

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BRAFTOVI 75 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Enkorafenib 75 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül (kapsül)

Kapakta stilize "A" ve gövdede "LGX 75mg" baskılı, ten rengi opak kapak ve beyaz opak gövde. Kapsülün uzunluğu yaklaşık 23 mm'dir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Enkorafenib:

-Binimetinib ile kombinasyon halinde, daha önce herhangi bir RAF yolağı inhibitörü kullanmamış, ECOG performans skoru 0 veya 1 olan, BRAF V600 mutasyonu olan, rezeke edilemeyen veya metastatik malign melanomlu yetişkin hastaların tedavisinde endikedir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1).

-Setuksimab ile kombinasyon halinde, ECOG performans skoru 0 veya 1 olan, daha önce en az bir basamak sistemik tedavi almış BRAF V600E mutasyonlu metastatik kolorektal kanserli (KRK) yetişkin hastaların tedavisinde endikedir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Enkorafenib tedavisi, antikanser ilaçların kullanımında deneyimli bir hekimin sorumluluğunda başlatılmalı ve gözetimi altında tutulmalıdır.

Pozoloji

Melanom

Önerilen enkorafenib dozu, binimetinib ile birlikte kullanıldığında günde bir kez 450 mg'dır (altı adet 75 mg kapsül).

Kolorektal kanser

Setuksimab ile birlikte kullanıldığında önerilen enkorafenib dozu günde bir kez 300 mg'dır (dört adet 75 mg kapsül).

Doz modifikasyonları

Melanom

Advers reaksiyonların yönetimi, enkorafenibin dozunun azaltılmasını, geçici olarak kesilmesini veya tedavinin kesilmesini gerektirebilir (bkz. Tablo 1, 3 ve 4).

Binimetinib'in pozolojisi ve önerilen doz değişiklikleri hakkında bilgi için binimetinib KÜB, bölüm 4.2'ye bakınız.

Enkorafenib için doz azaltma önerileri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1: Melanom endikasyonunda binimetinib ile kombinasyon halinde kullanıldığında enkorafenib için önerilen doz değişiklikleri

Doz seviyesi	Enkorafenib dozu binimetinib ile birlikte kullanıldığında
Başlangıç dozu	450 mg günde bir kez
1. doz azaltma	300 mg günde bir kez
2. doz azaltma	225 mg günde bir kez
Sonraki değişiklik	Dozun günde bir kez 100 mg'a düşürülmesi için sınırlı veri vardır. Hasta günde bir kez 100 mg'ı tolere edemiyorsa, enkorafenib kalıcı olarak kesilmelidir.

Enkorafenib'in tek bir ajan olarak günde bir kez 450 mg dozda uygulanması önerilmez. Binimetinibe geçici olarak ara verilirse, enkorafenib, bir doz olarak 450 mg'lık dozda iyi tolere edilmediğinden, binimetinib dozuna ara verildiği sırada günde bir kez 300 mg'da enkorafenib azaltılmalıdır (binimetinib Kısa Ürün Bilgisi [KÜB] bölüm 4.2'ye bakın). Binimetinib kalıcı olarak kesilirse, enkorafenib kesilmelidir.

Enkorafenib geçici olarak kesilirse (bkz. Tablo 3 ve 4), binimetinibe ara verilmelidir. Enkorafenib kalıcı olarak kesilirse, binimetinib kesilmelidir.

Tedaviye bağlı toksisiteler meydana gelirse, enkorafenib ve binimetinib dozu azaltılmalı, ara verilmeli veya kesilmelidir. Binimetinib için doz değişiklikleri sadece aşağıdakiler için gereklidir (öncelikle binimetinib ile ilgili advers reaksiyonlar): Retina pigment epitel dekolmanı (RPED), retinal ven tıkanıklığı (RVT), interstisyel akciğer hastalığı/pnömoni, kardiyak fonksiyon bozukluğu, kreatin fosfokinaz (KK) yükselmesi ve rabdomiyoliz ve venöz tromboembolizm (VTE).

Bu toksisitelerden biri meydana gelirse, binimetinib doz modifikasyon talimatları için bkz.

binimetinib Kısa Ürün Bilgisi (KÜB), bölüm 4.2.

Kolorektal kanser

Advers reaksiyonların yönetimi, enkorafenibin dozunun azaltılmasını, geçici olarak kesilmesini veya tedavinin kesilmesini gerektirebilir (bkz. Tablo 2, 3 ve 4).

Setuksimabın pozolojisi ve önerilen doz değişiklikleri hakkında bilgi için setuksimab KÜB, bölüm 4.2'ye bakınız.

Enkorafenib için doz azaltma önerileri Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 2: KRK endikasyonunda setuksimab ile kombinasyon halinde kullanıldığında enkorafenib için önerilen doz modifikasyonları

Doz seviyesi	Enkorafenib dozu setuksimab ile birlikte kullanıldığında
Başlangıç dozu	300 mg günde bir kez
1. doz azaltma	225 mg günde bir kez
2. doz azaltma	150 mg günde bir kez

Enkorafenib kalıcı olarak kesilirse, setuksimab kesilmelidir.

Setuksimab kalıcı olarak kesilirse, enkorafenib kesilmelidir.

Melanom ve kolorektal kanser

Advers reaksiyonlar durumunda doz değişiklikleri aşağıda ve Tablo 3 ve 4'te verilmiştir.

Yeni primer kutanöz maligniteler için: Enkorafenib için doz modifikasyonu gerekli değildir.

Yeni primer kutanöz olmayan RAS mutasyonu pozitif maligniteler için: Enkorafenib'in kalıcı olarak kesilmesi düşünülmelidir.

Tablo 3: Seçilmiş advers reaksiyonlar için binimetinib ile kombinasyon halinde veya setuksimab ile kombinasyon halinde kullanıldığında enkorafenib için önerilen doz modifikasyonları

Advers reaksiyonun ciddiyeti ^a	Enkorafenib
<i>Deri reaksiyonları</i>	
• Derece 2	Enkorafenib'e devam edilmelidir. Döküntü tedavi ile 2 hafta içinde kötüleşir veya düzelmezse, enkorafenib Derece 0 veya 1'e kadar kesilmeli ve ardından aynı dozda yeniden başlatılmalıdır.
• Derece 3	Derece 0 veya 1'e iyileşene kadar enkorafenib'e ara verilmeli ve ilk ortaya çıkması durumunda aynı dozda yeniden başlanmalı veya Derece 3'ün tekrarlanması durumunda azaltılmış dozda devam edilmelidir.
• Derece 4	Enkorafenib kalıcı olarak kesilmelidir.
<i>Palmar-plantar eritrodisestezi sendromu (PPES)</i>	
• Derece 2	Enkorafenib'e devam edilmeli ve topikal tedavi gibi destekleyici önlemler alınmalıdır. 2 hafta içinde destekleyici tedaviye rağmen düzelme olmazsa, Derece 0 veya 1'e düzeline kadar enkorafenib durdurulmalı ve tedaviye aynı doz seviyesinde veya azaltılmış bir dozda devam edilmelidir.
• Derece 3	Enkorafenib verilmemeli, topikal tedavi gibi destekleyici önlemler alınmalı ve hasta haftalık olarak yeniden değerlendirilmelidir. Enkorafenib, Derece 0 veya 1'e yükseltildiğinde aynı doz seviyesinde veya azaltılmış doz seviyesinde yeniden başlatılmalıdır.
<i>Üveit dahil iritis ve iridosiklit</i>	
• Derece 1-3	Derece 1 veya 2 üveit veya Derece 3 üveit spesifik (örn. topikal) oküler tedaviye için yanıt vermiyorsa, enkorafenib verilmemeli ve 2 hafta içinde oftalmik izleme tekrarlanmalıdır. Üveit Derece 1 ise ve Derece 0'a düzeliyorsa tedaviye aynı dozda devam edilmelidir. Üveit Derece 2 veya 3 ise ve Derece 0 veya 1'e iyileşirse, tedaviye azaltılmış bir dozda devam edilmelidir. 6 hafta içinde düzelme olmazsa, oftalmik izleme tekrarlanmalı ve enkorafenib kalıcı olarak kesilmelidir.
• Derece 4	Enkorafenib kalıcı olarak kesilmeli ve oftalmolojik izleme ile takip yapılmalıdır.

Advers reaksiyonun ciddiyeti ^a	Enkorafenib
<i>QTc Uzaması</i>	
QTcF > 500 ms ve değişim $\leq$ 60 ms tedavi öncesi	Enkorafenib verilmemelidir (bkz. Bölüm 4.4'teki izleme) QTcF $\leq$ 500 ms olduğunda enkorafenib azaltılmış dozda yeniden başlatılmalıdır. Birden fazla tekrarlayan durum olursa enkorafenib kesilmelidir.
QTcF > 500 ms ve artmış > 60 ms tedavi öncesi değerden	Enkorafenib kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. bölüm 4.4'teki izleme).
<i>Karaciğer testleri anormallikleri</i>	
Derece 2 aspartat aminotransferaz (AST) veya alanin aminotransferaz (ALT) > 3x $\leq$ 5x normalin üst sınırı (ULN)	Enkorafenib'e devam edilmelidir. 4 hafta içinde iyileşme olmazsa, Derece 0 veya 1'e veya tedavi öncesi/başlangıç seviyelerine iyileşene kadar enkorafenib durdurulmalı ve ardından aynı dozda yeniden başlatılmalıdır.
Derece 3'ün ilk oluşumu (AST veya ALT > 5x ULN ve kan bilirubin > 2x ULN)	Enkorafenib 4 haftaya kadar kesilmelidir. - Derece 0 veya 1'e veya başlangıç düzeyine yükselirse, binimetinib azaltılmış dozla devam ettirilmelidir. - Eğer düzelme olmazsa, enkorafenib kalıcı olarak kesilmelidir.
Derece 4'ün ilk oluşumu (AST veya ALT > 20 ULN)	Enkorafenib 4 haftaya kadar kesilmelidir. - Derece 0 veya 1'e veya başlangıç düzeyine yükselirse, enkorafenib azaltılmış doz seviyesinde devam ettirilmelidir. - Eğer düzelme olmazsa, enkorafenib kalıcı olarak kesilmelidir. Veya enkorafenib kalıcı olarak kesilmelidir.
Tekrarlayan Derece 3 (AST veya ALT > 5x ULN ve kan bilirubin > 2x ULN)	Enkorafenib 'in kalıcı olarak kesilmesi düşünülmelidir.
Tekrarlayan Derece 4 (AST veya ALT > 20 ULN)	Enkorafenib kalıcı olarak kesilmelidir.

^a Advers Reaksiyonlar için Ulusal Kanser Enstitüsü Ortak Terminoloji Kriterleri (NCI CTCAE) versiyon 4.03

Tablo 4: Diğer advers reaksiyonlar için binimetinib veya setuksimab ile kombinasyon halinde kullanıldığında enkorafenib için önerilen doz değişiklikleri

Advers reaksiyonun ciddiyeti	Enkorafenib
- Tekrarlayan veya tolere edilemeyen Derece 2 advers reaksiyonlar - Derece 3 advers reaksiyonların ilk ortaya çıkışı	Enkorafenib 4 haftaya kadar kesilmelidir. - Derece 0 veya 1'e veya başlangıç düzeyine yükselirse, enkorafenib azaltılmış dozda yeniden başlatılmalıdır veya - Eğer düzelme olmazsa, enkorafenib kalıcı olarak kesilmelidir.
Derece 4 advers reaksiyonların ilk ortaya çıkışı	Enkorafenib 4 haftaya kadar kesilmelidir. - Derece 0 veya 1'e veya başlangıç düzeyine yükselirse, enkorafenib azaltılmış dozda yeniden başlatılmalıdır veya - Eğer düzelme olmazsa, enkorafenib kalıcı olarak kesilmelidir. Veya enkorafenib kalıcı olarak kesilmelidir.
Tekrarlayan Derece 3 advers reaksiyonlar	Enkorafenib 'in kalıcı olarak kesilmesi düşünülmelidir.
Tekrarlayan Derece 4 advers reaksiyonlar	Enkorafenib kalıcı olarak kesilmelidir.

Tedavi süresi

Tedavi, hasta artık fayda görmeyene veya kabul edilemez toksisite gelişene kadar devam etmelidir.

Unutulan doz

Bir enkorafenib dozu atlanırsa, hasta ancak bir sonraki programlanan doza 12 saatten fazla zaman varsa, kaçırılan dozu almalıdır.

Kusma

Enkorafenib uygulamasından sonra kusma durumunda, hasta dozu tekrar almamalı ve planlanan bir sonraki dozu almalıdır.

Uygulama şekli

BRAFTOVI ağızdan kullanım içindir. Kapsüller su ile bütün olarak yutulmalıdır. Yemekle birlikte veya yemeksiz alınabilirler. Enkorafenib'in greyfurt suyu ile birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 4.5).

Özel popülasyonlar

Yaşlı hastalar

65 yaş ve üzeri hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği

Hafif ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda enkorafenib maruziyeti artmış olabilir (bkz. bölüm 5.2).

Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child Pugh Sınıf A) enkorafenib uygulaması günde bir kez 300 mg'lık bir dozda dikkatle yapılmalıdır.

Orta (Child Pugh Sınıf B) veya şiddetli (Child-Pugh Sınıf C) karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Böbrek yetmezliği

Popülasyon farmakokinetiği (PK) analizine göre hafif veya orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda enkorafenib ile ilgili klinik veri yoktur. Bu nedenle, doz ayarlaması için potansiyel ihtiyaç belirlenemez. Enkorafenib, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda ve ergenlerde enkorafenib'in güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir, bu popülasyona ait veri bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Enkorafenib, binimetinib ile kombinasyon halinde (BRAF V600 mutant rezeke edilemeyen veya metastatik melanomlu hastalar için) veya setuksimab ile kombinasyon halinde (BRAF V600E mutant metastatik kolorektal kanserli hastalar için) verilecektir. Binimetinib veya setuksimab tedavisi ile ilgili uyarılar ve önlemler hakkında ek bilgi için binimetinib KÜB veya setuksimab KÜB'ün 4.4 bölümüne bakın.

