

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Braftovi 50 mg hårda kapslar

Braftovi 75 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Braftovi 50 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 50 mg enkorafenib.

Braftovi 75 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 75 mg enkorafenib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel (kapsel).

Braftovi 50 mg hårda kapslar

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

Braftovi 75 mg hårda kapslar

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Enkorafenib i kombination med binimetinib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation (se avsnitt 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

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

Dosjustering

För att hantera biverkningar kan dosen behöva sänkas, behandlingen avbrytas tillfälligt eller sättas ut helt (se tabell 1 och tabell 2).

Rekommenderade dosminskningar för enkorafenib presenteras i tabell 1.

Tabell 1: Rekommenderade dosjusteringar för enkorafenib (vid användning i kombination med binimetinib)

Dosnivå	Enkorafenibdos vid användning i kombination med binimetinib
Startdos	450 mg en gång dagligen
1:a dossänkning	300 mg en gång dagligen
2:a dossänkning	200 mg en gång dagligen
Efterföljande justering	Det finns begränsade data om dossänkning till 100 mg en gång dagligen. Enkorafenib ska sättas ut permanent om patienten inte tolererar 100 mg en gång dagligen.

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

Om behandling med enkorafenib avbryts tillfälligt (se tabell 2) ska även behandling med binimetinib avbrytas. Om enkorafenib sätts ut permanent ska binimetinib sättas ut.

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

Dosjusteringar vid biverkningar beskrivs nedan och i tabell 2.

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

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

Om behandlingsrelaterade biverkningar inträffar ska enkorafenib och binimetinib dosreduceras, avbrytas tillfälligt eller sättas ut samtidigt. Undantag då dosjustering endast krävs för binimetinib (biverkningar som främst orsakas av binimetinib) är: näthinneavlossning (RPED) och retinalvensocklusion (RVO), interstitiell lungsjukdom/pneumoni, hjärtdysfunktion, förhöjt kreatinfosfokinas (CK) och rabdomyolys, samt venös tromboembolism (VTE).

Om någon av dessa biverkningar uppträder, se avsnitt 4.2 i produktresumén för binimetinib angående dosjusteringar för binimetinib.

Tabell 2: Rekommenderade dosjusteringar för enkorafenib (använt i kombination med binimetinib) vid utvalda biverkningar

Biverkningens svårighetsgrad ^a	Enkorafenib
<i>Hudreaktioner</i>	
<ul style="list-style-type: none">• Grad 2	Behandling med enkorafenib skafortsätta. Om utslagen förvärras eller inte förbättras inom 2 veckor med behandling ska uppehåll göras med enkorafenib tills grad 0 eller 1 uppnåtts. Återuppta sedan behandlingen med samma dos.
<ul style="list-style-type: none">• Grad 3	Uppehåll ska göras i behandlingen med enkorafenib tills förbättring skett till grad 0 eller 1. Återuppta behandlingen med samma dos om det var den första händelsen, eller med reducerad dos om det var en återkommande grad 3-biverkning.

Biverkningens svårighetsgrad^a	Enkorafenib
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 4 	Enkorafenib ska sättas ut permanent.
<i>Palmar-plantar erytrodysestesi (PPES)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 2 	Behandling med enkorafenib ska fortsätta och stödjande åtgärder t.ex. topikal behandling ska sättas in. Om ingen förbättring skett inom 2 veckor trots stödjande behandling, ska uppehåll göras i behandlingen med enkorafenib tills förbättring skett till grad 0 eller 1. Behandling ska återupptas med samma dos eller reducerad dos.
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 3 	Uppehåll ska göras i behandlingen med enkorafenib och stödjande behandling, t.ex. topikal behandling ska sättas in. Patienten ska utvärderas varje vecka. Behandling med enkorafenib ska återupptas med samma dos eller reducerad dos när förbättring skett till grad 0 eller 1.
<i>Uveit med irit och iridocyklit</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 1-3 	Uppehåll ska göras i behandlingen med enkorafenib om uveit av grad 1 eller 2 inte svarar på specifik (t.ex. topikal) okulär behandling, eller vid uveit av grad 3. Förnyad ögonundersökning ska göras inom 2 veckor. Om uveiten är av grad 1 och förbättras till grad 0, ska behandling återupptas med samma dos. Om uveiten är av grad 2 eller grad 3 och förbättras till grad 0 eller 1, ska behandling återupptas med reducerad dos. Om ingen förbättring skett inom 6 veckor ska en ny ögonundersökning göras och enkorafenib ska sättas ut permanent.
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 4 	Enkorafenib ska sättas ut permanent och uppföljning med ögonundersökningar ska göras.
<i>QTc-förlängning</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • QTcF > 500 ms och förändring med ≤ 60 ms från värdet före behandling 	Uppehåll ska göras i behandlingen med enkorafenib (se övervakning i avsnitt 4.4). Behandling med enkorafenib ska återupptas med reducerad dos när QTcF är ≤ 500 ms. Enkorafenib ska sättas ut om biverkningen återkommer mer än en gång.
<ul style="list-style-type: none"> • QTcF > 500 ms och ökning med > 60 ms från värdet före behandling 	Behandling med enkorafenib ska sättas ut permanent (se övervakning i avsnitt 4.4).
<i>Avvikande levervärden</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 2 (aspartataminotransferas (ASAT) eller alaninaminotransferas (ALAT) > 3x – ≤ 5x övre normalvärdet (ULN)) 	Behandling med enkorafenib ska fortsätta. Om ingen förbättring skett inom 4 veckor, ska uppehåll göras i behandlingen med enkorafenib tills förbättring skett till grad 0 eller 1 eller till värdena före behandling/baslinjevärdena. Återuppta sedan behandlingen med samma dos.

Biverkningens svårighetsgrad ^a	Enkorafenib
<ul style="list-style-type: none"> Första händelsen grad 3 (ASAT eller ALAT > 5x ULN och blodbilirubin > 2x ULN) 	<p>Uppehåll ska göras i behandlingen med enkorafenib i upp till 4 veckor.</p> <ul style="list-style-type: none"> Vid förbättring till grad 0 eller 1 eller till baslinjevärdena ska behandling återupptas med reducerad dos. Om ingen förbättring skett ska enkorafenib sättas ut permanent.
<ul style="list-style-type: none"> Första händelsen av grad 4 (ASAT eller ALAT > 20 ULN) 	<p>Uppehåll ska göras i behandlingen med enkorafenib i upp till 4 veckor.</p> <ul style="list-style-type: none"> Vid förbättring till grad 0 eller 1 eller till baslinjevärdena, ska behandling återupptas med reducerad dos. Om ingen förbättring sker ska enkorafenib sättas ut permanent. <p>Alternativt ska enkorafenib sättas ut permanent.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Återkommande grad 3 (ASAT eller ALAT > 5x ULN och blodbilirubin > 2 x ULN) 	<p>Det ska övervägas att sätta ut enkorafenib permanent.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Återkommande grad 4 (ASAT eller ALAT > 20 ULN) 	<p>Enkorafenib ska sättas ut permanent.</p>

