

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных явлениях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Брафтови, 75 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: энкорафениб
Каждая капсула содержит 75 мг энкорафениба.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Капсула размером 00 с непрозрачной крышечкой светло-бежевого цвета и непрозрачным корпусом белого цвета, на котором отпечатаны черным цветом стилизованная буква «А» на крышечке и «LGX 75 mg» на корпусе. Содержимое капсул – порошок или порошок с комочками белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Энкорафениб показан:

- в комбинации с биниметинибом для лечения взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой с мутацией BRAF V600 (см. разделы 4.4 и 5.1).

- в комбинации с цетуксимабом для лечения взрослых пациентов с метастатическим колоректальным раком (КРР) с мутацией BRAF V600E, которые ранее получали системную терапию (см. разделы 4.4 и 5.1).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение энкорафенибом должно проводиться врачом, имеющим опыт проведения противоопухолевой химиотерапии.

Режим дозирования

Меланома

Рекомендуемая доза энкорафениба составляет 450 мг (шесть капсул по 75 мг) один раз в сутки при использовании в комбинации с биниметинибом.

Колоректальный рак

Рекомендуемая доза энкорафениба составляет 300 мг (четыре капсулы по 75 мг) один раз в сутки при использовании в комбинации с цетуксимабом.

Коррекция дозы

Меланома

Для купирования нежелательных явлений может потребоваться снижение дозы, временное или полное прекращение лечения энкорафенибом (см. Таблицы 1, 3 и 4).

Информацию о дозе и рекомендуемых режимах коррекции доз биниметиниба см. в разделе 4.2 общей характеристики лекарственного препарата (ОХЛП) для биниметиниба.

Рекомендации по снижению дозы энкорафениба представлены в таблице 1.

Таблица 1: Рекомендуемые режимы коррекции доз энкорафениба при использовании в комбинации с биниметинибом при меланоме

Уровень дозы	Доза энкорафениба при использовании в комбинации с биниметинибом
Начальная доза	450 мг один раз в сутки
1-е снижение дозы	300 мг один раз в сутки
2-е снижение дозы	225 мг один раз в сутки

Не рекомендуется введение энкорафениба в дозе 450 мг один раз в сутки в качестве единственного препарата. Если биниметиниб временно отменен, следует снизить дозу энкорафениба до 300 мг один раз в сутки на все время отмены биниметиниба (см. раздел 4.2 ОХЛП для биниметиниба), поскольку энкорафениб в монотерапии плохо переносится в дозе 450 мг. Если биниметиниб отменен окончательно, энкорафениб также следует отменить.

Если энкорафениб временно отменен (см. таблицы 3 и 4), биниметиниб на этот период времени также следует отменить. Если энкорафениб отменен окончательно, биниметиниб также следует отменить.

При возникновении токсичности, связанной с лечением, следует снизить дозу, приостановить или прекратить терапию энкорафенибом и биниметинибом. Коррекция дозы одного только биниметиниба (нежелательные реакции, связанные в основном с биниметинибом) необходима в следующих случаях: отслоение пигментного эпителия сетчатки (ОПЭС), окклюзия вены сетчатки (ОВС), интерстициальное заболевание легких / пневмонит, сердечная недостаточность, повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) и рабдомиолиз, венозная тромбоэмболия (ВТЭ).

Если у пациента возникла одна из перечисленных нежелательных реакций, см. раздел 4.2 ОХЛП для биниметиниба, где приведены инструкции по режимам коррекции доз биниметиниба.

Колоректальный рак

Для купирования нежелательных явлений может потребоваться снижение дозы, временное или полное прекращение терапии энкорафенибом (см. таблицы 2, 3 и 4). Информацию о дозе и рекомендуемых режимах коррекции доз цетуксимаба см. в соответствующем разделе инструкции по медицинскому применению цетуксимаба.

Рекомендации по снижению дозы энкорафениба представлены в таблице 2.

Таблица 2: Рекомендуемые режимы коррекции доз энкорафениба при использовании в комбинации с цетуксимабом при КРР

Уровень дозы	Доза энкорафениба при применении в комбинации с цетуксимабом
Начальная доза	300 мг один раз в сутки
1-е снижение дозы	225 мг один раз в сутки
2-е снижение дозы	150 мг один раз в сутки

Если энкорафениб отменен окончательно, цетуксимаб также следует отменить. Если цетуксимаб отменен окончательно, энкорафениб также следует отменить.

Меланома и колоректальный рак

Режимы коррекции доз в случае развития нежелательных реакций представлены ниже и в таблицах 3 и 4.

При развитии новых первичных злокачественных новообразований кожи: не требуется коррекция дозы энкорафениба.

При развитии новых первичных некожных злокачественных новообразований с мутацией гена RAS: следует рассмотреть возможность окончательной отмены энкорафениба.

Таблица 3: Рекомендуемые режимы коррекции доз энкорафениба при использовании в комбинации с биниметинибом или в комбинации с цетуксимабом для отдельных нежелательных реакций

Выраженность нежелательной реакции ^a	Энкорафениб
<i>Кожные реакции</i>	
• Степень 2	Лечение энкорафенибом следует продолжить. Если сыпь усиливается или не проходит в течение 2 недель лечения, терапию энкорафенибом следует приостановить до разрешения токсичности до 0 или 1 степени, а затем возобновить лечение с той же дозы.
• Степень 3	Лечение энкорафенибом следует приостановить до разрешения токсичности до 0 или 1 степени, а затем возобновить с той же дозы, если это первый эпизод, или снизить дозу, если это рецидив токсичности 3 степени.
• Степень 4	Лечение энкорафенибом следует полностью

Выраженность нежелательной реакции ^a	Энкорафениб
	прекратить.
<i>Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (СЛПЭ)</i>	
Степень 2	Следует продолжить лечение энкорафенибом и назначить поддерживающую терапию, например, местную. Если улучшение отсутствует в течение 2 недель лечения поддерживающей терапией, терапию энкорафенибом следует приостановить до разрешения токсичности до 0 или 1 степени, а затем возобновить лечение с той же дозы или снизить дозу.
Степень 3	Следует воздержаться от лечения энкорафенибом, назначить поддерживающую терапию, например, местную, и еженедельно проводить повторный осмотр пациента. Терапию энкорафенибом следует приостановить до разрешения токсичности до 0 или 1 степени, а затем возобновить лечение с той же дозы или снизить дозу.
<i>Увеит, включая ирит и иридоциклит</i>	
Степень 1-3	Следует воздержаться от лечения энкорафенибом, если у пациента увеит 1 или 2 степени, который не отвечает на специфическую (например, местную) глазную терапию, или увеит 3 степени. Необходимо повторять офтальмологический осмотр в течение 2 недель. При разрешении увеита 2 или 3 степени до 0 или 1 степени, следует возобновить терапию с уменьшенной дозы. При разрешении увеита 1 степени до 0 степени, следует возобновить терапию с той же дозы. При отсутствии улучшения в течение 6 недель, следует повторить офтальмологический осмотр и окончательно отменить энкорафениб.
Степень 4	Лечение энкорафенибом следует полностью прекратить, необходимо проводить последующее наблюдение с офтальмологическими осмотрами.

Выраженность нежелательной реакции ^a	Энкарафениб
<i>Удлинение интервала QTc</i>	
QTcF > 500 мс и изменение ≤ 60 мс по сравнению со значением до начала терапии	Лечение энкарафенибом следует прекратить (см. Мониторинг в разделе 4.4). Лечение следует возобновить при значениях QTcF ≤ 500 мс, снизив дозу энкарафениба. Если это состояние рецидивирует, терапию энкарафенибом следует полностью прекратить.
QTcF > 500 мс и изменение на > 60 мс от значений до начала терапии	Лечение энкарафенибом следует полностью прекратить (см. Мониторинг в разделе 4.4).
<i>Отклонения лабораторных показателей функции печени</i>	
Степень 2 (аспартатаминотрансфераза (АСТ) или аланинаминотрансфераза (АЛТ) $> 3x \leq 5x$ верхней границы нормы (ВГН))	Лечение энкарафенибом следует продолжить. Если в течение 4 недель не произошло улучшения, терапию энкарафенибом следует приостановить до разрешения токсичности до 0 или 1 степени или до уровня до лечения / исходного уровня, а затем возобновить лечение с той же дозы.
Первое проявление степени 3 (АСТ или АЛТ $> 5x$ ВГН и билирубин в крови $> 2x$ ВГН)	Лечение энкарафенибом следует прекратить на срок до 4 недель. - В случае разрешения токсичности до 0 или 1 степени или до исходного уровня, лечение следует возобновить со снижением доз. - При отсутствии улучшения терапию энкарафенибом следует полностью прекратить.
Первое появление степени 4 (АСТ или АЛТ > 20 ВГН)	Лечение энкарафенибом следует прекратить на срок до 4 недель. - В случае разрешения токсичности до 0 или 1 степени или до исходного уровня, лечение следует возобновить со снижением доз. - При отсутствии улучшения терапию энкарафенибом следует полностью прекратить. Или же следует полностью прекратить лечение энкарафенибом.
Рецидив степени 3 (АСТ или АЛТ $> 5x$ ВГН и билирубин крови $> 2x$ ВГН)	Следует рассмотреть возможность окончательного прекращения лечения энкарафенибом.
Рецидив степени 4 (АСТ или АЛТ > 20 ВГН)	Лечение энкарафенибом следует полностью прекратить.

^a Общие терминологические критерии оценки нежелательных явлений Национального института онкологии (NCI CTCAE) версия 4.03

Таблица 4: Рекомендуемые режимы коррекции доз энкорафениба при использовании в комбинации с биниметинибом или в комбинации с цетуксимабом при других нежелательных реакциях

Выраженность нежелательной реакции	Энкорафениб
• Рецидивирующие или непереносимые нежелательные реакции 2 степени • Первое проявление нежелательных реакций 3 степени	Лечение энкорафенибом следует прекратить на срок до 4 недель. • В случае разрешения токсичности до 0 или 1 степени или до исходного уровня, лечение следует возобновить со снижением доз. • При отсутствии улучшения терапию энкорафенибом следует полностью прекратить.
• Первое проявление любой нежелательной реакции 4 степени	Лечение энкорафенибом следует прекратить на срок до 4 недель. • В случае разрешения токсичности до 0 или 1 степени или до исходного уровня, лечение следует возобновить со снижением доз. • При отсутствии улучшения терапию энкорафенибом следует полностью прекратить. Или же следует полностью прекратить лечение энкорафенибом.
• Рецидив нежелательных реакций 3 степени	Следует рассмотреть возможность окончательного прекращения лечения энкорафенибом.
• Рецидив нежелательных реакций 4 степени	Терапию энкорафенибом следует полностью прекратить.

Длительность лечения

Лечение должно продолжаться до прогрессирования заболевания или развития признаков неприемлемой токсичности.

Пропущенные дозы

Если пропущена доза энкорафениба, пациенту следует принять пропущенную дозу только в том случае, если до следующей запланированной дозы остается более 12 часов.

Рвота

В случае возникновения рвоты после приема препарата пациенту не следует принимать дополнительную дозу, а на следующий день следует вернуться к обычному графику приема.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Для пациентов в возрасте 65 лет и старше коррекции доз не требуется (см. раздел 5.2).

Нарушение функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью от легкой до тяжелой степени может увеличиваться степень воздействия энкорафениба (см. раздел 5.2).

Пациентам с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по классификации Чайлд-Пью) энкорафениб следует назначать с осторожностью и в дозе 300 мг один раз в сутки.

Пациентам со средней (класс В по классификации Чайлд-Пью) или тяжелой (класс С по классификации Чайлд-Пью) степенью печеночной недостаточности рекомендаций по режимам дозирования нет.

Нарушение функции почек

Пациентам с легкой или средней степенью почечной недостаточности по данным когортного фармакокинетического (ФК) анализа не требуется коррекции дозы. Клинических данных о применении энкорафениба у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности нет. Оценить потенциальную необходимость коррекции доз у таких больных невозможно. Энкорафениб следует применять с осторожностью у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (см. разделы 4.4 и 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность энкорафениба у детей и подростков в возрасте до 18 лет в настоящее время не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Брафтови предназначен для перорального применения. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой. Их можно принимать независимо от приема пищи. Следует избегать одновременного приема энкорафениба с грейпфрутом/грейпфрутовым соком (см. разделы 4.4 и 4.5).

4.3. Противопоказания

Повышенная чувствительность к энкорафенибу или любому из вспомогательных компонентов, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Энкорафениб следует назначать в комбинации с биниметинибом (для пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией BRAF V600) или в комбинации с цетуксимабом (для пациентов с метастатическим колоректальным раком с мутацией BRAF V600E). Дополнительная информация по особым указаниям и мерам предосторожности, связанным с биниметинибом или цетуксимабом, содержится в разделе 4.4 ОХЛП для биниметиниба или в разделе «Особые указания» инструкции по медицинскому применению цетуксимаба.

Тестирование мутации BRAF

Для назначения энкорафениба пациенты должны иметь диагноз неоперабельной или метастатической меланомы с мутацией BRAF V600 или метастатического колоректального рака с мутацией BRAF V600E, подтвержденные валидированным тестом. Эффективность и безопасность энкорафениба установлены только у пациентов с меланомами, экспрессирующими мутации BRAF V600E и V600K, и колоректальными опухолями, экспрессирующими мутацию BRAF V600E. Энкорафениб не следует

применять пациентам со злокачественной меланомой с диким типом гена BRAF или колоректальным раком с диким типом гена BRAF.