BRAF mutasyon testi

Enkorafenib almadan önce, hastalarda BRAF V600 mutasyonlu rezeke edilemeyen veya metastatik melanom veya valide edilmiş bir testle doğrulanmış BRAF V600E mutasyonlu metastatik kolorektal kanser olmalıdır. Enkorafenib'in etkililiği ve güvenliliği yalnızca BRAF V600E ve V600K mutasyonlarını eksprese eden melanom tümörleri veya BRAF V600E mutasyonunu eksprese eden kolorektal tümörleri olan hastalarda belirlenmiştir. Enkorafenib, yabani tip BRAF malign melanomu veya vahşi tip BRAF kolorektal kanserli hastalarda kullanılmamalıdır.

Bir BRAF inhibitörü ile tedavi sırasında progrese olan hastalarda binimetinib ile kombinasyon halinde enkorafenib

BRAF V600 mutasyonlu, rezeke edilemeyen veya metastatik melanom tedavisi için verilen bir BRAF inhibitöründe ilerleme gösteren hastalarda enkorafenib ile binimetinib kombinasyonunun kullanımına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır. Bu veriler, bu hastalarda kombinasyonun etkinliğinin daha düşük

olacağını göstermektedir.

Beyin metastazı olan hastalarda binimetinib ile kombinasyon halinde enkorafenib

Beyne metastaz yapmış BRAF V600 mutant melanomlu hastalarda enkorafenib ve binimetinib kombinasyonunun etkililik verileri sınırlıdır (bkz. bölüm 5.1).

Sol ventrikül disfonksiyonu (LVD)

Enkorafenib, binimetinib ile birlikte kullanıldığında, ejeksiyon fraksiyonunda semptomatik veya asemptomatik düşüşler olarak tanımlanan LVD bildirilmiştir. Tedavi sırasında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF), enkorafenib ve binimetinib başlatılmadan önce, başladıktan bir ay sonra ve ardından yaklaşık 3 aylık aralıklarla veya klinik olarak belirtildiği gibi daha sık aralıklarla ekokardiyogram veya çok kapılı edinim (MUGA) taraması ile değerlendirilmesi önerilir. Tedavi sırasında LVD meydana gelirse, binimetinib KÜB, bölüm 4.2'ye bakınız.

Enkorafenib ile binimetinib kombinasyonunun güvenliği, başlangıç LVEF'si %50'nin altında veya normalin alt sınırlarının altında olan hastalarda belirlenmemiştir. Bu nedenle, bu hastalarda binimetinib dikkatli bir şekilde kullanılmalı ve herhangi bir semptomatik sol ventrikül disfonksiyonu, Derece 3-4 LVEF azalması veya LVEF'nin başlangıca göre $\geq$ %10 mutlak azalması durumunda, binimetinib ve enkorafenib kesilmeli ve her 2 haftada bir LVEF değerlendirilmelidir.

Kanama

Enkorafenib uygulandığında majör hemorajik olaylar dahil hemorajiler meydana gelebilir (bkz. bölüm 4.8). Antikoagülan ve antiplatelet tedavilerinin birlikte kullanımı kanama riskini artırabilir. Derece $\geq$ 3 hemorajik olayların oluşumu, doza ara verilerek veya tedavi kesilerek (bkz. Bölüm 4.2 Tablo 4) ve klinik olarak endike olduğu şekilde yönetilmelidir.

Oküler toksisiteler

Enkorafenib uygulandığında üveit, iritis ve iridosiklit dahil oküler toksisiteler ortaya çıkabilir. Binimetinib ile kombinasyon halinde enkorafenib ile tedavi edilen hastalarda da RPED bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Hastalar, yeni veya kötüleşen görme bozukluğu semptomları için her ziyarette değerlendirilmelidir. Azalmış merkezi görme, bulanık görme veya görme kaybı dahil olmak üzere yeni veya kötüleşen görme bozukluklarının semptomları tespit edilirse, derhal bir oftalmolojik muayene önerilir.

Tedavi sırasında üveit içeren iridosiklit ve iritis oluşursa, bölüm 4.2'ye bakınız.

Tedavi sırasında hasta RPED veya RVO geliştirse, rehberlik için binimetinib KÜB, bölüm 4.2'ye bakınız.

QT uzaması

BRAF inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda QT Uzaması gözlemlenmiştir. Enkorafenibin QT uzatma potansiyelini değerlendirmek için kapsamlı bir QT çalışması yapılmamıştır.

Genel olarak, sonuçlar tek ajan enkorafenib'in kalp hızında hafif artışlara neden olma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Önerilen dozlarda enkorafenib ve binimetinib'in havuzlanmış kombinasyon çalışmaları ve tek ajanlı bir enkorafenib çalışmasında elde edilen sonuçlar, enkorafenib'in QTc aralığında küçük artışlarla sonuçlanma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir (bkz. bölüm 5.1).

Klinik olarak anlamlı maruziyete bağlı QT uzamasını dışlamak için yeterli veri yoktur.

QT uzaması için potansiyel risk nedeniyle, tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında magnezyum ve potasyum dahil serum elektrolit anormalliklerinin düzeltilmesi ve QT uzaması için risk faktörlerinin (örn. konjestif kalp yetmezliği, bradiaritmiler) kontrol edilmesi önerilir.

Enkorafenib başlanmadan önce, başlandıktan bir ay sonra ve daha sonra tedavi sırasında yaklaşık 3 aylık aralıklarla veya klinik olarak belirtildiği gibi daha sık aralıklarla bir elektrokardiyogramın (EKG) değerlendirilmesi önerilir. QTc uzamasının ortaya çıkması, anormal elektrolitlerin düzeltilmesi ve risk faktörlerinin kontrolü ile dozun azaltılması, kesilmesi veya kesilmesi ile yönetilebilir (bkz. bölüm 4.2).

Yeni primer maligniteler

BRAF inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda kutanöz ve kutanöz olmayan yeni primer maligniteler gözlenmiştir ve enkorafenib uygulandığında ortaya çıkabilir (bkz. bölüm 4.8).

Cilt maligniteleri

Enkorafenib dahil BRAF inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda keratoakantom dahil kutanöz skuamöz hücreli karsinom (cuSCC) gibi kutanöz maligniteler gözlenmiştir.

Enkorafenib dahil BRAF inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda yeni primer melanom gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Enkorafenib tedavisine başlamadan önce, tedavi sırasında 2 ayda bir ve tedavinin kesilmesini takiben 6 aya kadar dermatolojik değerlendirmeler yapılmalıdır. Şüpheli deri lezyonları dermatolojik eksizyon ve dermatopatolojik değerlendirme ile tedavi edilmelidir. Hastalara, yeni cilt lezyonları gelişirse derhal doktorlarını bilgilendirmeleri söylenmelidir. Enkorafenib'e herhangi bir doz değişikliği yapılmadan devam edilmelidir.

Deri dışı maligniteler

Etki mekanizmasına bağlı olarak, enkorafenib, mutasyon veya diğer mekanizmalar yoluyla RAS aktivasyonu ile ilişkili maligniteleri malignitelerin riskinin artmasına yol açabilir. Enkorafenib alan hastalar, klinik olarak uygun şekilde tedaviye başlamadan önce, tedavi sırasında ve sonunda baş ve boyun muayenesinden, göğüs/karın bilgisayarlı tomografisi (BT) taramasından, anal ve pelvik muayeneden (kadınlar için) ve tam kan hücreleri sayımlarından geçmelidir. RAS mutasyonu pozitif kutanöz dışı maligniteler gelişen hastalarda enkorafenibin kalıcı olarak kesilmesi düşünülmelidir. RAS mutasyonu ile ilişkili daha önce veya eşzamanlı kanseri olan hastalara enkorafenib uygulanmadan önce faydalar ve riskler dikkatlice düşünülmelidir.

Karaciğer testi anormallikleri

Enkorafenib ile AST ve ALT yükselmeleri dahil karaciğer testi anormallikleri oluşabilir (bkz. bölüm 4.8). Karaciğer testi değerleri, enkorafenib başlatılmadan önce ve tedavinin ilk 6 ayı boyunca en az ayda bir ve daha sonra klinik olarak belirtildiği şekilde izlenmelidir. Karaciğer testi anormallikleri doza ara verilerek, azaltılarak veya tedavi kesilerek yönetilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği

Enkorafenib başlıca karaciğer yoluyla metabolize ve elimine edildiğinden, hafif ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda, maruziyet artabilir. (bkz. bölüm 5.2).

Klinik veri olmaması nedeni ile, orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda enkorafenib

önerilmemektedir.

Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda günde bir kez 300 mg dozunda enkorafenib uygulaması dikkatle yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.2).

Klinik muayene ve karaciğer fonksiyon testleri dahil olmak üzere hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda enkorafenib ile ilişkili toksisitelerin daha yakından izlenmesi ve tedavi sırasında klinik olarak uygun olarak EKG'lerin değerlendirilmesi önerilir.

Böbrek yetmezliği

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda veri mevcut değildir (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

Enkorafenib, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Enkorafenib ile tek ajan olarak veya binimetinib veya setuksimab ile kombinasyon halinde kreatinin yükselmesi yaygın olarak bildirilmiştir. Akut böbrek hasarı ve böbrek yetmezliği dahil olmak üzere gözlenen böbrek yetmezliği vakaları genellikle kusma ve dehidratasyon ile ilişkilendirilmiştir. Diğer faktörler ise diyabet ve hipertansiyon'dur. Kan kreatinin klinik olarak belirtildiği gibi izlenmeli ve kreatinin yükselmesi doz modifikasyonu veya kesilmesiyle yönetilmelidir (bkz. Bölüm 4.2'deki Tablo 4). Hastalar tedavi sırasında yeterli sıvı alımını sağlamalıdır.

Diğer tıbbi ürünlerin enkorafenib üzerindeki etkileri.

Enkorafenib tedavisi sırasında güçlü CYP3A inhibitörlerinin eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Güçlü bir CYP3A inhibitörü ile eşzamanlı kullanım gerekliyse, hastalar güvenlik açısından dikkatle izlenmelidir (bkz. bölüm 4.5).

Enkorafenib ile birlikte orta düzeyde bir CYP3A inhibitörü uygulanıyorsa dikkatli olunmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer maddelerin enkorafenib üzerindeki etkileri

Enkorafenib öncelikle CYP3A4 tarafından metabolize edilir.

CYP3A4 inhibitörleri

Sağlıklı gönüllülerde orta (diltiazem) ve güçlü (posakonazol) CYP3A4 inhibitörlerinin tek doz enkorafenib ile birlikte uygulanması, konsantrasyon-zaman eğrisi (EAA) altındaki alanda sırasıyla 2 ve 3 kat bir artışa neden olmuştur. Maksimum enkorafenib konsantrasyonunda (C_{max}) sırasıyla %44,6'lık ve %68,3 artış olmuştur.

Model tabanlı tahminler, tekrarlanan uygulamalardan sonra posakonazolün etkisinin EAA için benzer (3-kat artış) ve C_{max} için biraz daha büyük (2,7-kat artış) olabileceğini göstermektedir. Ketokonazol için modele dayalı tahminler, enkorafenib 450 ve 300 mg QD uygulamasından sonra sırasıyla yaklaşık olarak enkorafenib EAA için 5 kat ve enkorafenib C_{max} için 3 ila 4 kat artmıştır.

Bu nedenle, enkorafenibin güçlü CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır (artan enkorafenib maruziyeti ve toksisitedeki potansiyel artış nedeniyle, bkz. bölüm 5.2). Güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin örnekleri arasında ritonavir, itraconazol, klaritromisin, telitromisin, posakonazol ve greylift suyu yer alır ancak bunlarla sınırlı değildir. Güçlü bir CYP3A inhibitörünün eşzamanlı kullanımından kaçınılmayacaksa, hastalar güvenlik açısından dikkatle izlenmelidir.

Orta derecede CYP3A4 inhibitörleri dikkatle birlikte uygulanmalıdır. Orta dereceli CYP3A4 inhibitörlerinin örnekleri arasında bunlarla sınırlı olmamak üzere amiodaron, eritromisin, flukonazol, diltiazem, amprenavir ve imatinib bulunur. Enkorafenib orta düzeyde bir CYP3A inhibitörü ile

birlikte uygulandığında, hastalar güvenlik açısından dikkatle izlenmelidir.

CYP3A4 indükleyicileri

Enkorafenibin bir CYP3A4 indükleyicisi ile birlikte uygulanması klinik çalışmada değerlendirilmemiştir; bununla birlikte, enkorafenib maruziyetinde bir azalma olasıdır ve bu da etkililiğin azalmasına neden olabilir. Orta veya güçlü CYP3A4 indükleyicilerinin örnekleri arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere karbamazepin, rifampisin, fenitoin ve St. John's Wort bulunur. CYP3A4 indüksiyon potansiyeli olmayan veya minimum düzeyde olan alternatif ajanlar düşünülmelidir.

Enkorafenib'in diğer maddeler üzerindeki etkileri

CYP substratları

Enkorafenib, CYP3A4'ün hem inhibitörü hem de indükleyicisidir. CYP3A4'ün substratları olan ajanlarla (örn. hormonal kontraseptifler) eşzamanlı kullanım, bu ajanların toksisitesinin artmasına veya etkinlik kaybına neden olabilir. CYP3A4 substratları olan ajanlar dikkatle birlikte uygulanmalıdır.

Enkorafenib, üridin difosfat glukuronoziltransferaz (UGT) 1A1'in bir inhibitörüdür. UGT1A1'in substratları olan eş zamanlı ajanlar (örn. raltegravir, atorvastatin, dolutegravir) artmış maruziyete sahip olabilir ve bu nedenle dikkatle uygulanmalıdır.

Enkorafenib'in binimetinib üzerindeki etkisi

Enkorafenib, UGT1A1'in nispeten güçlü bir geri dönüşümlü inhibitörü olmasına rağmen, binimetinib ile enkorafenib birlikte uygulandığında klinik olarak binimetinib maruziyetinde herhangi bir farklılık gözlenmemiştir.

