

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Braftovi 50 mg tvrdé tobolky

Braftovi 75 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Braftovi 50 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje encorafenibum 50 mg.

Braftovi 75 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje encorafenibum 75 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka (tobolka).

Braftovi 50 mg tvrdé tobolky

Tobolka s neprůhledným víčkem oranžové barvy a neprůhledným tělem růžovožluté barvy, potištěná stylizovaným „A“ na víčku a „LGX 50mg“ na těle tobolky. Délka tobolky je přibližně 22 mm.

Braftovi 75 mg tvrdé tobolky

Tobolka s neprůhledným víčkem růžovožluté barvy a neprůhledným tělem bílé barvy, potištěná stylizovaným „A“ na víčku a „LGX 75mg“ na těle tobolky. Délka tobolky je přibližně 23 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Enkorafenib je indikován:

- v kombinaci s binimetinibem k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací V600 genu BRAF (viz body 4.4 a 5.1).

- v kombinaci s cetuximabem k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (CRC) s mutací V600E genu BRAF, kteří již dříve podstoupili systémovou léčbu (viz body 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba encorafenibem má být zahájena a vedena kvalifikovaným lékařem se zkušenostmi s podáváním protinádorových léčivých přípravků.

Dávkování

Melanom

Doporučená dávka encorafenibu je 450 mg (šest 75mg tobolek) jednou denně, pokud se podává v kombinaci s binimetinibem.

Kolorektální karcinom

Doporučená dávka enkorafenibu je 300 mg (čtyři 75mg tobolky) jednou denně, pokud se podává v kombinaci s cetuximabem.

Úprava dávkování

Melanom

Léčba nežádoucích účinků může vyžadovat snížení dávky, dočasné přerušení nebo trvalé ukončení léčby enkorafenibem (viz tabulky 1, 3 a 4).

Informace o dávkování a doporučených úpravách dávkování binimetinibu jsou uvedeny v bodě 4.2 souhrnu údajů o přípravku (SmPC) binimetinibu.

Doporučení pro snižování dávky enkorafenibu uvádí tabulka 1.

Tabulka 1: Doporučené úpravy dávkování enkorafenibu při použití v kombinaci s binimetinibem k léčbě melanomu

Dávkovací hladina	Dávka enkorafenibu pokud je užíván v kombinaci s binimetinibem
Úvodní dávka	Šest 75mg (450 mg) tobolek jednou denně
1. snížení dávky	Čtyři 75mg (300 mg) tobolky jednou denně
2. snížení dávky	Tři 75mg (225 mg) tobolky jednou denně
Následná úprava	K dispozici jsou pouze omezené údaje o snížení dávky na 100 mg jednou denně. Léčba enkorafenibem se má trvale ukončit, pokud je dávka 100 mg (dvě 50mg tobolky) jednou denně pro pacienta netolerovatelná.

Nedoporučuje se podávat enkorafenib v dávce 450 mg jednou denně v monoterapii. Pokud je podávání binimetinibu dočasně přerušeno, má být po tuto dobu dávka enkorafenibu snížena na 300 mg jednou denně (viz bod 4.2 SmPC binimetinibu), protože samostatně podávaný enkorafenib není v dávce 450 mg dobře tolerován. V případě trvalého ukončení léčby binimetinibem je třeba trvale ukončit léčbu enkorafenibem.

Jestliže je léčba enkorafenibem dočasně přerušena (viz tabulky 3 a 4), má se přerušit i léčba binimetinibem. Jestliže je léčba enkorafenibem trvale ukončena, má se ukončit i léčba binimetinibem.

Pokud se při podávání kombinace enkorafenibu s binimetinibem objeví toxicita spojená s léčbou, má být dávka obou přípravků snížena nebo přerušeno či ukončeno jejich podávání. Úprava dávky je nutná jen u binimetinibu v následujících případech (nežádoucí účinky primárně související s binimetinibem): ablace retinálního pigmentového epitelu (retinal pigment epithelial detachment, RPED) a okluze retinální žíly (RVO), intersticiální plicní onemocnění/pneumonitida, porucha funkce srdce, zvýšení kreatinfosfokinázy (CK) a rhabdomyolýza a venózní tromboembolismus (VTE).

Vyskytne-li se některá z uvedených toxicit, viz pokyny pro úpravu dávky binimetinibu uvedené v bodě 4.2 SmPC binimetinibu.

Kolorektální karcinom

Léčba nežádoucích účinků může vyžadovat snížení dávky, dočasné přerušení nebo ukončení léčby enkorafenibem (viz tabulky 2, 3 a 4).

Informace o dávkování a doporučených úpravách dávkování cetuximabu jsou uvedeny v bodě 4.2 SmPC cetuximabu.

Doporučení pro snižování dávky enkorafenibu uvádí tabulka 2.

Tabulka 2: Doporučené úpravy dávkování enkorafenibu při použití v kombinaci s cetuximabem k léčbě CRC

Dávkovací hladina	Dávka enkorafenibu pokud je užíván v kombinaci s cetuximabem
Úvodní dávka	Čtyři 75mg (300 mg) tobolky jednou denně
1. snížení dávky	Tři 75mg (225 mg) tobolky jednou denně

2. snížení dávky	Dvě 75mg (150 mg) tobolky jednou denně
------------------	--

Pokud je léčba enkorafenibem trvale ukončena, má se ukončit i léčba cetuximabem.
Pokud je léčba cetuximabem trvale ukončena, má se ukončit i léčba enkorafenibem.

Melanom a kolorektální karcinom

Úpravy dávkování v případě výskytu nežádoucích účinků jsou uvedeny níže a v tabulkách 3 a 4.

Pro nové primární kožní malignity: Není nutné upravovat dávku enkorafenibu.

Pro nové primární mimokožní malignity s pozitivní mutací RAS: Je třeba zvážit trvalé ukončení léčby enkorafenibem.

Tabulka 3: Doporučené úpravy dávkování enkorafenibu podávaného v kombinaci s binimetinibem nebo v kombinaci s cetuximabem pro vybrané nežádoucí účinky

Závažnost nežádoucích účinků ^a	Enkorafenib
<i>Kožní reakce</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Stupeň 2 	Má se pokračovat v léčbě enkorafenibem. Pokud se vyrážka během léčby zhorší nebo nezlepší do 2 týdnů, je třeba léčbu enkorafenibem přerušit až do dosažení stupně 0 nebo 1 a poté znovu zahájit léčbu stejnou dávkou.
<ul style="list-style-type: none"> • Stupeň 3 	Při prvním výskytu je třeba léčbu enkorafenibem přerušit až do zlepšení na stupeň 0 nebo 1 a znovu zahájit léčbu stejnou dávkou; při opakovaném výskytu nežádoucího účinku stupně 3 znovu zahájit léčbu sníženou dávkou.
<ul style="list-style-type: none"> • Stupeň 4 	Léčba enkorafenibem se má trvale ukončit.
<i>Syndrom palmoplantární erytrodysestezie (PPES)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Stupeň 2 	Má se pokračovat v léčbě enkorafenibem a mají být zavedena podpůrná opatření, jako je topická léčba. Pokud navzdory podpůrné terapii nedojde do 2 týdnů ke zlepšení, je třeba léčbu enkorafenibem přerušit až do zlepšení na stupeň 0 nebo 1 a poté znovu zahájit léčbu stejnou nebo sníženou dávkou.
<ul style="list-style-type: none"> • Stupeň 3 	Léčba enkorafenibem se má přerušit, mají být zavedena podpůrná opatření, jako je topická léčba a stav je zapotřebí jednou týdně přehodnotit. Po zlepšení na stupeň 0 nebo 1 je třeba znovu zahájit léčbu stejnou nebo sníženou dávkou enkorafenibu.
<i>Uveitida včetně iritidy a iridocyklitidy</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Stupeň 1-3 	V případě uveitidy stupně 1 nebo 2 nereagující na specifickou (např. topickou) oční léčbu nebo uveitidy stupně 3 je zapotřebí léčbu enkorafenibem přerušit a po 2 týdnech se má zopakovat oftalmologické vyšetření. Pokud se uveitida stupně 1 zlepšila na stupeň 0, má se znovu zahájit léčba stejnou dávkou. Pokud se uveitida stupně 2 nebo 3 zlepšila na stupeň 0 nebo 1, má se znovu zahájit léčba sníženou dávkou. Pokud nedojde ke zlepšení do 6 týdnů, je třeba opakovat oftalmologické kontroly a trvale ukončit léčbu enkorafenibem.
<ul style="list-style-type: none"> • Stupeň 4 	Léčbu enkorafenibem je zapotřebí trvale ukončit a pokračovat s oftalmologickými kontrolami.

Závažnost nežádoucích účinků^a	Enkorafenib
<i>Prodloužení QTc</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • QTcF > 500 ms a změna ≤ 60 ms od hodnot před léčbou 	<p>Léčba enkorafenibem se má přerušit (monitorování pacienta viz bod 4.4). Při QTcF ≤ 500 ms je možné znovu zahájit léčbu sníženou dávkou enkorafenibu.</p> <p>Při více než jednom výskytu se má léčba enkorafenibem přerušit.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • QTcF > 500 ms a zvýšení o > 60 ms od hodnot před léčbou 	<p>Léčba enkorafenibem se má trvale ukončit (monitorování pacienta viz bod 4.4).</p>
<i>Abnormální laboratorní výsledky jaterních funkcí</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Stupeň 2 (aspartátaminotransferáza (AST) nebo alaninaminotransferáza (ALT) >3x – ≤5x horní hranice normálních hodnot (ULN)) 	<p>Má se pokračovat v léčbě enkorafenibem. Pokud nedojde ke zlepšení do 4 týdnů, léčbu enkorafenibem je třeba přerušit až do zlepšení na stupeň 0 nebo 1 nebo na hodnoty před léčbou/ve výchozím bodě léčby, a poté znovu zahájit léčbu stejnou dávkou.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • První výskyt stupně 3 (AST nebo ALT >5x ULN a bilirubin v krvi >2x ULN) 	<p>Léčba enkorafenibem se má přerušit až na 4 týdny.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Při zlepšení na stupeň 0 nebo 1 nebo na výchozí hodnoty je třeba znovu zahájit léčbu sníženou dávkou. • Pokud nedojde ke zlepšení, je třeba léčbu enkorafenibem trvale ukončit.
<ul style="list-style-type: none"> • První výskyt stupně 4 (AST nebo ALT >20 ULN) 	<p>Léčba enkorafenibem se má přerušit až na 4 týdny.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Při zlepšení na stupeň 0 nebo 1 nebo na výchozí hodnoty je třeba znovu zahájit léčbu sníženou dávkou. • Pokud nedojde ke zlepšení, je třeba léčbu enkorafenibem trvale ukončit. <p>Nebo trvale ukončit léčbu enkorafenibem.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Rekurentní výskyt stupně 3 (AST nebo ALT >5x ULN a hladina bilirubinu v krvi >2 ULN) 	<p>Je třeba zvážit trvalé ukončení léčby enkorafenibem.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Rekurentní výskyt stupně 4 (AST nebo ALT >20 ULN) 	<p>Je třeba trvale ukončit léčbu enkorafenibem.</p>

^a National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) verze 4.03

Tabulka 4: Doporučené úpravy dávkování enkorafenibu podávaného v kombinaci s binimetinibem nebo v kombinaci s cetuximabem pro další nežádoucí účinky

Závažnost nežádoucího účinku	Enkorafenib
<ul style="list-style-type: none"> • Rekurentní nebo netolerovatelné nežádoucí účinky stupně 2 • První výskyt nežádoucích účinků stupně 3 	<p>Léčba enkorafenibem se má přerušit až na 4 týdny.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Při zlepšení na stupeň 0 nebo 1 nebo na výchozí hodnoty je třeba znovu zahájit léčbu sníženou dávkou. • Pokud nedojde ke zlepšení, je třeba léčbu enkorafenibem trvale ukončit.
<ul style="list-style-type: none"> • První výskyt jakéhokoli nežádoucího účinku stupně 4 	<p>Léčba enkorafenibem se má přerušit až na 4 týdny.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Při zlepšení na stupeň 0 nebo 1 nebo na výchozí hodnoty je třeba znovu zahájit léčbu sníženou dávkou. • Pokud nedojde ke zlepšení, je třeba léčbu enkorafenibem trvale ukončit. <p>Nebo trvale ukončit léčbu enkorafenibem.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Rekurentní nežádoucí účinky stupně 3 	Je třeba zvážit trvalé ukončení léčby enkorafenibem.
<ul style="list-style-type: none"> • Rekurentní nežádoucí účinky stupně 4 	Je třeba trvale ukončit léčbu enkorafenibem.

Délka léčby

V léčbě se má pokračovat, dokud z ní má pacient prospěch, nebo dokud se neobjeví nepříjemná toxicita.

Vynechání dávek

Jestliže dojde k vynechání dávky enkorafenibu, má pacient užít vynechanou dávku jenom v případě, že do další plánované dávky zbývá více než 12 hodin.

Zvracení

Při zvracení po podání enkorafenibu nemá pacient tuto dávku nahrazovat a má užít až další plánovanou dávku.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U pacientů ve věku 65 let a více let není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Pacienti se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater mohou mít zvýšenou expozici enkorafenibu (viz bod 5.2).

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A) se má k podávání enkorafenibu přistoupit s opatrností a dávka enkorafenibu má být 300 mg jednou denně.

U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B) nebo těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) nelze vydat žádné doporučení pro dávkování.

Porucha funkce ledvin

Na základě populační farmakokinetické analýzy (PK) není nutná úprava dávky u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Snížení dávky v tomto případě tudíž není možné stanovit. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin se má enkorafenib podávat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost enkorafenibu u dětí a dospívajících dosud nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Braftovi se podává perorálně. Tobolky se mají polykat vcelku a zapít vodou. Mohou se užívat s jídlem nebo bez jídla. Je třeba vyvarovat se současného užití enkorafenibu a grapefruitové šťávy (viz body 4.4 a 4.5).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Enkorafenib se má podávat v kombinaci s binimetinibem (u pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací V600 genu BRAF) nebo v kombinaci s cetuximabem (u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem s mutací V600E genu BRAF). Další údaje týkající se upozornění a opatření pro léčbu binimetinibem nebo cetuximabem viz bod 4.4 SmPC binimetinibu nebo cetuximabu.

Testování mutace BRAF

Před zahájením léčby enkorafenibem se musí validovaným testem potvrdit pozitivita mutace V600 genu BRAF u pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem nebo pozitivita mutace V600E genu BRAF u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem. Účinnost a bezpečnost enkorafenibu byla stanovena pouze u pacientů s melanomovými nádory exprimujícími mutace V600E a V600K genu BRAF nebo u kolorektálních nádorů exprimujících mutaci V600E genu BRAF. Enkorafenib se nemá používat u pacientů s maligním melanomem s divokým typem genu BRAF ani u pacientů s kolorektálním karcinomem s divokým typem genu BRAF.

Enkorafenib v kombinaci s binimetinibem u pacientů s progresí po BRAF inhibitoru

K dispozici jsou pouze omezené údaje týkající se pacientů užívajících kombinaci enkorafenibu a binimetinibu, u nichž došlo k progresi po dřívější léčbě inhibitorem BRAF podávaným v rámci léčby neresekovatelného nebo metastazujícího melanomu s mutací V600 v genu BRAF. Údaje ukazují, že u těchto pacientů byla účinnost kombinace nižší.

Enkorafenib v kombinaci s binimetinibem u pacientů s mozgovými metastázami

U pacientů s melanomem s mutací V600 v genu BRAF, který metastazoval do mozku, jsou k dispozici pouze omezené údaje týkající se účinnosti kombinace enkorafenibu a binimetinibu (viz bod 5.1).

Dysfunkce levé komory (LVD)

Při podávání enkorafenibu v kombinaci s binimetinibem byla hlášena LVD definovaná jako symptomatické nebo asymptomatické snížení ejekční frakce. Doporučuje se provést vyšetření ejekční frakce levé komory (LVEF) pomocí echokardiogramu nebo MUGA skenu před zahájením léčby enkorafenibem a binimetinibem, jeden měsíc po zahájení léčby a poté po dobu léčby přibližně v 3měsíčních intervalech nebo častěji, pokud je klinická indikace. Jestliže se během léčby objeví LVD, viz bod 4.2 SmPC binimetinibu.

Bezpečnost enkorafenibu v kombinaci s binimetinibem nebyla stanovena u pacientů, kteří měli výchozí LVEF pod 50 % nebo pod dolní hranici normálních hodnot. Proto je u těchto pacientů zapotřebí podávat binimetinib s opatrností, a v případě jakékoli symptomatické poruchy funkce levé komory, snížení LVEF na stupeň 3-4 nebo při absolutním snížení LVEF proti výchozím hodnotám o ≥ 10 %, má být léčba binimetinibem a enkorafenibem přerušena a LVEF se má kontrolovat každé 2 týdny, dokud se hodnoty neupraví.