Энкарафениб в комбинации с биниметинибом у пациентов с прогрессированием на фоне ингибитора BRAF

Имеются ограниченные данные о применении комбинации энкарафениба с биниметинибом у пациентов, у которых прогрессирование болезни произошло на фоне ингибитора BRAF, назначенного для лечения неоперабельной или метастатической меланомы с мутацией BRAF V600. Эти данные показывают, что эффективность комбинации у этих пациентов может быть ниже.

Энкарафениб в комбинации с биниметинибом у пациентов с метастазами в головной мозг

Имеются ограниченные данные об эффективности комбинации энкарафениба и биниметиниба у пациентов с меланомой с мутацией BRAF V600, которая метастазировала в мозг (см. раздел 5.1).

Дисфункция левого желудочка (ДЛЖ)

При применении энкарафениба в комбинации с биниметинибом сообщалось о ДЛЖ, определяемой как симптоматическое или бессимптомное снижение фракции выброса. Рекомендуется оценивать фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ) с помощью эхокардиограммы или многоимпульсной радионуклидной ангиографии (МИРА) до начала лечения энкарафенибом и биниметинибом, через 1 месяц после начала, а затем примерно каждые 3 месяца или чаще при наличии клинических показаний. Если во время лечения возникает ДЛЖ, см. раздел 4.2 ОХЛП для биниметиниба.

У пациентов с исходной ФВЛЖ ниже 50% или ниже установленных нижних пределов нормы, безопасность энкарафениба в комбинации с биниметинибом не была установлена. Таким образом, у этих пациентов биниметиниб следует применять с осторожностью. При любой симптоматической дисфункции левого желудочка 3-4 степени или снижении ФВЛЖ или абсолютном уменьшении ФВЛЖ от исходного уровня более чем на 10% следует прекратить лечение биниметинибом и энкарафенибом и оценивать ФВЛЖ каждые 2 недели до выздоровления.

Кровотечение

При лечении энкарафенибом могут возникнуть кровотечения, включая серьезные геморрагические явления (см. раздел 4.8). Риск кровотечения может увеличиваться при одновременном назначении антикоагулянтов и антитромбоцитарной терапии. При развитии геморрагических осложнений степени ≥ 3 следует временно прервать или завершить терапию (см. таблицу 4 в разделе 4.2) в соответствии с клиническими показаниями.

Офтальмологическая токсичность

При лечении энкарафенибом могут возникнуть такие офтальмологические реакции, как увеит, ирит и иридоциклит. Сообщалось также об ОПЭС у пациентов, получавших энкарафениб в комбинации с биниметинибом (см. раздел 4.8).

Пациентам следует проводить осмотр на предмет выявления новых или ухудшения имеющихся симптомов нарушения зрения. Если возникают новые или ухудшаются

имеющиеся офтальмологические симптомы, такие как снижение центрального зрения, нечеткость зрения или потеря зрения, рекомендуется незамедлительно провести полное офтальмологическое обследование. Если на фоне лечения развиваются увеит, иридоциклит или ирит, см. раздел 4.2. Если на фоне лечения у пациента развиваются ОПЭС, ОВС см. раздел 4.2 ОХЛП для биниметиниба.

Удлинение интервала QT

У пациентов, получавших ингибиторы BRAF, отмечалось удлинение интервала QT. Прицельные исследования, оценивающие способность энкорафениба удлинять интервал QT, не проводились. В целом результаты показывают, что энкорафениб в монотерапии может вызвать умеренное повышение частоты сердечных сокращений. Результаты объединенных исследований, в которых изучали комбинацию энкорафениба и биниметиниба в рекомендуемых дозах или монотерапию энкорафенибом, позволяют предположить, что энкорафениб может привести к незначительному удлинению интервала QTс (см. раздел 5.1). Данных для того, чтобы исключить клинически значимое лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT, недостаточно.

Учитывая потенциальный риск удлинения интервала QT, перед началом и во время лечения рекомендуется корректировать отклонения показателей электролитов сыворотки крови, особенно магния и калия, и контролировать факторы риска удлинения интервала QT (например, застойная сердечная недостаточность, брадиаритмия). До начала лечения энкорафенибом рекомендуется оценивать электрокардиограмму (ЭКГ), а также через 1 месяц после начала, а затем примерно каждые 3 месяца или чаще при наличии клинических показаний. Развитие удлинения интервала QTс можно контролировать с помощью снижения дозы, прерывания или отмены лечения с коррекцией отклонений лабораторных показателей электролитов и контролем факторов риска (см. раздел 4.2).

Новые первичные злокачественные новообразования

У пациентов, получавших ингибиторы BRAF (включая энкорафениб), отмечали развитие новых первичных кожных и нежных злокачественных новообразований (см. раздел 4.8).

Злокачественные новообразования кожи

У пациентов, получавших ингибиторы BRAF (включая энкорафениб) регистрировали развитие новых злокачественных новообразований кожи, таких как плоскоклеточная карцинома (ПМК), кератоакантома. У пациентов, получавших ингибиторы BRAF (включая энкорафениб) наблюдалось развитие новых первичных меланом (см. раздел 4.8).

Дерматологические осмотры следует проводить до начала лечения энкорафенибом, каждые 2 месяца во время и в течение 6 месяцев по завершении лечения. Подозрительные изменения кожи следует контролировать с помощью дерматологического иссечения и дерматопатологического обследования. Пациентов следует проинструктировать, чтобы о появлении новых изменений на коже они немедленно сообщали своему врачу. Терапию энкорафенибом следует продолжать без изменения дозы.

Нежные злокачественные новообразования

Механизм действия энкорафениба может способствовать развитию злокачественных

новообразований, связанных с активацией RAS вследствие мутации или других механизмов.

Пациенты, получающие энкорафениб, должны проходить обследование головы и шеи, компьютерную томографию (КТ) грудной клетки / брюшной полости, анальное и тазовое обследования (для женщин) и полное лабораторное исследование крови до начала, во время и по завершении лечения, если это клинически целесообразно. Следует рассмотреть возможность окончательного прекращения лечения энкорафенибом пациентов, у которых развиваются некрожные злокачественные новообразования с мутацией RAS. У пациентов с предшествующим или сопутствующим раком, связанным с мутацией RAS, перед назначением энкорафениба следует тщательно взвесить все преимущества и риски.

Синдром лизиса опухоли (СЛО)

Возникновение СЛО, который может привести к смертельному исходу, связан с применением энкорафениба в сочетании с биниметинибом (см. раздел 4.8). К факторам риска развития СЛО относят высокую опухолевую нагрузку, ранее существующую хроническую почечную недостаточность, олигурию, обезвоживание, гипотензию и кислую реакцию мочи. За этими пациентами должно быть установлено тщательное наблюдение и в соответствии с клиническими показаниями незамедлительно назначено лечение. Также следует рассмотреть возможность профилактического восполнения потери жидкости.

Отклонения лабораторных показателей функции печени

При лечении энкорафенибом наблюдались отклонения лабораторных показателей функции печени, такие как повышение уровня АСТ и АЛТ (см. раздел 4.8). Перед началом лечения энкорафенибом следует оценить лабораторные показатели функции печени и контролировать их не реже одного раза в месяц в течение первых 6 месяцев лечения, а затем при наличии клинических показаний. При наличии отклонения лабораторных показателей печени следует временно прекратить лечение, снизить дозу или вовсе завершить лечение (см. раздел 4.2).

Нарушение функции печени

Поскольку энкорафениб в основном метаболизируется и выводится через печень, у пациентов с печеночной недостаточностью от легкой до тяжелой степени может увеличиваться степень воздействия энкорафениба в диапазоне вариабельности воздействия между пациентами (см. раздел 5.2). Энкорафениб не рекомендуется назначать пациентам со средней или тяжелой печеночной недостаточностью из-за отсутствия клинических данных. Пациентам с нарушением функции печени легкой степени следует с осторожностью назначать энкорафениб в дозе 300 мг один раз в сутки (см. раздел 4.2). У пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени рекомендуется проводить более тщательный мониторинг токсичности энкорафениба, включая клиническое обследование и функциональные пробы печени, оценку ЭКГ во время лечения как принято в клинической практике.

Нарушение функции почек

Данных о пациентах с тяжелой почечной недостаточностью нет (см. разделы 4.2 и 5.2).

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью энкорафениб следует применять с осторожностью. Часто сообщалось о повышении уровня креатинина на фоне терапии энкорафенибом в монотерапии или в комбинации с биниметинибом или цетуксимабом. Наблюдаемые случаи почечной недостаточности, включая острое повреждение почек и почечную недостаточность, обычно были связаны с рвотой и обезвоживанием. Сахарный диабет и артериальная гипертензия также способствовали развитию данного осложнения. При наличии клинических показаний следует контролировать содержание креатинина в крови, при повышении уровня креатинина необходимо скорректировать дозу или отменить препарат (см. Таблицу 4 в разделе 4.2). Пациентам во время лечения следует потреблять адекватное количество жидкости.

Влияние других лекарственных средств на энкорафениб.

Во время лечения энкорафенибом следует избегать одновременного применения сильных ингибиторов изоферментов CYP3A. Если применение сильных ингибиторов изоферментов CYP3A неизбежно, необходимо тщательно оценить безопасность лечения у таких больных (см. раздел 4.5).

Следует проявлять осторожность при одновременном применении умеренного ингибитора изофермента CYP3A с энкорафенибом.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Влияние других лекарственных средств на энкорафениб

Энкорафениб в основном метаболизируется изоферментом CYP3A4.

Ингибиторы изофермента CYP3A4

Совместное применение умеренных (дилтиазем) и сильных (позаконазол) ингибиторов изофермента CYP3A4 с однократными дозами энкорафениба у здоровых добровольцев привело к увеличению площади под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) в 2 и 3 раза соответственно, максимальная концентрация (C_{max}) энкорафениба увеличилась на 44,6% и 68,3% соответственно.

Прогнозы, основанные на моделях, показывают, что эффект позаконазола после повторных введений может быть аналогичным для AUC (3-кратное увеличение) и немного большим для C_{max} (2,7-кратное увеличение). Прогнозы для кетоконазола на основе моделей предполагают прибл. 5-кратное увеличение для AUC энкорафениба и 3-4-кратная для C_{max} энкорафениба после введения 450 и 300 мг энкорафениба ежедневно соответственно.

Следовательно, следует избегать одновременного применения энкорафениба и сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 (из-за повышенного воздействия энкорафениба и потенциального увеличения токсичности, см. раздел 5.2). Примерами сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 могут служить (но не ограничиваются ими) ритонавир, итраконазол, кларитромицин, телитромицин, позаконазол и грейпфрутовый сок. Если применения сильных ингибиторов изоферментов CYP3A неизбежно, необходимо тщательно оценивать безопасность лечения у таких больных.

Умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4 следует назначать с осторожностью. Примерами умеренных ингибиторов изофермента CYP3A4 могут служить (но не ограничиваются ими) амиодарон, эритромицин, флуконазол, дилтиазем, ампренавир и иматиниб. Если энкорафениб назначают одновременно с умеренным ингибитором изофермента CYP3A, необходимо тщательно оценивать безопасность лечения у таких больных.

Индукторы изофермента CYP3A4

В клинических исследованиях не оценивалось совместное применение энкорафениба с сильными индукторами изофермента CYP3A4; однако возможно снижение воздействия энкорафениба, что может привести к снижению эффективности энкорафениба. Примерами сильных индукторов изофермента CYP3A4 могут служить (но не ограничиваются ими) карбамазепин, рифампицин, фенитоин и зверобой продырявленный. Следует рассмотреть альтернативные препараты с умеренным или нулевым потенциалом индукции изофермента CYP3A.

Влияние энкорафениба на другие лекарственные препараты

Субстраты CYP

Энкорафениб является сильным индуктором изофермента CYP3A4. Совместное использование с препаратами, которые являются субстратами изофермента CYP3A4 (например, гормональными контрацептивами), может привести к потере эффективности этих препаратов. Если нельзя избежать одновременного применения субстратов CYP3A4 с узким терапевтическим индексом, скорректируйте дозу этих субстратов в соответствии с их утвержденными ОХЛП.

Энкорафениб является ингибитором UGT1A1. Воздействие препаратов, являющихся субстратами UGT1A1 (например, ралтегравир, аторвастатин, долутегравир) может усиливаться, поэтому их следует назначать с осторожностью.

Влияние энкорафениба на биниметиниб

Хотя энкорафениб является относительно мощным обратимым ингибитором UGT1A1, при совместном применении биниметиниба с энкорафенибом не наблюдалось клинических различий в воздействии биниметиниба.

Субстраты транспортеров

In vivo энкорафениб является ингибитором OATP1B1, OATP1B3 и/или BCRP. Совместное введение энкорафениба с субстратами OATP1B1, OATP1B3 или BCRP (такими как розувастатин, аторвастатин, метотрексат) может привести к повышению концентрации (см. раздел 5.2).

In vitro энкорафениб потенциально ингибирует ряд других транспортеров. Препараты, которые являются субстратами почечных транспортеров OAT1, OAT3, OCT2 (такие как фуросемид, пенициллин) или препараты, которые являются субстратами печеночных транспортеров OCT1 (например, бозентан) или субстратами P-gp (например, позаконазол), также могут оказывать усиленное воздействие.

Следовательно, эти препараты, субстраты транспортеров, следует назначать с осторожностью при совместном применении.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у женщин)

Женщинам детородного возраста следует использовать эффективные средства контрацепции во время лечения энкорафенибом и в течение как минимум 1 месяца после приема последней дозы. Энкорафениб может снизить эффективность гормональных контрацептивов (см. раздел 4.5). По этой причине пациенткам, использующим гормональную контрацепцию, рекомендуется использовать дополнительный или альтернативный метод, например, барьерный (презерватив) во время лечения энкорафенибом и в течение как минимум 1 месяца после приема последней дозы.