Taşıyıcı yüzeyler

Enkorafenib potansiyel olarak bir dizi taşıyıcıyı inhibe eder. OAT1, OAT3, OCT2 renal taşıyıcıların substratları olan ajanlar (furosemid, penisilin gibi) veya hepatik taşıyıcıların substratları olan ajanlar OATP1B1, OATP1B3, OCT1 (örneğin atorvastatin, bosentan) veya BCRP substratları (metotreksat, rosuvastatin gibi) veya P-gp substratları (örn., posakonazol) yüksek maruziyete sahip olabilir ve bu nedenle birlikte dikkatle uygulanmalıdır.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar enkorafenib tedavisi sırasında ve son dozu takiben en az 1 ay süreyle etkili doğum kontrolü kullanmalıdır. Enkorafenib, hormonal kontraseptiflerin etkinliğini azaltabilir (bkz. bölüm 4.5). Bu nedenle hormonal kontrasepsiyon kullanan kadın hastaların, enkorafenib tedavisi sırasında ve son dozu takiben en az 1 ay süreyle bariyer yöntemi (örn. kondom) gibi ek veya alternatif bir yöntem kullanmaları önerilir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda enkorafenib kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan

çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). Enkorafenib hamilelik sırasında ve doğum kontrolü kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda önerilmez. Enkorafenib hamilelik sırasında kullanılırsa veya hasta enkorafenib alırken hamile kalırsa, hasta fetüse yönelik potansiyel tehlike konusunda bilgilendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

Enkorafenib veya metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Yeni doğanlar/bebekler için bir risk göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına veya enkorafenib tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına, emzirmenin çocuk için yararı ve tedavinin anne için yararı göz önünde bulundurularak karar verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Enkorafenib'in insanlarda doğurganlık üzerindeki etkileri hakkında veri yoktur. Hayvanlardaki bulgulara dayanarak, enkorafenib kullanımı üreme potansiyeli olan erkeklerde doğurganlığı etkileyebilir (bkz. bölüm 5.3). Bunun klinik önemi bilinmediğinden, erkek hastalar bozulmuş spermatogenez için potansiyel risk konusunda bilgilendirilmelidir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Enkorafenib'in araç veya makine kullanma yeteneği üzerinde minör etkisi vardır. Klinik çalışmalar sırasında enkorafenib ile tedavi edilen hastalarda görme bozuklukları bildirilmiştir. Hastalara, görme bozuklukları veya araç ve makine kullanma yeteneklerini etkileyebilecek başka herhangi bir advers reaksiyon yaşarlarsa, araç veya makine kullanmamaları tavsiye edilmelidir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Binimetinib (günde iki kez 45 mg oral) ile kombinasyon halinde enkorafenib'in (ağızdan günde bir kez 450 mg) güvenliliği, BRAF V600 mutant rezeke edilmeyen veya metastatik melanomlu (bundan sonra havuzlanmış Combo 450 popülasyonu olarak anılacaktır) 274 hastada değerlendirilmiştir. Faz II çalışmaları (CMEK162X2110 ve CLGX818X2109) ve bir Faz III çalışması (CMEK162B2301, Bölüm 1).

Rezeke edilemeyen veya metastatik melanomlu hastalarda önerilen dozda (n = 274), binimetinib uygulanan enkorafenib ile tedavi edilen hastalarda meydana gelen en yaygın advers reaksiyonlar (>%25) yorgunluk, bulantı, diyare, kusma, retina dekolmanı, karın ağrısı, artralji, kan kreatin kinaz artışı ve miyaljidir.

Binimetinib (günde iki kez 45 mg oral) ile kombinasyon halinde enkorafenib'in (oral olarak günde bir kez 300 mg) güvenliliği, BRAF V600 mutant rezeke edilemeyen veya metastatik melanomlu (bundan sonra Combo 300 popülasyonu olarak anılacaktır) 257 hastada, Faz III çalışmasına (CMEK162B2301, Bölüm 2) göre değerlendirilmiştir. Binimetinib ile birlikte 300 mg enkorafenib ile tedavi edilen hastalarda meydana gelen en yaygın advers reaksiyonlar (>%25), yorgunluk, bulantı ve diyare olmuştur.

Enkorafenib tek ajan (günde bir kez 300 mg oral) güvenlik profili, rezeke edilemeyen veya metastatik BRAF V600-mutant melanomlu 217 hastanın (bundan sonra havuzlanmış enkorafenib 300 popülasyonu olarak anılacaktır) verilerine dayanmaktadır. Enkorafenib 300 ile bildirilen en yaygın advers ilaç reaksiyonları (ADR'ler) (>%25), hiperkeratoz, alopesi, PPES, yorgunluk, döküntü, artralji, kuru cilt, bulantı, miyalji, baş ağrısı, kusma ve kaşıntıdır.

Enkorafenib'in (günde bir kez ağızdan 300 mg) setuksimab (KÜB'üne göre dozlanmıştır) ile güvenliliği, BRAF V600E mutant metastatik kolorektal kanserli 216 hastada, faz III çalışması ARRAY-818-302'ye göre değerlendirilmiştir. Bu popülasyonda bildirilen en yaygın advers reaksiyonlar (>%25) şunlardır: yorgunluk, bulantı, ishal, akneiform dermatit, karın ağrısı, artralji/kas-iskelet ağrısı, iştah azalması, döküntü ve kusma.

Setuksimab ile kombinasyon halinde 300 mg enkorafenib ile tedavi edilen hastalarda herhangi bir advers reaksiyon kaynaklı tüm çalışma ilacının kesilme oranı %1.9'du.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Sıklığın sınıflandırılması için MedDRA sıklık kuralı ve sistem organ sınıfı veri tabanı kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$)

Yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$)

Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $<1/100$)

Seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $<1/1.000$)

Çok seyrek ($<1/10.000$)

Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Her bir sıklık gruplamasında, advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasına göre sunulur.

Tablo 5: Advers reaksiyonlar

Sıklık	Enkorafenib tek ajan 300 mg (n = 217)	Enkorafenib 450 mg, binimetinib ile kombinasyon halinde (n = 274)	Setuksimab ile kombinasyon halinde enkorafenib 300 mg (n = 216)
İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmlar			
Çok yaygın	Cilt papillomu* Melanositik nevüs		Melanositik nevüs
Yaygın	cuSCC ^a Yeni Primer Melanom*	cuSCC ^a Bazal hücreli karsinom* Cilt papillomu*	cuSCC ^a Cilt papillomu* Yeni Primer Melanom*
Yaygın olmayan	Bazal hücreli karsinom		Bazal hücreli karsinom
Kan ve lenf sistemi hastalıkları			
Çok yaygın		Anemi	
Bağışıklık sistemi hastalıkları			
Yaygın	Aşırı duyarlılık ^b	Aşırı duyarlılık ^b	Aşırı duyarlılık ^b
Metabolizma ve beslenme bozuklukları			

Çok yaygın	İştah azalması		İştah azalması
Psikolojik bozukluklar			
Çok yaygın	İnsomnia		İnsomnia
Sinir sistemi hastalıkları			
Çok yaygın	Baş ağrısı* Periferik nöropati* Disguzi*	Periferik nöropati* Baş dönmesi* Baş ağrısı*	Periferik nöropati* Baş ağrısı*
Yaygın	Yüz felci ^c	Disguzi*	Baş dönmesi* Disguzi
Yaygın olmayan		Yüz felci ^c	
Göz hastalıkları			
Çok yaygın		Görme bozukluğu* RPED *	
Yaygın		Üveit*	
Yaygın olmayan	Üveit*		
Kardiyak hastalıklar			
Yaygın	Supraventriküler taşikardi ^d	Sol ventrikül disfonksiyonu ^h	Supraventriküler taşikardi ^d
Vasküler hastalıklar			
Çok yaygın		Hemoraji ⁱ Hipertansiyon *	Hemoraji ⁱ
Yaygın		Venöz tromboembolizm ^j	
Gastrointestinal hastalıkları			
Çok yaygın	Mide bulantısı Kusma* Kabızlık	Mide bulantısı Kusma* Kabızlık Karın ağrısı* Diyare*	Mide bulantısı Kusma Kabızlık Karın ağrısı* Diyare*
Yaygın		Kolit ^k	
Yaygın olmayan	Pankreatit*	Pankreatit*	Pankreatit*
Deri ve deri altı doku hastalıkları			
Çok yaygın	Palmar-plantar eritrodisestezi sendromu (PPES) Hiperkeratoz* Döküntü* Kuru cilt* Kaşıntı* Alopesi* Eritem ^e Cilt hiperpigmentasyonu*	Hiperkeratoz* Döküntü* Kuru cilt* Kaşıntı* Alopesi*	Dermatit akneiform* Döküntü* Kuru cilt* Kaşıntı*
Yaygın	Dermatit akneiform* Cilt soyulması ^f Işığa duyarlılık*	Dermatit akneiform* Palmar-plantar eritrodisestezi sendromu (PPES) Eritem*	Cilt hiperpigmentasyonu Palmar-plantar eritrodisestezi sendromu (PPES) Hiperkeratoz* Alopesi

		Pannikülit* Işığa duyarlılık*	Eritem ^e
Yaygın olmayan			Cilt soyulması ^f
Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları			
Çok yaygın	Artralji* Miyalji ^g Eksremitede ağrı Sırt ağrısı	Artralji* Kas hastalıkları/ Miyalji ^l Eksremitede ağrı Sırt ağrısı	Artralji/Kas-iskelet ağrısı* Miyopati/Kas bozukluğu* Ekstremitelerde ağrı Sırt ağrısı
Yaygın	Artrit *		
Yaygın olmayan		Rabdomiyoliz	
Böbrek ve idrar hastalıkları			
Yaygın	Börek yetmezliği*	Börek yetmezliği*	Börek yetmezliği*
Genel bozukluklar ve uygulama yerine ilişkin durumlar			
Çok yaygın	Yorgunluk * Ateş*	Yorgunluk * Ateş* Periferik ödem ^m	Yorgunluk * Ateş*
Araştırmalar			
Çok yaygın	Gama-glutamil transferaz (GGT) artışı*	Kan kreatin fosfokinaz artışı Gama-glutamil transferaz (GGT) artışı* Transaminaz artışı*	
Yaygın	Transaminaz artışı* Kan kreatinin artışı* Lipaz artışı	Kan alkalik fosfataz artışı Kan kreatinin artışı* Amilaz artışı Lipaz artışı	Kan kreatinin artışı* Transaminaz artışı*
Yaygın olmayan	Amilaz artışı		Amilaz artışı Lipaz artışı

*birden fazla tercih edilen terimi içeren birleşik terimler

^akeratoakantom ve skuamöz hücreli karsinomu içerir ancak bunlarla sınırlı değildir

^banjioödem, ilaca aşırı duyarlılık, aşırı duyarlılık, aşırı duyarlılık vaskülit, ürtiker ve anafilaktik reaksiyonu içerir ancak bunlarla sınırlı değildir

^cyüz sinir bozukluğu, yüz felci, yüz parezi içerir.

^dekstrasistoller ve sinüs taşikardisini içerir ancak bunlarla sınırlı değildir

^eeritem, genel eritem, plantar eritem içerir

^fdermatit eksfoliyatif, cilt eksfoliyasyonu, eksfoliyatif döküntü içerir

^gmiyalji, kas yorgunluğu, kas yaralanması, kas spazmı, kas zayıflığını içerir

^hsol ventrikül disfonksiyonu, ejeksiyon fraksiyonunda azalma, kalp yetmezliği ve anormal ejeksiyon fraksiyonu içerir

beyin kanaması dahil olmak üzere çeşitli bölgelerdeki kanamayı içerir

ⁱbeyin kanaması dahil olmak üzere çeşitli bölgelerdeki kanamayı içerir

^jpulmoner emboli, derin ven trombozu, emboli, tromboflebit, yüzeyel tromboflebit ve trombozu içerir ancak bunlarla sınırlı değildir

^kkolit, ülseratif kolit, enterokolit ve proktiti içerir

^lkas ağrısı, kas zayıflığı, kas spazmı, kas yaralanması, miyopati, miyozit içerir

^m, sıvı tutulması, periferik ödem ve lokalize ödemi içerir ancak bunlarla sınırlı değildir

Enkorafenib, CMEK162B2301-Bölüm 2 çalışmasında günde iki kez 45 mg binimetinib ile kombinasyon halinde günde bir kez 300 mg dozda kullanıldığında (Combo 300), aşağıdaki advers reaksiyonlar için sıklık kategorisi havuzlanmış Combo 450 popülasyonuna kıyasla daha düşüktür: anemi, periferik nöropati, kanama, hipertansiyon, kaşıntı (yaygın) ve kolit, amilaz artışı ve lipaz artışı (yaygın olmayan).

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Deri maligniteleri

Kutanöz skuamöz hücreli karsinom

Melanom

Havuzlanmış Combo 450 popülasyonunda, hastaların %3.3'ünde (9/274) keratoakantomlar dahil cuSCC gözlemlendi. İlk cuSCC olayının başlamasına kadar geçen medyan süre (tüm dereceler) 6,5 aydı (1,0 ila 22.8 ay aralığında).

Havuzlanmış encorafenib 300 popülasyonunda, cuSCC hastaların %7.4'ünde (16/217) rapor edilmiştir. cuSCC geliştiren Faz III çalışmasındaki (CMEK162B2301) hastalar için, ilk cuSCC olayının (tüm dereceler) başlamasına kadar geçen medyan süre 2.3 aydı (0,3 ila 12,0 ay aralığında).

Kolorektal kanser

Setuksimab ile kombinasyon halinde 300 mg enkorafenib ile tedavi edilen hastalarda, hastaların %1.4'ünde (3/216) keratoakantom dahil cuSCC gözlenmiştir. İlk cuSCC olayına kadar geçen süre (tüm dereceler) bu 3 hasta için 0,5, 0,6 ve 3,6 aydı.

Yeni birincil melanom

Melanom

Havuzlanmış enkorafenib 300 popülasyonunda, hastaların %4.1'inde (9/217) yeni primer melanom olayları meydana geldi ve hastaların %1.4'ünde (3/217) Derece 1, hastaların %2.1'inde (4/217) Derece 2 olarak rapor edildi. hastaların %0,5'inde (1/217) Derece 3 ve hastaların %0,5'inde (1/217) Derece 4'tür.

Kolorektal kanser

Setuksimab ile kombinasyon halinde 300 mg enkorafenib ile tedavi edilen hastalarda, hastaların %1.9'unda (4/216) yeni primer melanom olayları meydana geldi ve hastaların %0.9'unda (2/216) Derece 2 ve %0.9'unda Derece 3 olarak bildirildi (2/216).

Oküler olaylar

Melanom

Havuzlanmış Combo 450 popülasyonunda, hastaların %4,4'ünde (12/274) üveit bildirilmiştir ve %0,4'ünde (1/274) Derece 1, %3,6'sında (10/274) Derece 2 ve %0,4'ünde Derece 3 olmuştur. (1/274). Bulanık görme ve görme keskinliğinde azalma dahil görme bozukluğu hastaların %21.5'inde (59/274) meydana geldi. Üveit ve görme bozukluğu genellikle geri dönüşümlüydü.

