

Braftovi

R F

Pierre Fabre

Kapsel, hård 75 mg

(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.)

Antineoplastiska medel, proteinkinashämmare

Aktiv substans:

Enkorafenib

ATC-kod:

L01EC03

Läkemedel från Pierre Fabre omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

Texten nedan gäller för:

Braftovi kapsel, hård 50 mg och 75 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 23 juni 2023

Indikationer

Enkorafenib är avsett:

- i kombination med binimetinib för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).
- i kombination med cetuximab för behandling av vuxna patienter med metastaserad kolorektal cancer (CRC) med en BRAF V600E-mutation, som tidigare har fått systemisk behandling (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

Kontraindikationer

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

Dosering

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

Dosering

Melanom

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

Kolorektal cancer

Rekommenderad dos enkorafenib är 300 mg (fyra 75 mg-kapslar) en gång dagligen, när det används i kombination med cetuximab.

Dosjustering

Melanom

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

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

Rekommenderade dosminskningar för enkorafenib presenteras i tabell 1.

Tabell 1: Rekommenderade dosjusteringar för enkorafenib vid användning i kombination med binimetinib vid indikationen melanom

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

Administrering av enkorafenib med dosen 450 mg en gång dagligen som enda preparat rekommenderas inte. Om behandling med binimetinib avbryts tillfälligt ska enkorafenibdos 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 3 och 4) ska även behandling med binimetinib avbrytas. Om enkorafenib sätts ut permanent ska binimetinib sättas ut.

Om behandlingsrelaterade biverkningar inträffar ska enkorafenib och binimetinib dosreduceras, avbrytas tillfälligt eller sättas ut. Dosjusteringar krävs för enbart binimetinib (biverkningar som främst orsakas av binimetinib) om följande inträffar: näthinneavlossning (RPED) och retinalvensockklusion (RVO), interstitiell lungsjukdom/pneumoni, hjärtdysfunktion, förhöjt kreatinfosfokinas (CK) och rabdomyolys, samt venös tromboembolism (VTE).

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

Kolorektal cancer

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

Se produktresumén för cetuximab, avsnitt Dosering, för information om dosering och rekommenderade dosjusteringar av cetuximab.

Rekommenderade dosminskningar för enkorafenib presenteras i tabell 2.

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

Dosnivå	Enkorafenibdos vid användning i kombination med cetuximab
Startdos	Fyra 75 mg (300 mg) kapslar en gång dagligen
1:a dossänkning	Tre 75 mg (225 mg) kapslar en gång dagligen
2:a dossänkning	Två 75 mg (150 mg) kapslar en gång dagligen

Om behandling med enkorafenib sätts ut permanent ska även behandling med cetuximab sättas ut.

Om behandling med cetuximab sätts ut permanent ska även behandling med enkorafenib sättas ut.

Melanom och kolorektal cancer

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

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

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

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

Biverkningens svårighetsgrad ^a	Enkorafenib
<i>Hudreaktioner</i>	
Grad 2	Behandling med enkorafenib ska fortsätta. Om utslagen förvärras eller inte förbättras inom 2 veckor med behandling ska uppehåll göras med enkorafenib tills grad 0 eller 1 uppnåtts. Återuppta sedan behandlingen med samma dos.
Grad 3	Upphåll ska göras i behandlingen med enkorafenib tills förbättring skett till grad 0 eller 1. Återuppta behandlingen med samma dos om det var den första

Biverkningens svårighetsgrad ^a	Enkorafenib
	händelsen, eller med reducerad dos om det var en återkommande grad 3-biverkning.
Grad 4	Enkorafenib ska sättas ut permanent.
<i>Palmar-plantar erytrodysestesi (PPES)</i>	
Grad 2	Behandling med enkorafenib ska fortsätta och stödjande åtgärder t.ex. topikal behandling ska sättas in. Om ingen förbättring skett inom 2 veckor trots stödjande behandling, ska uppehåll göras i behandlingen med enkorafenib tills förbättring skett till grad 0 eller 1. Behandling ska återupptas med samma dos eller reducerad dos.
Grad 3	Uppehåll ska göras i behandlingen med enkorafenib och stödjande behandling, t.ex. topikal behandling ska sättas in. Patienten ska utvärderas varje vecka. Behandling med enkorafenib ska återupptas med samma dos eller reducerad dos när förbättring skett till grad 0 eller 1.
<i>Uveit med irit och iridocyklit</i>	
Grad 1-3	Uppehåll ska göras i behandlingen med enkorafenib om uveit av grad 1 eller 2 inte svarar på specifik (t.ex. topikal) okulär behandling, eller vid uveit av grad 3. Förnyad ögonundersökning ska göras inom 2 veckor. Om uveiten är av grad 1 och förbättras till grad 0, ska behandling återupptas med samma dos. Om uveiten är av grad 2 eller grad 3 och förbättras till grad 0 eller 1, ska behandling återupptas med reducerad dos. Om ingen förbättring skett inom 6 veckor ska en ny ögonundersökning göras och enkorafenib ska sättas ut permanent.
Grad 4	Enkorafenib ska sättas ut permanent och uppföljning med ögonundersökningar ska göras.
<i>QTc-förlängning</i>	
QTcF > 500 ms och förändring med ≤ 60 ms från värdet före behandling	Uppehåll ska göras i behandlingen med enkorafenib (se övervakning i avsnitt Varningar och försiktighet). Behandling med enkorafenib ska återupptas med reducerad dos när QTcF är ≤ 500 ms. Enkorafenib ska sättas ut om biverkningen återkommer mer än en gång.

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

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

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

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

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

Behandlingstid

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

Missade doser

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

Kräkningar

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

Särskilda populationer

Äldre patienter

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

Nedsatt leverfunktion

Patienter med lätt till gravt nedsatt leverfunktion kan vara känsligare för enkorafenib (se avsnitt Farmakokinetik).

Administrering av enkorafenib ska ske med försiktighet och med en dos om 300 mg en gång dagligen till patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A).