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

Tabell 3: Rekommenderade dosjusteringar för enkorafenib (använt i kombination med binimetinib) vid övriga biverkningar

Biverkningens svårighetsgrad	Enkorafenib
<ul style="list-style-type: none"> Återkommande eller intolerabla biverkningar av grad 2 Första biverkningshändelsen av grad 3 	<p>Uppehåll ska göras i behandlingen med enkorafenib i upp till 4 veckor.</p> <ul style="list-style-type: none"> Vid förbättring till grad 0 eller 1 eller till baslinjevärdena, ska behandling återupptas med reducerad dos. Om ingen förbättring sker ska enkorafenib sättas ut permanent
<ul style="list-style-type: none"> Första biverkningshändelsen av grad 4 	<p>Uppehåll ska göras i behandlingen med enkorafenib i upp till 4 veckor.</p> <ul style="list-style-type: none"> Vid förbättring till grad 0 eller 1 eller till baslinjevärdena, ska behandling återupptas med reducerad dos. Om ingen förbättring sker ska enkorafenib sättas ut permanent. <p>Alternativt ska enkorafenib sättas ut permanent.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Återkommande biverkningar av grad 3 	<ul style="list-style-type: none"> Permanent utsättning av enkorafenib ska övervägas.
<ul style="list-style-type: none"> Återkommande biverkningar av grad 4 	<ul style="list-style-type: none"> Enkorafenib ska sättas ut permanent.

Behandlingstid

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

Missade doser

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

Kräkningar

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

Särskilda populationer

Äldre patienter

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

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

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

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Enkorafenib ska ges i kombination med binimetinib. För ytterligare information om varningar och försiktighet vid behandling med binimetinib, se avsnitt 4.4 i produktresumén för binimetinib.

Test av BRAF-mutation

Innan enkorafenib och binimetinib tas i kombination måste patientens BRAF V600-mutationsstatus bekräftas med ett validerat test. Effekten och säkerheten av enkorafenib har endast fastställts hos patienter med tumörer med BRAF V600E- och V600K-mutation. Enkorafenib ska inte användas till patienter med malignt melanom av vildtyp-BRAF.

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

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

Enkorafenib i kombination med binimetinib till patienter med hjärnmetastaser

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

Vänsterkammardysfunktion (LVD)

LVD, definierat som symtomatiska eller asymtomatiska minskningar av ejektionsfraktionen, har rapporterats vid användandet av enkorafenib i kombination med binimetinib.

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

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

Blödning

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

Ögonbiverkningar

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

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

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

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

QT-förlängning

QT-förlängning har observerats hos patienter som behandlas med BRAF-hämmare. Någon grundlig QT-studie för att utvärdera risken för QT-förlängning med enkorafenib har inte utförts. Generellt tyder resultaten på att enkorafenib som enda preparat kan orsaka en mindre ökning av hjärtfrekvensen. I poolade kombinationsstudier av enkorafenib och binimetinib vid rekommenderade doser, samt i en studie av enkorafenib som enda preparat, visades att enkorafenib har potential att öka QTc-intervallet något (se avsnitt 5.1).

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

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

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

behandlingen med korrigerig av avvikande elektrolytvärden och kontroll av riskfaktorer (se avsnitt 4.2).

Nya primära maligniteter

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

Kutana maligniteter

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

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

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

Icke-kutana maligniteter

Baserat på dess verkningsmekanism kan enkorafenib främja utveckling av maligniteter som är associerade med aktivering av RAS genom mutationer eller andra mekanismer. Patienter som får enkorafenib ska genomgå huvud- och halsundersökning, datortomografi av bröstorg/buk, undersökning av anal och bäckenorgan (för kvinnor) samt komplett blodcellsräkning innan behandlingen sätts in, under behandlingen och vid behandlingens slut efter kliniskt behov. Det ska övervägas att sätta ut enkorafenib permanent hos patienter som utvecklar RAS-mutationspositiva icke-kutana maligniteter. Nytt och risker ska övervägas noga innan enkorafenib administreras till patienter som har eller tidigare har haft cancer associerat med RAS-mutation.

Avvikande levervärden

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

Nedsatt leverfunktion

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

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

Patienter med lätt nedsatt leverfunktion ska behandlas med försiktighet och med en lägre dos enkorafenib (se avsnitt 4.2).

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

Nedsatt njurfunktion

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

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

Kreatininförhöjning har rapporterats som en vanlig biverkning av enkorafenib när det används som ensamt preparat eller i kombination med binimetinib. De fall av njursvikt, akut njurskada och nedsatt njurfunktion som rapporterats hade oftast samband med kräkningar och dehydrering. Andra bidragande faktorer var diabetes och hypertoni. Blodkreatinin ska övervakas enligt klinisk indikation och förhöjt kreatinin hanteras genom dosjustering eller utsättning (se tabell 3 i avsnitt 4.2).

Patienterna ska se till att ha ett adekvat vätskeintag under behandlingen.

Effekter av andra läkemedel på enkorafenib

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på enkorafenib

Enkorafenib metaboliseras främst av CYP3A4.

CYP3A4-hämmare

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

Modellbaserade uppskattningar tyder på att effekten av posakonazol efter upprepad administrering skulle kunna vara densamma för AUC (3-faldig ökning) och något större för C_{max} (2,7-faldig ökning). Modellbaserade uppskattningar för ketokonazol tyder på en cirka 5-faldig ökning av AUC för enkorafenib och 3- till 4-faldig ökning av C_{max} för enkorafenib.

Samtidig administrering av enkorafenib och potenta CYP3A4-hämmare ska därför undvikas (på grund av ökad enkorafenibexponering och potentiellt ökad toxicitet, se avsnitt 5.2). Exempel på potenta CYP3A4-hämmare är bl.a. ritonavir, itraconazol, klaritromycin, telitromycin, posakonazol och grapefruktjuice. Om samtidig användning av en potent CYP3A-hämmare inte kan undvikas ska patienten noga övervakas.

Samtidig administrering av måttliga CYP3A4-hämmare ska ske med försiktighet. Exempel på måttliga CYP3A4-hämmare är bl.a. amiodaron, erytromycin, flukonazol, diltiazem, amprenavir och imatinib. Om enkorafenib administreras samtidigt som en måttlig CYP3A-hämmare ska patienten övervakas noga.

CYP3A4-inducerare

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

Effekter av enkorafenib på andra läkemedel

CYP-substrat

Enkorafenib både hämmar och inducerar CYP3A4. Samtidig användning av substanser som är substrat till CYP3A4 (t.ex. hormonella preventivmedel) kan leda till ökad toxicitet eller lägre effekt av dessa substanser. Samtidig administrering av substanser som är CYP3A4-substrat ska ske med försiktighet.

