

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Braftovi 50 mg hörð hylki
Braftovi 75 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Braftovi 50 mg hörð hylki
Hvert hart hylki inniheldur 50 mg af encorafenibi.

Braftovi 75 mg hörð hylki
Hvert hart hylki inniheldur 75 mg af encorafenibi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki (hylki).

Braftovi 50 mg hörð hylki
Appelsínugult ógagnsætt lok og ljósdrapplitaður ógagnsær botn, með áprentuðu stílfærðu „A“ á lokinu og „LGX 50 mg“ á botninum. Lengd hylkisins er um það bil 22 mm.

Braftovi 75 mg hörð hylki
Ljósdrapplitaður ógagnsætt lok og hvítur ógagnsær botn, með áprentuðu stílfærðu „A“ á lokinu og „LGX 75 mg“ á botninum. Lengd hylkisins er um það bil 23 mm.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Encorafenib er ætlað:

- samhliða binimetinibi til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með sortuæxli sem er óskurðtækt eða með meinvörpum og með BRAF V600 stökkbreytingu (sjá kafla 4.4 og 5.1).

- samhliða cetúxímabi til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum og með BRAF V600E stökkbreytingu, sem hafa áður fengið altæka meðferð (sjá kafla 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af gjöf krabbameinslyfja skal hefja og hafa umsjón með meðferð með encorafenibi.

Skammtar

Sortuæxli

Ráðlagður skammtur af encorafenibi er 450 mg (sex 75 mg hylki) einu sinni á sólarhring þegar það er notað samhliða binimetinibi.

Krabbamein í ristli og endaparmi

Ráðlagður skammtur af encorafenibi er 300 mg (fjögur 75 mg hylki) einu sinni á sólarhring þegar það er notað samhliða cetúxímabi.

Aðlögun skammta

Sortuæxli

Til að hafa stjórn á aukaverkunum getur þurft að minnka skammta, gera tímabundið hlé á meðferð eða hætta meðferð encorafenibs (sjá töflur 1, 3 og 4).

Sjá upplýsingar um skammta og ráðlagðar skammtabreytingar binimetinibs í kafla 4.2 í samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir binimetinib.

Ráðlögð skammtaminnkun fyrir encorafenib er sýnd í töflu 1.

Tafla 1: Ráðlagðar skammtabreytingar fyrir encorafenib þegar það er notað samhliða binimetinibi við ábendingunni sortuæxli

Skammtastærð	Skammtur encorafenibs þegar það er notað samhliða binimetinibi
Upphafsskammtur	Sex 75 mg (450 mg) hylki einu sinni á sólarhring
Fyrsta skammtaminnkun	Fjögur 75 mg (300 mg) hylki einu sinni á sólarhring
Önnur skammtaminnkun	Þrjú 75 mg (225 mg) hylki einu sinni á sólarhring
Síðari breytingar	Takmarkaðar upplýsingar um skammtaminnkun liggja fyrir um 100 mg einu sinni á sólarhring. Stöðva skal meðferð með encorafenibi til frambúðar ef sjúklingur þolir ekki 100 mg (tvö 50 mg hylki) einu sinni á sólarhring.

Ekki er mælt með einlyfjameðferð með encorafenibi í skammtinum 450 mg einu sinni á sólarhring. Ef gert er tímabundið hlé á meðferð með binimetinibi skal minnka skammt encorafenibs í 300 mg einu sinni á sólarhring á meðan meðferðarhlé binimetinibis stendur yfir (sjá kafla 4.2 í SmPC fyrir binimetinib) þar sem encorafenib þolist ekki vel í skammtinum 450 mg sem einlyfjameðferð. Ef meðferð með binimetinibi er hætt til frambúðar skal hætta meðferð með encorafenibi.

Ef gert er tímabundið hlé á meðferð með encorafenibi (sjá töflur 3 og 4), skal gera hlé á meðferð með binimetinibi. Ef meðferð með encorafenibi er hætt til frambúðar skal hætta notkun binimetinibs.

Ef eiturvekanir sem tengjast meðferðinni koma fram skal minnka skammta encorafenibs og binimetinibs, gera hlé á meðferðinni eða hætta meðferðinni. Skammtaáðlögun er aðeins nauðsynleg fyrir binimetinib (aukaverkanir sem fyrst og fremst tengjast binimetinibi) vegna eftirfarandi: litþekjulos í sjónhimnu (retinal pigment epithelial detachment (RPED)), sjónubláæðalokun (retinal vein occlusion (RVO)), millivefslungnasjúkdómur/lungnabólga, truflun á starfsemi hjarta, hækkan kreatínfosfókínasa (CK) ásamt rákvöðvalýsu, og bláæðasegarek.

Nánari leiðbeiningar um skammtaáðlögun binimetinibs ef einhverjar af þessum eiturvekunum koma fyrir má finna í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir binimetinib (sjá kafla 4.2).

Krabbamein í ristli og endaparmi

Til að hafa stjórn á aukaverkunum getur þurft að minnka skammta, gera tímabundið hlé á meðferð eða hætta meðferð með encorafenibi (sjá töflur 2, 3 og 4).

Sjá upplýsingar um skammta og ráðlagðar skammtabreytingar cetúxímabs í kafla 4.2 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir cetúxímab.

Ráðlögð skammtaminnkun fyrir encorafenib er sýnd í töflu 2.

Tafla 2: Ráðlagðar skammtabreytingar fyrir encorafenib þegar það er notað samhliða cetuximabi við ábendingunni krabbamein í ristli og endaparmi

Skammtastærð	Skammtur encorafenibs þegar það er notað samhliða cetuximabi
Upphafsskammtur	Fjögur 75 mg (300 mg) hylki einu sinni á sólarhring
Fyrsta skammtaminnkun	Þrjú 75 mg (225 mg) hylki einu sinni á sólarhring
Önnur skammtaminnkun	Tvö 75 mg (150 mg) hylki einu sinni á sólarhring

Ef meðferð með encorafenibi er hætt til frambúðar skal hætta notkun cetuximabs.

Ef meðferð með cetuximabi er hætt til frambúðar skal hætta notkun encorafenibs.

Sortuæxli og krabbamein í ristli og endaparmi

Upplýsingar um skammtaaðlögun ef aukaverkanir koma fram má finna hér að neðan og í töflum 3 og 4.

Fyrir ný frumkomin illkynja æxli í húð: Ekki þarf að breyta skömmtum fyrir encorafenib.

Fyrir ný frumkomin illkynja æxli sem ekki eru í húð og eru jákvæð fyrir RAS-stökkbreytingu: Íhuga skal að hætta meðferð með encorafenibi til frambúðar.

Tafla 3: Ráðlögð skammtaaðlögun fyrir encorafenib þegar það er notað samhliða binimetinibi eða samhliða cetuximabi fyrir valdar aukaverkanir

Alvarleiki aukaverkana ^a	Encorafenib
<i>Viðbrögð í húð</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • 2. stig 	Halda skal áfram meðferð með encorafenibi. Ef útbrot versna eða lagast ekki innan 2 vikna með meðferð skal gera hlé á meðferð með encorafenibi þar til stigi 0 til 1 er náð og halda síðan áfram með sama skammti.
<ul style="list-style-type: none"> • 3. stig 	Gera skal hlé á meðferð með encorafenibi þar til stigi 0 til 1 er náð og halda síðan áfram með sama skammt ef þetta er fyrsta tilvik, eða hefja meðferð að nýju með minni skammti ef um er að ræða endurtekið 3. stigs tilvik.
<ul style="list-style-type: none"> • 4. stig 	Hætta skal meðferð með encorafenibi til frambúðar.
<i>Handa- og fótahéilkenni</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • 2. stig 	Halda skal meðferð með encorafenibi áfram og hefja skal stuðningsmeðferð, t.d. útvortis meðferð. <ul style="list-style-type: none"> • Ef einkenni hafa ekki lagast innan 2 vikna þrátt fyrir stuðningsmeðferð skal gera hlé á meðferð með encorafenibi þar til stigi 0 til 1 er náð og halda síðan meðferð áfram með sama eða minni skammti.
<ul style="list-style-type: none"> • 3. stig 	Gera skal hlé á meðferð með encorafenibi og hefja skal stuðningsmeðferð, t.d. útvortis meðferð, endurmeta skal sjúklinginn vikulega. <ul style="list-style-type: none"> • Halda skal meðferð með encorafenibi áfram með sama skammti þar til stigi 0 til 1 er náð.
<i>Æðahjúpsbólga, þ.m.t. litubólga og litu- og brárkleggjabólga (iridocyclitis)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • 1–3. stig 	Ef 1. eða 2. stigs æðahjúpsbólga svarar ekki sértækri (t.d. staðbundinni) augnmeðferð eða ef um er að ræða 3. stigs

