

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Braftovi 50 mg hårda kapslar

Braftovi 75 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Braftovi 50 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 50 mg enkorafenib.

Braftovi 75 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 75 mg enkorafenib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel (kapsel).

Braftovi 50 mg hårda kapslar

Orange ogenomskinlig överdel och hudfärgad ogenomskinlig underdel, märkt med ett stiliserat "A" på överdelen och "LGX 50mg" på underdelen. Kapselns längd är cirka 22 mm.

Braftovi 75 mg hårda kapslar

Hudfärgad ogenomskinlig överdel och vit ogenomskinlig underdel, märkt med ett stiliserat "A" på överdelen och "LGX 75mg" på underdelen. Kapselns längd är cirka 23 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Melanom

Enkorafenib i kombination med binimetinib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation.

Kolorektal cancer (CRC)

- Enkorafenib i kombination med cetuximab är avsett för behandling av vuxna patienter med metastaserad kolorektal cancer med en BRAF V600E-mutation, som tidigare har fått systemisk behandling.
- Enkorafenib i kombination med cetuximab och FOLFOX är avsett för första linjens behandling av vuxna patienter med metastaserande kolorektal cancer med en BRAF V600E mutation.

Icke-småcellig lungcancer (NSCLC)

Enkorafenib i kombination med binimetinib är avsett för behandling av vuxna patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer med en BRAF V600E-mutation (se avsnitt 4.4 och 5.1).

För val av patienter baserat på biomarkörer, se avsnitt 4.2.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling med enkorafenib ska inledas av och ske under översyn av läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

Val av patienter

Innan enkorafenib tas måste patientens BRAF V600E-mutation bekräftas med CE-märkt medicinteknisk produkt för *in vitro*-diagnostik (IVD) avsedd för motsvarande ändamål. Om CE-märkt IVD inte finns tillgänglig ska en alternativ, validerad metod användas.

Effekt och säkerhet för enkorafenib har endast fastställts hos patienter med melanomtumörer med BRAF V600E- och V600K-mutation, kolorektala tumörer med BRAF V600E-mutation, eller NSCLC med BRAF V600E-mutation. Enkorafenib ska inte användas till patienter med malignt melanom med vildtyp-BRAF, kolorektal cancer med vildtyp-BRAF eller NSCLC med vildtyp-BRAF.

Dosering

Melanom och NSCLC

Rekommenderad dos enkorafenib är 450 mg (sex 75 mg-kapslar) en gång dagligen, när det används i kombination med binimetinib.

Kolorektal cancer

Rekommenderad dos enkorafenib är 300 mg (fyra 75 mg-kapslar) en gång dagligen, när det används i kombination med cetuximab (veckovis administrering), eller i kombination med cetuximab (administrering varannan vecka) och FOLFOX. När det gäller dosering och rekommenderade dosjusteringar för samtidigt administrerad kemoterapi, se produktinformationen för dessa läkemedel.

Dosjustering

Melanom och NSCLC

För att hantera biverkningar kan dosen behöva sänkas, behandlingen med enkorafenib avbrytas tillfälligt eller sättas ut helt (se tabell 1, 3 och 4).

Se produktresumén för binimetinib, avsnitt 4.2, för information om dosering och rekommenderade dosjusteringar av binimetinib.

Rekommenderade dosminskningar för enkorafenib presenteras i tabell 1.

Tabell 11: Rekommenderade dosjusteringar för enkorafenib vid användning i kombination med binimetinib vid indikationen melanom eller NSCLC

Dosnivå	Enkorafenibdos vid användning i kombination med binimetinib
Startdos	Sex 75 mg (450 mg) kapslar en gång dagligen
1:a dossänkning	Fyra 75 mg (300 mg) kapslar en gång dagligen
2:a dossänkning	Tre 75 mg (225 mg) kapslar en gång dagligen
Efterföljande justering	Vid indikationen melanom: Det finns begränsade data om dossänkning till 100 mg en gång dagligen. Enkorafenib ska sättas ut permanent om patienten inte tolererar 100 mg (två 50 mg-kapslar) en gång dagligen. Vid indikationen NSCLC: Enkorafenib ska sättas ut permanent om patienten inte tolererar 225 mg (tre 75 mg-kapslar) en gång dagligen.

Administrering av enkorafenib med dosen 450 mg en gång dagligen som enda preparat rekommenderas inte. Om behandling med binimetinib avbryts tillfälligt ska enkorafenibdosen minskas till 300 mg en gång dagligen under den tid då inget binimetinib ges (se avsnitt 4.2 i produktresumén för binimetinib) eftersom enkorafenib i dosen 450 mg inte tolereras väl som enda preparat. Om binimetinib sätts ut permanent ska behandlingen med enkorafenib sättas ut.

Om behandling med enkorafenib avbryts tillfälligt (se tabell 3 och 4) ska även behandling med binimetinib avbrytas. Om enkorafenib sätts ut permanent ska binimetinib sättas ut.

Om behandlingsrelaterade biverkningar inträffar ska enkorafenib och binimetinib dosreduceras, avbrytas tillfälligt eller sättas ut. Dosjusteringar krävs för enbart binimetinib (biverkningar som främst orsakas av binimetinib) om följande inträffar: näthinneavlossning (RPED) och retinalvensocklusion (RVO), interstitiell lungsjukdom/pneumoni, hjärtdysfunktion, förhöjt kreatinfosfokinas (CK) och rabdomyolys, samt venös tromboembolism (VTE). Om någon av dessa biverkningar uppträder, se avsnitt 4.2 i produktresumén för binimetinib angående dosjusteringar för binimetinib.

Kolorektal cancer

För att hantera biverkningar kan dosen behöva sänkas, behandlingen med enkorafenib avbrytas tillfälligt eller sättas ut helt (se tabell 2, 3 och 4).

Se produktresumén för cetuximab, avsnitt 4.2, för information om dosering och rekommenderade dosjusteringar av cetuximab och FOLFOX (5-fluorouracil/folinsyra/oxaliplatin), se respektive läkemedels produktresumé.

Rekommenderade dosminskningar för enkorafenib presenteras i tabell 2.

Tabell 2: Rekommenderade dosjusteringar för enkorafenib vid användning i kombination med cetuximab eller i kombination med cetuximab och FOLFOX vid indikationen CRC

Dosnivå	Enkorafenibdos vid användning i kombination med cetuximab eller i kombination med cetuximab och FOLFOX
Startdos	Fyra 75 mg (300 mg) kapslar en gång dagligen
1:a dossänkning	Tre 75 mg (225 mg) kapslar en gång dagligen
2:a dossänkning	Två 75 mg (150 mg) kapslar en gång dagligen Enkorafenib ska sättas ut permanent om patienten inte tolererar 150 mg (två kapslar på 75 mg) en gång dagligen.

Om behandling med enkorafenib sätts ut permanent ska även behandling med cetuximab sättas ut. Behandling med enbart FOLFOX kan fortsätta enligt standardbehandling. Om behandling med cetuximab sätts ut permanent ska även behandling med enkorafenib sättas ut. Behandling med enbart FOLFOX kan fortsätta enligt standardbehandling. Om FOLFOX sätts ut permanent, kan behandling med kombinationen enkorafenib och cetuximab fortgå.

Melanom, kolorektal cancer och NSCLC

Dosjusteringar vid biverkningar beskrivs nedan och i tabell 3 och 4.

Vid nya primära kutana maligniteter: Ingen dosjustering av enkorafenib behövs.

Vid nya primära icke-kutana RAS-mutationspositiva maligniteter: Man bör överväga att sätta ut enkorafenib permanent.

Tabell 3: Rekommenderade dosjusteringar för enkorafenib vid användning i kombination med binimetinib eller i kombination med cetuximab eller i kombination med cetuximab och FOLFOX vid utvalda biverkningar

Biverkningens svårighetsgrad ^a	Enkorafenib
<i>Hudreaktioner</i>	
• Grad 2	Behandling med enkorafenib ska fortsätta. Om utslagen förvärras eller inte förbättras inom 2 veckor med behandling ska uppehåll göras med enkorafenib tills grad 0 eller 1 uppnåts. Återuppta sedan behandlingen med samma dos.
• Grad 3	Uppehåll ska göras i behandlingen med enkorafenib tills förbättring skett till grad 0 eller 1. Återuppta behandlingen med samma dos om det var den första händelsen, eller med reducerad dos om det var en återkommande grad 3-biverkning.
• Grad 4	Enkorafenib ska sättas ut permanent.
<i>Palmar-plantar erytrodysestesi (PPES)</i>	
• Grad 2	Behandling med enkorafenib ska fortsätta och stödjande åtgärder t.ex. topikal behandling ska sättas in. Om ingen förbättring skett inom 2 veckor trots stödjande behandling, ska uppehåll göras i behandlingen med enkorafenib tills förbättring skett till grad 0 eller 1. Behandling ska återupptas med samma dos eller reducerad dos.
• Grad 3	Uppehåll ska göras i behandlingen med enkorafenib och stödjande behandling, t.ex. topikal behandling ska sättas in. Patienten ska utvärderas varje vecka. Behandling med enkorafenib ska återupptas med samma dos eller reducerad dos när förbättring skett till grad 0 eller 1.
<i>Uveit med irit och iridocyklit</i>	
• Grad 1-3	Uppehåll ska göras i behandlingen med enkorafenib om uveit av grad 1 eller 2 inte svarar på specifik (t.ex. topikal) okulär behandling, eller vid uveit av grad 3. Förnyad ögonundersökning ska göras inom 2 veckor. Om uveiten är av grad 1 och förbättras till grad 0, ska behandling återupptas med samma dos. Om uveiten är av grad 2 eller grad 3 och förbättras till grad 0 eller 1, ska behandling återupptas med reducerad dos. Om ingen förbättring skett inom 6 veckor ska en ny ögonundersökning göras och enkorafenib ska sättas ut permanent.
• Grad 4	Enkorafenib ska sättas ut permanent och uppföljning med ögonundersökningar ska göras.
<i>QTc-förlängning</i>	

Biverkningens svårighetsgrad ^a	Enkorafenib
QTcF > 500 ms och förändring med ≤ 60 ms från värdet före behandling	Uppehåll ska göras i behandlingen med enkorafenib (se övervakning i avsnitt 4.4). Behandling med enkorafenib ska återupptas med reducerad dos när QTcF är ≤ 500 ms. Enkorafenib ska sättas ut om biverkningen återkommer mer än en gång.
QTcF > 500 ms och ökning med > 60 ms från värdet före behandling	Behandling med enkorafenib ska sättas ut permanent (se övervakning i avsnitt 4.4).
<i>Avvikande levervärden</i>	
Grad 2 (aspartataminotransferas (ASAT) eller alaninaminotransferas (ALAT) > 3x – ≤ 5x övre normalvärdet (ULN))	Behandling med enkorafenib ska fortsätta. Om ingen förbättring skett inom 4 veckor, ska uppehåll göras i behandlingen med enkorafenib tills förbättring skett till grad 0 eller 1 eller till värdena före behandling/baslinjevärdena. Återuppta sedan behandlingen med samma dos.
Första händelsen grad 3 (ASAT eller ALAT > 5x ULN och blodbilirubin > 2x ULN)	Uppehåll ska göras i behandlingen med enkorafenib i upp till 4 veckor. - Vid förbättring till grad 0 eller 1 eller till baslinjevärdena ska behandling återupptas med reducerad dos. - Om ingen förbättring skett ska enkorafenib sättas ut permanent.
Första händelsen av grad 4 (ASAT eller ALAT > 20 ULN)	Uppehåll ska göras i behandlingen med enkorafenib i upp till 4 veckor. - Vid förbättring till grad 0 eller 1 eller till baslinjevärdena, ska behandling återupptas med reducerad dos. - Om ingen förbättring sker ska enkorafenib sättas ut permanent. Alternativt ska enkorafenib sättas ut permanent.
Återkommande grad 3 (ASAT eller ALAT > 5x ULN och blodbilirubin > 2 x ULN)	Det ska övervägas att sätta ut enkorafenib permanent.
Återkommande grad 4 (ASAT eller ALAT > 20 ULN)	Enkorafenib ska sättas ut permanent.

^aNational Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 4.03

Tabell 4: Rekommenderade dosjusteringar för enkorafenib vid användning i kombination med binimetinib eller i kombination med cetuximab eller i kombination med cetuximab och FOLFOX vid övriga biverkningar

Biverkningens svårighetsgrad	Enkorafenib
- Återkommande eller intolerabla biverkningar av grad 2 - Första biverkningshändelsen av grad 3	Uppehåll ska göras i behandlingen med enkorafenib i upp till 4 veckor. - Vid förbättring till grad 0 eller 1 eller till baslinjevärdena, ska behandling återupptas med reducerad dos. - Om ingen förbättring sker ska enkorafenib sättas ut permanent

Biverkningens svårighetsgrad	Enkorafenib
Första biverkningshändelsen av grad 4	Uppehåll ska göras i behandlingen med enkorafenib i upp till 4 veckor. - Vid förbättring till grad 0 eller 1 eller till baslinjevärdena, ska behandling återupptas med reducerad dos. - Om ingen förbättring sker ska enkorafenib sättas ut permanent. Alternativt ska enkorafenib sättas ut permanent.
Återkommande biverkningar av grad 3	Permanent utsättning av enkorafenib ska övervägas.
Återkommande biverkningar av grad 4	Enkorafenib ska sättas ut permanent.

Behandlingstid

Behandlingen ska fortsätta tills patienten inte längre har nytta av den eller tills oacceptabel toxicitet utvecklas.

Missade doser

Om patienten missar att ta en dos enkorafenib ska den missade dosen endast tas om det är mer än 12 timmar till nästa dos.

Kräkningar

Om patienten kräks efter att ha tagit enkorafenib ska patienten inte ta någon extra dos utan fortsätta med nästa dos enligt det vanliga behandlingsschemat.

Särskilda populationer

Äldre patienter

Ingen dosjustering krävs för patienter över 65 år (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Patienter med lätt till gravt nedsatt leverfunktion kan vara känsligare för enkorafenib (se avsnitt 5.2). Administrering av enkorafenib ska ske med försiktighet och med en dos om 300 mg en gång dagligen till patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A). Ingen doseringsrekommendation kan ges för patienter med måttligt (Child-Pugh klass B) eller gravt (Child-Pugh klass C) nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys (PK) krävs ingen dosjustering för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Det finns inga kliniska data om användning av enkorafenib till patienter med grav njurfunktionsnedsättning. Eventuellt behov av dosjustering kan därför inte fastställas. Enkorafenib ska användas med försiktighet till patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för enkorafenib hos barn och ungdomar har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Braftovi är avsett för oral användning. Kapslarna ska sväljas hela med vatten. De kan tas med eller utan mat. Samtidig administrering av enkorafenib och intag av grapefruktjuice ska undvikas (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Om patienten inte kan svälja kan Braftovi kapslar öppnas och innehållet lösas upp i liten mängd (cirka 20 ml) äppelmos och intas omedelbart.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Enkorafenib ska ges i kombination med binimetinib (för patienter med BRAF V600-muterat icke-resektabelt eller metastaserat melanom, och för patienter med BRAF V600E-muterad avancerad NSCLC) eller i kombination med cetuximab (för patienter med BRAF V600E-muterad metastaserad kolorektal cancer som tidigare har fått systemisk behandling), eller i kombination med cetuximab och FOLFOX (för första linjens behandling av patienter med BRAF V600E muterad metastatisk kolorektal cancer). För ytterligare information om varningar och försiktighet vid behandling med binimetinib, cetuximab, 5-fluorouracil/folinsyra eller oxaliplatin, se avsnitt 4.4 i i respektive läkemedels produktresumé.

Enkorafenib i kombination med binimetinib till patienter vars sjukdom progredierat på en BRAF-hämmare

Det finns begränsade data om patienter som tar enkorafenib i kombination med binimetinib vars sjukdom progredierat på en tidigare BRAF-hämmare som getts för behandling av icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation. Dessa data visar att effekten av kombinationen skulle vara lägre hos dessa patienter.

Enkorafenib i kombination med binimetinib till patienter med hjärnmetastaser

Det finns begränsade data om effekten av enkorafenib kombinerat med binimetinib till patienter med BRAF V600-muterat melanom eller BRAF V600E-muterad NSCLC som har metastaserat till hjärnan (se avsnitt 5.1).

Vänsterkammardysfunktion (LVD)

LVD, definierat som symtomatiska eller asymtomatiska minskningar av ejektionsfraktionen, har rapporterats vid användandet av enkorafenib i kombination med binimetinib. Mätning av vänsterkammarejektionsfraktionen (LVEF) med ekokardiogram eller MUGA-scanning (multi-gated acquisition) rekommenderas innan behandling med enkorafenib och binimetinib sätts in, 1 månad efter behandlingsstart och därefter med ca 3 månaders intervall eller oftare om kliniskt indicerat, så länge behandlingen pågår. Om LVD uppkommer under behandlingen, se avsnitt 4.2 i produktresumén för binimetinib.

Säkerheten av enkorafenib i kombination med binimetinib har inte fastställts hos patienter med ett baslinje-LVEF som antingen ligger under 50 % eller under lägsta institutionella normalvärde. Till dessa patienter ska därför binimetinib användas med försiktighet och vid eventuell symtomatisk vänsterkammardysfunktion, LVEF-minskning av grad 3–4, eller absolut minskning av LVEF från baslinjen på ≥ 10 %, ska binimetinib och enkorafenib sättas ut och LVEF kontrolleras varannan vecka tills återhämtning skett.

Blödning

Blödningar, inklusive kraftiga blödningshändelser, kan inträffa vid administrering av enkorafenib (se avsnitt 4.8). Risken för blödning kan vara förhöjd om patienten samtidigt använder antikoagulantia eller trombocytaggregationshämmare. Förekomsten av blödningar av grad ≥ 3 ska hanteras genom uppehåll eller utsättning av behandlingen (se tabell 4 i avsnitt 4.2) och enligt klinisk indikation.

Ögonbiverkningar

Ögonbiverkningar som uveit, irit och iridocyklit kan inträffa när enkorafenib administreras. Även RPED har rapporterats hos patienter som behandlats med enkorafenib i kombination med binimetinib (se avsnitt 4.8).

Vid varje besök ska patienterna bedömas avseende symtom på nya eller förvärrade synrubbningar. Vid symtom på nya eller förvärrade synrubbningar, t.ex. minskat centralt synfält, dimsyn eller synförlust, rekommenderas omedelbar undersökning av oftalmolog.

Om uveit, inklusive iridocyklit eller irit uppkommer under behandlingen, se avsnitt 4.2.

Om patienten drabbas av RPED eller RVO under behandlingen, se avsnitt 4.2 i produktresumén för binimetinib för vägledning.

QT-förlängning

QT-förlängning har observerats hos patienter som behandlas med BRAF-hämmare. Någon grundlig QT-studie för att utvärdera risken för QT-förlängning med enkorafenib har inte utförts.

Generellt tyder resultaten på att enkorafenib som enda preparat kan orsaka en mindre ökning av hjärtfrekvensen. I poolade kombinationsstudier av enkorafenib och binimetinib vid rekommenderade doser, samt i en studie av enkorafenib som enda preparat, visades att enkorafenib har potential att öka QTc-intervallet något (se avsnitt 5.1).

Det finns otillräckliga data för att utesluta kliniskt signifikant exponeringsberoende QT-förlängning.