RPED hastaların %29.6'sında (81/274) meydana geldi, bunların çoğunda Derece 1-2 ve %1.8'inde (5/274) Derece 3 olaylar vardı.

Çalışma CMEK162B2301-Bölüm 2'de, Combo 300 kolunda, %0,4 (1/257) Derece 4 olayı olan hastaların %12,5'inde (32/257) RPED gözlenmiştir.

Sol ventrikül disfonksiyonu (LVD)

Melanom hastalarında enkorafenib binimetinib ile kombinasyon halinde kullanıldığında LVD rapor edilmiştir (bakınız binimetinib KÜB, bölüm 4.8).

Kanama

Melanom

Havuzlanmış Combo 450 popülasyonundaki hastaların %17,9'unda (49/274) hemorajik olaylar gözlenmiştir. Olayların çoğu Derece 1 veya 2 (%14.6) ve %3.3'ü Derece 3-4 olaylardı. Az sayıda hastada doz kesintileri veya doz azaltmaları gerekmiştir (%0.7 veya 2/274). Hemorajik olaylar hastaların %1,1'inde (3/274) tedavinin kesilmesine neden olmuştur. En sık görülen hemorajik olaylar hastaların %3.3'ünde (9/274) hematüri, %2.9'unda (8/274) rektal hemoraji ve hastaların %2.9'unda (8/274) hematokezi idi. Bir hastada eşzamanlı ölüm nedeni olarak çoklu organ yetmezliği ile ölümcül mide ülseri kanaması meydana geldi.

Hastaların %1.5'inde (4/274) beyin kanaması rapor edilmiş ve 3 hastada ölümcül sonuç alınmıştır. Tüm olaylar, yeni veya ilerleyici beyin metastazları ortamında meydana geldi.

Çalışma CMEK162B2301-Bölüm 2'de, Combo 300 kolunda, hastaların %6,6'sında (17/257) hemorajik olaylar gözlenmiş ve hastaların %1.6'sında (4/257) Derece 3-4 olmuştur.

Kolorektal kanser

Enkorafenib ile tedavi edilen hastaların %21.3'ünde (46/216) hemorajik olaylar gözlenmiştir.

Setuksimab ile kombinasyon halinde 300 mg; Hastaların %1.4'ü (3/216) Derece 3 olaylardı ve bir ölümcül vaka rapor edildi. Hastaların %1.9'unda (4/216) doza ara verilmesi veya doz azaltılması gerekmiştir. Hemorajik olaylar 1 hastada (%0.5) tedavinin kesilmesine neden oldu.

En sık görülen hemorajik olaylar hastaların %6.9'unda (15/216) burun kanaması, %2.8'inde (6/216) hematokezya, %2.8'inde (6/216) rektal kanama ve %2.8'inde (6/216) hematüri idi.

Hipertansiyon

Melanom hastalarında enkorafenib binimetinib ile kombinasyon halinde kullanıldığında hipertansiyon bildirilmiştir (bakınız binimetinib KÜB, bölüm 4.8).

Venöz tromboembolizm (VTE)

Melanom hastalarında enkorafenib binimetinib ile kombinasyon halinde kullanıldığında VTE rapor edilmiştir (bakınız binimetinib KÜB, bölüm 4.8).

Pankreatit

Melanom

Havuzlanmış Combo 450 popülasyonunda, çoğunlukla asemptomatik olan pankreatik enzim yüksekliği bildirilmiştir. Amilaz ve lipaz yükselmeleri sırasıyla hastaların %3.3'ünde (9/274) ve %5.1'inde (14/274) rapor edilmiştir. Hastaların %0.7'sinde (2/274) pankreatit bildirilmiştir. Her iki hasta da 3. Derece olaylar yaşadı. Pankreatit, hastaların 1/274'ünde (%0.4) doz kesintisine neden oldu.

Kolorektal kanser

Setuksimab ile kombinasyon halinde 300 mg enkorafenib ile tedavi edilen popülasyonda, 1 hastada (%0.5) lipaz ve amilaz ile birlikte derece 3 pankreatit olayları rapor edilmiş ve dozun kesilmesine neden olmuştur.

Dermatolojik reaksiyonlar

Döküntü

Melanom

Havuzlanmış Combo 450 popülasyonunda, hastaların %19.7'sinde (54/274) döküntü meydana geldi. Olayların çoğu hafifti ve hastaların %0.7'sinde (2/274) Derece 3 veya 4 olaylar rapor edildi. Döküntü, hastaların %0.4'ünde (1/274) ilacın kesilmesine ve hastaların %1.1'inde (3/274) dozun kesilmesine veya doz değişikliğine yol açmıştır.

Havuzlanmış enkorafenib 300 popülasyonunda, hastaların %43.3'ünde (94/217) döküntü bildirilmiştir. Olayların çoğu hafifti ve hastaların %4,6'sında (10/217) Derece 3 veya 4 olaylar rapor edildi. Döküntü, hastaların %0,5'inde (1/217) ilacın kesilmesine ve hastaların %7,4'ünde (16/217) dozun kesilmesine veya doz değişikliğine yol açmıştır.

Kolorektal kanser

Setuksimab ile kombinasyon halinde 300 mg enkorafenib ile tedavi edilen hastalarda, hastaların %30,6'sında (66/216) döküntü meydana gelmiştir. Olayların çoğu hafifti ve hastaların %0.5'inde (1/216) Derece 3 olay rapor edildi. Döküntü, hastaların %0.5'inde (1/216) doz kesintisine yol açmıştır.

Palmar-plantar eritrodisestezi sendromu (PPES)

Melanom

PPES, havuzlanmış Combo 450 popülasyonundaki hastaların %6,2'sinde (17/274) rapor edilmiştir. Tüm PPES advers reaksiyonları, Derece 1 (%3.3) veya Derece 2 (%2.9) idi. Hastaların %1,1'inde (3/274) doz kesintisi veya doz değişikliği meydana geldi.

Pivotal çalışmanın 2. Kısımındaki Combo 300 kolunda, hastaların %0,4'ünde (1/257) bildirilen Derece 3 olan hastaların %3,9'unda (10/257) PPES gözlenmiştir.

Havuzlanmış enkorafenib 300 popülasyonunda, hastaların %51.6'sında (112/217) PPES bildirilmiştir. Olayların çoğu hafif-orta derecedeydi: Hastaların %12.4'ünde (27/217) Derece 1, hastaların %26.7'sinde (58/217) Derece 2 ve hastaların %12.4'ünde (27/217) Derece 3. PPES, hastaların %4.1'inde (9/217) ilacın kesilmesine ve hastaların %23.0'unda (50/217) dozun kesilmesine veya doz değişikliğine yol açmıştır.

Kolorektal kanser

Setuksimab ile kombinasyon halinde 300 mg enkorafenib ile tedavi edilen popülasyonda, hastaların %5.1'inde (11/216) PPES bildirilmiştir. PPES advers reaksiyonlarının çoğu, %3.7 (8/216) içinde Derece 1 idi. Hastaların %0,9'unda (2/216) Derece 2 olaylar ve hastaların %0,5'inde (1/216) Derece 3 olaylar bildirilmiştir. Doz kesintisi, doz modifikasyonu veya tedavinin kesilmesi gerekmedi.

Dermatit akneiform

Melanom

Enkorafenib, binimetinib ile kombinasyon halinde kullanıldığında dermatit akneiform bildirilmiştir (bakınız binimetinib KÜB, bölüm 4.8).

Kolorektal kanser

Setuksimab ile kombinasyon halinde 300 mg enkorafenib ile tedavi edilen hastalarda, dermatit akneiform, hastaların %33.3'ünde (72/216) meydana geldi ve çoğunlukla Derece 1 (hastaların %25.5'i (55/216) veya 2'si (%6.9) (15 / 216) hasta). Hastaların %2.3'ünde (5/216) doz azaltımı veya kesilmesi bildirilmiştir. Tedavinin kesilmesi bildirilmemiştir. Dermatit akneiform genellikle geri dönüşümlüydü.

Işığa duyarlılık

Melanom

Havuzlanmış Combo 450 popülasyonunda, hastaların %4.0'ında (11/274) ışığa duyarlılık gözlenmiştir. Olayların çoğu Derece 1-2 idi, Derece 3 hastaların %0.4'ünde (1/274) rapor edildi ve hiçbir olay tedavinin kesilmesine yol açmadı. Hastaların %0.4'ünde (1/274) doz kesintisi veya doz değişikliği bildirilmiştir.

Havuzlanmış enkorafenib 300 popülasyonunda, hastaların %4,1'inde (9/217) ışığa duyarlılık bildirilmiştir. Tüm olaylar Sınıf 1-2 idi. Hiçbir olay kesilmeyi, doz değişikliğini veya ara vermeyi gerektirmez.

Yüz felci

Melanom

Havuzlanmış Combo 450 popülasyonunda, hastaların %0,4'ünde (1/274) Derece 3 dahil olmak üzere hastaların %0,7'sinde (2/274) yüz parezi meydana geldi. Olaylar geri dönüşümlüydü ve hiçbir olay tedavinin kesilmesine yol açmadı. Hastaların %0.4'ünde (1/274) doz kesintisi veya modifikasyonu bildirilmiştir.

Havuzlanmış enkorafenib 300 popülasyonunda, hastaların %7,4'ünde (16/217) fasiyal parezi gözlemlendi. Olayların çoğu hafif-orta şiddetteydi: Derece 1'de %2,3 (5/217); Hastaların %3.7'sinde (8/217) Derece 2 ve hastaların %1.4'ünde (3/217) Derece 3. İlk fasiyal parezi olayının başlamasına kadar geçen medyan süre 0.3 aydı (aralık 0.1 ila 12.1 ay). Yüz parezi genellikle geri dönüşümlüydü ve %0.9 (2/217) oranında tedavinin kesilmesine neden oldu. Hastaların %3.7'sinde (8/217) doz kesintisi veya modifikasyonu ve %5.1'inde (11/217) kortikosteroidler dahil semptomatik tedavi bildirilmiştir.

Kreatin kinaz (CK) yükselmesi ve rabdomiyoliz

Melanom hastalarında binimetinib ile kombinasyon halinde enkorafenib kullanıldığında CK yükselmesi ve rabdomiyoliz meydana gelmiştir (bakınız binimetinib KÜB, bölüm 4.8).

Böbrek yetmezliği

Melanom

Havuzlanmış Combo 450 popülasyonunda, Combo 450 mg ile tedavi edilen hastaların %6.2'sinde

(17/274) hafif, çoğunlukla 1. Derece, asemptomatik kan kreatinin yükselmesi kaydedildi. Derece 3 veya 4 yükselme insidansı %0,7 (2/274) idi. Akut böbrek hasarı ve böbrek yetmezliği dahil böbrek yetmezliği olayları, enkorafenib ve binimetinib ile tedavi edilen hastaların %3.3'ünde (9/274) ve hastaların %2.2'sinde (6/274) Derece 3 veya 4 olaylar bildirilmiştir. Böbrek yetmezliği, doz kesintisi, rehidrasyon ve diğer genel destekleyici önlemlerle genellikle geri döndürülebilirdi.

Kolorektal kanser

Setuksimab ile kombinasyon halinde 300 mg enkorafenib ile tedavi edilen hastaların %2.8'inde (6/216) kan kreatinin yükselmesi bildirilmiştir. Derece 4'teki bir olay dışında hepsi hafifti. Böbrek yetmezliği olayları Derece 3 veya 4 idi ve hastaların %1,9'unda (4/216) akut böbrek hasarı ve hastaların %0,5'inde (1/216) böbrek yetmezliği olarak rapor edildi.

Karaciğer laboratuvar anormalliği

Melanom

Havuzlanmış Combo 450 popülasyonunda rapor edilen karaciğer laboratuvar anormallikleri insidansı aşağıda listelenmiştir:

- Artan transaminazlar: genel olarak %15,7 (43/274) – Derece 3-4: %5,5 (15/274)
- Artan GGT: genel olarak %14,6 (40/274) – Derece 3-4: %8,4 (23/274)

Çalışma CMEK162B2301-Bölüm 2'de, Combo 300 kolunda, karaciğer laboratuvar anormalliklerinin insidansı şuydu:

- Artan transaminazlar: genel olarak %13.2 (34/257) – Derece 3-4: %5.4 (14/257)
- Artan GGT: genel olarak %14,0 (36/257) – Derece 3-4: %4,7 (12/257)

Kolorektal kanser

Setuksimab ile kombinasyon halinde 300 mg enkorafenib ile tedavi edilen hastalarda artan transaminaz insidansı hastaların %8.8'i (19/216) idi ve Derece 3 hastaların %1.4'ü (3/216) idi.

Gastrointestinal bozukluklar

Melanom

Havuzlanmış Combo 450 popülasyonunda, hastaların %38'inde (104/274) ishal gözlemlendi ve hastaların %3.3'ünde (9/274) Derece 3-4 oldu. Diyare, hastaların %0.4'ünde tedavinin kesilmesine ve hastaların %4.4'ünde dozun kesilmesine veya doz modifikasyonuna yol açmıştır.

Kabızlık hastaların %24,1'inde (66/274) meydana geldi ve Derece 1 veya 2 idi. Karın ağrısı, hastaların %27.4'ünde (75/274) ve %2.6'sında (7/274) Derece 3'tü. Bulantı gözlenen hastaların %2,6'sında (7/274) Derece 3 veya 4 ile %41.6'sında (114/274) meydana geldi. Hastaların %2.2'sinde (6/274) Derece 3 veya 4 hastaların %28.1'inde (77/274) kusma meydana geldi.

Çalışma CMEK162B2301-Bölüm 2'de, Combo 300 kolunda, hastaların %27,2'sinde (70/257) bulantı gözlemlenmiş ve hastaların %1.6'sında (4/257) Derece 3 olmuştur. Hastaların %0,4'ünde (1/257) Derece 3 hastaların %15,2'sinde (39/257) kusma meydana geldi. Diyare, hastaların %1.6'sında (4/257) bildirilen Derece 3 hastaların %28.4'ünde (73/257) meydana geldi.

Kolorektal kanser

Setuksimab ile kombinasyon halinde 300 mg enkorafenib ile tedavi edilen hastalarda, hastaların

%38.4'ünde (83/216) diyare gözlenmiş ve hastaların %2.8'inde (6/216) Derece 3 olmuştur. Diyare, hastaların %0.5'inde (1/216) tedavinin kesilmesine ve hastaların %3.7'sinde (8/216) dozun kesilmesine veya doz değişikliğine yol açmıştır.