Alvarleiki aukaverkana ^a	Encorafenib
	<p>æðahjúpsbólgu skal gera hlé á meðferð með encorafenibi og skoða augu aftur innan 2 vikna.</p> <p>Ef æðahjúpsbólgan er af 1. stigi og hún gengur til baka að stigi 0 skal halda meðferð áfram með sama skammti.</p> <p>Ef æðahjúpsbólgan er af 2. eða 3. stigi og hún gengur til baka að stigi 0 eða 1 skal halda meðferð áfram með minni skammti.</p> <p>Ef einkennin lagast ekki innan 6 vikna skal skoða augun aftur og hætta meðferð með encorafenibi til frambúðar.</p>
<ul style="list-style-type: none"> 4. stig 	Hætta skal meðferð með encorafenibi til frambúðar og halda áfram eftirliti með augum.
<i>QTc lenging</i>	
<ul style="list-style-type: none"> QTcF >500 ms og breyting ≤60 ms frá gildi fyrir meðferð 	<p>Gera skal hlé á meðferð með encorafenibi (sjá eftirlit í kafla 4.4).</p> <p>Hefja skal meðferð með encorafenibi á ný með minnkuðum skammti þegar QTcF ≤ 500 ms.</p> <p>Hætta skal meðferð með encorafenibi ef þetta gerist oftár en einu sinni.</p>
<ul style="list-style-type: none"> QTcF >500 ms og aukning um >60 ms frá gildum fyrir meðferð 	Hættið meðferð með encorafenibi til frambúðar (sjá eftirlit í kafla 4.4).
<i>Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa</i>	
<ul style="list-style-type: none"> 2. stig (aspartatamínótransferasi (ASAT) eða alanínámínótransferasi (ALAT) >3x - ≤5x eðlileg efri viðmiðunarmörk (ULN)) 	<p>Halda skal áfram meðferð með encorafenibi.</p> <ul style="list-style-type: none"> Ef einkenni lagast ekkert innan 4 vikna skal gera hlé á meðferð með encorafenibi þar til stigi 0 til 1 eða gildum fyrir meðferð/upphafsgildum er náð og halda síðan áfram með sama skammti.
<ul style="list-style-type: none"> Fyrsta tilvik á 3. stigi (ASAT eða ALAT >5x efri viðmiðunarmörk (ULN) og gallrauði í blóði >2x ULN) 	<p>Gera skal hlé á meðferð með encorafenibi í allt að 4 vikur.</p> <ul style="list-style-type: none"> Ef einkenni ganga til baka að stigi 0 eða 1, eða að upphafsgildi, skal hefja meðferð á ný með minni skammti. Ef einkenni ganga ekki til baka skal hætta meðferð með encorafenibi til frambúðar.
<ul style="list-style-type: none"> Fyrsta tilvik á 4. stigi (ASAT eða ALAT >20 ULN) 	<p>Gera skal hlé á meðferð með encorafenibi í allt að 4 vikur.</p> <ul style="list-style-type: none"> Ef einkenni ganga til baka að stigi 0 eða 1, eða að upphafsgildi skal hefja meðferð á ný með minni skammti. Ef einkenni ganga ekki til baka skal hætta meðferð með encorafenibi til frambúðar. <p>Eða hætta meðferð með encorafenibi til frambúðar.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Endurtekin 3. stigs einkenni (ASAT eða ALAT > 5x ULN og gallrauði í blóði > 2x ULN) 	Íhuga skal að hætta meðferð með encorafenibi til frambúðar.
<ul style="list-style-type: none"> Endurtekin 4. stigs einkenni (ASAT eða ALAT > 20 ULN) 	Hætta skal meðferð með encorafenibi til frambúðar.

^a Stig í samræmi við viðmið Krabbameinsstofnunar Bandaríkjanna fyrir aukaverkanir (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE)), útgáfu 4.03

Tafla 4: Ráðlagðar skammtabreytingar fyrir encorafenib þegar það er notað samhliða binimetinibi eða samhliða cetuximabi fyrir aðrar aukaverkanir

<u>Alvarleiki aukaverkana</u>	<u>Encorafenib</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Endurteknar eða óbærilegar 2. stigs aukaverkanir • Fyrsta tilvik 3. stigs aukaverkana 	<p>Gera skal hlé á meðferð með encorafenibi í allt að 4 vikur.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ef einkenni ganga til baka að stigi 0 eða 1, eða að upphafsgildi, skal hefja meðferð á ný með minni skammti. • Ef þær lagast ekki skal hætta meðferð með encorafenibi til frambúðar.
<ul style="list-style-type: none"> • Fyrsta tilvik einhverrar 4. stigs aukaverkunar 	<p>Gera skal hlé á meðferð með encorafenibi í allt að 4 vikur.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ef einkenni ganga til baka að stigi 0 eða 1, eða að upphafsgildi skal hefja meðferð á ný með minni skammti. • Ef einkenni ganga ekki til baka skal hætta meðferð með encorafenibi til frambúðar. <p>Eða hætta meðferð með encorafenibi til frambúðar.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Endurteknar 3. stigs aukaverkanir 	<ul style="list-style-type: none"> • Íhuga skal að hætta meðferð með encorafenibi til frambúðar.
<ul style="list-style-type: none"> • Endurteknar 4. stigs aukaverkanir 	<ul style="list-style-type: none"> • Hætta skal meðferð með encorafenibi til frambúðar.

Tímalengd meðferðar

Meðferð skal haldið áfram þar til sjúklingurinn hefur ekki lengur ávinning af henni eða óásættanlegar eiturverkanir koma fram.

Ef skammtar gleymast

Ef gleymist að taka skammt af encorafenibi, skal aðeins taka skammtinn sem gleymdist ef meira en 12 klst. eru þar til taka á næsta skammt.

Uppköst

Ef kastað er upp eftir töku encorafenibs á sjúklingurinn ekki að taka aukaskammt heldur taka næsta skammt samkvæmt áætlun.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir sjúklingar

Ekki þarf að aðlaga skammta fyrir sjúklinga sem eru 65 ára og eldri (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Útsetning fyrir encorafenibi gæti verið aukin hjá sjúklingum sem eru með væga til alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A) ættu ekki að fá meira en 300 mg einu sinni á sólarhring af encorafenibi. Ekki er hægt að veita ráðleggingar um skammta hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) eða alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C).

Skert nýrnastarfsemi

Samkvæmt lyfjahvarfaggreiningu á þýði (PK) þarf ekki að aðlaga skammta hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Engar upplýsingar liggja fyrir um gjöf encorafenibs hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi. Því er ekki hægt að meta hugsanlega þörf á skammtaaðlögun. Gæta skal varúðar við notkun encorafenibs hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun encorafenibs hjá börnum og unglíngum. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Braftovi er til inntöku. Hylkin skal gleypa heil með vatni. Þau má taka með eða án matar. Forðast skal samhliða gjöf encorafenibs og greipaldinsafa (sjá kafla 4.4 og 4.5)

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Encorafenib á að gefa samhliða binimetinibi (fyrir sjúklinga með sortuæxli með BRAF V600 stökkbreytingu sem er óskurðtækt eða með meinvörpum) eða samhliða cetuximabi (fyrir sjúklinga með krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum og BRAF V600E stökkbreytingu). Sjá kafla 4.4 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir binimetinib eða cetuximat til að fá nánari upplýsingar um varnaðarorð og varúðarreglur í tengslum við meðferð með binimetinibi eða cetuximabi.

Greining BRAF-stökkbreytinga

Áður en byrjað er að nota encorafenib skal staðfesta óskurðtækt sortuæxli eða sortuæxli með meinvörpum og BRAF V600-stökkbreytingu, eða krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum og BRAF V600E-stökkbreytingu í æxli sjúklings með viðurkenndu prófi. Verkun og öryggi encorafenibs hefur eingöngu verið staðfest hjá sjúklingum með sortuæxli sem tjá BRAF V600E- og V600K-stökkbreytingar, eða æxli í ristli og endaparmi sem tjá BRAF V600E-stökkbreytingu. Encorafenib á ekki að nota hjá sjúklingum með illkynja sortuæxli sem innihalda villigerð BRAF eða krabbamein í ristli og endaparmi sem innihalda villigerð BRAF.

Encorafenib samhliða binimetinibi hjá sjúklingum þar sem sjúkdómur hefur versnað við meðferð með BRAF-hemli

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um samhliða meðferð með encorafenibi og binimetinibi hjá sjúklingum sem hafa fengið sjúkdómsversnun á fyrri meðferð með BRAF hemli sem meðferð sortuæxlis (melanoma) sem er óskurðtækt eða með meinvörpum og er jákvætt fyrir stökkbreytingunni BRAF V600. Þessi gögn sýna að verkun samsettu lyfjameðferðarinnar væri minni hjá þessum sjúklingum.

Samhliða meðferð með encorafenibi og binimetinibi hjá sjúklingum með meinvörp í heila

Takmarkaðar upplýsingar um verkun liggja fyrir um samhliða meðferð encorafenibs og binimetinibs hjá sjúklingum með sortuæxli með BRAF V600-stökkbreytingu sem myndað hefur meinvörp í heila (sjá kafla 5.1).

Starfstruflun í vinstri slegli (LVD)

Tilkynnt hefur verið um starfstruflun í vinstri slegli sem skilgreind er sem minnkun á útfallsbroti, með eða án einkenna, þegar encorafenib er notað samhliða binimetinibi. Mælt er með því að útfallsbrot vinstri slegils (LVEF) sé metið með hjartaómun eða ísótópaskanni (MUGA) áður en meðferð með encorafenibi og binimetinibi er hafin, einum mánuði eftir upphaf meðferðar og síðan á u.þ.b. þriggja mánaða fresti eða oftar ef klínísk ástæða er til, meðan á meðferð stendur. Sjá kafla 4.2 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir binimetinib ef starfstruflun vinstri slegils kemur fram meðan á meðferð stendur. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á öryggi encorafenibs þegar það er gefið samhliða binimetinibi hjá sjúklingum með upphafsgildi LVEF annaðhvort undir 50% eða undir gildandi lægri mörkum eðlilegra

gilda. Því skal nota binimetinib með varúð hjá þessum sjúklingum og ef um er að ræða einkenni um starfstruflun vinstri slegils, lækkun LVEF af 3. eða 4. stigi eða algjöra lækkun LVEF frá upphafsgildi sem er $\geq 10\%$, skal hætta notkun binimetinibs og encorafenibs og meta LVEF á 2 vikna fresti þar til einkenni ganga til baka.

