

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Braftovi 50 mg kapsel, hård
Braftovi 75 mg kapsel, hård

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Braftovi 50 mg kapsler, hårde

Hver hård kapsel indeholder 50 mg encorafenib.

Braftovi 75 mg kapsler, hårde

Hver hård kapsel indeholder 75 mg encorafenib.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Kapsel, hård (kapsel).

Braftovi 50 mg kapsel, hård

Orange, uigennemsigtig overdel og kødfarvet, uigennemsigtig underdel, påtrykt et stiliseret "A" på overdelen og "LGX 50mg" på underdelen. Kapslen er cirka 22 mm lang.

Braftovi 75 mg kapsel, hård

Kødfarvet, uigennemsigtig overdel og hvid uigennemsigtig underdel, påtrykt et stiliseret "A" på overdelen og "LGX 75mg" på underdelen. Kapslen er cirka 23 mm lang.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Encorafenib er indiceret:

- i kombination med binimetinib til behandling af voksne patienter med inoperabelt eller metastatisk melanom med en BRAF V600-mutation (se pkt. 4.4 og 5.1).
- i kombination med cetuximab til behandling af voksne patienter med metastatisk kolorektal cancer (CRC) med en BRAF V600E-mutation, som har fået forudgående systemisk behandling (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen med encorafenib skal indledes og kontrolleres af en læge med erfaring i brug af lægemidler mod cancer.

Dosering

Melanom

Den anbefalede dosis af encorafenib er 450 mg (seks 75 mg kapsler) én gang dagligt, når det anvendes i kombination med binimetinib.

Kolorektal cancer

Den anbefalede dosis af encorafenib er 300 mg (fire 75 mg kapsler) én gang dagligt, når det anvendes i kombination med cetuximab.

Dosisjustering

Melanom

Håndteringen af bivirkninger kan kræve dosisreduktion, pausering eller seponering af behandlingen med encorafenib (se tabel 1, 3 og 4).

Se oplysninger om dosering og anbefalede dosisjusteringer af binimetinib i pkt. 4.2 i produktresuméet for binimetinib.

De anbefalede dosisreduktioner for encorafenib er anført i tabel 1.

Tabel 1: Anbefalede dosisjusteringer for encorafenib ved brug i kombination med binimetinib for indikationen melanom

Dosisniveau	Encorafenib-dosis ved anvendelse i kombination med binimetinib
Startdosis	Seks 75 mg kapsler (450 mg) én gang dagligt
1. dosisreduktion	Fire 75 mg kapsler (300 mg) én gang dagligt
2. dosisreduktion	Tre 75mg kapsler (225 mg) én gang dagligt
Efterfølgende justering	Der er begrænsede data for dosisreduktion til 100 mg én gang dagligt. Encorafenib bør seponeres permanent, hvis patienten ikke kan tolerere 100 mg (to 50 mg kapsler) én gang dagligt.

Det frarådes at administrere encorafenib i en dosis på 450 mg én gang dagligt som monoterapi. Hvis binimetinib pauseres, skal encorafenib reduceres til 300 mg én gang dagligt i perioden med pausering af binimetinib (se pkt. 4.2 i produktresuméet for binimetinib), da encorafenib ikke er veltolereret i dosen på 450 mg som monoterapi. Hvis binimetinib bliver seponeret permanent, skal encorafenib seponeres.

Hvis encorafenib pauseres (se tabel 3 og 4), skal binimetinib pauseres. Hvis encorafenib bliver seponeret permanent, skal binimetinib seponeres.

Hvis der opstår behandlingsrelateret toksicitet, skal doseringen af encorafenib og binimetinib reduceres, pauseres eller seponeres. Det er kun nødvendigt at justere binimetinib-dosen (bivirkninger, der primært er relateret til binimetinib) ved følgende: løsnings af retinalt pigmentepitel (RPED), retinal veneokklusion (RVO), interstitiel lungesygdom/pneumonitis, kardiell dysfunktion, stigning i kreatinfosfokinase (CK) og rbdomyolyse og venøs tromboemboli (VTE).

Se pkt. 4.2 i produktresuméet for binimetinib vedrørende vejledning i dosisjustering af binimetinib, hvis en af disse toksiske virkninger opstår.

Kolorektal cancer

Håndteringen af bivirkninger kan kræve dosisreduktion, pausering eller seponering af behandlingen med encorafenib (se tabel 2, 3 og 4).

Se oplysninger om dosering og anbefalede dosisjusteringer af cetuximab i pkt. 4.2 i produktresuméet for cetuximab.

De anbefalede dosisreduktioner for encorafenib er anført i tabel 2.

Tabel 2: Anbefalede dosisjusteringer for encorafenib ved brug i kombination med cetuximab for indikationen CRC

Dosisniveau	Encorafenib-dosis ved anvendelse i kombination med cetuximab
Startdosis	Fire 75 mg kapsler (300 mg) én gang dagligt
1. dosisreduktion	Tre 75 mg kapsler (225 mg) én gang dagligt
2. dosisreduktion	To 75 mg kapsler (150 mg) én gang dagligt

Hvis encorafenib bliver seponeret permanent, skal cetuximab seponeres.

Hvis cetuximab bliver seponeret permanent, skal encorafenib seponeres.

Melanom og kolorektal cancer

Dosisjusteringer i tilfælde af bivirkninger er anført nedenfor og i tabel 3 og 4.

Nye primære kutane maligniteter: Det er ikke nødvendigt at justere encorafenib-dosen.

Nye primære ikke-kutane RAS-mutationspositive maligniteter: Permanent seponering af encorafenib bør overvejes.

Tabel 3: Anbefalede dosisjusteringer af encorafenib ved brug i kombination med binimetinib eller i kombination med cetuximab ved udvalgte bivirkninger

Bivirkningens sværhedsgrad ^a	Encorafenib
<i>Kutane reaktioner</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grad 2 	Encorafenib skal fortsættes. Hvis udslættet bliver værre eller ikke bliver bedre i løbet af 2 uger med behandling, skal encorafenib pauseres indtil bedring til grad 0 eller 1. Herefter genoptages i samme dosis.
<ul style="list-style-type: none"> Grad 3 	Encorafenib skal pauseres indtil bedring til grad 0 eller 1, og genoptages i samme dosis, hvis det var første forekomst, eller i reduceret dosis, hvis det var tilbagevendende grad 3.
<ul style="list-style-type: none"> Grad 4 	Encorafenib skal seponeres permanent.
<i>Palmoplantart erythrodysæstesisyndrom (PPES)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grad 2 	Encorafenib skal fortsættes, og understøttende tiltag såsom topikal behandling skal iværksættes. <ul style="list-style-type: none"> Ved manglende bedring i løbet af 2 uger til trods for understøttende behandling skal encorafenib pauseres indtil bedring til grad 0 eller 1, hvorefter behandlingen skal genoptages på samme dosisniveau eller i en reduceret dosis.
<ul style="list-style-type: none"> Grad 3 	Encorafenib skal pauseres og understøttende tiltag såsom topikal behandling iværksættes, og patienten skal revurderes hver uge. <ul style="list-style-type: none"> Encorafenib skal genoptages med samme dosisniveau eller et reduceret dosisniveau ved bedring til grad 0 eller 1.
<i>Uveitis inklusive iritis og iridocyclitis</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grad 1-3 	Hvis uveitis af grad 1 eller 2 ikke responderer på specifik (f.eks. topikal) okulær behandling, eller hvis uveitis er af grad 3, skal encorafenib pauseres, og oftalmisk kontrol skal gentages inden for 2 uger. <ul style="list-style-type: none"> Hvis uveitis er af grad 1 og bedres til grad 0, skal behandlingen genoptages med samme dosis.

Bivirkningens sværhedsgrad^a	Encorafenib
	<ul style="list-style-type: none"> Hvis uveitis er af grad 2 eller 3 og bedres til grad 0 eller 1, så skal behandlingen genoptages med reduceret dosis. Hvis der ikke ses bedring i løbet af 6 uger, skal oftalmisk kontrol gentages, og encorafenib skal seponeres permanent.
<ul style="list-style-type: none"> Grad 4 	Encorafenib skal seponeres permanent, og der skal foretages en opfølgning med oftalmologisk kontrol.
<i>QTc-forlængelse</i>	
<ul style="list-style-type: none"> QTcF > 500 ms og ændring ≤ 60 ms i forhold til værdien inden behandling 	<p>Encorafenib skal pauseres (kontrol i pkt. 4.4).</p> <p>Encorafenib skal genoptages i reduceret dosis, når QTcF ≤ 500 ms.</p> <p>Encorafenib bør seponeres, hvis der er mere end et tilbagefald.</p>
<ul style="list-style-type: none"> QTcF > 500 ms og øget med > 60 ms i forhold til værdien inden behandling 	Encorafenib skal seponeres permanent (se kontrol i pkt. 4.4).
<i>Abnorme levertal</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grad 2 (aspartataminotransferase (ASAT) eller alaninaminotransferase (ALAT) > 3x – ≤ 5x øvre normalgrænse (ULN)) 	<p>Encorafenib skal fortsættes.</p> <ul style="list-style-type: none"> Ved manglende bedring i løbet af 4 uger skal encorafenib pauseres indtil bedring til grad 0 eller 1 eller til niveauet inden behandling/ved baseline, hvorefter samme dosis genoptages.
<ul style="list-style-type: none"> Første forekomst af grad 3 (ASAT eller ALAT > 5x ULN og blodbilirubin > 2x ULN) 	<p>Encorafenib skal pauseres i op til 4 uger.</p> <ul style="list-style-type: none"> Ved bedring til grad 0 eller 1 eller til baselineniveau skal det genoptages i samme dosis. Ved manglende bedring skal encorafenib seponeres permanent.
<ul style="list-style-type: none"> Første forekomst af grad 4 ((ASAT eller ALAT ≥ 20 ULN) 	<p>Encorafenib skal seponeres i op til 4 uger.</p> <ul style="list-style-type: none"> Ved bedring til grad 0 eller 1 eller til baselineniveau skal det genoptages med reduceret dosis. Ved manglende bedring skal encorafenib seponeres permanent. <p>Eller encorafenib skal seponeres permanent.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Tilbagevendende grad 3 (ASAT eller ALAT > 5x ULN og blodbilirubin > 2x ULN) 	En permanent seponering af encorafenib skal overvejes.
<ul style="list-style-type: none"> Tilbagevendende grad 4 (ASAT eller ALAT > 20 ULN) 	Encorafenib skal seponeres permanent.

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

Tabel 4: Anbefalede dosisjusteringer af encorafenib ved brug i kombination med binimetinib eller i kombination med cetuximab ved andre bivirkninger

Bivirkningens sværhedsgrad	Encorafenib
<ul style="list-style-type: none"> • Tilbagevendende eller intolerable bivirkninger af grad 2 • Første forekomst af bivirkninger af grad 3 	Encorafenib skal pauseres i op til 4 uger. <ul style="list-style-type: none"> • Ved bedring til grad 0 eller 1 eller til baselineniveau skal det genoptages med reduceret dosis. • Ved manglende bedring skal encorafenib seponeres permanent.
<ul style="list-style-type: none"> • Første forekomst af bivirkning af grad 4 	Encorafenib skal pauseres i op til 4 uger. <ul style="list-style-type: none"> • Ved bedring til grad 0 eller 1 eller til baselineniveau genoptages der med reduceret dosis. • Ved manglende bedring seponeres encorafenib permanent. Eller encorafenib skal seponeres permanent.
<ul style="list-style-type: none"> • Tilbagevendende bivirkninger af grad 3 	<ul style="list-style-type: none"> • Permanent seponering af encorafenib skal overvejes.
<ul style="list-style-type: none"> • Tilbagevendende bivirkninger af grad 4 	<ul style="list-style-type: none"> • Encorafenib skal seponeres permanent.

Behandlingsvarighed

Behandlingen bør fortsættes, indtil patienten ikke får nogen gavn af den længere, eller indtil der opstår uacceptabel toksicitet.

Glemte doser

Hvis patienten glemmer en dosis af encorafenib, skal patienten kun tage den glemte dosis, hvis der er mere end 12 timer til næste planlagt dosis.

Opkastning

I tilfælde af opkastning efter administration af encorafenib skal patienten ikke tage en ekstra dosis men blot tage næste dosis som planlagt.

Særlige populationer

Ældre patienter

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter på 65 år og derover (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Eksposeringen for encorafenib kan være øget hos patienter med let til svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Encorafenib bør administreres med forsigtighed i en dosis på 300 mg én gang dagligt hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A).

Der kan ikke gives anbefalinger vedrørende dosering til patienter med moderat (Child-Pugh klasse B) eller svært (Child-Pugh klasse C) nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse er det ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Der foreligger ingen kliniske data vedrørende encorafenib hos patienter med svært nedsat nyrefunktion. Derfor kan det potentielle behov for dosisjustering ikke fastlægges. Encorafenib bør anvendes med forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Encorafenibs sikkerhed og virkning hos børn og unge er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Braftovi er til oral anvendelse. Kapslerne skal synkes hele med vand. De kan tages med eller uden mad. Samtidig administration af encorafenib og grapefrugtjuice bør undgås (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Encorafenib skal gives i kombination med binimetinib (hos patienter med inoperabelt eller metastatisk melanom med BRAF V600-mutation) eller i kombination med cetuximab (hos patienter med metastatisk kolorektal cancer med BRAF V600E-mutation). Se pkt. 4.4 i produktresuméet for binimetinib eller i produktresuméet for cetuximab vedrørende yderligere oplysninger om advarsler og forsigtighedsregler relateret til behandling med binimetinib eller cetuximab.

Test for BRAF-mutation

Inden der gives behandling med encorafenib, skal det bekræftes, at patienten har inoperabelt eller metastatisk melanom med BRAF V600-mutation eller metastatisk kolorektal cancer med BRAF V600E-mutation ved hjælp af en valideret test. Der er kun påvist virkning og sikkerhed af encorafenib hos patienter med melanomtumor, der udtrykker BRAF V600E- og V600K-mutationer, eller kolorektale tumorer, der udtrykker BRAF V600E-mutation. Encorafenib bør ikke anvendes hos patienter med malignt melanom med vildtype-BRAF eller kolorektal cancer med vildtype-BRAF.

Encorafenib i kombination med binimetinib hos patienter, der er progredieret under behandling med en BRAF-hæmmer

Der er begrænsede data for brug af kombinationen af encorafenib og binimetinib til patienter, som er progredieret under tidligere BRAF-hæmmerbehandling, som er givet til behandling af inoperabel eller metastatisk melanom med BRAF V600-mutation. Disse data viser, at effektiviteten af kombinationen ville være lavere hos disse patienter.

Encorafenib i kombination med binimetinib hos patienter med hjernemetastaser

Der er begrænsede virkningsdata fra kombinationsbehandling med encorafenib og binimetinib hos patienter med melanomer med BRAF V600-mutation, der er metastaseret til hjernen (se pkt. 5.1).

Dysfunktion af venstre ventrikel (LVD)

Der er rapporteret om LVD, defineret som symptomatisk eller asymptomatisk nedsat ejektionsfraktion, ved brug af encorafenib i kombination med binimetinib. Det anbefales at måle ejektionsfraktionen i venstre ventrikel (LVEF) ved hjælp af ekkokardiogram eller MUGA-scanning inden opstart af encorafenib og binimetinib, 1 måned efter behandlingsopstart og cirka hver 3. måned under behandlingen, eller hyppigere hvis klinisk relevant. Se pkt. 4.2 i produktresuméet for binimetinib, hvis der opstår LVD under behandlingen.

Sikkerheden af encorafenib i kombination med binimetinib er ikke blevet klarlagt hos patienter med LVEF ved baseline, som enten er under 50 % eller under den nedre normalgrænse. Hos sådanne patienter bør binimetinib derfor anvendes med forsigtighed, og i tilfælde af symptomatisk dysfunktion af venstre ventrikel, fald i LVEF af grad 3-4 eller absolut fald i LVEF ≥ 10 % i forhold til baseline bør binimetinib og encorafenib seponeres, og LVEF vurderes hver 2. uge indtil normalisering.