Беременность

Нет данных о применении энкорафениба у беременных. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3).

Энкорафениб не рекомендуется применять во время беременности и женщинам с детородным потенциалом, не использующим противозачаточные средства. Если энкорафениб применяется на фоне беременности или если пациентка забеременеет во время лечения энкорафенибом, её следует проинформировать о потенциальной опасности для плода.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли энкорафениб или его метаболиты с грудным молоком. Нельзя исключить риск для новорожденных/младенцев. Необходимо рассмотреть вопрос о прекращении грудного вскармливания или терапии энкорафенибом с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка или пользы терапии для матери.

Фертильность

Данных о влиянии энкорафениба на фертильность у человека нет. На основании данных, полученных на животных, использование энкорафениба может повлиять на фертильность у мужчин с репродуктивным потенциалом (см. раздел 5.3). Поскольку клиническая значимость этого неизвестна, следует информировать пациентов мужского пола о потенциальном риске нарушения сперматогенеза.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Энкорафениб оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортным средством или работать с механизмами. Во время клинических исследований сообщалось о нарушениях зрения у некоторых пациентов, получавших энкорафениб. Пациентам, которые страдают нарушениями зрения или другими нежелательными реакциями, которые могут повлиять на их способность управлять автомобилем и пользоваться техникой, следует рекомендовать воздержаться от вождения и работы с техническими устройствами (см. разделы 4.4 и 4.8).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность энкорафениба (450 мг перорально один раз в сутки) в комбинации с биниметинибом (45 мг перорально два раза в сутки) оценивали у 274 пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией BRAF V600 (далее именуемые объединенной популяцией Combo 450) на основе двух исследований II фазы (СМЕК162Х2110 и CLGX818Х2109) и одного исследования III фазы (СМЕК162В2301, часть 1).

В рекомендованной дозе ($n = 274$) у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой наиболее частыми нежелательными реакциями ($\geq 25\%$), развивающимися на фоне терапии комбинацией энкорафениба и биниметинибом, были утомляемость, тошнота, диарея, рвота, отслоение сетчатки, боли в животе, артралгия, повышение уровня КФК в крови и миалгия.

Безопасность энкорафениба (300 мг перорально один раз в сутки) в комбинации с биниметинибом (45 мг перорально два раза в сутки) оценивали у 257 пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией BRAF V600 (далее именуемые объединенной популяцией Combo 300) на основе исследования III фазы (СМЕК162В2301, часть 2). Наиболее частыми нежелательными реакциями ($> 25\%$), возникающими у пациентов, получавших энкорафениб в дозе 300 мг с биниметинибом, были слабость, тошнота и диарея.

Профиль безопасности монотерапии энкорафенибом (300 мг перорально один раз в сутки) основан на данных, полученных у 217 пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой с мутацией BRAF V600 (далее именуемые объединенной популяцией энкорафениба 300). Наиболее частыми неблагоприятными нежелательными явлениями (НЯ) ($\geq 25\%$) энкорафениба 300 были гиперкератоз, алопеция, ладонно-подошвенный синдром, утомляемость, сыпь, артралгия, сухость кожи, тошнота, миалгия, головная боль, рвота и зуд.

Безопасность энкорафениба (300 мг перорально один раз в сутки) в комбинации с цетуксимабом (дозировка в соответствии с ОХЛП) оценивали у 216 пациентов с метастатическим колоректальным раком с мутацией BRAF V600E на основании исследования III фазы ARRAY-818-302. Наиболее частыми НЯ ($> 25\%$) в этой популяции были: усталость, тошнота, диарея, акнеформный дерматит, боль в животе, артралгия/ скелетно-мышечная боль, снижение аппетита, сыпь и рвота.

Частота прекращения приема всех исследуемых препаратов из-за каких-либо нежелательных реакций составила 1,9% у пациентов, получавших энкорафениб 300 мг в комбинации с цетуксимабом.

Таблица нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены ниже в соответствии с классами системной органной классификации MedDRA и следующим условным обозначением частоты: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ но $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), неизвестно (невозможно оценить на основе имеющихся данных).

В рамках каждой группы нежелательные явления представлены в порядке убывания серьезности.

Таблица 5: Нежелательные реакции

Частота	Только энкорафениб 300 мг (n = 217)	Энкорафениб 450 мг в комбинации с биниметинибом (n = 274)	Энкорафениб 300 мг в комбинации с цетуксимабом (n = 216)
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)			
Очень часто	Папиллома кожи* Меланоцитарный невус		Меланоцитарный невус
Часто	ПКК ^a Новая первичная меланома*	ПКК ^a Базальноклеточный рак* Папиллома кожи*	ПКК ^a Папиллома кожи* Новая первичная меланома*
Нечасто	Базальноклеточная карцинома		Базальноклеточная карцинома
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			
Очень часто		Анемия	
Нарушения со стороны иммунной системы			
Часто	Гиперчувствительность ^b	Гиперчувствительность ^b	Гиперчувствительность ^b
Нарушения со стороны метаболизма и питания			
Очень часто	Снижение аппетита		Снижение аппетита
Неизвестно		Синдром лизиса опухоли	
Психические нарушения			
Очень часто	Бессонница		Бессонница
Нарушения со стороны нервной системы			
Очень часто	Головная боль* Периферическая нейропатия* Извращение вкуса*	Периферическая нейропатия* Головокружение* Головная боль*	Периферическая нейропатия* Головная боль*
Часто	Парез мышц лица ^c	Извращение вкуса*	Головокружение* Извращение вкуса
Нечасто		Парез мышц лица ^c	
Нарушения со стороны органа зрения			
Очень часто		Нарушение зрения* ОПЭС*	
Часто		Увеит*	
Нечасто	Увеит*		
Нарушения со стороны сердца			
Часто	Суправентрикулярная тахикардия ^d	ДЛЖ ^h	Суправентрикулярная тахикардия ^d
Нарушения со стороны сосудов			
Очень		Кровотечение ⁱ	Кровотечение ⁱ

Частота	Только энкорафениб 300 мг (n = 217)	Энкорафениб 450 мг в комбинации с биниметинибом (n = 274)	Энкорафениб 300 мг в комбинации с цетуксимабом (n = 216)
часто		Гипертония*	
Часто		ВТЭ ^j	
Желудочно-кишечные нарушения			
Очень часто	Тошнота Рвота* Запор	Тошнота Рвота* Запор Боль в животе* Диарея*	Тошнота Рвота Запор Боль в животе* Диарея*
Часто		Колит ^k	
Нечасто	Панкреатит*	Панкреатит*	Панкреатит*
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			
Очень часто	СЛПЭ Гиперкератоз* Сыпь* Сухость кожи* Кожный зуд* Алопеция* Эритема ^e Гиперпигментация кожи*	Гиперкератоз* Сыпь* Сухость кожи* Кожный зуд* Алопеция*	Акнеформный дерматит* Сыпь* Сухость кожи* Кожный зуд*
Часто	Акнеформный дерматит* Шелушение кожи ^f Фоточувствительность*	Акнеформный дерматит* СЛПЭ Эритема* Панникулит* Фоточувствительность*	Гиперпигментация кожи СЛПЭ Гиперкератоз* Алопеция Эритема ^e
Нечасто			Шелушение кожи ^f
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани			
Очень часто	Артралгия* Миалгия ^g Боль в конечности Боль в спине	Артралгия* Мышечные расстройства / миалгия ^g Боль в конечности Боль в спине	Артралгия / скелетно-мышечная боль* Миопатия / мышечное расстройство* Боль в конечности Боль в спине
Часто	Артрит*		
Нечасто		Рабдомиолиз	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			
Часто	Почечная недостаточность*	Почечная недостаточность*	Почечная недостаточность*
Общие нарушения и реакции в месте введения			
Очень часто	Усталость* Пирексия*	Усталость* Пирексия* Периферический отек ^m	Усталость* Пирексия*

Частота	Только энкорафениб 300 мг (n = 217)	Энкорафениб 450 мг в комбинации с биниметинибом (n = 274)	Энкорафениб 300 мг в комбинации с цетуксимабом (n = 216)
Лабораторные и инструментальные данные			
Очень часто	Повышение уровня гамма- глутамилтрансферазы (ГГТ)	Повышение уровня креатинфосфокиназы Повышение уровня гамма- глутамилтрансферазы (ГГТ) Повышение уровня трансаминаз	
Часто	Повышение уровня трансаминаз Повышение уровня креатинина в крови Повышение уровня липазы	Повышение уровня щелочной фосфатазы крови Повышение уровня креатинина в крови Повышение уровня амилазы Повышение уровня липазы	Повышение уровня креатинина в крови Повышение уровня трансаминаз
Нечасто	Повышение уровня амилазы		Повышение уровня амилазы Повышение уровня липазы

* составные термины, которые включают более одного предпочтительного термина

^a включает, помимо прочего, кератоакантому и плоскоклеточную карциному

^b включает, помимо прочего, ангионевротический отек, лекарственную гиперчувствительность, гиперчувствительность, гиперчувствительный васкулит, крапивницу и анафилактическую реакцию.

^c включает заболевание лицевого нерва, паралич лицевого нерва, парез мышц лица

^d включает, помимо прочего, экстрасистолию и синусовую тахикардию

^e включает эритему, генерализованную эритему, подошвенную эритему

^f включает эксфолиативный дерматит, эксфолиацию кожи, эксфолиативную сыпь.

^g включает миалгию, утомляемость, мышечные травмы, мышечный спазм, мышечную слабость

^h включает дисфункцию левого желудочка, снижение фракции выброса, сердечную недостаточность и аномальную фракцию выброса

ⁱ включает кровотечение в различных местах, включая кровоизлияние в мозг

^j включает, помимо прочего, тромбоз легочной артерии, тромбоз глубоких вен, эмболию, тромбофлебит, поверхностный тромбофлебит и тромбоз

^k включает колит, язвенный колит, энтероколит и проктит

^l включает миалгию, мышечную слабость, мышечный спазм, мышечные травмы, миопатию, миозит

^m включает, помимо прочего, задержку жидкости, периферический отек и локализованный отек

Когда энкорафениб применяли в дозе 300 мг один раз в сутки в комбинации с биниметинибом 45 мг два раза в сутки (Combo 300) в исследовании СМЕК162В2301-Часть 2, то по сравнению с объединенной популяцией Combo 450 частота следующих нежелательных реакций была ниже: анемия, периферическая нейропатия,

кровотечение, гипертония, кожный зуд (часто); колит, повышенное содержание амилазы и повышенное содержание липазы (редко).

Описание отдельных нежелательных реакций

Злокачественные новообразования кожи

Плоскоклеточный рак кожи

Меланома

В объединенной популяции Combo 450 плоскоклеточная карцинома (ПКК) кожи, включая кератоакантомы, наблюдалась у 3,3% (9/274) пациентов. Среднее время до развития первого эпизода ПКК (все степени тяжести) составляло 6,5 месяцев (от 1,0 до 22,8 месяцев).

В объединенной популяции энкорафениба 300 ПКК наблюдалась у 7,4% (16/217) пациентов. Для пациентов в исследовании III фазы (СМЕК162В2301), у которых развилась ПКК, среднее время до развития первого эпизода ПКК (все степени тяжести) составляло 2,3 месяца (диапазон от 0,3 до 12,0 месяцев).

Колоректальный рак

У пациентов, получавших энкорафениб в дозе 300 мг в комбинации с цетуксимабом, ПКК, включая кератоакантому, наблюдалась у 1,4% (3/216) пациентов. время до развития первого эпизода ПКК (все степени тяжести) составляло 0,5, 0,6 и 3,6 месяца для этих 3 пациентов.

Новая первичная меланома

Меланома

В объединенной популяции энкорафениба 300 новые эпизоды первичной меланомы наблюдались у 4,1% пациентов (9/217) и были зарегистрированы как 1-я степень у 1,4% (3/217) пациентов, 2-я степень – у 2,1% (4/217) пациентов, 3-я степень – у 0,5% (1/217) пациентов и 4-я степень – у 0,5% (1/217) пациентов.

Колоректальный рак

У пациентов, получавших энкорафениб 300 мг в комбинации с цетуксимабом, новые эпизоды первичной меланомы наблюдались у 1,9% пациентов (4/216) и были зарегистрированы 2-я степень – у 0,9% (2/216) пациентов и 3-я степень – у 0,9% (2/216) пациентов.

Офтальмологические явления

Меланома

В объединенной популяции Combo 450 увеит был зарегистрирован у 4,4% (12/274) пациентов, 1-я степень – 0,4% (1/274), 2-я степень – 3,6% (10/274) и 3-я степень – 0,4% (1/274). Нарушение зрения, включая нечеткость зрения и снижение остроты зрения, наблюдалось у 21,5% (59/274) пациентов. Увеит и нарушение зрения в целом были обратимыми.

Дистрофия пигментного эпителия сетчатки наблюдалась у 29,6% (81/274) пациентов, у большинства из них – 1-2-ой степени тяжести, а у 1,8% (5/274) – 3-ей степени тяжести.

В исследовании СМЕК162В2301-Часть 2 в группе Combo 300 дистрофия пигментного эпителия сетчатки наблюдалась у 12,5% (32/257) пациентов, при этом у 0,4% (1/257) наблюдались явления 4-ой степени тяжести.

Дисфункция левого желудочка

Сообщалось о ДЛЖ, когда энкорафениб применялся в комбинации с биниметинибом у пациентов с меланомой (см. раздел 4.8 в Инструкции по применению биниметиниба).

