

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Braftovi 50 mg harde kapsler

Braftovi 75 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Braftovi 50 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 50 mg enkorafenib.

Braftovi 75 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 75 mg enkorafenib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard (kapsel).

Braftovi 50 mg harde kapsler

Oransje, opak topp og hudfarget, opak bunn, hvor toppen er preget med «A» og bunnen med «LGX 50 mg». Lengden på kapselen er omtrent 22 mm.

Braftovi 75 mg harde kapsler

Oransje, opak topp og hudfarget, opak bunn, hvor toppen er preget med «A» og bunnen med «LGX 75 mg». Lengden på kapselen er omtrent 23 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Enkorafenib er indisert:

- i kombinasjon med binimetinib til behandling av voksne pasienter med inoperabelt eller metastaserende melanom med BRAF V600-mutasjon (se pkt. 4.4 og 5.1).
- i kombinasjon med cetuksimab til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektal kreft (CRC) med BRAF V600E-mutasjon, som tidligere har fått systemisk behandling (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med enkorafenib bør igangsettes og overvåkes av kvalifisert lege med erfaring i bruk av legemidler mot kreft.

Dosering

Melanom

Anbefalt dose av enkorafenib når det brukes i kombinasjon med binimetinib er 450 mg (seks 75 mg kapsler) én gang daglig.

Kolorektal kreft

Anbefalt dose av enkorafenib når det brukes i kombinasjon med cetuksimab er 300 mg (fire 75 mg kapsler) én gang daglig.

Dosejusteringer

Melanom

Ved bivirkninger kan det være nødvendig med dosereduksjon, midlertidige behandlingsavbrudd eller seponering av behandling med enkorafenib (se tabell 1, 3 og 4).

For informasjon om dosering og anbefalte dosejusteringer av binimetinib, se pkt. 4.2 i preparatomtalen for binimetinib.

Anbefalt dosereduksjon for enkorafenib er oppgitt i tabell 1.

Tabell 1: Anbefalte dosejusteringer for enkorafenib ved bruk i kombinasjon med binimetinib når indisert til behandling av melanom

Dosenivå	Enkorafenibdose ved bruk i kombinasjon med binimetinib
Startdose	450 mg én gang daglig
1. dosereduksjon	300 mg én gang daglig
2. dosereduksjon	200 mg én gang daglig
Senere endringer	Det foreligger begrensede data om dosereduksjon til 100 mg én gang daglig. Enkorafenib bør seponeres permanent dersom pasienten ikke tolererer 100 mg én gang daglig.

Administrering av enkorafenib ved en dose på 450 mg én gang daglig som monoterapi anbefales ikke. Dersom binimetinib avbrytes midlertidig, bør enkorafenib reduseres til 300 mg én gang daglig i perioden med doseavbrudd av binimetinib (se pkt. 4.2 i preparatomtalen for binimetinib), siden enkorafenib ikke tolereres godt som eneste legemiddel ved en dose på 450 mg. Dersom binimetinib seponeres permanent, bør enkorafenib-behandlingen seponeres.

Dersom enkorafenib avbrytes midlertidig (se tabell 3 og 4), bør også binimetinib avbrytes. Dersom enkorafenib seponeres permanent, bør også binimetinib seponeres.

Dersom behandlingsrelaterte toksisiteter forekommer, bør dosering av enkorafenib og binimetinib reduseres, midlertidig avbrytes eller seponeres.

Dosejusteringer er nødvendig for kun binimetinib (bivirkninger primært relatert til binimetinib) ved følgende toksisiteter: retinal pigmentepitelavløsning (RPED), retinal veneokklusjon (RVO), interstitiell lungesykdom/lungebetennelse, hjertedysfunksjon, forhøyet kreatinfosfokinase (CK) og rbdomyolyse samt venøs tromboembolisme (VTE).

Ved forekomst av én av disse toksisitetene, se pkt. 4.2 i preparatomtalen for binimetinib for veiledning om dosejustering av binimetinib.

Kolorektal kreft

Ved bivirkninger kan det være nødvendig med dosereduksjon, midlertidige behandlingsavbrudd eller seponering av behandling med enkorafenib (se tabell 2, 3 og 4).

For informasjon om dosering og anbefalte dosejusteringer av cetuksimab, se pkt. 4.2 i preparatomtalen for cetuksimab.

Anbefalt dosereduksjon for enkorafenib er oppgitt i tabell 2.

Tabell 2: Anbefalte dosejusteringer for enkorafenib ved bruk i kombinasjon med cetuksimab når indisert til behandling av CRC

Dosenivå	Enkorafenibdose ved bruk i kombinasjon med cetuksimab
Startdose	300 mg én gang daglig
1. dosereduksjon	225 mg én gang daglig
2. dosereduksjon	150 mg én gang daglig

Dersom enkorafenib seponeres permanent, bør også cetuksimab seponeres.
Dersom cetuksimab seponeres permanent, bør også enkorafenib seponeres.

Melanom og kolorektal kreft

Dosejusteringer ved bivirkninger er oppgitt nedenfor og i tabell 3 og 4.

Nye primære kutane maligniteter: Ingen dosejustering av enkorafenib er nødvendig.

Nye primære ikke-kutane maligniteter ved tilstedeværelse av RAS-mutasjoner: Permanent seponering av enkorafenib bør vurderes.

Tabell 3: Anbefalte dosejusteringer for enkorafenib ved bruk i kombinasjon med binimetinib eller cetuksimab for utvalgte bivirkninger

Alvorlighetsgrad av bivirkning ^a	Enkorafenib
<i>Hudreaksjoner</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 2 	Enkorafenib bør fortsettes. Dersom utslettet forverres eller ikke er blitt bedre i løpet 2 uker med behandling, bør behandlingen med enkorafenib avbrytes inntil grad 0 eller 1 og deretter gjenopptas med samme dose.
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 3 	Enkorafenib bør avbrytes til forbedring til grad 0 eller 1, og deretter gjenopptas med samme dose dersom dette er første forekomst eller gjenopptas med redusert dose ved tilbakevendende grad 3.
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 4 	Enkorafenib bør seponeres permanent.
<i>Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom (PPES)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 2 	Enkorafenib bør fortsettes, og støttetiltak, som for eksempel topikal behandling, bør iverksettes. Ved manglende bedring innen 2 uker til tross for støttebehandling, bør enkorafenib avbrytes til forbedring til grad 0 eller 1 og behandlingen bør gjenopptas på samme dosenivå eller med redusert dose.
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 3 	Enkorafenib bør avbrytes, og støttetiltak, som for eksempel topikal behandling, bør iverksettes, og pasienten bør revurderes ukentlig. Enkorafenib bør gjenopptas på samme dosenivå eller med redusert dose til forbedring til grad 0 eller 1.
<i>Uveitt inklusive iritt og iridosyklitt</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 1 – 3 	Dersom uveitt av grad 1 eller 2 ikke responderer på spesifikk (f.eks. topikal) okular behandling, eller ved uveitt av grad 3, bør enkorafenib avbrytes og det bør utføres ny oftalmologisk kontroll i løpet av 2 uker. Ved uveitt av grad 1, som forbedres til grad 0, bør behandlingen gjenopptas med samme dose. Ved uveitt av grad 2 eller 3, som forbedres til grad 0 eller 1, bør behandlingen gjenopptas med redusert dose. Ved manglende forbedring bør det utføres ny oftalmologisk kontroll,

Alvorlighetsgrad av bivirkning^a	Enkorafenib
	og enkorafenib bør seponeres permanent.
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 4 	Enkorafenib bør seponeres permanent, og det bør følges opp med oftalmologisk kontroll.
<i>QTc-forlengelse</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • QTcF > 500 ms og endring ≤ 60 ms fra verdi før behandling 	<p>Enkorafenib bør avbrytes (se overvåking under pkt. 4.4).</p> <p>Enkorafenib bør gjenopptas med redusert dose når QTcF er ≤ 500 ms.</p> <p>Enkorafenib bør seponeres ved mer enn ett tilbakefall.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • QTcF > 500 ms og økning med > 60 ms fra verdi før behandling 	Enkorafenib bør seponeres permanent (se overvåking under pkt. 4.4).
<i>Unormale leververdier</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 2 (aspartat-aminotransferase (ASAT) eller alanin-aminotransferase (ALAT) > 3x – ≤ 5x øvre nivå av normal (ULN)) 	<p>Enkorafenib bør fortsettes.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ved manglende forbedring innen 4 uker bør enkorafenib avbrytes inntil symptomer forbedres til grad 0 eller 1, eller til nivåer før behandling/baselinenivåer, og deretter gjenopptas med samme dose.
<ul style="list-style-type: none"> • Første forekomst av grad 3 (ASAT eller ALAT > 5x ULN og blodbilirubin > 2x ULN) 	<p>Enkorafenib bør avbrytes i inntil 4 uker.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ved forbedring til grad 0 eller 1 eller til baselinenivåer bør enkorafenib gjenopptas med redusert dose. • Ved manglende forbedring bør enkorafenib seponeres permanent.
<ul style="list-style-type: none"> • Første forekomst av grad 4 (ASAT eller ALAT > 20 ULN) 	<p>Enkorafenib bør avbrytes i inntil 4 uker.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ved forbedring til grad 0 eller 1 eller til baselinenivåer bør enkorafenib gjenopptas på redusert dosenivå. • Ved manglende forbedring bør enkorafenib seponeres permanent. <p>Ellers bør enkorafenib seponeres permanent.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Tilbakevendende grad 3 (ASAT eller ALAT > 5x ULN og blodbilirubin > 2x ULN) 	Permanent seponering av enkorafenib bør vurderes.
<ul style="list-style-type: none"> • Tilbakevendende grad 4 (ASAT eller ALAT > 20 ULN) 	Enkorafenib bør seponeres permanent.

^aNational Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) (felles terminologikriterier for bivirkninger) versjon 4.03

Tabell 4: Anbefalte dosejusteringer for enkorafenib ved bruk i kombinasjon med binimetinib eller cetuksimab for andre bivirkninger

Alvorlighetsgrad av bivirkning	Enkorafenib
<ul style="list-style-type: none"> Tilbakevendende eller ikke-tolererbare bivirkninger av grad 2 Første forekomst av bivirkninger av grad 3 	Enkorafenib bør avbrytes i inntil 4 uker. <ul style="list-style-type: none"> Ved forbedring til grad 0 eller 1 eller til baselinivåer bør enkorafenib gjenopptas med redusert dose. Ved manglende forbedring bør enkorafenib seponeres permanent.
<ul style="list-style-type: none"> Første forekomst av enhver type bivirkninger av grad 4 	Enkorafenib bør avbrytes i inntil 4 uker. <ul style="list-style-type: none"> Ved forbedring til grad 0 eller 1 eller til baselinivåer bør enkorafenib gjenopptas med redusert dose. Ved manglende forbedring bør enkorafenib seponeres permanent. Ellers bør enkorafenib seponeres permanent.
<ul style="list-style-type: none"> Tilbakevendende bivirkninger av grad 3 	<ul style="list-style-type: none"> Permanent seponering av enkorafenib bør vurderes.
<ul style="list-style-type: none"> Tilbakevendende bivirkninger av grad 4 	<ul style="list-style-type: none"> Enkorafenib bør seponeres permanent.

Behandlingsvarighet

Behandling bør fortsette inntil pasienten ikke lenger har nytte av behandlingen eller til utvikling av uakseptabel toksisitet.

Glemte doser

Dersom en dose med enkorafenib glemmes, skal den bare tas hvis det er mer enn 12 timer til neste planlagte dose.

Oppkast

Ved oppkast etter administrering av enkorafenib, skal pasienten ikke ta en ekstra dose, men ta neste dose som planlagt.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter i alderen 65 år og eldre (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med lett til alvorlig nedsatt leverfunksjon kan ha økt eksponering for enkorafenib (se pkt. 5.2).

Det bør utvises forsiktighet ved administrering av enkorafenib med en dose på 300 mg én gang daglig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A).

Ingen doseringsanbefalinger kan gis til pasienter med moderat (Child-Pugh klasse B) eller alvorlig (Child-Pugh klasse C) nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse (PK-analyse). Det foreligger ingen kliniske data om bruk av enkorafenib hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Mulig behov for dosejustering kan derfor ikke fastslås. Enkorafenib bør brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av enkorafenib hos barn og ungdom har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Braftovi er til oral bruk. Kapslene skal svelges hele med vann. De kan tas med eller uten mat. Samtidig administrering av enkorafenib med grapefruktjuice bør unngås (se pkt. 4.4. og 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Enkorafenib skal gis i kombinasjon med binimetinib (til pasienter med inoperabelt eller metastaserende melanom med BRAF V600-mutasjon), eller i kombinasjon med cetuksimab (til pasienter med metastaserende kolorektal kreft med BRAF V600E-mutasjon). For ytterligere informasjon om advarsler og forsiktighetsregler vedrørende binimetinib- eller cetuksimab-behandling, se pkt. 4.4 i preparatomtalen for binimetinib eller cetuksimab.

BRAF mutasjonstest

Før behandling med enkorafenib igangsettes, må inoperabelt eller metastaserende melanom med BRAF V600-mutasjon eller metastaserende kolorektal kreft med BRAF V600E-mutasjon bekreftes med en validert test. Effekt og sikkerhet av enkorafenib er fastslått kun hos pasienter med melanom-tumorer som uttrykker BRAF V600E- og V600K-mutasjoner eller kolorektale tumorer som uttrykker BRAF V600E-mutasjoner. Enkorafenib bør ikke brukes til pasienter med villtype BRAF malignt melanom eller villtype BRAF kolorektal kreft.

Enkorafenib i kombinasjon med binimetinib hos pasienter som har progrediert på en BRAF-hemmer

Det foreligger begrensede data om bruk av enkorafenib og binimetinib gitt i kombinasjon hos pasienter som har progrediert på en tidligere BRAF-hemmer, til behandling av inoperabelt eller metastaserende melanom med en BRAF V600-mutasjon. Disse dataene viser at kombinasjonen vil ha mindre effekt hos disse pasientene.

Enkorafenib i kombinasjon med binimetinib hos pasienter med hjernemetastaser

Det foreligger begrensede data om enkorafenib og binimetinib gitt i kombinasjon hos pasienter med BRAF V600-mutasjonspositivt melanom som har metastasert til hjernen (se pkt. 5.1).

Venstre ventrikkeldysfunksjon (LVD)

LVD definert som symptomatisk eller asymptomatisk redusert ejeksjonsfraksjon er rapportert ved bruk av enkorafenib i kombinasjon med binimetinib. Det anbefales at venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) vurderes ved ekkokardiogram eller MUGA (multi-gated acquisition)-undersøkelse før oppstart av enkorafenib og binimetinib, én måned etter oppstart og deretter med ca. 3 måneders intervaller eller oftere som klinisk indisert, mens behandlingen pågår. Ved forekomst av LVD under behandlingen, se pkt. 4.2 i preparatomtalen for binimetinib.

Sikkerhet av enkorafenib i kombinasjon med binimetinib hos pasienter med baseline LVEF som enten er under 50 % eller under institusjonell nedre normalgrense (institutional lower limit of normal) er ikke fastslått. Binimetinib skal derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene. Hos pasienter med enhver symptomatisk venstre ventrikkeldysfunksjon, reduksjon i LVEF av grad 3–4 eller absolutt

reduksjon av LVEF på $\geq 10\%$ fra baseline, bør binimetinib og enkorafenib seponeres og LVEF bør vurderes hver 2. uke inntil forbedring.

Blødning

Blødninger, inkludert større blødninger, kan forekomme med enkorafenib (se pkt. 4.8). Blødningsrisikoen kan øke ved samtidig bruk av antikoagulasjonsmidler og platehemmere. Forekomsten av grad ≥ 3 blødninger bør håndteres ved doseavbrudd eller seponering av behandling (se tabell 4 punkt 4.2) som klinisk indisert.