Blæðingar

Blæðingar, þ.m.t. meiriháttar blæðingartilfelli, geta komið fram við notkun encorafenibs (sjá kafla 4.8). Hætta á blæðingum getur aukist við samhliða notkun segavarnarlyfja og lyfja sem hamla virkni blóðflagna. Bregðast ætti við blæðingartilvikum af ≥ 3 . stigi með því að gera hlé á meðferð eða hætta meðferð (sjá töflu 4 í kafla 4.2) og eins og klínísk ástæða er til.

Eiturverkanir á augu

Eiturverkanir á augu, þ.m.t. æðahjúpsbólga, litubólga og litu- og brárkleggjabólga (e. iridocyclitis) geta komið fram við gjöf encorafenibs. Einnig hefur verið tilkynnt um litþekjulos í sjónhimnu (e. retinal pigment epithelial detachment, RPED) hjá sjúklingum á meðferð með encorafenibi samhliða binimetinibi (sjá kafla 4.8).

Meta skal sjúklinga við hverja komu til læknisins með tilliti til einkenna um nýjar eða versnandi sjóntruflanir. Ef einkenni nýrra eða versnandi sjóntruflana koma fram, þ.m.t. minnkuð miðjusjón, þokusýn eða sjóntap, er mælt með tafarlausri augnrannsókn.

Sjá kafla 4.2 ef æðahjúpsbólga, þ.m.t. litu- og brárkleggjabólga og litubólga, koma fram á meðan á meðferð stendur.

Sjá kafla 4.2 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir binimetinib ef litþekjulos í sjónhimnu eða sjónubláæðalokun koma fram meðan á meðferð stendur.

Lenging QT-bils

Lenging QT-bils hefur komið fram hjá sjúklingum á meðferð með BRAF-hemlum. Ítarleg QT-rannsókn til að meta áhrif encorafenibs á lengingu QT-bils hefur ekki verið gerð.

Almennt benda niðurstöður til þess að einlyfjameðferð með encorafenibi geti valdið vægri aukningu á hjartsláttartíðni. Sameinaðar niðurstöður úr rannsóknunum á encorafenibi og binimetinibi í ráðlögðum skömmtum og einlyfjameðferð með encorafenibi benda til þess að encorafenib geti valdið smávægilegri lengingu á QTc-bili (sjá kafla 5.1).

Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar til að útiloka klínískt marktæka lengingu QT-bils sem er háð útsetningu.

Vegna hugsanlegrar hættu á lengingu QT-bils er mælt með því að óeðlileg gildi blóðsalta í sermi, þ.m.t. magnesíums og kalíums, verði leiðrétt og áhættuþættir fyrir lengingu QT-bils (t.d. hjartabilun eða hægsláttur) verði meðhöndlaðir áður en meðferð er hafin og meðan á meðferð stendur.

Mælt er með því að hjartalínurit (EKG) verði metið áður en meðferð með encorafenibi er hafin, einum mánuði eftir upphaf meðferðar og síðan á u.þ.b. þriggja mánaða fresti eða oftast eins og klínísk ástæða er til, meðan á meðferð stendur. Meðhöndla má lengingu QTc-bils með skammtaminnkun, hléi eða stöðvun meðferðar ásamt leiðréttingu á óeðlilegum gildum blóðsalta og meðhöndlun á áhættuþáttum (sjá kafla 4.2).

Ný frumkomin illkynja æxli

Ný frumkomin illkynja æxli, í eða utan húðar, hafa komið í ljós hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með BRAF-hemlum og geta komið fyrir þegar encorafenib er gefið (sjá kafla 4.8).

Illkynja æxli í húð

Illkynja æxli í húð á borð við flöguþekjukrabbamein í húð (cuSCC), þ.m.t. hyrni- og þyrnifrumuæxli (e. keratoacanthoma), hafa komið fram hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með BRAF-hemlum, þ.m.t. encorafenibi.

Ný frumkomin sortuæxli hafa komið fram hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með BRAF-hemlum, þ.m.t. encorafenibi (sjá kafla 4.8).

Framkvæma skal húðsjúkdómafræðilegt mat áður en meðferð með encorafenibi er hafin, á tveggja mánaða fresti meðan á meðferð stendur og í allt að 6 mánuði eftir að meðferð er hætt. Grunsamlegar húðskemmdir skulu meðhöndlaðar með brottskurði og húðmeinafræðilegu mati. Sjúklingar skulu fá fyrirmæli um að láta lækninn tafarlaust vita ef nýjar húðskemmdir myndast. Halda skal meðferð með encorafenibi áfram án skammtabreytinga.

Illkynja æxli sem eru ekki í húð

Vegna verkunarmáta encorafenibs getur það stuðlað að vexti illkynja æxla, tengt virkjun RAS með stökkbreytingum eða með öðrum hætti. Sjúklingar sem fá encorafenib skulu gangast undir höfuð- og hálsskoðun, sneiðmyndatöku af brjóstholi/kviðarholi, endaparms- og grindarholsskoðun (hjá konum) og heildartalningu blóðkorna áður en meðferð er hafin, meðan á meðferð stendur og í lok meðferðar eftir því sem talið er klínískt viðeigandi. Íhuga skal að hætta notkun encorafenibs til frambúðar hjá sjúklingum sem fá illkynja æxli sem ekki eru í húð en eru jákvæð fyrir RAS-stökkbreytingu. Íhuga skal vandlega ávinning og áhættu áður en encorafenib er gefið sjúklingum sem hafa haft eða eru með krabbamein sem tengist RAS-stökkbreytingum.

Æxlislýsuheilkenni

Æxlislýsuheilkenni (tumour lysis syndrome, TLS), sem getur verið banvænt, hefur greinst í tengslum við notkun encorafenibs samhliða binimetinibi (sjá kafla 4.8). Áhættuþættir æxlislýsuheilkennis eru m.a. mikil æxlisbyrði, fyrirliggjandi langvinn nýrnabilun, þvagþurrð, ofþornun, lágþrýstingur og súrt þvag. Fylgjast þarf vel með þessum sjúklingum og meðhöndla þá skjótt eftir því sem klínískt á við og íhuga að gefa þeim vökva til forvarnar.

Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa

Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa, þ.m.t. hækkunir á ASAT og ALAT, hafa komið fram við notkun encorafenibs (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með gildum lifrarprófa áður en meðferð með encorafenibi er hafin, a.m.k. mánaðarlega á fyrstu 6 mánuðum meðferðarinnar og síðan eftir því sem talið er klínískt viðeigandi. Bregðast skal við óeðlilegum niðurstöðum lifrarprófa með skammtaminnkun, með því að stöðva meðferð tímabundið eða til frambúðar (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi

Þar sem umbrot og brotthvarf encorafenibs fer að mestu leyti fram í gegnum lifur geta sjúklingar með væga til alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi verið með aukna útsetningu fyrir encorafenibi á því bili sem nemur breytileika á milli einstaklinga (sjá kafla 5.2).

Þar sem klínískar upplýsingar liggja ekki fyrir skal ekki gefa sjúklingum með miðlungsmikla eða alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi encorafenib.

Sjúklingar með væga skerðingu á lifrarstarfsemi skulu fá 300 mg skammta af encorafenibi einu sinni á sólarhring sem gefnir eru með varúð (sjá kafla 4.2).

Mælt er með nánara eftirliti með eiturverkunum sem tengjast encorafenibi hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi, þ.m.t. klínískum rannsóknum og eftirliti með lifrarprófum og mati á hjartalínuriti sem og öðru því sem talið er klínískt viðeigandi meðan á meðferð stendur.

Skert nýrnastarfsemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Gæta skal varúðar við notkun encorafenibs hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi. Algengt er að tilkynnt hafi verið um hækkun kreatíníns við einlyfjameðferð með encorafenibi eða samhliða binimetinibi eða cetuximabi. Tilvik nýrnabilunar sem komið hafa fram, þ.m.t. bráðar nýrnaskemmdir og skert nýrnastarfsemi, tengdust almennt uppköstum og vessaþurrð. Aðrir þættir sem áttu hlut að máli voru meðal annars sykursýki og háþrýstingur. Fylgjast skal með kreatíníni í blóði eftir því sem klínísk ástæða er til og hækkun á kreatíníni skal meðhöndluð með skammtabreytingu eða stöðvun meðferðar (sjá töflu 4 í kafla 4.2). Sjúklingar skulu tryggja fullnægjandi vökvaneyslu meðan á meðferð stendur.

Áhrif annarra lyfja á encorafenib.

Forðast skal notkun öflugra CYP3A-hemla meðan á meðferð með encorafenibi stendur. Ef samhliða notkun öflugra CYP3A-hemils er óhjákvæmileg skal fylgjast vandlega með sjúklingum með tilliti til öryggisþátta (sjá kafla 4.5).