På grund av den potentiella risken för QT-förlängning rekommenderas att avvikande värden för serumelektrolyter, däribland magnesium och kalium, korrigeras och att riskfaktorer för QT-förlängning (t.ex. hjärtsvikt och bradyarytmier) är under kontroll innan behandlingen sätts in och under behandlingen.

Utvärdering av ett elektrokardiogram (EKG) rekommenderas innan enkorafenib sätts in, 1 månad efter behandlingsstart och därefter med ca 3-månaders intervall eller oftare om kliniskt indicerat, så länge behandlingen pågår. QTc-förlängning kan hanteras genom dosminskning, uppehåll eller utsättning av behandlingen med korrigerande av avvikande elektrolytvärden och kontroll av riskfaktorer (se avsnitt 4.2).

Nya primära maligniteter

Nya primära maligniteter, kutana och icke-kutana, har observerats hos patienter som behandlas med BRAF-hämmare och kan utvecklas när enkorafenib administreras (se avsnitt 4.8).

Kutana maligniteter

Kutana maligniteter som kutant skivepitelcarcinom och keratoakantom har observerats hos patienter som behandlas med BRAF-hämmare, bland annat enkorafenib.

Nytt primärt melanom har observerats hos patienter som behandlas med BRAF-hämmare, däribland enkorafenib (se avsnitt 4.8).

Dermatologisk undersökning ska ske innan behandling med enkorafenib sätts in, varannan månad under behandlingstiden och i upp till 6 månader efter att behandlingen avslutats. Misstänkta hudlesioner ska hanteras genom hudexcision och dermatologisk undersökning. Patienterna ska instrueras att omedelbart informera sin läkare om nya hudlesioner uppkommer. Behandlingen med enkorafenib ska fortsätta utan dosförändring.

Icke-kutana maligniteter

Baserat på dess verkningsmekanism kan enkorafenib främja utveckling av maligniteter som är associerade med aktivering av RAS genom mutationer eller andra mekanismer. Patienter som får enkorafenib ska genomgå huvud- och halsundersökning, datortomografi av bröstorg/buk, undersökning av anal och bäckenorgan (för kvinnor) samt komplett blodcellsräkning innan

behandlingen sätts in, under behandlingen och vid behandlingens slut efter kliniskt behov. Det ska övervägas att sätta ut enkorafenib permanent hos patienter som utvecklar RAS-mutationspositiva icke-kutana maligniteter. Nyttan och risker ska övervägas nog innan enkorafenib administreras till patienter som har eller tidigare har haft cancer associerat med RAS-mutation.

Tumörlyssyndrom (TLS)

Förekomsten av TLS, vilket kan vara dödligt, har associerats med användandet av enkorafenib i kombination med binimetinib (se avsnitt 4.8). Riskfaktorer för TLS innefattar stor tumörbörda, redan existerande kronisk njurinsufficiens, oliguri, uttorkning, hypotension och sur urin. Dessa patienter ska övervakas nog och behandlas omgående enligt klinisk indikation, och profylaktisk hydrering ska övervägas.

Avvikande levervärden

Avvikande levervärden såsom förhöjning av ASAT och ALAT har observerats med enkorafenib (se avsnitt 4.8). Levervärdena ska undersökas innan enkorafenib sätts in och minst varje månad under de första 6 månaderna, därefter efter kliniskt behov. Avvikande levervärden ska hanteras genom behandlingsuppehåll, dosreducering eller utsättning av behandlingen (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Eftersom enkorafenib främst metaboliseras och elimineras via levern kan patienter med lätt till grav leverfunktionsnedsättning ha ökad exponering för enkorafenib utöver det intervall som gäller för olika individer (se avsnitt 5.2).

I frånvaro av kliniska data, rekommenderas inte enkorafenib till patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion.

Patienter med lätt nedsatt leverfunktion ska behandlas med försiktighet och med en dos om 300 mg enkorafenib en gång dagligen (se avsnitt 4.2).

Noggrann övervakning av enkorafenib-relaterad toxicitet hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion rekommenderas, omfattande klinisk undersökning och leverfunktionsprover, samt EKG efter kliniskt behov under behandlingen.

Nedsatt njurfunktion

Inga data finns tillgängliga för patienter med gravt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Enkorafenib ska användas med försiktighet till patienter med gravt nedsatt njurfunktion.

Kreatininförhöjning har rapporterats som en vanlig biverkning av enkorafenib när det används som ensamt preparat eller i kombination med binimetinib eller cetuximab. De fall av njursvikt, akut njurskada och nedsatt njurfunktion som rapporterats hade oftast samband med kräkningar och dehydrering. Andra bidragande faktorer var diabetes och hypertoni. Blodkreatinin ska övervakas enligt klinisk indikation och förhöjt kreatinin hanteras genom dosjustering eller utsättning (se tabell 4 i avsnitt 4.2). Patienterna ska se till att ha ett adekvat vätskeintag under behandlingen.

Effekter av andra läkemedel på enkorafenib

Samtidig användning av potenta CYP3A-hämmare under behandlingen med enkorafenib ska undvikas. Om samtidig behandling med en potent CYP3A-hämmare inte kan undvikas ska patienten övervakas nog med avseende på säkerhet (se avsnitt 4.5).

Försiktighet ska iakttas om en måttlig CYP3A-hämmare ges samtidigt som enkorafenib.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på enkorafenib

Enkorafenib metaboliseras främst av CYP3A4.

CYP3A4-hämmare

Samtidig administrering av måttliga (diltiazem) och potenta (posakonazol) CYP3A4-hämmare och enstaka doser enkorafenib till friska frivilliga personer resulterade i 2- och 3-faldig ökning av arean under koncentration-tid kurvan (AUC) och 44,6 % respektive 68,3 % ökning av maximal enkorafenibkoncentration ($C_{\max}$).

Modellbaserade uppskattningar tyder på att effekten av posakonazol efter upprepad administrering skulle kunna vara densamma för AUC (3-faldig ökning) och något större för $C_{\max}$ (2,7-faldig ökning).

Modellbaserade uppskattningar för ketokonazol tyder på en cirka 5-faldig ökning av AUC för enkorafenib och 3- till 4-faldig ökning av $C_{\max}$ för enkorafenib efter administrering av enkorafenib 450 mg respektive 300 mg en gång dagligen.

Samtidig administrering av enkorafenib och potenta CYP3A4-hämmare ska därför undvikas (på grund av ökad enkorafenibexponering och potentiellt ökad toxicitet, se avsnitt 5.2). Exempel på potenta CYP3A4-hämmare är bl.a. ritonavir, itraconazol, klaritromycin, telitromycin, posakonazol och grapefruktjuice. Om samtidig användning av en potent CYP3A4-hämmare inte kan undvikas ska patienten noga övervakas.

Samtidig administrering av måttliga CYP3A4-hämmare ska ske med försiktighet. Exempel på måttliga CYP3A4-hämmare är bl.a. amiodaron, erytromycin, flukonazol, diltiazem, amprenavir och imatinib. Om enkorafenib administreras samtidigt som en måttlig CYP3A4-hämmare ska patienten övervakas noga.

CYP3A4-inducerare

Samtidig administrering av enkorafenib och en potent CYP3A4-inducerare har inte undersökts i någon klinisk studie, men en minskad enkorafenibexponering är sannolik, vilket kan leda till sämre effekt av enkorafenib. Exempel på potenta CYP3A4-inducerare är bl.a. karbamazepin, rifampicin, fenytoin och Johannesört. Alternativa substanser utan eller med måttlig CYP3A4-induktion bör övervägas.

Effekter av enkorafenib på andra läkemedel

CYP-substrat

Enkorafenib är en potent CYP3A4-inducerare. Samtidig användning av substanser som är substrat till CYP3A4 (t.ex. hormonella preventivmedel) kan leda till lägre effekt av dessa substanser. Om samtidig administrering av CYP3A4-substrat med smala terapeutiska index inte kan undvikas, ska dosen av dessa substrat anpassas enligt godkänd SPC.

Enkorafenib hämmar UGT1A1. Substanser som ges samtidigt och är substrat till UGT1A1 (t.ex. raltegravir, atorvastatin, dolutegravir) kan få högre exponering och ska därför administreras med försiktighet.

Effekten av enkorafenib på binimetinib

Enkorafenib är en relativt potent reversibel hämmare av UGT1A1, men inga skillnader i binimetinibexponering har observerats kliniskt när binimetinib administreras samtidigt med enkorafenib.

Substrat till transportproteiner

In vivo är enkorafenib en hämmare av OATP1B1, OATP1B3 och/eller BCRP. Samtidig administrering av enkorafenib med OATP1B1, OATP1B3 eller BCRP-substrat (t.ex. rosuvastatin, atorvastatin, metotrexat) kan leda till högre koncentrationer (se avsnitt 5.2).

In vitro kan enkorafenib potentiellt hämma ett flertal andra transportproteiner. Samtidig administrering av substanser som är substrat till de renala transportproteinerna OAT1, OAT3, OCT2 (t.ex. furosemid och penicillin) eller substanser som är substrat till det hepatiska transportproteinet OCT1 (t.ex. bosentan) eller substrat till P-gp (t.ex. posakonazol) kan också leda till högre exponering. Därför ska samtidig administrering av dessa substanser, substrat till transportproteiner, ske med försiktighet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för kvinnor

Fertila kvinnor måste använda en effektiv preventivmetod under behandlingen med enkorafenib och i minst 1 månad efter den sista dosen. Enkorafenib kan minska effekten av hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.5). Därför rekommenderas kvinnliga patienter som använder hormonella preventivmedel att använda ytterligare en metod eller en alternativ metod som en barriärmetod (t.ex. kondom) under behandlingen med enkorafenib och i minst 1 månad efter den sista dosen.

Graviditet

Det finns inga data från användning av enkorafenib hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Enkorafenib rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Om enkorafenib används under graviditet eller om patienten blir gravid under behandlingen med enkorafenib, ska patienten informeras om den möjliga risken för fostret.

Amning

Det är okänt om enkorafenib eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet som ammas kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med enkorafenib efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen nyttan med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data om enkorafenibs effekter på fertiliteten hos människa. Baserat på resultat från djurstudier kan användning av enkorafenib påverka fertiliteten hos handjur (se avsnitt 5.2). Eftersom den kliniska betydelsen av detta är okänd ska manliga patienter informeras om den potentiella risken för försämrad spermatogenes.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Enkorafenib har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Synrubbningar har rapporterats hos en del patienter som behandlats med enkorafenib i kliniska prövningar. Patienterna ska rekommenderas att inte köra bil eller använda maskiner om de får synrubbningar eller andra biverkningar som kan inverka på deras förmåga att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.2 och 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för enkorafenib (450 mg oralt en gång dagligen) i kombination med binimetinib (45 mg oralt två gånger dagligen) har utvärderats hos den integrerade säkerhetspopulationen om 372 patienter, inklusive patienter med BRAF V600-muterat icke-resektabelt eller metastaserat melanom och BRAF V600E-muterad avancerad NSCLC (här efter benämnt Combo 450 ISP). I Combo 450 ISP fick 274 patienter kombinationen för behandling av BRAF V600-muterat icke-resektabelt eller metastaserat melanom (i två fas II-studier (CMEK162X2110 och CLGX818X2109) och en fas III-studie (CMEK162B2301, del 1), och 98 patienter fick kombinationen för behandling av BRAF V600E-muterad avancerad NSCLC (i en fas II-studie [ARRAY-818-202]) (se avsnitt 5.1). De vanligaste biverkningarna ($\geq 25\%$) hos patienter som behandlades med enkorafenib tillsammans med binimetinib var trötthet, illamående, diarré, kräkningar, buksmärtor, myopati/muskelsjukdomar och artralgi.

Säkerheten för enkorafenib (300 mg oralt en gång dagligen) i kombination med binimetinib (45 mg oralt två gånger dagligen) har utvärderats hos 257 patienter med BRAF V600-muterat icke-resektabelt eller metastaserat melanom (hädanefter benämnt Combo 300-populationen), baserat på fas III-studien (CMEK162B2301, del 2). De vanligaste biverkningarna (≥ 25 %) hos patienter som behandlades med enkorafenib 300 mg administrerat tillsammans med binimetinib var trötthet, illamående och diarré.

Säkerhetsprofilen för enkorafenib som enda preparat (300 mg oralt en gång dagligen) baseras på data från 217 patienter med icke-resektabelt eller metastaserat BRAF V600-muterat melanom (här efter kallat den poolade enkorafenib 300 populationen). De vanligaste läkemedelsbiverkningarna (≥ 25 %) som rapporterats med enkorafenib var hyperkeratos, alopeci, PPES, trötthet, hudutslag, artralgi, torr hud, illamående, myalgi, huvudvärk, kräkningar och klåda.

Säkerheten för enkorafenib (300 mg oralt en gång dagligen) i kombination med cetuximab (doserad enligt dess produktresumé) utvärderades hos 216 patienter med BRAF V600E-muterad metastaserad kolorektal cancer, baserat på fas III-studien ARRAY-818-302. De vanligaste biverkningarna (> 25 %) som rapporterades i denna population var: trötthet, illamående, diarré, acneiform dermatit, buksmärta, artralgi/muskuloskeletal smärta, nedsatt aptit, utslag och kräkningar. Andelen utsättningar av alla studieläkemedel på grund av någon biverkning var 1,9 % hos patienter som behandlades med enkorafenib 300 mg i kombination med cetuximab.

Säkerheten för enkorafenib (300 mg oralt en gång dagligen) i kombination med cetuximab och FOLFOX utvärderades hos 259 patienter med BRAF V600E-muterad metastatisk kolorektal cancer, baserat på studien C4221015 – BREAKWATER (hädanefter benämnt som den poolade EC+FOLFOX-populationen, dvs. alla patienter som fick enkorafenib och cetuximab (EC)+FOLFOX i de olika delarna av studien). De vanligaste biverkningarna (> 25 %) som rapporterades i denna population var: perifer neuropati, neutropeni, illamående, trötthet, anemi, diarré, kräkningar, minskad aptit, utslag, trombocytopeni, buksmärtor, blödning, artralgi/muskuloskeletal smärta, feber, förstoppning, slemhinneinflammation och infektion. Andelen utsättningar av alla studieläkemedel på grund av någon biverkning var 3,5 % hos patienter som behandlades med enkorafenib 300 mg i kombination med cetuximab och FOLFOX.

Tabell över biverkningar

Biverkningar redovisas nedan per organsystem enligt MedDRA och följande frekvensindelning: Mycket vanliga $\geq 1/10$, vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$, mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$, sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$, mycket sällsynta $< 1/10\ 000$, ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande svårighetsgrad.

Tabell 5: Biverkningar

Frekvens	Enkorafenib 300 mg som enda preparat (n = 217)	Enkorafenib 450 mg i kombination med binimetinib (n = 372)	Enkorafenib 300 mg i kombination med cetuximab (n = 216)	Enkorafenib 300 mg i kombination med cetuximab och FOLFOX (n = 259)
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade				
Mycket vanliga	Hudpapillom Melanocytnevus		Melanocytnevus	
Vanliga	Skivepitelcarcinom ^a Nytt primärt melanom [*]	Skivepitelcarcinom ^a Hudpapillom [*]	Skivepitelcarcinom ^a Hudpapillom [*] Nytt primärt melanom [*]	Melanocytnevus Hudpapillom [*] Basalcellscarcinom cuSCC ^a
Mindre vanliga	Basalcellscarcinom	Basalcellscarcinom [*]	Basalcellscarcinom [*]	Nytt primärt melanom [*]
Blodet och lymfsystemet				
Mycket vanliga		Anemi		Neutropeni [*] Anemi [*] Trombocytopeni [*] Leukopeni [*]
Immunsystemet				
Mycket vanliga				Överkänslighet ^b
Vanliga	Överkänslighet ^b	Överkänslighet ^b	Överkänslighet ^b	
Metabolism och nutrition				
Mycket vanliga	Minskad aptit		Minskad aptit	Minskad aptit Hypokalemi Hypomagnesemi Hypoalbuminemi [*]
Ingen känd frekvens		Tumörlyssyndrom		
Psykiska störningar				
Mycket vanliga	Insomni		Insomni	Insomni [*]
Centrala och perifera nervsystemet				
Mycket vanliga	Huvudvärk [*] Perifer neuropati [*] Dysgeusi [*]	Perifer neuropati [*] Yrsel [*] Huvudvärk [*]	Perifer neuropati [*] Huvudvärk [*]	Perifer neuropati ⁿ Dysgeusi [*] Huvudvärk [*]
Vanliga	Ansiktspares ^c	Dysgeusi [*]	Yrsel [*] Dysgeusi	Yrsel [*]
Mindre vanliga		Ansiktspares ^c		
Ögon				
Mycket vanliga		Synnedsättning [*] RPED [*]		
Vanliga		Uveit [*]		
Mindre vanliga	Uveit [*]			
Hjärtat				
Vanliga	Supraventrikulär takykardi ^d	LVD ^h	Supraventrikulär takykardi ^d	Supraventrikulär takykardi ^d

Frekvens	Enkorafenib 300 mg som enda preparat (n = 217)	Enkorafenib 450 mg i kombination med binimetinib (n = 372)	Enkorafenib 300 mg i kombination med cetuximab (n = 216)	Enkorafenib 300 mg i kombination med cetuximab och FOLFOX (n = 259)
Blodkärlet				
Mycket vanliga		Blödning ⁱ Hypertoni [*]	Blödning ⁱ	Blödning ⁱ
Vanliga		VTE ^j		
Magtarmkanalen				
Mycket vanliga	Illamående Kräkningar [*] Förstoppning	Illamående Kräkningar [*] Förstoppning Buksmärtor [*] Diarré [*]	Illamående Kräkningar [*] Förstoppning Buksmärtor [*] Diarré [*]	Illamående Diarré [*] Kräkningar [*] Buksmärtor [*] Förstoppning Slemhinneinflammation [*]
Vanliga		Kolit ^k		
Mindre vanliga	Pankreatit [*]	Pankreatit [*]	Pankreatit [*]	Pankreatit [*]
Hud och subkutan vävnad				
Mycket vanliga	PPES Hyperkeratos [*] Utslag [*] Torr hud [*] Klåda [*] Alopeci [*] Erytem ^e Hyperpigmenterad hud [*]	Hyperkeratos [*] Utslag [*] Torr hud [*] Klåda [*] Alopeci [*]	Acneiform dermatit [*] Utslag [*] Torr hud [*] Klåda [*]	Utslag [*] Hyperpigmenterad hud [*] Acneiform dermatit [*] Torr hud [*] Alopeci [*] PPES Klåda
Vanliga	Acneiform dermatit Fjällande hud ^f Ljuskänslighet [*]	Acneiform dermatit [*] PPES Erytem [*] Pannikulit [*] Ljuskänslighet [*]	Hyperpigmenterad hud PPES Hyperkeratos [*] Alopeci [*] Erytem ^e	Erytem Hyperkeratos [*] Fjällande hud
Mindre vanliga			Fjällande hud ^f	
Muskuloskeletala systemet och bindväv				
Mycket vanliga	Artralgi [*] Myalgi ^g Värk i armar och ben Ryggvärk	Artralgi [*] Myopati/muskelsjukdomar ^l Värk i armar och ben Ryggvärk	Artralgi/muskuloskeletala smärta [*] Myopati/muskelsjukdomar [*] Värk i armar och ben Ryggvärk	Artralgi/muskuloskeletala smärta [*] Myopati/muskelsjukdomar ^l Ryggvärk [*]
Vanliga	Artrit [*]			
Mindre vanliga		Rabdomyolys		Värk i armar och ben [*]
Njurar och urinvägar				
Vanliga	Njursvikt [*]	Njursvikt [*]	Njursvikt [*]	Njursvikt [*]
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället				
Mycket vanliga	Trötthet [*] Pyrexia [*]	Trötthet [*] Pyrexia [*] Perifert ödem ^m	Trötthet [*] Pyrexia [*]	Trötthet [*] Pyrexia [*]