Okulære toksisiteter

Okulære toksisiteter inklusive uveitt, iritt og iridosyklitt kan forekomme ved administrering av enkorafenib. Det er også rapportert om retinal pigmentepitelavløsning (RPED) hos pasienter behandlet med enkorafenib i kombinasjon med binimetinib (se pkt. 4.8).

Pasienter bør kontrolleres for symptomer på nyoppståtte eller forverrede synsforstyrrelser ved hver konsultasjon. Ved symptomer på nye eller forverrede synsforstyrrelser, som nedsatt sentralsyn, uklart syn eller synstap, anbefales umiddelbar øyeundersøkelse.

Ved forekomst av uveitt, inklusive iritt og iridosyklitt under behandlingen, se pkt. 4.2. Dersom pasienten utvikler RPED eller retinal veneokklusjon (RVO) i løpet av behandlingen, se pkt. 4.2 i preparatomtalen for binimetinib for veiledning.

QT-forlengelse

QT-forlengelse er observert hos pasienter behandlet med BRAF-hemmere. En grundig QT-studie for å evaluere potensiell effekt av enkorafenib på QT-forlengelse er ikke utført. Generelt tyder resultater på at enkorafenib som monoterapi kan forårsake mild økning av hjertefrekvens. Samlede resultater fra kombinasjonsstudier av enkorafenib og binimetinib ved anbefalte doser og en monoterapistudie av enkorafenib, tyder på at enkorafenib kan føre til små økninger i korrigert QT-intervall (QTc) (se pkt. 5.1).

Det er ikke tilstrekkelige data til å utelukke en klinisk signifikant eksponeringsavhengig QT-forlengelse.

På grunn av den potensielle risikoen for QT-forlengelse anbefales det å korrigere forstyrrelser i serumelektrolyttbalansen, inklusive magnesium og kalium, og kontrollere risikofaktorer for QT-forlengelse (f.eks. kongestiv hjertesvikt, bradyarytmi) før oppstart av behandling og under behandling.

Det anbefales å ta EKG (elektrokardiogram) før oppstart av enkorafenib, én måned etter oppstart, og deretter med ca. 3 måneders intervaller eller oftere som klinisk indisert, mens behandlingen pågår. Forekomsten av QTc-forlengelse kan håndteres med dosereduksjon, avbrudd eller seponering med korrigerende av unormale elektrolyttnivåer og kontroll av risikofaktorer (se pkt. 4.2).

Nye primære maligniteter

Nye primære maligniteter, kutane og ikke-kutane, er observert hos pasienter behandlet med BRAF-hemmere og kan forekomme ved administrering av enkorafenib (se pkt. 4.8).

Kutane maligniteter

Kutane maligniteter som kutant plateepitelkarsinom (cuSCC), inkludert keratoakantom er observert hos pasienter behandlet med BRAF-hemmere, inkludert enkorafenib. Nye primære melanomer er observert hos pasienter behandlet med BRAF-hemmere, inkludert enkorafenib (se pkt. 4.8).

Pasientene bør gjennomgå dermatologiske undersøkelser før igangsetting av behandling med enkorafenib hver 2. måned under behandlingen samt i opptil 6 måneder etter seponering av behandlingen. Mistenkelige hudlesjoner håndteres ved dermatologisk kirurgi og dermatopatologisk vurdering. Pasientene bør anmodes om umiddelbart å informere lege ved utvikling av nye hudlesjoner. Behandlingen med enkorafenib bør fortsette uten dosejusteringer.

Ikke-kutane maligniteter

Basert på stoffets virkningsmekanisme kan enkorafenib føre til økt risiko for maligniteter assosiert med aktivering av RAS via mutasjon eller andre mekanismer. Før behandlingsstart, under og ved slutten av behandling med enkorafenib bør pasienter gjennomgå en hode- og halsundersøkelse, computertomografi(CT)-undersøkelse av bryst/buk, anal- og bekkenundersøkelser (for kvinner) og fullstendig blodtelling, som klinisk indisert. Permanent seponering av enkorafenib bør vurderes hos pasienter som utvikler RAS-mutasjonspositive ikke-kutane maligniteter. Nytte og risiko bør vurderes nøye før administrering av enkorafenib til pasienter med tidligere eller nåværende kreft assosiert med RAS-mutasjoner.

Unormale leververdier

Unormale leververdier, inkludert forhøyet ASAT og ALAT, er observert med enkorafenib (se pkt. 4.8). Unormale leververdier bør overvåkes før igangsetting av behandling med enkorafenib og minst én gang i måneden i løpet av de 6 første månedene av behandlingen, deretter som klinisk indisert. Unormale leververdier bør håndteres med doseavbrudd, dosereduksjon eller seponering av behandlingen (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med lett til alvorlig nedsatt leverfunksjon kan få økt eksponering innenfor området for interindividuell variabilitet, ettersom enkorafenib hovedsakelig metaboliseres og elimineres via leveren (se pkt. 5.2).

I fravær av kliniske data er bruk av enkorafenib hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon ikke anbefalt.

Enkorafenib bør administreres med forsiktighet, med en dose på 300 mg én gang daglig til pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Pasienter med lett nedsatt leverfunksjon bør overvåkes nøyer med hensyn til enkorafenibrelaterte toksisiteter, inkludert klinisk undersøkelse og leverfunksjonstester, med vurdering av EKG (elektrokardiogram) som klinisk hensiktsmessig i løpet av behandlingen.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ingen tilgjengelige data for pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2). Enkorafenib bør brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Økt kreatinin er rapportert i vanlige tilfeller med enkorafenib som monoterapi eller i kombinasjon med binimetinib eller cetuximab. Observerte tilfeller av nyresvikt, inkludert akutt nyreskade og nedsatt nyrefunksjon er generelt assosiert med oppkast og dehydrering. Andre medvirkende faktorer inkluderer diabetes og hypertensjon. Blodkreatinin bør overvåkes som klinisk indisert og forhøyet kreatinin håndteres ved dosejustering eller seponering (se tabell 4 pkt. 4.2). Pasientene bør sørge for adekvat væskeinntak under behandlingen.

Andre legemidlers effekt på enkorafenib

Samtidig bruk av sterke CYP 3A-hemmere under behandlingen med enkorafenib bør unngås. Dersom bruk av en sterk CYP 3A-hemmer er nødvendig, bør pasientene overvåkes nøye av hensyn til sikkerhet (se pkt. 4.5).

Det bør utvises forsiktighet dersom en moderat CYP 3A-hemmer administreres samtidig med enkorafenib.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Andre legemidlers effekt på enkorafenib

Enkorafenib metaboliseres hovedsakelig av CYP 3A4.

CYP 3A4-hemmere

Samtidig administrering av moderate (diltiazem) og sterke (posakonazol) CYP 3A4-hemmere med enkelt doser av enkorafenib til friske personer resulterte i en henholdsvis 2- og 3 ganger økning i arealet under konsentrasjon-tid-kurven (AUC), og i en henholdsvis 44,6% og 68,3% økning i maksimal konsentrasjon (C_{max}) av enkorafenib.

Modellbaserte prediksjoner indikerer at effekten av posakonazol etter gjentatte administreringer kan være lik for AUC (3 ganger økning) og noe større for C_{max} (2,7 ganger økning). Modellbaserte prediksjoner for ketokonazol antyder en økning på ca. 5 ganger for enkorafenib AUC og 3 til 4 ganger for enkorafenib C_{max} etter administrering av henholdsvis 450 og 300 mg enkorafenib én gang daglig. Samtidig administrasjon av enkorafenib og sterke CYP 3A4-hemmere bør derfor unngås (på grunn av økt enkorafenib-eksponering og potensiell økt toksisitet, se pkt. 5.2). Eksempler på sterke CYP 3A4-hemmere omfatter, men er ikke begrenset til: ritonavir, itraconazol, klaritromycin, telitromycin, posakonazol og grapefruktjuice. Dersom samtidig bruk av en sterk CYP 3A4-hemmer ikke kan unngås, bør pasientene overvåkes nøye av hensyn til sikkerhet.

Moderate CYP 3A4-hemmere bør administreres samtidig med forsiktighet. Eksempler på moderate CYP 3A4-hemmere omfatter, men er ikke begrenset til: amiodaron, erytromycin, flukonazol, diltiazem, amprenavir og imatinib. Ved samtidig administrering av enkorafenib med moderate CYP 3A4-hemmere bør pasientene av sikkerhetsårsaker overvåkes nøye.

CYP 3A4-induktorer

Samtidig administrering av enkorafenib med en CYP 3A4-induktor er ikke vurdert i en klinisk studie, men en reduksjon av enkorafenib-eksponering er sannsynlig og kan føre til svekket effekt. Eksempler på moderate eller sterke CYP 3A4-induktorer omfatter, men er ikke begrenset til: karbamazepin, rifampicin, fenytoin og prikkperikum (johannesurt). Alternative virkestoffer med ingen eller minimal CYP 3A4-induksjon bør vurderes.

Effekter av enkorafenib på andre legemidler

CYP-substrater

Enkorafenib er både en hemmer og en induktor av CYP 3A4. Samtidig bruk med virkestoffer som er substrater av CYP 3A4 (f.eks. hormonelle prevensjonsmidler) kan føre til økt toksisitet eller tap av effekt av disse virkestoffene. Virkestoffer som er CYP 3A4-substrater bør administreres samtidig med forsiktighet.

Enkorafenib er en hemmer av UGT1A1. Samtidig administrerte virkestoffer som er substrater av UGT1A1 (f.eks. raltegravir, atorvastatin, dolutegravir) kan ha økt eksponering og bør derfor administreres med forsiktighet.

Effekt av enkorafenib på binimetinib

Mens enkorafenib er en relativt potent reversibel hemmer av UGT1A1, er det ikke observert noen kliniske forskjeller i binimetinib-eksponering ved samtidig administrering av binimetinib og enkorafenib.

Transportørsubstrater

Enkorafenib kan virke hemmende på en rekke transportører. Virkestoffer som er substrater for nyretransportørene OAT1, OAT3, OCT2 (f.eks. furosemid, penicillin) eller virkestoffer som er substrater for levertransportørene OATP1B1, OATP1B3, OCT1 (f.eks. atorvastatin, bosentan) eller substrater for BCRP (f.eks. metotreksat, rosuvastatin) eller substrater for P-gp (f.eks. posakonazol) kan ha økt eksponering og bør derfor administreres samtidig med forsiktighet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide / Prevensjon hos kvinner

Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandlingen med enkorafenib og i minst 1 måned etter avsluttet behandling. Enkorafenib kan redusere effekten av hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.5). Kvinnelige pasienter som bruker hormonell prevensjon anbefales derfor å bruke tilleggsprevensjon (barrieremetode, som f.eks. kondom) under behandling med enkorafenib og i minst 1 måned etter avsluttet behandling.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av enkorafenib hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Enkorafenib er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon. Dersom enkorafenib blir brukt under svangerskap, eller dersom pasienten blir gravid mens hun tar enkorafenib, skal hun underrettes om den potensielle faren for fosteret.

Amming

Det er ukjent om enkorafenib/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med enkorafenib skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det er ingen data på effektene av enkorafenib på menneskers fertilitet. Basert på funn fra dyrestudier kan bruk av enkorafenib ha innvirkning på fertilitet hos menn med reproduksjonsevne (se pkt. 5.3). Ettersom den kliniske relevansen av dette er ukjent, bør mannlige pasienter informeres om mulig risiko for svekket spermatogenese.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Enkorafenib har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det er rapportert om synsforstyrrelser hos noen pasienter som er behandlet med enkorafenib i kliniske studier. Pasienter bør rådes til ikke å kjøre bil eller bruke maskiner dersom de opplever synsforstyrrelser eller andre bivirkninger som kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner (se pkt. 4.4. og 4.8).

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten av enkorafenib (450 mg peroralt én gang daglig) i kombinasjon med binimetinib (45 mg peroralt to ganger daglig) er undersøkt hos 274 pasienter med BRAF V600-mutasjonspositivt inoperabelt eller metastaserende melanom (heretter kalt Combo 450-populasjonen), basert på to fase II-studier (CMEK162X2110 og CLGX818X2109) og en fase III-studie (CMEK162B2301, del 1). Ved anbefalt dose (n = 274) hos pasienter med inoperabelt eller metastaserende melanom var de hyppigst forekommende bivirkningene ($\geq 25\%$) hos pasienter behandlet med enkorafenib administrert samtidig med binimetinib: fatigue, kvalme, diaré, oppkast, netthinneløsning, magesmerter, artralgi, økt blodkreatinfosfokinase (CK) og myalgi.

Sikkerheten av enkorafenib (300 mg peroralt én gang daglig) i kombinasjon med binimetinib (45 mg peroralt to ganger daglig) er undersøkt hos 257 pasienter med BRAF V600-mutasjonspositivt inoperabelt eller metastaserende melanom (heretter kalt Combo 300-populasjonen), basert på fase III-studien (CMEK162B2301, del 2). De hyppigst forekommende bivirkningene ($> 25\%$) hos pasienter

behandlet med 300 mg enkorafenib administrert samtidig med binimetinib var: fatigue, kvalme og diaré.

Sikkerheten av enkorafenib som monoterapi (300 mg peroralt én gang daglig) er basert på data fra 217 pasienter med BRAF V600-mutasjonspositivt inoperabelt eller metastaserende melanom (heretter kalt den samlede enkorafenib 300-populasjonen). De hyppigst forekommende bivirkningene ($\geq 25\%$) som er rapportert ved bruk av enkorafenib 300 var: hyperkeratose, alopeci, PPES, fatigue, utslett, artralgi, tørr hud, kvalme, myalgi, hodepine, oppkast og pruritus.

Sikkerheten av enkorafenib (300 mg peroralt én gang daglig) i kombinasjon med cetuksimab (dosert i henhold til preparatomtalen for cetuksimab) er undersøkt hos 216 pasienter med metastaserende kolorektal kreft med BRAF V600E-mutasjon, basert på fase III-studien ARRAY-818-302. De hyppigst forekommende bivirkningene ($> 25\%$) som er rapportert hos denne populasjonen var: fatigue, kvalme, diaré, akneiform dermatitt, magesmerter, artralgi/smerter i muskler og skjelett, nedsatt appetitt, utslett og oppkast.

Samlet seponeringsrate for studielegemidlet på grunn av bivirkninger var 1,9 % hos pasienter behandlet med 300 mg enkorafenib i kombinasjon med cetuksimab.

Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkningene er oppgitt nedenfor etter MedDRA organklassesystem og følgende frekvenskonvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 5: Bivirkninger

Frekvens	Enkorafenib 300 mg som monoterapi (n = 217)	Enkorafenib 450 mg i kombinasjon med binimetinib (n = 274)	Enkorafenib 300 mg i kombinasjon med cetuksimab (n = 216)
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster			
Svært vanlige	Hudpapillom* Melanocytisk nevus		Melanocytisk nevus
Vanlige	Kutant plateepitelkarsinom (cuSCC) ^a Nytt primært melanom*	cuSCC ^a Basalcellekarsinom* Hudpapillom*	cuSCC ^a Hudpapillom* Nytt primært melanom*
Mindre vanlige	Basalcellekarsinom		Basalcellekarsinom
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			
Svært vanlige		Anemi	
Forstyrrelser i immunsystemet			
Vanlige	Overfølsomhet ^b	Overfølsomhet ^b	Overfølsomhet ^b
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			
Svært vanlige	Nedsatt appetitt		Nedsatt appetitt
Psykiatriske lidelser			
Svært vanlige	Insomni		Insomni
Nevrologiske sykdommer			
Svært vanlige	Hodepine* Perifer nevropati* Dysgeusi*	Perifer nevropati* Svimmelhet* Hodepine*	Perifer nevropati* Hodepine*
Vanlige	Ansiktsslammelse ^c	Dysgeusi*	Svimmelhet*

Frekvens	Enkorafenib 300 mg som monoterapi (n = 217)	Enkorafenib 450 mg i kombinasjon med binimetinib (n = 274)	Enkorafenib 300 mg i kombinasjon med cetuksimab (n = 216)
			Dysgeusi
Mindre vanlige		Ansiktsslammelse ^c	
Øyesykdommer			
Svært vanlige		Nedsatt syn* Retinal pigmentepitelavløsning (RPED)*	
Vanlige		Uveitt*	
Mindre vanlige	Uveitt*		
Hjertesykdommer			
Vanlige	Supraventrikulær takykardi ^d	Venstre ventrikkeldysfunksjon (LVD) ^h	Supraventrikulær takykardi ^d
Karsykdommer			
Svært vanlige		Blødning ⁱ Hypertensjon*	Blødning ⁱ
Vanlige		Venøs tromboembolisme (VTE) ^j	
Gastrointestinale sykdommer			
Svært vanlige	Kvalme Oppkast* Forstoppelse	Kvalme Oppkast* Forstoppelse Magesmerter* Diaré*	Kvalme Oppkast Forstoppelse Magesmerter* Diaré*
Vanlige		Kolitt ^k	
Mindre vanlige	Pankreatitt*	Pankreatitt*	Pankreatitt*
Hud- og underhudssykdommer			
Svært vanlige	Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom (PPES) Hyperkeratose* Utslett* Tørr hud* Pruritus* Alopesi* Erytem ^e Hyperpigmentering i hud*	Hyperkeratose* Utslett* Tørr hud* Pruritus* Alopesi*	Akneiform dermatitt* Utslett* Tørr hud* Pruritus*
Vanlige	Akneiform dermatitt* Hudavskalling ^f Lyssensitivitet*	Akneiform dermatitt* PPES Erytem* Pannikulitt* Lyssensitivitet*	Hyperpigmentering i hud PPES Hyperkeratose* Alopesi Erytem ^e
Mindre vanlige			Hudavskalling ^f
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			

Frekvens	Enkorafenib 300 mg som monoterapi (n = 217)	Enkorafenib 450 mg i kombinasjon med binimetinib (n = 274)	Enkorafenib 300 mg i kombinasjon med cetuksimab (n = 216)
Svært vanlige	Artralgi* Myalgi ^g Smerter i ekstremiteter Ryggsmerter	Artralgi* Muskelsykdommer/myalgi ^l Smerter i ekstremiteter Ryggsmerter	Artralgi/smerter i muskler og skjelett* Myopati/muskelsykdommer* Smerter i ekstremiteter Ryggsmerter
Vanlige	Artritt*		
Mindre vanlige		Rabdomyolyse	
Sykdommer i nyre og urinveier			
Vanlige	Nyresvikt*	Nyresvikt*	Nyresvikt*
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			
Svært vanlige	Utmattelse (fatigue)* Pyreksi*	Utmattelse (fatigue)* Pyreksi* Perifert ødem ^m	Utmattelse (fatigue)* Pyreksi*
Undersøkelser			
Svært vanlige	Forhøyet gamma-glutamyltransferase (GGT)*	Forhøyet blodnivå av kreatinfosfokinase Forhøyet gamma-glutamyltransferase (GGT)* Forhøyede transaminaser*	
Vanlige	Forhøyede transaminaser* Økt blodkreatinin* Økt lipase	Forhøyet blodnivå av alkalinfosfatase Økt blodkreatinin* Økt amylase Økt lipase	Økt blodkreatinin* Forhøyede transaminaser*
Mindre vanlige	Økt amylase		Økt amylase Økt lipase

*sammensatte termer som omfattet mer enn én foretrukket term

^a omfatter, men er ikke begrenset til, keratoakantom og plateepitelkarsinom

^b omfatter, men er ikke begrenset til, angioødem, overfølsomhet for legemiddel, overfølsomhet, hypersensitivitetsvaskulitt, urtikaria og anafylaktisk reaksjon

^c omfatter facialisnervesykdom, facialisparese, facialisparalyse

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

^e omfatter erytem, generalisert erytem, plantarerytem

^f omfatter eksfoliativ dermatitt, hudavskalling, eksfoliativt utslett

^g omfatter myalgi, muskeltretthet, muskelskade, muskelspasmer, muskelsvakhet

^h omfatter venstre ventrikkeldysfunksjon, reduksjon i venstre ventrikkels ejsjonsfraksjon, hjertesvikt og unormal ejsjonsfraksjon

ⁱ omfatter blødning på forskjellige steder, inkludert hjerneblødning

^j omfatter, men er ikke begrenset til, lungeembolisme, dyp venetrombose, embolisme, tromboflebitt, overflatisk tromboflebitt og trombose

^k omfatter kolitt, ulcerøs kolitt, enterokolitt og proktitt

^l omfatter myalgi, muskelsvakhet, muskelspasmer, muskelskade, myopati, myositt

^m omfatter, men er ikke begrenset til, væskeretensjon, perifert ødem og lokalt ødem

Ved bruk av enkorafenib med en dose på 300 mg én gang daglig i kombinasjon med binimetinib 45 mg to ganger daglig (Combo 300) i studien CMEK162B2301 - del 2, var frekvenskategorien lavere sammenlignet med den samlede Combo 450-populasjonen for følgende bivirkninger: anemi, perifer nevropati, blødning, hypertensjon, pruritus (vanlig); og kolitt, økt amylase og økt lipase (mindre vanlige).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Kutane maligniteter

Kutant plateepitelkarsinom

Melanom

I den samlede Combo 450-populasjonen ble cuSCC, inklusive keratoakantom, observert hos 3,3 % (9/274) av pasientene. Median tid til første forekomst av cuSCC (alle grader) var 6,5 måneder (i intervallet 1,0 til 22,8 måneder).

I den samlede enkorafenib 300-populasjonen ble cuSCC rapportert hos 7,4 % (16/217) av pasientene. For pasienter i fase III-studien (CMEK162B2301) som utviklet cuSCC, var median tid til første forekomst av cuSCC (alle grader) 2,3 måneder (i intervallet 0,3 til 12,0 måneder).

Kolorektal kreft

Hos pasienter behandlet med 300 mg enkorafenib i kombinasjon med cetuksimab ble cuSCC, inklusive keratoakantom, observert hos 1,4 % (3/216) av pasientene. Tid til første forekomst av cuSCC (alle grader) var henholdsvis 0,5, 0,6 og 3,6 måneder for disse tre pasientene.

Nytt primært melanom

Melanom

I den samlede enkorafenib 300-populasjonen forekom nytt primært melanom hos 4,1 % av pasientene (9/217) og ble rapportert som grad 1 hos 1,4 % (3/217) av pasientene, grad 2 hos 2,1 % (4/217) av pasientene, grad 3 hos 0,5 % (1/217) av pasientene og grad 4 hos 0,5 % (1/217) av pasientene.

Kolorektal kreft

Hos pasienter behandlet med 300 mg enkorafenib i kombinasjon med cetuksimab, ble tilfeller av nytt primært melanom observert hos 1,9 % av pasientene (4/216) og ble rapportert som grad 2 hos 0,9 % (2/216) av pasientene og grad 3 hos 0,9 % (2/216) av pasientene.

Okulære hendelser

Melanom

I den samlede Combo 450-populasjonen ble uveitt rapportert hos 4,4 % (12/274) av pasientene, og var av grad 1 hos 0,4 % (1/274), grad 2 hos 3,6 % (10/274) og grad 3 hos 0,4 % (1/274). Nedsatt syn, inkludert tåkesyn og redusert synsskarphet, forekom hos 21,5 % (59/274) av pasientene. Uveitt og nedsatt syn var som regel reversibelt.

RPED forekom hos 29,6 % (81/274) av pasientene, de fleste av pasientene hadde grad 1-2 og 1,8 % (5/274) hadde grad 3 bivirkninger.

I Combo 300-armen i studien CMEK162B2301 – del 2, ble RPED observert hos 12,5 % (32/257) av pasientene med grad 4 bivirkninger hos 0,4 % (1/257).

Venstre ventrikkeldysfunksjon

LVD ble rapportert ved bruk av enkorafenib i kombinasjon med binimetinib hos pasienter med melanom (se pkt. 4.8 i preparatomtalen for binimetinib).

Blødning

Melanom

Blødningshendelser ble observert hos 17,9 % (49/274) av pasientene i den samlede Combo 450-populasjonen. De fleste tilfellene var av grad 1 eller 2 (14,6 %) og 3,3 % var av grad 3–4. Få pasienter hadde behov for doseavbrudd eller dosereduksjoner (0,7 % eller 2/274). Blødningshendelser førte til seponering av behandling hos 1,1 % (3/274) av pasientene. De hyppigst rapporterte blødningshendelsene var hematuri hos 3,3 % (9/274) av pasientene, rektal blødning hos 2,9 % (8/274) og hematochezi hos 2,9 % (8/274) av pasientene. Fatal blødning fra magesår med multippel organsvikt som medvirkende dødsårsak forekom hos én pasient.

Hjerneblødning ble rapportert hos 1,5 % (4/274) av pasientene med dødelig utfall hos 3 pasienter. Alle hendelser forekom i forbindelse med nye eller progressive hjernemetastaser.

I Combo 300-armen i studien CMEK162B2301 – del 2, ble blødninger observert hos 6,6 % (17/257) av pasientene og var grad 3-4 hos 1,6 % (4/257) av pasientene.

Kolorektal kreft

Blødningshendelser ble observert hos 21,3 % (46/216) av pasientene behandlet med 300 mg enkorafenib i kombinasjon med cetuksimab. 1,4 % (3/216) av pasientene hadde grad 3 og det ble rapportert ett dødsfall. Det var behov for doseavbrudd eller dosereduksjoner hos 1,9 % (4/216) av pasientene. Blødningshendelser førte til seponering av behandling hos 1 pasient (0,5 %).

De hyppigst forekommende blødningshendelsene var epistakse hos 6,9 % (15/216) av pasientene, hematochezi hos 2,8 % (6/216), rektal blødning hos 2,8 % (6/216) av pasientene og hematuri hos 2,8 % (6/216) av pasientene.

Hypertensjon

Hypertensjon ble rapportert ved bruk av enkorafenib i kombinasjon med binimetinib hos pasienter med melanom (se pkt. 4.8 i preparatomtalen for binimetinib).

Venøs tromboembolisme

VTE ble rapportert ved bruk av enkorafenib i kombinasjon med binimetinib hos pasienter med melanom (se pkt. 4.8 i preparatomtalen for binimetinib).

Pankreatitt

Melanom

I den samlede Combo 450-populasjonen ble det rapportert om forhøyet nivå av leverenzymmer, for det meste asymptomatisk. Forhøyede amylase- og lipasenivåer ble rapportert hos henholdsvis 3,3 % (9/274) og 5,1 % (14/274) av pasientene. Pankreatitt ble rapportert hos 0,7 % (2/274) av pasientene. Begge pasientene opplevde bivirkninger av grad 3. Pankreatitt førte til doseavbrudd hos (0,4 %) 1/274 av pasientene.

Kolorektal kreft

I populasjonen behandlet med 300 mg enkorafenib i kombinasjon med cetuksimab ble det rapportert om pankreatitt grad 3 med forhøyede lipase- og amylasenivåer hos 1 pasient (0,5 %), som førte til doseavbrudd.

Dermatologiske reaksjoner

Utslett

Melanom

I den samlede Combo 450-populasjonen forekom utslett hos 19,7 % (54/274) av pasientene. De fleste tilfellene var milde, med rapporterte bivirkninger av grad 3 eller 4 hos 0,7 % (2/274) av pasientene. Utslett førte til seponering hos 0,4 % (1/274) pasienter og til doseavbrudd eller dosejustering hos 1,1 % (3/274) av pasientene.

I den samlede enkorafenib 300-populasjonen ble utslett rapportert hos 43,3 % (94/217) av pasientene. De fleste tilfellene var milde, med rapporterte bivirkninger av grad 3 eller 4 hos 4,6 % (10/217) av pasientene. Utslett førte til seponering hos 0,5 % (1/217) pasienter og til doseavbrudd eller dosejustering hos 7,4 % (16/217) av pasientene.

Kolorektal kreft

Hos pasienter behandlet med 300 mg enkorafenib i kombinasjon med cetuksimab ble det rapportert om utslett hos 30,6 % (66/216) av pasientene. De fleste bivirkningene var milde og det ble rapportert om bivirkninger av grad 3 hos 0,5 % (1/216) av pasientene. Utslett førte til doseavbrudd hos 0,5 % (1/216) av pasientene.

Palmar-plantar erythrodysestesi syndrom (PPES)

Melanom

PPES ble rapportert hos 6,2 % (17/274) av pasientene i den samlede Combo 450-populasjonen. Alle PPES-reaksjoner var enten av grad 1 (3,3 %) eller grad 2 (2,9 %). Doseavbrudd eller dosejustering forekom hos 1,1 % (3/274) av pasientene.

I Combo 300-armen i del 2 av den pivotale studien, ble PPES observert hos 3,9 % (10/257) av pasientene med grad 3 rapportert hos 0,4 % (1/257) av pasientene.

I den samlede enkorafenib 300-populasjonen ble PPES rapportert hos 51,6 % (112/217) av pasientene. De fleste tilfellene var milde til moderate: Grad 1 hos 12,4 % (27/217) av pasientene, grad 2 hos 26,6 % (58/217) og grad 3 hos 12,4 % (27/217) av pasientene. PPES førte til seponering hos 3,7 % (8/217) av pasientene og til doseavbrudd eller dosejustering hos 23,0 % (50/217) av pasientene.

Kolorektal kreft

I populasjonen behandlet med 300 mg enkorafenib i kombinasjon med cetuksimab ble PPES rapportert hos 5,1 % (11/216) av pasientene. De fleste tilfellene av PPES var grad 1 hos 3,7 % (8/216). Det ble rapportert om tilfeller av grad 2 hos 0,9 % (2/216) av pasientene og grad 3 hos 0,5 % (1/216) av pasientene. Det var ikke behov for doseavbrudd, dosejustering eller seponering av behandling.

Akneiform dermatitt

Melanom

Akneiform dermatitt ble rapportert ved bruk av enkorafenib i kombinasjon med binimetinib (se pkt. 4.8 i preparatomtalen for binimetinib).

Kolorektal kreft

Hos pasienter behandlet med 300 mg enkorafenib i kombinasjon med cetuksimab ble det rapportert om akneiform dermatitt hos 33,3 % (72/216) av pasientene, hovedsakelig av grad 1 (25,5 % (55/216) av pasientene) eller grad 2 (6,9 % (15/216) av pasientene). Det ble rapportert om dosereduksjon eller doseavbrudd hos 2,3 % (5/216) av pasientene. Det ble ikke rapportert om seponering av behandling. Akneiform dermatitt var som regel reversibelt.

Lysfølsomhet

Melanom

I den samlede Combo 450-populasjonen ble lysfølsomhet observert hos 4,0 % (11/274) av pasientene. De fleste tilfellene var av grad 1–2, med grad 3 rapportert hos 0,4 % (1/274) av pasientene og ingen tilfeller førte til seponering. Doseavbrudd eller dosejustering ble rapportert hos 0,4 % (1/274) av pasientene.

I den samlede enkorafenib 300-populasjonen ble lysfølsomhet rapportert hos 4,1 % (9/217) av pasientene. Alle tilfellene var av grad 1–2. Ingen tilfeller krevde seponering, dosejustering eller doseavbrudd.