Gæta skal varúðar ef miðlungsöflugur CYP3A-hemill er gefinn samhliða encorafenibi.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á encorafenib

Encorafenib umbrotnar fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP3A4.

CYP3A4-hemlar

Samhliða gjöf miðlungsöflugra (diltiazem) og öflugra (pósakónazól) CYP3A4-hemla með stökum skömmtum af encorafenibi hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum leiddi til 2- og 3-falt aukinnar útsetningar flatarmáls undir ferli (AUC), tilgreint í sömu röð, og 44,6% og 68,3% hærri hámarksþéttni encorafenibs (C_{max}), tilgreint í sömu röð.

Líkanaspár benda til þess að áhrif pósakónazóls eftir endurtekna gjöf gætu verið svipuð hvað varðar AUC (þreföld hækkun) og aðeins meiri hvað varðar C_{max} (2,7-föld hækkun). Líkanaspár fyrir ketókónazól gera ráð fyrir u.þ.b. fimmfaldri hækkun á AUC fyrir encorafenib og þrefaldri til fjórfaldri hækkun á C_{max} fyrir encorafenib eftir gjöf 450 og 300 mg af encorafenibi einu sinni á dag, í sömu röð. Því ber að forðast samhliða gjöf encorafenibs með öflugum CYP3A4-hemlum (vegna aukinnar útsetningar fyrir encorafenibi og hugsanlegrar aukningar á eiturverkunum, sjá kafla 5.2). Dæmi um öfluga CYP3A4-hemla eru, en takmarkast ekki við, rítónavír, ítrakónazól, klarítrómýsín, telítrómýsín, pósakónazól og greipaldinsafi. Ef samhliða notkun öflugra CYP3A-hemils er óhjákvæmileg skal fylgjast vandlega með sjúklingum með tilliti til öryggisþátta.

Gæta skal varúðar við samhliða gjöf meðalöflugra CYP3A4-hemla. Dæmi um meðalöfluga CYP3A4-hemla eru, en takmarkast ekki við, amíóðarón, erýtrómýsín, flúkónazól, diltiazem, amprenavír og imatinib. Fylgjast skal vandlega með sjúklingum með tilliti til öryggisþátta þegar encorafenib er gefið samhliða meðalöflugum CYP3A-hemlum.

CYP3A4-örvar

Samhliða gjöf encorafenibs og öflugra CYP3A-örva hefur ekki verið metin í klínískri rannsókn, hins vegar er líklegt er að útsetning fyrir encorafenibi minnki sem getur leitt til minni verkunar encorafenibs. Dæmi um öfluga CYP3A-örva eru, en takmarkast ekki við, karbamazepín, rífampisín, fenýtóín og jóhannesarjurt. Íhuga á notkun annarra lyfja sem hafa engin eða miðlungsmikil örvandi áhrif á CYP3A.

Áhrif encorafenibs á önnur lyf

CYP-hvarfefni

Encorafenib er öflugur örvi á CYP3A4. Samhliða notkun með lyfjum sem eru hvarfefni CYP3A4 (t.d. hormónagetnaðarvarna) getur valdið skerðingu á verkun þessara lyfja. Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða gjöf með CYP3A4-hvarfefnum sem hafa þröngt lækningalegt bil skal aðlaga skammta þessara hvarfefna í samræmi við samþykktar samantektir á eiginleikum þessara lyfja.

Encorafenib er hemill á UGT1A1. Lyf sem eru hvarfefni UGT1A1 og gefin eru samhliða (t.d. raltegravír, atorvastatín, dolutegravír) geta haft aukna útsetningu og ætti því að gefa með varúð.

Áhrif encorafenibs á binimetinib

Þrátt fyrir að encorafenib sé tiltölulega öflugur afturkræfur hemill á UGT1A1 hafa engin áhrif á útsetningu fyrir binimetinibi komið fram klínískt þegar binimetinib var gefið samhliða encorafenibi.

Hvarfefni flutningspróteina

Encorafenib er hemill á OATP1B1, OATP1B3 og/eða BCRP *in vivo*. Samhliða gjöf á encorafenibi og hvarfefnum OATP1B1, OATP1B3 eða BCRP (eins og rosuvastatín, atorvastatín, metótrexat) getur leitt til aukinnar þéttni (sjá kafla 5.2).

Hugsanlegt er að encorafenib hamli mörgum öðrum flutningspróteinum *in vitro*. Lyf sem eru hvarfefni nýrnaflutningspróteinanna OAT1, OAT3, OCT2 (svo sem fúrósemíð, penisillín), lyf sem eru hvarfefni lifrarflutningspróteinsins OCT1 (eins og bósentan) eða hvarfefni P-gp (t.d. pósakónazól) geta einnig haft aukna útsetningu.

Því ætti að gefa þessi lyf, hvarfefni flutningspróteina, samhliða með varúð.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri / Getnaðarvarnir hjá konum

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með encorafenibi stendur og í a.m.k. 1 mánuð eftir síðasta skammtinn. Encorafenib gæti dregið úr verkun hormónagetnaðarvarna (sjá kafla 4.5). Því skal ráðleggja kvenkyns sjúklingum sem nota hormónagetnaðarvarnir að nota viðbótaraðferð eða aðra aðferð, svo sem sæðishindrandi getnaðarvarnir (t.d. smokk) meðan á meðferð með encorafenibi stendur og í a.m.k. 1 mánuð eftir síðasta skammtinn.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun encorafenibs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Encorafenib er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir. Ef encorafenib er notað á meðgöngu eða ef sjúklingur verður þunguður meðan á meðferð með encorafenibi stendur skal láta sjúklinginn vita af hugsanlegri hættu fyrir fósttrið.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort encorafenib eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólki. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir móðurina og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta meðferð með encorafenibi.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif encorafenibs á frjósemi hjá mönnum. Með hliðsjón af niðurstöðum úr dýrarannsóknum getur notkun encorafenibs haft áhrif á frjósemi karlmanna (sjá kafla 5.3). Þar sem klínísk þýðing þessa er óþekkt á að láta karlkyns sjúklinga vita um hugsanlega hættu á skertri sæðismyndun.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Encorafenib hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Í klínískum rannsóknum hefur verið greint frá sjóntruflunum hjá sumum sjúklingum sem fengu meðferð með encorafenibi. Ráðleggja skal sjúklingum að aka hvorki né nota vélar ef þeir finna fyrir sjóntruflunum eða öðrum aukaverkunum sem geta haft áhrif á hæfni þeirra til aksturs eða notkunar véla (sjá kafla 4.4 og 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfs

Öryggi encorafenibs (450 mg til inntöku einu sinni á sólarhring) í samsettri meðferð með binimetinibi (45 mg til inntöku tvisvar á sólarhring) var metið hjá 274 sjúklingum með sortuæxli með BRAF V600-stökkbreytingu sem var óskurðtækt eða með meinvörpum (hér eftir nefnt sameinað Combo 450-þýði),

byggt á tveimur II. stigs rannsóknum (CMEK162X2110 og CLGX818X2109) og einni III. stigs rannsókn (CMEK162B2301, hluta 1).

Við ráðlagðan skammt (n=274) hjá sjúklingum með sortuæxli sem var óskurðtækt eða með meinvörpum voru algengustu aukaverkanirnar ($\geq 25\%$) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með encorafenibi samhliða binimetinibi þreyta, ógleði, niðurgangur, uppköst, sjónulos, kviðverkir, liðverkir, aukinn kreatínínasi í blóði og vöðvaverkir.

Öryggi encorafenibs (300 mg til inntöku einu sinni á sólarhring) í samsettri meðferð með binimetinibi (45 mg til inntöku tvisvar á sólarhring) var metið hjá 257 sjúklingum með BRAF V600-stökkbreytingu sem var óskurðtækt eða með meinvörpum (hér eftir nefnt sameinað Combo 300-þýði), byggt á III. stigs rannsókninni (CMEK162B2301, hluta 2). Algengustu aukaverkanirnar ($\geq 25\%$) sem komu fram hjá sjúklingum í meðferð með encorafenibi 300 mg samhliða binimetinibi voru þreyta, ógleði og niðurgangur.

Öryggi einlyfjameðferðar með encorafenibi (300 mg til inntöku einu sinni á sólarhring) byggist á upplýsingum frá 217 sjúklingum með sortuæxli með BRAF V600 stökkbreytingu sem var óskurðtækt eða með meinvörpum (hér eftir nefnt sameinað 300-encorafenib þýði). Algengustu aukaverkanirnar ($\geq 25\%$) sem tilkynnt var um við notkun encorafenibs 300 voru siggmein, hárlós, handa- og fótaheilkenni, þreyta, útbrot, liðverkir, þurr húð, ógleði, vöðvaverkir, höfuðverkur, uppköst og kláði.

Öryggi encorafenibs (300 mg til inntöku einu sinni á sólarhring) í samsettri meðferð með cetuximabi (skammtar samkvæmt samantekt á eiginleikum lyfs) var metið hjá 216 sjúklingum með krabbamein í ristli og endaparmi með BRAF V600E-stökkbreytingu með meinvörpum, byggt á III. stigs rannsókninni ARRAY-818-302. Algengustu aukaverkanirnar ($>25\%$) sem greint var frá í þessum hópi voru: þreyta, ógleði, niðurgangur, húðbólga sem líkist þrymlabólum, kviðverkir, liðverkir/verkir í stoðkerfi, minnkuð matarlyst, útbrot og uppköst.