Karın ağrısı hastaların %36.6'sında (79/216) ve %5.1'inde (11/216) Derece 3'te rapor edilmiştir. Hastaların %0.5'inde (1/216) gözlenen Grade 3 hastaların %38.0'ında (82/216) bulantı meydana geldi. Hastaların %1.4'ünde (3/216) bildirilen Derece 3 hastaların %27.3'ünde (59/216) kusma meydana geldi. Kabızlık hastaların %18.1'inde (39/216) meydana geldi ve Derece 1 veya 2 idi.

Gastrointestinal bozukluklar tipik olarak standart tedavi ile yönetildi.

Anemi

Melanom

Havuzlanmış Combo 450 popülasyonunda, hastaların %19.7'sinde (54/274) anemi rapor edilmiştir; %4,7 (13/274) hastada Derece 3 veya 4 vardı. Hiçbir hasta anemi nedeniyle tedaviyi bırakmadı, %1.5 (4/274) dozun kesilmesini veya doz modifikasyonunu gerektirdi.

Çalışma CMEK162B2301-Bölüm 2'de, Combo 300 kolunda, anemi %2,7 (7/257) hastada bildirilen Derece 3-4 hastaların %9,7'sinde (25/257) gözlemlenmiştir.

Baş ağrısı

Melanom

Birleştirilmiş Combo 450 popülasyonunda, hastaların %1.5'inde (4/274) Derece 3 dahil olmak üzere, hastaların %21.5'inde (59/274) baş ağrısı meydana gelmiştir.

Çalışma CMEK162B2301-Bölüm 2'de, Combo 300 kolunda, hastaların %12,1'inde (31/257) baş ağrısı bildirilmiştir ve hastaların %0,4'ünde (1/257) Derece 3 olmuştur.

Kolorektal kanser

Setuksimab ile kombinasyon halinde 300 mg enkorafenib ile tedavi edilen hastalarda, hastaların %20,4'ünde (44/216) baş ağrısı meydana gelmiştir ve Derece 1 veya 2'dir.

Yorgunluk

Melanom

Havuzlanmış Combo 450 popülasyonunda, hastaların %2,9'unda (8/274) Derece 3 dahil olmak üzere hastaların %43.8'inde (120/274) yorgunluk meydana gelmiştir.

Çalışma CMEK162B2301-Bölüm 2'de, Combo 300 kolunda, %1.6 (4/257) Derece 3-4 olayla hastaların %33.5'inde (86/257) yorgunluk gözlemlenmiştir.

Kolorektal kanser

Setuksimab ile kombinasyon halinde 300 mg enkorafenib ile tedavi edilen hastalarda, hastaların %7.9'unda (17/216) Derece 3 dahil olmak üzere hastaların %56.9'unda (123/216) yorgunluk bildirilmiştir.

Özel popülasyonlar

Geriyatrik Popülasyon

Melanom

Combo 450 ile tedavi edilen hastalarda (n = 274) 194 hasta (%70.8) <65 yaşındaydı, 65 hasta (%23.7) 65-74 yaşındaydı ve 15 hasta (%5.5) > 75 yaşındaydı. Genel olarak hayır yaşlı hastalar (≥ 65) ve daha genç hastalar arasında güvenlilik veya etkililik farklılıkları gözlenmiştir. Advers olay (AE) ve ciddi advers olay (SAE) yaşayan hastaların oranları <65 yaş ve ≥ 65 yaş hastalarda benzerdi. 65 yaşın altındaki hastalara kıyasla ≥ 65 yaşındaki hastalarda daha yüksek bir insidansla bildirilen en yaygın AE'ler diyare, kaşıntı, GGT ve kan fosfataz alkalın yükselmesini içermiştir.

Kolorektal kanser

Setuksimab ile kombinasyon halinde 300 mg enkorafenib ile tedavi edilen hastalarda (n=216), 134 hasta (%62) <65 yaşındaydı, 62 hasta (%28.7) 65-74 yaşındaydı ve 20 hasta (%9.3) ≥ 75 yaşındaydı. . < 65 yaşındaki hastalara kıyasla ≥ 65 yaşındaki hastalarda daha yüksek insidansla bildirilen en yaygın AE'ler anemi, asteni, iştah azalması ve dispne'dir.

Hem melanom hem de kolorektal kanser popülasyonlarında, ≥ 75 yaşındaki hastaların yaş alt grubunda tedavi edilen hasta sayısının çok az olması nedeniyle, <75 yaşındaki hastalara kıyasla AE insidansındaki farklılıklar değerlendirilememiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta:tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirtiler

Günde bir kez 600 ila 800 mg arasındaki enkorafenib dozlarında, 14 hastanın 3'ünde böbrek fonksiyon bozukluğu (Derece 3 hiperkreatinemi) gözlenmiştir. Uygulanan en yüksek doz, 1 gün boyunca günde iki kez 600 mg dozda (toplam doz 1200 mg) enkorafenib alan bir hastada doz hatası olarak meydana geldi. Bu hasta tarafından bildirilen advers reaksiyonlar, 1. Derece bulantı, kusma ve bulanık görme olaylarıdır; sonradan hepsi düzelmiştir.

Tedavi

Doz aşımı için özel bir tedavi yoktur.

Enkorafenib plazma proteinlerine orta düzeyde bağlandığından, enkorafenib ile doz aşımı tedavisinde hemodiyaliz etkisiz olması muhtemeldir. Enkorafenib için bilinen bir antidot yoktur. Doz aşımı durumunda, enkorafenib tedavisine ara verilmeli ve böbrek fonksiyonu ve advers reaksiyonlar izlenmelidir. Gerekğinde semptomatik tedavi ve destekleyici bakım sağlanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ilaç, protein kinaz inhibitörleri

ATC kodu: L01EC03

Etki mekanizması

Enkorafenib, güçlü ve oldukça seçici bir ATP-rekabetçi küçük molekül RAF kinaz inhibitörüdür. Enkorafenibin BRAF V600E, BRAF ve CRAF enzimlerine karşı inhibe edici konsantrasyon 50 (IC50) sırasıyla 0.35, 0.47 ve 0.30 nM olarak belirlenmiştir. Enkorafenib ayrışma yarı ömrü >30 saattir ve uzun süreli pERK inhibisyonu ile sonuçlanmıştır. Enkorafenib, çeşitli mutasyona uğramış BRAF kinaz formlarını (V600E, D ve K) eksprese eden tümör hücrelerinde RAF/MEK/ERK yolunu baskılar. Spesifik olarak, enkorafenib *in vitro* ve *in vivo* BRAF V600E, D ve K mutant melanom hücre büyümesini ve BRAF V600E mutant kolorektal kanser hücresi büyümesini inhibe eder. Enkorafenib, yabanıl tip BRAF eksprese eden hücrelerde RAF/MEK/ERK sinyalini inhibe etmez.

Binimetinib ile kombinasyon

Enkorafenib ve binimetinib (MEK inhibitörü, bkz. binimetinib KÜB, bölüm 5.1), MAPK yolunu inhibe ederek daha yüksek anti-tümör aktivitesi ile sonuçlanır.

Ek olarak, enkorafenib ve binimetinib kombinasyonu, *in vivo* olarak BRAF V600E mutant insan melanom ksenograftlarında direncin ortaya çıkmasını önlemiştir.

Setuksimab ile kombinasyon

BRAF mutantı CRC'nin RAF inhibitörlerine direncinin ana mekanizmalarından biri, BRAF aracılığıyla sinyal iletimini atlayarak EGFR'nin yeniden aktivasyonu olarak tanımlanmıştır. Bir BRAF inhibitörü, örn. enkorafenib ve EGFR'yi hedefleyen ajanların kombinasyonları, örn. setuksimabın klinik olmayan modellerde anti-tümör etkinliğini iyileştirdiği gösterilmiştir

Klinik etkililik ve güvenlik

BRAF V600 mutant rezeke edilemeyen veya metastatik melanom

Enkorafenib ile binimetinib kombinasyonunun güvenliliği ve etkililiği, bir BRAF testi kullanılarak tespit edilen rezeke edilemeyen veya metastatik BRAF V600 E veya K mutantı melanom olan hastalarda 2 bölümlü Faz III, randomize (1:1:1) aktif kontrollü, açık etiketli, çok merkezli bir çalışmada değerlendirilmiştir (Çalışma CMEK162B2301). Hastalarda histolojik olarak doğrulanmış kutanöz veya bilinmeyen primer melanom vardır, ancak uveal veya mukozal melanomu olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların, rezeke edilemeyen lokal olarak ilerlemiş veya metastatik hastalık için önceden adjuvan tedavi ve bir önceki immünoterapi sırası almalarına izin verilmiştir. BRAF/MEK inhibitörleri ile önceden tedaviye izin verilmemiştir.

Çalışma CMEK162B2301, Bölüm 1

Bölüm 1'de, çalışmadaki hastalar günde iki kez ağızdan 45 mg binimetinib artı ağızdan günde 450 mg enkorafenib (Combo 450, n = 192), ağızdan günde 300 mg enkorafenib (bundan sonra Enco 300, n = 194 olarak anılacaktır) veya günde iki kez oral yoldan 960 mg vemurafenib (bundan sonra Vem, n = 191 olarak anılacaktır) almak üzere randomize edilmiştir. Tedavi, hastalık progresyonuna veya

kabul edilemez toksisiteye kadar devam etmiştir. Randomizasyon, Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) Aşaması (IIIB, IIIC, IVM1a veya IVM1b, IVM1c'ye karşı) ve **Doğu** İşbirliği Onkoloji Grubu (ECOG) performans durumu (0'a 1) ve rezeke edilemeyen veya metastatik hastalık için önceki immünoterapi tarafından katmanlara ayrılmıştır. (evet ya da hayır)

Primer etkililik sonlanım noktası, Combo 450'nin vemurafenib ile karşılaştırıldığı ve kör bir bağımsız inceleme komitesi tarafından değerlendirildiği progresyonsuz sağkalım (PFS) olmuştur. Araştırmacılar tarafından değerlendirildiği şekliyle PFS (araştırmacı değerlendirmesi) destekleyici bir analizdir. İlave ikincil sonlanım noktası, Combo 450'nin enco 300 ile PFS karşılaştırmasını içemektedir. Combo 450 ile vemurafenib veya Enco 300 arasındaki diğer ikincil etkinlik karşılaştırmaları, BIRC ve araştırmacı değerlendirmesi tarafından değerlendirildiği şekliyle genel sağ kalım (OS), objektif yanıt oranı (ORR), yanıt süresi (DoR) ve hastalık kontrol oranını (DCR) içermektedir.

Hastaların medyan yaşı 56 (aralık 20-89), %58'i erkek, %90'ı beyaz ırktandı ve hastaların %72'sinin başlangıç ECOG performans durumu 0'dı. Çoğu hastada metastatik hastalık vardı (%95) ve Evre IVM1c idi. (%64); Hastaların %27'sinde başlangıç serum laktat dehidrogenaz (LDH) yükselmiş ve hastaların %45'inde başlangıçta tümör tutulumu olan en az 3 organ ve %3.5'inde beyin metastazı vardı. 27 hasta (%5) önceden kontrol noktası inhibitörleri (anti-PD1/PDL1 veya ipilimumab) almıştı (Combo 450 kolunda 8 hasta (%4); vemurafenib kolunda 7 hasta (%4); Enco 300 kolunda 12 hasta (6 %) metastatik ortamda 22 hasta (Combo 450 kolunda 6 hasta; vemurafenib kolunda 5 hasta; Enco 300 kolunda 11 hasta) ve adjuvan ortamda 5 hasta (Combo 450 kolunda 2 hasta; vemurafenib kolunda 2 hasta dahil) ; Enco 300 kolunda 1 hasta.

Medyan maruziyet süresi Combo 450 ile tedavi edilen hastalarda 11.7 ay, 300 mg ekcorafenib ile tedavi edilen hastalarda 7.1 ay ve vemurafenib ile tedavi edilen hastalarda 6.2 ay olmuştur. Combo 450 için medyan rölatif doz yoğunluğu (RDI), binimetinib için %99.6 ve enkorafenib için %100 idi; medyan RDI, Enco 300 için %86,2 ve vemurafenib için %94.5 idi.

CMEK162B2301 çalışmasının 1. Bölümü, vemurafenib ile tedavi edilen hastalara kıyasla Combo 450 ile tedavi edilen hastalarda PFS'de istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir. Tablo 4 ve Şekil 1, kör bir bağımsız radyoloji komitesi tarafından verilerin merkezi olarak gözden geçirilmesine dayanan PFS ve diğer etkinlik sonuçlarını özetlemektedir.

Araştırmacı değerlendirmesine dayalı etkinlik sonuçları, bağımsız merkezi değerlendirme ile tutarlıydı. Katmanlaştırılmamış alt grup analizleri, başlangıçta LDH, ECOG performans durumu ve AJCC aşaması dahil olmak üzere Combo 450 lehine nokta tahminleri gösterdi.