Facialisparese

Melanom

I den samlede Combo 450-populasjonen forekom facialisparese hos 0,7 % (2/274) av pasientene, inkludert av grad 3 hos 0,4 % (1/274) av pasientene. Tilfellene var reversible og ingen tilfeller førte til seponering av behandling. Doseavbrudd eller dosejustering ble rapportert hos 0,4 % (1/274) av pasientene.

I den samlede enkorafenib 300-populasjonen ble facialisparese observert hos 7,4 % (16/217) av pasientene. De fleste tilfellene 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) av pasientene. Median tid til første forekomst av facialisparese var 0,3 måneder (i intervallet 0,1 til 12,1 måneder). Facialisparese var generelt reversibelt og førte til seponering av behandling hos 0,9 % (2/217). Doseavbrudd eller dosejustering ble rapportert hos 3,7 % (8/217) og symptomatisk behandling med kortikosteroider ble rapportert hos 5,1 % (11/217) av pasientene.

Forhøyet kreatinfosfokinase og rbdomyolyse

Forhøyet CK og rbdomyolyse ble rapportert ved bruk av enkorafenib i kombinasjon med binimetinib hos pasienter med melanom (se pkt. 4.8 i preparatomtalen for binimetinib).

Nedsatt nyrefunksjon

Melanom

I den samlede Combo 450-populasjonen ble det observert mild, hovedsakelig grad 1, asymptomatisk forhøyet blodkreatinin hos 6,2 % (17/274) av pasientene som ble behandlet med Combo 450 mg. Forekomsten av grad 3 eller 4 var 0,7 % (2/274). Tilfeller av nyresvikt, inkludert akutt nyreskade og nedsatt nyrefunksjon, ble rapportert hos 3,3 % (9/274) av pasientene som ble behandlet med enkorafenib og binimetinib, og var av grad 3 eller 4 hos 2,2 % (6/274) av pasientene. Nyresvikt var vanligvis reversibelt med doseavbrudd, rehydrering og andre generelle støttetiltak.

Kolorektal kreft

Det ble rapportert om forhøyet blodkreatinin hos 2,8 % (6/216) av pasientene behandlet med 300 mg enkorafenib i kombinasjon med cetuksimab. Alle tilfellene var milde med unntak av ett tilfelle som var grad 4. Tilfeller av nyresvikt var av grad 3 eller 4 og ble rapportert som akutt nyreskade hos 1,9 % (4/216) av pasientene og nyresvikt hos 0,5 % (1/216) av pasientene.

Unormale leververdier

Melanom

Forekomsten av rapporterte, unormale leververdier i den samlede Combo 450-populasjonen er listet opp under:

- Økte transaminaser: 15,7 % (43/274) totalt – grad 3 – 4: 5,5 % (15/274)
- Økt GGT: 14,6 % (40/274) totalt – grad 3 – 4: 8,4 % (23/274)

I Combo 300-armen i studien CMEK162B2301 – del 2, var forekomsten av unormale leververdier:

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

Kolorektal kreft

Forekomsten av økte transaminaser hos pasienter behandlet med 300 mg enkorafenib i kombinasjon med cetuksimab var 8,8 % (19/216) av pasientene, med grad 3 observert hos 1,4 % (3/216) av pasientene.

Gastrointestinale sykdommer

Melanom

I den samlede Combo 450-populasjonen ble diaré observert hos 38 % (104/274) av pasientene, og var av grad 3-4 hos 3,3 % (9/274) av pasientene. Diaré førte til seponering av behandling hos 0,4 % av pasientene og til doseavbrudd eller dosejustering hos 4,4 % av pasientene.

Forstoppelse forekom hos 24,1 % (66/274) av pasientene, og var av grad 1 eller 2. Magesmerter ble rapportert hos 27,4 % (75/274) av pasientene, og var av grad 3 hos 2,6 % (7/274) av pasientene. Kvalme forekom hos 41,6 % (114/274), med grad 3 eller 4 observert hos 2,6 % (7/274) av pasientene. Oppkast forekom hos 28,1 % (77/274) av pasientene med grad 3 eller 4 rapportert hos 2,2 % (6/274) av pasientene.

I Combo 300-armen i studien CMEK162B2301 – del 2, ble kvalme observert hos 27,2 % (70/257) av pasientene, med grad 3 hos 1,6 % (4/257) av pasientene. Oppkast forekom hos 15,2 % (39/257) av pasientene, med grad 3 rapportert hos 0,4 % (1/257) av pasientene. Diaré forekom hos 28,4 % (73/257) av pasientene, med grad 3 rapportert hos 1,6 % (4/257) av pasientene.

Kolorektal kreft

Hos pasienter behandlet med 300 mg enkorafenib i kombinasjon med cetuksimab ble diaré observert hos 38,4 % (83/216) av pasientene, og var av grad 3 hos 2,8 % (6/216) av pasientene. Diaré førte til seponering av behandling hos 0,5 % (1/216) av pasientene og til doseavbrudd eller dosejustering hos 3,7 % (8/216) av pasientene.

Magesmerter ble rapportert hos 36,6 % (79/216) av pasientene og var av grad 3 hos 5,1 % (11/216) av pasientene. Kvalme forekom hos 38,0 % (82/216) av pasientene med grad 3 observert hos 0,5 % (1/216) av pasientene. Oppkast forekom hos 27,3 % (59/216) av pasientene med grad 3 rapportert hos 1,4 % (3/216) av pasientene. Forstoppelse forekom hos 18,1 % (39/216) av pasientene og var av grad 1 eller 2.

Gastrointestinale sykdommer ble vanligvis håndtert med standardbehandling.

Anemi

Melanom

I den samlede Combo 450-populasjonen ble anemi rapportert hos 19,7 % (54/274) av pasientene, 4,7 % (13/274) av pasientene hadde grad 3 eller 4. Ingen pasienter seponerte behandlingen på grunn av anemi, 1,5 % (4/274) hadde behov for doseavbrudd eller dosejustering.

I Combo 300-armen i studien CMEK162B2301 – del 2, ble anemi observert hos 9,7 % (25/257) av pasientene, med grad 3 - 4 rapportert hos 2,7 % (7/257) av pasientene.

Hodepine

Melanom

I den samlede Combo 450-populasjonen, forekom hodepine hos 21,5 % (59/274) av pasientene, inkludert grad 3 hos 1,5 % (4/274) av pasientene.

I Combo 300-armen i studien CMEK162B2301 – del 2, ble hodepine rapportert hos 12,1 % (31/257) av pasientene, med grad 3 hos 0,4 % (1/257) av pasientene.

Kolorektal kreft

Hos pasienter behandlet med 300 mg enkorafenib i kombinasjon med cetuksimab ble hodepine observert hos 20,4 % (44/216) av pasientene, og var av grad 1 eller 2.

Fatigue

Melanom

I den samlede Combo 450-populasjonen, forekom fatigue hos 43,8 % (120/274) av pasientene, inkludert grad 3 hos 2,9 % (8/274) av pasientene.

I Combo 300-armen i studien CMEK162B2301 – del 2, ble fatigue observert hos 33,5 % (86/257) av pasientene, med grad 3 - 4 bivirkninger hos 1,6 % (4/257) av pasientene.

Kolorektal kreft

Hos pasienter behandlet med 300 mg enkorafenib i kombinasjon med cetuksimab ble fatigue rapportert hos 56,9 % (123/216) av pasientene, inkludert grad 3 hos 7,9 % (17/216) av pasientene.

Spesielle populasjoner

Eldre

Melanom

Av pasientene som ble behandlet med Combo 450 (n = 274) var 194 pasienter (70,8 %) < 65 år, 65 pasienter (23,7 %) var 65–74 år, og 15 pasienter (5,5 %) var > 75 år. Ingen total forskjell i sikkerhet og effekt ble observert mellom eldre pasienter (≥ 65) og yngre pasienter. Andelen av pasienter som opplevde bivirkninger (AE) og alvorlige bivirkninger (SAE) var omtrent den samme hos pasienter < 65 år og hos pasienter ≥ 65 år. De hyppigste bivirkningene som ble rapportert med høyere forekomst hos pasienter ≥ 65 år sammenlignet med pasienter < 65 år, omfattet diaré, pruritus, forhøyet GGT og alkalinfosfatase i blodet.

Kolorektal kreft

Hos pasienter behandlet med 300 mg enkorafenib i kombinasjon med cetuksimab (n = 216), var 134 pasienter (62 %) < 65 år, 62 pasienter (28,7 %) var 65–74 år og 20 pasienter (9,3 %) var ≥ 75 år. De hyppigste bivirkningene som ble rapportert med høyere forekomst hos pasienter ≥ 65 år sammenlignet med pasienter < 65 år, omfattet anemi, asteni, nedsatt appetitt og dyspné.

På grunn av det lave antallet pasienter ≥ 75 år som blir behandlet i både melanom- og kolorektal kreftpopulasjonene, er det ikke mulig å evaluere forskjeller i forekomst av bivirkninger sammenlignet med pasienter < 75 år.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Det gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Ved enkorafenibdoser på mellom 600 og 800 mg én gang daglig ble nedsatt nyrefunksjon (hyperkreatinemi av grad 3) observert hos 3 av 14 pasienter. Den høyeste dosen som ble administrert var følge av en feildosering hos én pasient som tok enkorafenib i en dose på 600 mg to ganger daglig i 1 dag (total dose 1200 mg). Bivirkningene som ble rapportert av denne pasienten var av grad 1 og inkluderte kvalme, oppkast og tåkesyn, og alle gikk over av seg selv.

Håndtering

Det finnes ingen spesifikk behandling ved overdosering. Siden enkorafenib har moderat grad av binding til plasmaproteiner, er hemodialyse sannsynligvis ikke effektivt som behandling ved overdosering av enkorafenib. Det finnes ingen kjent antidot mot enkorafenib. Ved overdose skal behandlingen med enkorafenib avbrytes og nyrefunksjon samt bivirkninger overvåkes. Symptomatisk behandling og støttebehandling bør gis etter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, proteinkinasehemmere, ATC-kode: L01XE46

Virkningsmekanisme

Enkorafenib er en potent og svært selektiv ATP-kompetitiv lavmolekylær RAF-kinasehemmer. Den halve maksimale hemmende konsentrasjon (IC₅₀) av enkorafenib mot BRAFV600E, BRAF og CRAF-enzymet ble fastslått til henholdsvis 0,35, 0,47 og 0,30 nM. Dissosiasjonshalveringstid for enkorafenib var > 30 timer og førte til forlenget pERK-hemming. Enkorafenib undertrykker RAF/MEK/ERK-kaskaden i tumorceller som uttrykker flere mutasjonspositive former av BRAF-kinaser (V600E, D og K). Enkorafenib hemmer spesielt cellevekst *in vitro* og *in vivo* i BRAFV600E, D og K-mutasjonspositivt melanom og BRAFV600E-mutasjonspositiv kolorektal kreft. Enkorafenib hemmer ikke RAF/MEK/ERK-signalisering i celler som uttrykker BRAF villtype.

Kombinasjon med binimetinib

Både enkorafenib og binimetinib (en MEK-hemmer, se pkt. 5.1 i preparatomtalen for binimetinib) hemmer MAPK-signalveien, som fører til høyere antitumoraktivitet.

I tillegg forsinket kombinasjonen av enkorafenib og binimetinib utvikling av resistens *in vivo* i BRAFV600E-mutasjonspositive humane melanomxenografter.

Kombinasjon med cetuksimab

En av hovedmekanismene for resistens av BRAF-mutert kolorektal kreft mot RAF-hemmere er identifisert som reaktivering av EGFR med endret signaltransduksjon via BRAF. Kombinasjoner av en BRAF-hemmer, f.eks. enkorafenib, og virkestoffer som er rettet mot EGFR, f.eks. cetuksimab, har vist seg å forbedre antitumor-effekt i ikke-kliniske modeller.

Klinisk effekt og sikkerhet

BRAF V600-mutert inoperabelt eller metastaserende melanom

Effekten og sikkerheten av enkorafenib i kombinasjon med binimetinib ble studert i en 2-delt fase III, randomisert (1:1:1) aktiv-kontrollert, åpen, multisenterstudie hos pasienter med inoperabelt eller metastaserende BRAF V600 E- eller K-mutasjonspositivt melanom (Studie CMEK162B2301), som påvist ved bruk av BRAF-assay. Pasientene hadde histologisk bekreftet kutant eller ukjent primært melanom, men de med uvealt eller mukosalt melanom ble ekskludert. Pasientene kunne ha fått tidligere adjuvant behandling og én tidligere immunterapi i første linje for inoperabel lokalt avansert eller metastatisk sykdom. Tidligere behandling med BRAF/MEK-hemmere var ikke tillatt.

Studie CMEK162B2301, del 1

I del 1 ble pasientene i studien randomisert til å motta enkorafenib 450 mg peroralt daglig og binimetinib 45 mg peroralt to ganger daglig (Combo 450, n = 192), enkorafenib 300 mg peroralt daglig (Enco 300, n = 194), eller vemurafenib 960 mg peroralt to ganger daglig (heretter kalt Vem, n = 191). Behandlingen fortsatte inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Randomiseringen ble stratifisert etter American Joint Committee on Cancer (AJCC) stadium (IIIB, IIIC, IVM1a eller IVM1b, vs IVM1c) og Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funksjonsstatus (0 vs 1) og tidligere immunterapi for inoperabel eller metastaserende sykdom (ja vs nei).

Det primære endepunktet var progresjonsfri overlevelse (PFS) ved Combo 450 sammenlignet med vemurafenib etter vurdering av en blindet, uavhengig granskingskomité (BIRC). PFS vurdert av utprøvere (utprøvers vurdering) fungerte som støttende analyse. Et ekstra sekundært endepunkt inkluderte PFS ved Combo 450 sammenlignet med Enco 300. Andre sekundære sammenligninger mellom Combo 450 og enten vemurafenib eller Enco 300 inkluderte total overlevelse (OS), objektiv responsrate (ORR), varighet av respons (DoR) og sykdomskontrollrate (DCR) som vurdert av BIRC og i utprøvers vurdering).

Gjennomsnittsalderen på pasientene var 56 år (område 20 – 89), 58 % var menn, 90 % var kaukasiske, og 72 % av pasientene hadde baseline ECOG-funksjonsstatus på 0. De fleste pasientene hadde metastaserende sykdom (95 %) og stadium IVM1c (64 %); 27 % av pasientene hadde forhøyet serum laktatdehydrogenase (LDH) ved baseline, 45 % av pasientene hadde minst 3 organer med

tumorinfiltrasjon ved baseline, og 3,5 % hadde hjernemetastaser. 27 pasienter (5 %) hadde tidligere fått sjekkpunkthemmere (anti-PD1/PDL1 eller ipilimumab) (8 pasienter i Combo 450-armen (4 %); 7 pasienter i vemurafenib-armen (4 %); 12 pasienter i Enco 300-armen (6 %)), inkludert 22 pasienter i metastatisk setting (6 pasienter i Combo 450-armen, 5 pasienter i vemurafenib-armen, 11 pasienter i Enco 300-armen) og 5 pasienter i adjuvant setting (2 pasienter i Combo 450-armen, 2 pasienter i vemurafenib-armen, 1 pasient i Enco 300-armen).

Median eksponeringsvarighet var 11,7 måneder hos pasienter behandlet med Combo 450, 7,1 måneder hos pasienter behandlet med Enco 300 og 6,2 måneder hos pasienter behandlet med vemurafenib. Median relativ doseintensitet (RDI) for Combo 450 var 100 % for enkorafenib og 99,6 % for binimetinib; median RDI var 86,2 % for Enco 300 og 94,5 % for vemurafenib.

Del 1 av studie CMEK162B2301 viste signifikant forbedring i PFS hos pasientene som ble behandlet med Combo 450 sammenlignet med pasienter behandlet med vemurafenib. Tabell 6 og Figur 1 oppsummerer PFS og andre effektresultater basert på sentral vurdering av dataene av en blindet, uavhengig radiologisk komité.