Hemoragie

Při léčbě enkorafenibem může dojít k hemoragii včetně těžkých hemoragických příhod (viz bod 4.8). Riziko hemoragie může být vyšší při současné antikoagulační a antiagregační léčbě. Při výskytu hemoragických příhod stupně ≥ 3 je možné podle klinické indikace podávání přípravku přerušit nebo léčbu ukončit (viz tabulka 4 v bodě 4.2).

Oční toxicity

Při podávání enkorafenibu se mohou vyskytnout oční toxicity zahrnující uveitidu, iritidu a iridocyklitidu. U pacientů léčených kombinací enkorafenibu a binimetinibu byla rovněž hlášena RPED (viz bod 4.8).

U pacientů mají být při každé návštěvě vyšetřeny příznaky nové poruchy zraku nebo zhoršení zraku. Pokud jsou zjištěny příznaky nové poruchy zraku nebo zhoršení poruchy zraku, včetně zmenšení rozsahu centrálního vidění, rozmazaného vidění nebo ztráty vidění, doporučuje se neodkladně provést oftalmologické vyšetření.

Pokud se během léčby objeví uveitida včetně iritidy nebo iridocyklitidy, viz bod 4.2.

Pokud se během léčby u pacienta vyvine RPED nebo RVO, viz pokyny v bodě 4.2 SmPC binimetinibu.

Prodloužení QT

U pacientů léčených inhibitory BRAF bylo pozorováno prodloužení QT intervalu. Detailní studie, které by hodnotily enkorafenib z hlediska možného prodloužení QT intervalu, nebyly provedeny. Výsledky podávání enkorafenibu v monoterapii naznačují, že má potenciál mírně zvýšit tepovou frekvenci. Výsledky společného hodnocení kombinovaných studií enkorafenibu a binimetinibu v doporučených dávkách a ze studie enkorafenibu v monoterapii naznačují, že enkorafenib má potenciál mírně prodloužovat QTc interval (viz bod 5.1).

Nejsou k dispozici dostatečné údaje pro vyloučení klinicky významného prodloužení QT v závislosti na expozici.

Kvůli možnému riziku prodloužení QT se doporučuje upravit před zahájením léčby abnormální sérové koncentrace elektrolytů včetně magnesia a kalia a kontrolovat před zahájením léčby a během léčby rizikové faktory pro prodloužení QT (např. městnavé srdeční selhání, bradyarytmie).

Doporučuje se vyhodnotit elektrokardiogram (EKG) před zahájením léčby enkorafenibem, jeden měsíc po zahájení léčby a poté po dobu léčby přibližně v 3měsíčních intervalech nebo častěji, pokud je klinická indikace. Při výskytu prodloužení QTc je možné snížit dávku nebo přerušit či ukončit léčbu spolu s úpravou abnormálních koncentrací elektrolytů a kontrolou rizikových faktorů (viz bod 4.2).

Nové primární malignity

U pacientů léčených inhibitory BRAF byly pozorovány nové primární malignity v kožní i jiné než kožní lokalizaci, které se mohou vyskytnout při podávání enkorafenibu (viz bod 4.8).

Kožní malignity

U pacientů léčených inhibitory BRAF včetně enkorafenibu byl pozorován výskyt kožních malignit, jako je kožní spinocelulární karcinom (cuSCC) včetně keratoakantomů.

U pacientů léčených inhibitory BRAF včetně enkorafenibu byl pozorován výskyt nového primárního melanomu (viz bod 4.8).

Dermatologické vyšetření se má provést před zahájením léčby enkorafenibem, každé 2 měsíce po dobu léčby a až 6 měsíců po ukončení léčby. Suspektní kožní léze mají být řešeny dermatologickou excízi a dermatopatologicky vyšetřeny. Pacienty je třeba poučit, aby okamžitě informovali lékaře, pokud se objeví nové kožní léze. Léčba enkorafenibem má pokračovat bez jakékoliv úpravy dávky.

Mimokožní malignity

Na základě svého mechanismu účinku může enkorafenib podporovat vznik malignit spojených s aktivací RAS, a to buď mutací, nebo jiným mechanismem. Pacienti léčení enkorafenibem mají

podstupovat vyšetření hlavy a krku, hrudníku/břicha počítačovou tomografií (CT sken), anální a pánevní vyšetření (u žen) a vyšetření krevního obrazu před zahájením léčby, během léčby a na konci léčby, dle klinického posouzení. Pokud se u pacientů vyvinou mimokožní malignity s RAS pozitivní mutací, je nutné zvážit trvalé ukončení léčby enkorafenibem. U pacientů s dřívějším výskytem nádoru spojeného s mutací RAS nebo s tímto nádorem v současnosti je zapotřebí před podáním enkorafenibu pečlivě zvážit přínosy a rizika.

Abnormální laboratorní výsledky jaterních testů

U enkorafenibu bylo pozorováno abnormální zvýšení jaterních laboratorních hodnot včetně AST a ALT (viz bod 4.8). Před zahájením léčby enkorafenibem se mají zkontrolovat jaterní testy a mají být monitorovány alespoň jednou měsíčně po dobu prvních 6 měsíců léčby, poté dle klinické indikace. V případě abnormálních jaterních testů je možné snížit dávku nebo přerušit či ukončit léčbu (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Vzhledem k tomu, že enkorafenib je primárně metabolizován a eliminován v játrech, mohou mít pacienti s lehkou až těžkou poruchou funkce jater zvýšenou expozici enkorafenibu překračující rozsah variability expozice mezi subjekty (viz bod 5.2).

Z důvodu nedostupnosti klinických dat se enkorafenib nedoporučuje u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater.

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater se má s opatrností podávat dávka 300 mg enkorafenibu jednou denně (viz bod 4.2).

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater se doporučuje pečlivě kontrolovat projevy toxicity enkorafenibu formou klinického vyšetření, monitorování jaterních testů a EKG, které se mají během léčby kontrolovat dle klinického uvážení.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici žádné údaje (viz body 4.2 a 5.2).

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin má být enkorafenib podáván s opatrností. U enkorafenibu v monoterapii nebo v kombinaci s binimetinibem nebo cetuximabem bylo hlášeno zvýšení kreatininu. Pozorované případy selhání ledvin včetně akutního poškození ledvin a poruchy funkce ledvin byly obecně spojeny se zvracením a dehydratací. Další přispívající faktory zahrnovaly diabetes a hypertenzi. Hladina kreatininu v krvi má být monitorována dle klinické indikace a při zvýšení kreatininu je třeba upravit dávkování nebo přerušit léčbu (viz tabulka 4, bod 4.2). Během léčby je třeba u pacientů zajistit dostatečný příjem tekutin.

Účinky jiných léčivých přípravků na enkorafenib

Během léčby enkorafenibem je zapotřebí vyvarovat se současného podávání silných inhibitorů CYP3A. Pokud je souběžné podávání silných inhibitorů CYP3A nezbytné, má se pečlivě monitorovat bezpečnost pacientů (viz bod 4.5).

Při současném podávání středně silných inhibitorů CYP3A s enkorafenibem je třeba postupovat s opatrností.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky jiných léčivých přípravků na enkorafenib

Enkorafenib je primárně metabolizován CYP3A4.

Inhibitory CYP3A4

Podávání středně silných (diltiazem) a silných (posakonazol) inhibitorů CYP3A4 spolu s jednorázovou dávkou enkorafenibu zdravým dobrovolníkům se projevilo 2násobným (diltiazem) a 3násobným (posakonazol) zvýšením plochy pod křivkou plazmatických koncentrací v čase (AUC)

a maximální koncentrace (C_{max}) enkorafenibu byla o 44,6 % vyšší u diltiazemu a o 68,3 % vyšší u posakonazolu. Modelové předpovědi naznačují, že po opakovaném podání by mohl být vliv posakonazolu podobný u AUC (3násobné zvýšení) a mírně vyšší u C_{max} (2,7násobné zvýšení). U ketokonazolu lze podle modelové předpovědi očekávat přibližně 5násobné zvýšení AUC enkorafenibu a 3 až 4násobné zvýšení C_{max} enkorafenibu po podání 450 mg resp. 300 mg enkorafenibu jednou denně.

Z tohoto důvodu je třeba vyvarovat se současného podávání enkorafenibu se silnými inhibitory CYP3A4 (kvůli zvýšení expozice enkorafenibu a možnému zvýšení toxicity viz bod 5.2). Příklady silných inhibitorů CYP3A4 zahrnují například ritonavir, itraconazol, klarithromycin, telithromycin, posakonazol a grapefruitovou šťávu. Pokud se současnému podávání silných inhibitorů CYP3A4 nelze vyhnout, má se pečlivě monitorovat bezpečnost pacientů.

Středně silné inhibitory CYP3A4 mají být podávány s opatrností. Středně silnými inhibitory jsou například amiodaron, erythromycin, flukonazol, diltiazem, amprenavir a imatinib. Při současném podávání enkorafenibu a středně silných inhibitorů CYP3A4 je zapotřebí pečlivě monitorovat bezpečnost pacientů.

Induktory CYP3A4

Současné podávání enkorafenibu a silných induktorů CYP3A4 nebylo v klinické studii hodnoceno; snížení expozice enkorafenibu je však pravděpodobné a může vést ke snížené účinnosti enkorafenibu. Silnými induktory CYP3A4 jsou například karbamazepin, rifampicin, fenytoin a třezalka tečkovaná. Má se zvážit podání alternativních látek, které nevykazují žádnou nebo vykazují středně silnou indukci CYP3A4.

Účinky enkorafenibu na jiné léčivé přípravky

Substráty CYP

Enkorafenib je silným induktorem CYP3A4. Současná léčba látkami, které jsou substráty CYP3A4 (např. hormonální kontraceptiva) může vést ke ztrátě jejich účinnosti. Pokud se nelze vyhnout současnému podávání substrátů CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem, upravte dávku těchto substrátů v souladu s jejich schválenými SmPC.

Enkorafenib je inhibitorem UGT1A1. Současně podávané látky, které jsou substráty UGT1A1 (např. raltegravir, atorvastatin, dolutegravir), mohou mít zvýšenou expozici, a tudíž je zapotřebí podávat je s opatrností.

Účinky enkorafenibu na binimetinib

Přestože je enkorafenib poměrně silným reverzibilním inhibitorem UGT1A1, nebyly klinicky pozorovány žádné rozdíly v expozici, pokud byl binimetinib podáván současně s enkorafenibem.

Substráty transportních proteinů

In vivo je enkorafenib inhibitorem OATP1B1, OATP1B3 a/nebo BCRP. Souběžné podávání enkorafenibu se substráty OATP1B1, OATP1B3 nebo BCRP (jako je například rosuvastatin, atorvastatin, methotrexát) může způsobit zvýšení koncentrací (viz bod 5.2).

In vitro má enkorafenib potenciál inhibovat množství jiných transportérů. Látky, které jsou substráty renálních transportérů OAT1, OAT3, OCT2 (jako je furosemid, penicilin) nebo látky, které jsou substráty transportních proteinů OCT1 v játrech (jako je bosentan) nebo substráty P-gp (jako je posakonazol) mohou také mít zvýšenou expozici.

Proto mají být tyto látky, substráty transportních proteinů, souběžně podávány s opatrností.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u žen

Ženy ve fertilním věku musí během léčby enkorafenibem a alespoň jeden měsíc po poslední dávce enkorafenibu používat účinnou antikoncepci. Enkorafenib může snížit účinnost hormonální antikoncepce (viz bod 4.5). Proto se ženám užívajícím hormonální antikoncepci doporučuje používat

ještě další nebo alternativní metodu, jako je bariérová metoda (např. kondom), během léčby enkorafenibem a alespoň 1 měsíc po poslední dávce enkorafenibu.

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o používání enkorafenibu u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Enkorafenib se nedoporučuje během těhotenství ani u žen schopných otěhotnět, jestliže nepoužívají antikoncepci. Pokud je enkorafenib užíván během těhotenství, nebo pokud pacientka otěhotní během léčby enkorafenibem, je třeba ji informovat o potenciálním riziku pro plod.

Kojení

Není známo, zda se enkorafenib nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. S přihlédnutím k přínosům kojení pro dítě a k přínosům léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda ukončit kojení nebo ukončit léčbu enkorafenibem.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se účinku enkorafenibu na fertilitu u člověka. Na základě údajů u zvířat může mít enkorafenib vliv na fertilitu u mužů ve smyslu ovlivnění reprodukčního potenciálu (viz bod 5.3). Klinický význam tohoto zjištění není znám; muži mají být informováni o možném riziku poruchy spermatogeneze.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Enkorafenib má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. V klinických studiích byly u některých pacientů léčených enkorafenibem hlášeny poruchy zraku. Pacienty je třeba poučit, aby neřídili nebo neobsluhovali stroje, pokud zaznamenají poruchy zraku nebo jakýkoli jiný nežádoucí účinek, který může ovlivnit jejich schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (viz body 4.4 a 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost enkorafenibu (450 mg perorálně jednou denně) v kombinaci s binimetinibem (45 mg perorálně dvakrát denně) byla hodnocena u 274 pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací BRAF V600 (nadále v textu uváděno jako sloučená populace Combo 450), kteří byli zařazeni do dvou studií fáze II (CMEK162X2110 a CLG818X2109) a jedné studie fáze III (CMEK162B2301, část 1).

U pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem (n = 274) léčených enkorafenibem v kombinaci s binimetinibem se při doporučeném dávkování nejčastěji (≥ 25 %) vyskytovaly následující nežádoucí účinky: únava, nauzea, průjem, zvracení, odchlípení sítnice, bolest břicha, artralgie, zvýšená hladina CK v krvi a myalgie.

Bezpečnost enkorafenibu (300 mg perorálně jednou denně) v kombinaci s binimetinibem (45 mg perorálně dvakrát denně) byla hodnocena u 257 pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací BRAF V600 (nadále v textu uváděno jako populace Combo 300), kteří byli zařazeni do studie fáze III (CMEK162B2301, část 2). U pacientů léčených enkorafenibem v dávce 300 mg spolu s binimetinibem se nejčastěji (≥ 25 %) vyskytovaly následující nežádoucí účinky: únava, nauzea a průjem.

Bezpečnostní profil enkorafenibu v monoterapii (300 mg perorálně jednou denně) byl stanoven u skupiny zahrnující 217 pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací BRAF V600 (nadále v textu uváděno jako sloučená populace enkorafenib 300). Nejčastější nežádoucí

účinky (≥ 25 %) hlášené u enkorafenibu 300 byly: hyperkeratóza, alopecie, PPES, únava, vyrážka, artralgie, suchá kůže, nauzea, myalgie, bolest hlavy, zvracení a pruritus.

Bezpečnost enkorafenibu (300 mg perorálně jednou denně) v kombinaci s cetuximabem (dávkování podle jeho SmPC) byla hodnocena u 216 pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem s mutací BRAF V600E v rámci fáze III studie ARRAY-818-302. Nejčastější nežádoucí účinky (≥ 25 %) hlášené v této populaci zahrnovaly: únavu, nauzeu, průjem, akneiformní dermatitidu, bolest břicha, artralgie/muskuloskeletální bolest, snížení chuti k jídlu, vyrážku a zvracení.