Frekvens	Enkorafenib 300 mg som enda preparat (n = 217)	Enkorafenib 450 mg i kombination med binimetinib (n = 372)	Enkorafenib 300 mg i kombination med cetuximab (n = 216)	Enkorafenib 300 mg i kombination med cetuximab och FOLFOX (n = 259)
Infektioner och infestationer				
Mycket vanliga				Infektioner ^o
Vanliga				Övre luftvägsinfektion* Sepsis*
Undersökningar				
Mycket vanliga	Förhöjt gammaglutamyltransferas (GGT) *	Förhöjt kreatinfosfokinas i blodet Förhöjt gammaglutamyltransferas (GGT) * Förhöjda transaminaser *		Förhöjt lipas* Viktminskning Förhöjda transaminaser*
Vanliga	Förhöjda transaminaser* Förhöjt blodkreatinin* Förhöjt lipas	Förhöjt alkaliskt fosfat Förhöjt blodkreatinin* Förhöjt amylas Förhöjt lipas	Förhöjt blodkreatinin* Förhöjda transaminaser*	Förhöjt blodkreatinin* Förhöjt amylas*
Mindre vanliga	Förhöjt amylas		Förhöjt amylas Förhöjt lipas	

*Sammansatta termer som omfattar mer än en rekommenderad term

^aOmfattar keratoakantom, skivepitelkarinom och skivepitelkarinom i huden

^bOmfattar bland annat angioödem, anafylaktisk reaktion, läkemedelsöverkänslighet, överkänslighet, allergisk vaskulit och nässelutslag

^cOmfattar sjukdomar i ansiktssnerverna, ansiktsparalys, ansiktspares, Bells pares

^dOmfattar bland annat extrasystole, supraventrikulär takykardi, förmakstakykardi och sinustakykardi

^eOmfattar erytem, generaliserat erytem, plantart erytem

^fOmfattar exfoliativ dermatit, hudexfoliering, exfolierande hudutslag

^gOmfattar myalgi, muskelutmattnings, muskelskada, muskelspasm, muskelsvaghet

^hOmfattar vänsterkammardysfunktion, minskad ejektionsfraktion, hjärtsvikt och onormal ejektionsfraktion

ⁱOmfattar blödning i olika kroppsdelar, bland annat cerebral blödning, intrakraniell blödning, vaginal blödning, kraftiga menstruationsblödningar, mellanblödningar, hematokezi, epistaxis, hemoptys, hemotorax, gastrointestinala blödningar och hematuri

^jOmfattar bland annat lungemboli, djup ventrombos, embolism, tromboflebit, yttlig tromboflebit, trombos, flebit, vena cava superior-syndrom, mesenterisk ventrombos och vena cava-trombos

^kOmfattar kolit, ulcerös kolit, enterokolit och proktit

^lOmfattar bland annat myalgi, muskelsvaghet, muskelspasm, muskelskada, myopati, myosit

^mOmfattar bland annat vätskeansamling, perifert ödem, lokalt ödem, generaliserat ödem och svullnad

ⁿOmfattar bland annat kölddysestesi, dysestesi, hyperestesi, hypoestesi, neuralgi, perifer neuropati, neurotoxicitet, parestesi, perifer sensorisk neuropati, neuropati, polyneuropati

^oOmfattar bland annat urinvägsinfektion, gastroenterit, peritonit, cellulit, bukinfektion, gastrointestinal infektion, infektion, nedre luftvägsinfektion, viral och bakteriell lunginflammation, virusinfektion

När enkorafenib användes med dosen 300 mg en gång dagligen i kombination med binimetinib 45 mg två gånger dagligen (Combo 300) i studien CMEK162B2301-del 2, var frekvensen av följande

biverkningar lägre än i den poolade Combo 450-populationen: anemi, perifer neuropati, blödning, hypertoni, klåda (vanlig); samt kolit, förhöjda amylaser och förhöjda lipaser (mindre vanliga).

Beskrivning av valda biverkningar

Kutana maligniteter

Kutant skivepitelcarcinom

Melanom och NSCLC

I Combo 450 ISP rapporterades kutant skivepitelcarcinom hos 3,0 % (11/372) av patienterna. Mediantiden till debut för den första skivepitelcarcinom-händelsen (alla grader) var 6,5 månader (1,0 till 22,8 månader).

I den poolade enkorafenib 300 populationen rapporterades skivepitelcarcinom hos 7,4 % (16/217) patienterna. Mediantiden till debut för den första skivepitelcarcinom-händelsen (alla grader) var 2,3 månader (0,3 till 12,0 månader) för patienter i fas III-studien (CMEK162B2301) som utvecklade skivepitelcarcinom.

Kolorektal cancer

Kombination av enkorafenib och cetuximab

Hos patienter som behandlades med enkorafenib 300 mg i kombination med cetuximab observerades cuSCC inklusive keratoakantom hos 1,4 % (3/216) av patienterna. Tiden till den första händelsen av cuSCC (alla grader) var 0,5, 0,6 och 3,6 månader för dessa 3 patienter.

Enkorafenib med cetuximab och FOLFOX-kombination

I den poolade EC+FOLFOX-populationen observerades kutan skivepitelcancer inklusive keratoakantom hos 1,2 % (3/259) av patienterna. Tiden till första händelsen av kutan skivepitelcancer (alla grader) var 1,9, 2,9 och 6,1 månader för dessa 3 patienter. Inget behandlingsavbrott rapporterades.

Nytt primärt melanom

Melanom

I den poolade enkorafenib 300-populationen utvecklades nytt primärt melanom hos 4,1 % av patienterna (9/217) och rapporterades som grad 1 hos 1,4 % (3/217) av patienterna, grad 2 hos 2,1 % (4/217) av patienterna, grad 3 hos 0,5 % (1/217) av patienterna och grad 4 hos 0,5 % (1/217) av patienterna.

Kolorektal cancer

Kombination av enkorafenib och cetuximab

Hos patienter som behandlades med enkorafenib 300 mg i kombination med cetuximab utvecklades nytt primärt melanom hos 1,9 % av patienterna (4/216) och rapporterades som grad 2 hos 0,9 % (2/216) av patienterna och grad 3 hos 0,9 % (2/216) av patienterna.

Enkorafenib med cetuximab och FOLFOX-kombination

I den poolade EC+FOLFOX-populationen inträffade nya primära melanomhändelser hos 0,8 % av patienterna (2/259) och alla rapporterades som grad 3. Dosavbrott eller dosreduktioner krävdes hos 0,4 % (1/259) av patienterna. Inget behandlingsavbrott rapporterades.

Ögonbiverkningar

Melanom och NSCLC

I Combo 450 ISP rapporterades uveit hos 3,5 % (13/372) av patienterna, och den var av grad 1 hos 0,5 % (2/372), grad 2 hos 2,7 % (10/372) och grad 3 hos 0,3 % (1/372) av patienterna. Synnedsättning, bland annat dimsyn och försämrad synskärpa, inträffade hos 23,1 % (86/372) av patienterna. Uveit och synnedsättning var i allmänhet reversibla.

RPED inträffade hos 22,3 % (83/372) av patienterna, de flesta fallen var av grad 1-2 och 1,6 % (6/372) var av grad 3.

I Combo 300-armen i studien CMEK162B2301-del 2 observerades RPED hos 12,5 % (32/257) av patienterna och var av grad 4 hos 0,4 % (1/257).

Vänsterkammardysfunktion

LVD har rapporterats när enkorafenib användes i kombination med binimetinib hos patienter med melanom eller NSCLC (se avsnitt 4.8 i produktresumén för binimetinib.)

Blödning

Melanom och NSCLC

Blödningshändelser observerades hos 16,7 % (62/372) av patienterna i Combo 450 ISP. De flesta fallen var av grad 1 eller 2: 13,2 % (49/372), och 3,5 % (13/372) av händelserna var av grad ≥ 3 . Endast ett fåtal patienter behövde göra behandlingsuppehåll eller minska dosen (2,4 % eller 9/372). Blödningshändelser ledde till utsättning av behandlingen hos 0,8 % (3/372) av patienterna. De vanligaste blödningshändelserna var hematuri hos 2,7 % (10/372) av patienterna, hematokezi hos 2,7% (10/372) och rektalblödning hos 2,2 % (8/372) av patienterna. En patient drabbades av fatalt blödande magsår med samtidig multiorgansvikt och avled. Cerebral blödning/intrakraniell blödning rapporterades hos 1,6 % (6/372) av patienterna, med dödlig utgång hos 4 patienter.

I Combo 300-armen i studien CMEK162B2301-del 2, observerades blödningar hos 6,6 % (17/257) av patienterna och var av grad 3-4 hos 1,6 % (4/257) av patienterna.

Kolorektal cancer

Kombination av enkorafenib och cetuximab

Blödningshändelser observerades hos 21,3 % (46/216) av patienterna som behandlades med enkorafenib 300 mg i kombination med cetuximab, 1,4 % (3/216) av patienterna hade händelser av grad 3 och ett dödsfall rapporterades. Behandlingsuppehåll eller dosminskningar krävdes hos 1,9 % (4/216) av patienterna. Blödningshändelser ledde till att behandlingen avbröts hos 1 patient (0,5 %). De vanligaste blödningshändelserna var epistaxis hos 6,9 % (15/216) av patienterna, blödning i mag-tarmkanalen hos 2,8 % (6/216), rektal blödning hos 2,8 % (6/216) av patienterna och hematuri hos 2,8 % (6/216) av patienterna.

Enkorafenib med cetuximab och FOLFOX-kombination

Blödningar observerades hos 32,8 % (85/259) av den poolade EC+FOLFOX-populationen; 1,5 % (4/259) av patienterna hade händelser av grad 3 och 0,8 % (2/259) av patienterna hade händelser av grad 4. Dosavbrott eller dosreduktioner krävdes hos 3,9 % (10/259) av patienterna. Inget behandlingsavbrott rapporterades.

De vanligaste blödningarna var epistaxis hos 18,5 % (48/259) av patienterna, hematuri hos 4,2 % (11/259), tandkötsblödning hos 3,9 % (10/259) och rektalblödning och hemorrojdblödning hos 3,5 % vardera (9/259) av patienterna.

Hypertoni

Hypertoni har rapporterats när enkorafenib användes i kombination med binimetinib hos patienter med melanom eller NSCLC (se avsnitt 4.8 i produktresumén för binimetinib).

Venös tromboembolism

VTE har rapporterats när enkorafenib användes i kombination med binimetinib hos patienter med melanom eller NSCLC (se avsnitt 4.8 i produktresumén för binimetinib).

Pankreatit

Melanom och NSCLC

I Combo 450 ISP rapporterades förhöjda pankreasenzymer, oftast asymtomatiskt. Förhöjt amylas och lipas rapporterades hos 4,0 % (15/372) respektive 7,8 % (29/372) av patienterna. Pankreatit rapporterades hos 8 % (3/372) av patienterna. Biverkningen var av grad 3 hos alla 3 patienter. Pankreatit ledde till behandlingsuppehåll hos 3 % (1/372) av patienterna.

Kolorektal cancer

Kombination av enkorafenib och cetuximab

I populationen som behandlades med enkorafenib 300 mg i kombination med cetuximab rapporterades pankreatit av grad 3 med förhöjt lipas och amylas hos en patient (0,5 %) vilket ledde till behandlingsuppehåll.

Enkorafenib med cetuximab och FOLFOX-kombination

I den poolade EC+FOLFOX-populationen rapporterades förhöjt lipas (oftast asymtomatiskt) hos 23,6 % av patienterna. Pankreatit av grad 3 rapporterades hos 2 patienter (0,8 %), med förhöjt lipas hos en patient. Dosavbrott rapporterades för båda patienterna och behandlingsavbrott för en patient.

Hudreaktioner

Utslag

Melanom och NSCLC

I Combo 450 ISP förekom hudutslag hos 20,4 % (76/372) av patienterna. De flesta fallen var lindriga. Händelser av grad 3 eller 4 rapporterades hos 1,1 % (4/372) av patienterna. Utslag ledde till behandlingsutsättning hos 8 % (3/372) av patienterna och till behandlingsuppehåll eller dosjustering hos 2,4 % (9/372) av patienterna.

I den poolade enkorafenib 300-populationen rapporterades utslag hos 43,3 % (94/217) av patienterna. De flesta fallen var lindriga. Händelser av grad 3 eller 4 rapporterades hos 4,6 % (10/217) av patienterna. Utslag ledde till behandlingsutsättning hos 0,5 % (1/217) av patienterna och till behandlingsuppehåll eller dosjustering hos 7,4 % (16/217) av patienterna.

Kolorektal cancer

Kombination av enkorafenib och cetuximab

Hos patienter som behandlades med enkorafenib 300 mg i kombination med cetuximab förekom utslag hos 30,6 % (66/216) av patienterna. De flesta fallen var lindriga. Händelser av grad 3 rapporterades hos 0,5 % (1/216) av patienterna. Utslag ledde till behandlingsuppehåll hos 0,5 % (1/216) av patienterna.

Enkorafenib med cetuximab och FOLFOX-kombination

I den poolade EC+FOLFOX-populationen förekom utslag hos 35,9 % (93/259) av patienterna. De flesta händelserna var milda, med händelser av grad 3 rapporterades hos 1,2 % (3/259) av patienterna. Utslag ledde till behandlingsavbrott hos 0,8 % (2/259) av patienterna och till dosavbrott eller dosreduktion hos 4,2 % (11/259) av patienterna.

Palmar-plantar erytrodysestesi (PPES)

Melanom och NSCLC

PPES rapporterades hos 5,1 % (19/372) av patienterna i Combo 450 ISP. Samtliga PPES-biverkningar var antingen av grad 1 (2,7 %) eller grad 2 (2,4 %). Behandlingsuppehåll eller dosjustering gjordes hos 1,1 % (4/372) av patienterna.

I Combo 300-armen i del 2 av den pivotala studien observerades PPES hos 3,9 % (10/257) av patienterna och var av grad 3 hos 0,4 % (1/257) av patienterna.

I den poolade enkorafenib 300-populationen rapporterades PPES hos 51,6 % (112/217) av patienterna. De flesta händelserna var lindriga till måttliga: grad 1 hos 12,4 % (27/217) av patienterna; grad 2 hos 26,7 % (58/217) av patienterna och grad 3 hos 12,4 % (27/217) av patienterna. PPES ledde till behandlingsutsättning hos 4,1 % (9/217) av patienterna och till behandlingsuppehåll eller dosjustering hos 23,0 % (50/217) av patienterna.

Kolorektal cancer

Kombination av enkorafenib och cetuximab

I populationen som behandlades med enkorafenib 300 mg i kombination med cetuximab rapporterades PPES hos 5,1 % (11/216) av patienterna. De flesta PPES-biverkningar var av grad 1 hos 3,7 % (8/216). Händelser av grad 2 rapporterades hos 0,9 % (2/216) av patienterna och av grad 3 hos 0,5 % (1/216) av patienterna. Behandlingsuppehåll, dosjustering eller behandlingsutsättning var inte nödvändigt.

Enkorafenib med cetuximab och FOLFOX-kombination

I den poolade EC+FOLFOX-populationen rapporterades PPES hos 15,8 % (41/259) av patienterna. De flesta händelserna var grad 1 eller 2, och 2,7 % (7/259) var händelser av grad 3. PPES ledde till behandlingsavbrott hos 0,4 % (1/259) av patienterna och till dosavbrott eller dosreduktion hos 3,5 % (9/259) av patienterna.

Acneiform dermatit

Melanom och NSCLC

Acneiform dermatit har rapporterats när enkorafenib användes i kombination med binimetinib (se avsnitt 4.8 i produktresumén för binimetinib).

Kolorektal cancer

Kombination av enkorafenib och cetuximab

Hos patienter som behandlades med enkorafenib 300 mg i kombination med cetuximab, förekom acneiform dermatit hos 33,3 % (72/216) av patienterna och var mestadels av grad 1 (25,5 % (55/216) av patienterna), eller av grad 2 (6,9 % (15/216) av patienterna). Dosminskning eller behandlingsuppehåll rapporterades hos 2,3 % (5/216) av patienterna. Ingen behandlingsutsättning rapporterades. Acneiform dermatit var generellt reversibel.

Enkorafenib med cetuximab och FOLFOX-kombination

I den poolade EC+FOLFOX-populationen förekom acneiform dermatit hos 22,4 % (58/259) av patienterna. De flesta händelserna var grad 1 eller 2, och 0,8 % (2/259) var händelser av grad 3. Dosreduktion eller avbrott rapporterades hos 1,9 % (5/259) av patienterna. Inget behandlingsavbrott rapporterades.

Ljuskänslighet

Melanom och NSCLC

I Combo 450 ISP observerades ljuskänslighet hos 4,3 % (16/372) av patienterna. De flesta händelserna var av grad 1-2, och grad 3 hos 0,3 % (1/372) av patienterna och ingen av händelserna ledde till behandlingsutsättning. Behandlingsuppehåll eller dosjustering rapporterades hos 0,3 % (1/372) av patienterna.

I den poolade enkorafenib 300 populationen rapporterades ljuskänslighet hos 4,1 % (9/217) av patienterna. Alla händelserna var av grad 1-2. Ingen av händelserna ledde till behandlingsutsättning, behandlingsuppehåll eller dosjustering.

Ansiktspares

Melanom och NSCLC

I Combo 450 ISP uppstod ansiktspares hos 0,8 % (3/372) av patienterna inkluderat grad 3 hos 0,3 % (1/372) av patienterna. Händelserna var reversibla och ingen av händelserna ledde till behandlingsutsättning. Behandlingsuppehåll eller dosjustering rapporterades hos 0,3 % (1/372) av patienterna.

I den poolade enkorafenib 300 populationen observerades ansiktspares hos 7,4 % (16/217) hos patienterna. De flesta händelserna var lätta-måttliga: grad 1 hos 2,3 % (5/217), grad 2 hos 3,7 % (8/217) och grad 3 hos 1,4 % (3/217) av patienterna. Mediantiden till debut för den första ansiktspares-händelsen var 0,3 månader (0,1 till 12,1 månader). Ansiktspares var generellt reversibel och ledde till behandlingsutsättning hos 0,9 % (2/217). Behandlingsuppehåll eller dosjustering rapporterades hos 3,7 % (8/217) och symptomatisk behandling inkluderande kortikosteroider rapporterades hos 5,1 % (11/217) av patienterna.

CK-förhöjning och rabdomyolys

CK-förhöjning och rabdomyolys rapporterades när enkorafenib användes i kombination med binimetinib hos patienter med melanom och NSCLC (se avsnitt 4.8 i produktresumén för binimetinib).

Njurdysfunktion

Melanom och NSCLC

I Combo 450 ISP observerades lindrig, oftast av grad 1, asymtomatisk ökning av blodkreatinin hos 9,4 % (35/372) av patienterna som behandlades med Combo 450. Incidensen för ökning av grad 3 eller 4 var 0,8 % (3/372). Njursvikt, akut njurskada, njursvikt och nedsatt njurfunktion rapporterades hos 3,5 % (13/372) av patienterna som behandlades med enkorafenib och binimetinib, med svårighetsgrad 3 eller 4 hos 1,9 % (7/372) av patienterna. Njursvikten var i allmänhet reversibel vid behandlingsuppehåll, rehydrering och andra allmänt stödjande åtgärder.