Tablo 6: Çalışma CMEK162B2301, Bölüm 1: Progresyonsuz sağ kalım ve onaylanmış genel yanıt sonuçları (bağımsız merkezi inceleme)

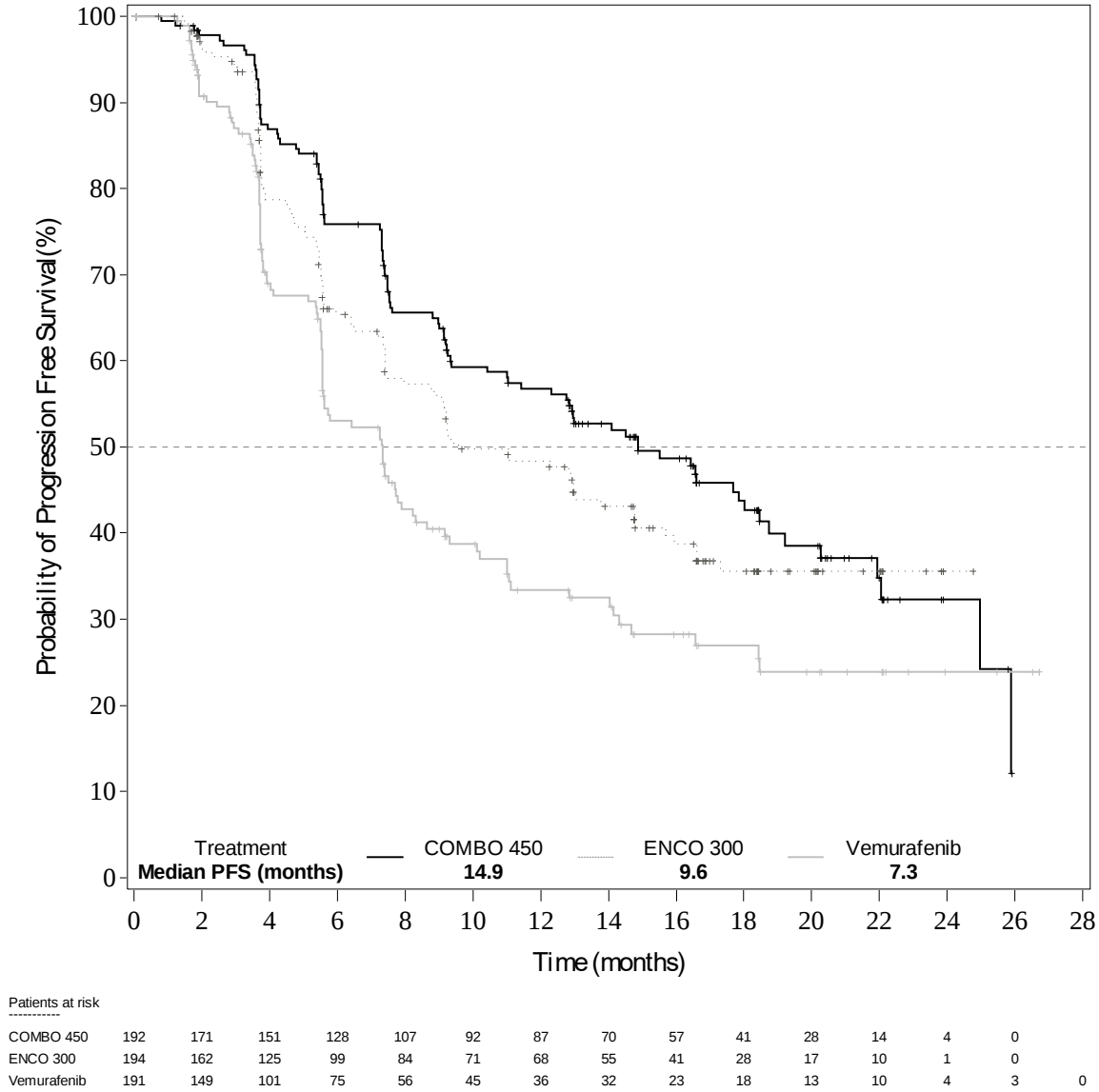
	Enkorafenib + binimetinib n = 192 (Combo 450)	Enkorafenib n = 194 (Enco 300)	Vemurafenib n = 191 (Vem)
Son tarih: 19 Mayıs 2016			
PFS (birincil analiz)			
Olayların sayısı (İlerleyen hastalık (PD)) (%)	98 (51.0)	96 (49.5)	106 (55.5)
Ortalama, ay (%95 CI)	14.9 (11.0, 18.5)	9.6 (7.5,14.8)	7.3 (5.6, 8.2)
HR ^a (%95 CI) (vs Vem) p değeri (katmanlı log- aşaması) ^b	0.54 (0.41, 0.71) < 0.001		
HR ^a (%95 CI) (vs. Vem) Nominal p-değeri		0.68 (0.52, 0.90) 0.007	
HR ^a (%95 CI) (vs Enco 300) p değeri (katmanlı log- aşaması) ^b	0.75 (0.56, 1.00) 0.051		
Onaylanmış genel yanıtlar			
Genel yanıt oranı, 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)
Yanıt süresi			
Ortalama, ay (%95 CI)	16.6 (12.2, 20.4)	14.9 (11.1, NE)	12.3 (6.9, 16.9)
Güncellenmiş analiz, son tarih: 07 Kasım 2017			
PFS			
Olayların sayısı (ilerlemiş hastalık) (%)	113 (58.9)	112 (57.7)	118 (61.8)
Ortalama ay (%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) Nominal p-değeri	0.51 (0.39, 0.67) <0.001		
HR ^a (%95 CI) (vs. Vem) Nominal p-değeri		0.68 (0.52, 0.88) 0.0038	
HR ^a (%95 CI) (vs Enco 300) Nominal p-değeri	0.77 (0.59,1.00) 0.0498		

CI = güven aralığı; CR = tam yanıt; DCR = hastalık kontrol oranı (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD; Non-CR/Non-PD sadece CR'ye ulaşamayan veya PD'si olan hedef lezyonu olmayan hastalar için geçerlidir); HR = risk oranı; NE = tahmin edilemiyor; PFS = progresyonsuz sağ kalım; PR = kısmi yanıt; SD = stabil hastalık. Vem = vemurafenib.

^a Katmanlı Cox orantılı risk modeline dayalı risk oranı

^b Log-aşamalı p-değeri (2-terafli)

Şekil 1: Çalışma CMEK162B2301, Bölüm 1: Kaplan-Meier bağımsız merkezi incelemeye göre progresyonsuz sağ kalım grafiği (son tarih 19 Mayıs 2016)



Çalışma CMEK162B2301 Bölüm 1'in (son tarih 07 Kasım 2017) bir ara OS analizi, vemurafenib ile karşılaştırıldığında Combo 450 için OS'de istatistiksel olarak anlamlı bir gelişme göstermiştir (bkz. Tablo 5 ve Şekil 2).

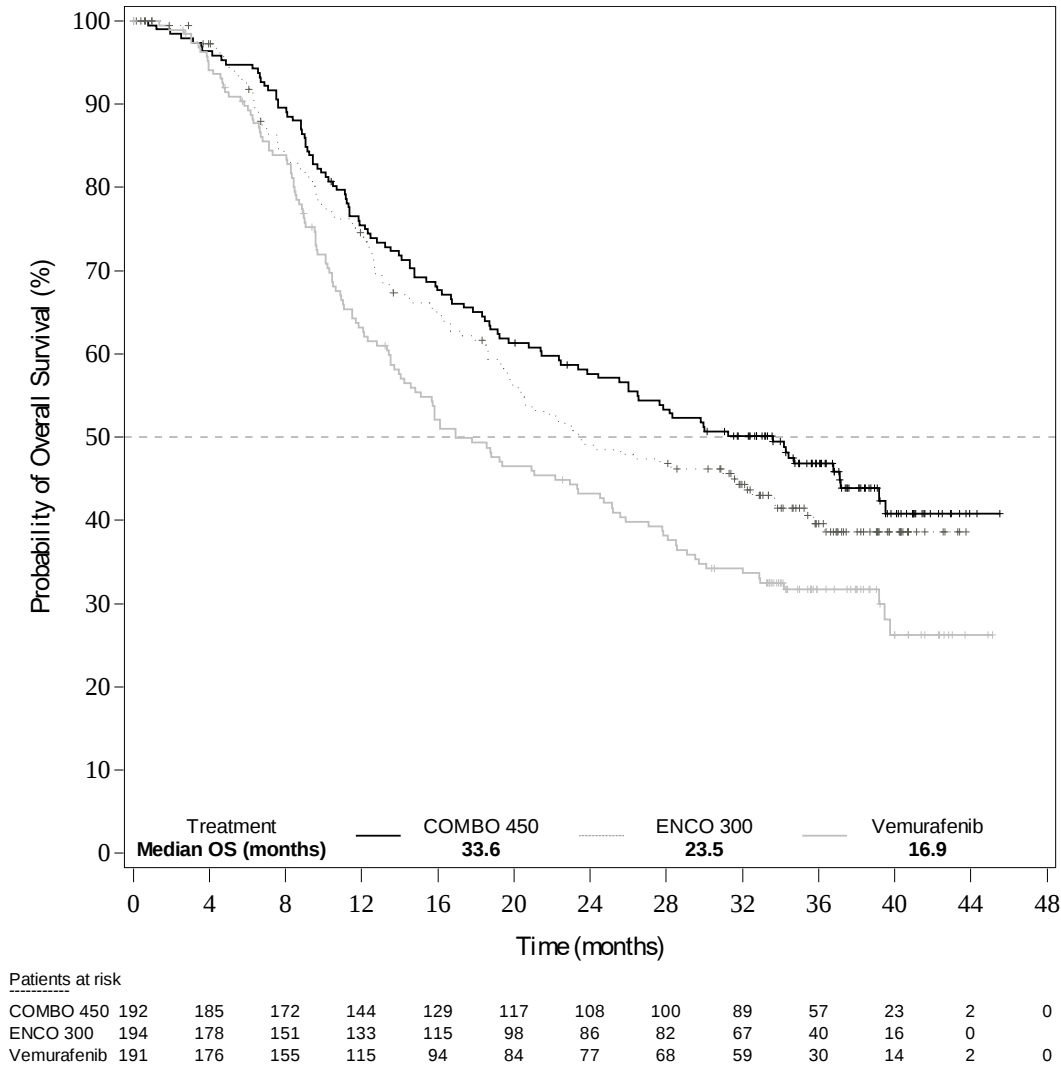
Her tedavi kolundaki hastaların benzer bir oranı, daha sonra kontrol noktası inhibitörleriyle, esas olarak pembrolizumab, nivolumab ve ipilimumab ile tedavi görmüştür (%34,4 Combo 450 kolu,

%36,1 enkorafenib kolu, %39,8 vemurafenib kolu).

Tablo 7: Çalışma CMEK162B2301, Bölüm 1: Genel sağ kalım ara sonuçları (son tarih: 7 Kasım 2017)

	Enkorafenib + binimetinib n = 192 (Combo 450)	Enkorafenib n = 194 (Enco 300)	Vemurafenib n = 191 (Vem)
OS			
Olayların sayısı (%)	105 (54.7)	106 (54.6)	127 (66.5)
Ortalama ay (%95 CI)	33.6 (24.4, 39.2)	23.5 (19.6, 33.6)	16.9 (14.0, 24.5)
12 ayda sağ kalım (%95 CI)	75.5% (68.8, 81.0)	74.6% (67.6, 80.3)	63.1% (55.7, 69.6)
24 ayda sağ kalım (%95 CI)	57.6% (50.3, 64.3)	49.1% (41.5, 56.2)	43.2% (35.9, 50.2)
HR ^a (%95 CI) (vs Vem) p-değeri ((katmanlı log- aşaması)	0.61 (0.47, 0.79) < 0.0001		
HR ^a (95 % CI) (vs. Enco 300) p-değeri ((katmanlı log- aşaması)	0.81 (0.61,1.06) 0.061		

Şekil 2: Çalışma CMEK162B2301, Bölüm 1: Kaplan-Meier Genel sağ kalım (son tarih: 7 Kasım 2017)



Yaşam Kalitesi (QoL) (son tarih: 19 Mayıs 2016)

Sağlıkla ilgili Yaşam Kalitesi, işlevsellik, melanom semptomları ve tedaviye bağlı advers reaksiyonun hasta tarafından bildirilen sonuçları (PRO) ölçümlerini araştırmak için Kanser Tedavisinin Fonksiyonel Değerlendirilmesi-Melanom (FACT M), Avrupa kanser araştırma ve tedavi organizasyon grubu temel yaşam kalitesi anketi (EORTC QLQ C30) ve EuroQoL 5 Boyut-5 Düzey sınavı (EQ 5D 5L) kullanıldı. Diğer tedavilere kıyasla Combo 450 ile tedavi edilen hastalarda FACT M ve EORTC QLQ C30'da %10'luk kesin bir bozulma önemli ölçüde gecikmiştir. FACT M skorunda kesin %10 bozulmaya kadar geçen medyan süre, Combo 450 kolunda ulaşılmadı ve fark 0.46 (%95 CI: 0.29, 0.72) için bir HR ile vemurafenib kolunda 22.1 aydı (%95 CI: 15.2, NE). EORTC QLQ C30 skorunda %10'luk kesin bozulmaya kadar geçen sürenin analizi, benzer sonuçlar verdi.

Combo 450 alan hastalar, tüm ziyaretlerde başlangıç EQ-5D-5L indeks skorundan ortalama değişiklikte herhangi bir değişiklik veya hafif bir iyileşme bildirirken, vemurafenib veya enkorafenib alan hastalar tüm ziyaretlerde düşüşler bildirmiştir (istatistiksel anlamlı farklılıklar ile). Skordaki zaman içindeki değişimin değerlendirilmesi, EORTC QLQ C30 için ve FACT M için tüm ziyaretlerde

aynı eğilimi verdi.

Çalışma CMEK162B2301, Bölüm 2

CMEK162B2301 çalışmasının 2. Bölümü, binimetinibin enkorafenib ve binimetinib kombinasyonuna katkısını değerlendirmek için tasarlanmıştır.

Günde iki kez ağızdan 45 mg binimetinib (Combo 300, n = 258) ile kombinasyon halinde kullanılan günlük 300 mg enkorafenib için PFS, Enco 300 için PFS (n = 280, Bölüm 1'den 194 hasta ve Bölüm'den 86 hasta dahil) karşılaştırılmıştır. 2). Bölüm 2'ye kayıt, tüm Bölüm 1 hastaları randomize edildikten sonra başladı.

9 Kasım 2016 kapanış tarihindeki Ön Bölüm 2 verileri, Combo 300 için 9.2 aya (%95 CI: 7.4, 11.0) kıyasla 12.9 aylık (%95 CI: 10.1, 14.0) iyileştirilmiş medyan PFS tahmini ile binimetinib'in katkısını göstermiştir, Enco 300 (Bölüm 1 ve 2) için bağımsız merkezi incelemesi (BIRC) için. Araştırmacı değerlendirmesi için benzer sonuçlar gözlemlendi.

BIRC için teyit edilen ORR, Combo 300 için %65.9 (%95 GA: 59.8, 71.7) ve Enco 300 için %50,4 (%95 CI 44.3, 56.4) idi (Bölüm 1 ve 2). BIRC için doğrulanmış yanıtlar için medyan DOR, Combo 300 için 12.7 ay [%95 GA: 9.3, 15.1] ve Enco 300 için 12.9 ay [95 % GA: 8.9, 15.5] idi. Medyan tedavi süresi, Enco 300, 52.1 hafta vs 31.5 haftaya karşı Combo 300 için daha uzundu.