Četnost všech ukončení léčby v důsledku výskytu jakýchkoli nežádoucích účinků byla 1,9 % u pacientů léčených enkorafenibem 300 mg v kombinaci s cetuximabem.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA a kategorie frekvence výskytu jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 5: Nežádoucí účinky

Frekvence	Enkorafenib 300 mg v monoterapii (n = 217)	Enkorafenib 450 mg v kombinaci s binimetinibem (n = 274)	Enkorafenib 300 mg v kombinaci s cetuximabem (n = 216)
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené			
Velmi časté	Kožní papilom* Melanocytární névus		Melanocytární névus
Časté	cuSCC ^a Nový primární melanom*	cuSCC ^a Bazocelulární karcinom* Kožní papilom*	cuSCC ^a Kožní papilom* Nový primární melanom*
Méně časté	Bazocelulární karcinom		Bazocelulární karcinom
Poruchy krve a lymfatického systému			
Velmi časté		Anemie	
Poruchy imunitního systému			
Časté	Hypersenzitivita ^b	Hypersenzitivita ^b	Hypersenzitivita ^b
Poruchy metabolismu a výživy			
Velmi časté	Snížení chuti k jídlu		Snížení chuti k jídlu
Psychiatrické poruchy			
Velmi časté	Insomnie		Insomnie
Poruchy nervového systému			
Velmi časté	Bolest hlavy* Periferní neuropatie* Dysgeuzie*	Periferní neuropatie* Závratě* Bolest hlavy*	Periferní neuropatie* Bolest hlavy*
Časté	Faciální paréza ^c	Dysgeuzie*	Závratě** Dysgeuzie*
Méně časté		Faciální paréza ^c	
Poruchy oka			
Velmi časté		Poruchy vidění* RPED*	
Časté		Uveitida*	
Méně časté	Uveitida*		
Srdeční poruchy			
Časté	Supraventrikulární tachykardie ^d	LVD ^h	Supraventrikulární tachykardie ^d

Cévní poruchy			
Velmi časté		Hemoragie ⁱ Hypertenze *	Hemoragie ⁱ
Časté		VTE ^j	
Gastrointestinální poruchy			
Velmi časté	Nauzea Zvracení* Zácpa	Nauzea Zvracení* Zácpa Bolest břicha* Průjem*	Nauzea Zvracení Zácpa Bolest břicha* Průjem*
Časté		Kolitida ^k	
Méně časté	Pankreatitida*	Pankreatitida*	Pankreatitida*
Poruchy kůže a podkožní tkáň			
Velmi časté	PPES Hyperkeratóza* Vyrážka* Suchá kůže* Pruritus* Alopecie* Erytém ^e Hyperpigmentace kůže*	Hyperkeratóza* Vyrážka* Suchá kůže* Pruritus* Alopecie*	Akneiformní dermatitida* Vyrážka* Suchá kůže* Pruritus*
Časté	Akneiformní dermatitida* Exfoliace kůže ^f Fotosenzitivita*	Akneiformní dermatitida* PPES Erytém* Panikulitida* Fotosenzitivita*	Hyperpigmentace kůže PPES Hyperkeratóza* Alopecie Erytém ^e
Méně časté			Exfoliace kůže ^f
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň			
Velmi časté	Artralgie* Myalgie ^g Bolest končetin Bolest zad	Artralgie* Poruchy svalů/myalgie ^l Bolest končetin Bolest zad	Artralgie/muskulo- skeletální bolest* Myopatie/svalová porucha* Bolest končetin Bolest zad
Časté	Artritida*		
Méně časté		Rhabdomyolýza	
Poruchy ledvin a močových cest			
Časté	Selhání ledvin*	Selhání ledvin*	Selhání ledvin*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			
Velmi časté	Únava* Pyrexie*	Únava* Pyrexie* Periferní edém ^m	Únava* Pyrexie*

Vyšetření			
Velmi časté	Zvýšení gamaglutamyltransferázy (GGT)*	Zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi Zvýšení gamaglutamyltransferázy (GGT)* Zvýšení aminotransferáz*	
Časté	Zvýšení aminotransferáz* Zvýšení kreatininu v krvi* Zvýšení lipázy	Zvýšení alkalické fosfatázy v krvi Zvýšení kreatininu v krvi* Zvýšení amylázy Zvýšení lipázy	Zvýšení kreatininu v krvi* Zvýšení aminotransferáz*
Méně časté	Zvýšení amylázy		Zvýšení amylázy Zvýšení lipázy

*složené termíny, které zahrnují více než jeden preferovaný termín

^a zahrnuje mimo jiné také keratoakantom a spinocelulární karcinom

^b zahrnuje mimo jiné také angioedém, lékovou hypersenzitivitu, hypersenzitivní vaskulitidu, kopřivku a anafylaktickou reakci

^c zahrnuje poruchu lícního nervu, faciální paralýzu, faciální parézu

^d zahrnuje mimo jiné také extrasystoly a sinusovou tachykardii

^e zahrnuje erytém, generalizovaný erytém, plantární erytém

^f zahrnuje exfoliativní dermatitidu, exfoliace kůže, exfoliativní vyrážku

^g zahrnuje myalgii, únavu svalů, poškození svalů, svalové spasmy, svalovou slabost

^h zahrnuje dysfunkci levé komory, sníženou ejekční frakci, srdeční selhání a abnormální ejekční frakci

ⁱ zahrnuje hemoragii v různých lokalizacích včetně mozkové

^j zahrnuje mimo jiné také plicní embolii, hlubokou žilní trombózu, embolii, tromboflebitidu, superficiální tromboflebitidu a trombózu

^k zahrnuje kolitidu, ulcerózní kolitidu, enterokolitidu a proktitidu

^l zahrnuje myalgii, svalovou slabost, svalové spasmy, poškození svalů, myopatii, myositidu

^m zahrnuje mimo jiné také retenci tekutin, periferní edém a lokalizovaný edém

Při podávání enkorafenibu v dávce 300 mg jednou denně v kombinaci s binimetinibem v dávce 45 mg dvakrát denně (Combo 300) ve studii CMEK162B2301, část 2, byla frekvence výskytu nižší než ve sloučené populaci Combo 450 u následujících nežádoucích účinků: anemie, periferní neuropatie, hemoragie, hypertenze, pruritus (časté); a kolitida, zvýšení hladiny amylázy a zvýšení lipázy (méně časté).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Kožní malignity

Kožní spinocelulární karcinom

Melanom

Ve sloučené populaci Combo 450 byl u 3,3 % pacientů (9/274) pozorován cuSCC včetně keratoakantomů. Medián doby do prvního výskytu nežádoucí příhody cuSCC (jakéhokoli stupně) byl 6,5 měsíce (rozsah 1,0 až 22,8 měsíce).

Ve sloučené populaci enkorafenib 300 byl cuSCC hlášen u 7,4 % (16/217) pacientů. U pacientů ve studii fáze III (CMEK162B2301), u nichž se rozvinul cuSCC, byl medián doby do prvního výskytu cuSCC (všech stupňů) 2,3 měsíce (rozsah 0,3 až 12,0 měsíců).

Kolorektální karcinom

U pacientů léčených enkorafenibem 300 mg v kombinaci s cetuximabem byl pozorován cuSCC včetně keratoakantomu u 1,4 % (3/216) pacientů. Doba do prvního výskytu cuSCC (jakéhokoli stupně) byla u těchto 3 pacientů 0,5; 0,6 a 3,6 měsíce.

Nový primární melanom

Melanom

Ve sloučené populaci enkorafenib 300 se nové primární melanomy vyskytly u 4,1 % pacientů (9/217), přičemž stupeň 1 byl hlášen u 1,4 % (3/217) pacientů, stupeň 2 u 2,1 % (4/217) pacientů, stupeň 3 u 0,5 % (1/217) pacientů a stupeň 4 u 0,5 % (1/217) pacientů.

Kolorektální karcinom

U pacientů léčených enkorafenibem 300 mg v kombinaci s cetuximabem se nové primární melanomy vyskytly u 1,9 % (4/216) pacientů, přičemž stupeň 2 byl hlášen u 0,9 % (2/216) pacientů a stupeň 3 u 0,9 % (2/216) pacientů.

Oční účinky

Melanom

Ve sloučené populaci Combo 450 byla hlášena uveitida u 4,4 % (12/274) pacientů, a to stupeň 1 u 0,4 % (1/274) pacientů, stupeň 2 u 3,6 % (10/274) pacientů a stupeň 3 u 0,4 % (1/274) pacientů. Poruchy zraku zahrnující rozmazané vidění a snížení zrakové ostrosti se vyskytly u 21,5 % (59/274) pacientů. Uveitida a poruchy zraku byly obecně reverzibilní. Výskyt RPED byl zaznamenán u 29,6 % (81/274) pacientů, přičemž většinou šlo o stupeň 1-2; stupeň 3 byl zaznamenán u 1,8 % (5/274) pacientů.

Ve studii CMEK162B2301-část 2 byl výskyt RPED ve skupině Combo 300 pozorován u 12,5 % (32/257) pacientů; u 0,4 % pacientů (1/257) byl RPED stupně 4.

Dysfunkce levé komory

Při podávání enkorafenibu v kombinaci s binimetinibem pacientům s melanomem byla hlášena LVD (viz bod 4.8 SmPC binimetinibu).

Hemoragie

Melanom

Hemoragické účinky byly pozorovány u 17,9 % (49/274) pacientů ve sloučené populaci Combo 450. Většina těchto nežádoucích účinků byla stupně 1 nebo 2 (14,6 %); 3,3 % byly stupně 3-4. U několika pacientů bylo zapotřebí dávku snížit nebo přerušit léčbu (0,7 %, tj. 2/274). Hemoragické účinky byly důvodem pro ukončení léčby u 1,1 % (3/274) pacientů. Nejčastějšími hemoragickými účinky byly hematurie u 3,3 % (9/274) pacientů, rektální hemoragie u 2,9 % (8/274) pacientů a hematochezie u 2,9 % (8/274) pacientů. U jednoho pacienta došlo k fatálnímu krvácení z peptického vředu spolu se souběžným multiorgánovým selháním, které bylo příčinou úmrtí. Krvácení do mozku bylo hlášeno u 1,5 % (4/274) pacientů, s fatálním průběhem u 3 pacientů. Ke všem uvedeným účinkům došlo v souvislosti s výskytem nových metastáz v mozku nebo s jejich progresí.

Ve studii CMEK162B2301-část 2 byl výskyt hemoragie ve skupině Combo 300 pozorován u 6,6 % (17/257) pacientů; u 1,6 % pacientů (4/257) byla hemoragie stupně 3 až 4.

Kolorektální karcinom

Hemoragické příhody byly pozorovány u 21,3 % (46/216) pacientů léčených enkorafenibem 300 mg v kombinaci s cetuximabem; u 1,4 % (3/216) pacientů šlo o stupeň 3 a bylo hlášeno jedno úmrtí. Přerušování léčby nebo snížení dávky bylo zapotřebí u 1,9 % (4/216) pacientů. U jednoho pacienta (0,5 %) byly hemoragické příhody příčinou ukončení léčby. Nejčastější hemoragické příhody zahrnovaly epistaxi u 6,9 % (15/216) pacientů, hematochezii u 2,8 % (6/216) pacientů, rektální hemoragii u 2,8 % (6/216) pacientů a hematurii u 2,8 % (6/216) pacientů.

Hypertenze

Při podávání enkorafenibu v kombinaci s binimetinibem pacientům s melanomem byla hlášena hypertenze (viz bod 4.8 SmPC binimetinibu).

Venózní tromboembolismus

Při podávání enkorafenibu v kombinaci s binimetinibem pacientům s melanomem byl hlášen VTE (viz bod 4.8 SmPC binimetinibu).

Pankreatitida

Melanom

Ve sloučené populaci Combo 450 bylo hlášeno většinou asymptomatické zvýšení pankreatických enzymů. Zvýšení amylázy bylo hlášeno u 3,3 % (9/274) pacientů a zvýšení lipázy u 5,1 % (14/274) pacientů. Pankreatitida byla zjištěna u 0,7 % (2/274) pacientů. U obou těchto pacientů šlo o nežádoucí účinek stupně 3. Pankreatitida vedla k přerušení léčby u 1/274 (0,4 %) pacientů.

Kolorektální karcinom

V populaci léčené enkorafenibem 300 mg v kombinaci s cetuximabem byla u 1 pacienta (0,5 %) hlášena pankreatitida stupně 3 se zvýšením lipázy a amylázy, což vedlo k přerušení léčby.

Dermatologické účinky

Vyrážka

Melanom

Ve sloučené populaci Combo 450 se vyrážka vyskytla u 19,7 % (54/274) pacientů. Většinou měla lehký průběh, stupeň 3 nebo 4 byl hlášen u 0,7 % (2/274) pacientů. K ukončení léčby z důvodu vyrážky došlo u 1/274 pacientů (0,4 %) a k přerušení léčby nebo k úpravě dávky došlo u 1,1 % (3/274) pacientů.

Ve sloučené populaci enkorafenib 300 byla vyrážka hlášena u 43,3 % (94/217) pacientů. Většinou měla lehký průběh, stupeň 3 nebo 4 byl hlášen u 4,6 % (10/217) pacientů. K ukončení léčby z důvodu vyrážky došlo u 1/217 pacientů (0,5 %) a k přerušení léčby nebo k úpravě dávky došlo u 7,4 % (16/217) pacientů.

Kolorektální karcinom

U pacientů léčených enkorafenibem 300 mg v kombinaci s cetuximabem byla vyrážka hlášena u 30,6 % (66/216) pacientů. Ve většině případů měla lehký průběh, stupeň 3 byl hlášen u 0,5 % pacientů (1/216). K přerušení léčby z důvodu vyrážky došlo u 0,5 % pacientů (1/216).

Syndrom palmoplantární erytrodysestezie (PPES)

Melanom

PPES byl hlášen u 6,2 % (17/274) pacientů ve sloučené populaci Combo 450. Všechny nežádoucí účinky PPES byly buď stupně 1 (3,3 %) nebo stupně 2 (2,9 %). K přerušení léčby nebo k úpravě dávky došlo u 1,1 % (3/274) pacientů.

Ve skupině Combo 300 v části 2 pivotní studie byl PPES pozorován u 3,9 % (10/257) pacientů; u 0,4 % pacientů (1/257) byl hlášen stupeň 3.

Ve sloučené populaci enkorafenib 300 byl PPES hlášen u 51,6 % (112/217) pacientů. Průběh byl většinou lehký až středně těžký: stupeň 1 u 12,4 % (27/217) pacientů, stupeň 2 u 26,7 % (58/217) a stupeň 3 u 12,4 % (27/217) pacientů. K ukončení léčby z důvodu PPES došlo u 4,1 % (9/217) pacientů a k přerušení léčby nebo k úpravě dávky došlo u 23,0 % (50/217) pacientů.

Kolorektální karcinom

V populaci léčené enkorafenibem 300 mg v kombinaci s cetuximabem byl PPES hlášen u 5,1 % (11/216) pacientů. Většina nežádoucích účinků PPES byla stupně 1 a vyskytla se u 3,7 % (8/216) pacientů. Účinky stupně 2 byly hlášeny u 0,9 % (2/216) pacientů, a stupeň 3 u 0,5 % (1/216) pacientů. Nebylo zapotřebí přerušovat léčbu, upravovat dávku ani ukončovat léčbu.

Akneiformní dermatitida

Melanom

Při podávání enkorafenibu spolu s binimetinibem byla hlášena akneiformní dermatitida (viz bod 4.8 SmPC binimetinibu).

Kolorektální karcinom

U pacientů léčených enkorafenibem 300 mg v kombinaci s cetuximabem se vyskytla akneiformní dermatitida u 33,3 % (72/216) pacientů a byla většinou stupně 1 (25,5 % (55/216) pacientů) nebo stupně 2 (6,9 % (15/216) pacientů). Snížení dávky nebo přerušeni léčby bylo hlášeno u 2,3 % (5/216) pacientů. Nebylo hlášeno žádné ukončení léčby. Akneiformní dermatitida byla obecně reverzibilní.

Fotosenzitivita

Melanom

Ve sloučené populaci Combo 450 byla pozorována fotosenzitivita u 4,0 % (11/274) pacientů. Většina těchto nežádoucích účinků byla stupně 1 až 2, stupeň 3 byl hlášen u 0,4 % (1/274) pacientů, přičemž v žádném případě nedošlo k ukončení léčby. K přerušeni léčby nebo úpravě dávky došlo u 0,4 % (1/274) pacientů.

Ve sloučené populaci enkorafenib 300 byla fotosenzitivita pozorována u 4,1 % (9/217) pacientů. Všechny nežádoucí účinky byly stupně 1-2. V žádném z těchto případů nebylo zapotřebí ukončit léčbu, přerušit léčbu ani upravovat dávku.

Faciální paréza

Melanom

Ve sloučené populaci Combo 450 se faciální paréza vyskytla u 0,7 % (2/274) pacientů včetně stupně 3 u 0,4 % (1/274) pacientů. Nežádoucí účinky byly reverzibilní a nevedly k ukončení léčby. K přerušeni léčby nebo úpravě dávky došlo u 0,4 % (1/274) pacientů.

Ve sloučené populaci enkorafenib 300 byla faciální paréza pozorována u 7,4 % (16/217) pacientů. Většina nežádoucích účinků byla lehká až středně těžká: stupeň 1 u 2,3 % (5/217) pacientů, stupeň 2 u 3,7 % (8/217) pacientů a stupeň 3 u 1,4 % (3/217) pacientů. Medián doby do prvního výskytu faciální parézy byl 0,3 měsíce (rozsah 0,1 až 12,1 měsíce). Faciální paréza byla obecně reverzibilní a u 0,9 % (2/217) pacientů vedla k ukončení léčby. Přerušeni léčby nebo úprava dávky bylo hlášeno u 3,7 % (8/217) pacientů a k symptomatické léčbě zahrnující kortikosteroidy bylo přistoupeno u 5,1 % (11/217) pacientů.

Zvýšení CK a rhabdomyolýza

Při podávání enkorafenibu spolu s binimetinibem pacientům s melanomem bylo hlášeno zvýšení CK a rhabdomyolýza (viz bod 4.8 SmPC binimetinibu).

Porucha funkce ledvin

Melanom

Ve sloučené populaci Combo 450 bylo zaznamenáno lehké, většinou asymptomatické, zvýšení kreatininu stupně 1 u 6,2 % (17/274) pacientů. Incidence zvýšení kreatininu stupně 3 nebo 4 byla 0,7 % (2/274). Selhání ledvin včetně akutního poškození ledvin a poruchy funkce ledvin bylo hlášeno u 3,3 % (9/274) pacientů léčených enkorafenibem a binimetinibem; u 2,2 % (6/274) pacientů šlo o stupeň 3 nebo 4. Po přerušeni léčby, rehydrataci a dalších obecných podpůrných opatřeních bylo selhání ledvin reverzibilní.