Kolorektal cancer

Kombination av enkorafenib och cetuximab

Ökning av blodkreatinin rapporterades hos 2,8 % (6/216) av patienterna som behandlades med enkorafenib 300 mg i kombination med cetuximab. Samtliga var lindriga förutom en händelse av grad 4. Händelser av njursvikt var av grad 3 eller 4 och rapporterades som akut njurskada hos 1,9 % (4/216) av patienterna och njursvikt hos 0,5 % (1/216) av patienterna.

Enkorafenib med cetuximab och FOLFOX-kombination

Förhöjt blodkreatinin rapporterades hos 3,9 % (10/259) av den poolade EC+FOLFOX-populationen. Alla händelser var antingen grad 1 (2,7 % (7/259) av patienterna) eller grad 2 (1,2 % (3/259) av patienterna).

Njursvikt, inklusive akut njurskada och nedsatt njurfunktion, rapporterades hos 3,5 % (9/259) av patienterna (händelser av grad 3 hos 1,2 % av patienterna och av grad 4 hos 0,4 % av patienterna). Njursviktshändelser ledde till avbrott eller dosreduktion hos 2,7 % av patienterna och läkte i 90 % av fallen. Inget behandlingsavbrott rapporterades.

Avvikande levervärden

Melanom och NSCLC

Incidensen för avvikande levervärden rapporterad i Combo 450 ISP redovisas nedan:

- Förhöjda transaminaser: 16,4 % (61/372) totalt – 6,5 % (24/372) grad 3.
- Förhöjt GGT: 11,3 % (42/372) totalt – 6,7 % (25/372) grad 3-4.

I Combo 300-armen i studie CMEK162B2301-del 2 var incidensen av avvikande levervärden som följer:

- Förhöjda transaminaser: 13,2 % (34/257) totalt – 5,4 % (14/257) grad 3-4.
- Förhöjt GGT: 14,0 % (36/257) totalt – 4,7 % (12/257) grad 3-4.

Kolorektal cancer

Kombination av enkorafenib och cetuximab

Incidensen av förhöjda transaminaser hos patienter som behandlades med enkorafenib 300 mg i kombination med cetuximab var 8,8 % (19/216) av patienterna, med grad 3 hos 1,4 % (3/216) av patienterna.

Enkorafenib med cetuximab och FOLFOX-kombination

Incidensen av förhöjda transaminaser som rapporterades i den poolade EC+FOLFOX-populationen var 17,0 % (44/259) av patienterna, med händelser av grad 3 hos 1,5 % (4/259) av patienterna.

Magtarmkanalen

Melanom och NSCLC

I Combo 450 ISP observerades diarré hos 41,7 % (155/372) av patienterna och den var av grad 3-4 hos 3,8 % (14/372) av patienterna. Diarré ledde till att behandlingen sattes ut hos 0,8 % av patienterna och till behandlingsuppehåll eller dosjustering hos 8,1 % av patienterna.

Förstoppning drabbade 24,7 % (92/372) av patienterna och var av grad 1 eller 2. Buksmärtor rapporterades hos 28,5 % (106/372) av patienterna och var av grad 3 hos 2,2 % (8/372). Illamående inträffade hos 46,0 % (171/372) av patienterna och var av grad 3 hos 3,0 % (11/372). Kräkningar inträffade hos 31,2 % (116/372) av patienterna och var av grad 3 hos 1,9 % (7/372).

I Combo 300-armen i studien CMEK162B2301-del 2 observerades illamående hos 27,2 % (70/257) av patienterna och var av grad 3 hos 1,6 % (4/257) av patienterna. Kräkningar inträffade hos 15,2 % (39/257) av patienterna och var av grad 3 hos 0,4 % (1/257) av patienterna. Diarré inträffade hos 28,4 % (73/257) av patienterna och var av grad 3 hos 1,6 % (4/257) av patienterna.

Kolorektal cancer

Kombination av enkorafenib och cetuximab

Hos patienter som behandlades med enkorafenib 300 mg i kombination med cetuximab observerades diarré hos 38,4 % (83/216) av patienterna och var av grad 3 hos 2,8 % (6/216) av patienterna. Diarré

ledde till att behandlingen sattes ut hos 0,5 % (1/216) av patienterna och till behandlingsuppehåll eller dosjustering hos 3,7 % (8/216) av patienterna.

Buksmärtor rapporterades hos 36,6 % (79/216) av patienterna och var av grad 3 hos 5,1 % (11/216) av patienterna. Illamående inträffade hos 38,0 % (82/216) av patienterna och var av grad 3 hos 0,5 % (1/216) av patienterna. Kräkningar inträffade hos 27,3 % (59/216) av patienterna och var av grad 3 hos 1,4 % (3/216) av patienterna. Förstoppning drabbade 18,1 % (39/216) av patienterna och var av grad 1 eller 2.

Gastrointestinala störningar kunde oftast hanteras med rutinmässig behandling.

Enkorafenib med cetuximab och FOLFOX-kombination

I den poolade EC+FOLFOX-populationen observerades diarré hos 41,3 % (107/259) av patienterna och varav grad 3 hos 1,9 % (5/259) av patienterna. Diarré ledde till behandlingsavbrott hos 1,2 % (3/259) av patienterna och till dosavbrott eller dosjustering hos 8,9 % (23/259) av patienterna. Buksmärtor rapporterades hos 32,8 % (85/259) av patienterna och var grad 3 hos 5,4 % (14/259) av patienterna. Illamående förekom hos 56,0 % (145/259) av patienterna, med grad 3 observerad hos 2,7 % (7/259) av patienterna. Kräkningar förekom hos 36,7 % (95/259) av patienterna, med grad 3 rapporterad hos 3,9 % (10/259) av patienterna. Förstoppning förekom hos 27,0 % (70/259) av patienterna, och grad 3 observerades hos 0,4 % (1/259) av patienterna. Mag-tarmbesvär hanterades vanligtvis med standardbehandling.

Anemi

Melanom och NSCLC

I Combo 450 ISP rapporterades anemi hos 23,1 % (86/372) av patienterna. Av dessa hade 7,0 % (26/372) anemi av grad 3 eller 4. Inga patienter avbröt behandlingen på grund av anemi. Behandlingsuppehåll eller dosjustering var nödvändigt hos 3,2 % (12/372) av patienterna.

I Combo 300-armen i studie CMEK162B2301-del 2 observerades anemi hos 9,7 % (25/257) av patienterna och var av grad 3-4 hos 2,7 % (7/257) av patienterna.

Kolorektal cancer

Enkorafenib med cetuximab och FOLFOX-kombination

I den poolade EC+FOLFOX-populationen rapporterades anemi hos 43,6 % (113/259) av patienterna; 14,3 % (37/259) av patienterna hade av grad 3. Anemi ledde till behandlingsavbrott hos 2,3 % (6/259) av patienterna och till dosavbrott eller dosjustering hos 13,9 % (36/259) av patienterna.

Huvudvärk

Melanom och NSCLC

I Combo 450 ISP inträffade huvudvärk hos 18,8 % (70/372) av patienterna och var av grad 3 hos 1,1 % (4/372) av patienterna.

I Combo 300-armen i studie CMEK162B2301-del 2 rapporterades huvudvärk hos 12,1 % (31/257) av patienterna och var av grad 3 hos 0,4 % (1/257) av patienterna.

Kolorektal cancer

Kombination av enkorafenib och cetuximab

Hos patienter som behandlades med enkorafenib 300 mg i kombination med cetuximab förekom huvudvärk hos 20,4 % (44/216) av patienterna och var av grad 1 eller 2.

Enkorafenib med cetuximab och FOLFOX-kombination

I den poolade EC+FOLFOX-populationen förekom huvudvärk hos 15,1 % (39/259) av patienterna och 0,4 % (1/259) av fallen rapporterades som grad 3. Dosavbrott eller dosreduktioner krävdes hos 0,4 % (1/259) av patienterna. Inget behandlingsavbrott rapporterades.

Trötthet

Melanom och NSCLC

I Combo 450 ISP inträffade trötthet hos 48,1 % (179/372) av patienterna och var av grad 3 eller 4 hos 4,3 % (16/372) av patienterna.

I Combo 300-armen i studie CMEK162B2301-del 2 observerades trötthet hos 33,5 % (86/257) av patienterna och var av grad 3-4 hos 1,6 % (4/257) av patienterna.

Kolorektal cancer

Kombination av enkorafenib och cetuximab

Hos patienter som behandlades med enkorafenib 300 mg i kombination med cetuximab rapporterades trötthet hos 56,9 % (123/216) av patienterna, inklusive grad 3 hos 7,9 % (17/216) av patienterna.

Enkorafenib med cetuximab och FOLFOX-kombination

I den poolade EC+FOLFOX-populationen rapporterades trötthet hos 54,1 % (140/259) av patienterna, inklusive händelser av grad 3 hos 6,6 % (17/259) av patienterna. Trötthet ledde till behandlingsavbrott hos 3,5 % (9/259) av patienterna och till dosavbrott eller dosjustering hos 16,6 % (43/259) av patienterna.

Särskilda populationer

Äldre

Melanom och NSCLC

Av de patienter som behandlades med Combo 450 ISP (n=372) var 230 patienter (61,8 %) under 65 år, 107 patienter (28,8 %) var 65-74 år och 35 patienter (9,4 %) var över 75 år. Inga generella skillnader i säkerhet eller effekt observerades mellan äldre (≥ 65) och yngre patienter, förutom diarré och klåda som rapporterades mer frekvent hos äldre patienter.

I åldersgruppen ≥ 75 år rapporterades biverkningar av grad ≥ 3 (62,9 % jämfört med 47,5 %), biverkningar (alla grader) som krävde dosmodifiering av något studieläkemedel (60,0 % jämfört med 48,1 %) eller som ledde till att behandlingen avbröts (25,7 % jämfört med 7,4 %) oftare än hos patienter < 75 år. De vanligaste biverkningarna som rapporterades med högre incidens hos patienter som var 75 år eller äldre jämfört med hos patienter under 75 år var trötthet, illamående, diarré, kräkningar och anemi.

Kolorektal cancer

Kombination av enkorafenib och cetuximab

Hos patienter som behandlades med enkorafenib 300 mg i kombination med cetuximab (n=216) var 134 patienter (62 %) under 65 år, 62 patienter (28,7 %) var 65-74 år och 20 patienter (9,3 %) var 75 år eller äldre. De vanligaste biverkningarna som rapporterades med högre incidens hos patienter som var 65 år eller äldre jämfört med hos patienter under 65 år var trötthet, minskad aptit och blödning.

Enkorafenib med cetuximab och FOLFOX-kombination

I den poolade EC+FOLFOX-populationen (n=259) var 166 patienter (64,1 %) < 65 år gamla, 93 patienter (35,9 %) var över 65 år. De vanligaste biverkningarna som rapporterades med högre incidens hos patienter i åldern ≥ 65 år jämfört med patienter i åldern < 65 år inkluderade neutropeni, anemi, infektion, viktninskning och hypomagnesemi.

På grund av det låga antalet patienter i åldersgruppen 75 år och äldre i kolorektal cancer-populationen, kunde skillnader i incidens av biverkningar inte bedömas jämfört med patienter under 75 år.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom

Vid enkorafenibdoser om mellan 600 och 800 mg en gång dagligen observerades njurdysfunktion (hyperkreatinemi grad 3) hos 3 av 14 patienter. Den högsta dos som administrerades var ett doseringsmisstag av en patient som tog enkorafenib 600 mg två gånger dagligen under 1 dag (total dos 1 200 mg). Biverkningarna som rapporterades av denna patient var illamående, kräkningar och dimsyn, alla av grad 1 och övergående.

Behandling

Det finns ingen specifik behandling av överdosering. Eftersom enkorafenib har en måttlig bindning till plasmaproteiner har hemodialys sannolikt ingen effekt som behandling av en enkorafeniböverdos. Det finns ingen känd antidot mot enkorafenib. Vid en överdosering ska enkorafenibbehandlingen avbrytas och njurfunktion och biverkningar måste övervakas. Symtomatisk behandling och stödjande vård ska ges efter behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01EC03

Verkningsmekanism

Enkorafenib är en potent och starkt selektiv ATP-kompetitiv småmolekylär RAF-kinashämmare. Halva maximala hämmande koncentrationen (IC_{50}) av enkorafenib mot BRAF V600E-, BRAF- och CRAF-enzymerna har fastställts till 0,35; 0,47 respektive 0,30 nM. Halveringstiden för enkorafenibs dissociationshastighet var >30 timmar och resulterade i en förlängd pERK-hämning. Enkorafenib hämmar RAF/MEK/ERK-signalvägen i tumörceller som uttrycker flera muterade former av BRAF-kinas (V600E, D och K). I synnerhet hämmar enkorafenib tillväxten hos BRAF V600E-, D- och K-muterade melanomceller och BRAF V600E-muterade kolorektala cancerceller *in vitro* och *in vivo*. Enkorafenib hämmar inte RAF/MEK/ERK-signalvägen i celler som uttrycker vildtyp-BRAF.

Kombination med binimetinib

Enkorafenib och binimetinib (en MEK-hämmare, se avsnitt 5.1 i produktresumén för binimetinib) hämmar båda MAPK-signalvägen vilket resulterar i bättre effekt mot tumörer, jämfört med behandling med varje substans för sig.

Kombination med cetuximab med eller utan FOLFOX

En av huvudmekanismerna för resistens hos BRAF-muterad CRC mot RAF-hämmare har identifierats som reaktivering av EGFR med bypass av signaltransduktion via BRAF. Kombinationen av en BRAF-hämmare, t.ex. enkorafenib, och substanser riktade mot EGFR, t.ex. cetuximab, har visat sig förbättra effekten mot tumörer i icke-kliniska modeller. Tillsats av ett cytostatiskt medel, såsom 5-fluorouracil, och ett cytotoxiskt medel, såsom oxaliplatin, har visat sig förbättra den antitumörmässiga effekten i kliniska studier.

Klinisk effekt och säkerhet

BRAF V600-muterat icke-resektabelt eller metastaserat melanom

Säkerheten och effekten av enkorafenib i kombination med binimetinib utvärderades i en 2 delars randomiserad (1:1:1), öppen multicenterstudie i fas 3 med aktiv kontroll, hos patienter med icke-resektabelt eller metastaserat BRAF V600E- eller K-muterat melanom (studie CMEK162B2301), vilket detekterades med hjälp av BRAF-analys. Patienterna hade histologiskt bekräftad kutant eller okänt primärt melanom, dock exkluderades patienter med melanom i uvea eller slemhinnor.

Patienterna med tidigare adjuvant behandling och en tidigare immunterapiomgång för icke-resektabel lokalt avancerad eller metastaserad sjukdom tilläts. Tidigare behandling med BRAF-/MEK-hämmare tilläts inte.

Studie CMEK162B2301, del 1

I del 1, randomiserades patienterna i studien till enkorafenib 450 mg peroralt dagligen och binimetinib 45 mg peroralt två gånger dagligen (Combo 450, n=192), enkorafenib 300 mg peroralt dagligen (Enco 300, n=194) eller vemurafenib 960 mg peroralt två gånger dagligen (här efter benämnt Vem, n=191). Behandling pågick fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Randomiseringen stratifierades enligt American Joint Committee on Cancer (AJCC)-stadier (IIIB, IIIC, IVM1a eller IVM1b, respektive IVM1c) och Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funktionsstatus (0 respektive 1) och tidigare immunterapi för icke-resektabel eller metastaserad sjukdom (ja eller nej).

Primärt effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) för Combo 450 jämfört med vemurafenib enligt bedömning av en blindad, oberoende granskningskommitté (BIRC). PFS bedömd av prövarna var en understödjande analys. Ett sekundärt effektmått var dessutom PFS för Combo 450 jämfört med Enco 300. Andra sekundära effektjämförelser mellan Combo 450 och antingen vemurafenib eller Enco 300 utgjordes av total överlevnad (OS), objektiv responsfrekvens (ORR), responsduration (DoR) och sjukdomskontrollfrekvens (DCR), bedömt av BIRC och av prövarna.

Patienternas medianålder var 56 år (intervall 20-89), 58 % var män, 90 % var kaukasier och 72 % hade ECOG-funktionsstatus 0 vid baslinjen. De flesta patienterna hade metastaserad sjukdom (95 %) och var i stadium IVM1c (64 %), 27 % av patienterna hade förhöjt serumlaktatdehydrogenas (LDH) vid baslinjen, 45 % hade minst 3 organ med tumörens engagemang vid baslinjen och 3,5 % hade hjärnmetastaser. 27 patienter (5 %) hade tidigare behandlats med checkpointhämmare (anti-PD1/PDL1 eller ipilimumab) (8 patienter i Combo 450-armen (4 %), 7 patienter i vemurafenib-armen (4 %), 12 patienter i Enco 300-armen (6 %)), inkluderat 22 patienter med metastaserad sjukdom (6 patienter i Combo 450-armen: 5 patienter i vemurafenib-armen: 11 patienter i Enco 300-armen) och 5 patienter med tidigare adjuvant behandling (2 patienter i Combo 450-armen: 2 patienter i vemurafenib-armen: 1 patient i Enco 300-armen).

Medianexponeringstiden var 11,7 månader för patienterna som behandlades med Combo 450, 7,1 månader för patienterna som fick Enco 300 och 6,2 månader för patienterna som fick vemurafenib. Relativ dosintensitet (RDI) för Combo 450 var i median 100 % för enkorafenib och 99,6 % för binimetinib, median-RDI var 86,2 % för Enco 300 och 94,5 % för vemurafenib.

Del 1 av studie CMEK162B2301 påvisade en statistiskt signifikant förbättring av PFS hos patienterna som behandlades med Combo 450 jämfört med hos patienterna som behandlades med vemurafenib. Tabell 6 sammanfattar PFS-resultat och övriga effektresultat baserat på en central granskning av data utförd av en blindad oberoende röntgenkommitté.

Effektresultat baserade på prövarens bedömning stämde överens med den oberoende centrala bedömningen. Ej stratifierade subgruppsanalyser visade på punkttestimat till fördel för Combo 450, bland annat LDH vid baslinjen, ECOG-funktionsstatus och AJCC-stadium.