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

Effekten av enkorafenib på binimetinib

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

Substrat till transportproteiner

Enkorafenib kan potentiellt hämma ett flertal transportproteiner. Samtidig administrering av substanser som är substrat till de renala transportproteinerna OAT1, OAT3, OCT2 (t.ex. furosemid och penicillin) eller substanser som är substrat till de hepatiska transportproteinerna OATP1B1, OATP1B3, OCT1 (t.ex. atorvastatin och bosentan) eller substrat till BCRP (t.ex. metotrexat och rosuvastatin) eller substrat till P-gp (t.ex. posakonazol) kan leda till högre exponering och ska därför ske med försiktighet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för kvinnor

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

Graviditet

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Enkorafenib har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Synrubbingar har rapporterats hos en del patienter som behandlats med enkorafenib i kliniska prövningar.

Patienterna ska rekommenderas att inte köra bil eller använda maskiner om de får synrubbingar eller andra biverkningar som kan inverka på deras förmåga att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.2 och 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för enkorafenib (450 mg oralt en gång dagligen) i kombination med binimetinib (45 mg oralt två gånger dagligen) har utvärderats hos 274 patienter med BRAF V600-muterat icke-resektabelt eller metastaserat melanom (här efter benämnt den poolade Combo 450-populationen), baserat på två fas II-studier (CMEK162X2110 och CLGX818X2109) och en fas III-studie (CMEK162B2301, del 1). Vid den rekommenderade dosen (n=274) till patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom var de vanligaste biverkningarna ($\geq 25\%$) hos patienter som behandlades med enkorafenib tillsammans med binimetinib trötthet, illamående, diarré, kräkningar, näthinneavlossning, buksmärtor, artralgi, förhöjt CK i blodet samt myalgi.

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

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

Tabell över biverkningar

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

Tabell 4: Biverkningar

Frekvens	Enkorafenib 300 mg som enda preparat (n = 217)	Enkorafenib 450 mg i kombination med binimetinib (n = 274)
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade		
Mycket vanliga	Hudpapillom Melanocytnevus	
Vanliga	Skivepitelcarcinom ^a Nytt primärt melanom [*]	Skivepitelcarcinom ^a Basalcellscarcinom [*] Hudpapillom [*]
Mindre vanliga	Basalcellscarcinom	
Blodet och lymfsystemet		
Mycket vanliga		Anemi
Immunsystemet		
Vanliga	Överkänslighet ^b	Överkänslighet ^b
Metabolism och nutrition		
Mycket vanliga	Minskad aptit	
Psykiska störningar		
Mycket vanliga	Insomni	

Centrala och perifera nervsystemet		
Mycket vanliga	Huvudvärk* Perifer neuropati* Dysgeusi*	Perifer neuropati* Yrsel* Huvudvärk*
Vanliga	Ansiktspares ^c	Dysgeusi*
Mindre vanliga		Ansiktspares ^c
Ögon		
Mycket vanliga		Synnedstättning* RPED*
Vanliga		Uveit*
Mindre vanliga	Uveit*	
Hjärtat		
Vanliga	Supraventrikulär takykardi ^d	LVD ^h
Blodkärl		
Mycket vanliga		Blödning ⁱ Hypertoni*
Vanliga		VTE ^j
Magtarmkanalen		
Mycket vanliga	Illamående Kräkningar* Förstoppning	Illamående Kräkningar* Förstoppning Buksmärtor* Diarré*
Vanliga		Kolit ^k
Mindre vanliga	Pankreatit*	Pankreatit*
Hud och subkutan vävnad		
Mycket vanliga	PPES Hyperkeratos* Utslag* Torr hud* Klåda* Alopeci* Erytem ^e Hyperpigmenterad hud*	Hyperkeratos* Utslag* Torr hud* Klåda* Alopeci*
Vanliga	Acneiform dermatit Fjällande hud ^f Ljuskänslighet*	Acneiform dermatit* PPES Erytem* Pannikulit* Ljuskänslighet*
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
Mycket vanliga	Artralgi* Myalgi ^g Värk i armar och ben Ryggvärk	Artralgi* Muskelsjukdomar/myalgi ^l Värk i armar och ben Ryggvärk
Vanliga	Artrit*	
Mindre vanliga		Rabdomyolys
Njurar och urinvägar		
Vanliga	Njursvikt*	Njursvikt*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
Mycket vanliga	Trötthet* Pyrexia*	Trötthet* Pyrexia* Perifert ödem ^m

Undersökningar		
Mycket vanliga	Förhöjt gammaglutamyltransferas (GGT)*	Förhöjt kreatinfosfokinas i blodet Förhöjt gammaglutamyltransferas (GGT)* Förhöjda transaminaser*
Vanliga	Förhöjda transaminaser* Förhöjt blodkreatinin* Förhöjt lipas	Förhöjt alkaliskt fosfatas Förhöjt blodkreatinin* Förhöjt amylas Förhöjt lipas
Mindre vanliga	Förhöjt amylas	

*Sammansatta termer som omfattar mer än en rekommenderad term

^aOmfattar keratoakantom, skivepitelcarcinom, skivepitelcarcinom i läppen och skivepitelcarcinom i huden

^bOmfattar angioödem, läkemedelsöverkänslighet, överkänslighet, allergisk vaskulit och nässelutslag

^cOmfattar sjukdomar i ansiktsnerverna, ansiktsparalys, ansiktspares

^dOmfattar extrasystole, sinustakykardi, supraventrikulära extrasystole, takyarytmi, takykardi

^eOmfattar erytem, generaliserat erytem, plantart erytem

^fOmfattar exfoliativ dermatit, hudexfoliering, exfolierande hudutslag

^gOmfattar myalgi, muskelutmattning, muskelskada, muskelspasm, muskelsvaghet

^hOmfattar vänsterkammardysfunktion, minskad ejektionsfraktion, hjärtsvikt och onormal ejektionsfraktion

ⁱOmfattar blödning i olika kroppsdelar, bland annat cerebral blödning

^fOmfattar lungemboli, djup ventrombos, embolism, tromboflebit, ytlig tromboflebit och trombos

^kOmfattar kolit, ulcerös kolit, enterokolit och proktit

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

^mOmfattar vätskeansamling, perifert ödem, lokalt ödem

När enkorafenib användes med dosen 300 mg en gång dagligen i kombination med binimetinib 45 mg två gånger dagligen (Combo 300) i studien CMEK162B2301- del 2, var frekvensen av följande biverkningar lägre än i den poolade Combo 450-populationen: anemi, perifer neuropati, blödning, hypertoni, klåda (vanlig); samt kolit, förhöjda amylaser och förhöjda lipaser (mindre vanliga).

Beskrivning av valda biverkningar

Kutana maligniteter

Kutan skivepitelcarcinom

I den poolade Combo 450 mg-populationen rapporterades kutan skivepitelcarcinom hos 3,3 % (9/274) av patienterna. Mediantiden till debut för den första skivepitelcarcinom-händelsen (alla grader) var 6,5 månader (1,0 till 22,8 månader).