Tíðni þess að meðferð allra rannsóknarlýfja var hætt vegna einhverrar aukaverkunar var 1,9% hjá sjúklingum sem fengu encorafenib samhliða cetuximabi.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanirnar eru skráðar hér á eftir samkvæmt MedDRA líffæraflokkuninni og eftirfarandi skilgreining hefur verið notuð við tíðniflokkun: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $<1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $<1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $<1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($<1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 5: Aukaverkanir

Tíðni	Einlyfjameðferð með encorafenibi 300 mg (n=217)	Encorafenib 450 mg samhliða binimetinibi (n=274)	Encorafenib 300 mg samhliða cetuximabi (n=216)
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind			
Mjög algengar	Totuvarta* Sortufrumublettir (e. melanocytic nevus)		Sortufrumublettir (e. melanocytic nevus)
Algengar	Flöguþekjukrabbamein í húð (cuSCC) ^a Ný frumkomin sortuæxli*	Flöguþekjukrabbamein í húð (cuSCC) ^a Grunnfrumukrabbamein* Totuvarta*	Flöguþekjukrabbamein í húð (cuSCC) ^a Totuvarta* Ný frumkomin sortuæxli*
Sjaldgæfar	Grunnfrumukrabbamein		
Blóð og eitlar			
Mjög algengar		Blóðleysi	
Ónæmiskerfi			

Algengar	Ofnæmi ^b	Ofnæmi ^b	Ofnæmi ^b
Efnaskipti og næring			
Mjög algengar	Minnkuð matarlyst		Minnkuð matarlyst
Tíðni ekki þekkt		Æxlislýsuheilkenni	
Geðræn vandamál			
Mjög algengar	Svefnleysi		Svefnleysi
Taugakerfi			
Mjög algengar	Höfuðverkur* Úttaugakvilli* Bragðtruflun*	Úttaugakvilli* Sundl* Höfuðverkur*	Úttaugakvilli* Höfuðverkur*
Algengar	Andlitslömum ^c	Bragðtruflun*	Sundl* Bragðtruflun
Sjaldgæfar		Andlitslömum ^c	
Augu			
Mjög algengar		Sjónskerðing* Litþekjulos í sjónhimnu*	
Algengar		Æðahjúpsbólga*	
Sjaldgæfar	Æðahjúpsbólga*		
Hjarta			
Algengar	Ofansleglahraðtaktur ^d	Starfstruflun í vinstri slegli (LVD) ^h	Ofansleglahraðtaktur ^d
Æðar			
Mjög algengar		Blæðing ⁱ Háþrýstingur*	Blæðing ⁱ
Algengar		Bláæðasegarek ^j	
Meltingarfæri			
Mjög algengar	Ógleði Uppköst* Hægðatregða	Ógleði Uppköst* Hægðatregða Kviðverkir* Niðurgangur*	Ógleði Uppköst Hægðatregða Kviðverkir* Niðurgangur*
Algengar		Ristilbólga ^k	
Sjaldgæfar	Brisbólga*	Brisbólga*	Brisbólga*
Húð og undirhúð			
Mjög algengar	Handa- og fótaheilkenni Siggmein* Útbrot* Húðþurrkur* Kláði* Skalli* Hörundsroði ^e Oflitun húðar*	Siggmein* Útbrot* Húðþurrkur* Kláði* Skalli*	Húðbólga sem líkist þrymlabólum* Útbrot* Húðþurrkur* Kláði*
Algengar	Húðbólga sem líkist þrymlabólum* Húðflögnun ^f Ljósnaemi*	Húðbólga sem líkist þrymlabólum* Handa- og fótaheilkenni Hörundsroði* Fituvefsbólga (e. panniculitis)* Ljósnaemi*	Oflitun húðar Handa- og fótaheilkenni Siggmein* Skalli Hörundsroði ^e
Sjaldgæfar			Húðflögnun ^f
Stoðkerfi og stoðvefur			

Mjög algengar	Liðverkir* Vöðvaverkir ^g Verkur í útlími Bakverkur	Liðverkir* Vöðvakvillar/vöðvaverkir ^l Verkur í útlími Bakverkur	Liðverkir/verkir í stoðkerfi* Vöðvakvilli/vöðvakvillar* Verkur í útlími Bakverkur
Algengar	Liðbólga [*]		
Sjaldgæfar		Rákvöðvalýsa	
Nýru og þvagfæri			
Algengar	Nýrnabilun [*]	Nýrnabilun [*]	Nýrnabilun*
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað			
Mjög algengar	Þreyta* Sótthiti*	Þreyta* Sótthiti* Bjúgur á útlimum ^m	Þreyta* Sótthiti*
Rannsóknaniðurstöður			
Mjög algengar	Hækkuð gildi gammaglútamýltransferasa (GGT)*	Hækkaður kreatínfosfókínasi í blóði Hækkuð gildi gammaglútamýltransferasa (GGT)* Hækkuð gildi transamínasa*	
Algengar	Hækkuð gildi transamínasa* Hækkun á kreatíníni í blóði*	Hækkaður alkalískur fosfatasi í blóði Hækkun á kreatíníni í blóði* Hækkuð gildi amýlasa Hækkuð gildi lípasa	Hækkun á kreatíníni í blóði* Hækkuð gildi transamínasa*
Sjaldgæfar	Hækkuð gildi amýlasa		Hækkuð gildi amýlasa Hækkuð gildi lípasa

*samsett hugtök sem fela í sér fleiri en eitt staðalheiti

^a þar með talið, en takmarkast ekki við, hyrni- og þyrnifrumuæxli og flöguþekjukrabbamein

^b þar með talið, en takmarkast ekki við, ofsabjúgur, lyfjaofnæmi, ofnæmi, ofnæmisæðabólga, ofsakláði og bráðaofnæmisviðbrögð

^c þar með talið andlitstaugakvilli, lömum í andliti, vöðvamáttleysi í andliti

^d þar með talið, en takmarkast ekki við, aukaslög og skútahraðtaktur

^e þar með talið hörundsroði, útbreiddur hörundsroði, hörundsroði á iljum

^f þar með talið skinnflagningsbólga, húðflögnun, útbrot með húðflögnun

^g þar með talið vöðvaverkir, vöðvaþreyta, vöðvaáverki, vöðvakrampi, vöðvaslappleiki

^h þar með talið starfstruflun í vinstri slegli, minnkað útfallsbrot, hjartabilun og óeðlilegt útfallsbrot

ⁱ þar með talið blæðing á ýmsum stöðum, m.a. heilablæðing

^j þar með talið, en takmarkast ekki við, lungnasegarek, segamyndun í djúpbláæðum, segarek, bláæðabólga, grunnlæg bláæðabólga og segamyndun

^k þar með talið ristilbólga, sáraristilbólga, garnar- og ristilbólga og endaparmsbólga

^l þar með talið vöðvaverkir, vöðvaslen, vöðvakrampi, vöðvaáverki, vöðvakvilli, vöðvaþroti

^m þar með talið, en takmarkast ekki við, vökvasöfnun, bjúgur á útlimum og staðbundinn bjúgur

Þegar encorafenib var notað í skammtinum 300 mg einu sinni á sólarhring ásamt binimetinibi 45 mg tvisvar á sólarhring (Combo 300) í rannsókn CMEK162B2301-hluta 2, var tíðniflokkunin lægri en hjá sameinaða Combo 450-þýðinu hvað varðar eftirfarandi aukaverkanir: blóðleysi, útaugakvilla, blæðingu, háþrýsting, kláða (algengur); og ristilbólgu, hækkaðan amýlasa og hækkaðan lípasa (sjaldgæft).

Lýsing á völdum aukaverkunum

Illkynja æxli í húð

Flöguþekjukrabbamein í húð

Sortuæxli

Hjá samsetta Combo 450-þýðinu kom flöguþekjukrabbamein í húð, þ.m.t. hyrni- og þyrnifrumuæxli, fram hjá 3,3% sjúklinga (9/274). Miðgildi tíma fram að upphafi fyrsta tilviks flöguþekjukrabbameins í húð (af öllum stigum) var 6,5 mánuðir (á bilinu 1,0 til 22,8 mánuðir).

Hjá samsetta encorafenib 300-þýðinu var tilkynnt um flöguþekjukrabbamein í húð hjá 7,4% sjúklinga (16/217). Hjá sjúklingum í III. stigs rannsókninni (CMEK162B2301) sem fengu flöguþekjukrabbamein í húð, var miðgildi tíma fram að upphafi fyrsta tilviks flöguþekjukrabbameins í húð (af öllum stigum) 2,3 mánuðir (á bilinu 0,3 til 12,0 mánuðir).

Krabbamein í ristli og endaparmi

Tilkynnt var um flöguþekjukrabbamein, þar á meðal hyrni- og þyrnifrumuæxli (keratoacanthoma) hjá 1,4% sjúklinga (3/216) sem fengu meðferð með 300 mg af encorafenibi samhliða cetuximabi. Tími fram að fyrsta tilviki flöguþekjukrabbameins (öll stig) voru 0,5; 0,6; og 3,6 mánuðir hjá þessum þremur sjúklingum.