Blødning

Blødninger, herunder alvorlige blødningshændelser, kan forekomme med encorafenib (se pkt. 4.8). Risikoen for blødning kan være højere ved samtidig brug af antikoagulantia og trombocythæmmende lægemidler. Blødningshændelser af grad ≥ 3 skal håndteres med pausering eller seponering af behandlingen (se tabel 4 i pkt. 4.2) og som klinisk indiceret.

Okulær toksicitet

Okulær toksicitet, herunder uveitis, iritis og iridocyclitis, kan forekomme ved administration af encorafenib. Der er også rapporteret om RPED hos patienter, der blev behandlet med encorafenib i kombination med binimetinib (se pkt. 4.8).

Patienterne bør vurderes for symptomer på nye eller forværrede synsforstyrrelser ved alle besøg. Hvis der konstateres symptomer på nye eller forværrede synsforstyrrelser, herunder nedsat centralsyn, sløret syn eller synstab, anbefales det, at patienten omgående får en oftalmologisk undersøgelse.

Se pkt. 4.2, hvis der opstår uveitis, herunder iridocyclitis og iritis, under behandlingen. Se vejledningen i pkt. 4.2 i produktresuméet for binimetinib, hvis patienten udvikler RPED eller RVO i løbet af behandlingen.

QT-forlængelse

Der er set QT-forlængelse hos patienter i behandling med BRAF-hæmmere. Der er ikke gennemført nogen omfattende QT-studier med henblik på at evaluere risikoen for QT-forlængelse med encorafenib.

Samlet set tyder resultaterne på, at encorafenib som monoterapi potentielt kan forårsage let forøget hjertefrekvens. De samlede kombinationsstudier med encorafenib og binimetinib i de anbefalede doser og et monoterapi studie med encorafenib tyder på, at encorafenib potentielt kan forårsage små stigninger i QTc-intervallet (se pkt. 5.1).

Der er ikke tilstrækkelige data til at udelukke en klinisk signifikant, eksponeringsafhængig QT-forlængelse.

På grund af den potentielle risiko for QT-forlængelse anbefales det, at serumelektrolytforstyrrelser, inklusive magnesium og kalium, korrigeres, og at risikofaktorer for QT-forlængelse kontrolleres (f.eks. kongestivt hjertesvigt, bradyarytmi) inden opstart af behandlingen og under behandlingen. Det anbefales at tage et ekkokardiogram (ekg) inden opstart af encorafenib, 1 måned efter behandlingsopstart og cirka hver 3. måned under behandlingen, eller hyppigere hvis klinisk indiceret. QTc-forlængelse kan håndteres med dosisreduktion, pausering eller seponering ledsaget af korrigerende af elektrolytforstyrrelser og kontrol af risikofaktorer (se pkt. 4.2).

Nye primære maligniteter

Der er set nye primære maligniteter, både kutane og ikke-kutane, hos patienter i behandling med BRAF-hæmmere, og sådanne maligniteter kan forekomme ved administration af encorafenib (se pkt. 4.8).

Kutane maligniteter

Der er set kutane maligniteter, såsom kutant planocellulært karcinom (cuSCC), herunder keratoakantom, hos patienter i behandling med BRAF-hæmmere, herunder encorafenib.

Der er set nye primære melanomer hos patienter i behandling med BRAF-hæmmere, herunder encorafenib (se pkt. 4.8).

Der bør gennemføres dermatologiske vurderinger inden opstart af behandling med encorafenib, hver 2. måned under behandlingen og i op til 6 måneder efter seponering af behandlingen. Mistænkelige hudlæsioner bør håndteres med dermatologisk excision og dermatopatologisk evaluering. Patienter bør

instrueres i omgående at informere deres læge, hvis de udvikler nye hudlæsioner. Encorafenib bør fortsættes uden dosisjustering.

Ikke-kutane maligniteter

Med udgangspunkt i stoffets virkningsmekanisme kan encorafenib fremme maligniteter forbundet med aktivering af RAS via mutation eller andre mekanismer. Hos patienter, der får encorafenib, bør der gennemføres en hoved- og halsundersøgelse, CT-scanning af brystet/abdomen, undersøgelse af endetarmen og underlivet (hos kvinder) og komplette blodtællinger inden opstart af behandlingen, under og efter behandlingen efter klinisk behov. Det bør overvejes at seponere encorafenib permanent hos patienter, der udvikler RAS-mutationspositive ikke-kutane maligniteter. Fordele og ulemper bør overvejes nøje inden administration af encorafenib hos patienter med tidligere eller samtidig cancer forbundet med RAS-mutation.

Abnorme levertal

Der er set abnorme levertal, herunder ASAT- og ALAT-stigninger, med encorafenib (se pkt. 4.8). Levertallene bør kontrolleres inden opstart af encorafenib og mindst en gang om måneden i de første 6 måneder af behandlingen og herefter som klinisk indiceret. Abnorme levertal skal håndteres med pausering, dosisreduktion eller seponering af behandlingen (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Eftersom encorafenib primært metaboliseres og elimineres via leveren, kan eksponeringen for encorafenib være forøget til et niveau, der ligger over intervallet for interindividuel eksponeringsvariabilitet, hos patienter med let til svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Ved fraværet af kliniske data frarådes det at anvende encorafenib hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion.

Encorafenib bør administreres med forsigtighed i en dosis på 300 mg én gang dagligt hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

Det anbefales at udføre tættere monitorering af encorafenib-relaterede toksiciteter hos patienter med let nedsat leverfunktion, herunder klinisk undersøgelse og leverfunktionstest med vurdering af ekg efter, hvad der er klinisk relevant under behandlingen.

Nedsat nyrefunktion

Der foreligger ingen data fra patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Encorafenib bør anvendes med forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion. Kreatinin-stigninger er indberettet med hyppigheden 'almindelig' ved brug af encorafenib som monoterapi eller i kombination med binimetinib eller cetuximab. De observerede tilfælde af nyresvigt, herunder akut nyreskade og nedsat nyrefunktion, var generelt forbundet med opkastning og dehydrering.

Andre medvirkende faktorer omfatter diabetes og hypertension. Blodkreatinin bør monitoreres som klinisk indiceret, og kreatininstigning håndteres med dosisjustering eller seponering (se tabel 4 i pkt. 4.2). Patienterne skal sørge for at indtage tilstrækkelig væske under behandlingen.

Andre lægemidlers indvirkning på encorafenib

Samtidig brug af stærke CYP3A-hæmmere bør undgås under behandlingen med encorafenib. Hvis samtidig brug af en stærk CYP3A-hæmmer er nødvendig, bør patienten af sikkerhedshensyn monitoreres nøje (se pkt. 4.5).

Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af en moderat CYP3A-hæmmer og encorafenib.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidlers indvirkning på encorafenib

Encorafenib metaboliseres primært af CYP3A4.

CYP3A4-hæmmere

Samtidig administration af moderate (diltiazem) og stærke (posaconazol) CYP3A4-hæmmere og enkelt-doser af encorafenib hos raske frivillige resulterede i en hhv. 2- og 3-foldig stigning i arealet under koncentrations-tidskurven (AUC) og i en hhv. 44,6 % og 68,3 % stigning i maksimal encorafenibkoncentration (C_{max}).

Modelbaserede beregninger tyder på, at indvirkningen af posaconazol efter gentagen administration kan være af samme størrelsesorden, hvad angår AUC (3-foldig stigning) og lidt større, hvad angår C_{max} (2,7-foldig stigning). Modelbaserede beregninger vedrørende ketoconazol antyder, at der kan forventes en cirka 5-foldig stigning i AUC for encorafenib og en 3- til 4-foldig stigning i C_{max} af encorafenib efter administration af henholdsvis 450 og 300 mg encorafenib én gang om dagen.

Derfor bør samtidig administration af encorafenib og stærke CYP3A4-hæmmere undgås (på grund af øget eksponering for encorafenib og potentielt øget toksicitet, se pkt. 5.2). Eksempler på stærke CYP3A4-hæmmere omfatter, men er ikke begrænset til, ritonavir, itraconazol, clarithromycin, telithromycin, posaconazol og grapefrugtjuice. Hvis samtidig brug af en stærk CYP3A-hæmmer ikke kan undgås, bør patienten af sikkerhedshensyn monitoreres nøje.

Samtidig administration af moderate CYP3A4-hæmmere bør ske med forsigtighed. Eksempler på moderate CYP3A4-hæmmere omfatter, men er ikke begrænset til, amiodaron, erythromycin, fluconazol, diltiazem, amprenavir og imatinib. Af sikkerhedshensyn bør patienterne monitoreres nøje i tilfælde af samtidig administration af encorafenib og en moderat CYP3A-hæmmer.

CYP3A4-induktorer

Samtidig administration af encorafenib og en CYP3A4-induktor er ikke blevet vurderet i et klinisk studie; det er imidlertid sandsynligt, at eksponeringen for encorafenib vil være nedsat, hvilket kan resultere i nedsat virkning. Eksempler på moderate og stærke CYP3A4-induktorer omfatter, men er ikke begrænset til, carbamazepin, rifampicin, phenytoin og perikon. Det bør overvejes at anvende andre stoffer med ingen eller minimal CYP3A-induktion.

Encorafenibs indvirkning på andre lægemidler

CYP-substrater

Encorafenib er både en hæmmer og induktor af CYP3A4. Samtidig brug af stoffer, som er substrater for CYP3A4 (f.eks. hormonelle kontraktiva) kan resultere i øget toksicitet eller nedsat virkning af disse stoffer. Samtidig administration af stoffer, som er CYP3A4-substrater, bør ske med forsigtighed.

Encorafenib hæmmer UGT1A1. Eksponeringen for stoffer, som er substrater for UGT1A1 (f.eks. raltegravir, atorvastatin, dolutegravir), kan være forøget, og samtidig administration bør derfor ske med forsigtighed.

Encorafenibs indvirkning på binimetinib

Selvom encorafenib er en relativt potent reversibel UGT1A1-hæmmer, er der ikke set nogen forskel i eksponeringen for binimetinib ved klinisk samtidig administration af binimetinib og encorafenib.

Transportørsubstrater

In vivo er encorafenib en hæmmer af OATP1B1, OATP1B3 og/eller BCRP. Samtidig administration af encorafenib og OATP1B1-, OATP1B3- eller BCRP-substrater (såsom rosuvastatin, atorvastatin, methotrexat) kan medføre øgede koncentrationer (se pkt. 5.2).

In vitro kan encorafenib hæmme en række andre transportører. Eksponeringen for stoffer, som er substrater for nyretransportørene OAT1, OAT3, OCT2 (såsom furosemid, penicillin), eller stoffer, som er substrater for levertransportøren OCT1 (såsom bosentan) eller substrater af P-gp (f.eks. posaconazol), kan også være forøget.

Samtidig administration af disse stoffer (substrater for transportører) bør derfor ske med forsigtighed.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst en måned efter behandlingen. Encorafenib kan nedsætte virkningen af hormonelle kontraceptiva (se pkt. 4.5). Derfor skal kvindelige patienter, der bruger hormonelle kontraceptiva, rådes til at anvende en ekstra eller en anden metode, såsom en barrieremetode (f.eks. kondom), under behandlingen med encorafenib og i mindst en måned efter sidste dosis.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af encorafenib til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Encorafenib bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception. Hvis encorafenib anvendes under graviditeten, eller hvis patienten bliver gravid, mens hun tager encorafenib, skal hun oplyses om de mulige risici for fostret.

Amning

Det er ukendt, om encorafenib/metabolitter udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med encorafenib skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende encorafenibs virkninger på fertiliteten hos mennesker. Baseret på fund hos dyr kan brug af encorafenib påvirke fertiliteten hos mænd (se pkt. 5.3). Eftersom den kliniske relevans af disse fund er ukendt, bør mandlige patienter informeres om den potentielle risiko for nedsat spermatogenese.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Encorafenib påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er rapporteret om synsforstyrrelser hos nogle patienter, der fik behandling med encorafenib i kliniske studier. Patienter bør rådes til ikke at føre motorkøretøj eller anvende maskiner, hvis de oplever synsforstyrrelser eller andre bivirkninger, der kan påvirke deres evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden af encorafenib (450 mg oralt én gang dagligt) i kombination med binimetinib (45 mg oralt to gange dagligt) er blevet evalueret hos 274 patienter med inoperabelt eller metastatisk melanom med BRAF V600-mutation (herefter benævnt samlet Combo 450-population) på baggrund af to fase II-studier (CMEK162X2110 og CLGX818X2109) og ét fase III-studie (CMEK162B2301, del 1). Ved brug af den anbefalede dosis (n=274) hos patienter med inoperabelt eller metastatisk melanom var de mest almindelige bivirkninger ($\geq 25\%$) hos patienter, der fik encorafenib i kombination med binimetinib, træthed, kvalme, diarré, opkastning, retinal løsning, mavesmerter, artralgi, øget CK i blodet og myalgi.

Sikkerheden af encorafenib (300 mg oralt én gang dagligt) i kombination med binimetinib (45 mg oralt to gange dagligt) er blevet evalueret hos 257 patienter med inoperabelt eller metastatisk melanom med BRAF V600-mutation (herefter benævnt Combo 300-populationen), på baggrund af fase III-

studiet (CMEK162B2301, del 2). De mest almindelige bivirkninger ($\geq 25\%$) hos patienter, der fik encorafenib 300 mg i kombination med binimetinib, var træthed, kvalme og diarré.

Sikkerhedsprofilen af monoterapi med encorafenib (300 mg én gang dagligt) er baseret på data fra 217 patienter med inoperabelt eller metastatisk melanom med BRAF V600-mutation (herefter benævnt 'samlet encorafenib 300-population'). De hyppigst indberettede bivirkninger ($\geq 25\%$) med encorafenib 300 var hyperkeratose, alopeci, PPES, træthed, udslæt, artralgi, tør hud, kvalme, myalgi, hovedpine, opkastning og pruritus.

Sikkerheden af encorafenib (300 mg oralt én gang dagligt) i kombination med cetuximab (doseret i henhold til produktresuméet for cetuximab) er blevet evalueret hos 216 patienter med metastatisk kolorektal cancer med BRAF V600E-mutation på baggrund af fase III-studiet ARRAY-818-302. De hyppigst indberettede bivirkninger ($> 25\%$) i denne population var: træthed, kvalme, diarré, akneiform dermatitis, mavesmerter, artralgi/muskuloskeletale smerter, nedsat appetit, udslæt og opkastning.

Frekvensen af seponering af alle forsøgslægemidler på grund af en bivirkning var 1,9 % hos patienter i behandling med encorafenib 300 mg i kombination med cetuximab.

Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne er angivet efter systemorganklasse i henhold til MedDRA, og der er benyttet følgende konvention til klassificering af hyppigheden: meget almindelig $\geq 1/10$, almindelig $\geq 1/100$ til $< 1/10$, ikke almindelig $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$, sjælden $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$, meget sjælden $< 1/10.000$, ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 5: Bivirkninger

Hyppighed	Monoterapi med encorafenib 300 mg (n=217)	Encorafenib 450 mg i kombination med binimetinib (n=274)	Encorafenib 300 mg i kombination med cetuximab (n=216)
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer			
Meget almindelig	Hudpapillom* Melanocytnævus		Melanocytnævus
Almindelig	cuSCC ^a Nyt primært melanom	cuSCC ^a Basalcellekarcinom Hudpapillom	cuSCC ^a Hudpapillom* Nyt primært melanom*
Ikke almindelig	Basalcellekarcinom		Basalcellekarcinom
Blod og lymfesystem			
Meget almindelig		Anæmi	
Immunsystemet			
Almindelig	Overfølsomhed ^b	Overfølsomhed ^b	Overfølsomhed ^b
Metabolisme og ernæring			
Meget almindelig	Nedsat appetit		Nedsat appetit
Psykkiske forstyrrelser			
Meget almindelig	Insomni		Insomni
Nervesystemet			
Meget almindelig	Hovedpine Perifer neuropati* Dysgeusi	Perifer neuropati* Svimmelhed* Hovedpine	Perifer neuropati* Hovedpine*
Almindelig	Facialisparese ^c	Dysgeusi	Svimmelhed* Dysgeusi
Ikke almindelig		Facialisparese ^c	

Øjne			
Meget almindelig		Nedsat syn* RPED*	
Almindelig		Uveitis*	
Ikke almindelig	Uveitis*		
Hjerte			
Almindelig	Supraventrikulær takykardi ^d	LVD ^h	Supraventrikulær takykardi ^d
Vaskulære sygdomme			
Meget almindelig		Blødning ⁱ Hypertension*	Blødning ⁱ
Almindelig		VTE ^j	
Mave-tarm-kanalen			
Meget almindelig	Kvalme Opkastning* Obstipation	Kvalme Opkastning* Obstipation Mavesmerter* Diarré*	Kvalme Opkastning Obstipation Mavesmerter* Diarré*
Almindelig		Colitis ^k	
Ikke almindelig	Pancreatitis*	Pancreatitis*	Pancreatitis*
Hud og subkutane væv			
Meget almindelig	PPES Hyperkeratose* Udslæt* Tør hud* Pruritus* Alopeci* Erytem ^e Hyperpigmentering af huden*	Hyperkeratose* Udslæt* Tør hud* Pruritus* Alopeci*	Akneiform dermatitis* Udslæt* Tør hud* Pruritus*
Almindelig	Akneiform dermatitis* Hudafstødning ^f Lysfølsomhed*	Akneiform dermatitis* PPES Erytem* Panniculitis* Lysfølsomhed*	Hyperpigmentering af huden PPES Hyperkeratose* Alopeci Erytem ^e
Ikke almindelig			Hudeksfoliation ^f
Knogler, led, muskler og bindevæv			
Meget almindelig	Artralgi* Myalgi ^g Ekstremitetssmerter Rygsmarter	Artralgi* Muskelforstyrrelser/myalgi ^l Ekstremitetssmerter Rygsmarter	Artralgi/muskuloskeletale smerter* Myopati/muskelsygdom* Ekstremitetssmerter Rygsmarter
Almindelig	Arthritis*		
Ikke almindelig		Rabdomyolyse	
Nyrer og urinveje			
Almindelig	Nyresvigt*	Nyresvigt*	Nyresvigt*
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			
Meget almindelig	Træthed* Pyreksi*	Træthed* Pyreksi* Perifert ødem ^m	Træthed* Pyreksi*

Undersøgelser			
Meget almindelig	Forhøjet gamma-glutamyltransferase (GGT)*	Forhøjet kreatinfosfokinase i blodet Forhøjet gamma-glutamyltransferase (GGT)* Øgede transaminaser*	
Almindelig	Øgede transaminaser* Forhøjet kreatinin i blodet* Forhøjet lipase	Forhøjet basisk fosfatase i blodet. Forhøjet kreatinin i blodet* Forhøjet amylase Forhøjet lipase	Forhøjet kreatinin i blodet* Øgede transaminaser*
Ikke almindelig	Forhøjet amylase		Forhøjet amylase Forhøjet lipase

*sammensatte termer, som omfattede mere end én foretrukket term

^a Omfatter, men er ikke begrænset til, keratoakantom og planocellulært karcinom

^b Omfatter, men er ikke begrænset til, angioødem, lægemiddeloverfølsomhed, overfølsomhed, overfølsomhedsvaskulitis, nældefeber og anafylaktisk reaktion

^c Omfatter facialisnerveforstyrrelser, facialisparalyse, facialisparese

^d omfatter, men er ikke begrænset til, ekstrasystoler og sinustakykardi

^e omfatter erytem, generaliseret erytem, plantart erytem

^f omfatter eksfoliativ dermatitis, hudafstødning, eksfoliativt udslæt

^g omfatter myalgi, muskeltræthed, muskelskade, muskelsammentrækninger, muskelsvaghed

^h Omfatter dysfunktion af venstre ventrikel, nedsat ejektionsfraktion, hjertesvigt og abnorm ejektionsfraktion

ⁱ Omfatter blødning på forskellige steder, herunder cerebral blødning

^j Omfatter, men er ikke begrænset til, lungeemboli, dyb venetrombose, emboli, tromboflebitis, overfladisk tromboflebitis og trombose

^k Omfatter colitis, ulcerøs colitis, enterocolitis og proctitis

^l Omfatter myalgi, muskelsvaghed, muskelsammentrækninger, muskelskade, myopati, myositis

^m Omfatter, men er ikke begrænset til, væskeretention, perifert ødem og lokalt ødem

Når encorafenib blev anvendt i en dosis på 300 mg én gang dagligt i kombination med binimetinib 45 mg to gange dagligt (Combo 300) i studiet CMEK162B2301-del 2, var frekvenskategorien lavere sammenlignet med den samlede Combo 450-population for følgende bivirkninger: anæmi, perifer neuropati, blødning, hypertension, pruritus (almindelig); og colitis, øget amylase og øget lipase (ikke almindelig).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Kutane maligniteter

Kutant planocellulært karcinom

Melanom

I den samlede Combo 450-population blev der rapporteret om cuSCC, herunder keratoakantomer, hos 3,3 % (9/274) af patienterne. Mediantiden til indtræden af første cuSCC-hændelse (alle grader) var 6,5 måneder (interval 1,0 til 22,8 måneder).

I den samlede encorafenib 300-population blev der rapporteret om cuSCC hos 7,4 % (16/217) af patienterne. Hos de patienter i fase III-studiet (CMEK162B2301), som udviklede cuSCC, var mediantiden til indtræden af første cuSCC-hændelse (alle grader) 2,3 måneder (interval 0,3 til 12,0 måneder).

Kolorektal cancer

Hos de patienter, som blev behandlet med encorafenib 300 mg i kombination med cetuximab, blev der set cuSCC, herunder keratoakantomer, hos 1,4 % (3/216) af patienterne. Tiden til første cuSCC-hændelse (alle grader) var 0,5, 0,6 og 3,6 måneder hos disse 3 patienter.

Nyt primært melanom

Melanom

I den samlede encorafenib 300-population forekom hændelser med nyt primært melanom hos 4,1 % af patienterne (9/217) og blev rapporteret som grad 1 hos 1,4 % (3/217) af patienterne, grad 2 hos 2,1 % (4/217) af patienterne, grad 3 hos 0,5 % (1/217) af patienterne og grad 4 hos 0,5 % (1/217) af patienterne.

Kolorektal cancer

Hos de patienter, der blev behandlet med encorafenib 300 mg i kombination med cetuximab, indtrådte hændelser med nye primære melanomer hos 1,9 % af patienterne (4/216) og blev rapporteret som grad 2 hos 0,9 % (2/216) af patienterne og grad 3 hos 0,9 % (2/216) af patienterne.

Okulære hændelser

Melanom

I den samlede Combo 450-population blev der rapporteret om uveitis hos 4,4 % (12/274) af patienterne, som var af grad 1 hos 0,4 % (1/274), grad 2 hos 3,6 % (10/274) og grad 3 hos 0,4 % (1/274). Synsnedsættelse, herunder sløret syn og nedsat synsstyrke, forekom hos 21,5 % (59/274) af patienterne. Uveitis og synsnedsættelse var som regel reversibel. RPED forekom hos 29,6 % (81/274) af patienterne, hvoraf de fleste havde grad 1-2 og 1,8 % (5/274) havde grad 3-hændelser.

I studiet CMEK162B2301-del 2, i Combo 300-armen, blev RPED observeret hos 12,5 % (32/257) af patienterne med 0,4 % (1/257) grad 4-hændelse.

Dysfunktion af venstre ventrikel

LVD blev indberettet ved brug af encorafenib i kombination med binimetinib hos patienter med melanom, se pkt. 4.8 i produktresuméet for binimetinib.

Blødning

Melanom

Der blev set blødningshændelser hos 17,9 % (49/274) af patienterne i den samlede Combo 450-population. De fleste hændelser var af grad 1 eller 2 (14,6 %), og 3,3 % var hændelser af grad 3 eller 4. Hos nogle få patienter var det nødvendigt at pausere behandlingen eller reducere dosis (0,7 % eller 2/274). Blødningshændelserne førte til seponering af behandlingen hos 1,1 % (3/274) af patienterne. De hyppigste blødningshændelser var hæmaturi hos 3,3 % (9/274) af patienterne, rektal blødning hos 2,9 % (8/274) og hæmatokesi hos 2,9 % (8/274) af patienterne. Fatal blødning fra mavesår, med multipelt organsvigt som samtidig dødsårsag, forekom hos én patient. Cerebral blødning blev rapporteret hos 1,5 % (4/274) af patienterne med dødelig udgang hos 3 patienter. Alle hændelser forekom i forbindelse med nye eller progressive hjernemetastaser.

I studiet CMEK162B2301-del 2, i Combo 300-armen, blev der observeret blødningshændelser hos 6,6 % (17/257) af patienterne med grad 3-4 hos 1,6 % (4/257) af patienterne.

Kolorektal cancer

Der blev set blødningshændelser hos 21,3 % (46/216) af de patienter, der blev behandlet med encorafenib 300 mg i kombination med cetuximab; 1,4 % (3/216) af patienterne havde hændelser af grad 3, og der blev indberettet ét letalt tilfælde. Det var nødvendigt at pausere behandlingen eller reducere dosis hos 1,9 % (4/216) af patienterne. Blødningshændelser medførte seponering af behandlingen hos 1 patient (0,5 %).

De hyppigste blødningshændelser var epistaxis hos 6,9 % (15/216) af patienterne, hæmatokesi hos 2,8 % (6/216), rektal blødning hos 2,8 % (6/216) af patienterne og hæmaturi hos 2,8 % (6/216) af patienterne.

Hypertension

Hypertension blev indberettet ved brug af encorafenib i kombination med binimetinib hos patienter med melanom, se pkt. 4.8 i produktresuméet for binimetinib.

Venøs tromboemboli

VTE blev indberettet ved brug af encorafenib i kombination med binimetinib hos patienter med melanom, se pkt. 4.8 i produktresuméet for binimetinib.

Pancreatitis

Melanom

I den samlede Combo 450-population blev der rapporteret om tilfælde af øgede pankreasenzymmer, oftest asymptomatiske. Der blev rapporteret om forhøjet amylase og lipase hos henholdsvis 3,3 % (9/274) og 5,1 % (14/274) af patienterne. Pancreatitis blev indberettet som bivirkning hos 0,7 % (2/274) af patienterne. Hos begge patienter var hændelserne af grad 3. Pancreatitis førte til pausering hos 0,4 % (1/274) af patienterne.

Kolorektal cancer

I den population, der blev behandlet med encorafenib 300 mg i kombination med cetuximab, blev der rapporteret om pancreatitis af grad 3 med forhøjet lipase og amylase hos 1 patient (0,5 %), som førte til pausering.

Dermatologiske reaktioner

Udslæt

Melanom

I den samlede Combo 450-population forekom udslæt hos 19,7 % (54/274) af patienterne. De fleste af hændelserne var milde; hændelser af grad 3 eller 4 blev indberettet hos 0,7 % (2/274) af patienterne. Udslæt førte til seponering hos 0,4 % (1/274) af patienterne og til pausering eller dosisjustering hos 1,1 % (3/274) af patienterne.

I den samlede encorafenib 300-population blev der rapporteret om udslæt hos 43,3 % (94/217) af patienterne. De fleste hændelser var milde; hændelser af grad 3 eller 4 blev indberettet hos 4,6 % (10/217) af patienterne. Udslæt førte til seponering hos 0,5 % (1/217) af patienterne og til pausering eller dosisjustering hos 7,4 % (16/217) af patienterne.

Kolorektal cancer

Hos de patienter, der blev behandlet med encorafenib 300 mg i kombination med cetuximab, forekom udslæt hos 30,6 % (66/216) af patienterne. De fleste hændelser var milde, med indberetning af hændelser af grad 3 hos 0,5 % (1/216) af patienterne. Udslæt førte til pausering hos 0,5 % (1/216) af patienterne.

Palmoplantart erythrodysestesisyndrom (PPES)

Melanom

Der blev rapporteret om PPES hos 6,2 % (17/274) af patienterne i den samlede Combo 450-population. Alle PPES-reaktioner var enten af grad 1 (3,3 %) eller grad 2 (2,9 %). Doseringen blev pauseret eller justeret hos 1,1 % (3/274) af patienterne.

I Combo 300-armen i del 2 af det pivotale studie blev PPES observeret hos 3,9 % (10/257) af patienterne med grad 3 rapporteret hos 0,4 % (1/257) af patienterne.

I den samlede encorafenib 300-population blev der rapporteret om PPES hos 51,6 % (112/217) af patienterne. De fleste hændelser var milde til moderate: grad 1 hos 12,4 % (27/217) af patienterne, grad 2 hos 26,7 % (58/217) og grad 3 hos 12,4 % (27/217) af patienterne. PPES førte til seponering

hos 4,1 % (9/217) af patienterne og til pausering af behandlingen eller dosisjustering hos 23,0 % (50/217) af patienterne.

Kolorektal cancer

I den population, der blev behandlet med encorafenib 300 mg i kombination med cetuximab, blev der rapporteret om PPES hos 5,1 % (11/216) af patienterne. PPES-hændelser af grad 1 var hyppigst med en forekomst på 3,7 % (8/216). Hændelser af grad 2 blev rapporteret hos 0,9 % (2/216) af patienterne, og grad 3 blev indberettet hos 0,5 % (1/216) af patienterne. Pausering, dosisjustering eller seponering var ikke nødvendig.

Akneiform dermatitis

Melanom

Akneiform dermatitis blev indberettet ved brug af encorafenib i kombination med binimetinib, se pkt. 4.8 i produktresuméet for binimetinib.

Kolorektal cancer

Hos de patienter, der blev behandlet med encorafenib 300 mg i kombination med cetuximab, forekom akneiform dermatitis hos 33,3 % (72/216) af patienterne og var oftest af grad 1 (25,5 % (55/216) af patienterne) eller grad 2 (6,9 % (15/216) af patienterne). Der blev rapporteret om dosisreduktion eller pausering hos 2,3 % (5/216) af patienterne. Der blev ikke rapporteret om seponering. Akneiform dermatitis var som regel reversibel.

Lysfølsomhed

Melanom

I den samlede Combo 450-population blev lysfølsomhed observeret hos 4,0 % (11/274) af patienterne. De fleste hændelser var af grad 1-2, mens grad 3 blev rapporteret hos 0,4 % (1/274) af patienterne, og ingen hændelser førte til seponering. Pausering eller dosisændring blev rapporteret hos 0,4 % (1/274) af patienterne.

I den samlede encorafenib 300-population, blev lysfølsomhed rapporteret hos 4,1 % (9/217) af patienterne. Alle hændelser var grad 1-2. Ingen hændelser krævede seponering, dosisændring eller pausering.

Ansigtsparese

Melanom

I den samlede Combo 450-population forekom ansigtsparese hos 0,7 % (2/274) af patienterne, herunder grad 3 hos 0,4 % (1/274) af patienterne. Hændelserne var reversible, og ingen hændelser førte til seponering af behandlingen. Pausering eller dosisændring blev rapporteret for 0,4 % (1/274) af patienterne.

I den samlede encorafenib 300-population blev ansigtsparese observeret hos 7,4 % (16/217) af patienterne. De fleste hændelser var milde til moderate: grad 1 hos 2,3 % (5/217); grad 2 hos 3,7 % (8/217) og grad 3 hos 1,4 % (3/217) af patienterne. Mediantiden til starten på den første hændelse med ansigtsparese var 0,3 måneder (interval 0,1 til 12,1 måneder). Ansigtsparese var normalt reversibelt og førte til seponering af behandlingen hos 0,9 % (2/217). Pausering eller dosisændring blev rapporteret hos 3,7 % (8/217), og symptomatisk behandling, herunder kortikosteroider, blev rapporteret hos 5,1 % (11/217) af patienterne.