Effektresultatene basert på utprøvers vurdering samsvarte med den uavhengige, sentrale vurderingen. Ikke-stratifiserte undergruppeanalyser viste punktestimater til fordel for Combo 450, inkludert LDH ved baseline, ECOG-funksjonsstatus og AJCC-stadium.

Tabell 6: Studie CMEK162B2301, del 1: Resultater for progresjonsfri overlevelse og bekreftet total respons (uavhengig, sentral vurdering)

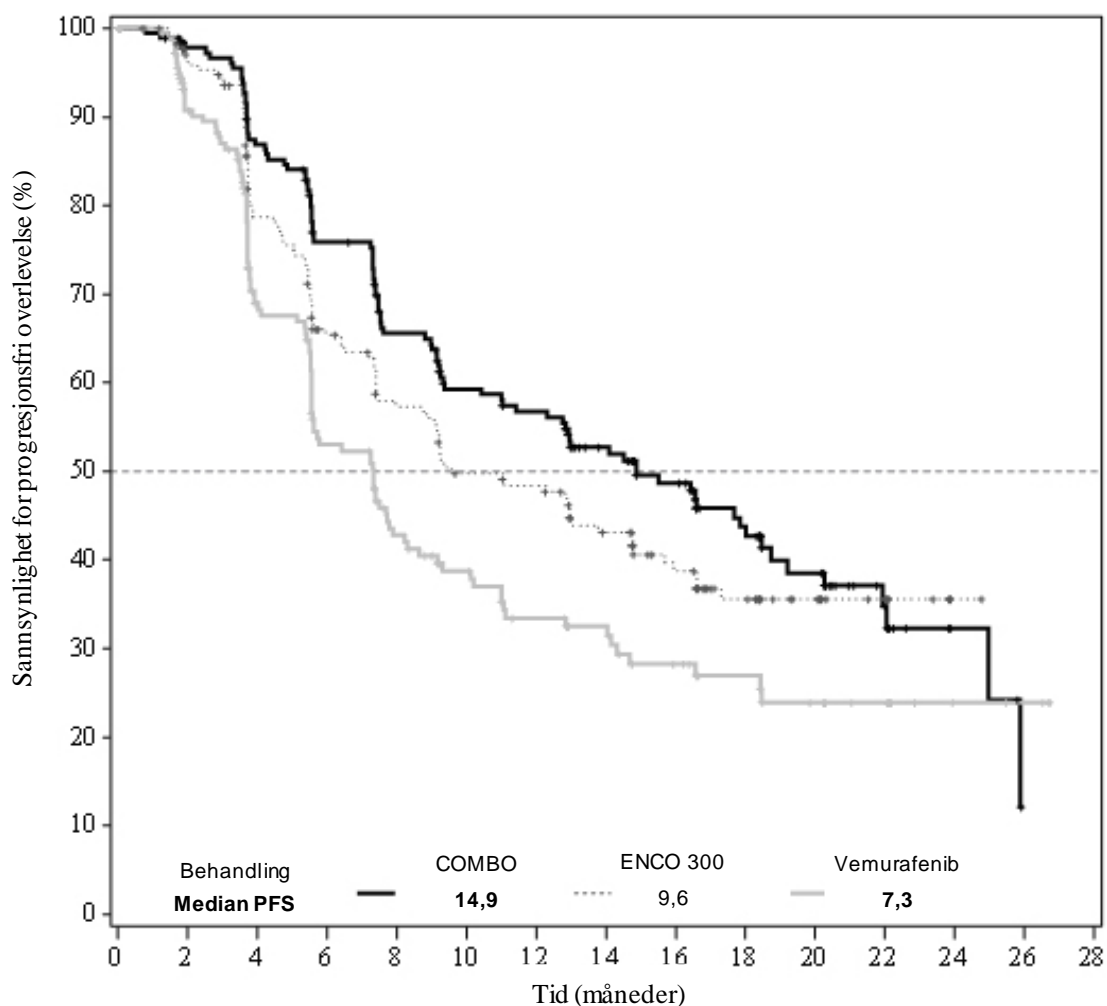
	Enkorafenib + binimetinib N = 192 (Combo 450)	Enkorafenib N = 194 (Enco 300)	Vemurafenib N = 191 (Vem)
Dato for cut-off: 19. mai 2016			
PFS (primær analyse)			
Antall tilfeller (progressiv sykdom (PD)) (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Median, måneder (95 % KI)	14,9 (11,0, 18,5)	9,6 (7,5, 14,8)	7,3 (5,6, 8,2)
HR ^a (95 % KI) (vs. Vem) p-verdi (stratifisert log-rank) ^b	0,54 (0,41, 0,71) < 0,001		
HR ^a (95 % KI) (vs. Vem) Nominal p-verdi		0,68 (0,52, 0,90) 0,007	
HR ^a (95 % KI) (vs. Enco 300) p-verdi (stratifisert log-rank) ^b	0,75 (0,56, 1,00) 0,051		
Beste totalrespons			
Total responsrate, n (%) (95 % KI)	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 % KI)	177 (92,2) (87,4, 95,6)	163 (84,0) (78,1, 88,9)	156 (81,7) (75,4, 86,9)
Responsvarighet			
Median, måneder (95 % KI)	16,6 (12,2, 20,4)	14,9 (11,1, NE)	12,3 (6,9, 16,9)
Oppdatert analyse, dato for cut off: 7. november 2017			
PFS			
Antall tilfeller (progressiv sykdom) (%)	113 (58,9)	112 (57,7)	118 (61,8)
Median, måneder (95 % KI)	14,9 (11,0, 20,2)	9,6 (7,4, 14,8)	7,3 (5,6, 7,9)
HR ^a (95 % KI) (vs. Vem) Nominal p-verdi	0,51 (0,39, 0,67) < 0,001		
HR ^a (95 % KI) (vs. Vem) Nominal p-verdi		0,68 (0,52, 0,88) 0,0038	
HR ^a (95 % KI) (vs. Enco 300) Nominal p-verdi	0,77 (0,59, 1,00) 0,0498		

KI = konfidensintervall; CR = komplett respons; DCR = sykdomskontrollrate (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD; Non-CR/Non-PD gjelder bare pasienter uten mållesjon som ikke oppnådde CR eller hadde PD); HR = hazard ratio; NE = ikke evaluerbar; PFS = progresjonsfri overlevelse; PR = partiell respons; SD = stabil sykdom. Vem = vemurafenib.

^a Hazard ratio basert på stratifisert Cox proportional hazards model

^b Log-rank p-verdi (2-sidig)

Figur 1 Studie CMEK162B2301, del 1: Kaplan-Meier-plott for progresjonsfri overlevelse (PFS) ved uavhengig sentral vurdering (dato for cut-off: 19. mai 2016)



Risikopasienter

COMBO 450	192	171	151	128	107	92	87	70	57	41	28	14	4	0
ENCO 300	194	162	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

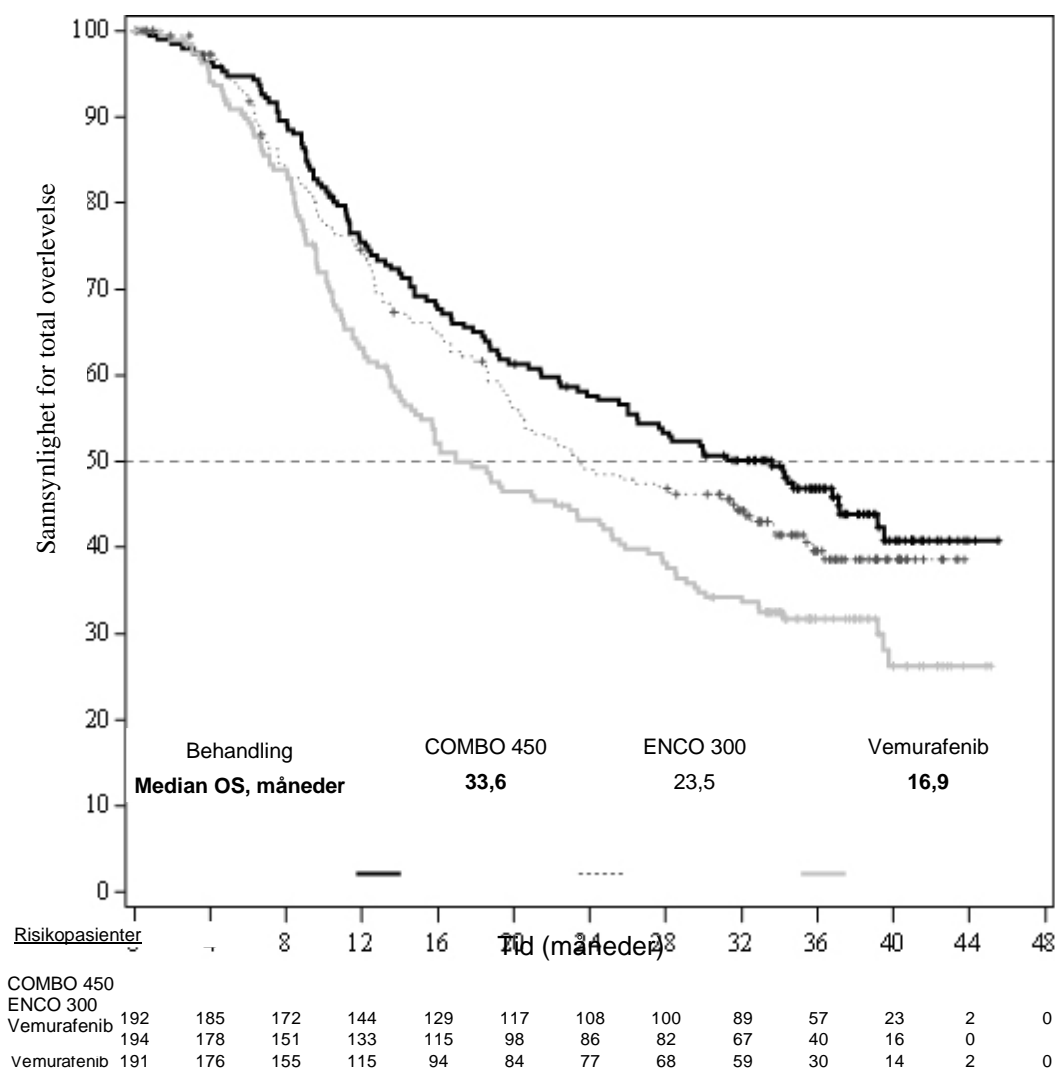
En interim OS-analyse av studie CMEK162B2301 del 1 (dato for cut-off 7. november 2017) viste en statistisk signifikant forbedring for OS for Combo 450 sammenlignet med vemurafenib (se tabell 7 og figur 2).

En lignende andel av pasienter i hver behandlingsarm fikk påfølgende behandling med sjekkpunkthemmere, hovedsakelig pembrolizumab, nivolumab og ipilimumab (34,4 % Combo 450-arm, 36,1 % enkorafenib-arm, 39,8 % vemurafenib-arm).

Tabell 7: Studie CMEK162B2301, del 1: Interimresultater for total overlevelse (dato for cut-off: 7. november 2017)

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

Figur 2 Studie CMEK162B2301, del 1: Kaplan-Meier-plott for interim total overlevelse (OS) (dato for cut-off: 7. november 2017)



Livskvalitet (QoL) (dato for cut-off: 19. mai 2016)

Spørreskjemaene The Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma (FACT-M), the European Organization for Research and Treatment of Cancer’s core quality of life questionnaire (EORTC QLQ-C30) og EuroQoL-5 Dimension-5 Level examination (EQ-5D-5L) ble brukt for å undersøke pasientrapporterte utfall (PRO), måle helserelatert livskvalitet, fungering, melanomsymptomer og behandlingsrelaterte bivirkninger. Ifølge FACT-M og EORTC QLQ-C30 tok det signifikant lenger tid til 10 % definitiv forverring hos pasienter behandlet med Combo 450 i forhold til andre behandlinger. Median tid til 10 % definitiv forverring målt ved FACT-M ble ikke nådd i Combo 450-armen og var 22,1 måneder (95 % KI 15,2, NE) i vemurafenib-armen med en forskjell i HR på 0,46 (95 % KI 0,29, 0,72). En analyse av tid til definitiv 10 % forverring målt ved EORTC QLQ-C30 ga lignende resultater.

Pasienter som fikk Combo 450 rapporterte ingen endring eller en liten forbedring i gjennomsnittlig endring fra baseline målt ved EQ-5D-5L ved alle besøk, mens pasienter som fikk vemurafenib eller enkorafenib rapporterte reduksjoner ved alle besøk (med statistisk signifikante forskjeller). En evaluering av skår på endring over tid viste samme trend for EORTC QLQ-C30 og ved alle besøk for FACT-M.

Studie CMEK162B2301, del 2:

Del 2 av studie CMEK162B2301 ble designet for å vurdere bidraget til binimetinib til kombinasjonen enkorafenib og binimetinib.

PFS for enkorafenib 300 mg peroralt daglig brukt i kombinasjon med binimetinib 45 mg peroralt to ganger daglig (Combo 300, n = 258) ble sammenlignet med PFS for Enco 300 (n = 280, med 194 pasienter fra del 1 og 86 pasienter fra del 2). Studiestart for del 2 startet etter at del 1-pasienter var randomisert.

Foreløpige del 2-data på datoen for cut-off den 9. november 2016 viste bidraget til binimetinib med en forbedret median PFS-estimat på 12,9 måneder (95 % KI: 10,1, 14,0) for Combo 300 sammenlignet med 9,2 måneder (95 % KI: 7,4, 11,0) for Enco 300 (del 1 og 2) per uavhengig sentral vurdering (BIRC). Tilsvarende resultater ble observert per vurdering utført av gransker. Bekreftet ORR per BIRC var 65,9 % (95 % KI: 59,8, 71,7) for Combo 300 og 50,4 % (95 % KI: 44,3, 56,4) for Enco 300 (del 1 og 2). Median DOR for bekreftede svar per BIRC var 12,7 måneder [95 % KI: 9,3, 15,1] for Combo 300 og 12,9 måneder [95 % KI: 8,9, 15,5] for Enco 300. Median varighet av behandling var lengre for Combo 300 vs Enco 300, 52,1 uker vs 31,5 uker.

Hjertets elektrofysiologi

I sikkerhetsanalysen fra samlede studier, var forekomsten av ny QTcF-forlengelse > 500 ms 0,7 % (2/268) i enkorafenib 450 mg pluss binimetinib-gruppen, og 2,5 % (5/203) i gruppen for enkorafenib som monoterapi. QTcF-forlengelse på > 60 ms sammenlignet med verdier før behandling ble observert hos 4,9 % (13/268) av pasientene i enkorafenib pluss binimetinib-gruppen, og hos 3,4 % (7/204) i gruppen for enkorafenib som monoterapi (se pkt. 4.2 og 4.4).

Metastaserende kolorektal kreft med BRAF V600E-mutasjon – Studie ARRAY-818-302

Enkorafenib i kombinasjon med cetuksimab ble evaluert i en randomisert, aktiv-kontrollert, åpen, multisenterstudie (ARRAY 818-302 BEACON CRC). Kvalifiserte pasienter måtte ha metastaserende kolorektal kreft med BRAF V600E-mutasjon, som hadde progrediert etter 1 eller 2 tidligere behandlinger. Pasientene som var inkludert i studien var kvalifisert for å motta cetuksimab i henhold til lokalt godkjent indikasjon med hensyn til tumorens RAS-status. Tidligere bruk av RAF-hemmere, MEK-hemmere eller EGFR-hemmere var ikke tillatt. Randomisering ble stratifisert etter ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) funksjonsstatus, tidligere bruk av irinotekan og cetuksimabkilde.