Ný frumkomin sortuæxli

Sortuæxli

Hjá samsetta encorafenib 300-þýðinu komu ný tilvik frumkominna sortuæxla fyrir hjá 4,1% sjúklinga (9/217), greint var frá þeim sem 1. stigs hjá 1,4% sjúklinga (3/217), 2. stigs hjá 2,1% sjúklinga (4/217), 3. stigs hjá 0,5% (1/217) sjúklinga og 4. stigs hjá 0,5% (1/217) sjúklinga.

Krabbamein í ristli og endaparmi

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 300 mg af encorafenibi samhliða cetuximabi komu ný tilvik frumkominna sortuæxla fyrir hjá 1,9% sjúklinga (4/216), greint var frá þeim sem 2. stigs hjá 0,9% sjúklinga (2/216) og 3. stigs hjá 0,9% sjúklinga (2/216).

Tilvik tengd augum

Sortuæxli

Hjá samsetta Combo 450-þýðinu var tilkynnt um æðahjúpsbólgu hjá 4,4% sjúklinga (12/274), sem var 1. stigs hjá 0,4% (1/274), 2. stigs hjá 3,6% (10/274) og 3. stigs hjá 0,4% (1/274). Sjónskerðing, þ.m.t. þokusýn og minnkuð sjónskerpa, kom fyrir hjá 21,5% sjúklinga (59/274). Æðahjúpsbólga og sjónskerðing gengu yfirleitt til baka.

Litþekjulos í sjónhimnu kom fyrir hjá 29,6% (81/274) sjúklinga, flestir þeirra voru með 1.-2. stigs tilvik og 1,8% (5/274) var með 3. stigs tilvik.

Í rannsókn CMEK162B2301-hluta 2, í samsetta Combo 300-arminum, kom litþekjulos í sjónhimnu fyrir hjá 12,5% (32/257) sjúklinga þar sem 0,4% (1/257) voru 4. stigs tilvik.

Starfstruflun í vinstri slegli

Tilkynnt var um starfstruflun í vinstri slegli þegar encorafenib var notað samhliða binimetinibi hjá sjúklingum með sortuæxli (sjá kafla 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir binimetinib).

Blæðing

Sortuæxli

Blæðingar komu fyrir hjá 17,9% sjúklinga (49/274) í samsetta Combo 450-þýðinu. Flest tilvikanna voru 1. eða 2. stigs (14,6%) og 3,3% voru 3. stigs tilvik. Hjá örfáum sjúklingum þurfti að gera hlé á meðferð eða minnka skammta (0,7% eða 2/274). Blæðingartilvik leiddu til þess að meðferð var hætt hjá 1,1% sjúklinga (3/274). Algengustu blæðingartilvikin voru blóðmiga hjá 3,3% sjúklinga (9/274), endaparmsblæðing hjá 2,9% (8/274) og blóðhægðir hjá 2,9% sjúklinga (8/274). Banvæn blæðing úr magasári með samhliða líffærabilun sem dánarorsök átti sér stað hjá einum sjúklingi.

Tilkynnt var um heilablæðingu hjá 1,5% sjúklinga (4/274) sem reyndist banvæn hjá 3 sjúklingum. Öll tilvikin áttu sér stað þegar ný eða framsækin meinvörp í heila voru til staðar.

Í rannsókn CMEK162B2301-hluta 2, í samsetta Combo 300-arminum komu blæðingar fyrir hjá 6,6% (17/257) sjúklinga og blæðingarnar voru af 3.-4. stigi hjá 1,6% (4/257) sjúklinga.

Krabbamein í ristli og endaparmi

Blæðingartilvik komu fram hjá 21,3% sjúklinga (46/216) sem fengu meðferð með 300 mg af encorafenibi samhliða cetuximabi; hjá 1,4% sjúklinga (3/216) voru tilvikin af 3. stigi og tilkynnt var um eitt dauðsfall. Gera þurfti hlé á meðferð eða minnka skammta hjá 1,9% sjúklinga (4/216).

Blæðingartilvik leiddu til þess að meðferð var hætt hjá 1 sjúklingi (0,5%).

Algengustu blæðingartilvikin voru blóðnasir hjá 6,9% sjúklinga (15/216), blóðhægðir hjá 2,8% sjúklinga (6/216), endaparmsblæðing hjá 2,8% sjúklinga (6/216) og blóðmiga hjá 2,8% sjúklinga (6/216).

Háþrýstingur

Tilkynnt var um háþrýsting þegar encorafenib var notað samhliða binimetinibi hjá sjúklingum með sortuæxli (sjá kafla 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir binimetinib).

Bláæðasegarek

Tilkynnt var um bláæðasegarek þegar encorafenib var notað samhliða binimetinibi hjá sjúklingum með sortuæxli (sjá kafla 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir binimetinib).

Brisbólga

Sortuæxli

Tilkynnt var um hækkun brisensíma, að mestu einkennalaus, hjá samsetta Combo 450-þýðinu.

Tilkynnt var um hækkun amýlasa hjá 3,3% sjúklinga (9/274) og hækkun lípasa hjá 5,1% sjúklinga (14/274). Tilkynnt var um brisbólgu hjá 0,7% sjúklinga (2/274). Hjá báðum sjúklingum var um að ræða 3. stigs tilvik. Brisbólga leiddi til þess að gera þurfti hlé á meðferð hjá 0,4% sjúklinga (1/274).

Krabbamein í ristli og endaparmi

Hjá þýðinu sem fékk meðferð með 300 mg af encorafenibi samhliða cetuximabi var greint frá brisbólgu af 3. stigi með hækkun lípasa og amýlasa hjá einum sjúklingi (0,5%), og leiddi það til þess að hlé var gert á meðferð.

Húðviðbrögð

Útbrot

Sortuæxli

Útbrot komu fyrir hjá 19,7% sjúklinga (54/274) í samsetta Combo 450-þýðinu. Flest tilvik voru væg, en tilkynnt var um 3. eða 4. stigs tilvik hjá 0,7% sjúklinga (2/274). Útbrot leiddu til þess að hætta þurfti meðferð hjá 0,4% sjúklinga (1/274) og gera þurfti hlé á meðferð eða breyta skömmtum hjá 1,1% sjúklinga (3/274).

Hjá samsetta encorafenib 300-þýðinu var tilkynnt um útbrot hjá 43,3% sjúklinga (94/217). Flest tilvik voru væg, en tilkynnt var um 3. eða 4. stigs tilvik hjá 4,6% sjúklinga (10/217). Útbrot leiddu til þess að hætta þurfti meðferð hjá 0,5% sjúklinga (1/217) og gera þurfti hlé á meðferð eða breyta skömmtum hjá 7,4% sjúklinga (16/217).

Krabbamein í ristli og endaparmi

Útbrot komu fram hjá 30,6% sjúklinga (66/216) sem fengu meðferð með 300 mg af encorafenibi samhliða cetuximabi. Flest tilvikin voru væg, en tilkynnt var um 3. stigs tilvik hjá 0,5% sjúklinga (1/216). Útbrot leiddu til þess að hlé var gert á meðferð hjá 0,5% sjúklinga (1/216).

Handa- og fótaheilkenni

Sortuæxli

Tilkynnt var um handa- og fótaheilkenni hjá 6,2% sjúklinga (17/274) í samsetta Combo 450 mg-þýðinu. Öll tilvik handa- og fótaheilkennis voru annað hvort 1. stigs (3,3%) eða 2. stigs (2,9%). Gera þurfti hlé á meðferð eða breyta skömmtum hjá 1,1% sjúklinga (3/274).

Í samsetta Combo 300-arminum í hluta 2 í lykilrannsókninni kom handa- og fótaheilkenni fyrir hjá 3,9% (10/257) sjúklinga, þar sem greint var frá 3. stigs tilvikum hjá 0,4% (1/257) sjúklinga.

Hjá samsetta encorafenib 300-þýðinu var tilkynnt um handa- og fótaheilkenni hjá 51,6% sjúklinga (112/217). Flest tilvik voru væg eða miðlungsmikil: Fyrsta stigs hjá 12,4% sjúklinga (27/217); 2. stigs hjá 26,7% sjúklinga (58/217) og 3. stigs hjá 12,4% sjúklinga (27/217). Handa- og fótaheilkenni leiddi til þess að hætta þurfti meðferð hjá 4,1% sjúklinga (9/217) og gera þurfti hlé á meðferð eða breyta skömmtum hjá 23,0% sjúklinga (50/217).

Krabbamein í ristli og endaparmi

Greint var frá handa- og fótaheilkenni hjá 5,1% sjúklinga (11/216) sem fengu meðferð með 300 mg af encorafenibi samhliða cetuximabi. Flest tilvik handa- og fótaheilkennis voru af 1. stigi, eða hjá 3,7% sjúklinga (8/216). Greint var frá tilvikum af 2. stigi hjá 0,9% sjúklinga (2/216), og af 3. stigi hjá 0,5% sjúklinga (1/216). Ekki þurfti að gera hlé á meðferð, breyta skammti eða hætta meðferð.

Húðbólga sem líkist þrymlabólum

Sortuæxli

Tilkynnt var um húðbólgu sem líkist þrymlabólum þegar encorafenib var notað samhliða binimetinibi (sjá kafla 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir binimetinib).