Ingen doseringsrekommendation kan ges för patienter med måttligt (Child-Pugh klass B) eller gravt (Child-Pugh klass C) nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

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

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 Varningar och försiktighet och Interaktioner).

Varningar och försiktighet

Enkorafenib ska ges i kombination med binimetinib (för patienter med BRAF V600-muterat icke-resektabelt eller metastaserat melanom) eller i kombination med cetuximab (för patienter med BRAF V600E-muterad metastaserad kolorektal cancer). För ytterligare information om varningar och försiktighet vid behandling med binimetinib eller cetuximab, se avsnitt Varningar och försiktighet i produktresumén för binimetinib eller cetuximab.

Test av BRAF-mutation

Innan enkorafenib tas måste patientens icke-resektabelt eller metastaserat melanom med BRAF V600-mutation eller metastaserad kolorektal cancer med BRAF V600E-mutation bekräftas med ett validerat test. Effekten och säkerheten av enkorafenib har endast fastställts hos patienter med melanomtumörer med BRAF V600E- och V600K-mutation eller kolorektala tumörer med BRAF V600E-mutation. Enkorafenib ska inte användas till patienter med malignt melanom av vildtyp-BRAF eller kolorektal cancer 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 Farmakodynamik).

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 Dosering i produktresumén för binimetinib.

Säkerheten av enkorafenib i kombination med binimetinib har inte fastställts hos patienter med ett baslinje-LVEF som antingen ligger under 50 % eller under lägsta institutionella normalvärde. Till dessa patienter ska därför binimetinib användas med försiktighet och vid eventuell symtomatisk

vänsterkammardysfunktion, LVEF-minskning av grad 3-4, eller absolut minskning av LVEF från baslinjen på ≥ 10 %, ska binimetinib och enkorafenib sättas ut och LVEF kontrolleras varannan vecka tills återhämtning skett.

Blödning

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

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

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

Om patienten drabbas av RPED eller RVO under behandlingen, se avsnitt Dosering 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-intervallat något (se avsnitt Farmakodynamik).

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 korrigering av avvikande elektrolytvärden och kontroll av riskfaktorer (se avsnitt Dosering).

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 Biverkningar).

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 Biverkningar).

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

Icke-kutana maligniteter

Baserat på dess verkningsmekanism kan enkorafenib främja utveckling av maligniteter som är associerade med aktivering av RAS genom mutationer eller andra mekanismer. Patienter som får enkorafenib ska genomgå huvud- och halsundersökning, datortomografi av bröstorg/buk, undersökning av anal och bäckenorgan (för kvinnor) samt komplett blodcellsräkning innan behandlingen sätts in, under behandlingen och vid behandlingens slut efter kliniskt behov. Det ska övervägas att sätta ut enkorafenib permanent hos patienter som utvecklar RAS-mutationspositiva icke-kutana maligniteter. 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 Biverkningar). Levervärdena ska undersökas innan enkorafenib sätts in och minst varje månad under de första 6 månaderna, därefter efter kliniskt behov. Avvikande levervärden ska hanteras genom behandlingsuppehåll, dosreducering eller utsättning av behandlingen (se avsnitt Dosering).

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 Farmakokinetik).

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

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

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 Dosering och Farmakokinetik).

Enkorafenib ska användas med försiktighet till patienter med gravt nedsatt njurfunktion. Kreatininförhöjning har rapporterats som en vanlig biverkning av enkorafenib när det används som ensamt preparat eller i kombination med binimetinib eller cetuximab. De fall av njursvikt, akut njurskada och nedsatt njurfunktion som rapporterats hade oftast samband med kräkningar och dehydrering. Andra bidragande faktorer var diabetes och hypertoni. Blodkreatinin ska övervakas enligt klinisk indikation och förhöjt kreatinin hanteras

genom dosjustering eller utsättning (se tabell 4 i avsnitt Dosering). 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 Interaktioner).

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

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 upprepade administrering skulle kunna vara densamma för AUC (3-faldig ökning) och något större för $C_{\max}$ (2,7-faldig ökning).

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

Samtidig administrering av enkorafenib och potenta CYP3A4-hämmare ska därför undvikas (på grund av ökad enkorafenibexponering och potentiellt ökad toxicitet, se avsnitt Farmakokinetik). 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

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

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

Därför ska samtidig administrering av dessa substanser, substrat till transportproteiner, ske med försiktighet.

Graviditet

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 Interaktioner). 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 Prekliniska uppgifter).

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

Amning

Det är okänt om enkorafenib eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet som ammas kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med enkorafenib efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen 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 Farmakokinetik). Eftersom den kliniska betydelsen av detta är okänd ska manliga patienter informeras om den potentiella risken för försämrade spermatogener.

Trafik

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

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.

Säkerheten för enkorafenib (300 mg oralt en gång dagligen) i kombination med cetuximab (doserad enligt dess produktresumé) utvärderades hos 216 patienter med BRAF V600E-muterat metastaserat kolorektal cancer, baserat på fas III-studien ARRAY-818-302. De vanligaste biverkningarna ($> 25\%$) som rapporterades i denna population var: trötthet, illamående, diarré, acneiform dermatit, buksmärtor, artralgi/muskuloskeletal smärta, nedsatt aptit, utslag och kräkningar.

Andelen utsättningar av alla studieläkemedel på grund av någon biverkning var 1,9 % hos patienter som behandlades med enkorafenib 300 mg i kombination med cetuximab.