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

Nytt primärt melanom

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

Ögonbiverkningar

I den poolade Combo 450 mg-populationen rapporterades uveit hos 4,4 % (12/274) av patienterna, och den var av grad 1 hos 0,4 % (1/274), grad 2 hos 3,6 % (10/274) och grad 3 hos 0,4 % (1/274) av patienterna. Synnedläggning, bland annat dimsyn och försämrad synskärpa, inträffade hos 21,5 % (59/274) av patienterna. Uveit och synnedläggning var i allmänhet reversibla.

RPED inträffade hos 29,6 % (81/274) av patienterna, de flesta fallen var av grad 1–2 och 1,8 % (5/284) var av grad 3.

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

Vänsterkammardysfunktion

LVD har rapporterats när enkorafenib användes i kombination med binimetinib. (Se avsnitt 4.8 i produktresumén för binimetinib).

Blödning

Blödningshändelser observerades hos 17,9 % (49/274) av patienterna i den poolade Combo 450 populationen. De flesta fallen var av grad 1 eller 2 (14,6%) och 3,3 % av händelserna var av grad 3–4. Endast ett fåtal patienter behövde göra behandlingsuppehåll eller minska dosen (0,7 % eller 2/274). Blödningshändelser ledde till utsättning av behandlingen hos 1,1 % (3/274) av patienterna. De vanligaste blödningshändelserna var hematuri hos 3,3 % (9/274) av patienterna, rektalblödning hos 2,9 % (8/274) av patienterna och blödning i mag-tarmkanalen hos 2,9 % (8/274) av patienterna. En patient drabbades av fatalt blödande magsår med samtidig multiorgansvikt och avled. Cerebral blödning rapporterades hos 1,5 % (4/274) av patienterna, med dödlig utgång hos 3 patienter. Samtliga dessa händelser inträffade hos patienter med nya eller progredierande hjärnmetastaser.

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

Hypertoni

Hypertoni har rapporterats när enkorafenib användes i kombination med binimetinib. (Se avsnitt 4.8 i produktresumén för binimetinib).

Venös tromboembolism

VTE har rapporterats när enkorafenib användes i kombination med binimetinib. (Se avsnitt 4.8 i produktresumén för binimetinib).

Pankreatit

Förhöjda pankreasenzymer, oftast asymtomatiskt, rapporterades i den poolade Combo 450 populationen. Förhöjt amylas och lipas rapporterades hos 3,3 % (9/274) respektive 5,1 % (14/274) av patienterna. Pankreatit rapporterades hos 0,7 % (2/274) av patienterna. Biverkningen var av grad 3 hos båda dessa patienter. Pankreatit ledde till behandlingsuppehåll eller dosjustering hos 0,4 % (1/274) av patienterna.

Hudreaktioner

Utslag

I den poolade Combo 450 populationen förekom hudutslag hos 19,7 % (54/274) av patienterna. De flesta fallen var lindriga. Händelser av grad 3 eller 4 rapporterades hos 0,7 % (2/274) av patienterna. Utslag ledde till behandlingsutsättning hos 0,4 % (1/274) av patienterna och till behandlingsuppehåll eller dosjustering hos 1,1 % (3/274) av patienterna.

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

Palmar-plantar erythrodysestesi (PPES)

PPES rapporterades hos 6,2 % (17/274) av patienterna i den poolade Combo 450 populationen. Samtliga PPES-biverkningar var antingen av grad 1 (3,3 %) eller grad 2 (2,9 %). Behandlingsuppehåll eller dosjustering gjordes hos 1,1 % (3/274) av patienterna.

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

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

Acneiform dermatit

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

Ljuskänslighet

I den poolade Combo 450 populationen observerades ljuskänslighet hos 4,0 % (11/274) av patienterna. De flesta händelserna var av grad 1-2, och grad 3 hos 0,4 % (1/274) av patienterna och ingen av händelserna ledde till behandlingsutsättning. Behandlingsuppehåll eller dosjustering rapporterades hos 0,4 % (1/274) av patienterna.

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

Ansiktspares

I den poolade 450 populationen, uppstod ansiktspares hos 0,7 % (2/274) av patienterna inkluderat grad 3 hos 0,4 % (1/274) av patienterna. Händelserna var reversibla och ingen av händelserna ledde till behandlingsutsättning. Behandlingsuppehåll eller dosjustering rapporterades hos 0,4 % (1/274) av patienterna.

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

CK-förhöjning och rbdomyolys

CK-förhöjning och rbdomyolys rapporterades när enkorafenib användes i kombination med binimetinib. (Se avsnitt 4.8 i produktresumén för binimetinib.)

Njurdysfunktion

I den poolade Combo 450 populationen observerades lindrig, oftast av grad 1, asymtomatisk ökning av blodkreatinin hos 6,2 % (17/274) av patienterna som behandlades med Combo 450 mg. Incidensen för ökning av grad 3 eller 4 var 0,7 % (2/274). Njursvikt, akut njurskada och nedsatt njurfunktion rapporterades hos 3,3 % (9/274) av patienterna som behandlades med enkorafenib och binimetinib, med svårighetsgrad 3 eller 4 hos 2,2 % (6/274) av patienterna. Njursvikten var i allmänhet reversibel vid behandlingsuppehåll, rehydrering och andra allmänt stödjande åtgärder.

Avvikande levervärden

Incidensen för avvikande levervärden rapporterad i den poolade Combo 450 populationen redovisas nedan:

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

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

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

Magtarmkanalen

I den poolade 450 mg-populationen observerades diarré hos 38 % (104/274) av patienterna och den var av grad 3-4 hos 3,3 % (9/274) av patienterna. Diarré ledde till behandlingen sattes ut hos 0,4 % av patienterna och till behandlingsuppehåll eller dosjustering hos 4,4 % av patienterna.

Förstoppning drabbade 24,1 % (66/274) av patienterna och var av grad 1 eller 2. Buksmärtor rapporterades hos 27,4 % (75/274) av patienterna och var av grad 3 hos 2,6 % (7/274). Illamående inträffade hos 41,6 % (114/274) av patienterna och var av grad 3 eller 4 hos 2,6 % (7/274). Kräkningar inträffade hos 28,1 % (77/274) av patienterna och var av grad 3 eller 4 hos 2,2 % (6/274).

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

Gastrointestinala störningar kunde oftast hanteras med rutinmässig behandling.

Anemi

I den poolade Combo 450-populationen rapporterades anemi hos 19,7 % (54/274) av patienterna. Av dessa hade 4,7 % (13/274) anemi av grad 3 eller 4. Inga patienter avbröt behandlingen på grund av anemi. Behandlingsuppehåll eller dosjustering var nödvändigt hos 1,5 % (4/274) av patienterna.

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

Huvudvärk

I den poolade Combo 450 populationen inträffade huvudvärk hos 21,5 % (59/274) av patienterna och var av grad 3 hos 1,5 % (4/274) av patienterna.