Krabbamein í ristli og endaparmi

Húðbólga sem líkist þrymlabólum kom fram hjá 33,3% sjúklinga (72/216) sem fengu meðferð með 300 mg af encorafenibi samhliða cetuximabi. Flest tilvikin voru af 1. stigi (25,5% sjúklinga (55/216)) eða 2. stigi (6,9% sjúklinga (15/216)). Greint var frá að minnka þurfti skammta eða gera hlé á meðferð hjá 2,3% sjúklinga (5/216). Ekki var greint frá tilvikum þar sem meðferð var hætt. Húðbólga sem líkist þrymlabólum var yfirleitt afturkræf.

Ljósnaemi

Sortuæxli

Ljósnaemi kom fyrir hjá 4,0% sjúklinga (11/274) í samsetta Combo 450-þýðinu. Flest tilvik voru af stigi 1-2, greint var frá einkennum af stigi 3 hjá 0,4% sjúklinga (1/274) og ekkert þessara tilvika leiddi til þess að hætta þurfti meðferð. Greint var frá að gera þurfti hlé á meðferð eða breyta skömmtum hjá 0,4% sjúklinga (1/274).

Hjá samsetta encorafenib 300-þýðinu var tilkynnt um ljósnaemi hjá 4,1% sjúklinga (9/217). Öll tilvikin voru af stigi 1 eða 2. Engin tilvik kröfðust þess að meðferð yrði stöðvuð, skömmtum breytt eða að hlé yrði gert á meðferð.

Andlitslömumun

Sortuæxli

Hjá samsetta Combo 450-þýðinu var tilkynnt um andlitslömumun hjá 0,7% sjúklinga (2/274) þar af á 3. stigi hjá 0,4% sjúklinga (1/274). Þessar aukaverkanir gengu til baka og engin þeirra leiddi til þess að meðferð væri hætt. Greint var frá að gera þurfti hlé á meðferð eða breyta skömmtum hjá 0,4% sjúklinga (1/274).

Hjá samsetta encorafenib 300-þýðinu var tilkynnt um andlitslömumun hjá 7,4% sjúklinga (16/217). Flest tilvikin voru væg eða miðlungsalvarleg: Af 1. stigi hjá 2,3% (5/217); af 2. stigi hjá 3,7% (8/217) og af 3. stigi hjá 1,4% sjúklinga (3/217). Miðgildi tíma fram að upphafi fyrsta tilviks andlitslömumunar var 0,3 mánuðir (á bilinu 0,1 til 12,1 mánuðir). Andlitslömumun gekk yfirleitt til baka og leiddi til þess að meðferð var hætt hjá 0,9% sjúklinga (2/217). Greint var frá að gera þurfti hlé á meðferð eða breyta

skömmtum hjá 3,7% sjúklinga (8/217) og greint var frá að einkenameðferð, meðal annars með barksterum, hefði verið beitt hjá 5,1% sjúklinga (11/217).

Hækkun á kreatínínasa og rákvöðvalýsa

Tilkynnt var um hækkun á kreatínínasa þegar encorafenib var notað samhliða binimetinibi hjá sjúklingum með sortuæxli (sjá kafla 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir binimetinib).

Skert nýrnastarfsemi

Sortuæxli

Hjá samsetta Combo 450-þýðinu kom væg, einkennalaus og oftast nær 1. stigs hækkun á kreatíníni í blóði fyrir hjá 6,2% sjúklinga (17/274) sem fengu meðferð með Combo 450 mg. Tíðni 3. eða 4. stigs hækkunar var 0,7% (2/274). Tilkynnt var um tilvik nýrnabilunar, þar á meðal bráðar nýrnaskemmdir og skerta nýrnastarfsemi hjá 3,3% sjúklinga (9/274) sem fengu meðferð með encorafenibi og binimetinibi, þar af 3. eða 4. stigs tilvik hjá 2,2% sjúklinga (6/274). Nýrnabilun gekk yfirleitt til baka eftir meðferðarhlé, vökvagjöf og aðra almenna stuðningsmeðferð.

Krabbamein í ristli og endaparmi

Tilkynnt var um hækkun á kreatíníni í blóði hjá 2,8% sjúklinga (6/216) sem fengu meðferð með 300 mg af encorafenibi samhliða cetuximabi. Öll tilvikin voru væg utan eins tilviks af 4. stigi. Tilvik nýrnabilunar voru af 3. eða 4. stigi, og greint var frá þeim sem bráðum nýrnaskaða hjá 1,9% sjúklinga (4/216) og nýrnabilun hjá 0,5% sjúklinga (1/216).

Óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum

Sortuæxli

Tíðni óeðlilegra niðurstaðna úr lifrarprófum hjá samsetta Combo 450 mg-þýðinu eru skráðar hér að neðan:

- Hækkaðir transamínasar: 15,7% (43/274) í heild – af 3. eða 4. stigi: 5,5% (15/274)
- Hækkað GGT: 14,6% (40/274) í heild – af 3. eða 4. stigi: 8,4% (23/274)

Í rannsókn CMEK162B2301-hluta 2, í samsetta Combo 300-arminum var tíðni óeðlilegra niðurstaðna úr lifrarprófum:

- Hækkaðir transamínasar: 13,2% (34/257) í heild – 3.-4. stigs: 5,4% (14/257)
- Hækkað GGT: 14,0% (36/257) í heild – 3.-4. stigs: 4,7% (12/257)

Krabbamein í ristli og endaparmi

Tíðni hækkaðra transamínasa hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 300 mg af encorafenibi samhliða cetuximabi var 8,8% sjúklinga (19/216), tilvikin voru af 3. stigi hjá 1,4% sjúklinga (3/216).

Meltingarfæri

Sortuæxli

Hjá samsetta Combo 450-þýðinu kom niðurgangur fyrir hjá 38% sjúklinga (104/274) og var af 3. eða 4. stigi hjá 3,3% sjúklinga (9/274). Niðurgangur leiddi til þess að hætta þurfti meðferð hjá 0,4% sjúklinga og gera þurfti hlé á meðferð eða breyta skömmtum hjá 4,4% sjúklinga. Hægðatregða kom fyrir hjá 24,1% sjúklinga (66/274) og var af 1. eða 2. stigi. Tilkynnt var um kviðverki hjá 27,4% sjúklinga (75/274) og var af 3. stigi hjá 2,6% sjúklinga (7/274). Ógleði kom fyrir hjá 41,6% sjúklinga (114/274) og var af 3. eða 4. stigi hjá 2,6% sjúklinga (7/274). Uppköst komu fyrir hjá 28,1% sjúklinga (77/274) og voru af 3. eða 4. stigi hjá 2,2% sjúklinga (6/274).

Í rannsókn CMEK162B2301-hluta 2, í samsetta Combo 300-arminum kom ógleði fyrir hjá 27,2% (70/257) sjúklinga og var af 3. stigi hjá 1,6% (4/257) sjúklinga. Uppköst komu fyrir hjá 15,2% (39/257) sjúklinga, og tilkynnt sem 3. stigs hjá 0,4% (1/257) sjúklinga. Niðurgangur kom fyrir hjá 28,4% (73/257) sjúklinga, og tilkynntur sem 3. stigs hjá 1,6% (4/257) sjúklinga.

Krabbamein í ristli og endaparmi

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 300 mg af encorafenibi samhliða cetuximabi kom fram niðurgangur hjá 38,4% sjúklinga (83/216), tilvikin voru af 3. stigi hjá 2,8% sjúklinga (6/216).

Niðurgangur leiddi til þess að hætta þurfti meðferð hjá 0,5% sjúklinga (1/216) og gera þurfti hlé á meðferð eða breyta skömmtum hjá 3,7% sjúklinga (8/216).

Tilkynnt var um kviðverki hjá 36,6% sjúklinga (79/216) og var af 3. stigi hjá 5,1% sjúklinga (11/216). Ógleði kom fyrir hjá 38,0% sjúklinga (82/216) og var af 3. stigi hjá 0,5% sjúklinga (1/216). Uppköst komu fyrir hjá 27,3% sjúklinga (59/216) og voru af 3. stigi hjá 1,4% sjúklinga (3/216). Hægðatregða kom fyrir hjá 18,1% sjúklinga (39/216) og var af 1. eða 2. stigi.

Kvillar í meltingarfærum voru yfirleitt meðhöndlaðir á hefðbundinn hátt.

Blóðleysi

Sortuæxli

Hjá samsetta Combo 450-þýðinu var tilkynnt um blóðleysi hjá 19,7% sjúklinga (54/274), hjá 4,7% sjúklinga (13/274) var um að ræða 3. eða 4. stigs tilvik. Enginn sjúklingur hætti meðferð vegna blóðleysis, hjá 1,5% sjúklinga (4/274) þurfti að gera hlé á meðferð eða breyta skömmtum.

Í rannsókn CMEK162B2301-hluta 2, í samsetta Combo 300-arminum kom blóðleysi fyrir hjá 9,7% (25/257) sjúklinga, og tilkynnt sem 3.-4. stigs hjá 2,7% (7/257) sjúklinga.

Höfuðverkur

Sortuæxli

Í samsetta Combo 450-þýðinu kom höfuðverkur fyrir hjá 21,5% (59/274) sjúklinga, þ.m.t. á 3. stigi hjá 1,5% (4/274) sjúklinga.