CK-stigning og rabdomyolyse

CK-stigning og rabdomyolyse blev indberettet ved brug af encorafenib i kombination med binimetinib hos patienter med melanom, se pkt. 4.8 i produktresuméet for binimetinib.

Nedsat nyrefunktion

Melanom

I den samlede Combo 450-population blev der rapporteret om let stigning i blodkreatinin, oftest asymptomatisk af grad 1, hos 6,2 % (17/274) af de patienter, der blev behandlet med Combo 450 mg. Forekomsten af stigninger af grad 3 eller 4 var 0,7 % (2/274). Hændelser med nyreinsufficiens,

herunder akut nyreskade og nedsat nyrefunktion, blev indberettet hos 3,3 % (9/274) af de patienter, der blev behandlet med encorafenib og binimetinib, med hændelser af grad 3 eller 4 hos 2,2 % (6/274) af patienterne. Nyreinsufficiens var som regel reversibel med pausering af behandlingen, rehydrering og andre almene understøttende tiltag.

Kolorektal cancer

Der blev rapporteret om øget kreatinin i blodet hos 2,8 % (6/216) af de patienter, der blev behandlet med encorafenib 300 mg i kombination med cetuximab. Alle hændelser var milde, undtagen én hændelse af grad 4. Hændelser med nyreinsufficiens var af grad 3 eller 4 og blev indberettet som akut nyreskade hos 1,9 % (4/216) af patienterne og nyresvigt hos 0,5 % (1/216) af patienterne.

Abnorme levertal

Melanom

De indberettede forekomster af abnorme levertal i den samlede Combo 450-population er angivet nedenfor:

- Forhøjede transaminaser: 15,7 % (43/274) samlet – grad 3-4: 5,5 % (15/274)
- Forhøjet GGT: 14,6 % (40/274) samlet - grad 3-4: 8,4 % (23/274)

I studiet CMEK162B2301-del 2, i Combo 300-armen, var forekomsten af abnorme levertal:

- Forhøjede transaminaser: 13,2 % (34/257) samlet – grad 3-4: 5,4 % (14/257)
- Forhøjet GGT: 14,0 % (36/257) samlet – grad 3-4: 4,7 % (12/257)

Kolorektal cancer

Forekomsten af øgede transaminaser hos de patienter, der blev behandlet med encorafenib 300 mg i kombination med cetuximab, var 8,8 % (19/216) af patienterne, heraf af grad 3 hos 1,4 % (3/216) af patienterne.

Gastrointestinale forstyrrelser

Melanom

Diarré blev observeret hos 38 % (104/274) af patienterne i den samlede Combo 450-population og var af grad 3-4 hos 3,3 % (9/274) af patienterne. Diarré førte til seponering af behandlingen hos 0,4 % af patienterne og til pausering eller dosisjustering hos 4,4 % af patienterne.

Obstipation forekom hos 24,1 % (66/274) af patienterne og var af grad 1 eller 2. Mavesmerter blev indberettet hos 27,4 % (75/274) af patienterne og var af grad 3 hos 2,6 % (7/274) af patienterne.

Kvalme forekom hos 41,6 % (114/274) med grad 3 eller 4 hos 2,6 % (7/274) af patienterne.

Opkastning forekom hos 28,1 % (77/274) af patienterne og blev indberettet som grad 3 eller 4 hos 2,2 % (6/274) af patienterne.

I studiet CMEK162B2301-del 2, i Combo 300-armen, blev der observeret kvalme hos 27,2 % (70/257) af patienterne med grad 3 hos 1,6 % (4/257) af patienterne. Opkastning forekom hos 15,2 % (39/257) af patienterne med grad 3 rapporteret hos 0,4 % (1/257) af patienterne. Diarré forekom hos 28,4 % (73/257) af patienterne med grad 3 rapporteret hos 1,6 % (4/257) af patienterne.

Kolorektal cancer

Hos de patienter, der blev behandlet med encorafenib 300 mg i kombination med cetuximab, blev der set diarré hos 38,4 % (83/216) af patienterne, som var af grad 3 hos 2,8 % (6/216) af patienterne. Diarré førte til seponering af behandlingen hos 0,5 % (1/216) af patienterne og til pausering eller dosisjustering hos 3,7 % (8/216) af patienterne.

Der blev rapporteret om mavesmerter hos 36,6 % (79/216) af patienterne, som var af grad 3 hos 5,1 % (11/216) af patienterne. Kvalme forekom hos 38,0 % (82/216) af patienterne med observation af grad 3 hos 0,5 % (1/216) af patienterne. Opkastning forekom hos 27,3 % (59/216) af patienterne med indberetning af grad 3 hos 1,4 % (3/216) af patienterne. Obstipation forekom hos 18,1 % (39/216) af patienterne og var af grad 1 eller 2.

Gastrointestinale forstyrrelser blev typisk håndteret med standardbehandling.

Anæmi

Melanom

I den samlede Combo 450-population blev der rapporteret om anæmi hos 19,7 % (54/274) af patienterne; 4,7 % (13/274) af patienterne havde hændelser af grad 3 eller 4. Ingen patienter fik seponeret behandlingen på grund af anæmi; hos 1,5 % (4/274) var det nødvendigt at pausere behandlingen eller ændre dosis.

I studiet CMEK162B2301-del 2, i Combo 300-armen, blev der observeret anæmi hos 9,7 % (25/257) af patienterne med grad 3-4 hos 2,7 % (7/257) af patienterne.

Hovedpine

Melanom

I den samlede Combo 450-population forekom der hovedpine hos 21,5 % (59/274) af patienterne, herunder grad 3 hos 1,5 % (4/274) af patienterne.

I studiet CMEK162B2301-del 2, i Combo 300-armen, blev der rapporteret hovedpine hos 12,1 % (31/257) af patienterne med grad 3 hos 0,4 % (1/257) af patienterne.

Kolorektal cancer

Hos de patienter, der blev behandlet med encorafenib 300 mg i kombination med cetuximab, forekom hovedpine hos 20,4 % (44/216) af patienterne og var af grad 1 eller 2.

Træthed

Melanom

I den samlede Combo 450-population forekom der træthed hos 43,8 % (120/274) af patienterne, herunder grad 3 hos 2,9 % (8/274) af patienterne.

I studiet CMEK162B2301-del 2, i Combo 300-armen, blev der observeret træthed hos 33,5 % (86/257) af patienterne med 1,6 % (4/257) grad 3-4-hændelser.

Kolorektal cancer

Hos de patienter, der blev behandlet med encorafenib 300 mg i kombination med cetuximab, blev træthed rapporteret hos 56,9 % (123/216) af patienterne, herunder af grad 3 hos 7,9 % (17/216) af patienterne.

Særlige populationer

Ældre

Melanom

Blandt de patienter, der blev behandlet med Combo 450 (n=274), var 194 patienter (70,8 %) < 65 år, 65 patienter (23,7 %) var 65-74 år, og 15 patienter (5,5 %) var > 75 år. Der blev ikke set nogen overordnede forskelle i sikkerheden eller virkningen mellem ældre patienter (≥ 65) og yngre patienter. Andelen af patienter, der oplevede uønskede hændelser (AE) og alvorlige uønskede hændelser (SAE) var ens hos patienter < 65 år og patienter ≥ 65 år. De mest almindelige AE'er rapporteret med en højere hyppighed hos patienter ≥ 65 år sammenlignet med patienter < 65 år omfattede diarré, kløe, GGT og forhøjet alkalisk fosfatase i blodet.

Kolorektal cancer

Blandt de patienter, der blev behandlet med encorafenib 300 mg i kombination med cetuximab (n=216), var der 134 patienter (62 %) < 65 år, 62 patienter (28,7 %) i alderen 65-74 år og 20 patienter (9,3 %) ≥ 75 år. De mest almindelige bivirkninger, der blev indberettet med en højere hyppighed hos patienter ≥ 65 år end hos patienter < 65 år, omfattede anæmi, asteni, nedsat appetit og dyspnø.

Både i populationen med melanomer og i populationen med kolorektal cancer var antallet af behandlede patienter i subgruppen ≥ 75 år så lavt, at det ikke var muligt at vurdere forskelle i forekomsten af bivirkninger sammenlignet med patienter < 75 år.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Ved encorafenib-doser mellem 600 og 800 mg én gang dagligt blev der observeret renal dysfunktion (hyperkreatinæmi af grad 3) hos 3 ud af 14 patienter. Den højeste dosis, der blev administreret, blev indtaget som følge af en doseringsfejl, hvor en patient tog encorafenib i en dosis på 600 mg to gange dagligt i 1 dag (total dosis 1200 mg). De bivirkninger, som denne patient indberettede, var hændelser af grad 1 i form af kvalme, opkastning og sløret syn, som alle aftog efterfølgende.

Håndtering

Der er ingen specifik behandling for overdosering.

Eftersom encorafenib har moderat binding til plasmaproteiner er hæmodialyse sandsynligvis ineffektiv til behandling af overdosering af encorafenib. Der er ingen kendt antidot mod encorafenib. I tilfælde af overdosering bør behandlingen med encorafenib afbrydes, og der bør iværksættes monitorering af nyrefunktionen og bivirkninger. Der bør gives symptomatisk og understøttende behandling efter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske stoffer, proteinkinasehæmmere, ATC-kode: L01EC03

Virkningsmekanisme

Encorafenib er en potent og højselektiv ATP-kompetitiv småmolekylær RAF-kinasehæmmer. Den koncentration af encorafenib, der giver 50 % hæmning (IC₅₀) af enzymerne BRAF V600E, BRAF og CRAF, er fastlagt til hhv. 0,35; 0,47 og 0,30 nM. Encorafenibs dissocieringshalveringstid var > 30 timer og resulterede i langvarig pERK-hæmning. Encorafenib hæmmer RAF/MEK/ERK-signalvejen i tumorceller, der udtrykker forskellige muterede former af BRAF-kinase (V600E, D og K). Encorafenib hæmmer specifikt cellevæksten ved melanomer med BRAF V600E, D og K-mutation *in vitro* og *in vivo* og cellevæksten ved kolorektal cancer med BRAF V600E-mutation. Encorafenib hæmmer ikke RAF/MEK/ERK-signalering i celler, der udtrykker vildtype-BRAF.

Kombination med binimetinib

Encorafenib og binimetinib (en MEK-hæmmer, se pkt. 5.1 i produktresuméet for binimetinib) hæmmer begge MAPK-signalvejen, hvilket resulterer i højere antitumoraktivitet.

Derudover forhindrede kombinationen af encorafenib og binimetinib fremkomst af resistens i xenografter af humane melanomer med BRAF V600-mutation *in vivo*.

Kombination med cetuximab

En af de identificerede hovedmekanismer bag resistens over for RAF-hæmmere ved CRC med BRAF-mutation er reaktivering af EGFR med omlodning af signaltransduktion via BRAF. Kombinationer med en BRAF-hæmmer, f.eks. encorafenib og midler, der er rettet mod EGFR, såsom cetuximab, har vist sig at forbedre antitumorvirkningen i non-kliniske modeller.

Klinisk virkning og sikkerhed

Inoperabelt eller metastatisk melanom med BRAF V600-mutation

Sikkerheden og virkningen af encorafenib i kombination med binimetinib blev vurderet i et randomiseret (1:1:1), aktivt kontrolleret fase III-multicenterforsøg med åben behandling af patienter med inoperabelt eller metastatisk melanom med BRAF V600 E eller K-mutation (studie CMEK162B2301), der blev påvist ved brug af en BRAF-analyse. Patienterne havde histologisk bekræftet kutant eller ukendt primært melanom, men patienter med melanomer i uvea eller slimhinder blev udelukket. Forudgående adjuverende behandling og én forudgående linje af immunterapi for inoperabel lokalt fremskreden eller metastatisk sygdom var tilladt. Forudgående behandling med BRAF-/MEK-hæmmere var ikke tilladt.

Studie CMEK162B2301, Del 1

I Del 1 blev patienterne i studiet randomiseret til behandling med encorafenib 450 mg oralt dagligt og binimetinib 45 mg oralt to gange dagligt (Combo 450, n=192), encorafenib 300 mg oralt dagligt (Enco 300, n=194) eller vemurafenib 960 mg oralt to gange dagligt (herefter benævnt Vem, n=191). Behandlingen blev givet indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Randomiseringen blev stratificeret efter AJCC-stadierne fra American Joint Committee on Cancer (IIIB, IIIC, IVM1a eller IVM1b vs. IVM1c) og ECOG-performancestatuserne fra Eastern Cooperative Oncology Group (0 vs. 1) og forudgående immunterapi for inoperabel eller metastatisk sygdom (ja vs. nej).

Det primære effektmål var progressionsfri overlevelse (PFS) med Combo 450 sammenlignet med vemurafenib og blev vurderet af en blindet, uafhængig komité (BIRC). Den investigatorvurderede PFS (investigatorvurdering) var en understøttende analyse. Et yderligere sekundært endepunkt omfattede PFS med Combo 450 sammenlignet med Enco 300. Andre sekundære effektsammenligninger af Combo 450 i forhold til enten vemurafenib eller Enco 300 omfattede samlet overlevelse (OS), objektiv responsrate (ORR), responsvarighed (DoR) og sygdomskontrolrate (DCR) i henhold til BIRC og investigatorvurdering.

Patienternes medianalder var 56 år (interval 20-89), 58 % var mænd, 90 % var kaukasiere, og 72 % af patienterne havde ECOG-performancestatus 0 ved baseline. De fleste patienter havde metastatisk sygdom (95 %) og var på stadie IVM1c (64 %); 27 % af patienterne havde forhøjet laktatdehydrogenase (LDH) i serum ved baseline, og 45 % af patienterne havde mindst 3 organer med tumorinvolvering ved baseline, og 3,5 % havde hjernemetastaser. 27 patienter (5 %) havde fået forudgående behandling med checkpoint-hæmmere (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 %)), herunder 22 patienter med metastaser (6 patienter i Combo 450-armen; 5 patienter i vemurafenib-armen; 11 patienter i Enco 300-armen) og 5 patienter, som fik adjuverende behandling, (2 patienter i Combo 450-armen; 2 patienter i vemurafenib-armen; 1 patient i Enco 300-armen).

Medianvarigheden af eksponering var 11,7 måneder hos de patienter, der blev behandlet med Combo 450, 7,1 måneder hos de patienter, der blev behandlet med Enco 300, og 6,2 måneder hos de patienter, der blev behandlet med vemurafenib. Medianværdien af den relative dosisintensitet (RDI) for Combo 450 var 100 % for encorafenib og 99,6 % for binimetinib; median-RDI var 86,2 % for Enco 300 og 94,5 % for vemurafenib.

I Del 1 af Studie CMEK162B2301 blev der påvist en statistisk signifikant forbedring i PFS hos de patienter, der blev behandlet med Combo 450, i forhold til de patienter, der blev behandlet med vemurafenib. Tabel 6 og figur 1 opsummerer PFS og andre effektresultater baseret på en central datagennemgang udført af en blindet uafhængig radiologikomité.

Effektresultaterne baseret på investigatorvurderingen var i overensstemmelse med den uafhængige centrale vurdering. I ustratificerede undergruppeanalyser blev der påvist punktestimer til Combo 450's fordel, herunder LDH ved baseline, ECOG-performancestatus og AJCC-stadie.