Tabell över biverkningar

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

Tabell 5: Biverkningar

Frekvens	Enkorafenib 300 mg som enda preparat (n = 217)	Enkorafenib 450 mg i kombination med binimetinib (n = 274)	Enkorafenib 300 mg i kombination med cetuximab (n = 216)
Neoplasier; benigna, maligna och ospecifiserade			

Mycket vanliga	Hudpapillom Melanocytnevus		Melanocytnevus
Vanliga	Skivepitelcarcinom ^a Nytt primärt melanom [*]	Skivepitelcarcinom ^a Basalcellscarcinom [*] Hudpapillom [*]	Skivepitelcarcinom ^a Hudpapillom [*] Nytt primärt melanom [*]
Mindre vanliga	Basalcellscarcinom		Basalcellscarcinom
Blodet och lymfsystemet			
Mycket vanliga		Anemi	
Immunsystemet			
Vanliga	Överkänslighet ^b	Överkänslighet ^b	Överkänslighet ^b
Metabolism och nutrition			
Mycket vanliga	Minskad aptit		Minskad aptit
Psykiska störningar			
Mycket vanliga	Insomni		Insomni
Centrala och perifera nervsystemet			
Mycket vanliga	Huvudvärk [*] Perifer neuropati [*] Dysgeusi [*]	Perifer neuropati [*] Yrsel [*] Huvudvärk [*]	Perifer neuropati [*] Huvudvärk [*]
Vanliga	Ansiktspares ^c	Dysgeusi [*]	Yrsel [*] Dysgeusi
Mindre vanliga		Ansiktspares ^c	
Ögon			
Mycket vanliga		Synnedstättning [*] RPED [*]	
Vanliga		Uveit [*]	
Mindre vanliga	Uveit [*]		
Hjärtat			
Vanliga	Supraventrikulär takykardi ^d	LVD ^h	Supraventrikulär takykardi ^d
Blodkärl			
Mycket vanliga		Blödning ⁱ Hypertoni [*]	Blödning ⁱ
Vanliga		VTE ^j	
Magtarmkanalen			
Mycket vanliga	Illamående Kräkningar [*] Förstoppning	Illamående Kräkningar [*] Förstoppning Buksmärtor [*] Diarré [*]	Illamående Kräkningar Förstoppning Buksmärtor [*] Diarré [*]
Vanliga		Kolit ^k	
Mindre vanliga	Pankreatit [*]	Pankreatit [*]	Pankreatit [*]
Hud och subkutan vävnad			

Mycket vanliga	PPES Hyperkeratos* Utslag* Torr hud* Klåda* Alopeci* Erytem ^e Hyperpigmenterad hud*	Hyperkeratos* Utslag* Torr hud* Klåda* Alopeci*	Acneiform dermatit* Utslag* Torr hud* Klåda*
Vanliga	Acneiform dermatit Fjällande hud ^f Ljuskänslighet*	Acneiform dermatit* PPES Erytem* Pannikulit* Ljuskänslighet*	Hyperpigmenterad hud PPES Hyperkeratos* Alopeci Erytem ^e
Mindre vanliga			Fjällande hud ^f
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	Artralgi/muskuloskeletala smärta* Myopati/muskelsjukdomar* Värk i armar och ben Ryggvärk
Vanliga	Artrit*		
Mindre vanliga		Rabdomyolys	
Njurar och urinvägar			
Vanliga	Njursvikt*	Njursvikt*	Njursvikt*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
Mycket vanliga	Trötthet* Pyrexia*	Trötthet* Pyrexia* Perifert ödem ^m	Trötthet* Pyrexia*
Undersökningar			
Mycket vanliga	Förhöjt gammaglutamyltransferas (GGT)*	Förhöjt kreatinfosfokinas i blodet Förhöjt gammaglutamyltransferas (GGT)* Förhöjda transaminaser*	
Vanliga	Förhöjda transaminaser* Förhöjt blodkreatinin* Förhöjt lipas	Förhöjt alkaliskt fosfatase Förhöjt blodkreatinin* Förhöjt amylas Förhöjt lipas	Förhöjt blodkreatinin* Förhöjda transaminaser*
Mindre vanliga	Förhöjt amylas		Förhöjt amylas Förhöjt lipas

*Sammansatta termer som omfattar mer än en rekommenderad term

^aOmfattar, men inte begränsad till, keratoakantom och skivepitelcarcinom

^bOmfattar, men inte begränsad till, angioödem, läkemedelsöverkänslighet, överkänslighet, allergisk vaskulit, nässelutslag och anafylaktisk reaktion

^cOmfattar sjukdomar i ansiktsnerverna, ansiktsparalys, ansiktspares

^dOmfattar, men inte begränsad till, extrasystole och sinustakykardi

^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

^jOmfattar, men inte begränsad till, lungemboli, djup ventrombos, embolism, tromboflebit, ytlig tromboflebit och trombos

^kOmfattar kolit, ulcerös kolit, enterokolit och proktit

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

^mOmfattar, men inte begränsad till, vätskeansamling, perifert ödem och 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

Melanom

I den poolade Combo 450 mg-populationen rapporterades kutant 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.

Kolorektal cancer

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

Nytt primärt melanom

Melanom

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

Kolorektal cancer

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

Ögonbiverkningar

Melanom

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. Synnedsättning, bland annat dimsyn och försämrad synskärpa, inträffade hos 21,5 % (59/274) av patienterna. Uveit och synnedsättning 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 hos patienter med melanom. (Se avsnitt Biverkningar i produktresumén för binimetinib).

Blödning

Melanom

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.

Kolorektal cancer

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

Hypertoni

Hypertoni har rapporterats när enkorafenib användes i kombination med binimetinib hos patienter med melanom. (Se avsnitt Biverkningar i produktresumén för binimetinib).

Venös tromboembolism

VTE har rapporterats när enkorafenib användes i kombination med binimetinib hos patienter med melanom. (Se avsnitt Biverkningar i produktresumén för binimetinib).

Pankreatit

Melanom

I den poolade Combo 450 populationen rapporterades förhöjda pankreasenzymer, oftast asymtomatiskt. 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 hos 0,4 % (1/274) av patienterna.

Kolorektal cancer

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

Hudreaktioner

Utslag

Melanom

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.

Kolorektal cancer

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

Palmar-plantar erytrodysestesi (PPES)

Melanom

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.