Кровотечение

Меланома

Геморрагические события наблюдались у 17,9% (49/274) пациентов в объединенной популяции Combo 450. Большинство явлений были 1-ой или 2-ой степени тяжести (14,6%) и 3,3% – 3-4-ой степени. Немногим пациентам потребовалось временное прекращение или снижение дозы (0,7% или 2/274). Геморрагические явления привели к завершению лечения у 1,1% (3/274) пациентов. Наиболее частыми геморрагическими явлениями были гематурия у 3,3% (9/274) пациентов, ректальное кровотечение у 2,9% (8/274) и наличие неизменённой крови в кале у 2,9% (8/274) пациентов. У одного пациента было зафиксировано смертельное кровотечение в связи с язвенной болезнью желудка с полиорганной недостаточностью качестве сопутствующей причины смерти. Кровоизлияние в мозг было зарегистрировано у 1,5% (4/274) пациентов; с летальным исходом у 3 пациентов. Все явления наблюдались на фоне новых или прогрессирующих метастазов в мозг.

В исследовании СМЕК162В2301-Часть 2 в группе Combo 300 геморрагические явления наблюдались у 6,6% (17/257) пациентов, у 1,6% (4/257) пациентов они были 3-4-ой степени тяжести.

Колоректальный рак

Геморрагические явления наблюдались у 21,3% (46/216) пациентов, получавших энкорафениб

300 мг в комбинации с цетуксимабом; у 1,4% (3/216) пациентов наблюдались события 3 степени тяжести, зарегистрирован один смертельный случай. Временное прекращение или снижение дозы потребовалось у 1,9% (4/216) пациентов. Геморрагические явления привели к завершению лечения у 1 пациента (0,5%).

Наиболее частыми геморрагическими явлениями были кровотечение из носа у 6,9% (15/216) пациентов, наличие неизменённой крови в кале у 2,8% (6/216), ректальное кровотечение у 2,8% (6/216) пациентов и гематурия у 2,8% (6/216) пациентов.

Артериальная гипертензия

При применении энкорафениба в комбинации с биниметинибом у пациентов с меланомой сообщалось о случаях артериальной гипертензии (см. раздел 4.8 в ОХЛП биниметиниба).

Венозная тромбоэмболия

При применении энкорафениба в комбинации с биниметинибом у пациентов с меланомой сообщалось о случаях ВТЭ (см. раздел 4.8 в ОХЛП биниметиниба).

Панкреатит

Меланома

В объединенной популяции Combo 450 сообщалось о повышении уровня ферментов поджелудочной железы, в основном бессимптомно. Повышение уровня амилазы и липазы было зарегистрировано у 3,3% (9/274) и 5,1% (14/274) пациентов, соответственно. Панкреатит зарегистрирован у 0,7% (2/274) пациентов. У обоих пациентов наблюдались явления 3-ей степени тяжести. Панкреатит привел к временному прекращению приема препарата у (0,4%) 1/274 пациентов.

Колоректальный рак

В популяции, получавшей энкорафениб 300 мг в комбинации с цетуксимабом, у 1 пациента (0,5%) были зарегистрированы явления панкреатита 3-ей степени тяжести с повышением уровня липазы и амилазы, что привело к временному прекращению приема препарата.

Дерматологические реакции

Сыпь

Меланома

В объединенной популяции Combo 450 сыпь возникла у 19,7% (54/274) пациентов. Большинство явлений были легкими, при этом явления 3-ей или 4-ой степени тяжести были зарегистрированы у 0,7% (2/274) пациентов. Сыпь привела к завершению лечения у 0,4% (1/274) пациентов и к временному прекращению приема препарата или коррекции дозы у 1,1% (3/274) пациентов.

В объединенной популяции энкорафениба 300 сыпь наблюдалась у 43,3% (94/217) пациентов. Большинство явлений были легкими, явления 3-ей или 4-ой степени тяжести были зарегистрированы у 4,6% (10/217) пациентов. Сыпь привела к завершению лечения у 0,5% (1/217) пациентов и к временному прекращению приема препарата или коррекции дозы у 7,4% (16/217) пациентов.

Колоректальный рак

У пациентов, получавших энкорафениб 300 мг в комбинации с цетуксимабом, сыпь возникла у 30,6% (66/216) пациентов. Большинство событий были легкими, с явлением 3-ей степени тяжести у 0,5% (1/216) пациентов. Сыпь привела к временному прекращению приема препарата у 0,5% (1/216) пациентов.

Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (СЛПЭ)

Меланома

Ладонно-подошвенный синдром был зарегистрирован у 6,2% (17/274) пациентов в объединенной популяции Combo 450. Все нежелательные реакции ладонно-подошвенного синдрома были либо 1-ой (3,3%), либо 2-ой (2,9%) степени тяжести. Временное прекращение приема или коррекции дозы произошли у 1,1% (3/274) пациентов.

В группе Combo 300 в Части 2 основного исследования ладонно-подошвенный синдром наблюдался у 3,9% (10/257) пациентов с 3-ей степенью тяжести, о которых сообщалось у 0,4% (1/257) пациентов.

В объединенной популяции энкорафениба 300, ладонно-подошвенный синдром был зарегистрирован у 51,6% (112/217) пациентов. Большинство явлений были легкой и средней степени тяжести: 1-ой степени – у 12,4% (27/217) пациентов, 2-ой степени – у 26,7% (58/217) и 3-ей степени – у 12,4% (27/217) пациентов. Ладонно-подошвенный синдром привел к завершению лечения у 4,1% (9/217) пациентов и к временному прекращению приема препарата или коррекции дозы у 23,0% (50/217) пациентов.

Колоректальный рак

В популяции, получавшей энкорафениб в дозе 300 мг в комбинации с цетуксимабом, ладонно-подошвенный синдром отмечался у 5,1% (11/216) пациентов. Большинство нежелательных реакций ладонно-подошвенного синдрома были 1-ой степени тяжести в 3,7% случаев (8/216). Явления 2-ой степени тяжести были зарегистрированы у 0,9% (2/216) пациентов, а явления 3-ей степени – 0,5% (1/216) пациентов. Временного

прекращения приема препарата, изменения дозы или завершения лечения не требовалось.

Акнеформный дерматит

Меланома

При применении энкорафениба в комбинации с биниметинибом у пациентов с меланомой сообщалось о случаях акнеформного дерматита (см. раздел 4.8 в ОХЛП биниметиниба).

Колоректальный рак

У пациентов, получавших энкорафениб в дозе 300 мг в комбинации с цетуксимабом, акнеформный дерматит наблюдался у 33,3% (72/216) пациентов и был в основном 1-ой степени тяжести (25,5% (55/216) пациентов) или 2-ой степени тяжести (6,9% (15/216) пациентов). Снижение дозы или временное прекращение приема препарата было зарегистрировано у 2,3% (5/216) пациентов. О завершении лечения не сообщалось. Акнеформный дерматит, в целом, был обратимым.

Фоточувствительность

Меланома

В объединенной популяции Combo 450 фоточувствительность наблюдалась у 4,0% (11/274) пациентов. Большинство явлений относились к 1-2-ой степени тяжести, 3-я степень наблюдалась у 0,4% (1/274) пациентов, и ни одно явление не привело к завершению лечения. О временном прекращении приема препарата или коррекции дозы сообщалось у 0,4% (1/274) пациентов.

В объединенной популяции энкорафениба 300 фоточувствительность наблюдалась у 4,1% (9/217) пациентов. Все явления были 1-2-ой степени тяжести. Ни одно явление не потребовало завершения терапии, коррекции дозы или временного прерывания приема препарата.

Парез мышц лица

Меланома

В объединенной популяции Combo 450 парез мышц лица возник у 0,7% (2/274) пациентов, включая явление 3-ей степени тяжести у 0,4% (1/274) пациентов. Явления были обратимыми, и ни одно из них не привело к завершению лечения. Временное прерывание или коррекция дозы было зарегистрировано у 0,4% (1/274) пациентов.

В объединенной популяции энкорафениба 300 парез мышц лица наблюдался у 7,4% (16/217) пациентов. Большинство явлений были легкой или средней степени тяжести: 1-ая степень – 2,3% (5/217); 2-я степень – у 3,7% (8/217) и 3-я степень – у 1,4% (3/217) пациентов. Среднее время до начала первого эпизода пареза мышц лица составляло 0,3 месяца (от 0,1 до 12,1 месяца). В целом парез мышц лица был обратимым и привел к завершению лечения в 0,9% случаев (2/217). Временное прекращение применения или коррекция дозы было зарегистрировано у 3,7% (8/217), а симптоматическое лечение, включая кортикостероиды, было назначено 5,1% (11/217) пациентов.

Повышение уровня КК и рабдомиолиз

При применении энкорафениба в комбинации с биниметинибом у пациентов с меланомой сообщалось о случаях повышения уровня КК и рабдомиолиза (см. раздел 4.8 в ОХЛП биниметиниба).

Нарушение функции почек

Меланома

В объединенной популяции Combo 450 было отмечено легкое (в основном 1-й степени тяжести), бессимптомное повышение уровня креатинина в крови – у 6,2% (17/274) пациентов, получавших Combo 450 мг. Частота случаев повышения уровня 3-ей или 4-ой степени тяжести составила 0,7% (2/274). Явления почечной недостаточности, включая острое нарушение функции почек и почечную недостаточность, были зарегистрированы у 3,3% (9/274) пациентов, получавших энкорафениб и биниметиниб, с явлениями 3-ей или 4-ой степени тяжести у 2,2% (6/274) пациентов. Почечная недостаточность, как правило, обратима при отмене дозы, регидратации и других общих поддерживающих мерах.

Колоректальный рак

Повышение креатинина в крови было зарегистрировано у 2,8% (6/216) пациентов, получавших энкорафениб 300 мг в комбинации с цетуксимабом. Все явления были легкой степени тяжести, за исключением одного случая 4-ой степени. Почечная недостаточность была 3-ей или 4-ой степени тяжести и описывалась как острое нарушение функции почек у 1,9% (4/216) пациентов и почечная недостаточность у 0,5% (1/216) пациентов.

Отклонения лабораторных показателей функции печени

Меланома

Частота отклонений лабораторных показателей функции печени, зарегистрированных в объединенной популяции Combo 450, приведена ниже:

- Повышение уровня трансаминаз: 15,7% (43/274) в результате – 3-4-ая степень: 5,5% (15/274)
- Повышение уровня ГГТ: 14,6% (40/274) в результате – 3-4-ая степень: 8,4% (23/274)

В исследовании СМЕК162В2301-Часть 2 в группе Combo 300 отклонений лабораторных показателей функции печени составляла:

- Повышение уровня трансаминаз: 13,2% (34/257) в результате – 3-4-ая степень: 5,4% (14/257)
- Повышение уровня ГГТ: 14,0% (36/257) в результате – 3-4-ая степень: 4,7% (12/257)

Колоректальный рак

Частота повышения трансаминаз у пациентов, получавших энкорафениб в дозе 300 мг в комбинации с цетуксимабом, составляла 8,8% (19/216), при этом явления 3-ей степени тяжести были зарегистрированы в 1,4% (3/216) случаев.

Желудочно-кишечные нарушения

Меланома

В объединенной популяции Combo 450 диарея наблюдалась у 38% (104/274) пациентов; 3-4-ая степень тяжести наблюдалась у 3,3% (9/274) пациентов. Диарея привела к

завершению лечения у 0,4% пациентов и к временному прекращению приема препарата или коррекции дозы у 4,4% пациентов.

Запор наблюдался у 24,1% (66/274) пациентов и был 1-ой или 2-ой степени тяжести. Боль в животе была зарегистрирована у 27,4% (75/274) пациентов и была 3-ей степени тяжести у 2,6% (7/274) пациентов. Тошнота возникла у 41,6% (114/274); 3-4-ая степень тяжести наблюдалась у 2,6% (7/274) пациентов. Рвота возникла у 28,1% (77/274) пациентов; 3-4-ая степень тяжести наблюдалась у 2,2% (6/274) пациентов.

В исследовании СМЕК162В2301-Часть 2 в группе Combo 300 тошнота наблюдалась у 27,2% (70/257) пациентов; 3-я степень тяжести отмечена у 1,6% (4/257) пациентов. Рвота возникла у 15,2% (39/257) пациентов; 3-я степень наблюдалась у 0,4% (1/257) пациентов. Диарея возникла у 28,4% (73/257) пациентов; 3-я степень наблюдалась у 1,6% (4/257) пациентов.

Колоректальный рак

У пациентов, получавших энкорафениб 300 мг в комбинации с цетуксимабом, диарея наблюдалась у 38,4% (83/216) пациентов; 3-я степень отмечена у 2,8% (6/216) пациентов. Диарея привела к завершению лечения у 0,5% (1/216) пациентов и к временному прекращению приема препарата или коррекции дозы у 3,7% (8/216) пациентов.

Боль в животе была зарегистрирована у 36,6% (79/216) пациентов; 3-я степень зарегистрирована у 5,1% (11/216) пациентов. Тошнота возникла у 38,0% (82/216) пациентов, 3-я степень наблюдалась у 0,5% (1/216) пациентов. Рвота возникла у 27,3% (59/216) пациентов; 3-я степень зарегистрирована у 1,4% (3/216) пациентов. Запор возник у 18,1% (39/216) пациентов и был 1-ой или 2-ой степени.

Желудочно-кишечные расстройства обычно лечили с помощью стандартной терапии.

Анемия

Меланома

В объединенной популяции Combo 450 анемия была зарегистрирована у 19,7% (54/274) пациентов; у 4,7% (13/274) пациентов отмечена 3-я или 4-я степень тяжести. Ни один из пациентов не прекратил лечение из-за анемии, для 1,5% (4/274) потребовалось временное прекращение лечения или коррекция дозы.

