitalni pregledi (za žene) te analni pregledi prije i na kraju liječenja.

- Problemi s jetrom: lijek Braftovi može prouzročiti odstupanja u rezultatima krvnih pretraga u svezi s funkcijom jetre (povećane razine jetrenih enzima). Vaš će liječnik provesti krvne pretrage kako bi provjerio Vašu jetru prije i tijekom liječenja.
- Problemi s bubrežima: lijek Braftovi može promijeniti aktivnost Vaših bubrega (često uzrokovati odstupanja u rezultatima krvnih pretraga, a rjeđe dehidraciju i povraćanje). Vaš će liječnik provoditi krvne pretrage kako bi nadzirao funkciju bubrega prije i tijekom liječenja. Pijte puno tekućine tijekom liječenja. Odmah obavijestite svog liječnika ako povraćate i postanete dehidrirani.

Ako osjetite sljedeće simptome, odmah se obratite svom liječniku jer to može biti stanje opasno po život: mučnina, nedostatak zraka, nepravilni otkucaji srca, grčevi u mišićima, napadaji, zamućenje mokraće, smanjeno izlučivanje mokraće i umor. Oni mogu biti uzrokovani skupinom metaboličkih komplikacija koje se mogu pojaviti tijekom liječenja raka, a uzrokovane su produktima raspada umirućih stanica raka (sindrom lize tumora (TLS)) i mogu dovesti do promjena u funkciji bubrega (pogledajte također dio 4. Moguće nuspojave).

Djeca i adolescenti

Lijek Braftovi se ne preporučuje djeci i adolescentima mlađim od 18 godina. Ovaj lijek nije ispitivan u ovoj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i lijek Braftovi

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Neki lijekovi mogu utjecati na način na koji lijek Braftovi djeluje ili učiniti vjerojatnijim da ćete imati nuspojave.

Posebno, obavijestite svog liječnika ako uzimate bilo koji lijek s ovog popisa ili bilo koji drugi lijek:

- neki lijekovi za liječenje gljivičnih infekcija (kao što su itrakonazol, posakonazol, flukonazol)
- neki lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija (kao što su rifampicin, klaritromicin, telitromicin, eritromicin, penicilin)
- lijekovi koji se obično koriste za liječenje epilepsije (napadaja) (kao što su fenitoin, karbamazepin)
- lijekovi koji se obično koriste za liječenje raka (kao što su metotreksat, imatinib)
- lijekovi kojima se obično liječi visok kolesterol (kao što su rosuvastatin, atorvastatin)
- biljni lijekovi protiv depresije: gospina trava
- neki lijekovi za liječenje HIV infekcije, kao što su ritonavir, amprenavir, raltegravir, dolutegravir
- lijekovi za kontrolu začeca koji sadrže hormone
- lijekovi koji se obično koriste za liječenje visokog tlaka (kao što su diltiazem, bosentan, furosemid)
- lijek koji se koristi za liječenje nepravilnog srčanog rada: amiodaron.

Lijek Braftovi s hranom i pićem

Ne pijte sok od grejpa tijekom liječenja lijekom Braftovi. Sok od grejpa može povećati nuspojave lijeka Braftovi.

Trudnoća

Lijek Braftovi se ne preporučuje tijekom trudnoće. Može uzrokovati oštećenje ili urođene mane u nerođenog djeteta.

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ako ste žena koja bi mogla zatrudnjeti, morate koristiti pouzdanu kontracepciju dok uzimate lijek Braftovi i morate nastaviti s pouzdanom kontracepcijom najmanje 1 mjesec nakon uzimanja zadnje doze. Lijekovi za kontrolu začeca koji sadrže hormone (kao što su pilule, injekcije, flasteri, implantati i određeni intrauterini uređaji (IUD) koji oslobađaju hormone) možda neće funkcionirati onako kako se očekuje tijekom uzimanja lijeka Braftovi. Trebate koristiti još jednu pouzdanu metodu kontrole

začeca, kao što je metoda barijere (npr. kondom), kako ne biste zatrudnjeli dok uzimate ovaj lijek. Za savjet pitajte svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. Odmah se obratite svom liječniku ako zatrudnite dok uzimate lijek Braftovi.