Kolorektal cancer

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

Acneiform dermatit

Melanom

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

Kolorektal cancer

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

Ljuskänslighet

Melanom

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

Melanom

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 rabdomyolys

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

Njurdysfunktion

Melanom

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.

Kolorektal cancer

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

Avvikande levervärden

Melanom

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)

Kolorektal cancer

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

Magtarmkanalen

Melanom

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 att 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. Buksmärter 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.

Kolorektal cancer

Hos patienter som behandlades med enkorafenib 300 mg i kombination med cetuximab observerades diarré hos 38,4 % (83/216) av patienterna och var av grad 3 hos 2,8 % (6/216) av patienterna. Diarré ledde till att behandlingen sattes ut hos 0,5 % (1/216) av patienterna och till behandlingsuppehåll eller dosjustering hos 3,7 % (8/216) av patienterna.

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

Gastrointestinala störningar kunde oftast hanteras med rutinmässig behandling.

Anemi

Melanom

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

Melanom

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.

Kolorektal cancer

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

Trötthet

Melanom

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

Kolorektal cancer

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

Särskilda populationer

Äldre

Melanom

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.

Patienter som var 65 år eller äldre fick inte fler biverkningar än yngre patienter.

Kolorektal cancer

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

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.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

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

Kombination med binimetinib

Enkorafenib och binimetinib (en MEK-hämmare, se avsnitt Farmakodynamik 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-xenograft *in vivo*.

Kombination med cetuximab

En av huvudmekanismerna för resistens hos BRAF-muterad CRC mot RAF-hämmare har identifierats som reaktivering av EGFR med bypass av signaltransduktion via BRAF. Kombinationen av en BRAF-hämmare, t.ex. enkorafenib, och substanser riktade mot EGFR, t.ex. cetuximab, har visat sig förbättra effekten mot tumörer i icke-kliniska modeller.

Klinisk effekt och säkerhet

BRAF V600-muterat icke-resektabelt eller metastaserat melanom

Säkerheten och effekten av enkorafenib i kombination med binimetinib utvärderades i en 2 delars randomiserad (1:1:1), öppen multicenterstudie i fas 3 med aktiv kontroll, hos patienter med icke-resektabelt eller metastaserat BRAF V600E- eller K-muterat melanom (studie CMEK162B2301), vilket detekterades med hjälp av BRAF-analys. Patienterna hade histologiskt bekräftad kutant eller okänt primärt melanom, dock exkluderades patienter med melanom i uvea eller slemhinnor. Patienterna med tidigare adjuvant behandling och en tidigare immunterapiomgång för icke-resektabel lokalt avancerad eller metastaserad sjukdom tilläts. Tidigare behandling med BRAF-/MEK-hämmare tilläts inte.

Studie CMEK162B2301, del 1

I del 1, randomiserades patienterna i studien till enkorafenib 450 mg peroralt dagligen och binimetinib 45 mg peroralt två gånger dagligen (Combo 450, N=192), enkorafenib 300 mg peroralt dagligen (Enco 300, n=194) eller vemurafenib 960 mg peroralt två gånger dagligen (här efter benämnt 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 tumörens engagemang vid baslinjen och 3,5 % hade hjärnmetastaser. 27 patienter (5 %) hade tidigare behandlats med checkpointhämmare (anti-PD1/PDL1 eller ipilimumab) (8 patienter i Combo 450-armen (4 %), 7 patienter i vemurafenib-armen (4 %), 12 patienter i Enco 300-armen (6 %)), inkluderat 22 patienter med metastaserad sjukdom (6 patienter i Combo 450-armen: 5 patienter i vemurafenib-armen: 11 patienter i Enco 300-armen) och 5 patienter med tidigare adjuvant behandling (2 patienter i Combo 450-armen: 2 patienter i vemurafenib-armen: 1 patient i Enco 300-armen).

Medianexponeringstiden var 11,7 månader för patienterna som behandlades med Combo 450, 7,1 månader för patienterna som fick Enco 300 och 6,2 månader för patienterna som fick vemurafenib. Relativ

dosintensitet (RDI) för Combo 450 var i median 100 % för enkorafenib och 99,6 % för binimetinib, median-RDI var 86,2 % för Enco 300 och 94,5 % för vemurafenib.

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

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

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

	Enkorafenib + binimetinib N = 192 (Combo 450)	Enkorafenib N = 194 (Enco300)	Vemurafenib N = 191 (Vem)
Sista datum för datainsamling: 19 maj 2016			
PFS (primär analys)			
Antal händelser (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)