В исследовании СМЕК162В2301-Часть 2 в группе Combo 300 анемия наблюдалась у 9,7% (25/257) пациентов; 3-4-ая степень отмечена у 2,7% (7/257) пациентов.

Головная боль

Меланома

В объединенной популяции Combo 450 головная боль возникла у 21,5% (59/274) пациентов, в том числе 3-й степени у 1,5% (4/274) пациентов.

В исследовании СМЕК162В2301-Часть 2 в группе Combo 300 головная боль наблюдалась у 12,1% (31/257) пациентов и была 3-ей степенью тяжести у 0,4% (1/257) пациентов.

Колоректальный рак

У пациентов, получавших энкорафениб в дозе 300 мг в комбинации с цетуксимабом, головная боль возникала у 20,4% (44/216) пациентов и была 1-2-ой степени тяжести.

Слабость

Меланома

В объединенной популяции Combo 450 слабость возникла у 43,8% (120/274) пациентов, в том числе 3-й степени у 2,9% (8/274) пациентов.

В исследовании СМЕК162В2301-Часть 2 в группе Combo 300 слабость наблюдалась у 33,5% (86/257) пациентов, при этом у 1,6% (4/257) наблюдались явления 3-4-ой степени тяжести.

Колоректальный рак

У пациентов, получавших энкорафениб в дозе 300 мг в комбинации с цетуксимабом, слабость отмечалась у 56,9% (123/216) пациентов, включая 3-ю степень тяжести у 7,9% (17/216) пациентов.

Особые группы населения

Пациенты пожилого возраста

Меланома

Среди пациентов, получавших Combo 450 ($n = 274$), 194 пациента (70,8%) были в возрасте <65 лет, 65 пациентов (23,7%) были в возрасте от 65 до 74 лет и 15 пациентов (5,5%) были в возрасте > 75 лет. Никаких общих различий в безопасности или эффективности между пожилыми (≥ 65) и более молодыми пациентами не наблюдалось. Доля пациентов, у которых наблюдались нежелательные явления (НЯ) и серьезные нежелательные явления (СНЯ), была аналогичной у пациентов в возрасте <65 лет и пациентов в возрасте ≥ 65 лет. Наиболее распространенные НЯ, о которых сообщалось с большей частотой у пациентов в возрасте ≥ 65 лет по сравнению с пациентами в возрасте <65 лет, включали диарею, зуд, повышение уровня ГГТ и щелочной фосфатазы в крови.

Колоректальный рак

У пациентов, получавших энкорафениб 300 мг в комбинации с цетуксимабом ($n = 216$), 134 пациента (62%) были моложе 65 лет, 62 пациента (28,7%) были в возрасте 65-74 лет и 20 пациентов (9,3%) были ≥ 75 лет. Наиболее распространенные НЯ, о которых сообщалось с большей частотой у пациентов в возрасте ≥ 65 лет по сравнению с пациентами в возрасте <65 лет, включая анемию, астению, снижение аппетита и одышку.

Из-за очень небольшого числа пациентов, получавших препарат в возрастной подгруппе в ≥ 75 лет, невозможно оценить различия в частоте НЯ по сравнению с пациентами в возрасте <75 лет как в популяциях меланомы, так и в популяции колоректального рака.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

При дозах энкорафениба от 600 до 800 мг один раз в сутки нарушение функции почек (гиперкреатинемия 3 степени) наблюдалось у 3 из 14 пациентов. Произошла ошибка дозирования у одного пациента, который принимал энкорафениб в дозе 600 мг два раза в сутки в течение 1 дня (общая доза 1200 мг). Этот пациент сообщил о следующих нежелательных реакциях: тошнота, рвота и нечеткость зрения 1-ой степени тяжести; все явления впоследствии разрешились.

Лечение симптомов

Специфического лечения передозировки не существует.

Поскольку энкорафениб умеренно связывается с белками плазмы, гемодиализ, по всей вероятности, будет неэффективным при передозировке энкорафениба. Антидота к энкорафенибу не существует. В случае передозировки следует прервать лечение энкорафенибом и контролировать функцию почек, а также выявить нежелательные реакции. При необходимости следует оказывать симптоматическое лечение и поддерживающую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства, ингибиторы протеинкиназ, ингибиторы серин-треонинкиназы B-Raf (BRAF)
код АТХ: L01EC03.

Механизм действия

Энкорафениб является мощным и высокоселективным АТФ-конкурентным низкомолекулярным ингибитором киназы RAF. Концентрация полумаксимального ингибирования (IC_{50}) энкорафениба ферментов BRAF V600E, BRAF и CRAF составила 0,35, 0,47 и 0,30 нмоль соответственно. Диссоциационный период полувыведения энкорафениба составлял > 30 часов и приводил к длительному ингибированию pERK. Энкорафениб подавляет путь RAF/MEK/ERK в опухолевых клетках, экспрессирующих некоторые мутированные формы киназы BRAF (V600E, D и K). В частности, энкорафениб ингибирует *in vitro* и *in vivo* рост мутантных клеток меланомы BRAF V600E, D и K и рост клеток колоректального рака с мутацией BRAF V600E. Энкорафениб не ингибирует передачу сигналов RAF/MEK/ERK в клетках, экспрессирующих BRAF дикого типа.

Комбинация с биниметинибом

Энкорафениб и биниметиниб (ингибитор MEK, см. раздел 5.1 ОХЛП биниметиниба) ингибируют путь MAPK, что приводит к более высокой противоопухолевой активности.

Кроме того, комбинация энкорафениба и биниметиниба предотвращала возникновение *in vivo* резистентности в ксенотрансплантатах с меланомой человека BRAF V600E.

Комбинация с цетуксимабом

Один из основных механизмов устойчивости KPP с мутацией BRAF к ингибиторам RAF был определен как повторная активация EGFR с обходом передачи сигнала через BRAF. Комбинации ингибитора BRAF, к примеру, энкорафениба и препаратов, нацеленных на EGFR, например, цетуксимаба, показали повышение противоопухолевой эффективности в доклинических моделях.

Клиническая эффективность и безопасность

Неоперабельная или метастатическая меланома с мутацией BRAF V600

Безопасность и эффективность энкорафениба в комбинации с биниметинибом оценивались в рандомизированном (1: 1: 1) активно контролируемом открытом многоцентровом исследовании III фазы, состоявшем из 2 частей, у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой с мутацией BRAF V600 E или K (исследование СМЕК162В2301), обнаруженной с помощью панели BRAF. Пациенты имели гистологически подтвержденную кожную меланому или меланому из невыявленного первичного очага, однако в исследование не включали пациентов с увеальной меланомой или меланомой слизистой оболочки. Допускалось наличие в анамнезе у пациентов предшествующей адъювантной терапии и одной предшествующей линии иммунотерапии по поводу неоперабельного местнораспространенного рака или метастатического заболевания. Было запрещено предшествующее лечение ингибиторами BRAF/ MEK.

Исследование СМЕК162В2301, часть 1

В части 1 исследования пациенты были рандомизированы в группу энкорафениба в дозе 450 мг в сутки внутрь и биниметиниба в дозе 45 мг два раза в сутки внутрь (Combo 450, n = 192), энкорафениба в дозе 300 мг в сутки внутрь (Enco 300, n = 194) или вемурафениба в дозе 960 мг два раза в сутки внутрь (далее Vem, n = 191). Лечение проводили до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. Рандомизация проводилась со стратификацией по стадии согласно классификации Американского объединенного комитета по изучению рака (AJCC) (ШВ, ШС, IVM1a или IVM1b и IVM1c) и функциональному статусу по шкале Восточной объединенной группы онкологов (ECOG) (0 и 1), а также предшествующей иммунотерапии по поводу неоперабельного или метастатического заболевания (да и нет).

Первичным показателем эффективности являлась выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП) в группе Combo 450 по сравнению с группой вемурафениба согласно оценке заслепленного независимого экспертного комитета (ЗНЭК). Анализ ВБП, согласно оценке исследователей, являлся дополнительным. Дополнительная вторичная конечная точка включала ВБП в группе Combo 450 по сравнению с группой Enco 300. Другие вторичные сравнения показателей эффективности между группой Combo 450 и группами вемурафениба или Enco 300 включали общую выживаемость

(ОВ), частоту объективного ответа (ЧОО), длительность ответа (ДО) и частоту контроля заболевания (ЧКЗ) согласно оценке ЗНЭК и оценке исследователей.

Медиана возраста пациентов составила 56 лет (диапазон 20-89), 58% пациентов были мужчинами, 90% пациентов - представители европеоидной расы, и 72% пациентов имели на исходном уровне функциональный статус по шкале ECOG, равный 0. Большинство пациентов имели метастатическое заболевание (95%), соответствовавшее стадии IVM1c (64%); 27% пациентов имели на исходном уровне повышенную активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови, и у 45% пациентов на исходном уровне отмечалось поражение опухолью, по меньшей мере, 3 органов, а у 3,5% - метастазы в головной мозг. 27 пациентов (5%) ранее получали ингибиторы контрольных точек (анти-PD1/PDL1 или ипилимумаб) (8 пациентов в группе Combo 450 (4%); 7 пациентов в группе вемурафениба (4%); 12 пациентов в группе Enco 300 (6%), в т.ч. 22 пациента с метастатическим заболеванием (6 пациентов в группе Combo 450; 5 пациентов в группе вемурафениба; 11 пациентов в группе Enco 300) и 5 пациентов, ранее получавших адъювантную терапию (2 пациента в группе Combo 450; 2 пациента в группе вемурафениба; 1 пациент в группе Enco 300).

Медиана длительности воздействия составляла 11,7 месяцев у пациентов в группе Combo 450, 7,1 месяца у пациентов в группе Enco 300, а также 6,2 месяца у пациентов, получавших вемурафениб. Медиана относительной интенсивности дозы (ОИД) для Combo 450 составляла 100% для энкорафениба и 99,6% для биниметиниба; медиана ОИД составляла 86,2% для Enco 300 и 94,5% для вемурафениба.

Часть 1 исследования СМЕК162В2301 продемонстрировала статистически значимое улучшение ВБП у пациентов в группе Combo 450 по сравнению с пациентами, получавшими вемурафениб. В таблице 6 и на рисунке 1 приведены результаты анализа ВБП и других показателей эффективности на основании центральной оценки данных заслепленным независимым рентгенологическим комитетом.

Показатели эффективности на основании оценки исследователей соответствовали независимой центральной оценке. Анализы без стратификации по подгруппам продемонстрировали точечные оценки в пользу Combo 450, в т. ч. активность ЛДГ на исходном уровне, функциональный статус по шкале ECOG и стадию по классификации AJCC.

Таблица 6: Исследование СМЕК162В2301, часть 1: выживаемость без прогрессирования заболевания и результаты оценки подтвержденных общих ответов (независимый центральный экспертный комитет)

	Энкорафениб + биниметиниб N=192 (Combo 450)	Энкорафениб N=194 (Enco 300)	Вемурафениб N=191 (Vem)
Дата окончания сбора данных: 19 мая 2016 года			
ВБП (первичный анализ)			
Количество событий (прогрессирование заболевания (ПЗ)) (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Медиана, месяцы (95% ДИ)	14,9 (11,0; 18,5)	9,6 (7,5; 14,8)	7,3 (5,6; 8,2)

	Энкарафениб + биниметиниб N=192 (Combo 450)	Энкарафениб N=194 (Enco 300)	Вемурафениб N=191 (Vem)
ОР ^a (95% ДИ) (по сравнению с Vem) Значение р- (стратифицированный лог-ранговый критерий) ^b	0,54 (0,41; 0,71) <0,001		
ОР ^a (95% ДИ) (по сравнению с Vem) Номинальное значение р		0,68 (0,52; 0,90) 0,007	
ОР ^a (95% ДИ) (по сравнению с Enco 300) Значение р- (стратифицированный лог-ранговый критерий) ^b	0,75 (0,56; 1,00) 0,051		
Подтвержденные общие ответы			
Частота объективного ответа, n(%) (95% ДИ)	121 (63,0) (55,8; 69,9)	98 (50,5) (43,3; 57,8)	77 (40,3) (33,3; 47,6)
ПО, n (%)	15 (7,8)	10 (5,2)	11 (5,8)
ЧО, n (%)	106 (55,2)	88 (45,4)	66 (34,6)
СЗ, n (%)	46 (24,0)	53 (27,3)	73 (38,2)
ЧКЗ, n (%) (95% ДИ)	177 (92,2) (87,4; 95,6)	163 (84,0) (78,1; 88,9)	156 (81,7) (75,4; 86,9)
Длительность ответа			
Медиана, месяцы (95% ДИ)	16,6 (12,2; 20,4)	14,9 (11,1; НО)	12,3 (6,9; 16,9)
Обновленный анализ, дата окончания сбора данных: 7 ноября 2017 года			
ВБП			
Количество событий (прогрессирование заболевания) (%)	113 (58,9)	112 (57,7)	118 (61,8)
Медиана, месяцы (95% ДИ)	14,9 (11,0; 20,2)	9,6 (7,4; 14,8)	7,3 (5,6; 7,9)
ОР ^a (95% ДИ) (по сравнению с Vem) Номинальное значение р	0,51 (0,39; 0,67) <0,001		
ОР ^a (95% ДИ) (по сравнению с Vem) Номинальное значение р		0,68 (0,52; 0,88) 0,0038	
ОР ^a (95% ДИ) (по сравнению с Enco 300) Номинальное значение р	0,77 (0,59; 1,00) 0,0498		

ДИ = доверительный интервал; ПО = полный ответ; ЧКЗ = частота контроля заболевания (ПО + ЧО + СЗ + не -ПО/не -ПЗ; не -ПО/не -ПЗ применимо только к пациентам без таргетного очага поражения, которые не достигли ПО и не имеют ПЗ); ОР = отношение рисков; НО = не подлежит оценке; ВБП = выживаемость без