Tabell 6: Studie CMEK162B2301, del 1: Progressionsfri överlevnad och bekräftade resultat för total respons (oberoende central granskning)

	Enkorafenib + binimetinib N = 192 (Combo 450)	Enkorafenib N = 194 (Enco300)	Vemurafenib N = 191 (Vem)
Sista datum för datainsamling: 19 maj 2016			
PFS (primär analys)			
Antal händelser (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Median, månader (95 % CI)	14,9 (11,0; 18,5)	9,6 (7,5; 14,8)	7,3 (5,6; 8,2)
HR ^a (95 % CI) (vs. Vem) p-värde (stratifierat log-rank) ^b	0,54 (0,41; 0,71) <0,0001		
HR ^a (95 % CI) (vs. Vem) Nominellt p-värde		0,68 (0,52; 0,90) 0,007	
HR ^a (95 % CI) (vs. Enco 300) p-värde (stratifierat log-rank) ^b	0,75 (0,56; 1,00) 0,051		
Bekräftad total respons			
Total responsfrekvens, n (%) (95 % CI)	121 (63,0) (55,8; 69,9)	98 (50,5) (43,3; 57,8)	77 (40,3) (33,3; 47,6)
CR, n (%)	15 (7,8)	10 (5,2)	11 (5,8)
PR, n (%)	106 (55,2)	88 (45,4)	66 (34,6)
SD, n (%)	46 (24,0)	53 (27,3)	73 (38,2)
DCR, n (%) (95 % CI)	177 (92,2) (87,4; 95,6)	163 (84,0) (78,1; 88,9)	156 (81,7) (75,4; 86,9)
Responsduration			
Median, månader (95 % CI)	16,6 (12,2; 20,4)	14,9 (11,1; NE)	12,3 (6,9; 16,9)

CI = konfidensintervall; CR = komplett respons; DCR = sjukdomskontrollfrekvens

(CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD; Non-CR/Non-PD gäller endast patienter utan mållesion som inte uppnådde CR eller har PD); HR = riskkvot; NE = kan ej beräknas; PFS = progressionsfri överlevnad; PR = partiell respons; SD = stabil sjukdom. Vem = vemurafenib.

^aRiskkvot baserad på stratifierad Cox proportionell riskmodell

^bLog-rank p-värde (tvåsidigt)

Livskvalitet (QoL) (sista datum för datainsamling: 19 maj 2016)

Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma (FACT-M), livskvalitetsformuläret från European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30) och EuroQoL-5 Dimension-5 Level-undersökning (EQ-5D-5L) användes för att utreda patientrapporterade resultat (PRO) på hälsorelaterad livskvalitet, funktionsförmåga, melanomsymtom och behandlingsrelaterade biverkningar. En definitiv 10-procentig försämring på FACT-M och EORTC QLQ-C30 inträffade signifikant senare hos patienter som behandlades med Combo 450 än övriga behandlingar. Mediantiden till definitiv 10 % försämring av FACT-M-poäng uppnåddes inte i Combo 450-armen och var 22,1 månader (95 % CI 15,2; NE) i vemurafenib-armen med en HR för skillnaden på 0,46 (95% CI 0,29; 0,72). En analys av tiden till definitiv 10 % försämring av EORTC QLQ-C30-poäng gav liknande resultat.

Patienterna som fick Combo 450 rapporterade ingen förändring eller en lätt förbättring av genomsnittlig förändring från baslinjen för EQ-5D-5L-poäng vid alla besök, medan patienterna som fick vemurafenib eller enkorafenib rapporterade lägre poäng vid alla besök (med statistisk signifikanta skillnader). En utvärdering av poängförändringen över tid visade på samma tendens för EORTC QLQ-C30 och vid alla besök för FACT-M.

Studie CMEK162B2301, del 2

Del 2 av studie CMEK162B2301 var utformad för att bedöma binimetinibs bidrag i kombinationen med enkorafenib och binimetinib.

PFS för oralt intag av enkorafenib 300 mg en gång dagligen i kombination med oralt intag av binimetinib 45 mg två gånger dagligen (Combo 300, n = 258) jämfördes med PFS för Enco 300 (n = 280, inkluderande 194 patienter från del 1 och 86 patienter från del 2). Inskrivning i del 2 började efter att alla patienter i del 1 randomiserats.

Slutlig effektanalys i studie CMEK162B2301, del 1 och 2 (sista datum för datainsamling: 31 mars 2023)

Den slutliga effektanalysen överensstämde med resultaten från interimsanalysen och visade på bättre resultat för OS med Combo 450 än med vemurafenib (HR 0,67 [95 % CI:0,53; 0,84] med en median-OS på 33,6 månader vs 16,9 månader). Resultaten för PFS och ORR (enligt BIRC) bekräftade också en numerisk fördel för Combo 450, med 7,6 månader längre median-PFS i Combo 450-armen än i vemurafenibarmen. Detaljerad information om de slutliga effektresultaten finns i tabell 7 och figur 1 och 2 nedan.

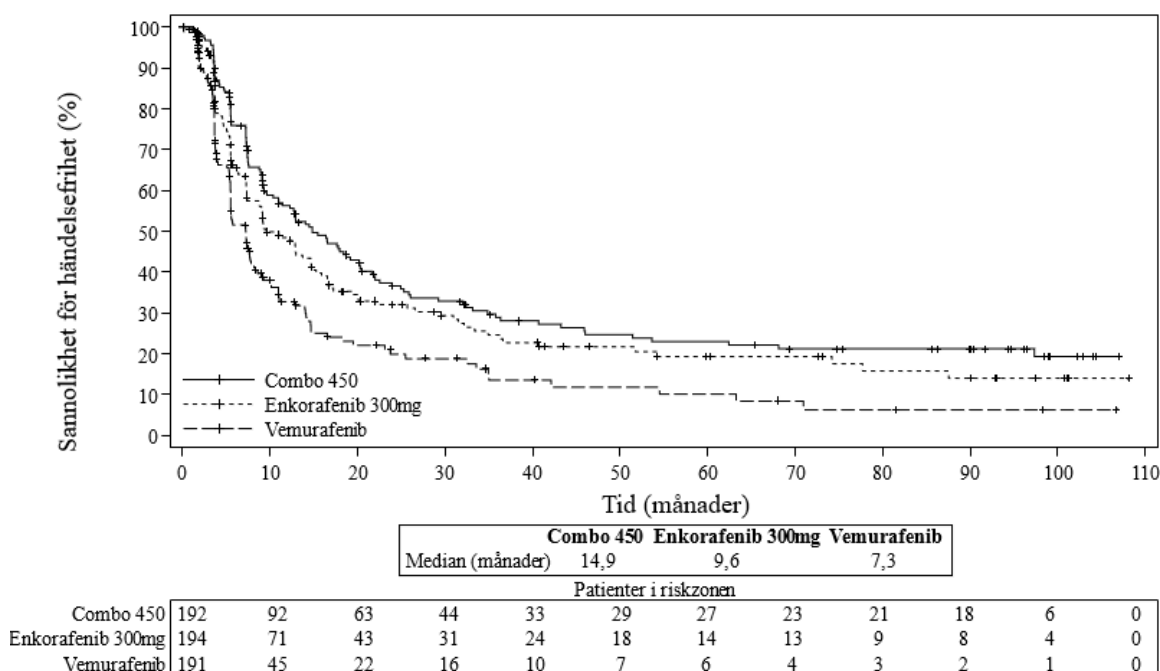
Den slutliga analysen av del 2 visade dessutom numerisk skillnad i OS för Combo 300 (del 2) än med Enco 300 som monoterapi (del 1 och 2) (HR 0,89 [95 % CI:0,72;1,09] med en median-OS på 27,1 månader [95 % CI: 21,6-33,3] jämfört med 22,7 månader [95 % CI: 19,3-29,3]). Median PFS var fortfarande längre i Combo 300-armen (del 2) än i Enco 300-gruppen (del 1 och 2), med median-PFS på 12,9 månader (95 % CI: 10,9; 14,9) respektive 9,2 månader (95 % CI: 7,4; 11,1). Bekräftad ORR (enligt BIRC) var 67,8 % (95 % CI: 61,8; 73,5) i Combo 300-armen (del 2) och 51,4 % (95 % CI 45,4; 57,4) i Enco 300-armen (del 1 och 2). Motsvarande resultat observerades vid provarens bedömning.

Tabell 7: Studie CMEK162B2301: Slutliga resultat för PFS, OS och bekräftad ORR (sista datum för datainsamling: 31 mars 2023)

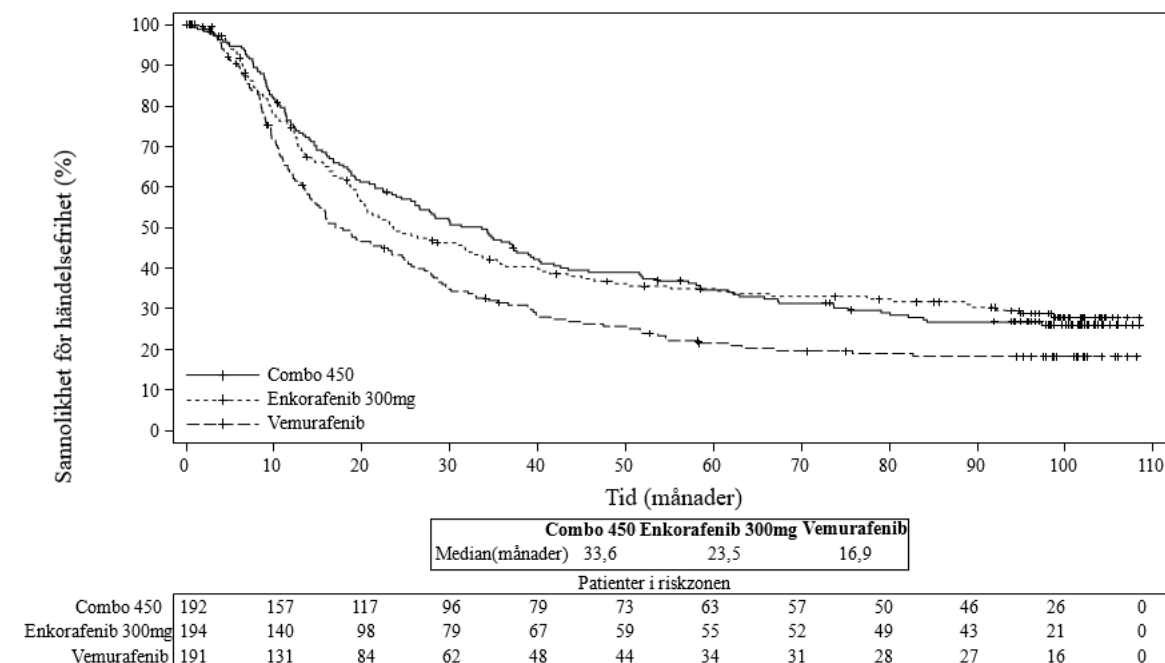
	Enkorafenib + binimetinib N=192 (Combo 450)	Enkorafenib N=194 (Enco 300)	Vemurafenib N=191 (Vem)
Slutlig analys, sista datum för datainsamling: 31 mars 2023			
PFS (enligt BIRC)			
Antal händelser (%)	123 (64,1)	119 (61,3)	121 (63,4)
Median ^a , månader (95 % CI)	14,9 (11,0; 20,2)	9,6 (7,4; 14,8)	7,3 (5,6; 7,9)
HR (95 % CI) (vs Vem) Log-rank p-värde (1-sidigt)*	0,51 (0,39; 0,66) <0,0001	0,68 (0,53; 0,88) 0,0017	
HR (95 % CI) (vs Enco 300) Log-rank p-värde (1-sidigt)*	0,77 (0,60; 0,99) 0,0214		

	Enkorafenib + binimetinib N=192 (Combo 450)	Enkorafenib N=194 (Enco 300)	Vemurafenib N=191 (Vem)
OS			
Antal händelser (%)	139 (72,4)	125 (64,4)	147 (77,0)
Median ^a , månader (95% CI)	33,6 (24,4; 39,2)	23,5 (19,6; 33,6)	16,9 (14,0; 24,5)
Sannolikhet för överlevnad ^b efter 1 år % (95 %CI)	75,5 (68,8; 81,0)	74,6 (67,6; 80,3)	63,1 (55,7; 69,7)
efter 2 år % (95 % CI)	57,7 (50,3; 64,3)	49,1 (41,5; 56,2)	43,2 (35,9; 50,2)
efter 3 år % (95 % CI)	46,5 (39,3; 53,4)	40,9 (33,6; 48,1)	31,4 (24,8; 38,2)
efter 5 år % (95 % CI)	34,7 (28,0; 41,5)	34,9 (27,9; 42,0)	21,4 (15,7; 27,8)
efter 9 år % (95 % CI)	26,0 (19,8; 32,5)	27,8 (21,1; 34,8)	18,2 (12,8; 24,3)
HR ^c (95 % CI) (vs Vem) Log-rank p-värde (1-sidigt)*	0,67 (0,53; 0,84) 0,0003	0,74 (0,58; 0,94) 0,0063	
HR ^c (95 % CI) (vs Enco 300) Log-rank p-värde (1-sidigt)*	0,93 (0,73; 1,19) 0,2821		
Bekräftad bästa totala respons (enligt BIRC)			
Bekräftad ORR ^d , n (%) (95 % CI)	123 (64,1) (56,8; 70,8)	100 (51,5) (44,3; 58,8)	78 (40,8) (33,8; 48,2)
CR, n (%)	29 (15,1)	17 (8,8)	16 (8,4)
PR, n (%)	94 (49,0)	83 (42,8)	62 (32,5)
SD, n (%)	44 (22,9)	52 (26,8)	71 (37,2)
DCR ^d , n (%) (95 % CI)	177 (9,2) (87,4; 95,6)	163 (84,0) (78,1; 88,9)	155 (81,2) (74,8; 86,4)
Responsduration (enligt BIRC)			
Median, månader (95 % CI)	18,6 (12,7; 27,6)	15,5 (11,1; 29,5)	12,3 (6,9; 14,5)
CI=konfidensintervall; CR=komplett respons; PR=partiell respons; SD=stabil sjukdom; DCR=sjukdomskontrollfrekvens (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD); HR=riskkvot; ORR=objektiv responsfrekvens (CR+PR); PR och CR har bekräftats genom upprepade bedömningar utförda minst 4 veckor efter att responskriterierna uppfylldes första gången. ^a Median (tid till händelse) och 95 % CI beräknade med KM-skattning med Brookmeyer & Crowley- metoden. ^b Sannolikhet för överlevnad (erhållet från KM-skattning av överlevnad, för CI användes Greenwood- formel) ^c Såväl log-rank-test som Cox PH-modell har stratifierats per IVRS AJCC-stadium och ECOG- funktionsstatus. ^d Estimerat 95 % CI beräknat med hjälp av exakt Clopper-Pearson-metod. * Nominellt p-värde			

Figur 1 Studie CMEK162B2301: Kaplan-Meier-diagram över PFS enligt BIRC (sista datum för datainsamling: 31 mars 2023)



Figur 2 Studie CMEK162B2301: Kaplan-Meier-diagram över OS (sista datum för datainsamling: 31 mars 2023)



BRAF V600E-muterad metastaserad kolorektal cancer – enkorafenib i kombination med cetuximab – studie ARRAY-818-302

Enkorafenib i kombination med cetuximab utvärderades i en randomiserad, öppen multicenterstudie med aktiv kontroll (ARRAY 818-302 BEACON CRC). Kvalificerade patienter var tvungna att ha BRAF V600E muterad metastaserad kolorektal cancer som hade utvecklats efter en eller två tidigare behandlingsregimer. När det gällde tumörens RAS-status var de patienter som rekryterades

kvalificerade att behandlas med cetuximab enligt lokalt godkänd användning. Tidigare användning av RAF-hämmare, MEK-hämmare eller EGFR-hämmare var förbjudet. Randomiseringen stratifierades enligt Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funktionsstatus, tidigare användning av irinotekan och cetuximab-källa.

Totalt 665 patienter randomiserades (1:1:1) till enkorafenib 300 mg peroralt dagligen i kombination med cetuximab doserat enligt dess godkända produktresumé (n = 220), eller enkorafenib 300 mg peroralt dagligen i kombination med binimetinib 45 mg peroralt två gånger dagligen och cetuximab doserat enligt dess godkända produktresumé (n = 224) eller kontroll (irinotekan med cetuximab eller irinotekan/5-fluorouracil/folinsyra (FOLFIRI) med cetuximab, n = 221). Behandlingen pågick fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Effektmått var total överlevnad (OS) och total responsfrekvens (ORR) enligt bedömning av en blindad, oberoende, central granskningskommitté (BIRC), som jämförde enkorafenib 300 mg i kombination med cetuximab versus kontroll. Andra effektmått sammanfattas i tabell 8 nedan.

Patienternas medianålder var 61 år (intervall 26-91), 47 % var män och 83 % var kaukasier. Vid baslinjen hade 51 % av patienterna hade ECOG-funktionsstatus 0 och 51 % hade tidigare behandlats med irinotekan. 46,8 % av patienterna hade minst tre organ med tumörens engagemang vid baslinjen. Median exponeringstid var 3,2 månader hos patienter som behandlades med enkorafenib 300 mg i kombination med cetuximab och 1,4 månader hos patienter som behandlades med irinotekan/cetuximab eller FOLFIRI/cetuximab (kontrollarm). Hos patienter som behandlades med kombinationen av enkorafenib 300 mg och cetuximab var median relativ dosintensitet (RDI) 98 % för enkorafenib och 93,5 % för cetuximab. I kontrollarmen var median-RDI 85,4 % för cetuximab, 75,7 % för irinotekan och i subgruppen av patienter som fick folinsyra och 5-FU var median-RDI 75,2 % respektive 75 %.

Enkorafenib 300 mg i kombination med cetuximab visade en statistiskt signifikant förbättring av OS, ORR och PFS jämfört med kontroll. Effekresultaten sammanfattas i tabell 8 och figur 3.

Effekresultaten baserade på prövarens bedömning stämde överens med den oberoende centrala bedömningen.