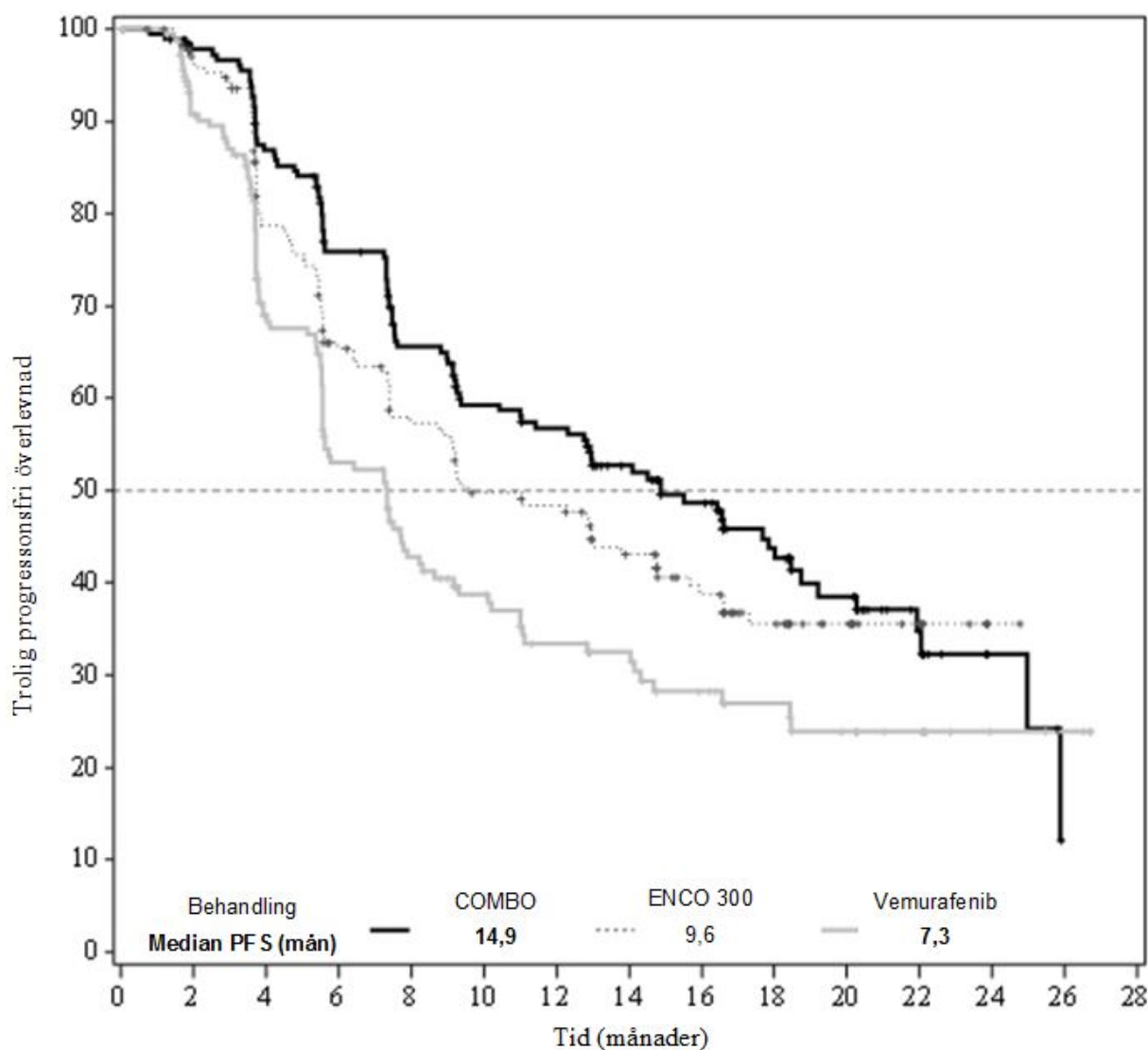
Uppdaterad analys, sista datum för datainsamling: 7 november 2017			
PFS			
Antal händelser (progressiv sjukdom (%))	113 (58,9)	112 (57,7)	118 (61,8)
Median, månader (95 % CI)	14,9 (11,0; 20,2)	9,6 (7,4; 14,8)	7,3 (5,6; 7,9)
HR ^a (95 % CI) (vs Vem) Nominellt p-värde	0,51 (0,39; 0,67) <0,001		
HR ^a (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 7 och figur 2).

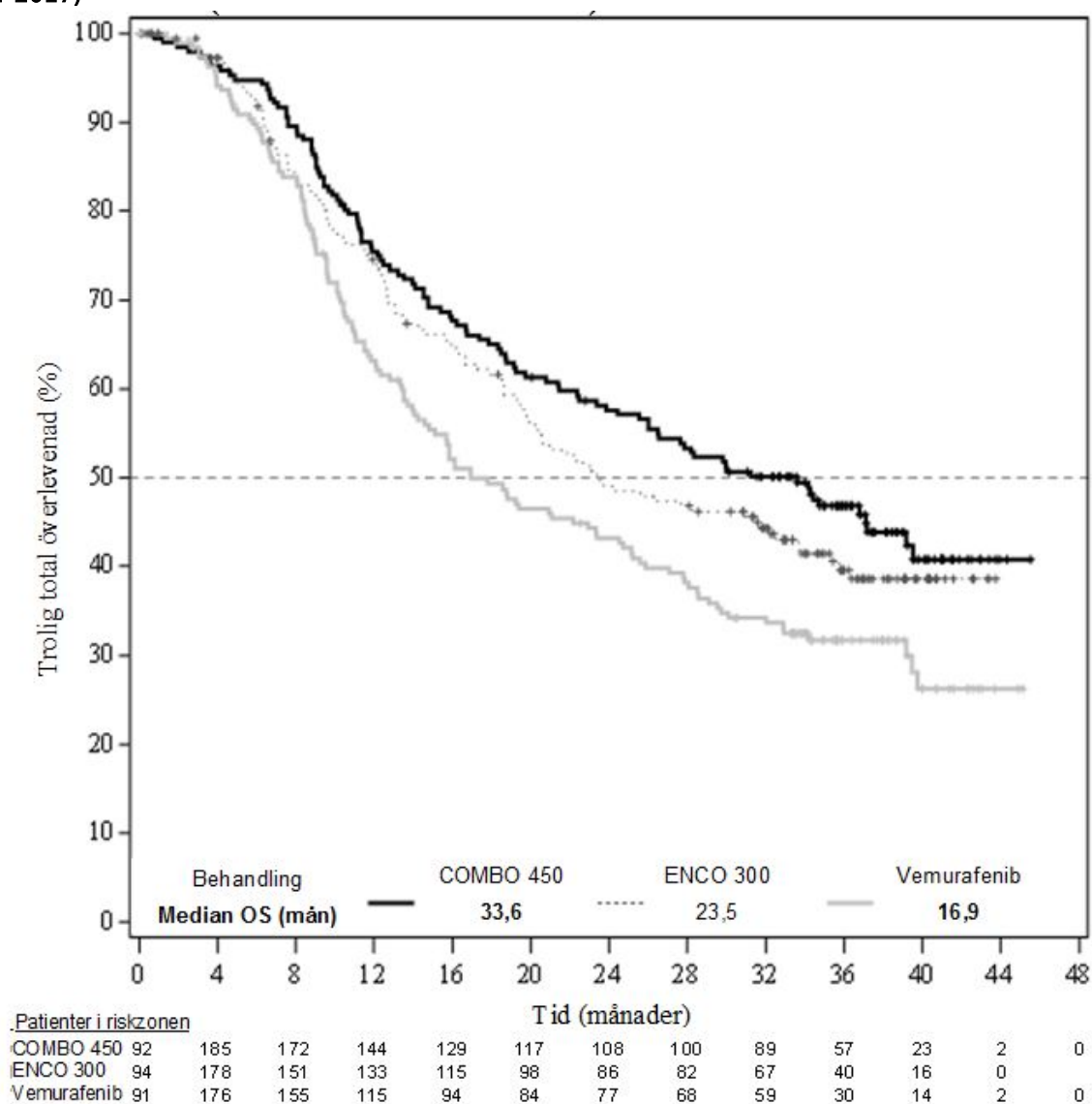
En ungefär lika stor andel av patienterna i varje behandlingsarm fick efterföljande behandling med checkpoint-hämmare, främst pembrolizumab, nivolumab och ipilimumab (34,4 % Combo 450 armen, 36,1 % enkorafenib armen, 39,8 % vemurafenib armen).