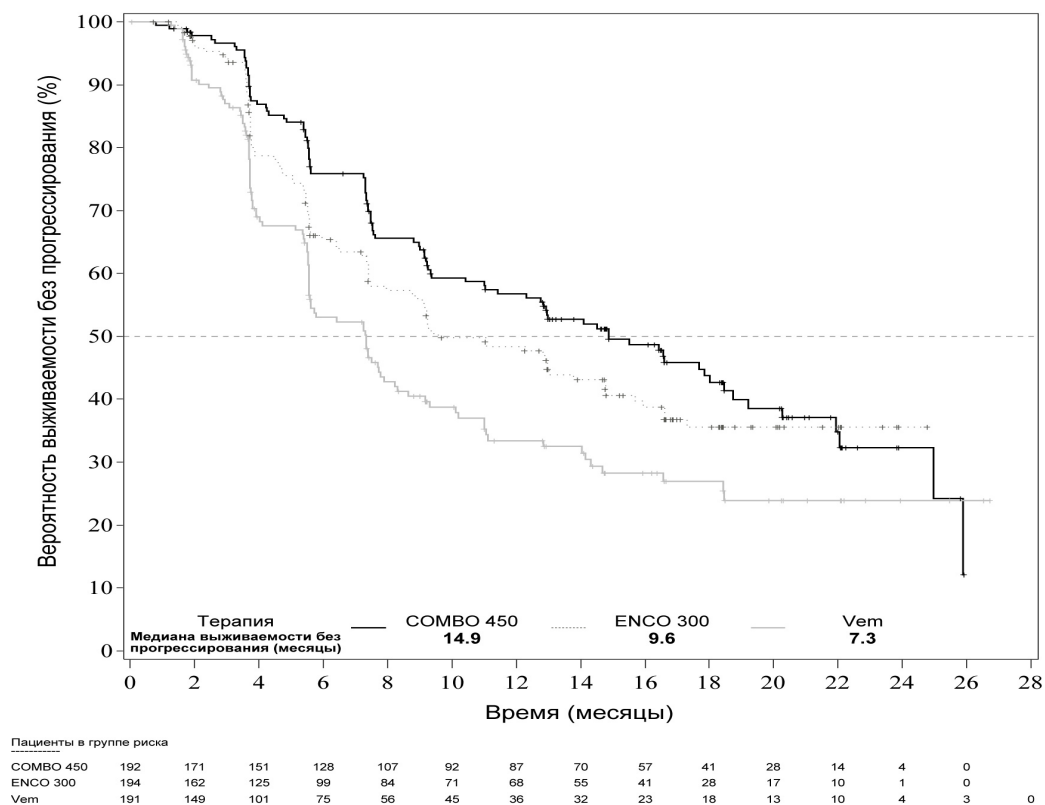
прогрессирования заболевания; ЧО = частичный ответ; СЗ = стабилизация заболевания.

Vem=вемурафениб.

^a Отношение рисков на основании стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса

^b Лог-ранговое -значение р- (2-стороннее)

Рисунок 1 Исследование СМЕК162В2301, часть 1: График выживаемости без прогрессирования заболевания по методу Каплана-Мейера согласно независимой центральной оценке (дата окончания сбора данных: 19 мая 2016 года)



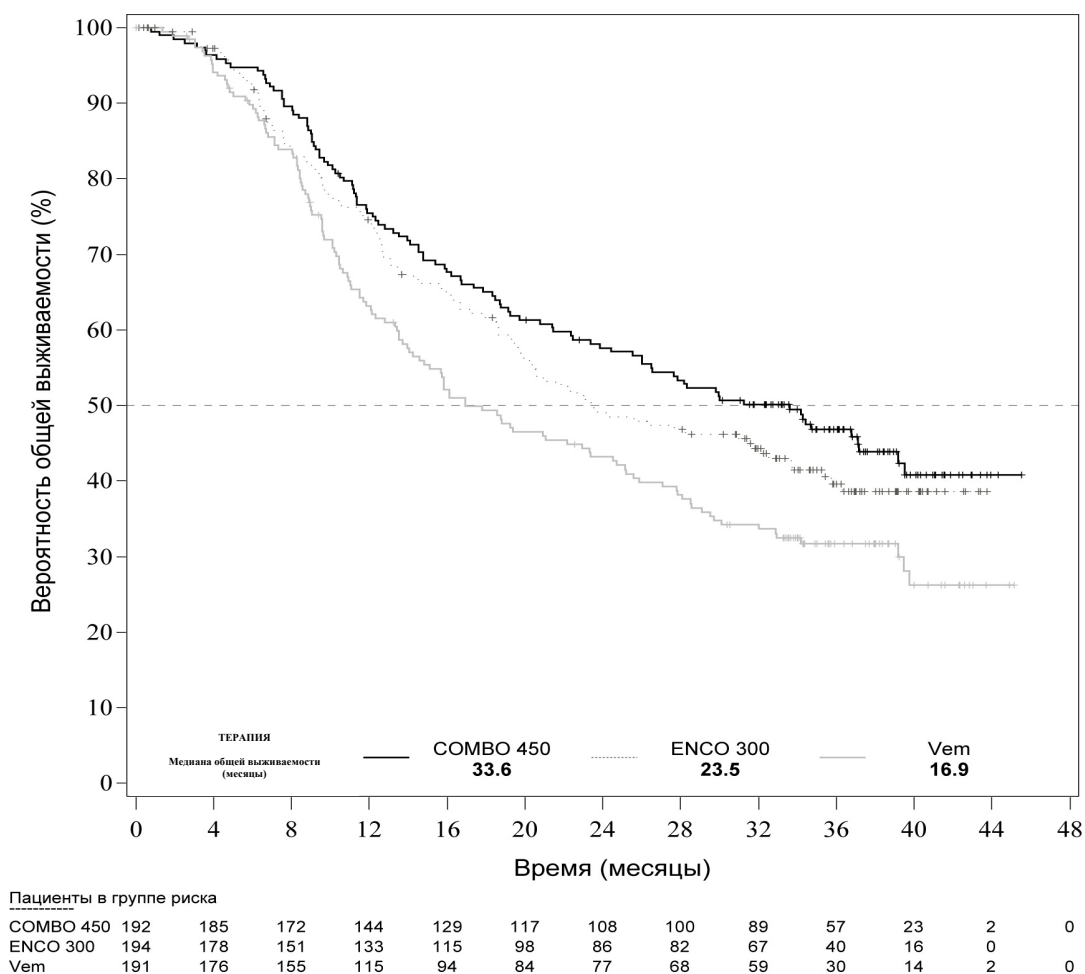
Промежуточный анализ ОВ в исследовании СМЕК162В2301, часть 1 (дата окончания сбора данных 7 ноября 2017 года) продемонстрировал статистически значимое улучшение ОВ в группе Combo 450 по сравнению с группой вемурафениба (см. таблицу 7 и рисунок 2).

Примерно равное количество пациентов в каждой группе лечения получали последующую терапию ингибиторами контрольных точек, преимущественно пембролизумабом, ниволумабом и ипилимумабом (34,4% в группе Combo 450, 36,1% в группе энкорафениба, 39,8% в группе вемурафениба).

Таблица 7: Исследование СМЕК162В2301, часть 1: промежуточные результаты оценки общей выживаемости (дата окончания сбора данных: 7 ноября 2017 года)

	Энкорафениб + биниметиниб N = 192 (Combo 450)	Энкорафениб N=194 (Enco 300)	Вемурафениб N=191 (Vem)
ОВ			
Количество событий (%)	105 (54,7)	106 (54,6)	127 (66,5)
Медиана, месяцы (95% ДИ)	33,6 (24,4; 39,2)	23,5 (19,6; 33,6)	16,9 (14,0; 24,5)
Выживаемость через 12 месяцев (95% ДИ)	75,5% (68,8; 81,0)	74,6% (67,6; 80,3)	63,1% (55,7; 69,6)
Выживаемость через 24 месяца (95% ДИ)	57,6% (50,3; 64,3)	49,1% (41,5; 56,2)	43,2% (35,9; 50,2)
ОР (95% ДИ) (по сравнению с Vem) Значение p- (стратифицированный лог-ранговый критерий)	0,61 (0,47; 0,79) <0,0001		
ОР (95% ДИ) (по сравнению с Enco 300) Значение p (стратифицированный лог- ранговый критерий)	0,81 (0,61; 1,06) 0,061		

Рисунок 2 Исследование СМЕК162В2301, часть 1: промежуточные результаты оценки общей выживаемости по методу Каплана-Мейера (дата окончания сбора данных: 7 ноября 2017 года)



Качество жизни (QoL) (дата окончания сбора данных: 19 мая 2016 года)

Опросник для функциональной оценки лечения онкологических заболеваний - меланомы (FACT-M), основной опросник для оценки качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC QLQ-C30) и опросник EuroQoL - в 5 категориях и на- 5 уровнях (EQ-5D-5L) использовали для анализа результатов согласно оценке пациентов (РОП), в отношении качества жизни, связанного со здоровьем, функционального статуса, симптомов меланомы и нежелательных реакций, связанными с лечением. Однозначное ухудшение оценки по опросникам FACT-M и EORTC QLQ-C30 на 10% отмечалось значительно позже у пациентов в группе Combo 450, по сравнению с другими вариантами лечения. Медиана времени до однозначного ухудшения оценки по опроснику FACT-M на 10% не была достигнута в группе Combo 450 и составляла 22,1 месяца (95% ДИ: 15,2; НО) в группе вемурафениба с ОР для разницы 0,46 (95% ДИ: 0,29; 0,72). Анализ времени до однозначного ухудшения оценки по опроснику EORTC QLQ-C30 на 10% продемонстрировал сходные результаты.

У пациентов в группе Combo 450 отмечалось отсутствие изменений или незначительное улучшение при оценке среднего изменения показателя EQ-5D-5L по сравнению с исходным уровнем при всех визитах, тогда как у пациентов, получавших вемурафениб или энкорафениб, отмечалось снижение показателей при всех визитах (со статистически значимыми различиями). Оценка изменения показателей в динамике

продемонстрировала сходную тенденцию для EORTC QLQ-C30 и всех визитов для FACT-M.

Исследование СМЕК162В2301, часть 2

Часть 2 исследования СМЕК162В2301 была разработана с целью оценки роли биниметиниба в комбинированной терапии энкорафенибом и биниметинибом.

ВБП для энкорафениба в дозе 300 мг в сутки внутрь, используемого в комбинации с биниметинибом в дозе 45 мг два раза в сутки внутрь (Combo 300, n = 258), сравнивали с ВБП для Епсо 300 (n = 280, в т.ч. 194 пациента из части 1 и 86 пациентов из части 2). Набор пациентов в часть 2 исследования начался после рандомизации всех пациентов в части 1.

Предварительные результаты части 2 на дату окончания сбора данных 9 ноября 2016 года продемонстрировали вклад биниметиниба в виде улучшения медианы ВБП до 12,9 месяцев (95% ДИ: 10,1; 14,0) для Combo 300 по сравнению с 9,2 месяцами (95% ДИ: 7,4; 11,0) для Епсо 300 (части 1 и 2) согласно независимой центральной оценке (ЗНЭК). Аналогичные результаты наблюдались при анализе показателей согласно оценке исследователей.

Подтвержденная ЧОО согласно ЗНЭК составляла 65,9% (95% ДИ: 59,8; 71,7) для Combo 300 и 50,4% (95% ДИ: 44,3; 56,4) для Епсо 300 (части 1 и 2). Медиана ДО для подтвержденных ответов согласно ЗНЭК составляла 12,7 месяцев [95% ДИ: 9,3; 15,1] для Combo 300 и 12,9 месяцев [95% ДИ: 8,9; 15,5] для Епсо 300. Медиана длительности лечения была дольше для Combo 300 по сравнению с Епсо 300: 52,1 недели и 31,5 недели соответственно.

Кардиоэлектрофизиология

В анализе безопасности объединенных исследований частота новых случаев удлинения интервала QTcF > 500 мс составляла 0,7% (2/268) в группе энкорафениба 450 мг в комбинации с биниметинибом и 2,5% (5/203) в группе монотерапии энкорафенибом. Удлинение QTcF на > 60 мс по сравнению со значениями до терапии наблюдалось у 4,9% (13/268) пациентов в группе энкорафениба в комбинации с биниметинибом и у 3,4% (7/204) в группе монотерапии энкорафенибом (см. разделы 4.2 и 4.4).

Метастатический колоректальный рак с мутацией BRAF V600E - исследование ARRAY-818-302

Энкорафениб в комбинации с цетуксимабом оценивали в рандомизированном открытом многоцентровом исследовании с контролем активным препаратом (ARRAY 818-302 BEACON CRC). В исследование могли быть включены пациенты с метастатическим колоректальным раком с мутацией BRAF V600E, у которых развилось прогрессирование заболевания после 1 или 2 предшествующих схем лечения. Включенные в исследование пациенты соответствовали требованиям для получения цетуксимаба согласно местной утвержденной инструкции по применению в отношении статуса RAS опухоли. Предшествующее применение ингибиторов RAF, ингибиторов MEK или ингибиторов EGFR было запрещено. Рандомизация проводилась со стратификацией по функциональному статусу по шкале Восточной объединенной группы онкологов (ECOG), исходя из предшествующего применения иринотекана и цетуксимаба.