Tabel 6: Studie CMEK162B2301, Del 1: Resultater vedrørende progressionsfri overlevelse og bekræftet samlet respons (uafhængig central gennemgang)

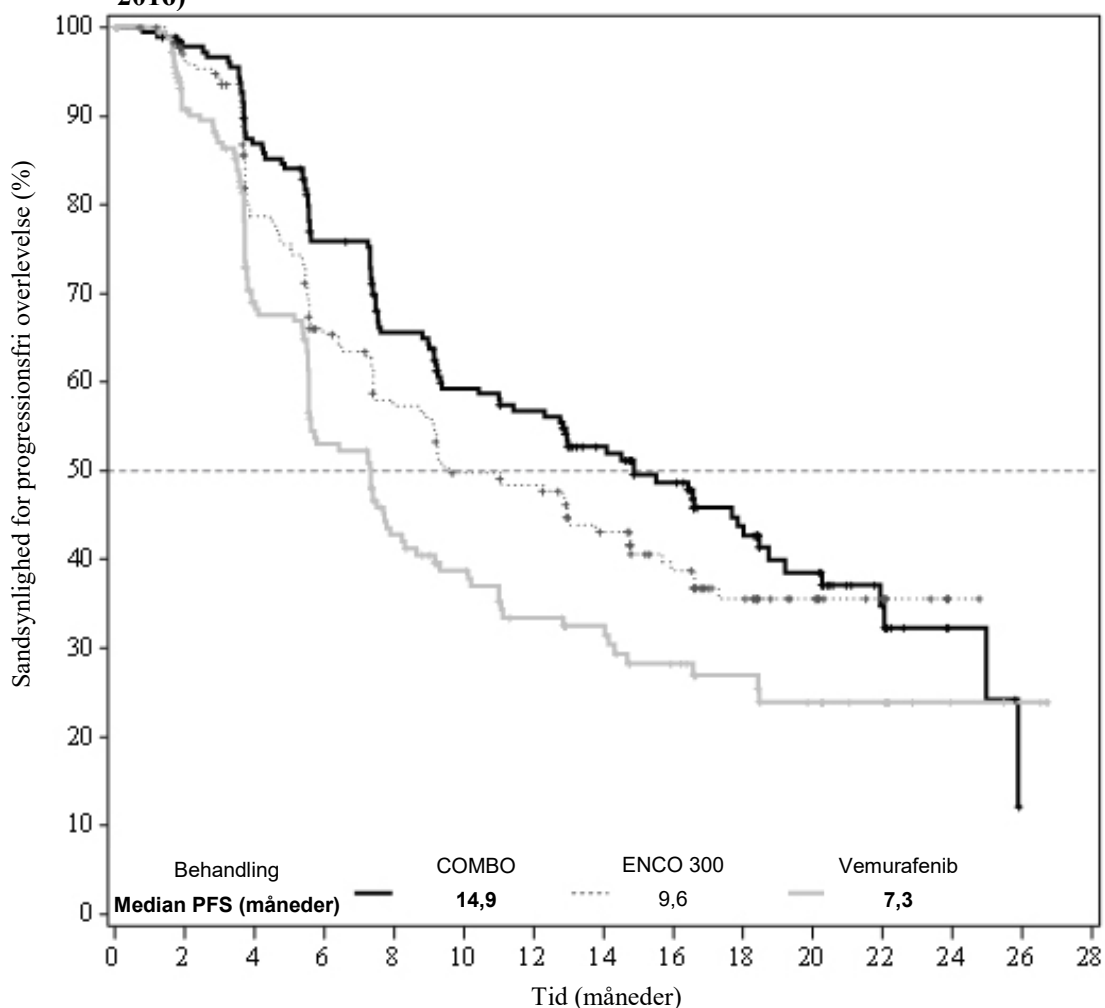
	Encorafenib + binimetinib N = 192 (Combo 450)	Encorafenib N = 194 (Enco 300)	Vemurafenib N = 191 (Vem)
Skæringsdato: 19. maj 2016			
PFS (primær analyse)			
Antal hændelser (progressiv sygdom (PD)) (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Median, måneder (95 % CI)	14,9 (11,0; 18,5)	9,6 (7,5; 14,8)	7,3 (5,6; 8,2)
HR ^a (95 % CI) (vs. Vem) p-værdi (stratificeret log-rank) ^b	0,54 (0,41; 0,71) <0,001		
HR ^a (95 % CI) (vs. Vem) Nominel p-værdi		0,68 (0,52; 0,90) 0,007	
HR ^a (95% CI) (vs. Enco 300) p-værdi (stratificeret log-rank) ^b	0,75 (0,56; 1,00) 0,051		
Bekræftet samlet respons			
Samlet responsrate, 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)
Responsvarighed			
Median, måneder (95 % CI)	16,6 (12,2; 20,4)	14,9 (11,1; NE)	12,3 (6,9; 16,9)
Opdateret analyse, skæringsdato: 7. november 2017			
PFS			
Antal hændelser (progressiv sygdom) (%)	113 (58,9)	112 (57,7)	118 (61,8)
Median, måneder (95 % CI)	14,9 (11,0; 20,2)	9,6 (7,4; 14,8)	7,3 (5,6; 7,9)
HR ^a (95 % CI) (vs Vem) Nominel p-værdi	0,51 (0,39; 0,67) < 0,001		
HR ^a (95 % CI) (vs Vem) Nominel p-værdi		0,68 (0,52; 0,88) 0,0038	
HR ^a (95 % CI) (vs Enco 300) Nominel p-værdi	0,77 (0,59; 1,00) 0,0498		

CI = konfidensinterval; CR = komplet respons; DCR = sygdomskontrolrate (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD; Non-CR/Non-PD gælder kun patienter uden en target-læsion, som ikke opnåede CR eller havde PD); HR = hazard ratio; NE = ikke-estimerbar; PFS = progressionsfri overlevelse; PR = delvist respons; SD = stabil sygdom. Vem = vemurafenib.

^a Hazard ratio baseret på Cox' stratificerede proportionelle risikomodel

^b P-værdi ved log-rank-test (to-sidet)

Figur 1 Studie CMEK162B2301, Del 1: Kaplan-Meier-kurve over progressionsfri overlevelse i henhold til uafhængig central gennemgang (skæringsdato: 19. maj 2016)



Risikopatienter

COMBO 450	192	171	151	128	107	92	87	70	57	41	28	14	4	0
ENCO 300	194	182	125	99	84	71	68	55	41	28	17	10	1	0
Vemurafenib	191	149	101	75	56	45	36	32	23	18	13	10	4	3

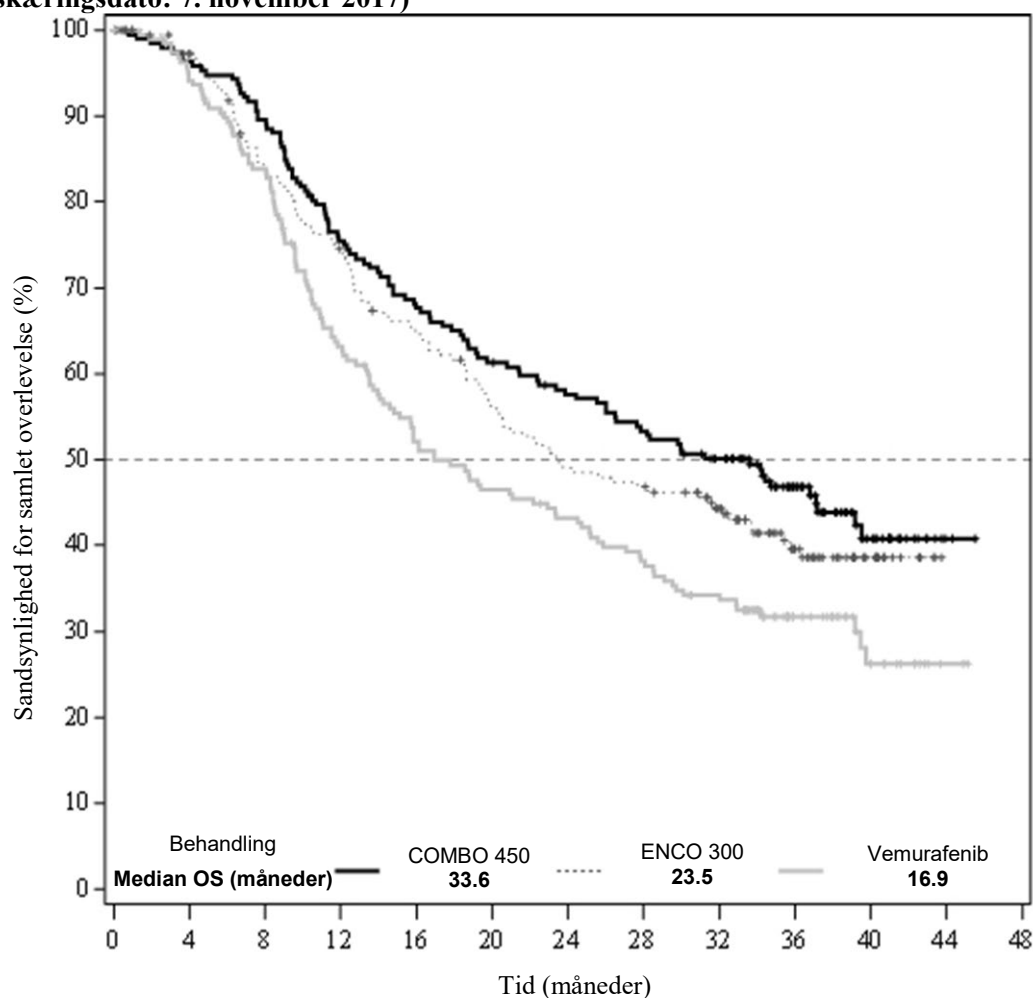
En interim OS-analyse af Studie CMEK162B2301 Del 1, (skæringsdato 7. november 2017) viste en statistisk signifikant forbedring i OS for Combo 450 sammenlignet med vemurafenib (se tabel 7 og figur 2).

En ensartet andel af patienterne i hver behandlingsarm fik efterfølgende behandling med checkpoint-hæmmere, primært pembrolizumab, nivolumab og ipilimumab (34,4 % i Combo 450-armen, 36,1 % i encorafenib-armen, 39,8 % i vemurafenib-armen).

Tabel 7: Studie CMEK162B2301, Del 1: Interimresultater for samlet overlevelse (skæringsdato: 7. november 2017)

	Encorafenib + binimetinib N=192 (Combo 450)	Encorafenib N=194 (Enco 300)	Vemurafenib N=191 (Vem)
OS			
Antal hændelser (%)	105 (54,7)	106 (54,6)	127 (66,5)
Median, måneder (95 % CI)	33,6 (24,4, 39,2)	23,5 (19,6, 33,6)	16,9 (14,0, 24,5)
Overlevelse efter 12 måneder (95 % CI)	75,5 % (68,8, 81,0)	74,6 % (67,6, 80,3)	63,1 % (55,7, 69,6)
Overlevelse efter 24 måneder (95 % CI)	57,6 % (50,3, 64,3)	49,1 % (41,5, 56,2)	43,2 % (35,9, 50,2)
HR (95 % CI) (vs. Vem) p-værdi (stratificeret log-rank)	0,61 (0,47, 0,79) <0,0001		
HR (95% CI) (vs. Enco 300) p-værdi (stratificeret log-rank)	0,81 (0,61,1,06) 0,061		

Figur 2 Studie CMEK162B2301, Del 1: Kaplan-Meier plot af foreløbig samlet overlevelse (skæringsdato: 7. november 2017)



Risikopatienter	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48
COMBO 450	192	185	172	144	129	117	108	100	89	57	23	2	0
ENCO 300	194	178	151	133	115	98	86	82	67	40	16	0	0
Vemurafenib	191	176	155	115	94	84	77	68	59	30	14	2	0

Livskvalitet (QoL) (skæringsdato: 19. maj 2016)

Patientrapporterede oplysninger (PRO) vedrørende helbredsrelateret livskvalitet, funktionsstatus, melanomsymptomer og behandlingsrelaterede bivirkninger blev indsamlet ved hjælp af FACT-M (Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma), EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer's core quality of life questionnaire) og EQ-5D-5L (EuroQoL-5 Dimension-5 Level examination). En definitiv 10 % forværring i FACT-M og EORTC QLQ-C30 blev signifikant udskudt hos de patienter, der blev behandlet med Combo 450, i forhold til andre behandlinger. Mediantiden til definitiv 10 % forværring i FACT-M-scoren blev ikke nået i Combo 450-armen og var 22,1 måneder (95 % CI 15,2; NE) i vemurafenib-armen med en HR for forskellen på 0,46 (95 % CI 0,29; 0,72). En analyse af tiden til definitiv 10 % forværring i EORTC QLQ-C30-scoren viste lignende resultater.

De patienter, der fik Combo 450, rapporterede ingen ændring eller en let forbedring i den gennemsnitlige ændring i forhold til baseline i EQ-5D-5L-indeksscoren ved alle besøg, hvorimod de patienter, der fik vemurafenib eller encorafenib, rapporterede om forværring ved alle besøg (med statistisk signifikante forskelle). En evaluering af ændringer i scoren over tid viste samme tendens for EORTC QLQ-C30 og ved alle besøg for FACT-M.

Studie CMEK162B2301, Del 2:

Del 2 af Studie CMEK162B2301 var designet med henblik på at vurdere binimetinibs bidrag i kombinationen af encorafenib og binimetinib.

PFS for encorafenib 300 mg oralt 1 gang dagligt taget i kombination med binimetinib 45 mg oralt 2 gange dagligt (herefter benævnt Combo 300, n = 258) blev sammenlignet med PFS for Enco 300 (n = 280, herunder 194 patienter fra Del 1 og 86 patienter fra Del 2). Rekruttering til Del 2 startede, efter at alle Del 1-patienter var blevet randomiseret.

Præliminære data for Del 2, ved skæringsdatoen 9. november 2016, viste binimetinibs bidrag med en forbedret estimat for median PFS på 12,9 måneder (95 % CI: 10,1, 14,0) for Combo 300 sammenlignet med 9,2 måneder (95 % CI: 7,4, 11,0) med Enco 300 (del 1 og 2) ifølge uafhængig central vurdering (BIRC). Tilsvarende resultater blev observeret ifølge Investigatorvurderingen.

Den bekræftede ORR ifølge BIRC var 65,9 % (95 % CI: 59,8, 71,7) for Combo 300 og 50,4 % (95 % CI: 44,3, 56,4) for Enco 300 (del 1 og 2). Median DOR for bekræftet respons ifølge BIRC var 12,7 måneder [95 % CI: 9,3, 15,1] for Combo 300 og 12,9 måneder [95 % CI: 8,9, 15,5] for Enco 300. Den mediane behandlingsvarighed var længere for Combo 300 vs. Enco 300, 52,1 uger vs. 31,5 uger.

Kardiel elektrofysiologi

I sikkerhedsanalysen af de samlede studier var forekomsten af ny QTcF-forlængelse >500 ms 0,7 % (2/268) i gruppen, der fik encorafenib 450 mg plus binimetinib, og 2,5 % (5/203) i gruppen, der fik encorafenib som monoterapi. Der blev set QTcF-forlængelse > 60 ms i forhold til værdien inden behandling hos 4,9 % (13/268) af patienterne i gruppen, der fik encorafenib plus binimetinib, og hos 3,4 % (7/204) i gruppen, der fik encorafenib som monoterapi (se pkt. 4.2 og 4.4).

Metastatisk kolorektal cancer med BRAF V600E-mutation – Studie ARRAY-818-302

Encorafenib i kombination med cetuximab blev vurderet i et randomiseret, aktivt kontrolleret, ublindt multicenterforsøg (ARRAY 818-302 BEACON CRC). Egnede patienter skulle have metastatisk kolorektal cancer med BRAF V600E-mutation, som var progredieret efter 1 eller 2 forudgående behandlinger. Inkluderede patienter kunne få cetuximab i henhold til lokalt godkendt produktinformation med hensyn til tumor-RAS-status. Forudgående brug af RAF-hæmmere, MEK-hæmmere eller EGFR-hæmmere var ikke tilladt. Randomiseringen blev stratificeret efter ECOG-performancestatus, tidligere brug af irinotecan og cetuximab-kilde.