Kolorektální karcinom

U pacientů léčených enkorafenibem 300 mg v kombinaci s cetuximabem bylo hlášeno zvýšení kreatininu v krvi u 2,8 % (6/216) pacientů. Všechny nežádoucí účinky byly lehké, pouze v jednom případě byl účinek stupně 4. Případy selhání ledvin byly stupně 3 nebo 4 a byly hlášeny jako akutní poškození ledvin u 1,9 % (4/216) pacientů a selhání ledvin u 0,5 % (1/216) pacientů.

Abnormální laboratorní výsledky jaterních testů

Melanom

Ve sloučené populaci Combo 450 byly hlášeny abnormální laboratorní výsledky testů jaterních funkcí s incidencemi:

- zvýšení aminotransferáz: 15,7 % (43/274) celkem, z toho stupeň 3-4: 4,5 % (15/274)
- zvýšení GGT: 14,6 % (40/274) celkem, z toho stupeň 3-4: 8,4 % (23/274)

Ve studii CMEK162B2301-část 2 byla incidence abnormálních výsledků jaterních testů ve skupině Combo 300 následující:

- zvýšení aminotransferáz: 13,2 % (34/257) celkem, z toho stupeň 3-4: 5,4 % (14/257)
- zvýšení GGT: 14,0 % (36/257) celkem, z toho stupeň 3-4: 4,7 % (12/257)

Kolorektální karcinom

Incidence zvýšení aminotransferáz u pacientů léčených enkorafenibem 300 mg v kombinaci s cetuximabem byla 8,8 % (19/216) pacientů, z toho stupeň 3 se vyskytl u 1,4 % (3/216) pacientů.

Gastrointestinální poruchy

Melanom

Ve sloučené populaci Combo 450 byl pozorován průjem u 38 % (104/274) pacientů, z toho u 3,3 % (9/274) pacientů byl stupně 3 až 4. K ukončení léčby z důvodu průjmu došlo u 0,4 % pacientů a k přerušení léčby nebo k úpravě dávky u 4,4 % pacientů.

Zácpa se vyskytla u 24,1 % (66/274) pacientů a byla stupně 1 nebo 2. Bolest břicha byla hlášena u 27,4 % (75/274) pacientů a u 2,6 % (7/274) pacientů byla stupně 3. Nauzea se vyskytla u 41,6 % (114/274) pacientů, přičemž stupeň 3 nebo 4 byl pozorován u 2,6 % (7/274) pacientů. Zvracení se vyskytlo u 28,1 % (77/274) pacientů, přičemž stupeň 3 nebo 4 byl hlášen u 2,2 % (6/274) pacientů.

Ve studii CMEK162B2301-část 2 byla ve skupině Combo 300 pozorována nauzea u 27,2 % (70/257) pacientů; u 1,6 % pacientů (4/257) byla stupně 3. Zvracení se vyskytlo u 15,2 % (39/257) pacientů, z toho stupeň 3 byl hlášen u 0,4 % (1/257) pacientů. Průjem se vyskytl u 28,4 % (73/257) pacientů, z toho stupeň 3 byl hlášen u 1,6 % (4/257) pacientů.

Kolorektální karcinom

U pacientů léčených enkorafenibem 300 mg v kombinaci s cetuximabem byl pozorován průjem u 38,4 % (83/216) pacientů, z toho stupeň 3 byl hlášen u 2,8 % (6/216) pacientů. Průjem byl příčinou ukončení léčby u 0,5 % (1/216) pacientů, a k přerušení léčby nebo ke změně dávky došlo u 3,7 % (8/216) pacientů.

Bolest břicha byla hlášena u 36,6 % (79/216) pacientů, přičemž byla stupně 3 u 5,1 % (11/216) pacientů. Nauzea se vyskytla u 38,0 % (82/216) pacientů, přičemž stupeň 3 byl pozorován u 0,5 % (1/216) pacientů. Zvracení se vyskytlo u 27,3 % (59/216) pacientů, přičemž stupeň 3 byl hlášen u 1,4 % (3/216) pacientů. Zácpa se vyskytla u 18,1 % (39/216) pacientů a byla stupně 1 nebo 2.

Gastrointestinální poruchy byly obvykle standardně léčeny.

Anemie

Melanom

Ve sloučené populaci Combo 450 byla hlášena anemie u 19,7 % (54/274) pacientů; 4,7 % (13/274) pacientů mělo anemii stupně 3 nebo 4. U žádného pacienta nebylo nutné kvůli anemii ukončit léčbu, u 1,5 % (4/274) pacientů bylo třeba léčbu přerušit nebo upravit dávku.

Ve studii CMEK162B2301-část 2 byla ve skupině Combo 300 pozorována anemie u 9,7 % (25/257) pacientů; u 2,7 % pacientů (7/257) byla stupně 3-4.

Bolest hlavy

Melanom

Ve sloučené populaci Combo 450 byla hlášena bolest hlavy u 21,5 % (59/274) pacientů; 1,5 % (4/274) pacientů byla bolest hlavy stupně 3.

Ve studii CMEK162B2301-část 2 byla ve skupině Combo 300 hlášena bolest hlavy u 12,1 % (31/257) pacientů; u 0,4 % pacientů (1/257) byla stupně 3.

Kolorektální karcinom

U pacientů léčených enkorafenibem 300 mg v kombinaci s cetuximabem se vyskytla bolest hlavy u 20,4 % (44/216) pacientů a byla stupně 1 nebo 2.

Únava

Melanom

Ve sloučené populaci Combo 450 byla hlášena únava u 43,8 % (120/274) pacientů; u 2,9 % (8/274) pacientů byla únava stupně 3.

Ve studii CMEK162B2301-část 2 byla ve skupině Combo 300 hlášena únava u 33,5 % (86/257) pacientů; u 1,6 % pacientů (4/257) byla stupně 3-4.

Kolorektální karcinom

U pacientů léčených enkorafenibem 300 mg v kombinaci s cetuximabem byla hlášena únava u 56,9 % (123/216) pacientů; u 7,9 % (17/216) pacientů byla stupně 3.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Melanom

Skupina Combo 450 (n = 274) zahrnovala 194 pacientů (70,8 %) ve věku <65 let, 65 pacientů (23,7 %) ve věku 65 až 74 let a 15 pacientů (5,5 %) ve věku >75 let. Mezi staršími (≥65 let) a mladšími pacienty nebyly celkově pozorovány žádné rozdíly v účinnosti ani bezpečnosti. Pacienti ve věku ≥65 let nezaznamenali častější nežádoucí účinky než mladší pacienti.

Kolorektální karcinom

Ve skupině pacientů léčených enkorafenibem 300 mg v kombinaci s cetuximabem (n = 216) bylo 134 pacientů (62 %) ve věku <65 let, 62 pacientů (28,7 %) ve věku 65-74 let a 20 pacientů (9,3 %) ve věku ≥75 let. Nejčastější nežádoucí účinky, hlášené s vyšší incidencí u pacientů ve věku ≥ 65 let oproti pacientům ve věku <65 let, zahrnovaly zvracení, bolest končetin a závratě.

V populaci s melanomem ani v populaci s kolorektálním karcinomem nebylo možné kvůli velmi malému počtu pacientů ve věkové podskupině ≥ 75 let hodnotit rozdíl v incidenci nežádoucích účinků srovnáním s pacienty ve věku <75 let.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Příznaky

Při dávkách enkorafenibu 600 až 800 mg jednou denně byla u 3 ze 14 pacientů pozorována porucha funkce ledvin (hyperkreatinemie stupně 3). K požití nejvyšší dávky došlo v důsledku chyby při dávkování, kdy pacient požil dávku 600 mg enkorafenibu dvakrát během jednoho dne (celková dávka 1200 mg). Nežádoucí účinky hlášené tímto pacientem byly nauzea stupně 1, zvracení a rozmazané vidění; všechny uvedené nežádoucí účinky se následně upravily.

Léčba

V případě předávkování neexistuje žádná specifická léčba.

Protože se enkorafenib středně silně váže na plazmatické proteiny, hemodialýza nebude při léčbě předávkování pravděpodobně účinná. Žádné antidotum enkorafenibu není známo. Pokud dojde k předávkování, má být léčba enkorafenibem ukončena a musí se monitorovat renální funkce a nežádoucí účinky. Dle potřeby se má zavést symptomatická léčba a podpůrná péče.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EC03

Mechanismus účinku

Enkorafenib je silný a vysoce selektivní ATP-kompetitivní inhibitor malé molekuly kinázy RAF. Zjištěné hodnoty IC_{50} (polovina maximální inhibiční koncentrace) enkorafenibu byly následující: 0,35 nM pro BRAF V600E, 0,47 nM pro BRAF a 0,30 nM pro CRAF. Poločas disociace enkorafenibu byl >30 hodin a projevil se prodlouženou inhibicí pERK. Enkorafenib suprimuje signální dráhu RAF/MEK/ERK v nádorových buňkách exprimujících několik mutovaných forem kinázy BRAF (V600E, D a K). Enkorafenib specificky inhibuje růst melanomových buněk s mutacemi BRAF V600E, D a K a růst buněk kolorektálního karcinomu s mutací V600E *in vitro* a *in vivo*. V buňkách exprimujících divoký typ genu BRAF nemá enkorafenib inhibiční účinek na signální dráhu RAF/MEK/ERK.

Kombinace s binimetinibem

Enkorafenib i binimetinib (inhibitor MEK, viz bod 5.1 SmPC binimetinibu) inhibují dráhu MAPK, což má za následek vyšší protinádorovou aktivitu.

Kombinace enkorafenibu a binimetinibu také bránila projevům rezistence na léčbu u xenotransplantátů lidských melanomových buněk s BRAF V600E mutací *in vivo*.

Kombinace s cetuximabem

Bylo zjištěno, že jedním z hlavních mechanismů rezistence CRC s mutací BRAF vůči inhibitorům RAF je reaktivace EGFR v důsledku přemostění signální transdukce prostřednictvím BRAF.

Kombinace inhibitoru BRAF, např. enkorafenibu, a látek působících na EGFR, jako je např. cetuximab, prokázala v neklinických modelech lepší protinádorový účinek.

Klinická účinnost a bezpečnost

Neresekovatelný nebo metastazující melanom s mutací BRAF V600

Bezpečnost a účinnost enkorafenibu v kombinaci s binimetinibem byla hodnocena v multicentrické, otevřené, klinické studii fáze III s 2 částmi, s randomizací (1:1:1) a aktivní kontrolní skupinou. Studie byla prováděna u pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací BRAF V600 E nebo K (studie CMEK162B2301), která byla potvrzena BRAF testem. Pacienti měli histologicky potvrzený kožní nebo neurčený primární melanom; pacienti s uveálním nebo mukózním melanomem byli ze studie vyloučeni. Byla povolena předchozí adjuvantní terapie a jedna předchozí imunoterapie z důvodu neresekovatelného lokálně pokročilého nebo metastazujícího onemocnění. Dřívější léčba inhibitory BRAF/MEK nebyla povolena.

Studie CMEK162B2301, část 1

V části 1 byli pacienti ve studii randomizováni do skupiny léčené enkorafenibem v dávce 450 mg perorálně jednou denně a binimetinibem v dávce 45 mg perorálně dvakrát denně (Combo 450, n = 192), do skupiny léčené enkorafenibem v dávce 300 mg perorálně jednou denně (Enco 300, n = 194), nebo do skupiny léčené vemurafenibem v dávce 960 mg perorálně dvakrát denně (nadále v textu uváděna jako Vem, n = 191). Léčba pokračovala do progresu onemocnění nebo do nepřijatelné

toxicity. Randomizace byla stratifikována podle stadia (IIIB, IIIC, IVM1a nebo IVM1b oproti IVM1c) dle kritérií AJCC (American Joint Committee on Cancer), podle stavu výkonnosti (0 nebo 1) dle kritérií ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) a podle předchozí imunoterapie z důvodu neresekovatelného nebo metastazujícího onemocnění (ano / ne).

Primárním cílem účinnosti byla doba přežití bez progresu (PFS) ve skupině Combo 450 oproti vemurafenibu hodnocená zaslepeným nezávislým centrálním hodnocením (blinded independent review committee, BIRC). Podpůrnou analýzu představovala PFS hodnocená zkoušejícími (hodnocení zkoušejícího). Doplnkovým sekundárním cílovým parametrem bylo srovnání PFS ve skupině Combo 450 oproti Enco 300. Další sekundární cílové parametry účinnosti porovnávaly Combo 450 buď s vemurafenibem nebo s Enco 300 a zahrnovaly celkovou dobu přežití (OS), míru objektivní odpovědi (ORR), délku léčebné odpovědi (DoR) a podíl kontroly nemoci (DCR), a byly hodnoceny BIRC a hodnocením zkoušejícího.

Medián věku pacientů byl 56 let (rozsah 20 – 89), 58 % byli muži, 90 % kavkazská populace a 72 % pacientů měla na začátku léčby ECOG status 0. Většina pacientů měla metastazující onemocnění (95 %) ve stadiu IVM1c (64 %); 27 % pacientů mělo na začátku léčby zvýšenou hladinu laktátdehydrogenázy (LDH) v séru, 45 % pacientů mělo na začátku léčby tumorem postiženy alespoň 3 orgány a 3,5 % pacientů měla metastázy v mozku. Dvacet sedm pacientů (5 %) bylo již dříve léčeno checkpoint inhibitory (např. anti-PD1/PDL1 nebo ipilimumab) z důvodu neresekovatelného nebo metastazujícího onemocnění (8 pacientů v Combo 450 (4 %), 7 pacientů ve skupině s vemurafenibem (4 %), 12 pacientů v Enco 300 (6 %)) včetně 22 pacientů s metastázami (6 pacientů v Combo 450, 5 pacientů ve skupině s vemurafenibem, 11 pacientů v Enco 300) a včetně 5 pacientů s adjuvantní léčbou (2 pacienti v Combo 450, 2 pacienti ve skupině s vemurafenibem a 1 pacient v Enco 300).

Medián doby expozice byl 11,7 měsíce u pacientů ve skupině Combo 450; 7,1 měsíce u pacientů v Enco 300 a 6,2 měsíce u pacientů léčených vemurafenibem. Medián RDI (relativní intenzita dávky) ve skupině Combo 450 byl 100 % pro enkorafenib a 99,6 % pro binimetinib; medián RDI v Enco 300 byl 86,2 % a u vemurafenibu 94,5 %.

Část 1 studie CMEK162B2301 prokázala statisticky významné zlepšení PFS u pacientů léčených ve skupině Combo 450 oproti pacientům léčeným vemurafenibem. Tabulka 6 a obrázek 1 shrnují PFS a další výsledky účinnosti na základě centrálního zaslepeného nezávislého radiologického hodnocení dat.

Výsledky účinnosti na základě hodnocení zkoušejícího byly v souladu s nezávislým centrálním hodnocením. Nestratifikovaná analýza podskupin prokázala číselný odhad ve prospěch Combo 450, včetně LDH na začátku léčby, stavu výkonnosti dle ECOG a stadia dle AJCC.