Tabell 7: Studie CMEK162B2301, del 1: Interimresultat för total överlevnad (slutdatum: 7 november 2017)

	Enkorafenib + binimetinib N=192 (Combo 450)	Enkorafenib N=194 (Enco 300)	Vemurafenib N=191 (Vem)
OS			
Antal händelser (%)	105 (54,7)	106 (54,6)	127 (66,5)
Median, månader (95% CI)	33,6 (24,4; 39,2)	23,5 (19,6; 33,6)	16,9 (14,0; 24,5)
Överlevnad vid 12 månader (95 % CI)	75,5 % (68,8; 81,0)	74,6 % (67,6; 80,3)	63,1 % (55,7; 69,6)

Överlevnad vid 12 månader (95 % CI)	57,6 % (50,3; 64,3)	49,1 % (41,5; 56,2)	43,2 % (35,9; 50,2)
HR (95% CI) (vs Vem) p-värde (stratifierad log-rank)	0,61 (0,47; 0,79) <0,0001		
HR (95% CI) (vs Enco 300) p-värde (stratifierad log-rank)	0,81 (0,61;1,06) 0,061		

Figur 2 Studie CMEK162B2301, del 1: Kaplan-Meier-plot av interim total överlevnad (slutdatum: 7 november 2017)



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 % försämrning 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 Dosering och Varningar och försiktighet).

BRAF V600E-muterad metastaserad kolorektal cancer - Studie ARRAY-818-302

Enkorafenib i kombination med cetuximab utvärderades i en randomiserad, öppen multicenterstudie med aktiv kontroll (ARRAY 818-302 BEACON CRC). Kvalificerade patienter var tvungna att ha BRAF V600E muterad metastaserad kolorektal cancer som hade utvecklats efter en eller två tidigare behandlingsregimer. När det gällde tumörens RAS-status var de patienter som rekryterades kvalificerade att behandlas med cetuximab enligt lokalt godkänd användning. Tidigare användning av RAF-hämmare, MEK-hämmare eller EGFR-hämmare var förbjudet. Randomiseringen stratifierades enligt Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) funktionsstatus, tidigare användning av irinotekan och cetuximab-källa.

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

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

Patienternas medianålder var 61 år (intervall 26-91), 47 % var män och 83 % var kaukasier. Vid baslinjen hade 51 % av patienterna hade ECOG-funktionsstatus 0 och 51 % hade tidigare behandlats med irinotekan. 46,8 % av patienterna hade minst tre organ med tumörens engagemang vid baslinjen.

Median exponeringstid var 3,2 månader hos patienter som behandlades med enkorafenib 300 mg i kombination med cetuximab och 1,4 månader hos patienter som behandlades med irinotekan/cetuximab eller FOLFIRI/cetuximab (kontrollarm). Hos patienter som behandlades med kombinationen av enkorafenib 300 mg och cetuximab var median relativ dosintensitet (RDI) 98 % för enkorafenib och 93,5 % för cetuximab. I kontrollarmen var median-RDI 85,4 % för cetuximab, 75,7 % för irinotekan och i subgruppen av patienter som fick folinsyra och 5-FU var median-RDI 75,2 % respektive 75 %.

Enkorafenib 300 mg i kombination med cetuximab visade en statistiskt signifikant förbättring av OS, ORR och PFS jämfört med kontroll. Effektsresultaten sammanfattas i tabell 8 och figur 3 och 4.

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

Tabell 8: Studie ARRAY-818-302: Effektsresultat

	Enkorafenib med cetuximab	Irinotekan med cetuximab eller FOLFIRI med cetuximab (kontroll)
Sista datum för datainsamling: 11 februari 2019 (primär analys)		
OS		
Antal patienter ^a	220	221
Antal händelser (%)	93 (42,3)	114 (51,6)
Median, månader (95 % CI)	8,4 (7,5-11,0)	5,4 (4,8; 6,6)
HR (95 % CI) ^{b,c} (vs kontroll) p-värde ^{b,c}	0,60 (0,41-0,88) 0,0002	
Mediantid för uppföljning, månader (95 % CI)	7,6 (6,4; 9,20)	7,2 (6,1; 8,1)
ORR (per BIRC)		
Antal patienter ^e	113	107
ORR n (%) (95 % CI) ^f	23 (20,4) (13,4; 29,0)	2 (1,9) (0,2; 6,6)
p-värde ^{b,d,g}	<0,0001	
CR, n (%)	6 (5,3)	0
PR, n (%)	17 (15,0)	2 (1,9)
SD, n (%)	57 (50,4)	26 (24,3)
DCR, n (%) (95 % CI) ^f	84 (74,3) (65,3; 82,1)	33 (30,8) (22,3; 40,5)
PFS (per BIRC)		
Antal patienter ^a	220	221