В общей сложности 665 пациентов были рандомизированы (1:1:1) в группу энкорафениба в дозе 300 мг в сутки внутрь в комбинации с цетуксимабом, применяемым в соответствии с одобренной ОХЛП (n = 220), или энкорафениба в дозе 300 мг в сутки внутрь в комбинации с биниметинибом 45 мг два раза в сутки внутрь и

цетуксимабом, применяемым в соответствии с одобренной ОХЛП ($n = 224$), или контрольную группу (иринотекан с цетуксимабом или иринотекан/5-фторурацил/фолиновая кислота (FOLFIRI) с цетуксимабом, $n = 221$). Лечение проводили до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Показателями эффективности являлись общая выживаемость (ОВ) и Частота объективного ответа (ЧОО) согласно оценке заслепленного независимого центрального экспертного комитета (ЗНЭК), проводившего сравнение показателей в группе энкорафениба 300 мг в комбинации с цетуксимабом и контрольной группе. Другие показатели эффективности обобщены в таблице 8 ниже.

Медиана возраста пациентов составила 61 год (диапазон 26-91), 47% были мужчинами, и 83% - пациенты европеоидной расы. 51% пациентов имели на исходном уровне функциональный статус по шкале ECOG, равный 0, и 51% ранее получали иринотекан. У 46,8% пациентов на исходном уровне отмечалось поражение опухолью, по меньшей мере, 3 органов.

Медиана длительности воздействия составляла 3,2 месяца у пациентов, получавших энкорафениб в дозе 300 мг в комбинации с цетуксимабом, и 1,4 месяца у пациентов, получавших иринотекан/цетуксимаб или FOLFIRI/цетуксимаб (контрольная группа). У пациентов, получавших комбинацию энкорафениба в дозе 300 мг и цетуксимаба, медиана относительной интенсивности дозы (ОИД) составляла 98% для энкорафениба и 93,5% для цетуксимаба. В контрольной группе медиана ОИД составляла 85,4% для цетуксимаба, 75,7% для иринотекана, а в подгруппе пациентов, получавших фолиновую кислоту и 5-ФУ, медиана ОИД составляла 75,2% и 75% соответственно.

Энкорафениб в дозе 300 мг в комбинации с цетуксимабом продемонстрировал статистически значимое улучшение ОВ, ЧОО и ВБП по сравнению с контрольной группой. Результаты оценки эффективности представлены в таблице 8 и на рисунках 3 и 4.

Показатели эффективности на основании оценки исследователей соответствовали независимой центральной оценке.

Таблица 8: Исследование ARRAY-818-302: результаты оценки эффективности

	Энкорафениб с цетуксимабом	Иринотекан с цетуксимабом или FOLFIRI с цетуксимабом (контрольная группа)
Дата окончания сбора данных: 11 февраля 2019 года (первичный анализ)		
ОВ		
Количество пациентов ^a	220	221
Количество событий (%)	93 (42,3)	114 (51,6)
Медиана, месяцы (95% ДИ)	8,4 (7,5-11,0)	5,4 (4,8; 6,6)
ОР (95% ДИ) ^{b, c} (по сравнению с контрольной группой) Значение $p^{b, c}$	0,60 (0,41-0,88) 0,0002	

	Энкарафениб с цетуксимабом	Иринотекан с цетуксимабом или FOLFIRI с цетуксимабом (контрольная группа)
Медиана длительности последующего наблюдения, месяцы (95% ДИ)	7,6 (6,4; 9,20)	7,2 (6,1; 8,1)
ЧОО (согласно ЗНЭК)		
Количество пациентов ^c	113	107
ЧОО, n (%) (95% ДИ) ^f	23 (20,4) (13,4; 29,0)	2 (1,9) (0,2; 6,6)
Значение P ^{b, d, g}	<0,0001	
ПО, n (%)	6 (5,3)	0
ЧО, n (%)	17 (15,0)	2 (1,9)
СЗ, n (%)	57 (50,4)	26 (24,3)
ЧКЗ, n (%) (95% ДИ) ^f	84 (74,3) (65,3; 82,1)	33 (30,8) (22,3; 40,5)
ВБП (согласно ЗНЭК)		
Количество пациентов ^a	220	221
Количество событий (%)	133 (60,5)	128 (57,9)
Медиана ВБП, месяцы (95% ДИ)	4,2 (3,7; 5,4)	1,5 (1,5; 1,7)
ОР (95% ДИ) ^{b, c}	0,40 (0,30; 0,55)	
Значение P ^{b, d}	<0,0001	
Обновленный анализ, дата окончания сбора данных: 15 августа 2019 года		
ОВ		
Количество пациентов ^a	220	221
Количество событий (%)	128 (58,2)	157 (71,0)
Медиана, месяцы (95% ДИ)	9,3 (8,0; 11,3)	5,9 (5,1; 7,1)
ОР (95% ДИ) ^b (по сравнению с контрольной группой) Значение p ^{b, d, h}	0,61 (0,48; 0,77) <0,0001	
Медиана длительности последующего наблюдения, месяцы	12,3 (11,1; 14,1)	12,9 (10,9; 14,6)

	Энкарафениб с цетуксимабом	Иринотекан с цетуксимабом или FOLFIRI с цетуксимабом (контрольная группа)
(95% ДИ)		
ЧОО (согласно ЗНЭК)		
Количество пациентов ^a	220	221
ЧОО, n (%) (95% ДИ) ^f	43 (19,5) (14,5; 25,4)	4 (1,8) (0,5; 4,6)
Значение p ^{b, d, g, h}	<0,0001	
ПО, n (%)	7 (3,2)	0
ЧО, n (%)	36 (16,4)	4 (1,8)
СЗ, n (%)	117 (53,2)	59 (26,7)
ЧКЗ, n (%) (95% ДИ) ^f	167 (75,9) (69,7; 81,4)	69 (31,2) (25,2; 37,8)
ВБП (согласно ЗНЭК)		
Количество пациентов ^a	220	221
Количество событий (%)	167 (75,9)	147 (66,5)
Медиана ВБП, месяцы (95% ДИ)	4,3 (4,1; 5,5)	1,5 (1,5; 1,9)
ОР (95% ДИ) ^b Значение p ^{b, d, h}	0,44 (0,35; 0,55) <0,0001	

ДИ = доверительный интервал; ПО = полный ответ; ОР = отношение рисков; ЧОО = Частота объективного ответа; ОБ = общая выживаемость; ЧО = частичный ответ; СЗ = стабилизация заболевания, ЧКЗ: частота контроля заболевания (ПО + ЧО + СЗ + не ПО / не ПЗ; не ПО / не ПЗ применимо только к пациентам с неизмеримым заболеванием, которые не достигли ПО и не имеют ПЗ)

^a Рандомизированное исследование 3 фазы, полная выборка для анализа

^b Стратификация по PS по шкале ECOG, источнику цетуксимаба и предшествующему использованию иринотекана на момент рандомизации

^c Повторный ДИ, полученный с использованием границ Лана-ДеМетса-О'Брайена-Флеминга, связанных с наблюдаемой долей информации при промежуточном анализе

^d Односторонний

^e Из первых 331 рандомизированного пациента

^f Метод Клоппера-Пирсона

^g Критерий Кохрана-Мантеля-Ханзеля

^h Номинальное значение p

Рисунок 3: Исследование ARRAY-818-302: график общей выживаемости по методу Каплана-Майера (дата окончания сбора данных: 11 февраля 2019 года)

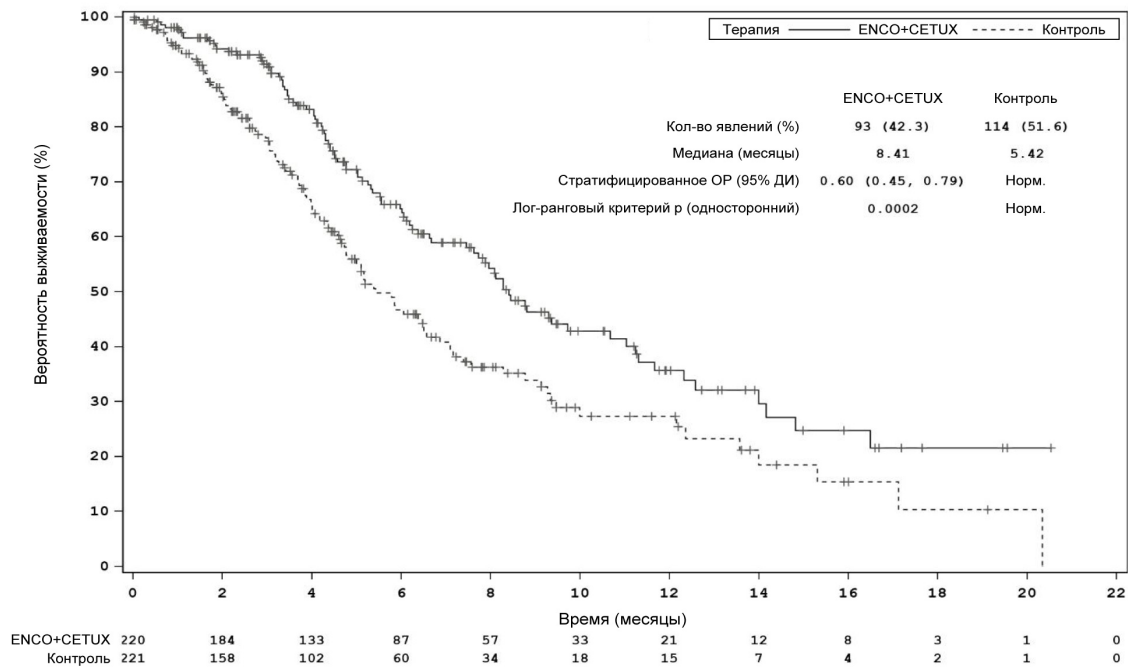
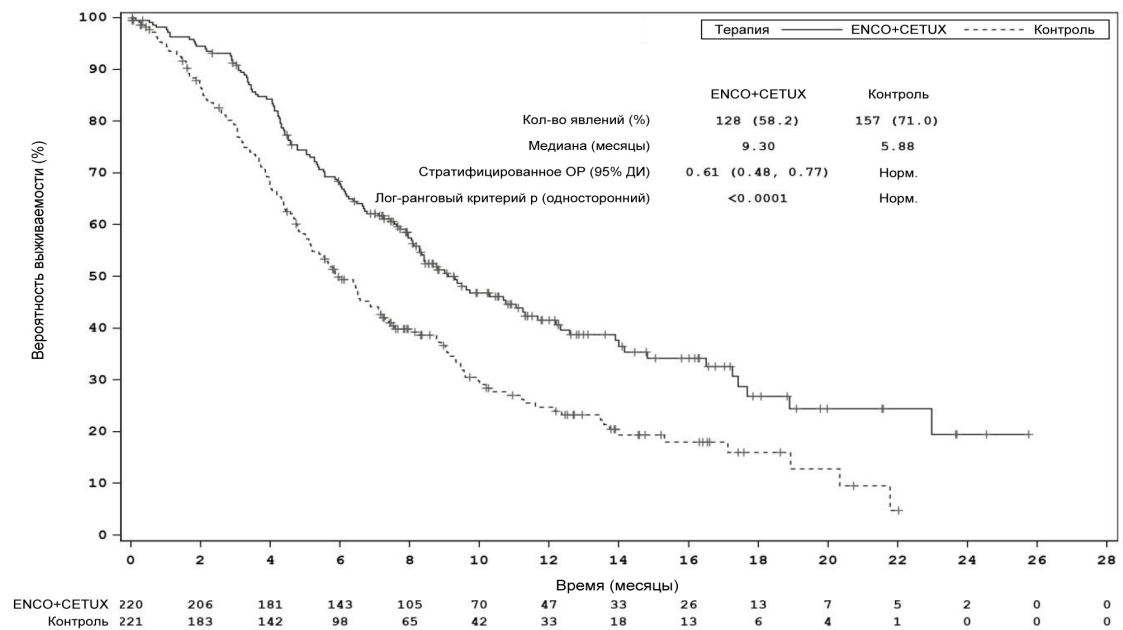


Рисунок 4: Исследование ARRAY-818-302: график общей выживаемости по методу Каплана-Майера (дата окончания сбора данных: 15 августа 2019 года)



Кардиоэлектрофизиология

В анализе безопасности в выборке для оценки безопасности в исследовании 3 фазы (ARRAY-818-302) при колоректальном раке частота новых случаев удлинения интервала QTcF > 500 мс составляла 3,2% (7/216), а удлинение интервала QTcF на > 60 мс по сравнению со значениями до терапии наблюдалось у 8,8% (19/216) пациентов в группе энкорафениба + цетуксимаба (см. разделы 4.2 и 4.4).

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетику энкорафениба исследовали у здоровых добровольцев и пациентов с солидными опухолями, в т.ч. распространенными и неоперабельными или метастатическими меланомами кожи с мутацией BRAF-V600E или K, а также у взрослых пациентов с метастатическим колоректальным раком с мутацией BRAF V600E. Было показано, что фармакокинетика энкорафениба имеет приблизительно линейную зависимость от дозы после однократного и повторного приема. После повторного приема один раз в сутки равновесное состояние достигалось в течение 15 дней. Коэффициент накопления составлял приблизительно 0,5, что обусловлено, по всей вероятности, автоматической индукцией CYP3A4. Изменчивость в группе среди пациентов (% KB) AUC находится в диапазоне от 12,3% до 68,9%.

Абсорбция

После приема внутрь энкорафениб быстро всасывается с медианой $T_{\max}$ 1,5-2 часа. После приема внутрь разовой дозы 100 мг [^{14}C]-энкорафениба у здоровых добровольцев всасывалось не менее 86% дозы энкорафениба. Прием разовой дозы 100 мг энкорафениба с высококалорийной пищей с высоким содержанием жиров снижал $C_{\max}$ на 36%, при этом AUC не изменялась. Исследование лекарственного взаимодействия с участием здоровых добровольцев продемонстрировало, что величина воздействия энкорафениба не изменялась в присутствии лекарственного средства, изменяющего pH желудочного сока (рабепразола).