Tabulka 6: Studie CMEK162B2301, část 1: Výsledky doby přežití bez progresu a potvrzené objektivní míry odpovědi

	Enkorafenib + binimetinib n = 192 (Combo 450)	Enkorafenib n = 194 (Enco 300)	Vemurafenib n = 191 (Vem)
Ke dni: 19. května 2016			
PFS (primární analýza)			
Počet příhod (progredující onemocnění (PD)) (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Medián, měsíce (95% CI)	14,9 (11,0; 18,5)	9,6 (7,5; 14,8)	7,3 (5,6; 8,2)
HR ^a (95% CI) (vs. Vem) Hodnota p (stratifikovaný log-rank) ^b	0,54 (0,41; 0,71) <0,001		
HR ^a (95% CI) (vs. Vem) Nominální hodnota p		0,68 (0,52, 0,90) 0,007	

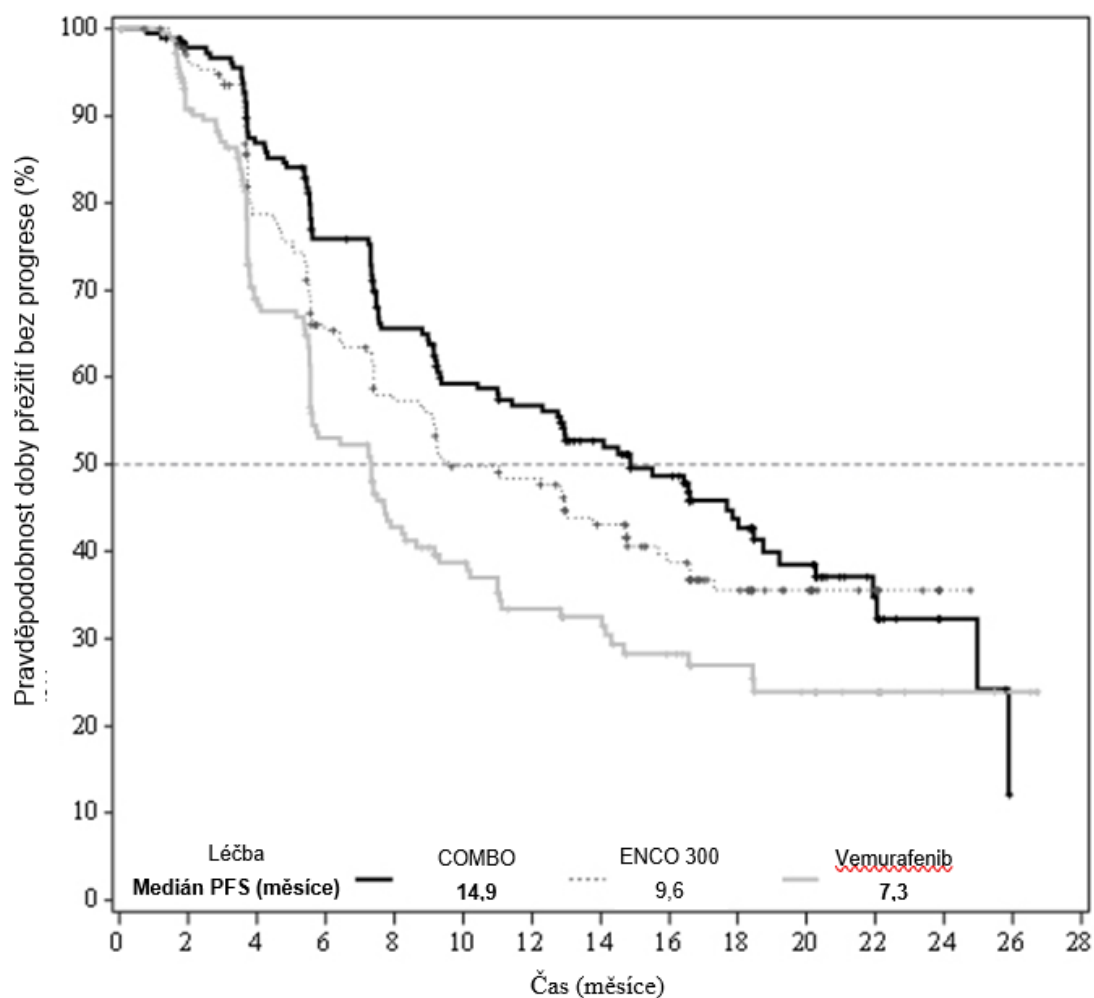
HR ^a (95% CI) (vs. Enco 300) Hodnota p (stratifikovaný log-rank) ^b	0,75 (0,56; 1,00) 0,051		
Potvrzené celkové odpovědi			
Celková četnost odpovědi, n (%) (95% CI)	121 (63,0) (55,8; 69,9)	98 (50,5) (43,3; 57,8)	77 (40,3) (33,3; 47,6)
CR, n (%)	15 (7,8)	10 (5,2)	11 (5,8)
PR, n (%)	106 (55,2)	88 (45,4)	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)
Trvání odpovědi			
Medián, měsíce (95% CI)	16,6 (12,2; 20,4)	14,9 (11,1; NE)	12,3 (6,9; 16,9)
Aktualizovaná analýza ke dni: 7. listopadu 2017			
PFS			
Počet případů (progredující onemocnění) (%)	113 (58,9)	112 (57,7)	118 (61,8)
Medián, měsíce (95% CI)	14,9 (11,0; 20,2)	9,6 (7,4; 14,8)	7,3 (5,6; 7,9)
HR ^a (95% CI) (vs. Vem) Nominální hodnota p	0,51 (0,39; 0,67) <0,001		
HR ^a (95% CI) (vs. Vem) Nominální hodnota p		0,68 (0,52; 0,88) 0,0038	
HR ^a (95% CI) (vs. Enco 300) Nominální hodnota p	0,77 (0,59; 1,00) 0,0498		

CI (confidence interval) = interval spolehlivosti; CR (complete response) = kompletní léčebná odpověď; DCR (disease control rate) = četnost kontroly onemocnění (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD; Non-CR/Non-PD, týká se pouze pacientů bez cílových lézí, kteří nedosáhli CR nebo měli PD), HR (hazard ratio) = poměr rizik; NE (not estimable) = nelze odhadnout; PFS (progression-free survival) = doba přežití bez progresu; PR (partial response) = částečná odpověď; SD (stable disease) = stabilní onemocnění, Vem = vemurafenib.

^a poměr rizik na základě stratifikovaného Coxova proporčního modelu rizik

^b p hodnota log-rank testu (2stranného)

Obrázek 1 Studie CMEK162B2301, část 1: Kaplan-Meierova křivka doby přežití bez progresse (nezávislé centrální hodnocení ke dni 19. května 2016)



Pacienti v riziku

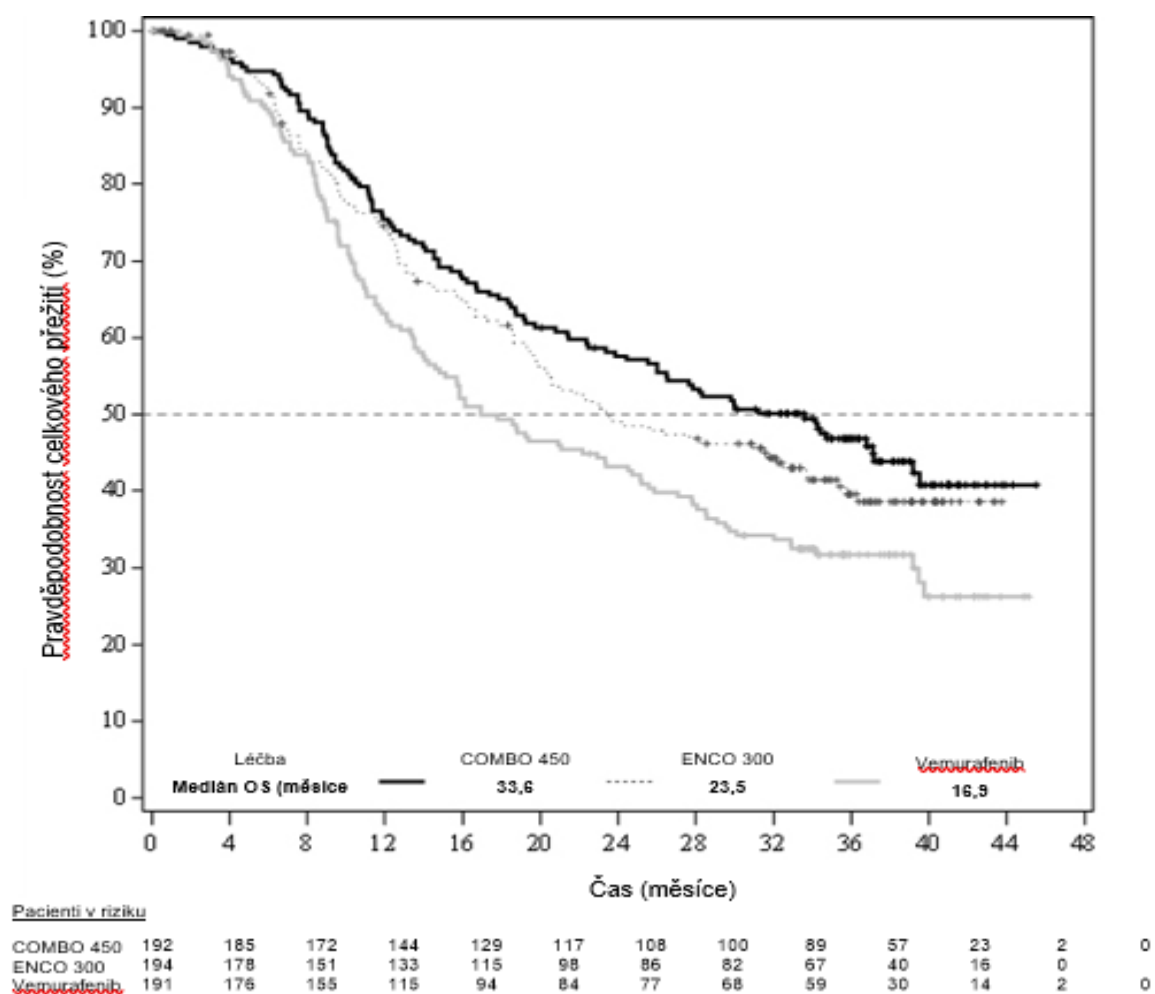
COMBO 450	192	171	151	128	107	92	87	70	57	41	28	14	4	0
ENCO 300	194	182	125	99	84	71	68	55	41	28	17	10	1	0
Vemurafenib	191	149	101	75	56	46	36	32	23	18	13	10	4	3

V interim analýze OS ve studii CMEK162B2301, část 1 (ke dni 7. listopadu 2017), bylo prokázáno statisticky významné zlepšení OS v Combo 450 oproti vemurafenibu (viz tabulka 7 a obrázek 2). V každé léčebné skupině dostával obdobný podíl pacientů následnou léčbu ovlivňující kontrolní bod imunitní reakce tzv. checkpoint inhibitory, především pembrolizumabem, nivolumabem a ipilimumabem (34,4 % v Combo 450, 36,1 % u enkorafenibu, 39,8 % u vemurafenibu).

Tabulka 7: Studie CMEK162B2301, část 1: Výsledky interim analýzy celkového přežití (ke dni 7. listopadu 2017)

	Enkorafenib + binimetinib n = 192 (Combo 450)	Enkorafenib n = 194 (Enco 300)	Vemurafenib n = 191 (Vem)
OS			
Počet případů (%)	105 (54,7)	106 (54,6)	127 (66,5)
Medián, měsíce (95% CI)	33,6 (24,4; 39,2)	23,5 (19,6; 33,6)	16,9 (14,0; 24,5)
Doba přežití po 12 měsících (95% CI)	75,5 % (68,8; 81,0)	74,6 % (67,6; 80,3)	63,1 % (55,7; 69,6)
Doba přežití po 24 měsících (95% CI)	57,6 % (50,3; 64,3)	49,1 % (41,5; 56,2)	43,2 % (35,9; 50,2)
HR (95% CI) (vs. Vem) Hodnota p (stratifikovaný log-rank)	0,61 (0,47; 0,79) <0,0001		
HR (95% CI) (vs. Enco 300) Hodnota p (stratifikovaný log-rank)	0,81 (0,61; 1,06) 0,061		

Obrázek 2 Studie CMEK162B2301, část 1: Kaplan-Meierovy křivky celkového přežití (interim analýza ke dni 7. listopadu 2017)



Kvalita života (QoL) (ke dni 19. května 2016)

Pro hodnocení výsledků hlášených pacientem (patient-reported outcomes, PRO) byl použit dotazník FACT-M (The Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma), dotazník kvality života EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) QLQ-C30 a dotazník EuroQoL-5 Dimension-5 Level (EQ-5D-5L), zaměřené na kvalitu života související se zdravotním stavem, funkčnost, příznaky melanomu a nežádoucí účinky spojené s léčbou.

Podle FACT-M a EORTC QLQ-C30 došlo u pacientů ve skupině Combo 450 k 10% definitivnímu zhoršení signifikantně později než v ostatních léčebných skupinách. Medián doby do 10% definitivního zhoršení ve skórovacím systému FACT-M nebyl ve skupině Combo 450 dosažen a ve skupině léčené vemurafenibem činil 22,1 měsíce (95 % CI 15,2; NE) s HR pro rozdíl 0,46 (95 % CI 0,29; 0,72). Analýza doby do definitivního 10% zhoršení v dotazníku EORTC QLQ-C30 poskytla obdobné výsledky.

Při každé z návštěv hlásili pacienti ve skupině Combo 450 buď nezměněný stav, nebo mírné zlepšení průměrné změny od výchozích hodnot v dotazníku EQ-5D-5L, zatímco pacienti léčení vemurafenibem nebo enkorafenibem hlásili při každé návštěvě zhoršení (se statisticky významnými rozdíly).

Hodnocení změny skóre v čase mělo stejný trend jako v EORTC QLQ-C30 a FACT-M (při všech návštěvách).

Studie CMEK162B2301, část 2:

Část 2 studie CMEK162B2301 byla zaměřena na kombinaci enkorafenibu s binimetinibem, resp. na hodnocení přínosu binimetinibu.

PFS při podávání enkorafenibu v dávce 300 mg perorálně jednou denně v kombinaci s binimetinibem v dávce 45 mg perorálně dvakrát denně (Combo 300, n = 258) byla porovnávána oproti PFS v Enco 300 (n = 280, včetně 194 pacientů z části 1 a 86 pacientů z části 2). Zařazování pacientů do části 2 (do skupiny Combo 300 a doplnění pacientů do skupiny Enco 300) bylo zahájeno až poté, co byli randomizováni všichni pacienti v části 1.

Předběžná data z části 2 ke dni 9. listopadu 2016 ukázala, že po přidání binimetinibu do kombinace se zlepšil medián PFS na odhadovanou hodnotu 12,9 měsíce (95% CI: 10,1; 14,0) v Combo 300 oproti 9,2 měsíce (95% CI: 7,4; 11,0) v Enco 300 (část 1 a 2) v nezávislém centrálním hodnocení (BIRC). Podobné výsledky byly získány v hodnocení zkoušejících.

Hodnoty ORR potvrzené BIRC byly 65,9 % (95% CI: 59,8; 71,7) pro Combo 300 a 50,4 % (95% CI: 44,3; 56,4) pro Enco 300 (část 1 a 2). Medián DOR pro odpovědi potvrzený BIRC činil 12,7 měsíce [95% CI: 9,3; 15,1] pro Combo 300 a 12,9 měsíce [95% CI: 8,9; 15,5] pro Enco 300. Medián trvání léčby byl delší v Combo 300 (52,1 týdne) než v Enco 300 (31,5 týdne).

Elektrofyzologie srdce

V analýze bezpečnosti sloučených dat ze studií byla incidence nového výskytu prodloužení QTcF >500 ms 0,7 % (2/268) ve skupině léčené enkorafenibem v dávce 450 mg a binimetinibem, a 2,5 % (5/203) ve skupině léčené enkorafenibem samotným. Prodloužení QTcF o > 60 ms oproti hodnotám před léčbou bylo pozorováno u 4,9 % (13/268) pacientů ve skupině s enkorafenibem a binimetinibem a u 3,4 % (7/204) ve skupině s enkorafenibem samotným (viz body 4.2 a 4.4).

Metastazující kolorektální karcinom s mutací BRAF V600E – Studie ARRAY-818-302

Enkorafenib v kombinaci s cetuximabem byl hodnocen v randomizované, aktivně kontrolované, otevřené, multicentrické klinické studii (ARRAY 818-302 BEACON CRC). Vhodní pacienti museli mít metastazující kolorektální karcinom s mutací BRAF V600E s progresí po 1 nebo 2 dřívějších léčebných režimech. Pacienti zařazení do studie byli vhodní pro léčbu cetuximabem dle místních schválených postupů s ohledem na RAS status nádoru. Předchozí podávání inhibitorů RAF, inhibitorů MEK nebo inhibitorů EGFR nebylo povoleno. Při randomizaci byli pacienti stratifikováni na základě výkonostního stavu dle ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), podle dřívějšího použití irinotekanu a cetuximabu.

Celkem 665 pacientů bylo randomizováno (1:1:1) k léčbě enkorafenibem 300 mg perorálně jednou denně v kombinaci s cetuximabem dávkovaným v souladu s jeho schváleným SmPC (n = 220) nebo do skupiny s enkorafenibem 300 mg perorálně v kombinaci s binimetinibem 45 mg perorálně dvakrát denně a s cetuximabem dávkovaným v souladu s jeho schváleným SmPC (n = 224), nebo do kontrolní

skupiny (irinotekan s cetuximabem nebo irinotekan/fluoruracil/kyselina folinová (FOLFIRI) s cetuximabem, n = 221). Léčba pokračovala do progresu onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity.

Parametry účinnosti zahrnující celkové přežití (OS) a celkový počet odpovědí na léčbu (ORR) byly hodnoceny zaslepeným nezávislým centrálním hodnocením (BIRC), které srovnávalo enkorafenib 300 mg v kombinaci s cetuximabem oproti kontrolní skupině. Ostatní parametry účinnosti jsou shrnuty níže v tabulce 8.

Medián věku pacientů byl 61 let (rozsah 26-91), z toho 47 % byli muži a 83 % běloši. Padesát jedna procent pacientů mělo ECOG status 0 a 51 % dříve dostávalo irinotekan. Celkem 46,8 % pacientů mělo na začátku studie nádorem zasažené alespoň 3 orgány.

Medián doby expozice u pacientů léčených enkorafenibem 300 mg v kombinaci s cetuximabem byl 3,2 měsíce; u pacientů léčených irinotekanem/cetuximabem nebo FOLFIRI/cetuximabem (kontrolní rameno) byl medián 1,4 měsíce. Ve skupině pacientů léčených kombinací enkorafenibu 300 mg a cetuximabu byl medián RDI (relativní intenzita dávky) enkorafenibu 98 % a cetuximabu 93,5 %. V kontrolním ramenu byl medián RDI 85,4 % u cetuximabu, 75,7 % u irinotekanu; v podskupině pacientů léčených kyselinou folinovou byl medián RDI 75,2 % a u 5-FU 75 %.