Antal händelser (%)	133 (60,5)	128 (57,9)
Median PFS, månader (95 % CI)	4,2 (3,7; 5,4)	1,5 (1,5; 1,7)
HR (95 % CI) ^{b,c} p-värde ^{b,d}	0,40 (0,30; 0,55) <0,0001	
Uppdaterad analys, sista datum för datainsamling: 15 augusti 2019		
OS		
Antal patienter ^a	220	221
Antal händelser (%)	128 (58,2)	157 (71,0)
Median, månader (95 % CI)	9,3 (8,0; 11,3)	5,9 (5,1; 7,1)
HR (95 % CI) ^b (vs kontroll) p-värde ^{b,d,h}	0,61 (0,48; 0,77) <0,0001	
Mediantid för uppföljning, månader (95 % CI)	12,3 (11,1; 14,1)	12,9 (10,9; 14,6)
ORR (per BIRC)		
Antal patienter ^a	220	221
ORR n (%) (95 % CI) ^f	43 (19,5) (14,5; 25,4)	4 (1,8) (0,5; 4,6)
p-värde ^{b,d,g,h}	<0,0001	
CR, n (%)	7 (3,2)	0
PR, n (%)	36 (16,4)	4 (1,8)
SD, n (%)	117 (53,2)	59 (26,7)
DCR, n (%) (95 % CI) ^f	167 (75,9) (69,7; 81,4)	69 (31,2) (25,2; 37,8)
PFS (per BIRC)		
Antal patienter ^a	220	221
Antal händelser (%)	167 (75,9)	147 (66,5)
Median PFS, månader (95 % CI)	4,3 (4,1; 5,5)	1,5 (1,5; 1,9)
HR (95 % CI) ^b p-värde ^{b,d, h}	0,44 (0,35; 0,55) <0,0001	

CI = konfidensintervall; CR = komplett respons; HR = riskkvot; ORR = total responsfrekvens; OS = total överlevnad; PR = partiell respons; SD = stabil sjukdom; DCR: frekvens sjukdomskontroll (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD; Non-CR/Non-PD gäller endast för patienter med icke-mätbar sjukdom som inte uppnådde CR eller har PD)

^a Randomiserad fas 3, fullt analyset

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

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

^d Ensidig

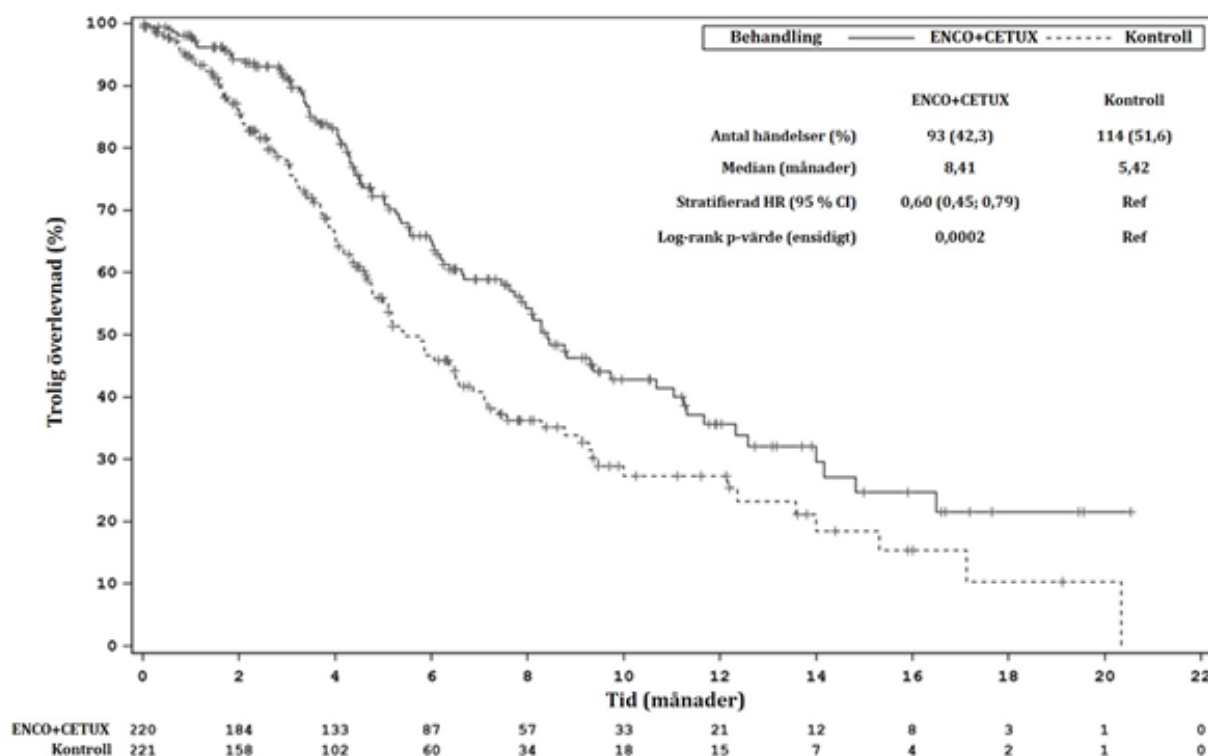
^e Bland de första 331 randomiserade patienterna