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

Trötthet

I den poolade Combo 450 populationen inträffade trötthet hos 43,8 % (120/274) av patienterna och var av grad 3 hos 2,9 % (8/274) av patienterna.

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

Särskilda populationer

Äldre

Av de patienter som behandlades med Combo 450 (n=274) var 194 patienter (70,8 %) under 65 år, 65 patienter (23,7 %) 65–74 år och 15 patienter (5,5 %) över 75 år. Inga generella skillnader i säkerhet eller effekt observerades mellan äldre (≥ 65) och yngre patienter. Andelen patienter som upplevde biverkningar och allvarliga biverkningar var likvärdiga hos patienter över 65 år och de under 65 år. De

vanligaste biverkningarna som rapporterades med en högre frekvens hos patienter över 65 år jämfört med patienter under 65 år inkluderade diarré, klåda, förhöjt GGT och förhöjning av alkaliskt fosfat i blodet. I den mindre gruppen av patienter över 75 år (n=15), var patienterna mer benägna att uppleva allvarliga biverkningar och biverkningar som ledde till behandlingsutsättning.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

Symtom

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

Behandling

Det finns ingen specifik behandling av överdosering.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE46

Verkningsmekanism

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

Kombination med binimetinib

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

Dessutom förhindrade kombinationen av enkorafenib och binimetinib resistensutveckling i BRAF V600-muterade humana melanom-xenografter *in vivo*.

Klinisk effekt och säkerhet

BRAF V600-muterat icke-resektabelt eller metastaserat melanom

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

okänt primärt melanom, dock exkluderades patienter med melanom i uvea eller slemhinnor. Patienterna med tidigare adjuvant behandling och en tidigare immunterapiomgång för icke-resektabel lokalt avancerad eller metastaserad sjukdom tilläts. Tidigare behandling med BRAF-/MEK-hämmare tilläts inte.

Studie CMEK162B2301, del 1

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

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

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

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

Del 1 av studie CMEK162B2301 påvisades en statistiskt signifikant förbättring av PFS hos patienterna som behandlades med Combo 450 jämfört med hos patienterna som behandlades med vemurafenib. Tabell 5 och figur 1 sammanfattar PFS-resultat och övriga effekttresultat baserat på en central granskning av data utförd av en blindad oberoende röntgenkommitté.

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

Tabell 5: Studie CMEK162B2301, del 1: Progressionsfri överlevnad och bekräftade resultat för total respons (oberoende central granskning)

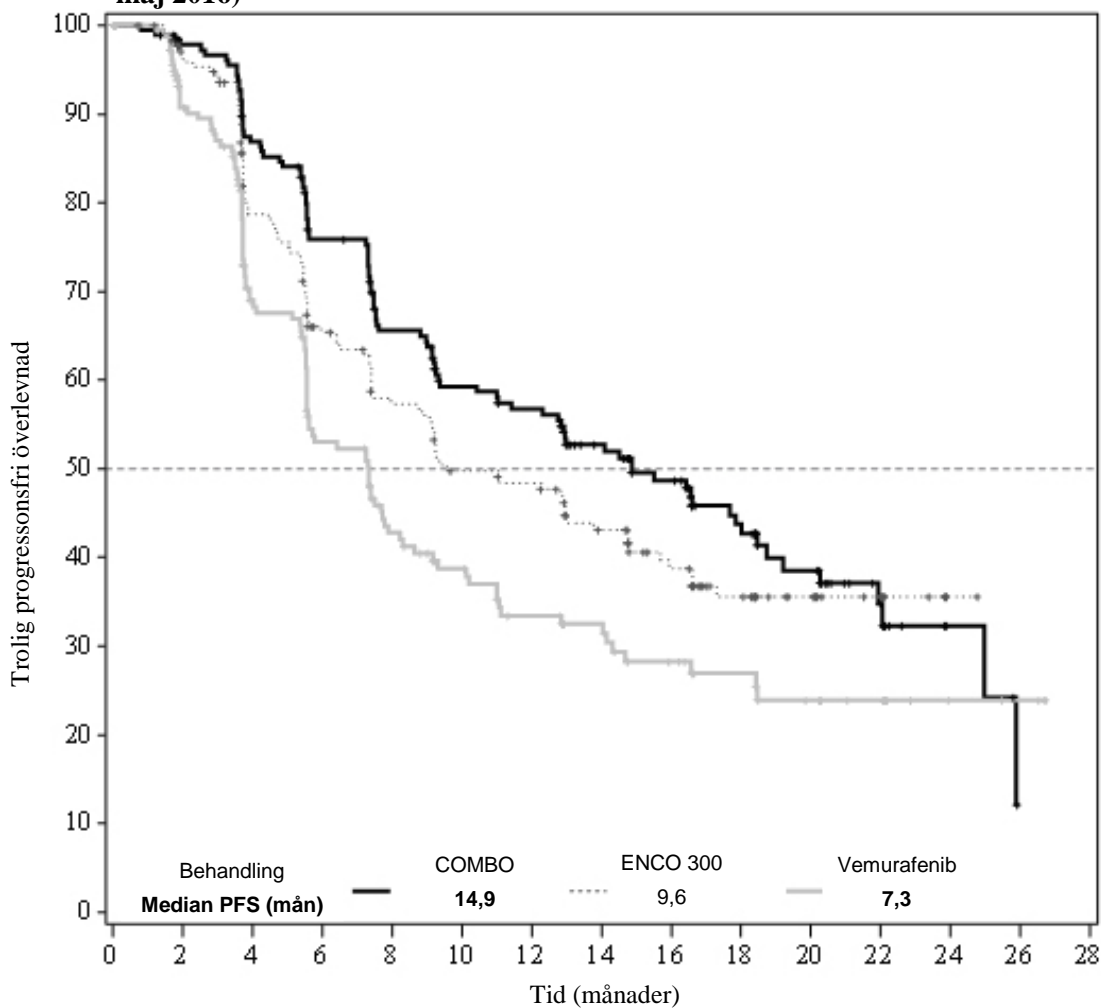
	Enkorafenib + binimetinib N = 192 (Combo 450)	Enkorafenib N = 194 (Enco300)	Vemurafenib N = 191 (Vem)
Sista datum för datainsamling: 19 maj 2016			
PFS (primär analys)			
Antal händelser (progressiv sjukdom (PD)) (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Median, månader (95 % CI)	14,9 (11,0; 18,5)	9,6 (7,5; 14,8)	7,3 (5,6; 8,2)
HR ^a (95 % CI) (vs. Vem) p-värde (stratifierat log-rank) ^b	0,54 (0,41; 0,71) <0,001		
HR ^a (95 % CI) (vs. Vem) Nominellt p-värde		0,68 (0,52; 0,90) 0,007	
HR ^a (95 % CI) (vs. Enco 300) p-värde (stratifierat log-rank) ^b	0,75 (0,56; 1,00) 0,051		
Bekräftad total respons			
Total responsfrekvens, n (%) (95 % CI)	121 (63,0) (55,8; 69,9)	98 (50,5) (43,3; 57,8)	77 (40,3) (33,3; 47,6)
CR, n (%)	15 (7,8)	10 (5,2)	11 (5,8)
PR, n (%)	106 (55,2)	88 (45,4)	66 (34,6)
SD, n (%)	46 (24,0)	53 (27,3)	73 (38,2)
DCR, n (%) (95 % CI)	177 (92,2) (87,4; 95,6)	163 (84,0) (78,1; 88,9)	156 (81,7) (75,4; 86,9)
Responsduration			
Median, månader (95 % CI)	16,6 (12,2; 20,4)	14,9 (11,1, NE)	12,3 (6,9; 16,9)
Uppdaterad analys, sista datum för datainsamling: 7 november 2017			
PFS			
Antal händelser (progressiv sjukdom (%))	113 (58,9)	112 (57,7)	118 (61,8)
Median, månader (95 % CI)	14,9 (11,0; 20,2)	9,6 (7,4; 14,8)	7,3 (5,6; 7,9)
HR ^a (95 % CI) (vs Vem) Nominellt p-värde	0,51 (0,39; 0,67) <0,001		
HR ^a (95 % CI) (vs Vem) Nominellt p-värde		0,68 (0,52; 0,88) 0,0038	
HR ^a (95 % CI) (vs Enco 300) Nominellt p-värde	0,77 (0,59; 1,00) 0,0498		