Tabell 8: Studie ARRAY-818-302: Effekresultat

	Enkorafenib med cetuximab	Irinotekan med cetuximab eller FOLFIRI med cetuximab (kontroll)
Sista datum för datainsamling: 11 februari 2019 (primär analys)		
OS		
Antal patienter ^a	220	221
Antal händelser (%)	93 (42,3)	114 (51,6)
Median, månader (95 % CI)	8,4 (7,5-11,0)	5,4 (4,8; 6,6)
HR (95 % CI) ^{b,c} (vs kontroll)	0,60 (0,41-0,88)	
p-värde ^{b,c}	0,0002	
Mediantid för uppföljning, månader (95 % CI)	7,6 (6,4; 9,20)	7,2 (6,1; 8,1)

	Enkorafenib med cetuximab	Irinotekan med cetuximab eller FOLFIRI med cetuximab (kontroll)
ORR (enligt BIRC)		
Antal patienter ^c	113	107
ORR n (%) (95 % CI) ^f	23 (20,4) (13,4; 29,0)	2 (1,9) (0,2; 6,6)
p-värde ^{b,d,g}	<0,0001	
PFS (enligt BIRC)		
Antal patienter ^a	220	221
Antal händelser (%)	133 (60,5)	128 (57,9)
Median PFS, månader (95 % CI)	4,2 (3,7; 5,4)	1,5 (1,5; 1,7)
HR (95 % CI) ^{b,c} p-värde ^{b,d}	0,40 (0,30; 0,55) <0,0001	
Uppdaterad analys, sista datum för datainsamling: 15 augusti 2019		
OS		
Antal patienter ^a	220	221
Antal händelser (%)	128 (58,2)	157 (71,0)
Median, månader (95 % CI)	9,3 (8,0; 11,3)	5,9 (5,1; 7,1)
HR (95 % CI) ^b (vs kontroll) p-värde ^{b,d,h}	0,61 (0,48; 0,77) <0,0001	
Mediantid för uppföljning, månader (95 % CI)	12,3 (11,1; 14,1)	12,9 (10,9; 14,6)
PFS (enligt BIRC)		
Antal patienter ^a	220	221
Antal händelser (%)	167 (75,9)	147 (66,5)
Median PFS, månader (95 % CI)	4,3 (4,1; 5,5)	1,5 (1,5; 1,9)
HR (95 % CI) ^b p-värde ^{b,d, h}	0,44 (0,35; 0,55) <0,0001	

^a CI = konfidensintervall; HR = riskkvot; ORR = total responsfrekvens; OS = total överlevnad

Randomiserad fas 3, fullt analysset

^b Stratifierad enligt ECOG PS, källa till cetuximab och tidigare användning av irinotekan vid randomisering

^c Upprepat CI erhållet med användning av Lan DeMets O'Brien-Fleming-gränsvärden associerade med den observerade informationsfraktionen vid interimanalysen

^d Ensidigt

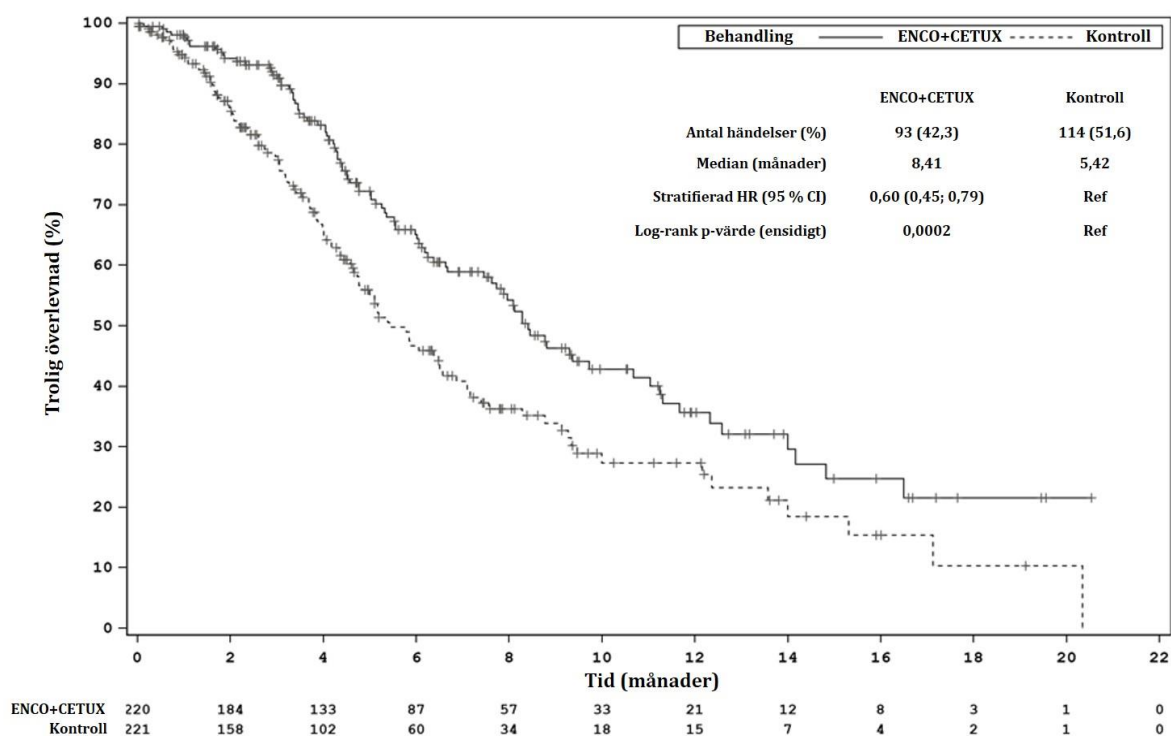
^e Bland de första 331 randomiserade patienterna

^f Clopper-Pearsons metod

^g Cochran Mantel-Haenszel-test

^h Nominellt p-värde

Figur 3: Studie ARRAY-818-302: Kaplan-Meier-diagram över total överlevnad (sista datum för datainsamling: 11 februari 2019)



BRAF V600E-mutant metastatisk kolorektal cancer – enkorafenib i kombination med cetuximab och FOLFOX - Studie C4221015

Enkorafenib i kombination med cetuximab och mFOLFOX6 som första linjens behandling utvärderades i en öppen, multicenter, randomiserad fas 3-studie (studie C4221015, BREAKWATER). Lämpliga patienter skulle ha MSS/pMMR (förutom patienter med bekräftad dMMR- eller MSI-H-status som inte kan få checkpointhämmare), RAS-vildtyp, BRAF V600E-mutant metastatisk kolorektal cancer som tidigare inte behandlats. Tidigare användning av BRAF-hämmare eller EGFR-hämmare var förbjuden. Randomisering stratifierades efter Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funktionsstatus och region.

Totalt randomiserades 637 patienter (1:1:1) till att få enkorafenib 300 mg oralt dagligen i kombination med cetuximab varannan vecka doserat enligt dess godkända produktresumé (n=158 – rekryteringen avbröts under studien), eller enkorafenib 300 mg oralt dagligen i kombination med cetuximab och mFOLFOX6 (5-fluorouracil/folinsyra/oxaliplatin) doserat enligt respektive läkemedels godkända produktresumé (n=236) eller kontrollgrupp (mFOLFOX6, FOLFOXIRI eller CAPOX, vardera med eller utan bevacizumab, n=243). Behandlingen fortsatte tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet uppstod.

De primära effektmåttarna var progressionsfri överlevnad (PFS) och objektiv responsfrekvens (ORR) bedömd av en blindad oberoende central granskningskommitté (BIRC) som jämförde enkorafenib 300 mg i kombination med cetuximab och mFOLFOX6 jämfört med kontrollgruppen. Det viktigaste sekundära effektmåttet var total överlevnad (OS). Effektsresultaten sammanfattas i tabell 9 nedan.

Medianåldern för patienter som behandlades med enkorafenib 300 mg i kombination med cetuximab och mFOLFOX6 var 61 år (intervall 24–84), 50 % var män och 59 % var vita. 54 % av patienterna

hade en ECOG-funktionsstatus på 0 vid studiens början och 48 % av patienterna hade minst 3 organ med tumörens gemed vid studiens början.

Median exponeringstid var 11,5 månader hos patienter som behandlades med enkorafenib 300 mg i kombination med cetuximab och mFOLFOX6, och 6,0 månader hos patienter som behandlades med mFOLFOX6, FOLFOXIRI eller CAPOX, vardera med eller utan bevacizumab (kontrollgruppen). Hos patienter som behandlades med kombinationen av enkorafenib 300 mg plus cetuximab och mFOLFOX6 var median relativ dosintensitet (RDI) 90 % för enkorafenib, 93 % för cetuximab, 80 % för fluorouracil, 93 % för folinsyra och 83 % för oxaliplatin.

Enkorafenib 300 mg i kombination med cetuximab och mFOLFOX6 visade en statistiskt signifikant förbättring av progressionsfri överlevnad (PFS), total respons (ORR) och total överlevnad (OS) jämfört med kontrollgruppen. Effekresultaten sammanfattas i tabell 9 och figur 4.

Tabell 9: Studie C4221015: Effekresultat

	Enkorafenib med cetuximab och mFOLFOX6	mFOLFOX6, FOLFOXIRI eller CAPOX, vardera med eller utan bevacizumab (kontroll)
Brytdatum: 22 december 2023 (primär analys av ORR)		
ORR (per BIRC)		
Antal patienter ^a	110	110
ORR n (%) (95 % KI)	67 (60,9) (51,6, 69,5)	44 (40,0) (31,3, 49,3)
P-värde ^{b,c,d}	0,0008	
Brytdatum: 06 januari 2025 (PFS Primär analys)		
PFS (per BIRC)		
Antal patienter ^e	236	243
Antal händelser (%)	122 (51,7)	132 (54,3)
Median PFS, månader (95 % KI)	12,8 (11,2, 15,9)	7,1 (6,8, 8,5)
HR (95% KI) ^{e, f} P-värde ^{d,g}	0,53 (0,41, 0,68) <0,0001	
OS		
Antal patienter ^e	236	243
Antal händelser (%)	94 (39,8)	148 (60,9)
Median OS, månader (95 % KI)	30,3 (21,7, NE)	15,1 (13,7, 17,7)
HR (95 % KI) ^{e, f} p-värde ^{d, g}	0,49 (0,38, 0,63) <0,0001	

	Enkorafenib med cetuximab och mFOLFOX6	mFOLFOX6, FOLFOXIRI eller CAPOX, vardera med eller utan bevacizumab (kontroll)
Median uppföljningstid, månader (95 % KI)	21,8 (20,4, 23,4)	22,2 (18,9, 23,5)

^a ORR-delmängd, fullständig analysuppsättning

^b p-värde baserat på Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-test

^c Stratifierad efter ECOG PS genom randomisering och geografisk region genom randomisering

^d 1-sidig

^e Randomiserad fas 3, fullständig analysuppsättning

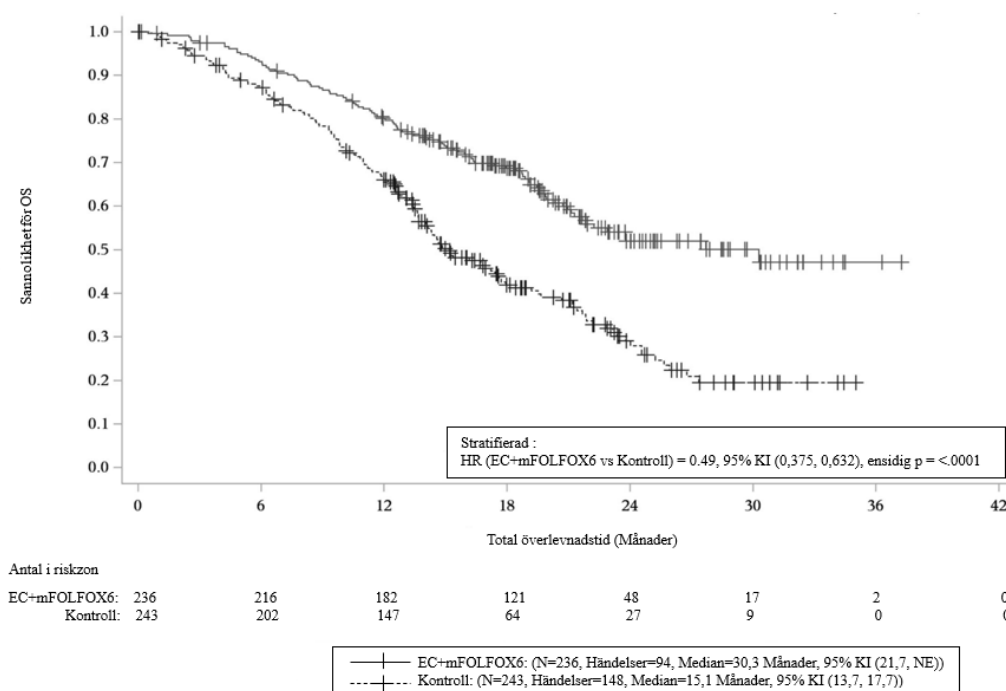
^f Riskkvot baserat på Cox proportionella riskmodell; under proportionella risker indikerar riskkvot < 1 en minskning av riskkvoten till förmån för EC+mFOLFOX6 jämfört med kontroll

^g p-värde från log-rank-testet

BIRC = Blindad oberoende central granskningskommitté; KI = Konfidensintervall; HR = Riskkvot; NE = Ej

uppskattningsbar; ORR = Objektiv responsfrekvens; OS = Total överlevnad; PFS = Progressionsfri överlevnad

Figur 4: Studie C4221015: Kaplan-Meier-diagram över total överlevnad (brytdatum: 6 januari 2025)



BRAF V600E-muterad avancerad icke-småcellig lungcancer – studie ARRAY-818-202

Säkerhet och effekt för enkorafenib i kombination mer binimetinib studerades i en öppen, icke-jämförande multicenterstudie i fas II (ARRAY-818-202, PHAROS). Patienterna måste ha histologiskt bekräftad metastaserad NSCLC med en BRAF V600E-mutation, ECOG-funktionsstatus på 0 eller 1 och mätbar sjukdom. Patienterna hade fått 0 eller 1 tidigare systemisk terapi för metastaserad sjukdom. Tidigare användning av BRAF-hämmare eller MEK-hämmare var förbjuden. Patienter rekryterades på basis av bestämning av en BRAF V600E-mutation i tumörvävnad eller blod (t.ex. ctDNA-test) med en lokal laboratorieanalys. Central bekräftelse av BRAF V600E-mutationsstatus (dvs. någon kort variant med proteinpåverkande V600E) utfördes med analysen FoundationOne CDx – F1CDx (vävnad) på arkiverad eller färsk tumörvävnad som erhållits vid rekryteringen.

Analytisk sensitivitet bedömdes med en studie av detektionsgränsen (LoD, Limit of Detection) för F1CDx med användning av träfffrekvensmetoden (definierad som lägsta nivå med ≥ 95 % detektion) genom utvärdering av variantallel-frekvens (VAF) för korta varianter. För F1CDx bestämdes medianvärdet för LoD för substitution till 3,2 % VAF.

Totalt 98 patienter inkluderades och behandlades med enkorafenib 450 mg oralt en gång dagligen och binimetinib 45 mg oralt två gånger dagligen. Behandlingen fortsatte fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Det primära effektmåttet var objektiv responsfrekvens (ORR) och var enligt RECIST v1.1, bedömt genom en oberoende radiologisk granskning (IRR). Sekundära effektmått inkluderade responsduration (DoR), sjukdomskontrollfrekvens (DCR), PFS och OS. Resultaten av den primära analysen efter 18,2 månader för behandlingsnaiva och 12,8 månader för tidigare behandlade patienter presenteras i tabell 9 nedan.

Av de 98 patienter som inkluderades i denna studie var 59 (60,2 %) behandlingsnaiva. Medianåldern var 70 år (47-86), 53 % var kvinnor, 88 % var kaukasier och 30 % hade aldrig rökt. 74 % hade ECOG-funktionsstatus 1 vid baslinjen (67,8 % av deltagarna i den behandlingsnaiva populationen och 17,9 % i den tidigare behandlade populationen hade funktionsstatus 1). Alla patienter hade metastaserad sjukdom varav 8 % hade hjärnmetastaser vid baslinjen och 97 % hade adenokarcinom.

Vid tidpunkten för den primära analysen var medianexponeringstiden 15,1 månader hos behandlingsnaiva patienter och 5,4 månader hos tidigare behandlade patienter. I den totala populationen var medianvärdet för relativ dosintensitet (RDI) 99,2 % för enkorafenib och 95,4 % för binimetinib.

Vid tidpunkten för den primära analysen var det primära effektmåttet IRR-bedömd ORR i den behandlingsnaiva populationen 74,6 % (95 % CI: 61,6; 85,0), inklusive 9 (15,3 %) CR och 35 (59,3 %) PR.

IRR-bedömd ORR i den tidigare behandlade populationen var 46,2 % (95 % CI: 30,1; 62,8), inklusive 4 (10,3 %) CR och 14 (35,9 %) PR.

Resultat uppdaterade med ytterligare 10 månaders uppföljning (medianexponeringstid på 16,3 månader för behandlingsnaiva patienter och 5,5 månader för tidigare behandlade patienter) redovisas i tabell 10.

Tabell 10. Studie ARRAY-818-202: Effektnesultat

	Enkorafenib med binimetinib	
	Behandlingsnaiva (N=59)	Tidigare behandlade (N=39)
ORR enligt IRR		
ORR, % (95 % CI)	75 % (62; 85)	46 % (30; 63)
CR, %	15 %	10 %
PR, %	59 %	36 %
DoR enligt IRR	N=44	N=18
Median DoR, månader (95 % CI)	40,0 (23,1; NE)	16,7 (7,4; NE)
% med DoR ≥ 12 månader	64 %	44 %

* Resultat från en sensitivitetsanalys med hänsyn tagen till ny cancerbehandling som en händelse utöver progression och död är 23,1 månader för behandlingsnaiva patienter (14,8; NE) och 12,0 månader (6,3; NE) för tidigare behandlade patienter.

N = antal patienter; ORR = objektiv responsfrekvens; CI = konfidensintervall; CR = komplett respons; PR = partiell respons; DoR = responsduration; IRR = oberoende radiologisk granskning; NE = ej möjlig att beräkna.

Kardiell elektrofysiologi

I säkerhetsanalysen av poolade studier var incidensen av nya fall av QTc-förlängning på >500 ms 1,1 % (4/363) i Combo 450 ISP (n=372), medan den var 2,5 % (5/203) i gruppen som fick enbart

enkorafenib och som hade melanom. QTcF-förlängning med > 60 ms jämfört med värdena före behandling observerades hos 6,0 % (22/364) av patienterna i Combo 450 ISP, samt hos 3,4 % (7/204) av patienterna i gruppen som enbart fick enkorafenib (se avsnitt 4.2 och 4.4).

I säkerhetsanalysen av säkerhetssetet i fas 3 (ARRAY-818-302) för den kolorektala indikationen för patienter som tidigare har fått systemisk behandling, var incidensen av ny QTcF-förlängning på > 500 ms 2,8 % (6/216) och QTcF-förlängning på > 60 ms jämfört med förbehandlingsvärdena förekom hos 8,8 % (19/216) av patienterna i enkorafenib + cetuximab-armen. (se avsnitt 4.2 och 4.4).

I säkerhetsanalysen av den poolade EC+FOLFOX-populationen (studie C4221015, BREAKWATER) säkerhetsmätningen för kolorektal indikation vid första linjens behandling var incidensen av ny QTcF-förlängning >500 ms 4 % (10/253) och en QTcF-förlängning på >60 ms jämfört med värden före behandling observerades hos 11 % (29/253) av patienterna (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för enkorafenib för alla grupper av den pediatrika populationen för kolorektal cancer och lungcancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för enkorafenib har studerats hos friska försökspersoner och hos patienter med solida tumörer. Farmakokinetiken för enkorafenib har visats vara ungefär doslinjär efter enstaka och flera doser. Efter upprepad dosering en gång dagligen uppnåddes steady-state inom 15 dagar. Ackumuleringskvoten på cirka 0,5 orsakas sannolikt av autoinduktion av CYP3A4. AUC varierade mellan deltagarna (CV %) från 12,3 % till 68,9 %.

Absorption

Efter peroral administrering absorberas enkorafenib snabbt med median T_{max} på 1,5 till 2 timmar. Efter en peroral engångsdos om 100 mg [^{14}C]-märkt enkorafenib till friska försökspersoner absorberades minst 86 % av enkorafenibdosen. Administrering av 100 mg enkorafenib som engångsdos tillsammans med en fett- och kaloririk måltid minskade C_{max} med 36 % medan AUC var oförändrad. En studie av läkemedelsinteraktioner hos friska försökspersoner visade att exponeringen för enkorafenib inte förändras vid närvaro av ett läkemedel som förändrar gastriskt pH (rabeprazol).

Distribution

Enkorafenib är i måttlig grad (86,1 %) bundet till humana plasmaproteiner *in vitro*. Efter en peroral engångsdos om 100 mg [^{14}C]-märkt enkorafenib till friska försökspersoner är genomsnittlig (SD) kvot för blod-plasma-koncentrationen 0,58 (0,02) och genomsnittlig (CV %) skenbar distributionsvolym (V_z/F) för enkorafenib är 226 l (32,7 %).

Metabolism

Efter en peroral engångsdos om 100 mg [^{14}C]-märkt enkorafenib till friska försökspersoner var metabolism den främsta clearancevägen för enkorafenib (cirka 88 % av den återfunna radioaktiva dosen). Den dominerande metabola reaktionen var N-dealkylering. Andra viktiga nedbrytningsvägar var hydroxylering, karbamathydrolys, indirekt glukuronidering och bildande av glukoskonjugat.