Enkorafenib 300 mg v kombinaci s cetuximabem vykazoval oproti kontrolní skupině statisticky významné zlepšení v OS, ORR a PFS. Výsledky účinnosti shrnuje tabulka 8 a obrázky 3 a 4.

Výsledky účinnosti dle hodnocení zkoušejícího byly v souladu s nezávislým centrálním hodnocením.

Tabulka 8: Studie ARRAY-818-302: výsledky účinnosti

	Enkorafenib s cetuximabem	Irinotekan s cetuximabem nebo FOLFIRI s cetuximabem (kontrolní skupina)
Výsledky ke dni: 11. února 2019 (primární analýza)		
OS		
Počet pacientů ^a	220	221
Počet příhod (%)	93 (42,3)	114 (51,6)
Medián, měsíce (95% CI)	8,4 (7,5-11,0)	5,4 (4,8; 6,6)
HR (95% CI) ^{b,c} (vs. kontrolní skupina)	0,60 (0,41-0,88)	
Hodnota p ^{b,c}	0,0002	
Medián doby sledování po léčbě, měsíce (95% CI)	7,6 (6,4; 9,20)	7,2 (6,1; 8,1)
ORR (podle BIRC)		
Počet pacientů ^c	113	107
ORR n (%) (95% CI) ^f	23 (20,4) (13,4; 29,0)	2 (1,9) (0,2; 6,6)
Hodnota p ^{b,d,g}	<0,0001	
CR, n (%)	6 (5,3)	0
PR, n (%)	17 (15,0)	2 (1,9)
SD, n (%)	57 (50,4)	26 (24,3)
DCR, n (%) (95% CI)	84 (74,3) (65,3; 82,1)	33 (30,8) (22,3; 40,5)

PFS (podle BIRC)		
Počet pacientů ^a	220	221
Počet příhod (%)	133 (60,5)	128 (57,9)
Medián PFS, měsíce (95% CI)	4,2 (3,7; 5,4)	1,5 (1,5; 1,7)
HR (95% CI) ^{b,c} Hodnota p ^{b,d}	0,40 (0,30; 0,55) < 0,0001	
Aktualizovaná analýza, výsledky ke dni: 15. srpna 2019		
OS		
Počet pacientů ^a	220	221
Počet příhod (%)	128 (58,2)	157 (71,0)
Medián, měsíce (95% CI)	9,3 (8,0; 11,3)	5,9 (5,1; 7,1)
HR (95% CI) ^b (vs. kontrolní skupina) Hodnota p ^{b,d,h}	0,61 (0,48; 0,77) <0,0001	
Medián doby sledování po léčbě, měsíce (95% CI)	12,3 (11,1; 14,1)	12,9 (10,9; 14,6)
ORR (podle BIRC)		
Počet pacientů ^a	220	221
ORR n (%) (95% CI) ^f	43 (19,5) (14,5; 25,4)	4 (1,8) (0,5; 4,6)
Hodnota p ^{b,d,g,h}	<0,0001	
CR, n (%)	7 (3,2)	0
PR, n (%)	36 (16,4)	4 (1,8)
SD, n (%)	117 (53,2)	59 (26,7)
DCR, n (%) (95% CI) ^f	167 (75,9) (69,7; 81,4)	69 (31,2) (25,2; 37,8)
PFS (podle BIRC)		
Počet pacientů ^a	220	221
Počet příhod (%)	167 (75,9)	147 (66,5)
Medián PFS, měsíce (95% CI)	4,3 (4,1; 5,5)	1,5 (1,5; 1,9)
HR (95% CI) ^b Hodnota p ^{b,d,h}	0,44 (0,35; 0,55) <0,0001	

CI (confidence interval) = interval spolehlivosti; CR (complete response) = kompletní léčebná odpověď; HR (hazard ratio) = poměr rizik; ORR (overall response rate) = celkový poměr odpovědí; OS (overall survival) = celkové přežití; PR (partial response) = částečná léčebná odpověď; SD (stable disease) = stabilní onemocnění, DCR (disease control rate) = četnost kontroly onemocnění (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD; Non-CR/Non-PD, týká se pouze pacientů s neměřitelnou nemocí, kteří nedosáhli CR nebo měli PD)

^a Randomizovaná fáze 3, kompletní sada analýz

^b Stratifikováno při randomizaci podle ECOG PS, zdroje cetuximabu a dřívějšího použití irinotekanu

^c Opakovaný CI odvozen použitím Lan DeMets O'Brien-Flemingovy hranice ve spojení s pozorovanou částí informací při interim analýze

^d 1-stranná

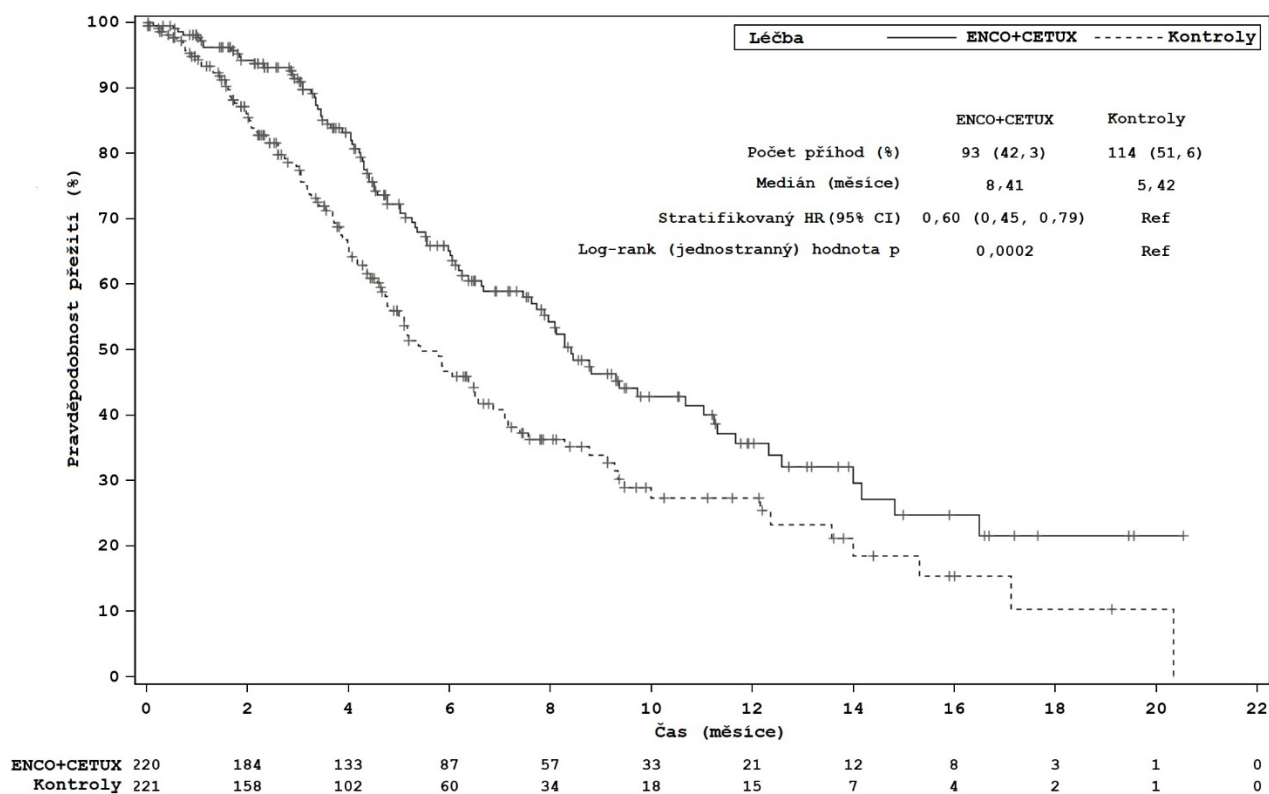
^e Mezi prvními 331 randomizovanými pacienty

^f Clopperova-Pearsonova metoda

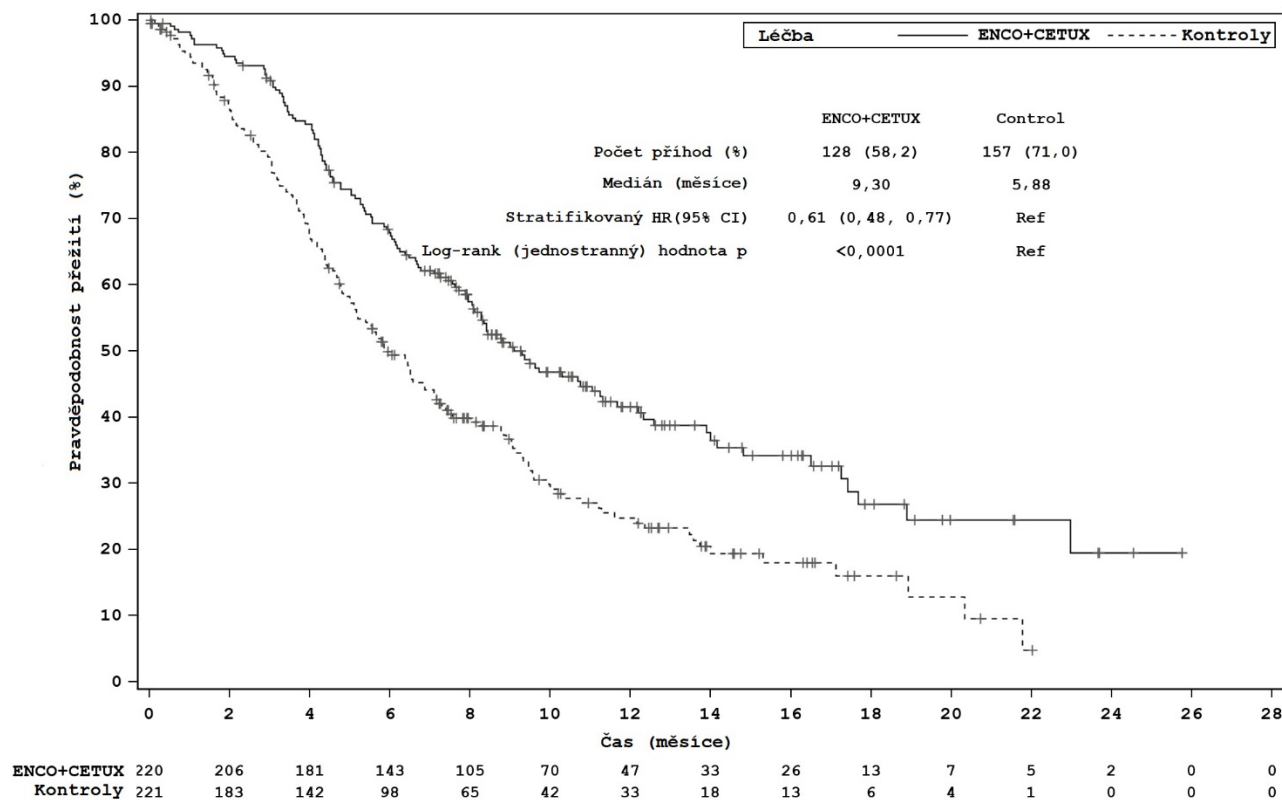
^g Cochran Mantel-Haenszelův test

^h Nominální hodnota p

Obrázek 3: Studie ARRAY-818-302: Kaplan-Meierovy křivky celkového přežití (výsledky ke dni: 11. února 2019)



Obrázek 4: Studie ARRAY-818-302: Kaplan-Meierovy křivky celkového přežití (výsledky ke dni: 15. srpna 2019)



Elektrofyzologie srdce

V analýze bezpečnosti ve fázi 3 (ARRAY-818-302) zaměřené na bezpečnost v kolorektální indikaci byla incidence nových prodloužení QTcF o více než 500 ms 3,2 % (7/216) a prodloužení QTcF o více než 60 ms oproti hodnotám před léčbou bylo pozorováno u 8,8 % (19/216) pacientů v ramenu léčeném enkorafenibem + cetuximabem (viz body 4.2 a 4.4).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s enkorafenibem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s melanomem (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s enkorafenibem u všech podskupin pediatrické populace s kolorektálním karcinomem (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika enkorafenibu byla studována u zdravých subjektů a pacientů se solidními tumory, včetně pokročilých a neresekovatelných forem nebo metastazujícího kožního melanomu s mutací BRAF-V600E nebo K, a u dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem s mutací BRAF V600E. Po jednorázovém podání i po opakovaných dávkách byla farmakokinetika enkorafenibu přibližně lineární. Po opakovaných dávkách podávaných jednou denně bylo dosaženo rovnovážného stavu během 15 dní. Hodnota poměru akumulace přibližně 0,5 je pravděpodobně důsledkem autoindukce CYP3A4. Variabilita AUC mezi subjekty (CV %) a pacienty se solidními nádory se pohybovala v rozsahu 12,3 % až 68,9 %.

Absorpce

Po perorálním podání je enkorafenib rychle absorbován s mediánem T_{max} v rozsahu 1,5 až 2 hodiny. Po jednorázové perorální dávce 100 mg [^{14}C] značeného enkorafenibu zdravým subjektům se absorbovalo nejméně 86 % dávky enkorafenibu. Podání jednorázové dávky 100 mg enkorafenibu spolu s vysoce tučným, vysoce kalorickým jídlem snížilo C_{max} o 36 %, zatímco AUC zůstala beze změn. Studie lékových interakcí u zdravých subjektů ukázala, že v přítomnosti látky ovlivňující pH v žaludku (rabeprazol) se rozsah expozice enkorafenibu nezměnil.

Distribuce

Enkorafenib se středně silně (86,1 %) váže na plazmatické proteiny *in vitro*. Po jednorázové perorální dávce 100 mg [^{14}C] značeného enkorafenibu zdravým dobrovolníkům je průměrná hodnota (SD) poměru koncentrace v krvi / v plazmě 0,58 (0,02) a průměr (CV %) zdánlivého distribučního objemu (Vz/F) enkorafenibu je 226 l (32,7 %).

Biotransformace

Po jednorázové perorální dávce 100 mg [^{14}C] značeného enkorafenibu zdravým subjektům bylo zjištěno, že hlavní cestou clearance enkorafenibu je metabolismus (zhruba 88 % obnovené dávky radioaktivity). Převládající biotransformační reakcí enkorafenibu byla N-dealkylace. Další hlavní metabolické dráhy zahrnují hydroxylaci, karbamátovou hydrolýzu, nepřímou glukuronidaci a vznik konjugátů s glukózou.

Eliminace

Po jednorázové perorální dávce 100 mg [^{14}C] značeného enkorafenibu zdravým subjektům byla radioaktivita vylučována rovnoměrně ve stolici a v moči (průměr 47,2 %). V moči bylo 1,8 % radioaktivity vyloučeno ve formě enkorafenibu. Průměrná (CV %) zdánlivá clearance (Cl/F)

enkorafenibu byla 27,9 l/h (9,15 %). Medián (rozsah) terminálního poločasu ($T_{1/2}$) enkorafenibu byl 6,32 h (3,74 až 8,09 h).

Interakce s léčivými přípravky

Mezi enkorafenibem a cetuximabem nebyla pozorována žádná léková interakce.

Účinek enzymů CYP na enkorafenib

Enkorafenib je metabolizován CYP3A4, CYP2C19 a CYP2D6. Hlavním enzymem podílejícím se na celkové oxidační clearance enkorafenibu v jaterních mikrozomech u člověka *in vitro* je CYP3A4 (~83,3 %), následovaný CYP2C19 (~16,0 %) a CYP2D6 (0,71 %).

Účinek současného podávání silného induktoru CYP3A4 na expozici enkorafenibu nebyl ve speciální studii studován. U pacientů s melanomem opakované podávání enkorafenibu 450 mg jednou denně a binimetinibu 45 mg dvakrát denně s modafinilem, středně silným induktorem CYP3A4, snížilo AUC enkorafenibu v ustáleném stavu o 24 % a C_{max} o 20 % ve srovnání se samotným enkorafenibem.

Účinek enkorafenibu na substráty CYP

Experimenty *in vitro* naznačují, že enkorafenib je poměrně silným reverzibilním inhibitorem UGT1A1, CYP2B6, CYP2C9 a CYP3A4/5, a inhibitorem CYP3A4 v závislosti na čase. V lidských primárních hepatocytech indukoval enkorafenib CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 a CYP3A4.

U pacientů s melanomem opakované podávání enkorafenibu 450 mg jedenkrát denně a binimetinibu 45 mg dvakrát denně s jednorázovou dávkou koktejlu zkoumaných substrátů CYP snížilo AUC midazolamu 2 mg (substrát CYP3A4) o 82 % a C_{max} o 74 %. AUC omeprazolu 20 mg (substrát CYP2C19) snížilo o 17 % a nezměnilo C_{max} a AUC kofeinu 50 mg (substrát CYP1A2) snížilo o 27 % a C_{max} o 13%. Poměr koncentrací metabolitu losartanu E3174 k losartanu (substrát CYP2C9) v moči snížilo o 28 % a nezměnilo poměr koncentrací metabolitu dextrometorfanu (dextrophan) k dextrometorfanu (substrát CYP2D6) v moči. Tyto výsledky naznačují silnou indukci CYP3A4, mírnou inhibici CYP1A2 a žádný vliv na farmakokinetiku substrátů CYP2C19. Z údajů získaných z moči není možné definitivně vyvodit inhibiční účinnost na CYP2C9 a CYP2D6. K dispozici nejsou žádné údaje o slabých metabolizátorech CYP2D6.