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

^aRiskkvot baserad på stratifierad Cox proportionell riskmodell

^bLog-rank p-värde (tvåsidigt)

Figur 1 Studie CMEK162B2301, del 1: Kaplan–Meier-diagram över progressionsfri överlevnad enligt oberoende central granskning (sista datum för datainsamling: 19 maj 2016)



Patienter i riskzonen

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-analys av studie CMEK162B2301 del 1, (slutdatum 7 november 2017) visade en statistik signifikant förbättring i OS för Combo 450 jämfört med vemurafenib (se tabell 6 och figur 2). En ungefär lika stor andel av patienterna i varje behandlingsarm fick efterföljande behandling med checkpoint-hämmare, främst pembrolizumab, nivolumab och ipilimumab (34,4 % Combo 450 armen, 36,1 % enkorafenib armen, 39,8 % vemurafenib armen).

Livskvalitet (QoL) (slutdatum: 19 maj 2016)

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

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

Studie CMEK162B2301, del 2:

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

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

Vid slutdatum 9 november 2016 visade preliminära data ifrån del 2 att tillsatsen av binimetinib gav förbättrad median PFS med uppskattningsvis 12,9 månader (95 % CI: 10,1; 14,0) för Combo 300 jämfört med 9,2 månader (95 % CI, 7,4; 11,0) för Enco 300 (del 1 och 2) enligt oberoende central granskning (BIRC). Motsvarande resultat observerades vid prövarens bedömning. Den bekräftade ORR enligt BIRC var 65,9 % (95 % CI: 59,8; 71,7) för Combo 300, och var 50,4 % (95 % CI: 44,3; 56,4) för Enco 300. Median DOR för bekräftad respons enligt BIRC var 12,7 månader [95 % CI: 9,3; 15,1] för Combo 300 och 12,9 månader [95 % CI: 8,9; 15,5] för Enco 300. Mediantiden för behandling var längre för Combo 300 än Enco 300, 52,1 veckor vs 31,5 veckor.

Kardiell elektrofysiologi

I säkerhetsanalysen av poolade studier var incidensen av nya fall av QTc-förlängning >500 ms. 0,7 % (2/268) i gruppen som fick enkorafenib 450 mg plus binimetinib, medan den var 2,5 % (5/203) i gruppen som fick enbart enkorafenib. QTc-förlängning med >60 ms jämfört med värdena före behandling observerades hos 4,9 % (13/268) av patienterna i enkorafenib plus binimetinib-gruppen, samt hos 3,4 % (7/204) av patienterna i gruppen som enbart fick enkorafenib (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för enkorafenib för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för melanom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för enkorafenib har studerats hos friska försökspersoner och hos patienter med solida tumörer och avancerat och icke-resektabelt eller metastaserande kutant melanom med BRAF V600E- eller K-mutation. Farmakokinetiken för enkorafenib har visats vara ungefär doslinjär efter enstaka och flera doser. Efter upprepad dosering en gång dagligen uppnåddes steady-state inom 15 dagar. Ackumuleringskvoten på cirka 0,5 orsakas sannolikt av autoinduktion av CYP3A4. AUC varierande mellan deltagarna (CV %) från 12,3 % till 68,9 %.

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

Efter en peroral engångsdos om 100 mg [^{14}C]-märkt enkorafenib till friska försökspersoner eliminerades radioaktiviteten till lika stora delar via feces och urin (i genomsnitt 47,2 %). I urinen utsöndrades 1,8 % av radioaktiviteten som enkorafenib. Genomsnittlig (CV %) skenbar clearance (CL/F) för enkorafenib var 28,2 l/timme (9,15 %). Medianvärdet (intervall) för terminal halveringstid ($T_{1/2}$) för enkorafenib var 6,32 timmar (3,74–8,09 timmar).

Läkemedelsinteraktioner

Effekten av CYP-enzymerna på enkorafenib

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

Effekten av enkorafenib på CYP-substrat

In vitro-experiment visar att enkorafenib är en relativt potent reversibel hämmare av UGT1A1, CYP2B6, CYP2C9 och CYP3A4/5, samt tidsberoende hämmare av CYP3A4. Enkorafenib inducerade CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 och CYP3A4 i humana primära hepatocyter. Simuleringar av 450 mg enkorafenib administrerat samtidigt med sondsubstrat till CYP2B6, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 och CYP2D6 dag 1 och dag 15 visade samtliga att inga kliniskt relevanta interaktioner är att förvänta. Vid samtidig administrering med CYP3A4- och UGT1A1-substrat som genomgår tarmextraktion förväntas en liten till måttlig interaktion. Eftersom binimetinib är ett UGT1A1-substrat genomgår det inte tarmextraktion och därför förväntas inte någon läkemedelsinteraktion med enkorafenib. Vidare har ingen förändring av exponeringen observerats kliniskt när binimetinib och enkorafenib ges samtidigt.

Effekten av transportproteiner på enkorafenib

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

Effekten av enkorafenib på transportproteiner

In vitro hämmade enkorafenib den hepatiska transportören OCT1, men är sannolikt inte någon effektiv hämmare under kliniska förhållanden. Baserat på *in vitro*-studier finns det en potential att enkorafenib kan hämma de renala transportproteinerna OCT2, OAT1, OAT3 och de hepatiska transportproteinerna OATP1B1 och OATP1B3 vid kliniska koncentrationer. Dessutom kan enkorafenib eventuellt hämma P-gp i tarmen och BCRP vid förväntade kliniska koncentrationer.