Dojenje

Lijek Braftovi se ne preporučuje tijekom dojenja. Nije poznato prelazi li lijek Braftovi u majčino mlijeko. Ako dojite ili planirate dojeti, pitajte svog liječnika za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Plodnost

Lijek Braftovi može smanjiti broj spermatozoida u muškaraca. To bi moglo utjecati na sposobnost da imate dijete. Razgovarajte sa svojim liječnikom ako Vas to brine.

Upravljanje vozilima i strojevima

Lijek Braftovi može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima. Izbjegavajte vožnju ili upotrebu strojeva ako imate problema s vidom ili druge nuspojave koje mogu utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima (pogledajte dio 4.) dok uzimate lijek Braftovi. Razgovarajte sa svojim liječnikom ako niste sigurni da možete voziti.

3. Kako uzimati lijek Braftovi

Koliko lijeka uzeti

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Za liječenje melanoma i NSCLC-a

Preporučena doza lijeka Braftovi je 6 kapsula od 75 mg jednom dnevno (što odgovara dnevnoj dozi od 450 mg). Također ćete biti liječeni i drugim lijekom, binimetinibom.

Za liječenje raka debelog crijeva

Preporučena doza lijeka Braftovi za liječenje raka debelog crijeva je 4 kapsule od 75 mg jednom dnevno (što odgovara dnevnoj dozi od 300 mg). Također ćete biti liječeni i s drugim lijekom, cetuksimabom.

Ako imate probleme s jetrom ili bubrezima, liječnik može započeti liječenje nižom dozom. Ako dobijete ozbiljne nuspojave (poput srčanih problema, problema s očima ili problema s krvarenjem), liječnik može smanjiti dozu ili privremeno odnosno trajno obustaviti liječenje.

Kako uzimati lijek Braftovi



Upute za otvaranje blistera:

- Ne gurajte kapsulu kroz blister.
- Odvojite jednu jedinicu blistera savijanjem i nježnim trganjem duž perforacija.
- Pažljivo odlijepite foliju blistera počevši od kuta s oznakom strelice.
- Pažljivo izvadite kapsulu.

Kapsule treba progutati cijele s vodom. Lijek Braftovi može se uzeti s hranom ili između obroka.

Ako Vam je mučno

Ako budete povraćali u bilo kojem trenutku nakon uzimanja lijeka Braftovi, nemojte uzimati dodatnu dozu. Uzmite sljedeću dozu prema rasporedu.

Ako uzmete više lijeka Braftovi nego što ste trebali

Ako uzmete više kapsula nego što ste trebali, odmah se obratite svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri. Nuspojave lijeka Braftovi kao što su mučnina, povraćanje, dehidracija i zamućenje vida mogu se pojaviti ili pogoršati. Ako je moguće, pokažite im ovu uputu i pakiranje lijeka.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Braftovi

Ako propustite dozu lijeka Braftovi, uzmite je čim se sjetite. Ali, ako kasnite s propuštenom dozom više od 12 sati, preskočite tu dozu i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Zatim nastavite s uzimanjem kapsula po uobičajenom rasporedu.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati lijek Braftovi

Važno je uzimati lijek Braftovi dokle god Vam ga liječnik propisuje. Nemojte prestati uzimati ovaj lijek ako Vam to ne odredi liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Lijek Braftovi može izazvati ozbiljne nuspojave. Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava po prvi put ili ako se nuspojave pogoršaju (pogledajte također dio 2.):

Srčani problemi: lijek Braftovi, kad se uzima s binimetinibom, može utjecati na rad srca (smanjenje ejekejske frakcije lijeve klijetke); znakovi i simptomi mogu uključivati:

- osjećaj omaglice, umora ili ošamućenosti
- nedostatak zraka
- osjećaj kao da Vam srce lupa, ubrzano kuca ili kuca nepravilno
- oticanje nogu

Problemi s očima: lijek Braftovi, kada se uzima s binimetinibom, može prouzročiti ozbiljne probleme u vezi s očima kao što je propuštanje tekućine ispod mrežnice u oku što rezultira odvajanjem njenih različitih slojeva u oku (odvajanjem pigmentnog epitela mrežnice). Odmah nazovite svog liječnika ako imate ove simptome problema s očima:

- zamućenje vida, gubitak vida ili druge promjene vida (npr. obojene točkice u vidnom polju)
- halo (viđenje nejasnog obrisa oko objekata)
- bolovi u oku, oticanje ili crvenilo oka

Krvarenja: lijek Braftovi može prouzročiti ozbiljna krvarenja. Odmah obavijestite svog liječnika ako imate bilo kakve neobične znakove krvarenja, uključujući i sljedeće:

- glavobolje, omaglicu ili slabost
- iskašljavanje krvi ili krvne ugruške
- povraćanje koje sadrži krv ili izgleda kao „talog kave“
- crvenu ili crnu stolicu koja izgleda poput katrana
- pojavu krvi u mokraći
- bol u trbuhu
- neuobičajeno vaginalno krvarenje

Problemi s mišićima: kada se lijek Braftovi uzima s binimetinibom može dovesti do razgradnje mišića (rabdmioliza) koje može prouzročiti oštećenje bubrega i može biti opasno po život; znakovi i simptomi mogu uključivati:

- bol u mišićima, grčeve, ukočenost ili spazam
- tamno obojenu mokraću

Druge vrste raka kože: liječenje lijekom Braftovi može prouzročiti vrstu raka kože, kao što je planocelularni karcinom. Obično su ove promjene kože (pogledajte također dio 2.) ograničene na malu

površinu i mogu se ukloniti kirurškim zahvatom, a liječenje lijekom Braftovi može se nastaviti bez prekida. U nekih ljudi koji uzimaju lijek Braftovi mogu se pojaviti i novi melanomi. Ti melanomi se obično uklanjaju kirurškim zahvatom, a liječenje lijekom Braftovi može se nastaviti bez prekida.

Sindrom lize tumora: lijek Braftovi može uzrokovati ubrzano raspadanje stanica raka što kod nekih ljudi može imati smrtni ishod. Simptomi mogu uključivati mučninu, nedostatak zraka, nepravilne otkucaje srca, grčeve u mišićima, napadaje, zamućenje mokraće, smanjeno izlučivanje mokraće i umor.

Druge nuspojave

Osim gore spomenutih ozbiljnih nuspojava, osobe koje uzimaju lijek Braftovi mogu iskusiti i druge nuspojave.

Nuspojave pri istodobnoj primjeni lijeka Braftovi i binimetiniba za liječenje melanoma ili NSCLC-a

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija)
- problem sa živcima koji može uzrokovati bol, gubitak osjeta ili trnce u šakama i stopalima
- glavobolja
- omaglica
- krvarenja s raznih mjesta u tijelu
- visok krvni tlak
- problemi s vidom (poremećaj vida)
- bol u trbuhu
- proljev
- povraćanje
- mučnina
- zatvor
- svrbež
- suha koža
- gubitak ili prorjeđivanje kose (alopecija)
- osipi kože raznih vrsta
- zadebljanje vanjskih slojeva kože
- bol u zglobovima (artralgija)
- mišićni poremećaji
- bol u leđima
- bol u udovima
- vrućica
- oticanje ruku ili stopala (periferni edem), lokalizirano oticanje
- umor
- poremećaj vrijednosti pretraga krvi povezanih s funkcijom jetre
- poremećaj vrijednosti pretraga krvi povezanih s kreatin kinazom u krvi (enzim koji se nalazi u krvi koji može ukazivati na upalu ili oštećenje mišića)