Jednorázová dávka enkorafenibu 450 mg a binimetinibu 45 mg snížila AUC a C_{max} bupropionu 75 mg (substrát CYP2B6) o ≤ 25 %. Opakované podávání enkorafenibu 450 mg denně a binimetinibu 45 mg dvakrát denně snížilo AUC a C_{max} bupropionu o ≤ 26 % a zvýšilo AUC aktivního metabolitu hydroxybupropionu o 49 %, což naznačuje mírnou indukci.

Při současném podávání se substráty UGT1A1, které podléhají extrakci ve střevě, se očekávají mírné až středně silné interakce. I když je binimetinib substrátem UGT1A1, nepodléhá extrakci ve střevě a proto se žádné DDI s enkorafenibem neočekávají. Při současném podávání enkorafenibu s binimetinibem nebyly klinicky pozorovány žádné rozdíly v expozici.

Účinek transportních proteinů na enkorafenib

Bylo zjištěno, že enkorafenib je substrátem transportérů glykoproteinu P (P-gp). Inhibice P-gp pravděpodobně nemá klinicky důležité důsledky ve smyslu zvýšení koncentrace enkorafenibu, protože enkorafenib sám vykazuje vysokou vnitřní permeabilitu. Podíl několika rodin transportních proteinů, které transportují substráty do buňky (tzv. uptake transportéry) (OCT1, OATP1B1, OATP1B3 a OATP1B1) byl zkoumán *in vitro* pomocí odpovídajících inhibitorů transportérů. Data naznačují, že jaterní „uptake“ transportéry se na distribuci enkorafenibu do primárních lidských hepatocytů nepodílejí.

Účinek enkorafenibu na transportní proteiny

Opakované podávání enkorafenibu v dávce 450 mg jednou denně a binimetinibu v dávce 45 mg dvakrát denně s jednorázovou dávkou rosuvastatinu (substrát OATP1B1, OATP1B3 a BCRP) zvýšilo hodnotu C_{max} rosuvastatinu 2,7násobně a hodnotu AUC 1,6násobně, což naznačuje mírnou inhibici transportérů OATP1B1, OATP1B3 a/nebo BCRP.

In vitro enkorafenib inhiboval transportér OCT1 v játrech, není však pravděpodobné, že by tato inhibice byla klinicky účinná. Na základě studií *in vitro* existuje potenciál enkorafenibu inhibovat transportéry OCT2, OAT1, OAT3 v ledvinách v klinických koncentracích. Kromě toho může enkorafenib v očekávaných klinických koncentracích inhibovat P-gp ve střevě.

Zvláštní populace

Věk

Na základě populační farmakokinetické analýzy byl věk shledán signifikantní nezávislou proměnnou (kovariátou) pro distribuční objem enkorafenibu, avšak s vysokou variabilitou. Za předpokladu malého rozsahu těchto změn a vysoké variability je jejich klinický význam nepravděpodobný a u starších osob proto není nutné upravovat dávkování.

Pohlaví

Na základě populační farmakokinetické analýzy není pohlaví signifikantní modelovou kovariátou pro clearance ani distribuční objem. Proto se neočekávají velké změny expozice enkorafenibu v závislosti na pohlaví.

Tělesná hmotnost

Na základě populační farmakokinetické analýzy byla tělesná hmotnost shledána signifikantní modelovou kovariátou pro clearance a distribuční objem. Kvůli malému rozsahu změn clearance a vysoké variabilitě predikovaného modelového distribučního objemu je však nepravděpodobné, že by měla tělesná hmotnost klinicky významný vliv na expozici enkorafenibu.

Rasa

Mezi farmakokinetikou enkorafenibu u asijské a neasijské populace nejsou žádné klinicky významné rozdíly. Pro hodnocení potenciálních rozdílů v expozici enkorafenibu u jiných ras nebo etnik nejsou k dispozici dostatečné údaje.

Porucha funkce jater

Výsledky klinické studie zaměřené na poruchy funkce jater indikovaly o 25 % vyšší celkové expozice enkorafenibu u pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A) oproti subjektům s normální funkcí jater. V důsledku došlo k 55% nárůstu expozice nenavázanému enkorafenibu. U pacientů se středně těžkou (Child-Pugh třída B) a těžkou (Child-Pugh třída C) poruchou funkce jater nebyla farmakokinetika enkorafenibu klinicky hodnocena. Vzhledem k tomu, že enkorafenib je primárně metabolizován a eliminován v játrech, může být podle modelování PBPK u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater zvýšení expozice podstatnější, než u pacientů s lehkou poruchou funkce jater. U pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater nelze vydat doporučení pro dávkování (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce ledvin

Enkorafenib podléhá renální eliminaci jen minimálně. Formální studie, která by hodnotila vliv poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku enkorafenibu, nebyla provedena.

V populační farmakokinetické analýze nebyl pozorován žádný evidentní trend CI/F enkorafenibu u pacientů s lehkou (eGFR 60 až 90 ml/min/1,73 m²) nebo středně těžkou (eGFR 30 až 59 ml/min/1,73 m²) poruchou funkce ledvin oproti subjektům s normální funkcí ledvin (eGFR \geq 90 ml/min/1,73 m²). U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin byl predikován malý pokles CI/F (\leq 5 %), jehož klinická relevance není pravděpodobná. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebyla farmakokinetika enkorafenibu studována.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve 4týdenní a 13týdenní studii toxicity u potkanů byly zaznamenány klinické známky jako pokles tělesné hmotnosti, zmenšení hmotnosti nadvarlat a prostaty a mikroskopické nálezy na varlatech, nadvarlatech, žaludku a kůži. Po 4týdenním zotavovacím období byly tyto nálezy částečně reverzibilní. V 13týdenní studii toxicity u potkanů byly navíc zaznamenány reverzibilní klinické patologické změny při dávkách \geq 100 mg/kg/den. Ve 4týdenní studii nebylo možné stanovit žádnou NOAEL. NOAEL určená ve 13týdenní studii představovala více než 10násobek terapeutické expozice u člověka.

Ve 4týdenní a 13týdenní studii toxicity u opic se ojediněle/sporadicky vyskytovaly epizody zvracení, průjmu a oční léze při dávkách mírně převyšujících terapeutické expozice u člověka. Oční léze byly částečně reverzibilní a byly způsobeny oddělením nebo odchlípením mezi vnějšími vrstvami tyčinek a čípků a pigmentovým epitelem sítnice ve fovee v centrální části makuly. Toto pozorování bylo obdobné nálezům popisovaným u člověka jako centrální serózní chorioretinopatie nebo centrální serózní retinopatie.

Enkorafenib nebyl genotoxický.

Pro enkorafenib nebyly provedeny studie zkoumající vliv na fertilitu. V 13týdenní toxikologické studii u potkanů vedlo podávání enkorafenibu v dávce 6 mg/kg/den (dávka více než 5násobně převyšující expozici u člověka při terapeutickém dávkování) ke snížení hmotnosti varlat a nadvarlat s tubulární degenerací a oligospermii. V 13týdenní studii byla pozorována částečná reverzibilita při nejvyšší dávce (60 mg/kg/den).

Ve studii embryofetálního vývoje u potkanů enkorafenib indukoval fetotoxicitu s nižší fetální hmotností a opožděním vývoje skeletu.

Ve studii embryofetálního vývoje u králíků enkorafenib indukoval fetotoxicitu s nižší fetální hmotností a přechodnými změnami vývoje skeletu. U některých fetů byla pozorována dilatace aortálního oblouku.

V *in vitro* testu 3T3 (Neutral Red Uptake Test) byl enkorafenib fototoxický. V testu senzibilizace myší *in vivo* enkorafenib nepůsobil jako senzibilizátor. Tato data celkově vypovídají o riziku fototoxického potenciálu enkorafenibu a minimálním riziku senzibilizace při podávání terapeutických dávek pacientům.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Kopovidon (E 1208)
Poloxamer 188
Mikrokrytalická celulóza (E 460i)
Kyselina jantarová (E 363)
Krospovidon (E 1202)
Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)
Magnesium-stearát (E 470b)

Tobolka

Želatina (E 441)
Oxid titaničitý (E 171)
Červený oxid železitý (E 172)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Černý oxid železitý (E 172)

Potiskový inkoust

Šelak (E 904)
Černý oxid železitý (E 172)
Propylenglykol (E 1520)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Braftovi 50 mg tvrdé tobolky

Balení obsahuje 28x1 nebo 112x1 tvrdou tobolku v polyamid/Al/PVC/Al/PET/papírových perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Braftovi 75 mg tvrdé tobolky

Balení obsahuje 42x1 nebo 168x1 tvrdou tobolku v polyamid/Al/PVC/Al/PET/papírových perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Braftovi 50 mg tvrdé tobolky

EU/1/18/1314/001 28x1 tvrdá tobolka

EU/1/18/1314/003 112x1 tvrdá tobolka

Braftovi 75 mg tvrdé tobolky

EU/1/18/1314/002 42x1 tvrdá tobolka

EU/1/18/1314/004 168x1 tvrdá tobolka

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. září 2018

Datum posledního prodloužení registrace: 23. června 2023

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Braftovi 50 mg tvrdé tobolky
encorafenibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje encorafenibum 50 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

28 x 1 tvrdá tobolka
112 x 1 tvrdá tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

braftovi 50 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Braftovi 50 mg tobolky
encorafenibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pierre Fabre Médicament

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Braftovi 75 mg tvrdé tobolky
encorafenibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje encorafenibum 75 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

42 x 1 tvrdá tobolka
168 x 1 tvrdá tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

braftovi 75 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Braftovi 75 mg tobolky
encorafenibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Pierre Fabre Médicament

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Braftovi 50 mg tvrdé tobolky

Braftovi 75 mg tvrdé tobolky

encorafenibum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Braftovi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Braftovi užívat
3. Jak se přípravek Braftovi užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Braftovi uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Braftovi a k čemu se používá

Přípravek Braftovi je protinádorový lék, který obsahuje léčivou látku encorafenib. V důsledku změn (mutací) v genu BRAF mohou vznikat bílkoviny, které způsobují růst nádoru. Přípravek Braftovi působí na bílkoviny vznikající z takto pozmeněného genu BRAF.

V kombinaci s dalším lékem obsahujícím binimetinib se používá k léčbě dospělých pacientů s kožním nádorem zvaným melanom,

- který má určitou změnu (mutaci) v genu zodpovědném za tvorbu bílkoviny nazývané BRAF,
- a který se již rozšířil do dalších částí těla, nebo jej nelze chirurgicky odstranit.

Pokud se přípravek Braftovi používá v kombinaci s binimetinibem, který působí na další bílkoviny podporující růst nádoru, kombinace obou léků zpomaluje nebo zastavuje růst nádoru.

Přípravek Braftovi se také používá v kombinaci s dalším lékem, cetuximabem, k léčbě dospělých pacientů s určitým typem nádoru tlustého střeva,

- který má určitou změnu (mutaci) v genu zodpovědném za tvorbu bílkoviny nazývané BRAF,
- a který se rozšířil do dalších částí těla u pacientů, kteří byli již dříve léčeni jinými protinádorovými léky.

Pokud se přípravek Braftovi používá v kombinaci s cetuximabem (který se váže na bílkovinu označovanou jako receptor epidermálního růstového faktoru (anglická zkratka je EGFR), jenž se nachází na povrchu určitého typu nádorových buněk), kombinace obou léků zpomaluje nebo zastavuje růst nádoru.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Braftovi užívat

Před zahájením léčby lékař provede vyšetření ke stanovení mutace v genu BRAF.

Protože se má přípravek Braftovi používat k léčbě melanomu v kombinaci s binimetinibem, přečtěte si příbalovou informaci binimetinibu stejně pečlivě, jako tuto příbalovou informaci.

Protože se má přípravek Braftovi používat k léčbě nádoru tlustého střeva v kombinaci s cetuximabem, přečtěte si příbalovou informaci cetuximabu stejně pečlivě, jako tuto příbalovou informaci.

Neužívejte přípravek Braftovi

- jestliže jste alergický(á) na enkorafenib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Braftovi se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou o všech svých zdravotních problémech, především pokud máte některé z následujících onemocnění:

- problémy se srdcem včetně změn elektrické aktivity srdce (prodloužení QT intervalu)
- problémy s krvácením nebo v případě, že užíváte léky, které mohou krvácení zapříčinit
- problémy s očima
- problémy s játry nebo ledvinami

Informujte svého lékaře, pokud jste již někdy měl(a) jiný typ nádoru než melanom nebo nádor tlustého střeva, protože přípravek Braftovi může zhoršit stav některých druhů nádorů.

Ihned informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud při užívání tohoto přípravku zaznamenate:

- **Problémy se srdcem:** Pokud se přípravek Braftovi užívá spolu s binimetinibem, může se zhoršit činnost Vašeho srdce ve smyslu změny elektrické aktivity srdce, tzv. prodloužení QT intervalu, nebo se mohou zhoršit srdeční problémy, které už máte. Před léčbou a po léčbě uvedenými léky lékař provede testy, kterými zkontroluje, že Vaše srdce pracuje správně. Informujte neodkladně lékaře, pokud zaznamenate jakékoli problémy se srdcem, např. závrať, únavu, točení hlavy, zkrácený dech, pokud pociťujete bušení srdce, zrychlený tep nebo nepravidelnou činnost srdce, nebo pokud máte otoky nohou.
- **Problémy s krvácením:** Přípravek Braftovi může způsobit vážné problémy s krvácením. Informujte neodkladně lékaře, pokud se u Vás objeví jakékoli známky krvácení, jako je vykašlávání krve, krevních sraženin nebo zvracení obsahující krev, která v tomto případě vypadá jako „káвовá sedlina“, v případě červené nebo černé „dehtovité“ stolice, v případě přítomnosti krve v moči, bolesti břicha, neobvyklého vaginálního krvácení. Informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví bolest hlavy, závrať nebo slabost.
- **Problémy s očima:** Pokud se přípravek Braftovi užívá spolu s binimetinibem, může zapříčinit závažné oční potíže. Informujte neodkladně lékaře, pokud zaznamenate rozmazané vidění, ztrátu vidění, jiné poruchy zraku (např. barevné tečky v zorném poli), duhové neostře obrysy objektů. Pokud se během léčby přípravkem Braftovi objeví jakékoli problémy s očima, lékař provede oční vyšetření.
- **Změny na kůži:** Přípravek Braftovi může být příčinou vzniku jiných druhů kožních nádorů, např. tzv. kožního spinocelulárního (dlaždicobuněčného) karcinomu. Při užívání přípravku Braftovi se také mohou objevit nová ložiska melanomu. Proto bude lékař kontrolovat stav Vaší kůže před zahájením léčby, každé 2 měsíce během léčby a až 6 měsíců po ukončení léčby přípravkem Braftovi, aby odhalil případné nové kožní nádory. Ihned svého lékaře informujte, pokud během léčby zjistíte změny na kůži, jako jsou nové bradavice, boláky nebo načervenalé hrbolky, které krvácejí nebo se nehojí, nebo změny velikosti a barvy mateřských znamének. Kromě toho bude nutné, aby lékař kontroloval případný výskyt kožního spinocelulárního karcinomu a vyšetřil Vám hlavu, krk, ústa a mizní (lymfatické) uzliny, a abyste pravidelně podstupoval(a) CT vyšetření. Toto jsou preventivní opatření prováděná pro případ, kdyby došlo k rozvoji spinocelulárního karcinomu uvnitř Vašeho těla. Před zahájením léčby a po jejím ukončení se doporučuje také gynekologické vyšetření (u žen) a vyšetření konečníku.

- Problémy s játry: Přípravek Braftovi může zapříčinit abnormální výsledky krevních testů, kterými se ověřuje funkce jater (zvýšení hladiny jaterních enzymů). Před léčbou a během léčby bude lékař provádět krevní testy, aby zkontroloval funkci Vašich jater.
- Problémy s ledvinami: Přípravek Braftovi může ovlivňovat funkci ledvin (časté abnormální výsledky krevních testů, vzácněji dehydratace a zvracení). Před léčbou a během léčby bude lékař provádět krevní testy, aby funkci Vašich ledvin zkontroloval. Během léčby pijte hodně tekutin. V případě zvracení nebo dehydratace (nedostatek vody v těle) okamžitě informujte lékaře.

Děti a dospívající

Přípravek Braftovi se nedoporučuje u dětí a dospívajících do 18 let. V této věkové skupině nebyl lék studován.