Särskilda populationer

Ålder

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

Kön

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

Kroppsvikt

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

Etnicitet

Data är otillräckliga för utvärdering av eventuella skillnader i enkorafenibexponeringen till följd av etnicitet.

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

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

I en populationsfarmakokinetisk analys sågs ingen tydlig tendens för skenbar clearance (CL/F) för enkorafenib hos patienter med lätt (eGFR 60–90 ml/min/1,73 m²) eller måttligt (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) nedsatt njurfunktion jämfört med hos försöksdeltagare med normal njurfunktion (eGFR ≥90 ml/min/1,73 m²). En lätt minskning av CL/F (≤5 %) förutsågs för patienter med lätt och måttligt nedsatt njurfunktion, som sannolikt inte är klinisk relevant. Enkorafenibs farmakokinetik har inte studerats hos patienter med grav njurfunktionsnedsättning.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I de 4 respektive 13 veckor långa toxicitetsstudierna på råttor observerades kliniska tecken, minskad kroppsvikt, minskad vikt hos bitestiklar och prostata samt mikroskopiska förändringar i testiklar, bitestiklar, mage och hud. Efter en 4 veckors återhämningsperiod hade förändringarna delvis gått tillbaka. I den 13 veckor långa toxicitetsstudien på råttor noterades även reversibla kliniskt patologiska

förändringar vid doser på ≥ 100 mg/kg/d. NOAEL kunde inte fastställas för 4-veckors studien. NOAEL för 13-veckors studien var 14 till 32 gånger den humana terapeutiska exponeringen.

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

Enkorafenib var inte gentoxiskt.

Inga fertilitetsstudier har utförts med enkorafenib. I toxikologistudierna på råttor, en subakut 28-dagarsstudie och en subkronisk 13-veckorsstudie, resulterade behandling med enkorafenib 20 mg/kg/dag (en dos som är cirka 8 gånger högre än exponering hos människa vid rekommenderad dos) i minskad vikt hos testiklar och bitestiklar med degeneration av tubuli och oligospermi. I 13-veckorsstudien noterades partiell reversibilitet vid den högsta dosen (60 mg/kg/dag).

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

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

Kapselhölje

Gelatin (E441)
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172)

Tryckfärg

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

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen för att skydda mot fukt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Braftovi 50 mg hårda kapslar

Polyamid/aluminium/PVC/aluminiumblister innehållande 4 kapslar.

Varje förpackning innehåller antingen 28 eller 112 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Braftovi 75 mg hårda kapslar

Polyamid/aluminium/PVC/aluminiumblister innehållande 6 kapslar.

Varje förpackning innehåller antingen 42 eller 168 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Braftovi 50 mg hårda kapslar

EU/1/18/1314/001 28 hårda kapslar

EU/1/18/1314/003 112 hårda kapslar

Braftovi 75 mg hårda kapslar

EU/1/18/1314/002 42 hårda kapslar

EU/1/18/1314/004 168 hårda kapslar

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20 september 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

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

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

Den tryckta bipacksedeln för läkemedlet måste ange namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den aktuella tillverkningsatts.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

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

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

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

• Riskhanteringsplan

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

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

Braftovi 50 mg hårda kapslar
enkorafenib

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

En hård kapsel innehåller 50 mg enkorafenib.

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

28 hårda kapslar
112 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

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

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

braftovi 50 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Braftovi 50 mg kapslar
enkorafenib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pierre Fabre Médicament

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Braftovi 75 mg hårda kapslar
enkorafenib

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

En hård kapsel innehåller 75 mg enkorafenib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

42 hårda kapslar
168 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

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

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

braftovi 75 mg

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

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

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Braftovi 75 mg kapslar
enkorafenib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pierre Fabre Médicament

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Braftovi 50 mg hårda kapslar

Braftovi 75 mg hårda kapslar

enkorafenib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Braftovi är och vad det används för

Braftovi är ett läkemedel mot cancer som innehåller den aktiva substansen enkorafenib. Det används till vuxna i kombination med ett annat läkemedel som innehåller binimetinib för behandling av en typ av hudcancer som kallas melanom när det har

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

Mutationer i BRAF-genen kan ge upphov till proteiner som får melanomet att växa. Braftovi riktar in sig på de proteiner som tillverkas av denna förändrade BRAF-gen. När Braftovi används i kombination med binimetinib, som riktar in sig på ett annat protein som stimulerar cancercellernas tillväxt, saktar kombinationen ner cancerens tillväxt eller stoppar den helt.

2. Vad du behöver veta innan du tar Braftovi

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

Eftersom Braftovi ska användas i kombination med binimetinib bör du läsa både bipacksedeln till binimetinib och den här bipacksedeln noga.

Ta inte Braftovi

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

Varningar och försiktighet

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

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

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

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

- **Hjärtproblem:** Braftovi taget tillsammans med binimetinib kan göra att ditt hjärta fungerar sämre, förändra hjärtats elektriska aktivitet på ett sätt som kallas ”förlängning av QT-intervall” eller förvärra redan befintliga hjärtproblem. Läkaren kommer att kontrollera att ditt hjärta fungerar som det ska före och under behandlingen med dessa läkemedel. Tala genast med din läkare om du upplever några symptom på hjärtproblem såsom att du känner dig yr, trött eller svimfärdig, om du är andfådd, om du känner att ditt hjärta bultar, rusar eller slår oregelbundet, eller om dina ben svullnar.
- **Blödningsproblem:** Braftovi kan orsaka allvarliga blödningsproblem. Tala omedelbart om för läkaren om du upplever några symptom på blödningsproblem såsom att du hostar upp blod, har blodproppar, kräks blod eller något som liknar kaffesump, röd eller svart avföring som ser ut som tjära, blod i urinen, buksmärtor eller ovanlig vaginalblödning. Tala också om för din läkare om du har huvudvärk, känner dig yr eller känner dig svag.
- **Ögonproblem:** Braftovi kan orsaka allvarliga ögonproblem när det tas tillsammans med binimetinib. Tala omedelbart med din läkare om du får dimsyn, synförlust eller andra synförändringar (t.ex. färgade prickar i synfältet) eller halo (suddig kontur runt föremål). Din läkare kommer att undersöka dina ögon för eventuella problem med synen när du tar Braftovi.
- **Hudförändringar:** Braftovi kan orsaka andra typer av hudcancer såsom skivepitelcarcinom i huden. Även nya melanom kan uppkomma när man tar Braftovi. Läkaren kommer att kontrollera din hud avseende ny hudcancer före behandlingen, varannan månad under behandlingen och i upp till 6 månader efter att du slutat ta Braftovi. Tala omedelbart om för läkaren om du upptäcker några hudförändringar under eller efter behandlingen såsom: en ny vårta, ett sår eller en rödaktig knuta som blöder eller inte vill läka eller om du har ett födelsemärke som växer eller ändrar färg. Läkaren behöver dessutom undersöka dig avseende skivepitelcarcinom på ditt huvud, din hals, din mun och dina lymfkörtlar, och du kommer att undersökas med datortomografi med jämna mellanrum. Detta är en försiktighetsåtgärd i händelse av att skivepitelcarcinom skulle utvecklas inuti din kropp. Undersökning av könsorganen (för kvinnor) och analområdet rekommenderas också före behandlingen och när den avslutas.
- **Leverproblem:** Braftovi kan orsaka onormala blodprov relaterade till hur din lever fungerar (ökade halter av leverenzymen). Läkaren kommer att ta blodprover för att kontrollera din lever före och under behandlingen.
- **Njurproblem:** Braftovi kan förändra njurfunktionen (oftast onormala blodprover, mer sällsynt uttorkning och kräkningar). Läkaren kommer att ta blodprover för att kontrollera dina njurar före och under behandlingen. Drick rikliga mängder vätska under behandlingen. Tala omedelbart om för läkaren om du kräks och blir uttorkad.