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- neke vrste tumora kože, kao što su papilom kože
- alergijska reakcija koja može uključivati oticanje lica i otežano disanje
- promjene okusa
- upala oka (uveitis)
- krvni ugrušci
- upala debelog crijeva (kolitis)
- crvenilo, ispućala ili oštećena koža
- upala masnog potkožnog sloja, simptomi uključuju osjetljive kvržice pod kožom
- osip na koži s promjenama koje su ravne i promijenjene boje ili uzdignutim čvorićima poput akni (akneiformni dermatitis)

- crvenilo, perutanje kože ili mjehurići na šakama i stopalima (palmarno-plantarna eritrodizesteziya ili sindrom šaka-stopalo)
- zatajenje bubrega
- poremećaj vrijednosti laboratorijskih pretraga povezanih s bubrezima (porast kreatinina)
- poremećaj vrijednosti laboratorijskih pretraga povezanih s funkcijom jetre (alkalna fosfataza u krvi)
- poremećaj vrijednosti laboratorijskih pretraga povezanih s funkcijom gušterače (amilaza, lipaza)
- povećana osjetljivost kože na sunčevu svjetlost

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- neke vrste tumora kože, kao što je bazocelularni karcinom
- slabost ili paraliza mišića lica
- upala gušterače (pankreatitis) koja uzrokuje jaku bol u truhu

Nuspojave kada je lijek Braftovi bio korišten kao monoterapija (sam, bez drugih lijekova) u kliničkim ispitivanjima provedenim u bolesnika s melanomom

Ako nastavite uzimati lijek Braftovi kao monoterapiju dok je drugi lijek (binimetinib) privremeno prekinut po preporuci Vašeg liječnika, možete dobiti neke od nuspojava nabrojanih u gore navedenoj listi, iako učestalost može varirati (povećati se ili smanjiti).

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- umor
- mučnina
- povraćanje
- zatvor
- osipi kože raznih vrsta
- crvenilo, perutanje kože ili mjehurići na šakama i stopalima (tzv. palmarno-plantarna eritrodizesteziya ili sindrom šaka-stopalo)
- zadebljanje vanjskih slojeva kože (hiperkeratoza)
- suha koža
- svrbež
- neuobičajeni gubitak ili prorjeđivanje kose (alopecija)
- crvenilo, ispucala ili oštećena koža
- tamnjenje kože
- gubitak apetita
- poremećaj sna (nesanica)
- glavobolja
- problem sa živcima koji može uzrokovati bol, gubitak osjeta ili trnce u šakama i stopalima
- promjene okusa
- bol u zglobovima (artralgija)
- bol u mišićima, grčevi ili slabost
- bol u udovima
- bol u leđima
- vrućica
- neke vrste benignih tumora kože, kao što su melanocitni nevus i papilom kože
- poremećaj vrijednosti laboratorijskih pretraga povezanih s funkcijom jetrom

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- alergijska reakcija koja može uključivati oticanje lica i otežano disanje
- slabost i paraliza mišića lica
- ubrzani otkucaji srca
- osip na koži s ravnom obezbojenom površinom ili uzdignutim čvorićima poput akni (akneiformni dermatitis)
- perutanje ili ljuskasta koža
- upala zglobova (artritis)
- zatajenje bubrega

- poremećaj vrijednosti laboratorijskih pretraga povezanih s bubrezima (porast kreatinina)
- povećana osjetljivost kože na sunčevu svjetlost
- poremećaj vrijednosti laboratorijskih pretraga povezanih s funkcijom gušterače (lipaza)

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- vrsta raka kože, kao što je bazocelularni karcinom
- upala oka (uveitis)
- upala gušterače (pankreatitis) koja izaziva jaku bol u trbuhu
- poremećaj vrijednosti laboratorijskih pretraga povezanih s funkcijom gušterače (amilaza)

Nuspojave kad se lijek Braftovi uzima zajedno s cetuksimabom za liječenje raka debelog crijeva