Eliminering

Efter en peroral engångsdos om 100 mg [^{14}C]-märkt enkorafenib till friska försökspersoner eliminerades radioaktiviteten till lika stora delar via feces och urin (i genomsnitt 47,2 %). I urinen utsöndrades 1,8 % av radioaktiviteten som enkorafenib. Genomsnittlig (CV %) skenbar clearance

(CL/F) för enkorafenib var 28,2 l/timme (9,15 %). Medianvärdet (intervall) för terminal halveringstid ($T_{1/2}$) för enkorafenib var 6,32 timmar (3,74–8,09 timmar).

Läkemedelsinteraktioner

Ingen läkemedelsinteraktion påvisades mellan enkorafenib och cetuximab, och mellan enkorafenib och FOLFOX..

Effekten av CYP-enzymerna på enkorafenib

Enkorafenib metaboliseras av CYP3A4, CYP2C19 och CYP2D6. *In vitro* förutsågs CYP3A4 vara det enzym som främst bidrog till total oxidativ clearance av enkorafenib i humana levermikrosomer (~83,3 %), följt av CYP2C19 och CYP2D6 (~16,0 % respektive 0,71 %).

Effekten av samtidig administrering av en potent CYP3A4-inducerare på exponeringen av enkorafenib har inte studerats. Vid upprepad administrering av enkorafenib 450 mg en gång dagligen och binimetinib 45 mg två gånger dagligen hos melanompatienter med modafinil, en måttlig CYP3A4-inducerare, minskade enkorafenib steady-state AUC och $C_{\max}$ med 24 % respektive 20 %, jämfört med administrering av endast enkorafenib.

Effekten av enkorafenib på CYP-substrat

In vitro-experiment visar att enkorafenib är en relativt potent reversibel hämmare av UGT1A1, CYP2B6, CYP2C9 och CYP3A4/5, samt tidsberoende hämmare av CYP3A4. Enkorafenib inducerade CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 och CYP3A4 i humana primära hepatocyter.

Upprepad administrering av enkorafenib 450 mg en gång dagligen och binimetinib 45 mg två gånger dagligen hos melanompatienter tillsammans med en enkel dos av CYP-sondsubstrat-cocktail minskade AUC och $C_{\max}$ för midazolam 2 mg (CYP3A4-substrat) med 82 % respektive 74 %. Det minskade AUC för omeprazol 20 mg (CYP2C19-substrat) med 17 % utan att ändra $C_{\max}$ och ökade AUC och $C_{\max}$ för koffein 50 mg (CYP1A2-substrat) med 27 % respektive 13 %. Det minskade förhållandet mellan koncentrationerna av losartan metabolit E3174 och losartan (CYP2C9-substrat) i urin med 28 % utan att ändra förhållandet mellan dextrometorfan metabolit (dextrometorfan) och dextrometorfan (CYP2D6-substrat) i urin. Dessa resultat indikerar potent induktion av CYP3A4 och mild hämning av CYP1A2, utan påverkan på farmakokinetik av CYP2C19-substrat. Hämning av CYP2C9 och CYP2D6 kan inte fastslås med data från urin. Ingen data finns tillgänglig för patienter med svag metabolisering av CYP2D6.

En enkeldos av enkorafenib 450 mg och binimetinib 45 mg minskade AUC och $C_{\max}$ för bupropion 75 mg (CYP2B6-substrat) med ≤ 25 %. Upprepad administrering av enkorafenib 450 mg dagligen och binimetinib 45 mg två gånger dagligen minskade AUC och $C_{\max}$ för bupropion (CYP2B6-substrat) med ≤ 26 % och ökade AUC av den aktiva metaboliten hydroxibupropion med 49 %, vilket indikerar mild induktion.

Vid samtidig administrering med UGT1A1-substrat som genomgår tarmextraktion förväntas en liten till måttlig interaktion. Eftersom binimetinib är ett UGT1A1-substrat genomgår det inte tarmextraktion och därför förväntas inte någon läkemedelsinteraktion med enkorafenib. Vidare har ingen förändring av exponeringen observerats kliniskt när binimetinib och enkorafenib ges samtidigt.

Effekten av transportproteiner på enkorafenib

Enkorafenib befanns vara substrat till P-glykoprotein (P-gp). Hämning av P-gp leder sannolikt inte till någon kliniskt betydelsefull ökning av enkorafenibkoncentrationen eftersom enkorafenib uppvisar hög inre permeabilitet. Flera grupper av upptagstransportörer (OCT1, OATP1B1, OATP1B3 och OATP1B1) har studerats *in vitro* med relevanta transporthämmare. Data tyder på att transportörer för upptag i levern inte medverkar i distributionen av enkorafenib i primära humana hepatocyter.

Effekten av enkorafenib på transportproteiner

Upprepad administrering av enkorafenib 450 mg en gång dagligen och binimetinib 45 mg två gånger dagligen med en engångsdos rosuvastatin (ett OATP1B1, OATP1B3 och BCRP-substrat) ökade rosuvastatin $C_{\max}$ 2,7 gånger och AUC 1,6 gånger, vilket indikerar en mild hämning av OATP1B1-, OATP1B3- och/eller BCRP-transportörer.

In vitro hämmade enkorafenib den hepatiska transportören OCT1, men är sannolikt inte någon effektiv hämmare under kliniska förhållanden. Baserat på *in vitro*-studier finns det en potential att enkorafenib

kan hämma de renala transportproteinerna OCT2, OAT1, OAT3 vid kliniska koncentrationer. Dessutom kan enkorafenib eventuellt hämma P-gp i tarmen vid förväntade kliniska koncentrationer.

Särskilda populationer

Ålder

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys var ålder en signifikant kovariat för enkorafenibs distributionsvolym, men variationerna var stora. Med tanke på förändringarnas ringa storlek och de stora variationerna har de sannolikt ingen klinisk betydelse och inga dosjusteringar krävs för äldre patienter.

Inga kliniska data finns tillgängliga för den pediatrika populationen. Säkerhetsprofilen i den pediatrika populationen är okänd. Hos ungdomar med BRAF V600-muterat metastatiskt melanom i åldern 12 till < 18 år visar populationsfarmakokinetiska simuleringar att följande doser och dosreduktioner för hantering av biverkningar resulterar i en plasmaexponering som liknar den som uppnås hos vuxna:

- Vid vikt på minst 40 kg: vuxendos 450 mg dagligen med samma dosreduktioner: 300 och 225 mg dagligen.
- Vid vikt mellan 30 och < 40 kg: 300 mg dagligen, dosreduktion till 225 mg dagligen och sedan 150 mg dagligen.
- Vid vikt under 30 kg: 225 mg dagligen, dosreduktion till 150 mg dagligen.

Barn under 12 år ska inte behandlas med enkorafenib.

Kön

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys var kön inte någon signifikant kovariat i modeller för clearance eller distributionsvolym. Inga större förändringar av exponeringen för enkorafenib förväntas därför beroende på kön.

Kroppsvikt

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys var kroppsvikt en signifikant kovariat i modeller för clearance och distributionsvolym. Med tanke på clearanceförändringens ringa storlek och de stora variationerna i den predikterade distributionsvolymen i modellen, har kroppsvikten sannolikt ingen kliniskt relevant betydelse för enkorafenibexponeringen hos vuxna.

Etnicitet

Det finns inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken för enkorafenib mellan asiater och icke-asiater. Data är otillräckliga för utvärdering av eventuella skillnader i enkorafenibexponeringen till följd av annan etnicitet.

Nedsatt leverfunktion

Resultat från en dedikerad klinisk studie visar 25 % högre total exponering för enkorafenib hos patienter med lätt leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass A) jämfört med hos personer med normal leverfunktion. Det innebär en 55-procentig ökning av exponeringen för obundet enkorafenib. Enkorafenibs farmakokinetik har inte undersökts kliniskt hos patienter med måttligt (Child-Pugh klass B) eller gravt (Child-Pugh klass C) nedsatt leverfunktion. Eftersom enkorafenib främst metaboliseras och elimineras via levern, baserat på PBPK-modellering kan patienter med måttlig till grav leverfunktionsnedsättning få högre ökning av exponeringen än patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Inga doseringsrekommendationer kan ges för patienter med måttlig eller grav leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Enkorafenib genomgår minimal eliminering via njurarna. Inga formella kliniska studier har utförts för att utvärdera effekten av nedsatt njurfunktion på enkorafenibs farmakokinetik.

I en populationsfarmakokinetisk analys sågs ingen tydlig tendens för skenbar clearance (CL/F) för enkorafenib hos patienter med lätt (eGFR 60–90 ml/min/1,73 m²) eller måttligt (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) nedsatt njurfunktion jämfört med hos försöksdeltagare med normal

njurfunktion ($\text{eGFR} \geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). En lätt minskning av CL/F ($\leq 5 \%$) förutsågs för patienter med lätt och måttligt nedsatt njurfunktion, som sannolikt inte är klinisk relevant. Enkorafenibs farmakokinetik har inte studerats hos patienter med grav njurfunktionsnedsättning.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I de 4 respektive 13 veckor långa toxicitetsstudierna på råtta observerades kliniska tecken, minskad kroppsvikt, minskad vikt hos bitestiklar och prostata samt mikroskopiska förändringar i testiklar, bitestiklar, mage och hud. Efter en 4 veckors återhämningsperiod hade förändringarna delvis gått tillbaka. NOAEL kunde inte fastställas för 4 veckorsstudien. NOAEL fastställd i 13-veckors studien var mer än 10 gånger den humana terapeutiska exponeringen.

I de 4 respektive 13 veckor långa toxicitetsstudierna på apa observerades enstaka sporadiska episoder av kräkningar och diarré, men också ögonlesioner vid något över mänskliga terapeutiska exponeringar. Ögonlesioner var partiellt reversibla och bestående av separation eller avlossning av näthinna mellan det yttre skiktet av stavar och tappar och det pigmenterade näthinneepitelet i centralgropen i gula fläckan. Observationen var densamma som den som hos människa beskrivs som central serös korioretinopati eller central serös retinopati.

Enkorafenib var inte gentoxiskt.

Inga fertilitetsstudier har utförts med enkorafenib. I toxikologistudierna på råtta i 13-veckorsstudien, resulterade behandling med enkorafenib 6 mg/kg/dag (en dos som är 5 gånger högre än exponering hos människa vid terapeutisk dos) i minskad vikt hos testiklar och bitestiklar med degeneration av tubuli och oligospermi. I 13-veckorsstudien noterades partiell reversibilitet vid den högsta dosen (60 mg/kg/dag).

Den embryofetala utvecklingsstudien på råtta visade att enkorafenib orsakar fostertoxicitet med lägre fostervikt och försenad skelettutveckling.

Den embryofetala utvecklingsstudien på kanin visade att enkorafenib orsakar fostertoxicitet med lägre fostervikt och övergående förändringar i skelettutvecklingen. Dilaterad aortabåge sågs hos en del foster.

Enkorafenib var fototoxiskt i ett *in vitro* 3T3-test av upptag av neutralrött. Enkorafenib ledde inte till sensibilisering i en *in vivo*-analys av sensibilisering hos möss. Sammantaget visar dessa data att enkorafenib har en svag fototoxisk potential och minimal risk för sensibilisering hos patienter vid terapeutiska doser.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Kopovidon (E1208)
Poloxamer 188
Cellulosa, mikrokristallin (E460i)
Bärnstenssyra (E363)
Krospovidon (E1202)
Kolloidal kiseldioxid, vattenfri (E551)
Magnesiumstearat (E470b)

Kapselhölje

Gelatin (E441)
Titandioxid (E171)

Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172)

Tryckfärg

Shellack (E904)
Svart järnoxid (E172)
Propylenglykol (E1520)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Braftovi 50 mg hårda kapslar

Varje förpackning innehåller antingen 28x1 eller 112x1 hårda kapslar i perforerat endosblister av polyamid/aluminium/PVC/aluminium/PET/papper.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Braftovi 75 mg hårda kapslar

Varje förpackning innehåller antingen 42x1 eller 168x1 hårda kapslar i perforerat endosblister av polyamid/aluminium/PVC/aluminium/PET/papper.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Braftovi 50 mg hårda kapslar

EU/1/18/1314/001 28x1 hårda kapslar
EU/1/18/1314/003 112x1 hårda kapslar

Braftovi 75 mg hårda kapslar

EU/1/18/1314/002 42x1 hårda kapslar

EU/1/18/1314/004 168x1 hårda kapslar

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20 september 2018

Datum för den senaste förnyelsen: 23 juni 2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

<https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Braftovi 50 mg hårda kapslar
enkorafenib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En hård kapsel innehåller 50 mg enkorafenib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

28 x 1 hårda kapslar
112 x 1 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1314/001 28x1 hårda kapslar
EU/1/18/1314/003 112x1 hårda kapslar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

braftovi 50 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Braftovi 50 mg kapslar
enkorafenib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pierre Fabre Médicament

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Braftovi 75 mg hårda kapslar
enkorafenib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En hård kapsel innehåller 75 mg enkorafenib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

42 x 1 hårda kapslar
168 x 1 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1314/002 42x1 hårda kapslar
EU/1/18/1314/004 168x1 hårda kapslar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

braftovi 75 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Braftovi 75 mg kapslar
enkorafenib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pierre Fabre Médicament

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Braftovi 50 mg hårda kapslar

Braftovi 75 mg hårda kapslar

enkorafenib

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Braftovi är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Braftovi
3. Hur du tar Braftovi
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Braftovi ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Braftovi är och vad det används för

Braftovi är ett läkemedel mot cancer som innehåller den aktiva substansen enkorafenib. Förändringar (mutationer) i BRAF-genen kan ge upphov till proteiner som får cancer att växa. Braftovi riktar in sig på de proteiner som tillverkas av denna förändrade BRAF-gen.

Det används i kombination med ett annat läkemedel som innehåller binimetinib för behandling av vuxna patienter med en typ av hudcancer som kallas melanom eller en typ av lungcancer som kallas icke-småcellig lungcancer (NSCLC) när cancer har

- en specifik förändring (mutation) i en gen ansvarig för att producera ett protein kallat BRAF, och
- spridit sig till andra delar av kroppen, eller inte kan avlägsnas genom operation.

När Braftovi används i kombination med binimetinib, som riktar in sig på ett annat protein som stimulerar cancercellernas tillväxt, saktar kombinationen ner cancers tillväxt eller stoppar den helt.

Braftovi används också för behandling av vuxna patienter med en typ av tjocktarmscancer när den har

- en specifik förändring (mutation) i en gen ansvarig för att producera ett protein kallat BRAF, och
- spridit sig till andra delar av kroppen.

Det används

- i kombination med ett annat läkemedel (cetuximab) för att behandla vuxna patienter med denna typ av tjocktarmscancer när de redan behandlats med andra läkemedel mot cancer
- i kombination med cetuximab och kemoterapi för att behandla vuxna patienter med denna typ av tjocktarmscancer när de aldrig behandlats med andra läkemedel mot cancer.

När Braftovi används i kombination med cetuximab (som binder till epidermal growth factor receptor (EGFR), ett protein på ytan av vissa cancerceller) med eller utan kemoterapi, bromsar eller stoppar kombinationen tillväxten av din cancer.

2. Vad du behöver veta innan du tar Braftovi

Innan behandlingen inleds kommer läkaren att kontrollera om du har en mutation i BRAF-genen.

Eftersom Braftovi ska användas i kombination med binimetinib för att behandla melanom och NSCLC, bör du läsa både bipacksedeln till binimetinib och den här bipacksedeln noga.

Eftersom Braftovi ska användas i kombination med cetuximab, eller i kombination med cetuximab och kemoterapi för att behandla tjocktarmscancer, bör du läsa både bipacksedlarna för dessa läkemedel och den här bipacksedeln noga.

Ta inte Braftovi

- om du är allergisk mot enkorafenib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Braftovi och berätta om alla dina medicinska problem, speciellt om du har något av följande:

- hjärtproblem, t.ex. förändring av hjärtats elektriska aktivitet (förlängning av QT-intervall)
- blödningsproblem eller om du tar något läkemedel som kan orsaka blödningar
- ögonproblem
- problem med lever eller njurar.

Tala om för läkaren om du har haft någon annan typ av cancer än melanom, tjocktarmscancer eller NSCLC, eftersom Braftovi kan förvärra vissa typer av cancer.

Tala omedelbar om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får något av följande när du tar detta läkemedel:

- Hjärtproblem: Braftovi taget tillsammans med binimetinib kan göra att ditt hjärta fungerar sämre, förändra hjärtats elektriska aktivitet på ett sätt som kallas "förlängning av QT-intervall" eller förvärra redan befintliga hjärtproblem. Läkaren kommer att kontrollera att ditt hjärta fungerar som det ska före och under behandlingen med dessa läkemedel. Tala genast med din läkare om du upplever några symptom på hjärtproblem såsom att du känner dig yr, trött eller svimfärdig, om du är andfädd, om du känner att ditt hjärta bultar, rusar eller slår oregelbundet, eller om dina ben svullnar.
- Blödningsproblem: Braftovi kan orsaka allvarliga blödningsproblem. Tala omedelbart om för läkaren om du upplever några symptom på blödningsproblem såsom att du hostar upp blod, har blodproppar, kräks blod eller något som liknar kaffesump, röd eller svart avföring som ser ut som tjära, blod i urinen, buksmärtor eller ovanlig vaginalblödning. Tala också om för din läkare om du har huvudvärk, känner dig yr eller känner dig svag.
- Ögonproblem: Braftovi kan orsaka allvarliga ögonproblem när det tas tillsammans med binimetinib. Tala omedelbart med din läkare om du får dimsyn, synförlust eller andra synförändringar (t.ex. färgade prickar i synfältet) eller halo (suddig kontur runt föremål). Din läkare kommer att undersöka dina ögon för eventuella problem med synen när du tar Braftovi.
- Hudförändringar: Braftovi kan orsaka andra typer av hudcancer såsom skivepitelcarcinom i huden. Även nya melanom kan uppkomma när man tar Braftovi. Läkaren kommer att kontrollera din hud avseende ny hudcancer före behandlingen, varannan månad under behandlingen och i upp till 6 månader efter att du slutat ta Braftovi. Tala omedelbart om för läkaren om du upptäcker några hudförändringar under eller efter behandlingen såsom: en ny värta, ett sår eller en rödaktig knuta som blöder eller inte vill läka eller om du har ett födelsemärke som växer eller ändrar färg. Läkaren behöver dessutom undersöka dig avseende skivepitelcarcinom på ditt huvud, din hals, din mun och dina lymfkörtlar, och du kommer att

undersökas med datortomografi med jämna mellanrum. Detta är en försiktighetsåtgärd i händelse av att skivepitelcarcinom skulle utvecklas inuti din kropp. Undersökning av könsorganen (för kvinnor) och analområdet rekommenderas också före behandlingen och när den avslutas.

- Leverproblem: Braftovi kan orsaka onormala blodprov relaterade till hur din lever fungerar (ökade halter av leverenzymmer). Läkaren kommer att ta blodprover för att kontrollera din lever före och under behandlingen.
- Njurproblem: Braftovi kan förändra njurfunktionen (oftast onormala blodprover, mer sällsynt uttorkning och kräkningar). Läkaren kommer att ta blodprover för att kontrollera dina njurar före och under behandlingen. Drick rikliga mängder vätska under behandlingen. Tala omedelbart om för läkaren om du kräks och blir uttorkad.