Kardiyak elektrofizyoloji

Günde iki kez 45 mg binimetinib ile kombinasyon halinde günde bir kez 450 mg enkorafenibin (Combo 450) birleştirilmiş çalışmalarının güvenlik analizinde, 450 mg enkorafenib artı binimetinib'de yeni QTc uzaması > 500 msn insidansı %0.7 (2/268) olmuştur ve enkorafenib tek ajan grubunda %2,5 (5/203). Tedavi öncesi değerlere kıyasla > 60 ms'lik QTc uzaması, enkorafenib ve binimetinib grubunda %4,9 (13/268) hastada ve enkorafenib tek ajan grubunda %3,4 (7/204) gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

BRAF V600E Mutant Metastatik Kolorektal Kanser - Çalışma ARRAY-818-302

Setuksimab ile kombinasyon halinde enkorafenib, randomize, aktif kontrollü, açık etiketli, çok merkezli bir çalışmada değerlendirilmiştir (ARRAY 818-302 BEACON CRC). Uygun hastaların, önceki 1 veya 2 rejimden sonra ilerlemiş BRAF V600E mutant metastatik kolorektal kansere sahip olması gerekiyordu. Kayıtlı hastalar, tümör RAS durumu ile ilgili olarak yerel olarak onaylanmış etikete göre setuksimab almaya uygundu. RAF inhibitörlerinin, MEK inhibitörlerinin veya EGFR inhibitörlerinin önceden kullanımı yasaklanmıştır. Randomizasyon, Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) performans skoruna, irinotekan ve setuksimab kaynağının önceki kullanımına göre katmanlara ayrılmıştır.

Toplam 665 hasta, onaylı SmPC'sine (n=220) göre dozlanan setuksimab ile kombinasyon halinde günde 300 mg oral enkorafenib veya oral yoldan 45 mg binimetinib ile kombinasyon halinde günde oral olarak 300 mg enkorafenib almak üzere randomize edildi (1:1:1). günde iki kez ve setuksimab, onaylı SmPC'sine (n=224) veya Kontrole (setuksimab ile irinotekan veya setuksimab ile irinotekan/5-florourasil/folinik asit (FOLFIRI), n= 221) göre dozlandı. Tedavi, hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar devam etti.

Etkililik sonuç ölçütleri, enkorafenib 300 mg ile setuksimab kombinasyonunu Kontrol ile karşılaştıran, kör bir bağımsız inceleme komitesi (BIRC) tarafından değerlendirildiği üzere genel sağkalım (OS) ve genel yanıt oranı (ORR) idi. Diğer etkinlik ölçütleri aşağıdaki Tablo 8'de özetlenmiştir.

Hastaların ortalama yaşı 61 (26-91 arası), %47'si erkek ve %83'ü beyazdı. Hastaların %51'inin başlangıç ECOG performans durumu 0 idi ve %51'i önceden irinotekan aldı. Hastaların %46.8'inde başlangıçta tümör tutulumu olan en az 3 organ vardı.

Setuksimab ile kombinasyon halinde 300 mg enkorafenib ile tedavi edilen hastalarda medyan maruziyet süresi 3.2 ay ve irinotekan/setuksimab veya FOLFIRI/setuksimab (Kontrol kolu) ile tedavi edilen hastalarda 1.4 ay olmuştur. 300 mg enkorafenib ve setuksimab kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda, medyan bağıl doz yoğunluğu (RDI) enkorafenib için %98 ve setuksimab için %93.5 olmuştur. Kontrol kolunda medyan RDI setuksimab için %85.4, irinotekan için %75.7 idi ve Folinik asit ve 5-FU alan hasta alt grubunda medyan RDI sırasıyla %75.2 ve %75 idi.

Setuksimab ile kombinasyon halinde 300 mg enkorafenib, Kontrol ile karşılaştırıldığında OS, ORR ve PFS'de istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir. Etkinlik sonuçları Tablo 8 ve Şekil 3 ve 4'te özetlenmiştir.

Araştırmacı değerlendirmesine dayalı etkinlik sonuçları, bağımsız merkezi değerlendirme ile tutarlıydı.

Tablo 8: Çalışma ARRAY-818-302: Etkililik Sonuçları

	Setuksimab ile Enkorafenib	Setuksimab ile irinotekan veya setuksimab ile FOLFIRI (Kontrol)
Son tarih: 11 Şubat 2019 (birincil analiz)		
OS		
Hasta sayısı ^a	220	221
Olayların sayısı (%)	93 (42.3)	114 (51.6)
Ortalama ay (95% CI)	8.4 (7.5-11.0)	5.4 (4.8, 6.6)
HR (95% CI) ^{b,c} (vs Kontrol)	0.60 (0.41-0.88)	
p-değeri ^{b,c}	0.0002	
Ortalama takip süresi, aylar (95% CI)	7.6 (6.4, 9.20)	7.2 (6.1, 8.1)
ORR (BIRC başına)		
Hasta sayısı ^e	113	107
ORR n (%) (95% CI) ^f	23 (20.4) (13.4, 29.0)	2 (1.9) (0.2, 6.6)
P-değeri ^{b,d,g}	<0.0001	
CR, n (%)	6 (5.3)	0

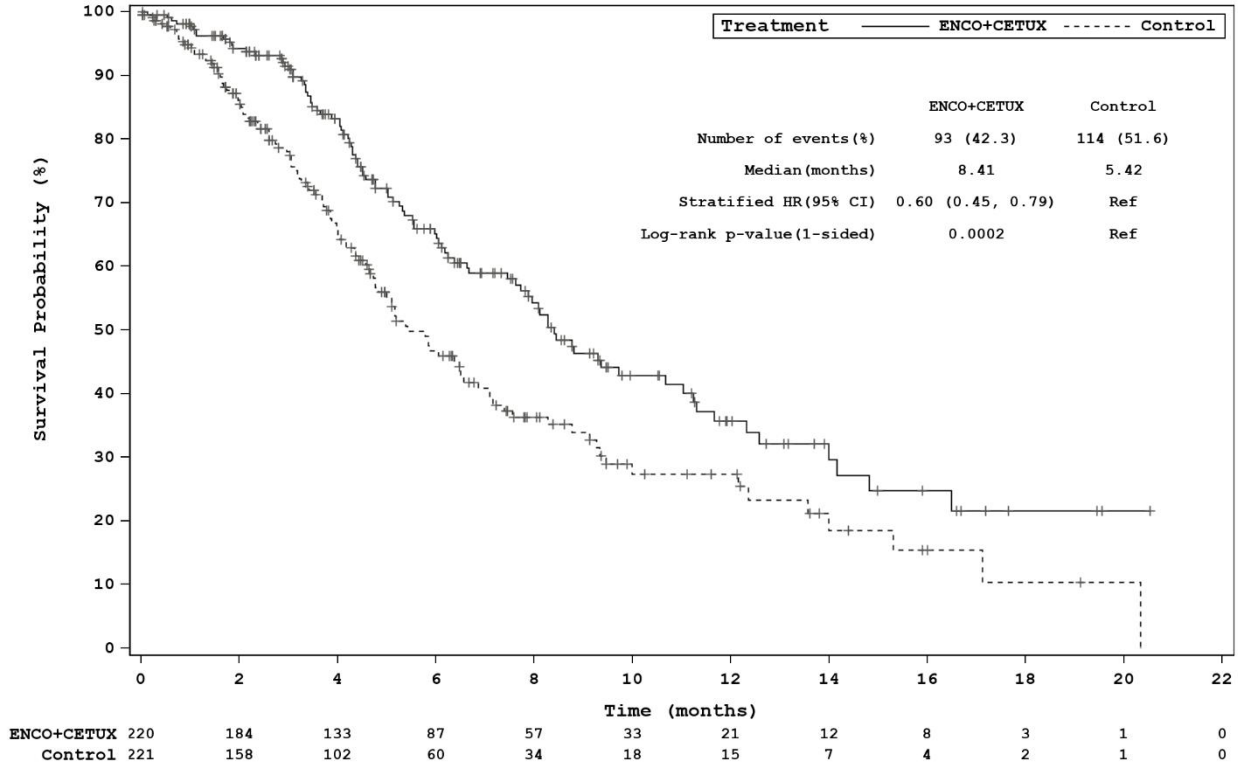
PR, n (%)	17 (15.0)	2 (1.9)
SD, n (%)	57 (50.4)	26 (24.3)
DCR, n (%) (95% CI) ^f	84 (74.3) (65.3, 82.1)	33 (30.8) (22.3, 40.5)
PFS (BIRC başına)		
Hasta sayısı ^a	220	221
Olayların sayısı (%)	133 (60.5)	128 (57.9)
Ortalama PFS, aylar (95% CI)	4.2 (3.7, 5.4)	1.5 (1.5, 1.7)
HR (95% CI) ^{b,c} P-değer ^{b,d}	0.40 (0.30, 0.55) < 0.0001	
Güncellenmiş analiz, son tarih: 15 Ağustos 2019		
OS		
Hasta sayısı ^a	220	221
Olayların sayısı (%)	128 (58.2)	157 (71.0)
Ortalama, aylar (95% CI)	9.3 (8.0, 11.3)	5.9 (5.1, 7.1)
HR (95% CI) ^b (vs Kontrol) p-değer ^{b,d,h}	0.61 (0.48, 0.77) < 0.0001	
Ortalama takip süresi, aylar (95% CI)	12.3 (11.1, 14.1)	12.9 (10.9, 14.6)
ORR (BIRC başına)		
Hasta sayısı ^a	220	221
ORR n (%) (95% CI) ^f	43 (19.5) (14.5, 25.4)	4 (1.8) (0.5, 4.6)
p-değer ^{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 (BIRC başına)		
Hasta sayısı ^a	220	221
Olayların sayısı (%)	167 (75.9)	147 (66.5)
Ortalama PFS, aylar (95% CI)	4.3 (4.1, 5.5)	1.5 (1.5, 1.9)
HR (95% CI) ^b P-değer ^{b,d, h}	0.44 (0.35, 0.55) < 0.0001	

CI = Güven aralığı; CR = Tam yanıt; HR = Tehlike oranı; ORR = Genel yanıt oranı; OS = Genel hayatta kalma; PR = Kısmi yanıt; SD = Stabil hastalık, DCR: Hastalık kontrol oranı (CR+PR+SD+CR-olmayan/PD-olmayan; CR-olmayan/PD-olmayan, yalnızca CR'ye ulaşamayan veya PD'si olan, ölçülemeyen bir hastalığı olan hastalar için geçerlidir.)

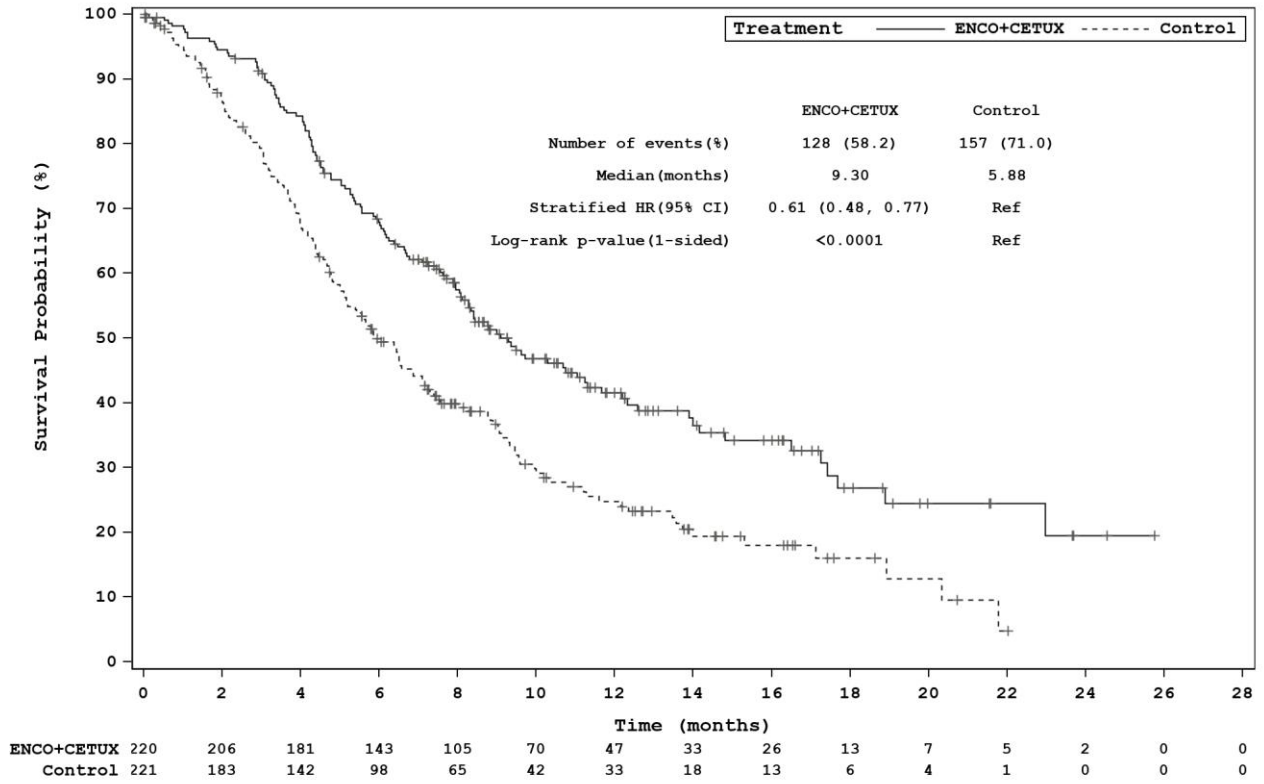
^a Randomize Aşama 3, Tam Analiz Seti

- ^b ECOG PS, setuksimabın kaynağı ve randomizasyonda önceki irinotekan kullanımı ile tabakalandırılmıştır
^c Ara analizde gözlemlenen bilgi fraksiyonu ile ilişkili Lan DeMets O'Brien-Fleming sınırları kullanılarak elde edilen tekrarlanan CI
^d 1-taraflı
^e İlk 331 randomize hasta arasında
^f Clopper-Pearson yöntemi
^g Cochran Mantel-Haenszel testi
^h Nominal p değeri

Şekil 3: Çalışma ARRAY-818-302: Kaplan-Meier Genel Sağkalım (son tarih: 11 Şubat 2019)



Şekil 4: Çalışma ARRAY-818-302: Genel Sağkalım Kaplan-Meier grafiği (son tarih: 15 Ağustos 2019)



Kardiyak Elektrofizyoloji

Kolorektal endikasyonda ayarlanan Faz 3 (ARRAY-818-302) güvenlik analizinde, tedavi öncesi ile karşılaştırıldığında yeni QTcF uzaması >500 msinsidansı %3.2 (7/216) ve QTcF uzaması >60 ms idi. değerleri enkorafenib + setuksimab kolundaki hastaların %8,8'inde (19/216) gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, melanomda pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt grubunda enkorafenib ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünü ertelemiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. bölüm 4.2).