Další léčivé přípravky a přípravek Braftovi

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Některé léky mohou ovlivnit způsob, jakým přípravek Braftovi účinkuje, nebo zvýšit pravděpodobnost, že se u Vás vyskytnou nežádoucí účinky.

Zejména upozorněte svého lékaře, pokud užíváte jakýkoli lék ze seznamu níže nebo další léky:

- některé léky k léčbě plísnových infekcí (např. itraconazol, posakonazol, flukonazol)
- některé léky k léčbě bakteriálních infekcí (např. rifampicin, klarithromycin, telithromycin, erythromycin, penicilin)
- léky, které se obvykle používají k léčbě epilepsie (záchvatů) (např. fenytoin, karbamazepin)
- léky, které se obvykle používají k léčbě nádorových onemocnění (např. methotrexát, imatinib)
- léky, které se obvykle používají k léčbě vysoké hladiny cholesterolu (např. rosuvastatin, atorvastatin)
- rostlinný přípravek k léčbě deprese: třezalka tečkovaná
- některé přípravky k léčbě HIV, např. ritonavir, amprenavir, raltegravir, dolutegravir
- antikoncepce obsahující hormony
- léky, které se obvykle používají k léčbě vysokého krevního tlaku (např. diltiazem, bosentan, furosemid)
- léky, které se užívají k léčbě nepravidelné činnosti srdce: amiodaron.

Přípravek Braftovi s jídlem a pitím

V průběhu léčby přípravkem Braftovi nepijte grapefruitovou šťávu (džus). Mohly by se zvýšit nežádoucí účinky přípravku Braftovi.

Těhotenství

Přípravek Braftovi se v průběhu těhotenství nedoporučuje. Může poškodit nenarozené dítě nebo způsobit vrozené vady.

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Pokud jste žena, která může otěhotnět, musíte v průběhu léčby přípravkem Braftovi používat spolehlivou antikoncepci a musíte v jejím používání pokračovat nejméně 1 měsíc po užití poslední dávky. Prostředky proti početí obsahující hormony (hormonální tablety, injekce, náplasti, implantáty a některá nitroděložní tělíska, která uvolňují hormony) nemusí účinkovat správně, pokud zároveň užíváte přípravek Braftovi. Je zapotřebí používat ještě jednu vhodnou metodu kontroly početí, např. bariérovou metodu (jako je kondom), abyste v průběhu léčby tímto přípravkem neotěhotněla. Poradte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Pokud v průběhu léčby přípravkem Braftovi otěhotníte, sdělte to neprodleně svému lékaři.

Kojení

Přípravek Braftovi se v průběhu kojení nedoporučuje. Není známo, zda přípravek Braftovi může přecházet do mateřského mléka. Pokud kojíte nebo kojení plánujete, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Plodnost

Přípravek Braftovi může snížit počet spermií u mužů. To by mohlo ovlivnit schopnost počít dítě. Pokud se Vás to týká, poraďte se se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Braftovi může ovlivnit Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje. Jestliže máte během léčby přípravkem Braftovi problémy se zrakem nebo jiné nežádoucí účinky, které mohou mít na tyto schopnosti vliv, neříďte ani neobsluhujte stroje (viz bod 4). Pokud si nejste jistý(á), zda můžete řídit, poraďte se se svým lékařem.

3. Jak se přípravek Braftovi užívá

Jaké množství přípravku Braftovi máte užívat

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

K léčbě melanomu

Doporučená dávka přípravku Braftovi k léčbě melanomu je šest 75mg tobolek jednou denně (to odpovídá denní dávce 450 mg). Současně budete užívat ještě jeden další přípravek, binimetinib.

K léčbě nádoru tlustého střeva

Doporučená dávka přípravku Braftovi k léčbě nádoru tlustého střeva jsou čtyři 75mg tobolky jednou denně (to odpovídá denní dávce 300 mg). Současně budete užívat ještě jeden další léčivý přípravek, cetuximab.

Jestliže máte problémy s játry nebo ledvinami, může lékař zahájit Vaši léčbu nižší dávkou. Pokud se objeví závažné nežádoucí účinky (např. problémy se srdcem, očima nebo s krvácením), může lékař snížit dávku nebo léčbu dočasně přerušit, případně trvale ukončit.

Jak se přípravek Braftovi užívá



Pokyny pro otevření blistru:

- Tobolku neprotlačujte přes blistr.
- Oddělte jeden článek blistru jeho ohnutím a opatrným odtržením podél perforace.
- Opatrně stáhněte fólii blistru tak, že začnete se stahováním v rohu označeném šipkou.
- Tobolku jemně vyjměte.

Tobolky polykejte vcelku a zapijte je vodou. Přípravek Braftovi se může užívat s jídlem nebo mezi jídly.

Jestliže zvracíte

Pokud kdykoli po užití přípravku Braftovi zvracíte, neužívejte žádnou náhradní dávku. Užijte další dávku tak, jak bylo plánováno.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Braftovi, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více tobolek, než jste měl(a), sdělte to okamžitě svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Mohou se objevit nebo zhoršit nežádoucí účinky přípravku Braftovi, jako je pocit na zvracení, zvracení, dehydratace a rozmazané vidění. Je-li to možné, ukažte zdravotníkům balení přípravku a tuto příbalovou informaci.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Braftovi

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku přípravku Braftovi, vezměte si ji hned, jakmile si vzpomenete. Pokud si však vzpomenete déle než za 12 hodin, zapomenutou dávku již vynechte a užijte až další dávku v obvyklé době. Poté pokračujte v užívání tobolek v pravidelnou denní dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Braftovi

Je důležité užívat přípravek Braftovi tak dlouho, jak určí lékař. Nepřestávejte tento přípravek užívat bez pokynu lékaře.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Přípravek Braftovi může mít závažné nežádoucí účinky. Informujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás objeví jakýkoli z níže uvedených nežádoucích účinků buď poprvé, nebo pokud se zhorší (viz také bod 2):

Problémy se srdcem: Pokud se přípravek Braftovi užívá spolu s binimetinibem, může mít vliv na činnost srdce (tzv. snížení ejekční frakce levé komory); známky a příznaky zahrnují:

- pocit závratí, únavy nebo točení hlavy
- dušnost
- pocit bušení srdce, rychlou nebo nepravidelnou činnosti srdce
- otok nohou

Problémy s očima: Pokud se přípravek Braftovi užívá spolu s binimetinibem, může způsobit závažné problémy s očima, jako je pronikání tekutiny pod sítnici, které má za následek odchlípení vrstev oka (odchlípení sítnice). Neprodleně kontaktujte lékaře, pokud se u Vás objeví příznaky očních problémů:

- rozmazané vidění, ztráta vidění nebo jiné změny zraku (např. barevné tečky v zorném poli)
- světelné kruhy (rozmazané obrysy kolem objektů)
- bolest, otok nebo zčervenání oka

Problémy s krvácením: Užívání přípravku Braftovi může způsobit vážné problémy s krvácením. Co nejdříve informujte svého lékaře, pokud se u Vás objeví jakékoli neobvyklé příznaky krvácení, které mohou zahrnovat:

- bolest hlavy, závrať nebo slabost
- vykašlávání krve nebo krevních sraženin
- zvracení s příměsí krve nebo přítomnost sražené krve ve zvracích, která může vypadat jako „kávová sedlina“
- červenou nebo černou stolicí, která má dehtovitý vzhled
- přítomnost krve v moči
- bolest břicha
- neobvyklé vaginální krvácení

Problémy se svaly: Užívání přípravku Braftovi s binimetinibem může způsobit rozpad svalů (rabdomyolýzu), která může vést k poškození ledvin a k úmrtí; známky a příznaky mohou zahrnovat:

- bolest svalů, záškuby, ztuhlost nebo křeč
- tmavou moč

Jiná nádorová onemocnění kůže: Léčba přípravkem Braftovi může způsobit rozvoj typu kožního nádoru, který se jmenuje kožní spinocelulární (dlaždicobuněčný) karcinom. Tyto kožní změny (viz bod 2) jsou obvykle omezené na malé místo na kůži, lze je chirurgicky odstranit a léčba přípravkem Braftovi může pokračovat bez přerušení. U některých pacientů užívajících Braftovi se také mohou objevit nové melanomy. Tyto melanomy jsou obvykle chirurgicky odstraněny a léčba přípravkem Braftovi může pokračovat bez přerušení.

Další nežádoucí účinky

Kromě závažných nežádoucích účinků uvedených výše se u pacientů léčených přípravkem Braftovi mohou objevit další nežádoucí účinky.

Nežádoucí účinky spojené se současným užíváním přípravku Braftovi a binimetinibu k léčbě melanomu

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- pokles počtu červených krvinek (anemie)
- problémy s nervy, které se mohou projevit jako bolest, ztráta citlivosti nebo brnění rukou a nohou
- bolest hlavy
- závrať
- krvácení v různých částech těla
- vysoký krevní tlak
- problémy se zrakem (porucha zraku)
- bolest břicha
- průjem
- zvracení
- nevolnost (pocit na zvracení)
- zácpa
- svědění
- suchá kůže
- vypadávání nebo řidnutí vlasů (alopecie)
- kožní vyrážky různých typů
- ztlustění vnějších vrstev kůže
- bolest kloubů (artralgie)
- bolest, slabost nebo křeče svalů
- bolest zad
- bolest končetin
- horečka
- otok rukou nebo nohou (periferní edém), lokalizovaný otok
- únava
- abnormální výsledky krevních testů jaterních funkcí
- abnormální výsledky krevních testů souvisejících s hladinou kreatinfosfokinázy v krvi (enzym v krvi, který může značit zánět nebo poškození svalů)

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- některé typy kožních nádorů, jako je kožní papilom nebo bazaliom
- alergická reakce, která může zahrnovat otok obličeje a potíže s dýcháním
- změny vnímání chuti
- zánět oka (uveitida)
- krevní sraženiny
- zánět tlustého střeva (kolitida)
- zčervenání kůže, praskliny a trhliny na kůži
- zánět podkožní tukové tkáně, mezi jehož příznaky patří bolestivé podkožní uzly
- vyrážka s plochými zbarvenými místy na kůži nebo pupínky připomínajícími akné (akneformní dermatitida)
- zčervenání, olupující se kůže nebo puchýře na rukou a nohou (tzv. palmoplantární erytrodysestezie neboli syndrom ruka-noha)
- selhání ledvin
- abnormální výsledky testů funkce ledvin (zvýšení kreatininu)
- abnormální výsledky krevních testů jaterních funkcí (hladina alkalické fosfatázy v krvi)
- abnormální výsledky krevních testů funkce slinivky břišní (hladina amylázy, lipázy)
- zvýšená citlivost kůže na sluneční záření

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- slabost a ochrnutí obličejových svalů
- zánět slinivky břišní (pankreatitida) způsobující silnou bolest břicha

Nežádoucí účinky samotného přípravku Braftovi v klinických studiích u pacientů s melanomem

Pokud na základě rozhodnutí lékaře pokračujete v užívání přípravku Braftovi, zatímco léčba jiným přípravkem (binimetinibem) byla dočasně přerušena, mohou se objevit některé výše zmíněné nežádoucí účinky, jejich frekvence však může být jiná (zvýšená nebo snížená).

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- únava
- nevolnost (pocit na zvracení)
- zvracení
- zácpa
- různé typy kožních vyrážek
- zčervenání, olupující se kůže nebo puchýře na ruce a nohu (tzv. palmoplantární erytrodysestezie neboli syndrom ruka-noha)
- ztlustění vnějších vrstev kůže (hyperkeratóza)
- suchá kůže
- svědění
- abnormální vypadávání nebo řídnutí vlasů (alopecie)
- zčervenání, praskliny nebo trhliny na kůži
- tmavší zbarvení kůže
- ztráta chuti k jídlu
- potíže se spánkem (nespavost)
- bolest hlavy
- problémy s nervy, které se mohou projevit jako bolest, ztráta citlivosti nebo brnění rukou a nohou
- změny vnímání chuti
- bolest kloubů (artralgie)
- bolest, slabost nebo křeče svalů
- bolest končetin
- bolest zad
- horečka
- některé typy nezhoubných kožních nádorů jako je melanocytový névus a kožní papilom
- abnormální výsledky krevních testů funkce jater

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- alergická reakce, která může zahrnovat otok obličeje a potíže s dýcháním
- slabost nebo ochrnutí obličejových svalů
- rychlý srdeční tep
- vyrážka s plochými zbarvenými místy na kůži nebo pupínky připomínajícími akné (akneformní dermatitida)
- olupování kůže nebo šupiny na kůži
- zánět kloubů (artritida)
- selhání ledvin
- abnormální výsledky testů funkce ledvin (zvýšení kreatininu)
- zvýšená citlivost kůže na sluneční záření
- abnormální výsledky krevních testů funkce slinivky břišní (hladina lipázy)

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- některé typy kožních nádorů, jako je bazaliom
- zánět oka (uveitida)
- zánět slinivky břišní (pankreatitida), který způsobuje silné bolesti břicha
- abnormální výsledky krevních testů funkce slinivky břišní (hladina amylázy)

Nežádoucí účinky přípravku Braftovi užívaného v kombinaci s cetuximabem k léčbě nádorů tlustého střeva

Kromě závažných nežádoucích účinků uvedených výše se mohou u osob, které užívají přípravek Braftovi spolu s cetuximabem, objevit také následující nežádoucí účinky.

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- nová znaménka označovaná jako je melanocytární névus
- ztráta chuti k jídlu
- potíže se spánkem (nespavost)
- problémy s nervy, které se mohou projevit jako bolest, ztráta citlivosti nebo brnění rukou a chodidel
- bolest hlavy
- krvácení na různých místech těla
- průjem
- bolest břicha
- nevolnost (pocit na zvracení)
- zvracení
- zácpa
- vyrážka s plochými zbarvenými místy na kůži nebo pupínky připomínajícími akné (akneiformní dermatitida)
- různé typy kožních vyrážek
- suchá kůže
- svědění
- bolest kloubů (artralgie) a svalů a/nebo bolest kostí (muskuloskeletální bolest)
- bolest, slabost nebo křeče svalů
- bolest končetin
- bolest zad
- únava
- horečka

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- některé typy kožních nádorů jako je kožní papilom
- alergická reakce, která může zahrnovat otok obličeje a potíže s dýcháním
- závrať
- změny vnímání chuti
- rychlý srdeční tep
- tmavší zbarvení kůže
- zčervenání, olupující se kůže nebo puchýře na rukou a nohou (tzv. palmoplantární erytrodysestezie neboli syndrom ruka-noha)
- ztlustění vnějších vrstev kůže (hyperkeratóza)
- zčervenání, praskliny nebo trhliny na kůži
- vypadávání nebo řidnutí vlasů (alopecie)
- selhání ledvin
- abnormální výsledky testů funkce ledvin (zvýšení kreatininu)
- abnormální výsledky krevních testů funkce jater

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- některé typy kožních nádorů, jako je bazaliom
- zánět slinivky břišní (pankreatitida), který způsobuje silné bolesti břicha
- olupování kůže
- abnormální výsledky krevních testů funkce slinivky břišní (hladina amylázy, lipázy)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního**

systemu hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Braftovi uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Braftovi obsahuje

- Léčivou látkou je encorafenibum.
Braftovi 50 mg tvrdé tobolky: Jedna tvrdá tobolka obsahuje encorafenibum 50 mg.
Braftovi 75 mg tvrdé tobolky: Jedna tvrdá tobolka obsahuje encorafenibum 75 mg.
- Dalšími složkami jsou:
 - Obsah tobolky: kopovidon (E 1208), poloxamer 188, mikrokrytalická celulóza (E 460i), kyselina jantarová (E 363), krosopovidon (E 1202), koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551), magnesium-stearát (E 470b)
 - Tobolka: želatina (E 441), oxid titaničitý (E 171), červený oxid železitý (E 172), žlutý oxid železitý (E 172), černý oxid železitý (E 172)
 - Potiskový inkoust: šelak (E 904), černý oxid železitý (E 172), propylenglykol (E 1520)

Jak přípravek Braftovi vypadá a co obsahuje toto balení

Braftovi 50 mg tvrdé tobolky

Tvrdá tobolka (tobolka) s neprůhledným víčkem oranžové barvy a neprůhledným tělem růžovožluté barvy, potištěná stylizovaným „A“ na víčku a „LGX 50mg“ na těle tobolky.

Přípravek Braftovi 50 mg se dodává v balení po 28x1 tobolka nebo po 112x1 tobolka v perforovaných jednodávkových blistrech. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Braftovi 75 mg tvrdé tobolky

Tvrdá tobolka (tobolka) s neprůhledným víčkem růžovožluté barvy a neprůhledným tělem bílé barvy, potištěná stylizovaným „A“ na víčku a „LGX 75mg“ na těle tobolky.

Přípravek Braftovi 75 mg se dodává v balení po 42x1 tobolka nebo po 168x1 tobolka v perforovaných jednodávkových blistrech. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavour

Francie

Výrobce

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Site Progipharm, rue du Lycée
45500 GIEN
Francie

Tato příbalová informace byla naposledy revidována .

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.