Pored gore navedenih ozbiljnih nuspojava, osobe koje uzimaju Braftovi zajedno s cetuksimabom mogu također dobiti sljedeće nuspojave.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- novi madeži zvani „melanocitni nevuši“
- gubitak apetita
- poremećaj sna (nesanica)
- problem sa živcima koji može uzrokovati bol, gubitak osjeta ili trnce u šakama i stopalima
- glavobolja
- krvarenja na raznim mjestima u tijelu
- proljev
- bol u želudcu
- mučnina
- povraćanje
- zatvor
- osip na koži s promjenama koje su ravne i promijenjene boje ili uzdignutim čvorićima poput akni (akneiformni dermatitis)
- osipi kože raznih vrsta
- suha koža
- svrbež
- bol u zglobovima (artralgija) i bol u mišićima i/ili kostima (mišićno-kostana bol)
- bol u mišićima, grčevi ili slabost
- bol u udovima
- bol u leđima
- umor
- vrućica

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- neke vrste tumora kože, kao što je papilom kože
- alergijska reakcija koja može uključivati oticanje lica i otežano disanje
- omaglica
- promjene okusa
- ubrzani otkucaji srca
- tamnjenje kože
- crvenilo, perutanje kože ili mjehurići na šakama i stopalima (tzv. palmarno-plantarna eritrodizesteziya ili sindrom šaka-stopalo)
- zadebljanje vanjskih slojeva kože (hiperkeratoza)
- crvenilo, ispucana ili oštećena koža
- gubitak ili prorjeđivanje kose (alopecija)
- zatajenje bubrega
- poremećaj vrijednosti laboratorijskih pretraga povezanih s bubrezima (porast kreatinina)
- poremećaj vrijednosti laboratorijskih pretraga krvi povezanih s funkcijom jetre

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- neke vrste tumora kože, kao što je bazocelularni karcinom
- upala gušterače (pankreatitis) koja izaziva jaku bol u trbuhu

- perutanje kože
- poremećaj vrijednosti laboratorijskih pretraga povezanih s funkcijom gušterače (amilaza, lipaza)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Braftovi

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što lijek Braftovi sadrži

- Djelatna tvar je enkorafenib.
Braftovi 50 mg tvrde kapsule: Jedna tvrda kapsula sadrži 50 mg enkorafeniba.
Braftovi 75 mg tvrde kapsule: Jedna tvrda kapsula sadrži 75 mg enkorafeniba.
- Drugi sastojci su:
 - Kapsula sadrži: kopovidon (E1208), poloksamer 188, mikrokristaličnu celulozu (E460i), sukcinatnu kiselinu (E363), krosповidon (E1202), bezvodni koloidni silicijev dioksid (E551), magnezijev stearat (E470b)
 - Ovojnica kapsule: želatina (E441), titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172), crni željezov oksid (E172)
 - Boja za označivanje: šelak (E904), crni željezov oksid (E172), propilenglikol (E1520)

Kako lijek Braftovi izgleda i sadržaj pakiranja

Braftovi 50 mg tvrde kapsule

Tvrda kapsula (kapsula) ima narančastu neprozirnu kapicu i neprozirno tijelo boje mesa, sa stiliziranim „A” tiskanim na kapici i „LGX 50mg” na tijelu kapsule.

Lijek Braftovi 50 mg dostupan je u pakiranjima od 28 x 1 kapsula ili 112 x 1 kapsula u perforiranom blisteru s jediničnim dozama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Braftovi 75 mg tvrde kapsule

Tvrda kapsula (kapsula) ima neprozirnu kapicu boje mesa i neprozirno tijelo bijele boje, sa stiliziranim „A” tiskanim na kapici i „LGX 75mg” na tijelu kapsule.

Lijek Braftovi 75 mg dostupan je u pakiranjima od 42 x 1 kapsula ili 168 x 1 kapsula u perforiranom blisteru s jediničnim dozama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Francuska

Proizvođač

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Site Progipharm, rue du Lycée

45500 GIEN

Francuska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.