Om du upplever följande symtom, kontakta genast din läkare eftersom dessa kan tyda på livshotande tillstånd: illamående, andnöd, oregelbundna hjärtslag, muskelkramper, krampanfall, grumlig urin, minskad urinproduktion och trötthet. Dessa kan orsakas av en grupp metaboliska komplikationer som kan uppstå under behandling av cancer som orsakas av nedbrytningsprodukter från döende cancerceller (Tumörlýssyndrom (TLS)) och kan leda till förändringar i njurfunktionen (se avsnitt 4: Eventuella biverkningar).

Barn och ungdomar

Braftovi rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år. Detta läkemedel har inte studerats i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Braftovi

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Vissa läkemedel kan påverka hur Braftovi fungerar eller öka sannolikheten för biverkningar.

Det är särskilt viktigt att du talar om för läkaren om du tar något läkemedel i den här listan eller något annat läkemedel:

- Vissa läkemedel som används för att behandla svampinfektioner (t.ex. itraconazol, posakonazol, flukonazol)
- Vissa läkemedel som används för att behandla bakteriella infektioner (t.ex. rifampicin, klaritromycin, telitromycin, erytromycin, penicillin)
- Läkemedel som normalt används för att behandla epilepsi (krampanfall) (t.ex. fenytoin, karbamazepin)
- Läkemedel som normalt används för att behandla cancer (t.ex. metotrexat, imatinib)
- Läkemedel som normalt används för att behandla högt kolesterol (t.ex. rosuvastatin, atorvastatin)
- (Traditionella) växtbaserade läkemedel mot nedstämdhet: Johannesört
- Vissa läkemedel som används för att behandla hiv (t.ex. ritonavir, amprenavir, raltegravir, dolutegravir)
- Preventivmedel som innehåller hormoner
- Läkemedel som normalt används för att behandla högt blodtryck (t.ex. diltiazem, bosentan, furosemid)
- Ett läkemedel för att behandla oregelbundna hjärtslag: amiodaron

Braftovi med mat och dryck

Under din behandling med Braftovi ska du inte dricka grapefruktjuice, eftersom Braftovis biverkningar då kan öka.

Graviditet

Braftovi rekommenderas inte under graviditet. Det kan orsaka skador eller missbildningar hos fostret. Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

Om du är kvinna och kan bli gravid måste du använda ett tillförlitligt preventivmedel medan du tar Braftovi, och du måste fortsätta använda ett tillförlitligt preventivmedel i minst en månad efter den sista dosen. Preventivmedel som innehåller hormoner (t.ex. p-piller, p-sprutor, p-plåster, implantat och vissa spiraler som frisätter hormoner) fungerar eventuellt inte lika bra som förväntat medan du tar Braftovi. Du ska därför använda en annan tillförlitlig preventivmetod t.ex. en barriärmetod (som kondom) så att du inte blir gravid medan du tar detta läkemedel. Rådfråga läkaren, apotekspersonalen eller sjuksköterskan.

Kontakta din läkare omedelbart om du blir gravid medan du tar Braftovi.

Amning

Braftovi rekommenderas inte under amning. Det är okänt om Braftovi utsöndras i bröstmjölk. Om du ammar eller planerar att amma, rådfråga din läkare innan du tar detta läkemedel.

Fertilitet

Braftovi kan minska antalet spermier hos män. Det kan påverka möjligheten att göra en kvinna gravid. Tala med din läkare om du är orolig över detta.

Körförmåga och användning av maskiner

Braftovi kan påverka din förmåga att framföra fordon eller använda maskiner. Undvik att köra något fordon eller använda maskiner om du får problem med synen, eller får några andra biverkningar som kan påverka din förmåga att framföra fordon eller använda maskiner (se avsnitt 4) när du tar Braftovi. Rådfråga läkaren om du är osäker på din körförmåga.

3. Hur du tar Braftovi

Hur mycket du ska ta

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

För behandling av melanom eller NSCLC

Rekommenderad dos Braftovi är 6 kapslar med 75 mg en gång dagligen (motsvarande en daglig dos om 450 mg). Du kommer också få behandling med ett annat läkemedel, binimetinib.

För behandling av tjocktarmscancer

Rekommenderad dos Braftovi för behandling av tjocktarmscancer är 4 kapslar med 75 mg en gång dagligen (motsvarande en daglig dos om 300 mg). Du kommer också få behandling med ett annat läkemedel, cetuximab, eller med kombinationen av cetuximab och kemoterapi.

Om du har problem med levern eller njurarna kan din läkare sätta in en lägre dos.

Om du får allvarliga biverkningar (t.ex. problem med hjärtat, ögonen eller blödningar) kan läkaren sänka dosen, göra ett uppehåll med behandlingen eller avbryta den helt.

Hur du tar Braftovi



Instruktioner för att öppna blister:

- Tryck inte kapseln genom blistret.
- Separera en blistercell genom att böja den och försiktigt riva längs perforeringarna.
- Dra försiktigt av blisterfolien genom att börja i hörnet som är märkt med en pil.
- Ta försiktigt ut kapseln.

Svälj kapslarna hela med vatten. Braftovi kan tas med mat eller mellan måltiderna.

Om du inte kan svälja kapslarna hela kan du öppna kapseln och lösa upp innehållet i en liten mängd (cirka 20 ml, runt 1 tesked) äppelmos och ta hela blandningen omedelbart.

Om du inte tar blandningen inom 30 minuter, ska du slänga den och förbereda en ny.

Om du kräks

Om du kräks efter att ha tagit Braftovi ska du inte ta någon extra dos. Ta nästa dos vid vanlig tid.

Om du har tagit för stor mängd av Braftovi

Om du har tagit för många kapslar, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska omedelbart. Biverkningar av Braftovi som illamående, kräkningar, uttorkning och dimsyn kan uppkomma eller förvärras. Om möjligt, visa upp denna bipacksedel och läkemedelsförpackningen.

Om du har glömt att ta Braftovi

Om du har glömt en dos Braftovi ska du ta den så fort du kommer ihåg det. Om den missade dosen skulle ha tagits för mer än 12 timmar sedan ska du dock hoppa över den dosen och ta nästa dos vid vanlig tid. Fortsätt sedan ta dina kapslar som vanligt.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för en glömd dos.

Om du slutar att ta Braftovi

Det är viktigt att du tar Braftovi så länge som läkaren har ordinerat. Sluta inte ta detta läkemedel om inte läkaren säger åt dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Braftovi kan orsaka allvarliga biverkningar. Tala omedelbart om för läkaren om du får någon av följande allvarliga biverkningar, antingen för första gången eller om de förvärras (se även avsnitt 2):

Hjärtproblem: Braftovi kan påverka hur väl ditt hjärta fungerar (minska vänsterkammarens ejektionsfraktion) när det tas tillsammans med binimetinib. Tecken och symtom på detta kan vara:

- yrsel, trötthet eller ostadighetskänsla
- andfåddhet
- hårda, snabba eller oregelbundna hjärtslag
- svullna ben.

Ögonproblem: Braftovi kan orsaka allvarliga ögonproblem när det tas tillsammans med binimetinib, såsom vätskeläckage under näthinnan som leder till att olika skikt i näthinnan lossnar i ögat (näthinneavlossning). Kontakta läkaren omedelbart om du får följande symtom på ögonproblem:

- dimsyn, synförlust, eller andra synförändringar (t.ex. färgade prickar i synfältet)
- halo (suddig kontur runt föremål)
- ögonsmärta, svullnad eller rödhet.

Blödningsproblem: Braftovi kan orsaka allvarliga blödningsproblem. Tala omedelbart om för läkaren om du får några ovanliga tecken på blödning, till exempel:

- huvudvärk, yrsel eller svaghet
- du hostar upp blod eller koagulerat blod
- du kräks blod eller något som liknar kaffesump
- röd eller svart avföring som ser ut som tjära
- blod i urinen
- buksmärta
- ovanlig blödning från vagina.

Muskelproblem: Braftovi kan orsaka muskelledbrytning (rabdomyolys) när det tas tillsammans med binimetinib. Detta kan leda till njursvikt och kan vara livshotande. Tecken och symtom kan vara:

- muskelsmärter, kramper, stelhet eller spasmer
- mörkfärgad urin.

Annan hudcancer: Behandling med Braftovi kan resultera i en typ av hudcancer, till exempel skivepitelcarcinom i huden. Dessa typer av hudförändringar (se även avsnitt 2) är oftast begränsade till ett litet område och kan avlägsnas genom operation. Behandlingen med Braftovi kan fortsätta utan avbrott. Vissa personer som tar Braftovi kan upptäcka nya melanom. Dessa melanom opereras oftast bort och behandlingen med Braftovi kan fortsätta utan avbrott.

Tumörlyssyndrom: Braftovi kan orsaka snabb nedbrytning av cancerceller vilket kan vara dödligt hos en del patienter. Symtom kan inkludera illamående, andnöd, oregelbundna hjärtslag, muskelkramper, krampanfall, grumlig urin, minskad urinproduktion och trötthet.

Andra biverkningar

Förutom de allvarliga biverkningar som nämnts ovan kan personer som tar Braftovi även få andra biverkningar.

Biverkningar när Braftovi och binimetinib tas tillsammans för behandling av melanom eller NSCLC

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- minskat antal röda blodkroppar (anemi)
- problem med nerverna som kan leda till smärter, nedsatt känsel eller stickningar i händer och fötter
- huvudvärk
- yrsel
- blödning på olika ställen i kroppen
- högt blodtryck
- problem med din syn (synnedsättning)
- magsmärter
- diarré
- kräkningar
- illamående
- förstoppning
- klåda
- torr hud
- håravfall eller tunnare hår (alopeci)
- olika typer av hudutslag
- förtjockning av hudens yttre skikt
- ledvärk (artragi)
- muskelsjukdomar
- ryggvärk
- värk i armar och ben
- feber
- svullna händer eller fötter (perifert ödem), lokala svullnader
- trötthet
- onormalt resultat på blodprover för leverfunktionen
- onormalt resultat på prover som mäter kreatinkinas i blodet (ett enzym som finns i blodet som kan tyda på muskelinflammation eller muskelskada).

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- vissa typer av hudtumörer såsom hudpapillom
- allergisk reaktion som kan innefatta svullnad i ansiktet och andningssvårigheter
- förändrad smakkänsla
- inflammation i ögat (uveit)

- blodproppar
- inflammation i tjocktarmen (kolit)
- rodnad eller sprucken hud
- inflammation i fettlagret under huden, symtom kan vara ömmande knutor i huden
- hudutslag med platta missfärgade områden eller upphöjda knutor som påminner om akne (acneiform dermatit)
- rodnad, flagande hud eller blåsor på händer och fötter (palmar-plantar erytrodysestesi eller hand-fot-syndrom)
- njursvikt
- onormalt resultat på njurprover (förhöjt kreatinin)
- onormalt resultat på blodprover för leverfunktionen (alkaliskt fosfat i blodet)
- onormalt resultat på blodprover för bukspottkörtelfunktionen (amylas, lipas)
- ökad hudkänslighet mot solljus.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- vissa typer av hudcancer såsom basalcelscarcinom
- svaghet och förlamning av ansiktsmuskler
- inflammation i bukspottkörteln (pankreatit) med svåra buksmärtor.

Biverkningar när enbart Braftovi användes i kliniska prövningar på patienter med melanom

Om du fortsätter med Braftovi ensamt när du gör ett tillfälligt uppehåll med det andra läkemedlet (binimetinib) enligt din läkares beslut, kan du få några av de biverkningar som räknas upp i listan ovan, men frekvensen kan ändras (biverkningen kan vara vanligare eller ovanligare).

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- trötthet
- illamående
- kräkningar
- förstoppning
- olika typer av hudutslag
- rodnad, flagande hud eller blåsor på händer och fötter (palmar-plantar erytrodysestesi eller hand-fot-syndrom)
- förtjockning av hudens yttre skikt (hyperkeratos)
- torr hud
- klåda
- onormalt håravfall eller tunnare hår (alopeci)
- rodnad eller sprucken hud
- mörkare hud
- nedsatt aptit
- sömnsvärigheter (insomnia)
- huvudvärk
- problem med nerverna som kan leda till smärtor, nedsatt känsel eller stickningar i händer och fötter
- förändrad smakkänsla
- ledvärk (artralg)
- muskelsmärta, muskelspasmer eller muskelsvaghet
- värk i extremiteter
- ryggvärk
- feber
- vissa typer av godartade hudtumörer som pigmentnevus (leverfläckar) och hudpapillom
- onormalt resultat på blodprover som visar leverfunktionen.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- allergisk reaktion som kan innefatta svullnad i ansiktet och andningssvårigheter
- svaghet och förlamning av ansiktsmuskler
- snabba hjärtslag

- hudutslag med platta missfärgade områden eller upphöjda knutor som påminner om akne (acneiform dermatit)
- flagande eller fjällande hud
- inflammation i lederna (artrit)
- njursvikt
- onormalt resultat på njurprover (förhöjt kreatinin)
- ökad hudkänslighet mot solljus
- onormalt resultat på blodprover för bukspottkörtelsfunktionen (lipas).

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- en typ av hudcancer som kallas basalcellscarcinom
- inflammation i ögat (uveit)
- inflammation i bukspottkörteln (pankreatit) med svåra buksmärtor.
- onormalt resultat på blodprover för bukspottkörtelsfunktionen (amylas).

Biverkningar när Braftovi och cetuximab tas tillsammans för behandling av tjocktarmscancer

Förutom de allvarliga biverkningar som nämns ovan, kan personer som tar Braftovi tillsammans med cetuximab också få följande biverkningar.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- nya leverfläckar, så kallade "pigmentnevus"
- nedsatt aptit
- sömnsvårigheter (insomnia)
- problem med nerverna som kan leda till smärtor, nedsatt känsel eller stickningar i händer och fötter
- huvudvärk
- blödning på olika ställen i kroppen
- diarré
- magsmärtor
- illamående
- kräkningar
- förstoppning
- hudutslag med platta missfärgade områden eller upphöjda knutor som påminner om akne (acneiform dermatit)
- olika typer av hudutslag
- torr hud
- klåda
- ledsmärtor (artralgi) och muskel- och/eller skelettsmärtor (muskuloskeletal smärta)
- muskelsmärta, muskelsvaghet eller muskelspasmer
- värk i extremiteter
- ryggvärk
- trötthet
- feber.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- vissa typer av hudtumörer såsom hudpapillom
- allergisk reaktion som kan innefatta svullnad i ansiktet och andningssvårigheter
- yrsel
- förändrad smakkänsla
- snabba hjärtslag
- mörkare hud
- rodnad, flagande hud eller blåsor på händer och fötter (palmar-plantar erytrodysestesi eller hand-fot-syndrom)
- förtjockning av hudens yttre skikt (hyperkeratos)
- rodnad eller sprucken hud
- håravfall eller tunnare hår (alopeci)
- njursvikt

- onormalt resultat på njurprover (förhöjt kreatinin)
- onormalt resultat på blodprover för leverfunktionen.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- en typ av hudcancer som kallas basalcellscarcinom
- inflammation i bukspottkörteln (pankreatit) som orsakar svåra buksmärtor
- flagande hud
- onormalt resultat på blodprover för bukspottkörtelfunktionen (amylas, lipas).

Biverkningar när Braftovi tas tillsammans med cetuximab och kemoterapi för behandling av tjocktarmscancer

Förutom de allvarliga biverkningarna som nämns ovan kan personer som tar Braftovi tillsammans med cetuximab och kemoterapi också få följande biverkningar.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- minskat antal röda blodkroppar (anemi)
- minskning av antalet blodplättar (vilket kan leda till blåmärken eller blödningar)
- minskning av antalet vita blodkroppar, celler som bekämpar infektioner (neutrofiler)
- allergisk reaktion som kan inkludera svullnad i ansiktet och andningssvårigheter
- aptitlöshet
- sömnsvårigheter (sömnlöshet)
- problem med nerverna som leder till smärta, känselbortfall eller stickningar i händer och fötter
- förändringar i hur saker smakar
- huvudvärk
- blödning på olika ställen i kroppen
- illamående
- diarré
- kräkningar
- magont
- förstoppning
- inflammation i munnens och matsmältningskanalens slemhinna
- hudutslag av olika slag
- hudutslag med ett platt, missfärgat område eller upphöjda knölar som akne (akneiform dermatit)
- torr hud
- håravfall eller förtunning av håret (alopeci)
- mörkfärgning av huden
- rodnad, hudfjällning eller blåsor på händer och fötter (palmar-plantar erytrodysestesi eller hand- och fotsyndrom)
- klåda
- ledvärk (artralgi) och muskel- och/eller benvärk (muskuloskeletal smärta)
- muskelvärk, svaghet eller spasmer
- ryggvärk
- trötthet
- feber
- infektioner
- onormalt blodprovresultat för bukspottkörtelfunktion (lipas)
- viktnedgång
- låga magnesiumnivåer i blodet
- låg kaliumnivå i blodet (vilket kan orsaka svaghet, muskelspasmer och hjärtrytmrubbningar)
- låg blodnivå av en typ av protein som kallas albumin
- onormala blodprovresultat för leverfunktion.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- nya födelsemärken som kallas "melanocytisk nevus"
- vissa typer av hudtumörer såsom basalcellscancer eller hudpapillom
- yrsel
- snabb hjärtrytm

- smärta i armar och ben
- rodnad, sprickbildning eller hudsprickor
- förtjockning av hudens yttre lager (hyperkeratos)
- hudfjällning
- njursvikt
- övre luftvägsinfektion
- sepsis (extrem reaktion på en infektion)
- onormala njurtestresultat (förhöjt kreatinin)
- onormala blodprovresultat för bukspottkörtelfunktion (amylas).

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- inflammation i bukspottkörteln (pankreatit) som orsakar svåra buksmärtor.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Braftovi ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistret efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är enkorafenib.
Braftovi 50 mg hårda kapslar: En hård kapsel innehåller 50 mg enkorafenib.
Braftovi 75 mg hårda kapslar: En hård kapsel innehåller 75 mg enkorafenib.
- Övriga innehållsämnen är:
 - Kapselinnehåll: kopovidon (E1208), poloxamer 188, mikrokristallin cellulosa (E460i), bärnstenssyra (E363), krospovidon (E1202), kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551), magnesiumstearat (E470b)
 - Kapselhölje: gelatin (E441), titandioxid (E171), röd järnoxid (E172), gul järnoxid (E172), svart järnoxid (E172).
 - Tryckfärg: shellack (E904), svart järnoxid (E172), propylenglykol (E1520).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Braftovi 50 mg hårda kapslar

Den hårda kapseln (kapsel) har en orange ogenomskinlig överdel och hudfärgad ogenomskinlig underdel, märkt med ett stiliserat "A" på överdelen och "LGX 50mg" på underdelen. Braftovi 50 mg finns i förpackning om 28x1 kapslar eller 112x1 kapslar i perforerade endosblister. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Braftovi 75 mg hårda kapslar

Den hårda kapseln (kapsel) har en hudfärgad ogenomskinlig överdel och vit ogenomskinlig underdel, märkt med ett stiliserat "A" på överdelen och "LGX 75mg" på underdelen.

Braftovi 75 mg finns i förpackning om 42x1 kapslar eller 168x1 kapslar i perforerade endosblister. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Frankrike

Tillverkare

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Site Progipharm, rue du Lycée

45500 GIEN

Frankrike

Denna bipacksedel ändrades senast.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:

<https://www.ema.europa.eu>.