I alt 665 patienter blev randomiseret (1:1:1) til behandling med encorafenib 300 mg oralt dagligt i kombination med cetuximab doseret i henhold til tilhørende godkendt produktresumé (n=220) eller behandling med encorafenib 300 mg oralt dagligt i kombination med binimetinib 45 mg oralt to gange dagligt og cetuximab doseret i henhold til tilhørende godkendt produktresumé (n=224) eller kontrolbehandling (irinotecan med cetuximab eller irinotecan/5-fluorouracil/folinsyre (FOLFIRI) med cetuximab, n=221). Behandlingen blev givet indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

De primære effektmål var samlet overlevelse (OS) og samlet responsrate (ORR) og blev vurderet af en blindet uafhængig central komité (BIRC) ved sammenligning af encorafenib 300 mg i kombination med cetuximab i forhold til kontrolbehandlingen. Øvrige effektmål er opsummeret i tabel 8 nedenfor.

Patienternes medianalder var 61 år (interval 26-91), 47 % var mænd, og 83 % var hvide. 51 % af patienterne havde en ECOG-performancestatus på 0 ved baseline, og 51 % fik forudgående irinotecan. 46,8 % af patienterne havde mindst 3 organer med tumorinvolvering ved baseline. Medianvarigheden af eksponering var 3,2-måneder hos de patienter, der blev behandlet med encorafenib 300 mg i kombination med cetuximab, og 1,4 måneder hos de patienter, der blev behandlet med irinotecan/cetuximab eller FOLFIRI/cetuximab (kontrolarm). Hos de patienter, der blev behandlet med kombinationen af encorafenib 300 mg og cetuximab, var medianværdien af den relative dosisintensitet (RDI) 98 % for encorafenib og 93,5 % for cetuximab. I kontrolarmen var median-RDI 85,4 % for cetuximab og 75,7 % for irinotecan, og i undergruppen af patienter, der fik folinsyre og 5-FU, var median-RDI henholdsvis 75,2 % og 75 %.

Der blev påvist en statistisk signifikant forbedring af OS, ORR og PFS med encorafenib 300 mg i kombination med cetuximab sammenlignet med kontrolbehandlingen. Effektrésultatene er opsummeret i tabel 8 og figur 3 og 4.

Effektrésultatene baseret på investigatorvurderingen var i overensstemmelse med den uafhængige centrale vurdering.

Tabel 8: Studie ARRAY-818-302: Effektrésultater

	Encorafenib med cetuximab	Irinotecan med cetuximab eller FOLFIRI med cetuximab (kontrolbehandling)
Skæringsdato: 11. februar 2019 (primær analyse)		
OS		
Antal patienter ^a	220	221
Antal hændelser (%)	93 (42,3)	114 (51,6)
Median, måneder (95 % CI)	8,4 (7,5-11,0)	5,4 (4,8; 6,6)
HR (95 % CI) ^{b,c} (vs. kontrolbehandling)	0,60 (0,41-0,88)	
p-værdi ^{b,c}	0,0002	
Medianvarighed af opfølgning, måneder (95 % CI)	7,6 (6,4; 9,20)	7,2 (6,1; 8,1)
ORR (iht. 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-værdi ^{b,d,g}	< 0,0001	
CR, n (%)	6 (5,3)	0
PR, n (%)	17 (15,0)	2 (1,9)
SD, n (%)	57 (50,4)	26 (24,3)
DCR, n (%) (95 % CI) ^f	84 (74,3) (65,3; 82,1)	33 (30,8) (22,3; 40,5)

PFS (iht. BIRC)		
Antal patienter ^a	220	221
Antal hændelser (%)	133 (60,5)	128 (57,9)
Median PFS, måneder (95 % CI)	4,2 (3,7; 5,4)	1,5 (1,5; 1,7)
HR (95 % CI) ^{b,c} P-værdi ^{b,d}	0,40 (0,30; 0,55) < 0,0001	
Opdateret analyse, skæringsdato: 15. august 2019		
OS		
Antal patienter ^a	220	221
Antal hændelser (%)	128 (58,2)	157 (71,0)
Median, måneder (95 % CI)	9,3 (8,0; 11,3)	5,9 (5,1; 7,1)
HR (95 % CI) ^b (vs. kontrolbehandling) p-værdi ^{b,d,h}	0,61 (0,48; 0,77) < 0,0001	
Medianvarighed af opfølgning, måneder (95 % CI)	12,3 (11,1; 14,1)	12,9 (10,9; 14,6)
ORR (iht. BIRC)		
Antal patienter ^a	220	221
ORR n (%) (95 % CI) ^e	43 (19,5) (14,5; 25,4)	4 (1,8) (0,5; 4,6)
P-værdi ^{b,d,g,h}	< 0,0001	
CR, n (%)	7 (3,2)	0
PR, n (%)	36 (16,4)	4 (1,8)
SD, n (%)	117 (53,2)	59 (26,7)
DCR, n (%) (95 % CI) ^f	167 (75,9) (69,7; 81,4)	69 (31,2) (25,2; 37,8)
PFS (iht. BIRC)		
Antal patienter ^a	220	221
Antal hændelser (%)	167 (75,9)	147 (66,5)
Median PFS, måneder (95 % CI)	4,3 (4,1, 5,5)	1,5 (1,5, 1,9)
HR (95 % CI) ^b P-værdi ^{b,d,h}	0,44 (0,35; 0,55) < 0,0001	

CI = Konfidensinterval; CR = Komplet respons; HR = Hazard ratio; ORR = Samlet responsrate; OS = Samlet overlevelse; PR = Delvist respons; SD = Stabil sygdom, DCR: Sygdomskontrolrate (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD; Non-CR/Non-PD gælder kun patienter med en ikke-målbar sygdom, som ikke opnåede CR eller havde PD).

^a Randomiseret fase 3, komplet analysesæt

^b Stratificeret efter ECOG PS, cetuximab-kilde og forudgående brug af irinotecan ved randomisering

^c Gentaget CI udledt ved brug af Lan DeMets O'Brien-Flemings grænser i forbindelse med den observerede informationsfraktion ved interimanalysen

^d 1-sidet

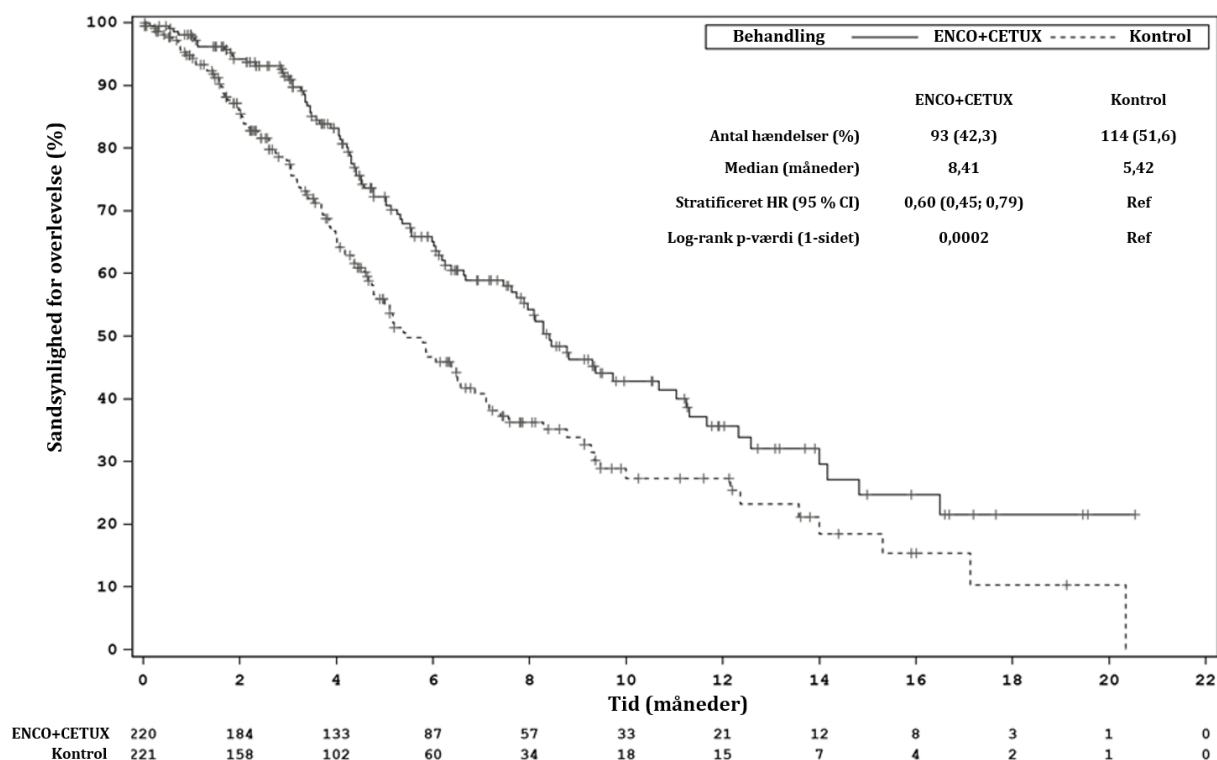
^e Blandt de første 331 randomiserede patienter

^f Clopper-Pearsons metode

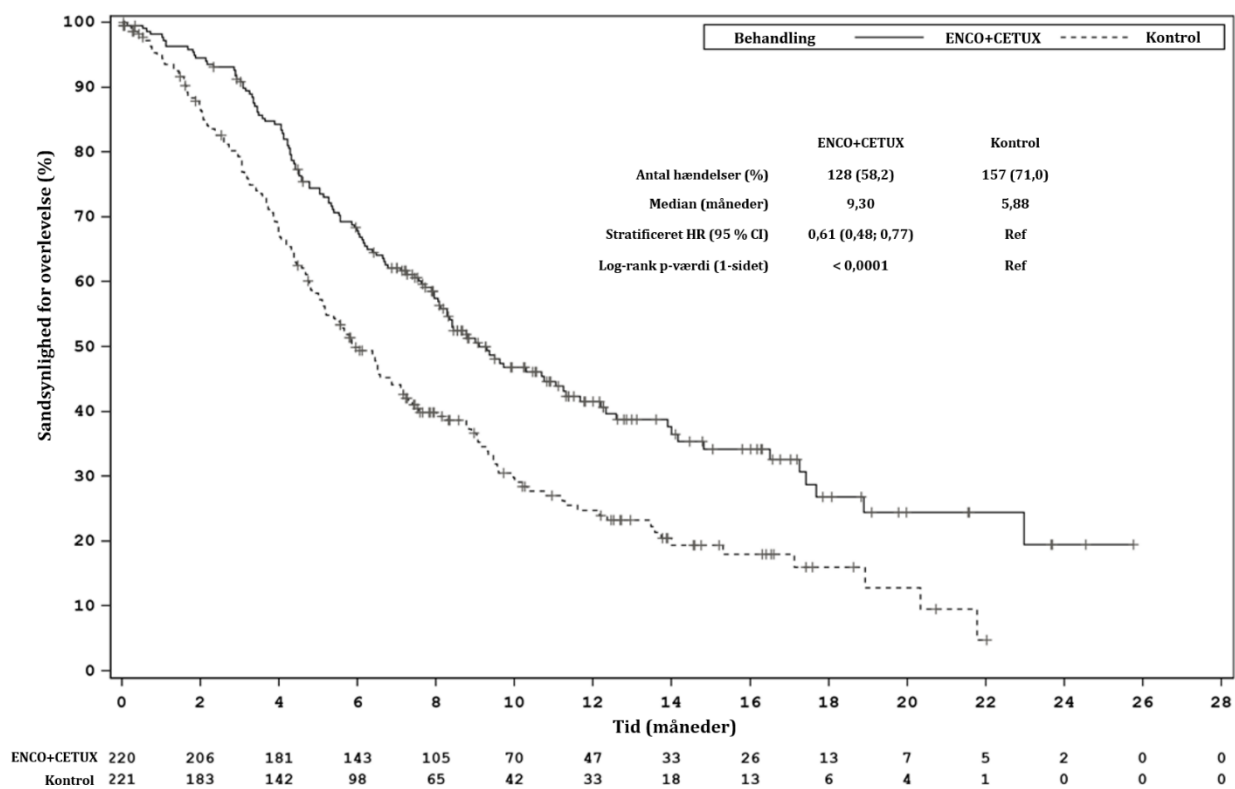
^g Cochran Mantel-Haenszel-test

^h Nominel p-værdi

Figur 3: Studie ARRAY-818-302: Kaplan-Meier-kurve over samlet overlevelse (skæringsdato: 11. februar 2019)



Figur 4: Studie ARRAY-818-302: Kaplan-Meier-kurve over samlet overlevelse (skæringsdato: 15. august 2019)



Kardiel elektrofysiologi

I sikkerhedsanalysen af sikkerhedssættet i fase 3 (ARRAY-818-302) ved indikationen kolorektal cancer var forekomsten af ny QTcF-forlængelse > 500 ms 3,2 % (7/216), og der blev set QTcF-forlængelse >60 ms sammenlignet med værdierne før behandling hos 8,8 % (19/216) af patienterne i armen, der fik encorafenib + cetuximab (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med encorafenib i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med melanom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med encorafenib i alle undergrupper af den pædiatriske population med kolorektalt karcinom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Encorafenibs farmakokinetik er blevet undersøgt hos raske forsøgsdeltagere og hos patienter med solide tumorer, herunder fremskredent og inoperabelt eller metastatisk kutant melanom med BRAF-V600E eller K-mutation, og hos voksne patienter med metastatisk kolorektal cancer med en BRAF V600-mutation. Farmakokinetikken af encorafenib har vist sig at være stort set dosislineær efter enkelte og gentagne doser. Efter gentagen dosering én gang dagligt blev steady state nået i løbet af 15 dage. Akkumulationsratioen på cirka 0,5 skyldes sandsynligvis auto-induktion af CYP3A4. Intervallet for interindividuel AUC-variabilitet (CV %) er 12,3 % til 68,9 %.

Absorption

Efter oral administration absorberes encorafenib hurtigt med en median T_{max} på 1,5 til 2 timer. Efter en enkelt oral dosis af 100 mg [^{14}C]-encorafenib hos raske forsøgsdeltagere blev mindst 86 % af encorafenib-dosen absorberet. Administration af en enkelt dosis af 100 mg encorafenib sammen med et måltid med et højt fedt- og kalorieindhold reducerede C_{max} med 36 %, hvorimod AUC forblev uændret. Et interaktionsstudie hos raske forsøgsdeltagere viste, at tilstedeværelse af et pH-ændrende stof (rabeprazol) ikke påvirkede eksponeringsgraden.

Fordeling

Encorafenibs bindingsgrad til humane plasmaproteiner *in vitro* er moderat (86,1 %). Efter en enkelt oral dosis af 100 mg [^{14}C]-encorafenib hos raske forsøgsdeltagere er den gennemsnitlige (SD) blodplasmakoncentrationsratio 0,58 (0,02), og encorafenibs gennemsnitlige (CV %) tilsyneladende distributionsvolumen (V_z/F) er 226 l (32,7 %).

Biotransformation

Efter en enkelt oral dosis af 100 mg [^{14}C]-encorafenib hos raske forsøgsdeltagere var metabolisme den vigtigste clearancevej for encorafenib (cirka 88 % af den genfundne radioaktive dosis). Den primære biotransformationsreaktion for encorafenib var N-dealkylering. Andre vigtige metaboliseringsveje omfattede hydroxylering, carbamathydrolyse, indirekte glukuronidering og dannelse af glucosekonjugat.

Elimination

Efter en enkelt oral dosis af 100 mg [^{14}C]-encorafenib hos raske forsøgsdeltagere blev radioaktiviteten elimineret ligeligt via fæces og urin (gennemsnitligt 47,2 %). I urinen blev 1,8 % af radioaktiviteten udskilt som encorafenib. Den gennemsnitlige (CV %) tilsyneladende clearance (CL/F) af encorafenib

var 27,9 l/t (9,15 %). Medianværdien (interval) for encorafenibs terminale halveringstid ($T_{1/2}$) var 6,32 t (3,74 til 8,09 t).

Interaktion med andre lægemidler

Der er ikke påvist nogen lægemiddelinteraktion mellem encorafenib og cetuximab.