Barn och ungdomar

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

Andra läkemedel och Braftovi

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

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

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

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

Braftovi med mat och dryck

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

Graviditet, amning och fertilitet

Graviditet

Braftovi rekommenderas inte under graviditet. Det kan orsaka skador eller missbildningar hos fostret.

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

Körförmåga och användning av maskiner

Braftovi kan påverka din förmåga att framföra fordon eller använda maskiner. Undvik att köra något fordon eller använda maskiner om du får problem med synen, eller får några andra biverkningar som

kan påverka din förmåga att framföra fordon eller använda maskiner (se avsnitt 4) när du tar Braftovi. Rådfråga läkaren om du är osäker på din körförmåga.

3. Hur du tar Braftovi

Hur mycket du ska ta

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

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

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

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

Hur du tar Braftovi

Svälj kapslarna hela med vatten.

Braftovi kan tas med mat eller mellan måltiderna.

Om du kräks

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

Om du har tagit för stor mängd av Braftovi

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

Om du har glömt att ta Braftovi

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

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

Om du slutar att ta Braftovi

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

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

4. Eventuella biverkningar

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

Allvarliga biverkningar

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

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

- yrsel, trötthet eller ostadighetskänsla
- andfåddhet
- hårda, snabba eller oregelbundna hjärtslag

- svullna ben.

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

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

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

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

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

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

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

Andra biverkningar

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

Biverkningar när Braftovi och binimetinib tas tillsammans

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

- minskat antal röda blodkroppar (anemi)
- problem med nerverna som kan leda till smärtor, nedsatt känsel eller stickningar i händer och fötter
- huvudvärk
- yrsel
- blödning på olika ställen i kroppen
- högt blodtryck
- problem med din syn (synnedsättning)
- magsmärter
- diarré
- kräkningar
- illamående
- förstoppning
- klåda
- torr hud
- håravfall eller tunnare hår (alopeci)
- olika typer av hudutslag
- förtjockning av hudens yttre skikt
- ledvärk (artragi)
- muskelsmärter, svaghet eller spasmer

- ryggvärk
- värk i armar och ben
- feber
- svullna händer eller fötter (perifert ödem), lokala svullnader
- trötthet
- onormalt resultat på blodprover för leverfunktionen
- onormalt resultat på prover som mäter kreatinkinas i blodet, som tyder på skada på hjärtat och muskulaturen

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

- vissa typer av hudtumörer såsom hudpapillom och basalcellscarcinom
- allergisk reaktion som kan innefatta svullnad i ansiktet och andningssvårigheter
- förändrad smakkänsla
- inflammation i ögat (uveit)
- blodproppar
- inflammation i tjocktarmen (kolit)
- rodnad eller sprucken hud
- inflammation i fettlagret under huden, symtom kan vara ömmande knutor i huden
- hudutslag med platta missfärgade områden eller upphöjda knutor som påminner om akne (acneiform dermatit)
- rodnad, flagande hud eller blåsor på händer och fötter (palmar-plantar erytrodysestesi eller hand-fot-syndrom)
- njursvikt
- onormalt resultat på njurprover (förhöjt kreatinin)
- onormalt resultat på blodprover för leverfunktionen (alkaliskt fosfat i blodet)
- onormalt resultat på blodprover för bukspottkörtelsfunktionen (amylas, lipas)
- ökad hudkänslighet mot solljus

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

- svaghet och förlamning av ansiktsmuskler
- inflammation i bukspottkörteln (pankreatit) med svåra buksmärter.

När enbart Braftovi användes i kliniska prövningar

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

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

- trötthet
- illamående
- kräkningar
- förstoppning
- olika typer av hudutslag
- rodnad, flagande hud eller blåsor på händer och fötter (palmar-plantar erytrodysestesi eller hand-fot-syndrom)
- förtjockning av hudens yttre skikt (hyperkeratos)
- torr hud
- klåda
- onormalt håravfall eller tunnare hår (alopeci)
- rodnad eller sprucken hud
- mörkare hud
- nedsatt aptit
- sömnsvårigheter (insomnia)
- huvudvärk
- problem med nerverna som kan leda till smärter, nedsatt känsel eller stickningar i händer och fötter

- förändrad smakkänsla
- ledvärk (artralgi)
- muskelvärk, muskelspasmer eller muskelsvaghet
- värk i extremiteter
- ryggvärk
- feber
- vissa typer av godartade hudtumörer som pigmentnevus (leverfläckar) och hudpapillom
- onormalt resultat på blodprover som visar leverfunktionen.

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

- allergisk reaktion som kan innefatta svullnad i ansiktet och andningssvårigheter
- svaghet och förlamning av ansiktsmuskler
- snabba hjärtslag
- hudutslag med platta missfärgade områden eller upphöjda knutor som påminner om akne (acneiform dermatit)
- flagande eller fjällande hud
- inflammation i lederna (artrit)
- njursvikt
- onormalt resultat på njurprover (förhöjt kreatinin)
- ökad hudkänslighet mot solljus
- onormalt resultat på blodprover för bukspottkörtelsfunktionen (lipas)

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

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

Rapportering av biverkningar

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

5. Hur Braftovi ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

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

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

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

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

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

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Braftovi 50 mg hårda kapslar

Den hårda kapseln (kapsel) har en orange ogenomskinlig överdel och hudfärgad ogenomskinlig underdel, märkt med ett stiliserat "A" på överdelen och "LGX 50mg" på underdelen.

Braftovi 50 mg finns i förpackning om 28 kapslar (7 blister med 4 kapslar i varje) eller 112 kapslar (28 blister med 4 kapslar i varje). Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Braftovi 75 mg hårda kapslar

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

Braftovi 75 mg finns i förpackning om 42 kapslar (7 blister med 6 kapslar i varje) eller 168 kapslar (28 blister med 6 kapslar i varje). Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>.