Totalt 665 pasienter ble randomisert (1:1:1) til å motta enkorafenib 300 mg peroralt daglig i kombinasjon med cetuksimab dosert i henhold til godkjent preparatomtale (n = 220), eller enkorafenib 300 mg peroralt daglig i kombinasjon med binimetinib 45 mg peroralt to ganger daglig og cetuksimab dosert i henhold til godkjent preparatomtale (n = 224) eller kontrollgruppe (irinotekan med cetuksimab eller irinotekan/5-fluorouracil/folinsyre (FOLFIRI) med cetuksimab, n = 221). Behandlingen fortsatte inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Effektendepunkt var total overlevelse (OS) og total responsrate (ORR) etter vurdering av en blindet, uavhengig granskingskomité (BIRC), og sammenlignet 300 mg enkorafenib i kombinasjon med cetuksimab med kontrollgruppen. Andre effektendepunkter er oppsummert i tabell 8 nedenfor.

Median alder på pasientene var 61 år (område 26–91), 47 % var menn og 83 % var kaukasiske. 51 % av pasientene hadde baseline ECOG-funksjonsstatus på 0, og 51 % hadde tidligere fått irinotekan. 46,8 % av pasientene hadde minst 3 organer med tumorinfiltrasjon ved baseline.

Median eksponeringsvarighet var 3,2 måneder hos pasienter behandlet med 300 mg enkorafenib i kombinasjon med cetuksimab, og 1,4 måneder hos pasienter behandlet med irinotekan/cetuksimab eller FOLFIRI/cetuksimab (kontrollgruppe). Hos pasienter som ble behandlet med kombinasjonen 300 mg enkorafenib og cetuksimab, var median relativ doseintensitet (RDI) 98 % for enkorafenib og 93,5 % for cetuksimab. I kontrollgruppen var median RDI 85,4 % for cetuksimab, 75,7 % for irinotekan og i undergruppen av pasienter som fikk folinsyre og 5-FU, var median RDI henholdsvis 75,2 % og 75 %.

300 mg enkorafenib i kombinasjon med cetuksimab viste en statistisk signifikant forbedring i OS, ORR og PFS sammenlignet med kontrollgruppen. Effekteresultater er oppsummert i tabell 8 og figur 3 og 4.

Effekteresultatene basert på utprøvers vurdering samsvarer med den uavhengige, sentrale vurderingen.

Tabell 8: Studie ARRAY-818-302: Effekteresultater

	Enkorafenib med cetuksimab	Irinotekan med cetuksimab eller FOLFIRI med cetuksimab (kontroll)
Dato for cut-off: 11. februar 2019 (primær analyse)		
OS		
Antall pasienter ^a	220	221
Antall hendelser (%)	93 (42,3)	114 (51,6)
Median, måneder (95 % KI)	8,4 (7,5–11,0)	5,4 (4,8, 6,6)
HR (95 % KI) ^{b,c} (vs. kontroll) p-verdi ^{b,c}	0,60 (0,41–0,88) 0,0002	
Median oppfølgingsvarighet, måneder (95 % KI)	7,6 (6,4, 9,20)	7,2 (6,1, 8,1)
ORR (per BIRC)		
Antall pasienter ^e	113	107
ORR n (%) (95 % KI) ^f	23 (20,4) (13,4, 29,0)	2 (1,9) (0,2, 6,6)
p-verdi ^{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 % KI) ^f	84 (74,3) (65,3, 82,1)	33 (30,8) (22,3, 40,5)
PFS (per BIRC)		
Antall pasienter ^a	220	221
Antall hendelser (%)	133 (60,5)	128 (57,9)
Median PFS, måneder (95 % KI)	4,2 (3,7, 5,4)	1,5 (1,5, 1,7)
HR (95 % KI) ^{b,c} p-verdi ^{b,d}	0,40 (0,30, 0,55) < 0,0001	
Oppdatert analyse, dato for cut-off: 15. august 2019		
OS		
Antall pasienter ^a	220	221
Antall hendelser (%)	128 (58,2)	157 (71,0)
Median, måneder (95 % KI)	9,3 (8,0, 11,3)	5,9 (5,1, 7,1)
HR (95 % KI) ^b (vs. kontroll) p-verdi ^{b,d,h}	0,61 (0,48, 0,77) < 0,0001	

Median oppfølgingsvarighet, måneder (95 % KI)	12,3 (11,1, 14,1)	12,9 (10,9, 14,6)
ORR (per BIRC)		
Antall pasienter ^a	220	221
ORR n (%) (95 % KI) ^f	43 (19,5) (14,5, 25,4)	4 (1,8) (0,5, 4,6)
p-verdi ^{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 % KI) ^f	167 (75,9) (69,7, 81,4)	69 (31,2) (25,2, 37,8)
PFS (per BIRC)		
Antall pasienter ^a	220	221
Antall hendelser (%)	167 (75,9)	147 (66,5)
Median PFS, måneder (95 % KI)	4,3 (4,1, 5,5)	1,5 (1,5, 1,9)
HR (95 % KI) ^b p-verdi ^{b,d,h}	0,44 (0,35, 0,55) < 0,0001	

KI = konfidensintervall; CR = komplett respons; HR = hazard ratio; ORR = total responsrate; OS = total overlevelse; PR = partiell respons; SD = stabil sykdom, DCR: sykdomskontrollrate (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD); Non-CR/Non-PD gjelder kun pasienter med ikke-målbare sykdom som ikke oppnådde CR eller hadde PD)

^a Randomisert fase 3, fullt analysesett

^b Stratifisert etter ECOG PS, kilde av cetuximab, og tidligere bruk av irinotekan ved randomisering

^c Gjentatt KI utledet ved bruk av Lan-DeMets og O'Brien-Fleming-grenser assosiert med observert informasjonsfraksjon under interimanalyse

^d 1-sidig

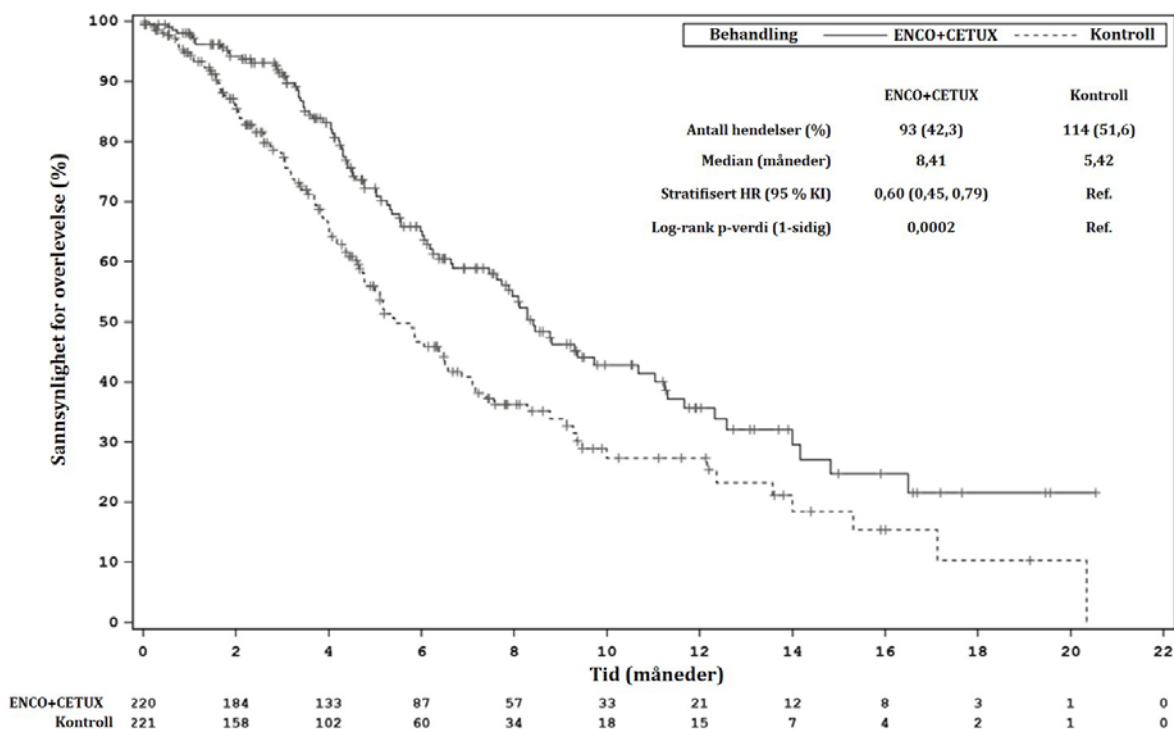
^e Blant de første 331 randomiserte pasientene

^f Clopper-Pearsons metode

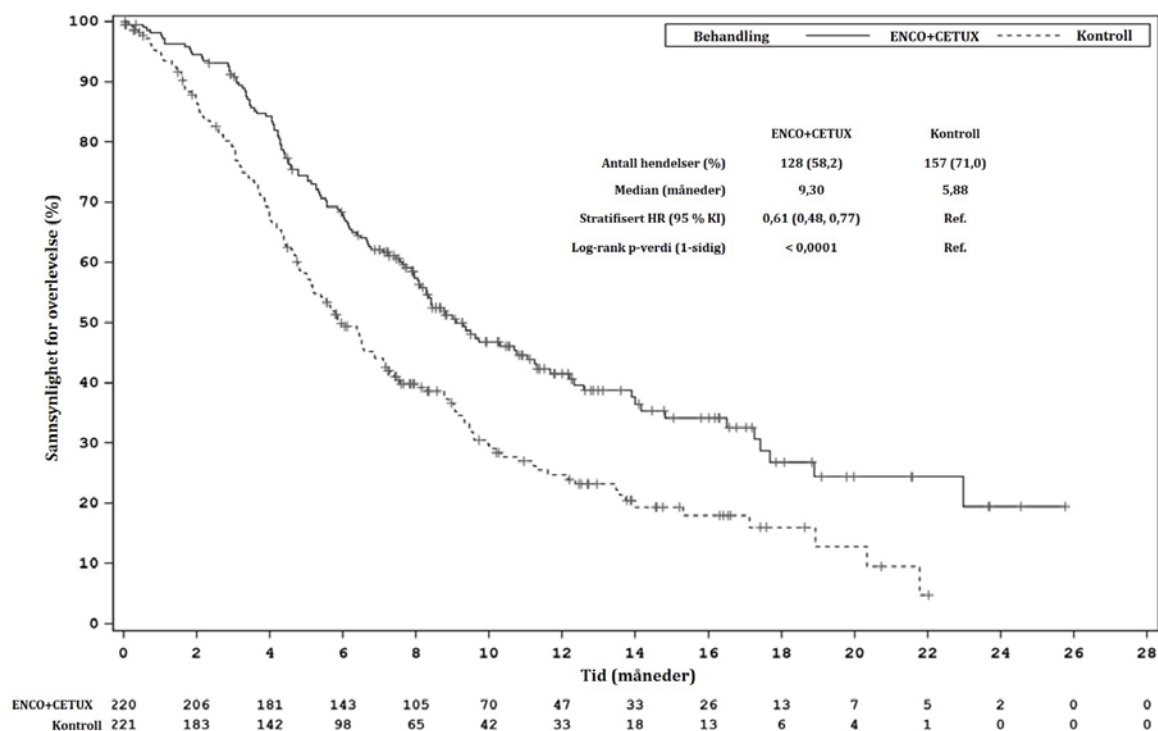
^g Cochran Mantel-Haenszel test

^h Nominal p-verdi

Figur 3: Studie ARRAY-818-302: Kaplan-Meier-plott for total overlevelse (dato for cut-off: 11. februar 2019)



Figur 4: Studie ARRAY-818-302: Kaplan-Meier-plott for total overlevelse (dato for cut-off: 15. august 2019)



Hjertets elektrofysiologi

I sikkerhetsanalysen for fase 3 (ARRAY-818-302) sikkerhetssett ved indikasjonen kolorektal kreft var forekomsten av ny QTcF-forlengelse > 500 ms 3,2 % (7/216), og QTcF-forlengelse på > 60 ms sammenlignet med verdier før behandling ble observert hos 8,8 % (19/216) av pasientene i gruppen som fikk enkorafenib + cetuximab (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med enkorafenib i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved melanom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med enkorafenib i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved kolorektalt karsinom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til enkorafenib ble studert hos friske personer og pasienter med solide tumorer, inkludert avansert og inoperabelt eller metastaserende BRAF V600E/K-mutasjonspositivt melanom, og hos voksne pasienter med metastaserende kolorektal kreft med BRAF V600E-mutasjon. Farmakokinetikken til enkorafenib har vist seg å være omtrent doselineær etter enkeltdoser og flere doser. Etter gjentatt dosering én gang daglig ble steady-state oppnådd innen 15 dager. Akkumuleringsratio på omtrent 0,5 er sannsynlig som følge av autoinduksjon av CYP 3A4. Interindividuell variasjon (CV %) for AUC varierer fra 12,3 % til 68,9 %.

Absorpsjon

Etter peroral administrasjon absorberes enkorafenib raskt med en gjennomsnittlig t_{max} på 1,5 til 2 timer. Etter én enkelt dose på 100 mg [^{14}C] enkorafenib til friske personer ble minst 86 % av enkorafenibdosen absorbert. Administrasjon av én enkelt dose på 100 mg enkorafenib sammen med et fett- og kaloririkt måltid reduserte C_{max} med 36 %, mens AUC var uendret. En interaksjonsstudie med friske personer indikerte at eksponeringsgrad av enkorafenib ikke ble endret ved tilstedeværelse av et virkestoff (rabeprazol) som endrer gastrisk pH-verdi.

Distribusjon

Enkorafenib er moderat (86,1 %) bundet til humane plasmaproteiner *in vitro*. Etter én enkelt peroral dose på 100 mg [^{14}C] enkorafenib til friske personer, er gjennomsnittlig (SD) blod-til-plasma-konsentrasjonsratio 0,58 (0,02) og gjennomsnittlig (CV %) distribusjonsvolum (V_z/F) av enkorafenib 226 l (32,7 %).

Biotransformasjon

Etter én enkelt dose på 100 mg [^{14}C] enkorafenib til friske personer, ble metabolisme funnet å være den primære eliminasjonsveien for enkorafenib (ca. 88 % av gjenfunnet radioaktiv dose). Den dominerende biotransformasjonen for enkorafenib var N-dealkylering. Andre viktige metabolske veier involverte hydroksylering, karbamathydrolyse, indirekte glukuronidering og dannelsen av glukosekonjugater.

Eliminasjon

Etter én enkelt peroral dose på 100 mg [^{14}C] enkorafenib til friske personer ble radioaktivitet eliminert i både feces og urin (gjennomsnitt på 47,2 %). I urin ble 1,8 % av radioaktiviteten skilt ut som enkorafenib. Gjennomsnittlig (CV %) tilsynelatende clearance (CL/F) av enkorafenib var 27,9 l/time

(9,15 %). Median (variasjonsbredde) halveringstid ($t_{1/2}$) for enkorafenib var 6,32 timer (3,74 til 8,09 timer).

Legemiddelinteraksjoner

Det er ikke påvist legemiddelinteraksjoner mellom enkorafenib og cetuksimab.

Effekt av CYP-enzymmer på enkorafenib

Enkorafenib metaboliseres av CYP 3A4, CYP 2C19 og CYP 2D6. *In vitro* ble det antatt at CYP 3A4 er det viktigste enzymet som bidrar til total oksidativ clearance av enkorafenib i humane levermikrosomer (~83,3 %), etterfulgt av CYP 2C19 og CYP 2D6 (hhv. ~16,0 % og 0,71 %).