Avrupa İlaç Ajansı, kolorektal karsinomda pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında enkorafenib ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma zorunluluğundan feragat etmiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Enkorafenibin farmakokinetiği, BRAF V600E veya K mutasyonunu barındıran ileri ve rezeke edilemeyen veya metastatik kutanöz melanom dahil olmak üzere solid tümörlü hastalarda ve sağlıklı deneklerde ve BRAF V600E mutasyonlu metastatik kolorektal kanserli erişkin hastalarda incelenmiştir. Enkorafenibin farmakokinetiğinin, tekli ve çoklu dozlardan sonra yaklaşık olarak doz

doğrusal olduğu gösterilmiştir. Günde bir kez tekrarlanan dozlamadan sonra, 15 gün içinde kararlı durum koşullarına ulaşıldı. Yaklaşık 0,5'lik birikim oranı, muhtemelen CYP3A4'ün otomatik indüksiyonundan kaynaklanmaktadır. EAA'nın denekler arası değişkenliği (%CV) %12.3 ile %68.9 arasında değişmektedir.

Emilim:

Oral uygulamadan sonra enkorafenib, medyan T_{maks} değeri 1.5 ile 2 saatte hızla emilir. Sağlıklı deneklerde tek oral 100 mg [^{14}C] binimetinib dozunun ardından enkorafenib dozunun en az %86'sı emilmiştir. Yüksek yağlı, yüksek kalorili bir yemekle birlikte 100 mg'lık tek bir enkorafenib dozunun uygulanması, maksimum binimetinib konsantrasyonunu (C_{max}) %36 azaltırken, konsantrasyon-zaman eğrisi (EAA) altındaki alan değişmemiştir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir ilaç etkileşimi çalışması, mide pH'ını değiştiren bir ajanın (rabeprazol) varlığında enkorafenib maruziyet derecesinin değişmediğini göstermiştir.

Dağılım:

Enkorafenib, in vitro olarak insan plazma proteinlerine orta derecede (%86.1) bağlanır. Sağlıklı gönüllülerde 100 mg'lık [^{14}C] tek oral enkorafenib dozunu takiben, ortalama (SD) kan-plazma konsantrasyon oranı 0,58 (0,02) ve ortalama (%CV) görünür dağılım hacmi (V_z/F)'dir. enkorafenib 226 L'dir (%32.7).

Biyotransformasyon:

Sağlıklı deneklerde 100 mg [^{14}C] tek oral enkorafenib dozunu takiben, metabolizmanın enkorafenib için ana klirens yolu olduğu bulundu (geri kazanılan radyoaktif dozun yaklaşık %88'i). Enkorafenibin baskın biyotransformasyon reaksiyonu, N-dealkilasyonuydu. Diğer ana metabolik yollar, hidroksilasyon, karbamat hidrolizi, dolaylı glukuronidasyon ve glukoz konjugat oluşumunu içeriyordu.

Eliminasyon:

Sağlıklı deneklerde 100 mg'lık [^{14}C] tek oral enkorafenib dozunun ardından, radyoaktivite hem feçeste hem de idrarda eşit olarak elimine edilmiştir (ortalama %47.2). İdrarda radyoaktivitenin %1.8'i enkorafenib olarak atılmıştır. Enkorafenibin ortalama (%CV) görünür klerensi (CL/F) 27.9 L/saat (%9.15) olmuştur. Medyan (aralık) enkorafenib terminal yarı ömrü ($T_{1/2}$) 6.32 saat olmuştur (3.74 ila 8.09 saat).

İlaç etkileşimleri

Enkorafenib ve setuksimab arasında herhangi bir ilaç ilaç etkileşimi yoktur.

CYP enzimlerinin enkorafenib üzerindeki etkisi

Enkorafenib, CYP3A4, CYP2C19 ve CYP2D6 tarafından metabolize edilir. İn vitro olarak, CYP3A4'ün insan karaciğer mikrozomlarında enkorafenibin toplam oksidatif klirensine katkıda bulunan ana enzim olduğu (~%83.3), ardından CYP2C19 ve CYP2D6'nın (sırasıyla ~%16,0 ve %0,71) olduğu tahmin edilmiştir.

Enkorafenibin CYP substratları üzerindeki etkisi

In vitro deneyler, enkorafenib'in UGT1A1, CYP2B6, CYP2C9 ve CYP3A4/5'in nispeten güçlü bir geri dönüşümlü inhibitörü ve ayrıca zamana bağlı bir CYP3A4 inhibitörü olduğunu göstermektedir. Enkorafenib, insan primer hepatositlerinde CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 ve CYP3A4'ü indükledi. 1. Gün ve 15. Günde CYP2B6, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 ve CYP2D6 için prob substratları ile birlikte uygulanan 450 mg enkorafenib simülasyonlarının tümü, klinik olarak anlamlı etkileşimlerin beklenmediğini göstermiştir. Bağırsak ekstraksiyonuna tabi tutulan CYP3A4 ve UGT1A1 substratları ile birlikte uygulama için, küçük ila orta düzeyde bir etkileşim beklenir. Binimetinib bir UGT1A1 substratı olsa da, bağırsak ekstraksiyonuna uğramaz ve bu nedenle enkorafenib ile DDI beklenmez. Ek olarak, binimetinib enkorafenib ile birlikte uygulandığında klinik olarak maruziyette herhangi bir farklılık gözlenmemiştir.

Taşıyıcıların enkorafenib üzerindeki etkisi

Enkorafenib'in P glikoprotein (P gp) taşıyıcılarının bir substratı olduğu bulundu. Enkorafenib yüksek içsel geçirgenlik gösterdiğinden, Pgp'nin inhibisyonunun enkorafenib konsantrasyonlarında klinik olarak önemli bir artışla sonuçlanması olası değildir. Birkaç alım taşıyıcı ailesinin (OCT1, OATP1B1, OATP1B3 ve OATPB1) katılımı, ilgili taşıyıcı inhibitörleri kullanılarak *in vitro* olarak araştırıldı. Veriler, hepatik alım taşıyıcılarının, enkorafenib'in birincil insan hepatositlerine dağılımında yer almadığını göstermektedir.

Enkorafenib'in taşıyıcılar üzerindeki etkisi

Enkorafenib, *in vitro* olarak hepatik taşıyıcı OCT1'i inhibe etti, ancak klinik olarak etkili bir inhibitör olması olası değildir. *In vitro* çalışmalara dayanarak, enkorafenibin klinik konsantrasyonlarda renal taşıyıcılar OCT2, OAT1, OAT3 ve hepatik taşıyıcılar OATP1B1 ve OATP1B3'ü inhibe etme potansiyeli vardır. Ek olarak, enkorafenib, beklenen klinik konsantrasyonlarda bağırsakta P-gp'yi ve BCRP'yi inhibe edebilir.

Özel popülasyonlar

Geriyatrik Popülasyon

Bir dizi farmakokinetik analize dayanarak, yaşın enkorafenib dağılım hacmi üzerinde önemli bir ortak değişken olduğu, ancak yüksek değişkenlik olduğu bulundu. Bu değişikliklerin küçük boyutu ve yüksek değişkenliği göz önüne alındığında, bunların klinik olarak anlamlı olması olası değildir ve yaşlı hastalar için doz ayarlamasına gerek yoktur.

Cinsiyet

Bir dizi farmakokinetik analize dayanarak cinsiyet, klirens veya dağılım hacmi üzerinde anlamlı bir model değişkeni olarak bulunmamıştır. Sonuç olarak, cinsiyete bağlı olarak enkorafenib maruziyetinde önemli bir değişiklik beklenmemektedir.

Vücut ağırlığı

Bir dizi farmakokinetik analize dayanarak, vücut ağırlığının klirens ve dağılım hacmi üzerinde önemli bir model değişkeni olduğu bulundu. Bununla birlikte, klirensdeki küçük değişiklik büyüklüğü ve modelde tahmin edilen dağılım hacmindeki yüksek değişkenlik göz önüne alındığında, ağırlığın enkorafenib'in açığa çıkması üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olması olası değildir.

Irk

Asyalılar ve Asyalı olmayanlar arasında enkorafenibin farmakokinetiği açısından klinik olarak anlamlı farklar yoktur. Diğer ırklarda veya etnik kökenlerde enkorafenibin maruziyetindeki potansiyel farklılıkları değerlendirmek için yeterli veri yoktur.

Karaciğer yetmezliği

Özel bir klinik çalışmanın sonuçları, hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child Pugh Sınıf A) normal karaciğer fonksiyonuna sahip gönüllülere kıyasla %25 daha yüksek toplam enkorafenib maruziyetini göstermektedir. Bu, bağlanmamış enkorafenib maruziyetinde %55'lik bir artış anlamına gelir.

Enkorafenib'in farmakokinetiği, orta (Child Pugh Sınıf B) veya şiddetli (Child Pugh Sınıf C) karaciğer yetmezliği olan hastalarda klinik olarak değerlendirilmemiştir. Enkorafenib, Fizyolojik esaslı farmakokinetik (PBPK) modellemesine dayalı olarak öncelikle karaciğer yoluyla metabolize edildiğinden ve elimine edildiğinden, orta ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda, hafif karaciğer yetmezliği olan hastalardan daha fazla maruziyet artışı olabilir. Orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz önerisi yapılamaz (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Böbrek yetmezliği

Enkorafenib, minimal renal eliminasyona uğrar. Böbrek yetmezliğinin enkorafenibin farmakokinetiği üzerindeki etkisini değerlendirmek için bir klinik çalışma yapılmamıştır.

Bir dizi farmakokinetik analizde, hafif (eGFR 60 ila 90 mL/dak/1.73 m²) veya orta (eGFR 30 ila 59 mL/dak/1.73 m²) böbrek yetmezliği olan hastalarda enkorafenibin görünen total vücut klerensi (Cl/F)'nde belirgin bir eğilim gözlenmemiştir. Normal böbrek fonksiyonu olan denekler (eGFR $\geq$ 90 mL/dak/1.73 m²). Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda Cl/F'de küçük bir düşüş ($\leq$ %5) öngörülmüştür, bu da klinik olarak anlamlı olması muhtemel değildir. Enkorafenibin farmakokinetiği, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda çalışılmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

4 haftalık ve 13 haftalık sıçan toksisite çalışmalarında, klinik belirtiler, vücut ağırlığında azalma epididimlerde ve prostat ağırlıklarında azalma ve testis, epididim, mide ve deride mikroskopik bulgular kaydedildi. Bu bulguların kısmen tersine çevrilebilirliği, 4 haftalık bir iyileşme döneminden sonra kaydedildi. Ek olarak, 13 haftalık sıçan toksisite çalışmasında, $\geq$ 100 mg/kg/gün dozlarda geri dönüşümlü klinik patoloji değişiklikleri kaydedilmiştir. 4 haftalık çalışma için NOAEL oluşturulamadı. 13 haftalık çalışmada belirlenen NOAEL, insan terapötik maruziyetlerinin 10 katından fazlaydı.

4 haftalık ve 13 haftalık maymun toksisite çalışmasında, insan terapötik maruziyetlerinin biraz üzerinde izole/sporadik kusma ve diyare epizodlarının yanı sıra oftalmik lezyonlar gözlenmiştir. Oftalmik lezyonlar kısmen geri dönüşümlüydü ve retinada dış çubuklar ve koniler tabakası ile foveadaki merkezi makulada retina pigmentli epitelyum arasında bir ayrılma veya ayrılmadan oluşuyordu. Bu gözlem, insanlarda merkezi seröz benzeri koryoretinopati veya merkezi seröz retinopati olarak tanımlanana benzerdi.

Enkorafenib genotoksik değildir.

Enkorafenib ile doğurganlık çalışmaları yapılmamıştır. 13 haftalık sıçan toksikolojisi çalışmalarında, 6 mg/kg/gün'de (terapötik dozda insan maruziyetinin 5 katından fazla doz seviyesi) enkorafenib tedavisi, tübüler dejenerasyon ve oligospermi ile testis ve epididim ağırlıklarının azalmasına neden olmuştur. 13 haftalık çalışmada, en yüksek doz seviyesinde (60 mg/kg/gün) kısmi tersine çevrilebilirlik kaydedilmiştir.

Sıçanlarda yapılan embriyo-fetal gelişim çalışması, enkorafenib'in daha düşük fetal ağırlıklar ve iskelet gelişiminde gecikmeler ile fetal toksisiteye neden olduğunu göstermiştir. Tavşanlarda yapılan embriyo-fetal gelişim çalışması, enkorafenib'in daha düşük fetal ağırlıklar ve iskelet gelişiminde geçici değişiklikler ile fetal toksisiteye neden olduğunu göstermiştir. Bazı fetüslerde aort arkında dilatasyon gözlemlendi.

Enkorafenib, bir *in vitro* 3T3 Nötr Kırmızı Alım Testinde fototoksik olmuştur. Enkorafenib, *in vivo* fare duyarlılaştırma deneyinde bir duyarlılaştırıcı değildir. Toplu olarak, bu veriler enkorafenib'in fototoksik potansiyel riskine ve hastalarda terapötik dozlarda minimal duyarlılık riskine sahip olduğunu göstermektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kapsül içeriği

Kopovidon
Poloksamer 188
Mikrokristalin selüloz
Süksinik asit
Krospovidon
Silika koloidal susuz
Magnezyum stearat

Kapsül kılıfı

Jelatin (sığır kaynaklı)
Titanyum dioksit
Kırmızı demir oksit
Sarı demir oksit
Siyah demir oksit

Baskı

Şellak
Siyah demir oksit
Propilen glikol

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altında saklayın.
Nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Her paket, poliamid/alüminyum/PVC/alüminyum blisterlerde 42 adet sert kapsül içerir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan tıbbi ürünler ya da atık materyaller yerel gerekliliklere uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

PIERRE FABRE İLAÇ A.Ş.
Anel İş Merkezi Saray Mah.
Site Yolu Sok. No:5/27
34768 Ümraniye – İSTANBUL
Tel: 0 216 636 74 00
Faks: 0 216 636 74 04

8. RUHSAT NUMARASI

2023/198

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

29.05.2023

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