^f Clopper-Pearsons metod

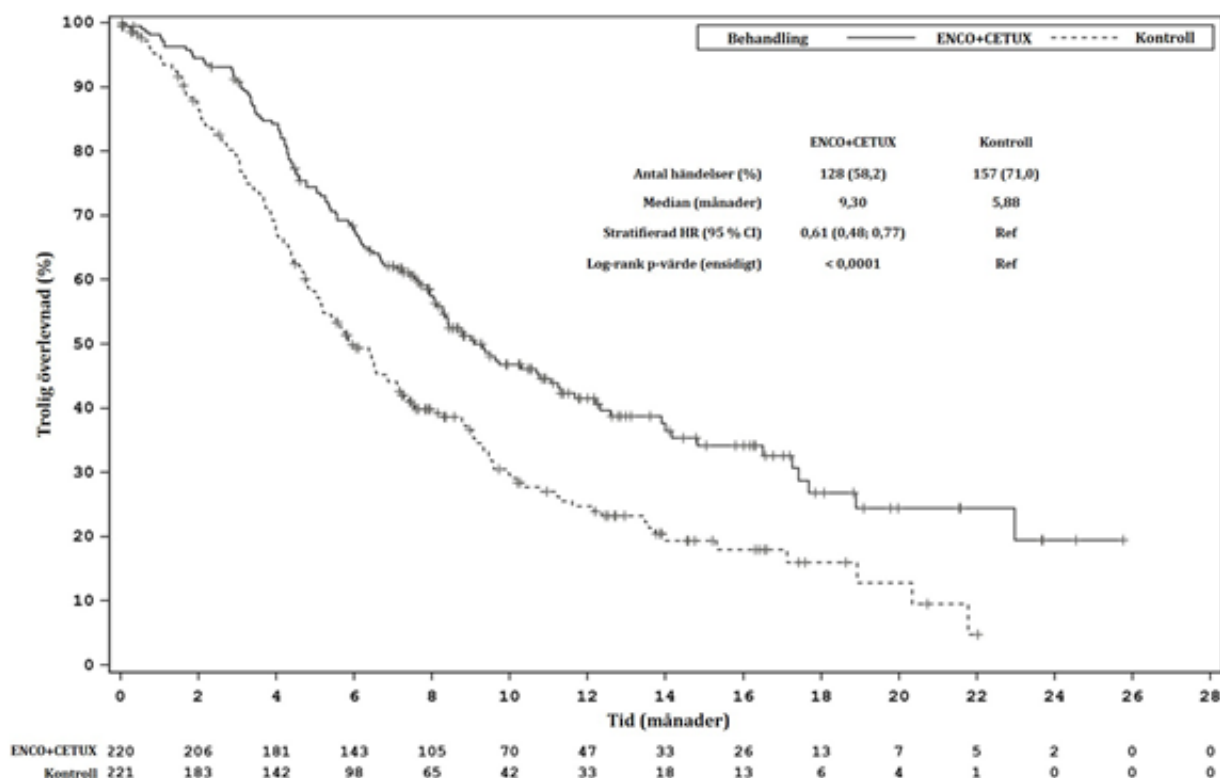
^g Cochran Mantel-Haenszel-test

^h Nominellt p-värde

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



Figur 4: Studie ARRAY-818-302: Kaplan-Meier-diagram över total överlevnad (sista datum för datainsamling: 15 augusti 2019)



Kardiell elektrofysiologi

I säkerhetsanalysen av säkerhetsset i fas 3 (ARRAY-818-302) för den kolorektala indikationen var incidens en av ny QTcF-förlängning > 500 ms 3,2 % (7/216) och QTcF-förlängning på > 60 ms jämfört med

förbehandlingen där observerade värden var 8,8 % (19/216) av patienterna i enkorafenib + cetuximab-armen. (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

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 Dosering).

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

Farmakokinetik

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 och hos vuxna patienter med metastaserad kolorektal cancer med BRAF V600E-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

Ingen läkemedelsinteraktion påvisades mellan enkorafenib och cetuximab.

Effekten av CYP-enzymet 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 OATPB1) har studerats *in vitro* med relevanta transporthämmare. Data tyder på att transportörer för upptag i levern inte medverkar i distributionen av enkorafenib i primära humana hepatocyter.

Effekten av enkorafenib på transportproteiner

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

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

Särskilda populationer

Ålder

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

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

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

Nedsatt leverfunktion

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

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

Prekliniska uppgifter

I de 4 respektive 13 veckor långa toxicitetsstudierna på rått observerades kliniska tecken, minskad kroppsvikt, minskad vikt hos bitestiklar och prostata samt mikroskopiska förändringar i testiklar, bitestiklar, mage och hud. Efter en 4 veckors återhämtningsperiod hade förändringarna delvis gått tillbaka. I den 13 veckor långa toxicitetsstudien på rått noterades även reversibla kliniskt patologiska förändringar vid doser på ≥ 100 mg/kg/d. NOAEL kunde inte fastställas för 4-veckors studien. NOAEL fastställd i 13-veckors studien var mer än 10 gånger den humana terapeutiska exponeringen.

I de 4 respektive 13 veckor långa toxicitetsstudierna på apa observerades enstaka sporadiska episoder av kräkningar och diarré, men också ögonlesioner vid något över mänskliga terapeutiska exponeringar. Ögonlesioner var partiellt reversibla och bestående av separation eller avlossning av näthinnan 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 råtta i 13-veckorsstudien, resulterade behandling med enkorafenib 6 mg/kg/dag (en dos som är 5 gånger högre än exponering hos människa vid terapeutisk dos) i minskad vikt hos testiklar och bitestiklar med degeneration av tubuli och oligospermi. I 13-veckorsstudien noterades partiell reversibilitet vid den högsta dosen (60 mg/kg/dag).

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

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

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

Innehåll

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.

Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Kopovidon (E1208)

Poloxamer 188

Cellulosa, mikrokristallin (E460i)

Bärnstenssyra (E363)

Krospovidon (E1202)

Kolloidal kiseldioxid, vattenfri (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

Kapselhölje

Gelatin (E441)

Titandioxid (E171)

Röd järnoxid (E172)

Gul järnoxid (E172)

Svart järnoxid (E172)

Tryckfärg

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

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

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.

Förpackningsinformation

Kapsel, hård 50 mg 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.

28 kapsel/kapslar blister, 6448:68, F

Kapsel, hård 75 mg 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.

42 kapsel/kapslar blister, 14512:51, F

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:

Kapsel, hård 75 mg