Effekt av enkorafenib på CYP-substrater

In vitro-eksperimenter indikerer at enkorafenib er en relativt potent reversibel hemmer av UGT 1A1, CYP 2B6, CYP 2C9 og CYP 3A4/5 samt en tidsavhengig hemmer av CYP 3A4. Enkorafenib induserer CYP 1A2, CYP 2B6, CYP 2C9 og CYP 3A4 i humane primære hepatocytter. Simuleringer med 450 mg enkorafenib administrert samtidig med referansesubstrat for CYP 2B6, CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19 og CYP 2D6 på dag 1 og dag 15 indikerte at det ikke forventes noen klinisk relevante interaksjoner. Ved samtidig administrering av CYP 3A4 og UGT 1A1-substrater som frigjøres i tarmen, forventes en liten til moderat interaksjon. Siden binimetinib er et UGT 1A1-substrat, frigjøres det ikke i tarmen, og dermed forventes ingen legemiddel-legemiddelinteraksjoner med enkorafenib. I tillegg er det ikke observert kliniske forskjeller i eksponering ved samtidig administrasjon av binimetinib og enkorafenib.

Effekt av transportører på enkorafenib

Enkorafenib ble funnet å være et substrat for P-glykoprotein (P-gp)-transportører. Hemming av P-gp vil sannsynligvis ikke føre til klinisk signifikant økning i enkorafenib-konsentrasjoner ettersom enkorafenib viser høy absolutt (intrinsic) permeabilitet. Involvering av flere familier av transportproteiner (OCT1, OATP1B1, OATP1B3 og OATPB1) ble undersøkt *in vitro* ved bruk av relevante transportørhemmere. Dataene tyder på at levertransportproteiner ikke er involvert i distribusjonen av enkorafenib i primære humane hepatocytter.

Effekt av enkorafenib på transportører

Enkorafenib hemmer levertransportproteinet OCT1 *in vitro*, men er sannsynligvis ikke en klinisk effektiv hemmer. Basert på *in vitro*-studier har enkorafenib potensial for å hemme nyretransportørene OCT2, OAT1, OAT3 og levertransportørene OATP1B1 og OATP1B3 ved kliniske konsentrasjoner. I tillegg kan enkorafenib hemme P-gp i tarm og BCRP ved de forventede kliniske konsentrasjonene.

Spesielle populasjoner

Alder

Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse ble alder funnet å være et signifikant kovariat på distribusjonsvolum av enkorafenib, men med høy variabilitet. Gitt det beskjedne omfanget av disse endringene og den høye variabiliteten, er det lite sannsynlig at disse vil ha klinisk signifikans, og dermed er det ikke behov for dosejusteringer hos eldre pasienter.

Kjønn

Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse er kjønn ikke en signifikant kovariatmodell på clearance eller distribusjonsvolum. Det forventes dermed ingen endringer i enkorafenib-eksponering basert på kjønn.

Kroppsvekt

Basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse er kroppsvekt en signifikant kovariatmodell på clearance og distribusjonsvolum. Gitt det beskjedne omfanget av endringen i clearance og den høye variabiliteten i det predikerte distribusjonsvolumet i modellen, er det imidlertid lite sannsynlig at vekt har klinisk relevant betydning for enkorafenib-eksponering.

Etnisitet

Det foreligger ingen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til enkorafenib mellom asiatiske og ikke-asiatiske personer. Det foreligger ikke tilstrekkelig med data for å vurdere potensielle forskjeller i enkorafenib-eksponering for andre etnisiteter.

Nedsatt leverfunksjon

Resultater fra en dedikert klinisk studie indikerer en 25 % høyere total enkorafenib-eksponering hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A) sammenlignet med personer med normal leverfunksjon. Dette innebærer en økning i eksponering av ubundet enkorafenib på 55 %. Farmakokinetikken til enkorafenib er ikke klinisk vurdert hos pasienter med moderat (Child-Pugh klasse B) eller alvorlig (Child-Pugh klasse C) nedsatt leverfunksjon. Ettersom enkorafenib hovedsakelig metaboliseres og elimineres via leveren, basert på PBPK-modellering, kan pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon få høyere eksponering enn pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Ingen doseringsanbefalinger kan gis til pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Enkorafenib elimineres minimalt via nyrene. Det er ikke utført formelle kliniske studier for å vurdere effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til enkorafenib. I en farmakokinetisk populasjonsanalyse ble det ikke observert noen klar trend i CL/F av enkorafenib hos pasienter med lett (eGFR 60 til 90 ml/min/1,73 m²) eller moderat (eGFR 30 til 59 ml/min/1,73 m²) nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²). En liten reduksjon i CL/F (≤ 5 %) var forventet for pasienter med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon, noe som sannsynligvis ikke er klinisk relevant. Farmakokinetikken til enkorafenib er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I toksisitetstudier hos rotte med 4 og 13 ukers varighet ble det observert kliniske tegn, redusert kroppsvekt, redusert vekt av epididymis og prostata og mikroskopiske funn i testikler, epididymis, mage og hud. Delvis reversibilitet av disse funnene ble observert etter en 4 ukers rekonvalesensperiode. I tillegg ble det i 13-ukers toksisitetstudien hos rotte observert reversible klinisk patologiske endringer ved doser ≥ 100 mg/kg/dag. Ingen NOAEL («no observed adverse effect level») kunne fastlås for 4-ukers studien. NOAEL fastslått i 13-ukers studien var mer enn 10 ganger terapeutisk eksponering for mennesker.

I toksisitetstudiene hos ape med 4 og 13 ukers varighet ble det observert isolerte/sporadiske episoder med oppkast og diaré, i tillegg til oftalmiske lesjoner, ved eksponering straks over terapeutisk eksponering for mennesker. Oftalmiske lesjoner var delvis reversible og bestod av en separasjon eller avløsning i netthinnen mellom de ytre lagene av staver og tapper og det retinale pigmentepitelet sentralt i makula, i fovea. Denne observasjonen lignet den som er beskrevet som sentral serøs-lignende korioretinopati (CSCR) eller sentral serøs retinopati (CSR).

Enkorafenib var ikke gentoksisk.

Det er ikke utført fertilitetsstudier med enkorafenib. I den 13-uker lange toksisitetstudien hos rotte, resulterte enkorafenib-behandling ved 6 mg/kg/dag (dosenivå mer enn 5 ganger human eksponering ved terapeutisk dose) i redusert vekt av testikler og epididymis med tubulær degenerasjon og oligospermi. I 13-ukers studien ble det observert delvis reversibilitet ved høyeste dosenivå (60 mg/kg/dag).

Studien av embryoføtal utvikling hos rotte indikerte at enkorafenib førte til føtal toksisitet med lavere fostervekt og forsinkelser i skjelettutvikling.

Studien av embryoføtal utvikling hos kanin indikerte at enkorafenib førte til føtal toksisitet med lavere fostervekt og forbigående endringer i skjelettutvikling. Dilatasjon av aortabuen ble observert hos enkelte fostre.

Enkorafenib var fototoksisk i en *in vitro*-«3T3 Neutral Red Uptake Test». Enkorafenib var ikke sensitiserende i *in vivo*-sensitiseringsanalysen med mus. Til sammen indikerer disse dataene at enkorafenib har en risiko for fototoksisk potensial og en minimal risiko for å være sensitiserende ved terapeutiske doser hos pasienter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Kapselinnhold

Kopovidon (E 1208)
Poloksamer 188
Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E 460i)
Succinatsyre (E 363)
Krysspovidon (E 1202)
Silika, kolloidal vannfri (E 551)
Magnesiumstearat (E 470b)

Kapselskall

Gelatin (E 441)
Titandioksid (E 171)
Jernoksid, rødt (E 172)
Jernoksid, gult (E 172)
Jernoksid, svart (E 172)

Trykkfarge

Skjellakk (E 904)
Jernoksid, svart (E 172)
Propylenglykol (E 1520)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Braftovi 50 mg harde kapsler

Polyamid/aluminum/PVC–aluminumblister som inneholder 4 kapsler.
Hver eske inneholder enten 28 eller 112 harde kapsler.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Braftovi 75 mg harde kapsler

Polyamid/aluminum/PVC-aluminumblister som inneholder 6 kapsler.
Hver eske inneholder enten 42 eller 168 harde kapsler.
Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pierre Fabre Médicament
45, place Abel Gance
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Braftovi 50 mg harde kapsler

EU/1/18/1314/001 28 harde kapsler
EU/1/18/1314/003 112 harde kapsler

Braftovi 75 mg harde kapsler

EU/1/18/1314/002 42 harde kapsler
EU/1/18/1314/004 168 harde kapsler

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. september 2018

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet, er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkelen 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Braftovi 50 mg harde kapsler
enkorafenib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 50 mg enkorafenib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 harde kapsler
112 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Skal svelges

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pierre Fabre Médicament
45, place Abel Gance
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1314/001 28 harde kapsler
EU/1/18/1314/003 112 harde kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

braftovi 50 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) - I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Braftovi 50 mg kapsler
enkorafenib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pierre Fabre Médicament

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Braftovi 75 mg harde kapsler
enkorafenib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder 75 mg enkorafenib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

42 harde kapsler
168 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Skal svelges

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pierre Fabre Médicament
45, place Abel Gance
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1314/002 42 harde kapsler
EU/1/18/1314/004 168 harde kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

braftovi 75 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) - I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Braftovi 75 mg kapsler
enkorafenib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pierre Fabre Médicament

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Braftovi 50 mg harde kapsler

Braftovi 75 mg harde kapsler

enkorafenib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet.

Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Braftovi er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Braftovi
3. Hvordan du bruker Braftovi
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Braftovi
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Braftovi er og hva det brukes mot

Braftovi er et legemiddel mot kreft som inneholder virkestoffet enkorafenib. Endringer (mutasjoner) i BRAF-genet kan produsere proteiner som kan forårsake vekst i kreftcellene. Braftovi angriper proteiner som dannes fra dette endrede BRAF-genet.

Det brukes sammen med et annet legemiddel som inneholder binimetinib til å behandle voksne pasienter med en type hudkreft kalt melanom (føflekkreft), når det

- har en spesifikk endring (mutasjon) i et gen kalt BRAF (som produserer proteiner), og
- har spredt seg til andre deler av kroppen, eller som ikke kan fjernes ved kirurgi.

Når Braftovi brukes sammen med binimetinib (som angriper et annet protein som stimulerer vekst i kreftceller) forsinkes eller stanses utviklingen av kreften.

Braftovi brukes også sammen med et annet legemiddel, cetuximab, til å behandle voksne pasienter med en type tykktarmskreft, når det

- har en spesifikk endring (mutasjon) i et gen kalt BRAF (som produserer proteiner), og
- har spredt seg til andre deler av kroppen hos pasienter som tidligere har blitt behandlet med andre legemidler mot kreft.

Når Braftovi brukes sammen med cetuximab (som binder til EGFR – epidermal vekstfaktorreseptor – et protein på overflaten til visse kreftceller) forsinkes eller stanses utviklingen av kreften.

2. Hva du må vite før du bruker Braftovi

Legen din vil se etter BRAF-mutasjonen før behandlingen starter.

Siden Braftovi skal brukes sammen med binimetinib til behandling av melanom, må du lese pakningsvedlegget til binimetinib nøye i tillegg til dette pakningsvedlegget.

Siden Braftovi skal brukes sammen med cetuksimab til behandling av tykktarmskreft, må du lese pakningsvedlegget til cetuksimab nøye i tillegg til dette pakningsvedlegget.

Bruk ikke Braftovi

- dersom du er allergisk overfor enkorafenib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Braftovi. Informer om alle sykdommer, spesielt om du har:

- hjerteproblemer, inkludert endring av den elektriske aktiviteten i hjertet (forlenget QT-intervall)
- blødningsproblemer eller hvis du bruker legemidler som kan forårsake blødning
- øyeproblemer
- lever- eller nyreproblemer

Informér legen din hvis du har hatt en annen type kreft enn melanom eller tykktarmskreft, siden Braftovi kan forverre visse andre typer kreft.

Informér lege, sykepleier eller apotek umiddelbart dersom du får noen av følgende symptomer mens du bruker dette legemidlet:

- **Hjerteproblemer:** Når Braftovi tas sammen med binimetinib, kan dette føre til at hjertet arbeider dårligere, den elektriske aktiviteten i hjertet endres (kalt «forlenget QT-intervall») eller at eksisterende hjerteproblemer forverres. Legen din vil sjekke om hjertet ditt arbeider som det skal, før og under behandling med disse legemidlene.
Snakk med legen din umiddelbart dersom du får symptomer på hjerteproblemer, som at du føler deg svimmel, trett, ør, kortpustet, hvis du føler at hjertet slår hardt, raskt eller uregelmessig, eller hvis du får hevelser i bena.
- **Blødningsproblemer:** Braftovi kan gi alvorlige blødningsproblemer.
Snakk med legen din umiddelbart dersom du opplever tegn på blødningsproblemer, som at du hoster opp blod, blodklumper, oppkast med blod eller som ser ut som «kaffegrut», rød eller sort avføring som ser ut som tjære, blod i urinen, magesmerter, unormal vaginal blødning.
Informér også legen din dersom du får hodepine, svimmelhet eller svakhet.
- **Øyeproblemer:** Når Braftovi tas sammen med binimetinib, kan dette forårsake alvorlige øyeproblemer.
Snakk med legen din umiddelbart dersom du får tåkesyn, synstap eller andre synsforandringer (for eksempel fargeflekker i synsfeltet) eller halo (sløret kontur rundt gjenstander).
Legen vil undersøke øynene dine for synsproblemer mens du bruker Braftovi.
- **Forandringer i huden:** Braftovi kan forårsake andre typer hudkreft, som for eksempel «kutant plateepitelkarsinom».
Nye melanomer kan også forekomme mens du tar Braftovi.
Legen vil sjekke huden din for eventuelle nye former for hudkreft før behandling, hver 2. måned i løpet av behandlingen og i opptil 6 måneder etter at du har sluttet å ta Braftovi.
Informér legen din umiddelbart dersom du oppdager forandringer i huden under og etter behandling, inkludert: nye vorter, hudsår eller rødlige kuler som blør eller ikke heles, eller føflekker som endrer størrelse eller farge.
I tillegg må legen sjekke deg for plateepitelkarsinom på hode, hals, munn, lymfekjertler og ta regelmessige CT-undersøkelser. Dette gjøres som en forholdsregel i tilfelle et plateepitelkarsinom skulle utvikle seg inne i kroppen din. Det anbefales også å gjennomføre underlivsundersøkelser (for kvinner) og undersøkelser av endetarmen før og mot slutten av behandlingen din.

- Leverproblemer: Braftovi kan forårsake unormale blodprøver knyttet til hvordan leveren din fungerer (forhøyede nivåer av leverenzymene). Legen vil ta blodprøver for å sjekke leveren din før og under behandling.
- Nyreproblemer: Braftovi kan endre nyrefunksjonen (ofte unormale blodprøver, i sjeldnere tilfeller dehydrering og oppkast). Legen vil ta blodprøver for å overvåke nyrene dine før og under behandling.
 Drikk rikelig med væske under behandlingen.
 Informer legen din umiddelbart dersom du kaster opp og blir uttørket (dehydrert).

Barn og ungdom

Braftovi er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år. Dette legemidlet er ikke studert i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Braftovi

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Noen legemidler kan påvirke effekten til Braftovi eller gjøre det mer sannsynlig at du vil få bivirkninger.