CYP-enzymers indvirkning på encorafenib

Encorafenib metaboliseres via CYP3A4, CYP2C19 og CYP2D6. *In vitro* estimeredes CYP3A4 at være det vigtigste enzym for den totale oxidative clearance af encorafenib i humane levermikrosomer (~83,3 %), efterfulgt af CYP2C19 og CYP2D6 (henholdsvis ~16,0 % og 0,71 %).

Encorafenibs indvirkning på CYP-substrater

In vitro-undersøgelser viser, at encorafenib er en relativt potent reversibel hæmmer af UGT1A1, CYP2B6, CYP2C9 og CYP3A4/5 og en tidsafhængig hæmmer af CYP3A4. Encorafenib inducerede CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 og CYP3A4 i humane primære hepatocytter. Simuleringer med 450 mg encorafenib administreret sammen med probesubstrater for CYP2B6, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6 på dag 1 og dag 15 tydede alle på, at der ikke bør forventes klinisk relevante interaktioner. Ved samtidig administration af CYP3A4 og UGT1A1-substrater, som gennemgår tarmekstraktion, forventes der en mindre til moderat interaktion. Binimetinib er et UGT1A1-substrat, men det gennemgår ikke tarmekstraktion, og der forventes derfor ingen interaktioner med encorafenib. Derudover er der ikke set forskelle i eksponeringen ved klinisk samtidig administration af binimetinib og encorafenib.

Transportørers indvirkning på encorafenib

Encorafenib er et substrat for P-glykoprotein (P-gp). Hæmning af P-gp vil sandsynligvis ikke resultere i kliniske betydelige fald i encorafenib-koncentrationen, eftersom encorafenib udviser høj intrinsisk permeabilitet. Flere forskellige optagelsestransportørfamilier (OCT1, OATP1B1, OATP1B3 og OATPB1) er blevet undersøgt *in vitro* ved brug af relevante transportørhæmmere. Dataene tyder på, at leveroptagelsestransportørerne ikke er involveret i fordelingen af encorafenib til primære humane hepatocytter.

Encorafenibs indvirkning på transportører

Gentagen administration af encorafenib 450 mg én gang dagligt og binimetinib 45 mg to gange dagligt sammen med en enkelt dosis rosuvastatin (et OATP1B1-, OATP1B3- og BCRP-substrat) øgede rosuvastatins C_{max} 2,7 gange og AUC 1,6 gange, hvilket tyder på let hæmning af OATP1B1-, OATP1B3- og/eller BCRP-transportører.

Encorafenib hæmmede levertransportøren OCT1 *in vitro*, men i klinisk praksis vil det sandsynligvis ikke være en effektiv hæmmer. Baseret på *in vitro*-studier kan encorafenib potentielt hæmme nyretransportørerne OCT2, OAT1, OAT3 ved kliniske koncentrationer. Derudover kan encorafenib hæmme P-gp i tarmen ved de forventede kliniske koncentrationer.

Særlige populationer

Alder

En populationsfarmakokinetisk analyse viste, at alder er et signifikant kovariat for encorafenibs distributionsvolumen, men med høj variabilitet. Med udgangspunkt i det lille omfang og den høje variabilitet af disse forandringer, vil de sandsynligvis ikke være af klinisk betydning, og det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre patienter.

Køn

En populationsfarmakokinetisk analyse viste, at køn ikke er et betydeligt modelkovariat for clearance eller distributionsvolumen. Der forventes derfor ingen betydelige ændringer i eksponeringen for encorafenib på baggrund af køn.

Legemsvægt

En populationsfarmakokinetisk analyse viste, at legemsvægt er et betydeligt modelkovariat for clearance og distributionsvolumen. Med udgangspunkt i det lille omfang af ændringen i clearance og den høje variabilitet i det beregnede distributionsvolumen i modellen er det imidlertid usandsynligt, at vægt har en klinisk relevant indvirkning på eksponeringen for encorafenib.

Race

Der er ingen klinisk relevant forskelle i farmakokinetikken af encorafenib hos asiater i forhold til ikke-asiater. Der er utilstrækkelige data til at evaluere potentielle forskelle i eksponeringen for encorafenib hos andre racer eller etniciteter.

Nedsat leverfunktion

Resultater fra et dedikeret klinisk studie viser, at den totale eksponering for encorafenib er 25 % højere hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A) end hos patienter med normal leverfunktion. Dette udmønter sig i en stigning på 55 % i eksponeringen for ubundet encorafenib. Encorafenibs farmakokinetik er ikke blevet undersøgt klinisk hos patienter med moderat (Child-Pugh klasse B) eller svært (Child-Pugh klasse C) nedsat leverfunktion. Eftersom encorafenib primært metaboliseres og elimineres via leveren, kan eksponeringen for encorafenib, baseret på PBPK-modellering være højere hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion end hos patienter med let nedsat leverfunktion. Der kan ikke gives anbefalinger vedrørende dosering til patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Encorafenib gennemgår minimal renal elimination. Der er ikke udført nogen formelle kliniske studier for at vurdere indvirkningen af nedsat nyrefunktion på encorafenibs farmakokinetik.

I en populationsfarmakokinetisk analyse blev der ikke set nogen tydelige tendens i CL/F for encorafenib hos patienter med let (eGFR 60 til 90 ml/min/1,73 m²) eller moderat (eGFR 30 til 59 ml/min/1,73 m²) nedsat nyrefunktion i forhold til patienter med normal nyrefunktion (eGFR ≥90 ml/min/1,73 m²). Der blev beregnet en lille stigning i CL/F (≤ 5 %) hos patienter med let og moderat nedsat nyrefunktion, som sandsynligvis er uden klinisk relevans. Encorafenibs farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I toksicitetsstudier hos rotter af 4 og 13 ugers varighed blev der set kliniske tegn, reduceret kropsvægt, reduceret epididymis- og prostatavægt samt mikroskopifund i testikler, epididymis, mave og hud. Der blev set delvis reversibilitet af disse fund efter en 4-ugers rekonvalescensperiode. Derudover blev der set reversible kliniske patologiske forandringer ved doser ≥ 100 mg/kg/d i det 13-ugers toksicitetsstudie hos rotter. Der kunne ikke fastslås en NOAEL ved det 4-ugers forsøg. Den fastslåede NOAEL i det 13 ugers forsøg var mere end 10 gange behandlingseksponeringen for mennesker.

I toksicitetsstudier hos aber af 4 og 13 ugers varighed blev der set enkeltstående/sporadiske episoder med emese og diarré samt oftalmiske læsioner ved behandlingseksponeringer, der var lidt højere end hos mennesker. De oftalmiske læsioner var delvist reversible og bestod af retinaseparation eller -løsning mellem de ydre stave og taplag og retinalt pigmentepitel i den gule plet i fovea. Dette fund var ensartet med det, der er beskrevet hos mennesker som central serøs-lignende korioretinopati eller central serøs retinopati.

Encorafenib var ikke genotoksisk.

Der er ikke udført fertilitetsstudier med encorafenib. I et toksikologistudie hos rotter af 13 ugers varighed resulterede behandling med encorafenib 6 mg/kg/dag (dosisniveau, der er cirka 5 gange højere end eksponeringen hos mennesker med den terapeutiske dosis) i reduceret testikel- og epididymisvægt med tubulær degeneration og oligospermi. I studiet af 13 ugers varighed blev der set delvis reversibilitet ved det højeste dosisniveau (60 mg/kg/dag).

Et studie af den embryoføtale udvikling hos rotter viste, at encorafenib forårsagede føtal toksicitet med lavere fostervægt og forsinket skeletal udvikling.

Et studie af den embryoføtale udvikling hos kaniner viste, at encorafenib forårsagede føtal toksicitet med lavere fostervægt og forbigående forandringer i den skeletale udvikling. Der blev set dilatation af aortabuen hos nogle fostre.

Encorafenib var fototoksisk i en 3T3 *Neutral Red Uptake* (NRU)-analyse udført *in vitro*. Encorafenib var ikke sensibilisator i en sensibiliseringsanalyse udført hos mus *in vivo*. Samlet set tyder disse data på, at encorafenib er forbundet med en risiko for fototoksisk potentiale og minimal risiko for sensibilisering ved brug af terapeutiske doser hos patienter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Kapselindhold

Copovidon (E1208)
Poloxamer 188
Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460i)
Succinsyre (E363)
Crospovidon (E1202)
Silica, kolloid vandfri (E551)
Magnesiumstearat (E470b)

Kapselskal

Gelatine (E441)
Titandioxid (E171)
Jernoxid, rød (E172)
Jernoxid, gul (E172)
Jernoxid, sort (E172)

Trykfarve

Shellak (E904)
Jernoxid, sort (E172)
Propylenglycol (E1520)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.
Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Braftovi 50 mg kapsel, hård

Hver pakning indeholder enten 28 x 1 eller 112 x 1 hårde kapsler i perforerede enkeltdosisblister af polyamid/aluminium/PVC/aluminium/PET/papir.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Braftovi 75 mg kapsel, hård

Hver pakning indeholder enten 42 x 1 eller 168 x 1 hårde kapsler i perforerede enkeltdosisblister af polyamid/aluminium/PVC/aluminium/PET/papir.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Braftovi 50 mg kapsler, hårde

EU/1/18/1314/001 28 x 1 hårde kapsler

EU/1/18/1314/003 112 x 1 hårde kapsler

Braftovi 75 mg kapsler, hårde

EU/1/18/1314/002 42 x 1 hårde kapsler

EU/1/18/1314/004 168 x 1 hårde kapsler

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. september 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Pierre Fabre Médicament Production
Aquitaine Pharm International 1
Avenue du Béarn
64320 Idron
Frankrig

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Braftovi 50 mg kapsler, hårde
encorafenib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 50 mg encorafenib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 x 1 hårde kapsler
112 x 1 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.
Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1314/001 28 x 1 hårde kapsler
EU/1/18/1314/003 112 x 1 hårde kapsler

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

braftovi 50 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Braftovi 50 mg kapsler
encorafenib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pierre Fabre Médicament

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Braftovi 75 mg kapsler, hårde
encorafenib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder 75 mg encorafenib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

42 x 1 hårde kapsler
168 x 1 hårde kapsler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.
Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1314/002 42 x 1 hårde kapsler
EU/1/18/1314/004 168 x 1 hårde kapsler

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

braftovi 75 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Braftovi 75 mg kapsler
encorafenib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pierre Fabre Médicament

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Braftovi 50 mg kapsler, hårde

Braftovi 75 mg kapsler, hårde

encorafenib

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Braftovi
3. Sådan skal du tage Braftovi
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Braftovi er et lægemiddel mod kræft, som indeholder det aktive stof encorafenib. Forandringer (mutationer) i BRAF-genet kan producere proteiner, der får kræften til at vokse. Braftovi er rettet mod proteiner, der er lavet fra dette ændrede BRAF-gen.

Det anvendes i kombination med et andet lægemiddel, der indeholder binimetinib, til at behandle en form for hudkræft hos voksne patienter, der kaldes melanom, når det har

- en bestemt forandring (mutation) i et gen, der er ansvarligt for at producere et protein, der kaldes BRAF, og
- spredt sig til andre dele af kroppen eller ikke kan fjernes ved operation.

Når Braftovi anvendes i kombination med binimetinib, der retter sig mod et andet protein, der stimulerer væksten af kræftceller, hæmmer eller stopper kombinationen væksten af din kræft.

Braftovi anvendes også i kombination med et andet lægemiddel, cetuximab, til behandling af voksne patienter med en type tyktarmskræft, når den har

- en bestemt forandring (mutation) i et gen, der er ansvarligt for at producere et protein, der kaldes BRAF, og
- spredt sig til andre dele af kroppen hos patienter, som forinden er blevet behandlet med andre lægemidler mod kræft

Når Braftovi anvendes i kombination med cetuximab (som bindes til den epidermale vækstfaktorreceptor (EGFR), som er et protein på overfladen af visse kræftceller), hæmmer eller stopper kombinationen væksten af din kræft.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Braftovi

Lægen vil teste dig for BRAF-mutationen, inden du starter på behandlingen.

Eftersom Braftovi skal anvendes i kombination med binimetinib til behandling af melanom, bør du også læse indlægssedlen for binimetinib grundigt.

Eftersom Braftovi anvendes i kombination med cetuximab til behandling af tyktarmskræft, bør du også læse indlægssedlen for cetuximab grundigt.

Tak ikke Braftovi

- hvis du er allergisk over for encorafenib eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Braftovi, og fortæl om alle dine helbredsproblemer, især hvis du har:

- hjerteproblemer, herunder ændring i hjertets elektriske aktivitet (QT-forlængelse)
- blødningsproblemer eller om du bruger medicin, der kan forårsage blødning
- øjenproblemer
- lever- eller nyreproblemer

Fortæl det til lægen, hvis du har haft en anden type kræft end melanom eller tyktarmskræft, da Braftovi kan forværre visse andre kræfttyper.

Fortæl det omgående til lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får noget af følgende, mens du tager dette lægemiddel:

- **Hjerteproblemer:** Når Braftovi tages sammen med binimetinib, kan det få hjertet til at arbejde mindre godt, ændre hjertets elektriske aktivitet, der kaldes ”QT-forlængelse”, eller forværre eksisterende hjerteproblemer. Lægen vil undersøge dit hjerte før og under behandlingen med disse lægemidler for at sikre, at det fungerer korrekt. Tal straks med lægen, hvis du har symptomer på hjerteproblemer, som f.eks. at du føler dig svimmel, træt, omtumlet, hvis du har åndenød, hvis du føler, at dit hjerte hamrer, slår hurtigt eller uregelmæssigt, eller hvis du får hævede ben.
- **Blødningsproblemer:** Braftovi kan forårsage alvorlige blødningsproblemer. Kontakt omgående lægen, hvis du får tegn på blødningsproblemer som f.eks. at du hoster blod op, får blodpropper, har opkast, der er blodig eller ligner ”kaffegrums”, har røde eller sorte afføringer, der ligner tjære, har blod i urinen, mavesmerter, usædvanlig blødning fra skeden. Kontakt ligeledes lægen, hvis du har ondt i hovedet, føler dig svimmel eller svag.
- **Øjenproblemer:** Når Braftovi tages sammen med binimetinib, kan det forårsage alvorlige øjenproblemer. Kontakt omgående lægen, hvis du får sløret syn, synstab eller andre ændringer af synet (f.eks. farvede pletter i dit synsfelt), korona (ser et sløret omrids rundt om genstande). Lægen vil undersøge dine øjne, hvis du får nye eller forværrede synsproblemer, mens du tager Braftovi.
- **Hudforandringer:** Braftovi kan forårsage andre typer af hudkræft, såsom kutant planocellulært karcinom (cuSCC). Der kan også komme nye melanomer under behandlingen med Braftovi. Lægen kontrollerer din hud for eventuel ny hudkræft inden behandlingen, hver anden måned under behandlingen og i op til seks måneder, efter du er stoppet med at tage Braftovi. Kontakt omgående lægen, hvis du opdager hudforandringer under eller efter behandlingen, herunder: nye vorter, sår i huden eller en rødlig bule, der bløder eller ikke heler, eller ændringer i et modermærkes størrelse eller farve. Derudover skal lægen undersøge dit hoved, din hals, din mund og dine lymfekirtler for planocellulært karcinom, og du skal have regelmæssige CT-scanninger. Dette gøres som forholdsregel for at kontrollere for udvikling af et

planocellulært karcinom i kroppen. Der bør desuden gennemføres gynækologiske undersøgelser (hos kvinder) og undersøgelser af endetarmen før og efter behandlingen.

- Leverproblemer: Braftovi kan give uregelmæssige blodprøveresultater med hensyn til, hvordan din lever virker (forhøjede niveauer af leverenzymen). Din læge vil tage nogle blodprøver før og under behandlingen for at kontrollere din lever.
- Nyreproblemer: Braftovi kan påvirke din nyrefunktion (ofte uregelmæssige blodprøveresultater, sjældnere dehydrering og opkastning). Din læge vil tage nogle blodprøver før og under behandlingen for at kontrollere dine nyrer. Drik rigelig væske under behandlingen. Kontakt omgående lægen, hvis du kaster op og bliver dehydreret.