Распределение

Энкорафениб умеренно (86,1%) связывается с белками плазмы крови человека *in vitro*. После приема внутрь разовой дозы 100 мг [^{14}C]-энкорафениба у здоровых добровольцев среднее (СО) соотношение концентраций препарата в крови и плазме крови составляет 0,58 (0,02), а средний (% KB) кажущийся объем распределения (V_z/F) энкорафениба составляет 226 л (32,7%).

Биотрансформация

После приема внутрь разовой дозы 100 мг [^{14}C]-энкорафениба у здоровых добровольцев было установлено, что метаболизм является основным путем клиренса энкорафениба (приблизительно 88% выведенной радиоактивной дозы). Преобладающей реакцией биотрансформации энкорафениба являлось N-деалкилирование. Другие значимые метаболические пути включали гидроксилирование, карбаматный гидролиз, не прямое глюкуронирование и образование конъюгата глюкозы.

Элиминация

После приема внутрь разовой дозы 100 мг [^{14}C]-энкорафениба у здоровых добровольцев радиоактивность выводилась в равной степени с калом и с мочой (среднее значение 47,2%). В моче 1,8% радиоактивности выводились в форме энкорафениба. Средний (% KB) кажущийся клиренс (CL/F) энкорафениба составлял 27,9 л/ч (9,15%). Медиана (диапазон) конечного периода полувыведения энкорафениба ($T_{1/2}$) составляла 6,32 ч (3,74 - 8,09 ч).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Данных о лекарственном взаимодействии между энкорафенибом и цетуксимабом получено не было.

Влияние ферментов CYP на энкорафениб

Энкорафениб метаболизируется посредством CYP3A4, CYP2C19 и CYP2D6. Исследования *in vitro* позволили предположить, что CYP3A4 является основным ферментом, обеспечивающим общий окислительный клиренс энкорафениба в микросомах печени человека (~ 83,3%), за которым следуют CYP2C19 и CYP2D6 (~16,0% и 0,71% соответственно). Влияние одновременного применения сильного индуктора CYP3A4 на воздействие энкорафениба не изучалось в специальных исследованиях. Повторное применение энкорафениба в дозе 450 мг один раз в день и биниметиниба в дозе 45 мг два раза в день у больных меланомой с модафинилом, умеренным индуктором CYP3A4, снижало равновесную AUC энкорафениба на 24% и C_{max} на 20% по сравнению с монотерапией энкорафенибом.

Влияние энкорафениба на субстраты CYP

Эксперименты *in vitro* демонстрируют, что энкорафениб является относительно мощным обратимым ингибитором UGT1A1, CYP2B6, CYP2C9 и CYP3A4/5, а также зависимым от времени ингибитором CYP3A4. Энкорафениб индуцировал CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 и CYP3A4 в первичных гепатоцитах человека.

Повторное применение энкорафениба в дозе 450 мг один раз в день и биниметиниба в дозе 45 мг два раза в день у пациентов с меланомой при однократной дозе смеси субстратов зонда CYP снижало AUC мидазолама в дозе 2 мг (субстрат CYP3A4) на 82% и C_{max} на 74%. Оно снижало AUC омепразола 20 мг (субстрат CYP2C19) на 17 % и не изменяло C_{max}, а также повышало AUC кофеина 50 мг (субстрат CYP1A2) на 27 % и C_{max} на 13 %. Оно уменьшало соотношение концентраций метаболита лозартана E3174 и лозартана (субстрат CYP2C9) в моче на 28% и не изменяло соотношение концентраций метаболита декстрометорфана (декстрорфана) и декстрометорфана (субстрат CYP2D6) в моче. Эти результаты указывают на сильную индукцию CYP3A4 и легкое ингибирование CYP1A2. и не влияет на фармакокинетику субстратов CYP2C19. На основании данных по результатам анализа мочи нельзя сделать окончательный вывод об ингибирующей активности CYP2C9 и CYP2D6. Данных о людях со слабым метаболизмом CYP2D6 нет.

Однократный прием энкорафениба 450 мг и биниметиниба 45 мг снижал AUC и C_{max} бупропиона 75 мг (субстрат CYP2B6) вплоть до 25%. Повторное введение энкорафениба в дозе 450 мг в день и биниметиниба в дозе 45 мг два раза в день снижало AUC и C_{max} бупропиона вплоть до 26 % и повышало AUC активного метаболита гидроксипропиона на 49 %, что указывает на умеренную индукцию.

Для совместного применения с субстратами UGT1A1, подвергающимися экстракции в кишечнике, ожидается слабое или умеренное взаимодействие. Хотя биниметиниб является субстратом UGT1A1, он не подвергается экстракции в кишечнике, в связи с чем лекарственного взаимодействия с энкорафенибом не ожидается. Кроме того, при совместном применении биниметиниба с энкорафенибом не наблюдалось клинических различий в воздействии.

Влияние транспортеров на энкорафениб

Было установлено, что энкорафениб является субстратом транспортеров Р-гликопротеина (Р-рр). Маловероятно, что ингибирование Р-рр приведет к клинически значимому увеличению концентраций энкорафениба, поскольку энкорафениб обладает высокой собственной проникающей способностью. Роль нескольких семейств транспортеров захвата (ОСТ1, ОАТР1В1, ОАТР1В3 и ОАТРВ1) исследовали *in vitro* с использованием соответствующих ингибиторов транспортеров. Полученные данные позволяют предположить, что печеночные транспортеры захвата не участвуют в распределении энкорафениба в первичных гепатоцитах человека.

Влияние энкорафениба на транспортеры

Повторное введение энкорафениба в дозе 450 мг один раз в сутки и биниметиниба в дозе 45 мг два раза в сутки с однократной дозой розувастатина (ОАТР1В1, ОАТР1В3 и BCRP субстрат) повышало C_{max} розувастатина в 2,7 раза и AUC в 1,6 раза, что указывает на умеренное ингибирование ОАТР1В1, ОАТР1В3 и/или BCRP транспортеров.

В исследованиях *in vitro* энкорафениб ингибировал печеночный транспортер ОСТ1, но маловероятно, что он будет являться клинически значимым ингибитором. На основании исследований *in vitro*, энкорафениб может ингибировать почечные транспортеры ОСТ2, ОАТ1, ОАТ3 в клинических концентрациях. Кроме того, энкорафениб может ингибировать Р-гликопротеин в кишечнике в ожидаемых клинических концентрациях.

Особые группы пациентов

Возраст

На основании популяционного фармакокинетического анализа было установлено, что возраст является значимой независимой переменной для объема распределения энкорафениба, но характеризуется высокой вариабельностью. С учетом небольшой величины этих изменений и высокой вариабельности, маловероятно, что они имеют клиническое значение, и коррекция дозы для пациентов пожилого возраста не требуется.

Пол

На основании популяционного фармакокинетического анализа было установлено, что пол не является значимой независимой переменной модели для клиренса или объема распределения. Таким образом, значимых изменений воздействия энкорафениба в зависимости от пола не ожидается.

Масса тела

На основании популяционного фармакокинетического анализа было установлено, что масса тела является значимой независимой переменной модели для клиренса и объема распределения. Однако, с учетом небольшой величины изменения клиренса и высокой вариабельности прогнозируемого объема распределения в модели, маловероятно, что

масса тела будет оказывать клинически значимое влияние на воздействие энкорафениба.

Расовая принадлежность

Клинически значимых различий ФК энкорафениба между пациентами монголоидной расы и не монголоидной расы не наблюдается. Данных для оценки возможных различий в воздействии энкорафениба у представителей других рас или этнических групп недостаточно.

Нарушение функции печени

Результаты специального клинического исследования демонстрируют, что общее воздействие энкорафениба у пациентов с нарушением функции печени легкой степени (класс А по Чайлд-Пью) на 25% выше, чем у пациентов с нормальной функцией печени. Это приводит к увеличению воздействия несвязанного энкорафениба на 55%.

Клиническая оценка фармакокинетики энкорафениба у пациентов со средним (класс В по Чайлд-Пью) или тяжелым (класс С по Чайлд-Пью) нарушением функции печени не проводилась. Поскольку энкорафениб в основном метаболизируется и выводится через печень, на основании модели РВРК у пациентов со средним или тяжелым нарушением функции печени может наблюдаться более выраженное увеличение воздействия, чем у пациентов с нарушением функции печени легкой степени. Рекомендации по дозированию препарата для пациентов со средним или тяжелым нарушением функции печени отсутствуют (см. разделы 4.2 и 4.4).

Нарушение функции почек

Выведение энкорафениба через почки является минимальным. Официальных клинических исследований, направленных на оценку влияния нарушения функции почек на фармакокинетику энкорафениба, не проводилось.

В популяционном фармакокинетическом анализе четких тенденций относительно кажущегося клиренса энкорафениба у пациентов с легким (рСКФ 60-90 мл/мин/1,73 м²) или средним (рСКФ 30-59 мл/мин/1,73 м²) нарушением функции почек по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (рСКФ $\geq$ 90 мл/мин/1,73 м²) не наблюдалось. Было спрогнозировано небольшое снижение кажущегося клиренса ($\leq$ 5%) для пациентов с легким и средним нарушением функции почек, клиническая значимость которого маловероятна. Исследования фармакокинетики энкорафениба у пациентов с тяжелым нарушением функции почек не проводились.

5.3 Данные доклинической безопасности

В 4-недельном и 13-недельном исследованиях токсичности на крысах отмечалось появление клинических симптомов, снижение массы тела, уменьшение массы придатков яичек и предстательной железы, а также микроскопические изменения в яичках, придатках яичек, желудке и коже. После 4-недельного периода восстановления наблюдалась частичная обратимость этих изменений. Кроме того, в 13-недельном исследовании токсичности на крысах отмечались обратимые изменения клинических лабораторных показателей при использовании доз $\geq$ 100 мг/кг/сут. Для 4-недельного исследования максимальная доза без наблюдаемых нежелательных эффектов не может быть установлена. Максимальная доза без наблюдаемых нежелательных эффектов, установленная в 13-недельном исследовании, более чем в 10 -раз превышала терапевтическое воздействие на человека.

В 4-недельном и 13-недельном исследованиях токсичности на обезьянах отмечались отдельные/спорадические эпизоды рвоты и диареи, а также поражения глаз при уровне воздействия, незначительно превышающем воздействие у человека. Поражения глаз были частично обратимыми и включали отделение или отслоение сетчатки между наружным слоем палочек и колбочек и пигментированным эпителием сетчатки в центральной части макулы в области ямки. Это наблюдение было сходным с описанными у человека центральной серозоподобной хориоретинопатией или центральной серозной ретинопатией.

Энкарафениб не оказывал генотоксического действия.

Исследования фертильности на фоне терапии энкарафенибом не проводились. В 13-недельных токсикологических исследованиях на крысах лечение энкарафенибом в дозе 6 мг/кг/сут (уровень дозы, более чем в 5 раз превышающий воздействие на человека при использовании терапевтической дозы) приводило к снижению массы яичек и придатков яичек, а также канальцевой дегенерации и олигоспермии. В 13-недельном исследовании отмечалась частичная обратимость при наибольшем уровне дозы (60 мг/кг/сут).

Исследование эмбрио-фетального развития на крысах продемонстрировало, что энкарафениб оказывает токсическое действие на плод и приводит к снижению массы тела плода и задержке в развитии скелета.

Исследование эмбрио-фетального развития на кроликах продемонстрировало, что энкарафениб оказывает токсическое действие на плод и приводит к снижению массы тела плода и преходящим изменениям развития скелета. У некоторых плодов наблюдалось расширение дуги аорты.

Энкарафениб продемонстрировал фототоксичность в тесте связывания нейтрального красного 3ТЗ *in vitro*. Энкарафениб не являлся сенситизатором в тесте сенситизации *in vivo* на мышах. В совокупности эти данные демонстрируют, что энкарафениб имеет риск фототоксического потенциала и минимальный риск сенситизации при использовании в терапевтических дозах у пациентов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсулы

Коповидон
Полоксамер 188
Целлюлоза микрокристаллическая
Янтарная кислота
Кросповидон
Кремния диоксид коллоидный безводный
Магния стеарат

Оболочка капсулы

Желатин
Титана диоксид (E171)
Оксид железа красный (E 172)
Оксид железа желтый (E172)

Оксид железа черный (E172)
Тело капсулы
Желатин
Титана диоксид (E171)

Печатные чернила

Фармацевтическая глазурь
(глазурь Shellac – 45 % в этаноле, этерифицированная 20 %)
Оксид железа черный (E172)
Н-бутанол
2-пропанол
Пропиленгликоль
Гидроксид аммония 28 %

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.
Хранить в оригинальной упаковке для защиты от влажности.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 6 капсул в блистер из полиамид/ПВХ/ алюминиевой фольги.
По 7 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и его отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Франция
Пьер Фабр Медикамент
Ле Кокийу, 81500, Лавор
Тел.: +33 (0)6 07 81 48 85
Факс: +33 (0)1 49 10 80 90
Электронная почта: info.pfrussia@pierre-fabre.com

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «Пьер Фабр»

119048, г. Москва,

вн. тер. г. муниципальный округ Хамовники

ул Усачёва, д. 2, стр.1, помещ. 2/1

Тел.: (495)789-9533

Электронная почта: info.pfrussia@pierre-fabre.com

8. НОМЕР(А) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001349)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ/ ПРОДЛЕНИЯ СРОКА ДЕЙСТВИЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Дата первой регистрации: 27.10.2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Брафтови доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>