Informér legen spesielt dersom du bruker noen av legemidlene på denne listen eller andre legemidler:

- legemidler til behandling av soppinfeksjoner (som f.eks. itraconazol, posakonazol, flukonazol)
- legemidler til behandling av bakterieinfeksjoner (som f.eks. rifampicin, klaritromycin, telitromycin, erytromycin, penicillin)
- legemidler som vanligvis brukes til behandling av epilepsi (anfall) (som f.eks. fenytoin, karbamazepin)
- legemidler som vanligvis brukes til behandling av kreft (som f.eks. metotreksat, imatinib)
- legemidler som vanligvis brukes til behandling av høyt kolesterol (som f.eks. rosuvastatin, atorvastatin)
- behandling med et urtepreparat (naturlegemiddel) mot depresjon: prikkperikum (johannesurt)
- legemidler som brukes til behandling av hiv, som f.eks. ritonavir, amprenavir, raltegravir, dolutegravir
- hormonprevensjon (f.eks. p-piller)
- legemidler som vanligvis brukes til behandling av høyt blodtrykk (som f.eks. diltiazem, bosentan, furosemid)
- et legemiddel til behandling av uregelmessige hjerteslag: amiodaron.

Inntak av Braftovi sammen med mat og drikke

Du skal ikke drikke grapefruktjuice under behandling med Braftovi, siden det kan øke bivirkningene av Braftovi.

Graviditet, amming og fertilitet

Graviditet

Braftovi er ikke anbefalt under graviditet. Det kan forårsake skade eller fødselsdefekter på et ufødt barn.

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Hvis du er kvinne og kan bli gravid, skal du bruke sikker prevensjon mens du tar Braftovi og i minst 1 måned etter at du har tatt den siste dosen. Det er mulig at hormonprevensjon (som f.eks. p-piller, injeksjoner, plastre eller implantater og enkelte livmorinnlegg som frigjør hormoner) ikke vil være like effektiv mens du bruker Braftovi. Du bør derfor bruke en annen, pålitelig prevensjonsmetode, som en barrieremetode (f.eks. kondom), slik at du ikke blir gravid mens du tar dette legemidlet. Rådfør deg med legen din, apotek eller sykepleier.

Informér legen din umiddelbart hvis du blir gravid mens du bruker Braftovi.

Amming

Braftovi er ikke anbefalt under amming. Det er ikke kjent om Braftovi utskilles i morsmelk. Snakk med legen før du tar dette legemidlet hvis du ammer eller planlegger å amme.

Fertilitet

Braftovi kan redusere antall sædceller hos menn. Dette kan påvirke evnen til å gjøre en kvinne gravid. Snakk med legen dersom du har spørsmål om dette.

Kjøring og bruk av maskiner

Braftovi kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Unngå å kjøre bil eller bruke maskiner hvis du har problemer med synet eller har andre bivirkninger som kan påvirke evnen til å kjøre eller bruke maskiner (se avsnitt 4), mens du bruker Braftovi. Snakk med legen dersom du er usikker på om du kan kjøre.

3. Hvordan du bruker Braftovi

Hvor mye du skal ta

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Til behandling av melanom

Den anbefalte dosen av Braftovi til behandling av melanom er seks 75 mg-kapsler én gang daglig (tilsvarende en daglig dose på 450 mg). Du vil også bli behandlet med et annet legemiddel, binimetinib.

Til behandling av tykktarmskreft

Den anbefalte dosen av Braftovi til behandling av tykktarmskreft er fire 75 mg-kapsler én gang daglig (tilsvarende en daglig dose på 300 mg). Du vil også bli behandlet med et annet legemiddel, cetuximab.

Legen din kan bestemme at du skal starte med en lavere dose dersom du har lever- eller nyreproblemer.

Legen din kan redusere dosen eller avbryte behandlingen midlertidig eller permanent hvis du opplever bivirkninger (som hjerte-, øye- eller blødningsproblemer).

Hvordan du bruker Braftovi

Svelg kapslene hele med vann. Braftovi kan tas med mat eller mellom måltider.

Hvis du kaster opp

Dersom du kaster opp etter at du har tatt Braftovi, skal du ikke ta en ekstra dose. Ta neste dose som planlagt.

Dersom du tar for mye av Braftovi

Dersom du tar flere kapsler enn du skal, må du umiddelbart kontakte lege, apotek eller sykepleier. Bivirkninger som kvalme, oppkast, dehydrering og tåkesyn kan oppstå eller bli verre. Vis dem om mulig dette pakningsvedlegget og legemiddelpakningen.

Dersom du har glemt å ta Braftovi

Hvis du glemmer en dose Braftovi, skal du ta dosen så snart du husker det. Hvis det er mer enn 12 timer siden du skulle tatt den glemte dosen så skal du hoppe over denne dosen og ta den neste dosen til vanlig tid. Fortsett deretter med å ta kapslene dine til vanlig tid. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Braftovi

Det er viktig å fortsette å ta Braftovi så lenge legen din anbefaler det. Ikke avbryt behandlingen med mindre legen din råder deg til det.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Braftovi kan forårsake alvorlige bivirkninger. Kontakt legen din umiddelbart dersom du har noen av følgende alvorlige bivirkninger, enten for første gang eller dersom de blir verre (se også avsnitt 2):

Hjerteproblemer: Braftovi kan påvirke hvor godt hjertet ditt pumper blod (reduksjon i venstre ventrikkels ejsjonsfraksjon) når det tas sammen med binimetinib. Tegn og symptomer omfatter:

- svimmelhet, tretthet eller ørhet
- kortpustethet
- en følelse av at hjertet slår hardt, raskt eller uregelmessig
- hevelser i bena

Øyeproblemer: Braftovi kan forårsake alvorlige øyeproblemer når det tas sammen med binimetinib, som for eksempel at væske lekker inn under netthinnen, som fører til at forskjellige lag i øyet løsner (retinal pigmentepitelavløsning). Kontakt legen din umiddelbart dersom du får følgende symptomer på øyeproblemer:

- tåkesyn, synstap eller andre synsforandringer (f.eks. fargeflekker i synsfeltet)
- haloer (sløret kontur rundt gjenstander)
- smerte, hevelse eller rødhet i øyet

Blødningsproblemer: Braftovi kan forårsake alvorlige blødningsproblemer. Kontakt legen din umiddelbart dersom du får uvanlige tegn på blødning, inkludert:

- hodepine, svimmelhet eller svakhet
- opphosting av blod eller blodklumper
- oppkast som inneholder blod eller oppkast som ser ut som «kaffegrut»
- rød eller svart avføring som ligner tjære
- blod i urinen
- magesmerter (buksmerter)
- uvanlig vaginalblødning

Muskelproblemer: Braftovi kan, når det tas sammen med binimetinib, forårsake nedbrytning av muskler (rabdomyolyse) som kan føre til nyreskade og være dødelig. Tegn og symptomer kan omfatte:

- muskelsmerter, kramper, stivhet eller spasmer
- mørk farge på urinen

Andre former for hudkreft: Behandling med Braftovi kan føre til utvikling av en type hudkreft kalt kutant plateepitelkarsinom. Disse hudforandringene (se også avsnitt 2) er vanligvis begrenset til et lite område og kan fjernes ved operasjon. Behandling med Braftovi kan fortsette uten avbrudd. Enkelte personer som tar Braftovi kan også oppdage nye melanomer. Disse melanomene fjernes vanligvis ved operasjon, og behandling med Braftovi kan fortsette uten avbrudd.

Andre bivirkninger

I tillegg til de alvorlige bivirkningene som er nevnt ovenfor, kan personer som tar Braftovi også få andre bivirkninger.

Bivirkninger når du tar Braftovi og binimetinib sammen til behandling av melanom

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- redusert antall røde blodceller (anemi)

- problem med nerver som forårsaker smerte, tap av sansefølelse eller i kribling i hender og føtter
- hodepine
- svimmelhet
- blødning i ulike deler av kroppen
- høyt blodtrykk
- problemer med synet (nedsatt syn)
- magesmerter
- diaré
- brekninger (oppkast)
- kvalme
- forstoppelse
- kløe
- tørr hud
- hårtap eller tynnere hår (alopesi)
- forskjellige typer utslett
- fortykkelse i det ytterste hudlaget
- leddsmerter (artragi)
- muskelsmerter, svakhet eller kramper
- ryggmerter
- smerter i armer og ben (ekstremiteter)
- feber
- hevelse i hender eller føtter (perifert ødem), lokal hevelse
- utmattelse (fatigue)
- unormale blodprøveresultater for leverfunksjon
- unormale blodprøveresultater relatert til kreatinkinase i blodet (et enzym som finnes i blodet og som kan indikere muskelbetennelse eller muskelskade)

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- noen typer av hudtumorer som f.eks. hudpapillom og basalcellekarsinom
- allergiske reaksjoner, som kan inkludere hevelser i ansiktet og pustevansker
- endret smakssans
- øyebetennelse (uveitt)
- blodpropper
- tykktarmbetennelse (kolitt)
- rødhet, ru eller sprukken hud
- betennelse i fettlaget under huden, symptomer inkluderer ømme knuter i huden
- hudutslett med et flatt, misfarget område eller vabler som ligner på akne (akneiform dermatitt)
- rødhet, flassing eller blemmer på hender eller føtter (palmar-plantar erytrodysestesi eller hånd og fot-syndrom)
- nyresvikt
- unormale nyrefunksjonstester (økt kreatinin)
- unormale blodprøveresultater for leverfunksjon (alkalinfosfatase i blodet)
- unormale blodprøveresultater for funksjonen til bukspyttkjertelen (amylase, lipase)
- økt hudsensitivitet for sollys

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- svakhet og lammelse (paralyse) i ansiktsmuskulaturen
- betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt) som gir sterke magesmerter

Bivirkninger når Braftovi ble brukt alene i kliniske studier hos pasienter med melanom

Dersom du fortsetter med Braftovi alene mens det andre legemidlet (binimetinib) midlertidig avbrytes basert på legens avgjørelse, kan du få noen av bivirkningene som er listet opp ovenfor, men hyppigheten kan endres (økes eller reduseres).

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- utmattelse (fatigue)
- kvalme
- brekninger (oppkast)
- forstoppelse
- forskjellige typer av utslett
- rødhet, flassing eller blemmer på hender eller føtter (kalt palmar-plantar erytrodysestesi eller hånd-og-fot-syndrom)
- fortykkelse i det ytterste hudlaget (hyperkeratose)
- tørr hud
- kløe
- uvanlig hårtap eller tynnere hår (alopesi)
- rødhet, ru eller sprukken hud
- mørkere hud
- nedsatt appetitt
- søvnløshet
- hodepine
- problem med nerver som kan forårsake smerte, tap av sansefølelse eller kribling i hender og føtter
- endret smakssans
- leddsmerter (artralgi)
- muskelsmerter, kramper eller svakhet
- smerter i armer og ben (ekstremiteter)
- ryggsmarter
- feber
- noen typer godartede hudtumorer som melanocystisk nevus og hudpapillom
- unormale blodprøveresultater relatert til leveren

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- allergiske reaksjoner som kan inkludere hevelser i ansiktet og pustevansker
- svakhet og lammelse (paralyse) i ansiktsmuskulaturen
- raske hjerteslag
- hudutslett med et flatt, misfarget område eller vabler som ligner på akne (akneiform dermatitt)
- flassing eller skjellete hud
- leddbetennelse (artritt)
- nyresvikt
- unormale nyrefunksjonstester (økt kreatinin)
- økt hudsensitivitet for sollys
- unormale blodprøveresultater for funksjonen til bukspyttkjertelen (lipase)

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- type hudkreft som f.eks. basalcellekarsinom
- øyebetennelse (uveitt)
- betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt) som forårsaker sterke magesmerter
- unormale blodprøveresultater for funksjonen til bukspyttkjertelen (amylase)

Bivirkninger når du tar Braftovi og cetuximab sammen til behandling av tykktarmskreft

I tillegg til de alvorlig bivirkningene nevnt ovenfor, kan personer som tar Braftovi sammen med cetuximab også få følgende bivirkninger.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- nye føflekker kalt «melanocystisk nevus»
- nedsatt appetitt
- søvnløshet (insomni)
- problemer med nerver som kan forårsake smerte, tap av sansefølelse eller kribling i hender og føtter
- hodepine

- blødning i ulike deler av kroppen
- diaré
- magesmerter
- kvalme
- oppkast
- forstoppelse
- hudutslett med et flatt, misfarget område eller vabler som ligner på akne (akneiform dermatitt)
- forskjellige typer utslett
- tørr hud
- kløe
- leddsmerter (artralgi) og muskel- og/eller skjelettsmerter
- muskelsmerter, svakhet eller kramper
- smerter i armer og ben (ekstremiteter)
- ryggmerter
- utmattelse (fatigue)
- feber

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- noen typer av hudtumorer som f.eks. hudpapillom
- allergiske reaksjoner, som kan inkludere hevelser i ansiktet og pustevansker
- svimmelhet
- endret smakssans
- raske hjerteslag
- mørkere hud
- rødhet, flassing eller blemmer på hender eller føtter (palmar-plantar erytrodysestesi eller hånd og fot-syndrom)
- fortykkelse i det ytterste hudlaget (hyperkeratose)
- rødhet, ru eller sprukken hud
- hårtap eller tynnere hår (alopesi)
- nyresvikt
- unormale nyrefunksjonstester (økt kreatinin)
- unormale blodprøveresultater for leverfunksjon

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- noen typer av hudtumorer som f.eks. basalcellekarsinom
- betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt) som gir sterke magesmerter
- flassing
- unormale blodprøveresultater for funksjonen til bukspyttkjertelen (amylase, lipase)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Braftovi

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisteret etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetningen av Braftovi

- Virkestoff er enkorafenib.
Braftovi 50 mg: Hver harde kapsel inneholder 50 mg enkorafenib.
Braftovi 75 mg: Hver harde kapsel inneholder 75 mg enkorafenib.
- Andre innholdsstoffer er:
 - Kapselinnhold: kopovidon (E 1208), poloksamer 188, mikrokrystallinsk cellulose (E 460i), succinatsyre (E 363), krysspovidon (E 1202), kolloidal vannfri silika (E 551), magnesiumstearat (E 470b)
 - Kapselskall: gelatin (E 441), titandioksid (E 171), rødt jernoksid (E 172), gult jernoksid (E 172), svart jernoksid (E 172)
 - Trykkfarge: skjellakk (E 904), svart jernoksid (E 172), propylenglykol (E 1520)

Hvordan Braftovi ser ut og innholdet i pakningen

Braftovi 50 mg harde kapsler

Den harde kapselen (kapsel) har oransje, ugjennomsiktig topp og hudfarget, ugjennomsiktig bunn, hvor toppen er preget med «A» og bunnen med «LGX 50mg».

Braftovi 50 mg er tilgjengelig i pakninger med 28 kapsler (7 blistere med 4 kapsler i hver) eller 112 kapsler (28 blistere med 4 kapsler i hver). Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Braftovi 75 mg harde kapsler

Den harde kapselen (kapsel) har hudfarget, ugjennomsiktig topp og hvit, ugjennomsiktig bunn, hvor toppen er preget med «A» og bunnen med «LGX 75mg».

Braftovi 75 mg er tilgjengelig i pakninger med 42 kapsler (7 blistere med 6 kapsler i hver) eller 168 kapsler (28 blistere med 6 kapsler i hver). Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Pierre Fabre Médicament
45, place Abel Gance
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

Tilvirker

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

eller

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Vedlegg IV

Konklusjoner vedrørende anmodning om markedsføringsbeskyttelse i ett år fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency)

Konklusjoner fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vedrørende:

- **markedsføringsbeskyttelse i ett år**

CHMP vurderte data innsendt av innehaveren av markedsføringstillatelsen, tatt i betraktning bestemmelsene i artikkel 14(11) i forordning (EF) nr. 726/2004, og er av den oppfatning at den nye terapeutiske indikasjonen gir en vesentlig klinisk fordel sammenlignet med eksisterende indikasjoner. Dette er nærmere beskrevet i den europeiske offentlige evalueringsrapporten (EPAR).