Børn og unge

Det frarådes at anvende Braftovi til børn og unge under 18 år. Dette lægemiddel er ikke blevet undersøgt i denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Braftovi

Fortæl det altid til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Nogle lægemidler kan påvirke virkningen af Braftovi eller øge din risiko for at få bivirkninger.

Det er især vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis du tager noget fra denne liste eller anden medicin:

- visse lægemidler til behandling af svampeinfektioner (såsom itraconazol, posaconazol, fluconazol)
- visse lægemidler til behandling af bakterieinfektioner (såsom rifampicin, clarithromycin, telithromycin, erythromycin, penicillin)
- lægemidler, der normalt bruges til behandling af epilepsi (kramper) (såsom phenytoin, carbamazepin)
- lægemidler, der normalt bruges til behandling af kræft (såsom methotrexat, imatinib)
- lægemidler, der normalt bruges til behandling af højt kolesterol (såsom rosuvastatin, atorvastatin)
- et naturlægemiddel for depression: prikbladet perikon
- visse lægemidler til behandling af HIV såsom ritonavir, amprenavir, raltegravir, dolutegravir
- lægemidler til svangerskabsforebyggelse med hormoner
- lægemidler, der normalt bruges til behandling af højt blodtryk (såsom diltiazem, bosentan, furosemid)
- et lægemiddel, der bruges til behandling af en ujævn hjerterytme: amiodaron

Brug af Braftovi sammen med mad og drikke

Drik ikke grapefrugtjuice i forbindelse med din behandling med Braftovi. Det kan nemlig øge bivirkningerne ved Braftovi.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Graviditet

Braftovi bør ikke anvendes i graviditeten. Det kan forårsage fosterskader eller misdannelser.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Hvis du er kvinde, og du kan blive gravid, skal du bruge sikker prævention, mens du tager Braftovi og i mindst 1 måned efter din sidste dosis. Virkningen af hormonel prævention (såsom p-piller, p-injektioner, p-ringe, p-stave og visse spiraler, der frigiver hormoner) kan være nedsat, mens du tager Braftovi. Du skal bruge en anden sikker præventionsmetode, såsom en barrieremetode (f.eks. kondom), så du ikke bliver gravid, mens du tager dette lægemiddel. Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet til råds.

Kontakt omgående lægen, hvis du bliver gravid, mens du tager Braftovi.

Amning

Braftovi bør ikke anvendes under amning. Det vides ikke, om Braftovi går over i modermælken. Spørg lægen til råds, før du tager dette lægemiddel, hvis du ammer eller planlægger at amme.

Frugtbarhed

Braftovi kan forårsage nedsat sædtal hos mænd. Dette kan påvirke evnen til at gøre en kvinde gravid. Drøft dette med lægen, hvis det er et problem for dig.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Braftovi kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Undlad at føre motorkøretøj og betjene maskiner, hvis du får synsproblemer eller andre bivirkninger, som kan påvirke denne evne (se afsnit 4). Kontakt lægen, hvis du er usikker på, om du må køre.

3. Sådan skal du tage Braftovi

Så meget skal du tage

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Til behandling af melanom

Den anbefalede dosis af Braftovi til behandling af melanom er 6 kapsler à 75 mg én gang dagligt (svarende til en daglig dosis på 450 mg). Du vil også blive behandlet med et andet lægemiddel, binimetinib.

Til behandling af tyktarmskræft

Den anbefalede dosis af Braftovi til behandling af tyktarmskræft er 4 kapsler à 75 mg én gang dagligt (svarende til en daglig dosis på 300 mg). Du vil også blive behandlet med et andet lægemiddel, cetuximab.

Hvis du har lever- eller nyreproblemer, vil lægen eventuelt starte behandlingen med en lavere dosis. Hvis du får alvorlige bivirkninger (såsom hjerte-, øjen- eller blødningsproblemer), kan lægen beslutte at nedsætte din dosis eller stoppe behandlingen midlertidigt eller permanent.

Sådan skal du tage Braftovi



Anvisning i åbning af blisteren:

- Tryk ikke kapslen igennem blisteren.
- Frigør én blistercelle ved at bøje den og afrive den forsigtigt langs perforeringerne.
- Træk forsigtigt blisterfolien af. Start ved hjørnet med en pil.
- Tag forsigtigt kapslen ud.

Kapslerne skal synkes hele med vand.

Braftovi kan tages sammen med mad eller mellem måltiderne.

Hvis du kaster op

Hvis du kaster op, efter du har taget Braftovi, skal du ikke tage en ekstra dosis. Tag den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.

Hvis du har taget for meget Braftovi

Kontakt omgående lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du har taget for mange kapsler. Du kan få nye eller forværrede bivirkninger ved Braftovi, såsom kvalme, opkastning, dehydrering og sløret syn. Vis dem om muligt denne indlægsseddel og pakningen.

Hvis du har glemt at tage Braftovi

Hvis du har glemt at tage en dosis Braftovi, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Hvis det er mere end 12 timer siden, du skulle have taget dosen, skal du dog springe den glemte dosis over og tage den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Fortsæt så med at tage kapslerne på de sædvanlige tidspunkter.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Braftovi

Det er vigtigt, at du tager Braftovi, så længe lægen foreskriver det. Du må ikke stoppe behandlingen, medmindre lægen siger det.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Braftovi kan forårsage alvorlige bivirkninger. Kontakt straks lægen, hvis du får en af følgende alvorlige bivirkninger for første gang, eller hvis den bliver værre (se også afsnit 2):

Hjerteproblemer: Braftovi i kombination med binimetinib kan påvirke hjertets virkning (nedsat ejektionsfraktion i venstre ventrikel); tegn og symptomer herpå kan omfatte:

- svimmelhed, træthed eller omtumlethed
- stakåndethed
- følelse af, at hjertet hamrer, galoperer eller slår uregelmæssigt
- hævelse i benene

Øjenproblemer: Braftovi i kombination med binimetinib kan forårsage alvorlige øjenproblemer, såsom væske, der siver ud under nethinden i øjet med deraf følgende løsning af forskellige lag i øjet (løsning af retinalt pigmentepitel). Kontakt omgående lægen, hvis du får disse symptomer på øjenproblemer:

- sløret syn, synstab eller andre synsforstyrrelser (såsom farvede prikker i synsfeltet)
- haloer (du ser uskarpe konturer omkring ting)
- smerter, hævelse eller rødme i øjet

Blødningsproblemer: Braftovi kan forårsage alvorlige blødningsproblemer. Kontakt straks lægen, hvis du får usædvanlige tegn på blødning, herunder:

- hovedpine, svimmelhed eller svaghed
- ophostning af blod eller blodklumper
- opkastning, der indeholder blod eller ligner ”kaffegrums”
- rød afføring eller sort, tjærelignende afføring
- blod i urinen
- mavesmerter
- usædvanlig blødning fra skeden

Muskelproblemer: Braftovi i kombination med binimetinib kan forårsage muskelnedbrydning (rabdomyolyse), som kan forårsage nyreskade og være dødelig; tegn og symptomer herpå kan omfatte:

- muskelsmerter, -kramper, -stivhed eller -sammenstrækninger
- mørkfarvet urin

Andre former for hudkræft: Behandling med Braftovi kan resultere i udvikling af en type hudkræft, såsom kutant planocellulært karcinom. Disse hudforandringer (se også afsnit 2) er som regel begrænset til et lille område og kan fjernes ved en operation, og behandlingen med Braftovi kan fortsætte uden afbrydelser. Nogle personer, der tager Braftovi, kan også få nye melanomer. Disse melanomer fjernes som regel ved en operation, og behandlingen med Braftovi kan fortsættes uden afbrydelser.

Andre bivirkninger

Udover ovenstående alvorlige bivirkninger kan personer, der tager Braftovi, også få andre bivirkninger.

Andre bivirkninger ved samtidig brug af Braftovi og binimetinib til behandling af melanom

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- nedsat antal røde blodlegemer (anæmi)
- nerveproblemer, der kan resultere i smerter, nedsat følesans eller snurren i hænder og fødder
- hovedpine
- svimmelhed
- blødning forskellige steder i kroppen
- højt blodtryk
- problemer med dit syn (nedsat syn)
- mavesmerter
- diarré
- opkastning
- kvalme
- forstoppelse
- kløe
- tør hud
- hårtab eller tyndere hår (alopeci)
- forskellige typer af hududslæt
- fortykkelse af hudens yderste lag
- ledsmerter (artragi)
- muskelsmerter, -svaghed eller -sammentrækninger
- rygsmarter
- smerter i arme og ben
- feber
- hævelse af hænder eller fødder (perifert ødem), lokal hævelse
- træthed
- uregelmæssige blodprøveresultater for leverfunktionen
- uregelmæssige blodprøveresultater for kreatinkinase (et enzym, der findes i blodet, og som kan være tegn på muskelbetændelse eller -skade)

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- visse typer af tumorer i huden, såsom hudpapillom og basalcellekarcinom
- allergisk reaktion, som kan omfatte hævelse af ansigtet og vejrtrækningsbesvær
- ændringer i smagssansen
- betændelse i øjet (uveitis)
- blodpropper
- betændelse i tyktarmen (colitis)
- rødme, revner eller sprækker i huden
- betændelse i fedtlaget under huden; symptomerne omfatter ømme knuder i huden
- hududslæt med et fladt misfarvet område eller hævede knuder ligesom akne (akneiform dermatitis)
- rødme, hudafskalning eller blæredannelse på hænder og fødder (palmo-plantar erythrodysestesi eller hånd-fod-syndrom)
- nyresvigt
- uregelmæssige resultater af nyrefunktionstest (stigning i kreatinin)
- uregelmæssige blodprøveresultater af nyrefunktion (basisk fosfatase i blodet)
- uregelmæssige blodprøveresultater af bugspytkirtelfunktionen (amylase, lipase)
- øget følsomhed i huden over for sollys

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- svaghed og lammelse af ansigtsmuskler
- betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis) med svære mavesmerter til følge

Bivirkninger i kliniske forsøg med brug af Braftovi alene hos patienter med melanom

Hvis du fortsætter med Braftovi alene, mens den anden medicin (binimetinib) er midlertidigt stoppet på grundlag af din læges beslutning, kan du få nogle af de bivirkninger, der er nævnt ovenfor, men hyppigheden kan være anderledes (højere eller lavere).

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- træthed
- kvalme
- opkastning
- forstoppelse
- forskellige typer af hududslæt
- rødme, hudafskalning eller blæredannelse på hænder og fødder (palmo-plantar erythrodysestesi eller hånd-og-fod-syndrom)
- fortykkelse af hudens yderste lag (hyperkeratose)
- tør hud
- kløe
- usædvanligt hårtab eller tyndere hår (alopeci)
- rødme, revner eller sprækker i huden
- mørkfarvning af huden
- manglende appetit
- søvnproblemer (søvnløshed)
- hovedpine
- nerveproblemer, der kan forårsage smerter, nedsat følesans eller snurren i hænder og fødder
- ændringer i smagssansen
- ledsmerter (artragi)
- muskelsmerter, -sammenræknings eller -svaghed
- smerter i arme og ben
- rygsmerter
- feber
- visse typer af godartede hudtumorer, såsom melanocytævi og hudpapillomer
- uregelmæssige blodprøveresultater vedrørende leverfunktionen

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- allergisk reaktion, som kan omfatte hævelse af ansigtet og vejrtrækningsbesvær
- svaghed og lammelse af ansigtsmuskler
- hurtigt hjerteslag
- hududslæt med et fladt misfarvet område eller hævede knuder ligesom akne (akneiform dermatitis)
- hudafskalning eller skællet hud
- ledbetændelse (arthritis)
- nyresvigt
- uregelmæssige resultater af nyrefunktionstest (stigning i kreatinin)
- øget følsomhed i huden over for sollys
- uregelmæssige blodprøveresultater af bugspytkirtelfunktion (lipase)

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- en type hudkræft såsom basalcellekarcinom
- betændelse i øjet (uveitis)
- betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis), som giver svære mavesmerter
- uregelmæssige blodprøveresultater af bugspytkirtelfunktion (amylase)

Bivirkninger ved brug af Braftovi sammen med cetuximab til behandling af tyktarmskræft

Udover de alvorlige bivirkninger, der er nævnt ovenfor, kan personer, der tager Braftovi sammen med cetuximab, også få følgende bivirkninger:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- nye modermærker, som kaldes ”melanocytævi”
- manglende appetit

- søvnproblemer (søvnløshed)
- nerveproblemer, der kan forårsage smerter, nedsat følesans eller snurren i hænder og fødder
- hovedpine
- blødning forskellige steder i kroppen
- diarré
- mavesmerter
- kvalme
- opkastning
- forstoppelse
- hududslæt med et fladt, misfarvet område eller hævede knuder ligesom akne (akneiform dermatitis)
- forskellige typer af hududslæt
- tør hud
- kløe
- ledsmerter (artragi) og muskel- og/eller knoglesmerter (muskuloskeletale smerter)
- muskelsmerter, -svaghed eller -kramper
- smerter i arme og ben
- rygsmerter
- træthed
- feber

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- visse typer af hudkræft, såsom hudpapillom
- allergisk reaktion, som kan omfatte hævelse af ansigtet og vejrtrækningsbesvær
- svimmelhed
- ændringer i smagssansen
- hurtigt hjerteslag
- mørkfarvning af huden
- rødme, hudafskalning eller blæredannelse på hænder og fødder (palmo-plantar erythrodysæstesi eller hånd-fod-syndrom)
- fortykkelse af hudens yderste lag (hyperkeratose)
- rødme, revner eller sprækker i huden
- hårtab eller tyndere hår (alopeci)
- nyresvigt
- uregelmæssige resultater af nyrefunktionstest (stigning i kreatinin)
- uregelmæssige blodprøveresultater vedrørende leverfunktionen

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- visse typer hudkræft, såsom basalcellekarcinom
- betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis), som giver svære mavesmerter
- hudafskalning
- uregelmæssige blodprøveresultater af bugspytkirtelfunktion (amylase, lipase)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisterkortet efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.
Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod fugt.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Braftovi indeholder:

- Aktivt stof: encorafenib.
Braftovi 50 mg: Hver hård kapsel indeholder 50 mg encorafenib
Braftovi 75 mg: Hver hård kapsel indeholder 75 mg encorafenib
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Kapselindhold - copovidon (E1208), poloxamer 188, cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460i), succinsyre (E363), crospovidon (E1202), silica, kolloid vandfri (E551), magnesiumstearat (E470b)
 - Kapselskal - gelatine (E441), titandioxid (E171), rød jernoxid (E172), gul jernoxid (E172), sort jernoxid (E172)
 - Trykblæk – shellak (E904), sort jernoxid (E172), propylenglycol (E1520)

Udseende og pakningsstørrelser

Braftovi 50 mg hårde kapsler

De hårde kapsler (kapsel) har en orange, uigennemsigtig overdel og en kødfarvet, uigennemsigtig underdel, og er påtrykt et stiliseret "A" på overdelen og "LGX 50mg" på underdelen. Braftovi 50 mg fås i pakninger med 28 x 1 kapsler eller 112 x 1 kapsler i perforerede enkelt dosisblister af polyamid/aluminium/PVC/aluminium/PET/papir. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Braftovi 75 mg hårde kapsler

De hårde kapsler (kapsel) har en kødfarvet, uigennemsigtig overdel og en hvid, uigennemsigtig underdel, og er påtrykt et stiliseret "A" på overdelen og "LGX 75mg" på underdelen. Braftovi 75 mg fås i pakninger med 42 x 1 kapsler eller 168 x 1 kapsler i perforerede enkelt dosisblister af polyamid/aluminium/PVC/aluminium/PET/papir. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavour
Frankrig

Fremstiller

Pierre Fabre Médicament Production
Aquitaine Pharm International 1
Avenue du Béarn
64320 Idron
Frankrig

eller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.