Í rannsókn CMEK162B2301-hluta 2, í samsetta Combo 300-arminum var greint frá höfuðverk hjá 12,1% (31/257) sjúklinga, og var af 3. stigi hjá 0,4% (1/257) sjúklinga.

Krabbamein í ristli og endaparmi

Höfuðverkur kom fram hjá 20,4% sjúklinga (44/216) sem fengu meðferð með 300 mg af encorafenibi samhliða cetuximabi, og var af 1. eða 2. stigi.

Þreyta

Sortuæxli

Í samsetta Combo 450-þýðinu kom þreyta fyrir hjá 43,8% (120/274) sjúklinga, þ.m.t. á 3. stigi hjá 2,9% (8/274) sjúklinga.

Í rannsókn CMEK162B2301-hluta 2, í samsetta Combo 300-arminum kom þreyta fyrir hjá 33,5% (86/257) sjúklinga, þar sem 1,6% (4/257) tilvika voru af 3.-4. stigi.

Krabbamein í ristli og endaparmi

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 300 mg af encorafenibi samhliða cetuximabi var greint frá þreytu hjá 56,9% sjúklinga (123/216), tilvikin voru af 3. stigi hjá 7,9% sjúklinga (17/216).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Sortuæxli

Af sjúklingum sem fengu meðferð með Combo 450 (n=274) voru 194 sjúklingar (70,8%) <65 ára, 65 sjúklingar (23,7%) voru á aldrinum 65-74 ára og 15 sjúklingar (5,5%) voru > 75 ára. Ekki kom fram neinn heildarmunur á öryggi og verkun hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65) samanborið við yngri sjúklinga. Sjúklingar sem voru ≥ 65 ára upplifðu ekki tíðari aukaverkanir en yngri sjúklingar.

Krabbamein í ristli og endaparmi

Af sjúklingum sem fengu meðferð með 300 mg af encorafenibi samhliða cetuximabi (n=216) voru 134 sjúklingar (62%) < 65 ára, 62 sjúklingar (28,7%) voru á aldrinum 65-74 ára og 20 sjúklingar (9,3%) voru ≥ 75 ára. Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá með hærri tíðni hjá sjúklingum á

aldrinum ≥ 65 ára samanborið við sjúklinga < 65 ára voru meðal annars uppköst, verkur í útlimum og svimi.

Vegna þess hve fáir sjúklingar voru í undirhópnum ≥ 75 ára, bæði þegar litið er á hópinn með sortuæxli og hópinn með krabbamein í ristli og endaparmi, var ekki hægt að meta mun á tíðni aukaverkana hjá þessum undirhópi samanborið við sjúklinga < 75 ára.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Við skammta af encorafenibi á bilinu 600 til 800 mg einu sinni á sólarhring kom fram skerðing á nýrnastarfsemi (kreatínínhækkun í blóði af 3. stigi) hjá 3 af 14 sjúklingum. Hæsti gefni skammturinn var skömmunarvilla hjá einum sjúklingi sem tók encorafenib í 600 mg skammti tvisvar á sólarhring í 1 dag (heildarskammtur 1200 mg). Aukaverkanir sem greint var frá hjá þessum sjúklingi voru 1. stigs ógleði, uppköst og þokusýn; allar gengu þær til baka.

Meðferð

Engin sértæk meðferð við ofskömmun er tiltæk.

Þar sem encorafenib er miðlungsmikið bundið plasmapróteinum er ólíklegt að blóðskilun komi að notum við meðferð á ofskömmun encorafenibs. Ekkert mótefni er þekkt við ofskömmun encorafenibs. Ef ofskömmun á sér stað skal gera hlé á meðferð með encorafenibi og fylgjast með nýrnastarfsemi ásamt aukaverkunum. Veita skal einkenameðferð og stuðningsmeðferð eftir þörfum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlshemjandi lyf, próteínkínasahemill, ATC-flokkur: L01EC03

Verkunarháttur

Encorafenib er öflugur og mjög sértækur smásameinda RAF-kínasahemill sem keppir við ATP. Helmingaður hámarksheftistyrkur (IC_{50}) encorafenibs gegn BRAFV600E, BRAF- og CRAF-ensímum var ákvarðaður sem 0,35; 0,47 og 0,30 nM, tilgreint í sömu röð. Helmingunartími klofnunar encorafenibs var >30 klst. og leiddi til langvarandi pERK-hömlunar. Encorafenib bælir RAF/MEK/ERK ferlið í æxlisfrumum sem tjá tiltekin stökkbreytt form BRAF-kínasa (V600E, D og K). Einkum hamlar encorafenib *in vitro* og *in vivo* vexti BRAFV600E, D og K stökkbreyttra sortuæxlisfrumna og vexti V600E stökkbreyttra krabbameinsfruma í ristli og endaparmi. Encorafenib hamlar ekki RAF/MEK/ERK-boðsendingum í frumum sem tjá villigerð BRAF.

Samsett meðferð með binimetinibi

Encorafenib og binimetinib (MEK-hemill, sjá kafla 5.1 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir binimetinib) hamlar bæði MAPK-ferlinu sem veldur aukinni æxlshindrandi virkni.

Að auki hindraði samsetning encorafenibs og binimetinibs myndun viðnáms í millitegundagræðingum með BRAFV600E stökkbreyttu manna-sortuæxli *in vivo*.

Samsett meðferð með cetuximabi

Einn helsti verkunarháttur ónæmis BRAF-stökkbreyttra krabbameina í ristli og endaparmi gagnvart RAF hemlum hefur verið skilgreindur sem endurvirkjun EGFR (epidermal growth factor receptor) með hjáveitu boðflutnings í gegnum BRAF. Sýnt hefur verið fram á að samsetningar BRAF-hemils, t.d. encorafenibs, og lyfja sem ráðast gegn EGFR, t.d. cetuximabs, auka æxlishefjandi virkni í forklínískum líkönum.

Verkun og öryggi

Sortuæxli með BRAF V600 stökkbreytingu, óskurðtækt eða með meinvörpum

Öryggi og verkun encorafenibs samhliða binimetinibi var metið í III. stigs, slembiraðaðri (1:1:1), opinni, fjölsetra rannsókn í tveimur hlutum með virkum samanburði hjá sjúklingum með sortuæxli með BRAF V600 E eða K stökkbreytingum sem var óskurðtækt eða með meinvörpum (rannsókn CMEK162B2301), samkvæmt greiningu með BRAF prófun. Sjúklingar voru með vefjafræðilega staðfest frumkomið sortuæxli í húð eða á óþekktum stað, en þeir sem voru með sortuæxli í æðahjúp augna eða slímhúð voru útilokaðir. Sjúklingar máttu hafa fengið fyrri viðbótarmeðferð (adjuvant) og eina fyrri lotu af ónæmismeðferð við óskurðtækum staðbundnum langt gengnum sjúkdómi eða sjúkdómi með meinvörpum. Fyrri meðferð með BRAF/ MEK hemlum var ekki leyfð.

Rannsókn CMEK162B2301, hluti 1

Í hluta 1 var sjúklingum í rannsókninni slembiraðað til að fá encorafenib 450 mg til inntöku daglega og binimetinib 45 mg til inntöku tvisvar á sólarhring (Combo 450, n=192), encorafenib 300 mg til inntöku daglega (Enco 300, n=194) eða vemurafenib 960 mg til inntöku tvisvar á sólarhring (hér eftir kallað Vem, n=191). Meðferð var haldið áfram þar til sjúkdómurinn versnaði eða óásættanlegar eiturvekanir komu fram. Slembiröðunin var lagskipt samkvæmt stigun AJCC (American Joint Committee on Cancer) (IIIB, IIIC, IVM1a eða IVM1b samanborið við IVM1c) og ECOG-færnistuðli (Eastern Cooperative Oncology Group) (0 samanborið við 1) og fyrri ónæmismeðferð við óskurðtækum sjúkdómi eða sjúkdómi með meinvörpum (já samanborið við nei).

Helsti mælikvarði verkunar var lifun án versnunar í Combo 450 samanborið við vemurafenib samkvæmt mati blindaðrar, óháðrar matsnefndar (BIRC). Lifun án versnunar sem metin var af rannsóknaraðilum (mat rannsóknaraðila) var stuðningsgreining. Annar aukaendapunktur var lifun án versnunar í Combo 450 samanborið við Enco 300. Annar samanburður á verkun var gerður á milli Combo 450 og annaðhvort vemurafenib eða Enco 300 sem fól í sér heildarlifun (OS), hlutlægt svörunarhlutfall (ORR), lengd svörunar (DoR) og tíðni sjúkdómshömlunar (DCR) samkvæmt BIRC og mati rannsóknaraðila.

Miðgildi aldurs sjúklinga var 56 ár (á bilinu 20-89), 58% voru karlkyns, 90% voru hvítir og 72% sjúklinganna höfðu ECOG-færnistuðulinn 0 í upphafi. Flestir sjúklingar voru með sjúkdóm með meinvörpum (95%) og voru á stigi IVM1c (64%); 27% sjúklinganna voru með hækkað gildi laktatdehýdrógenasa (LDH) í upphafi, 45% sjúklinganna voru með æxli í að minnsta kosti 3 líffærum í upphafi og 3,5% voru með meinvörp í heila. 27 sjúklingar (5%) höfðu áður fengið ónæmishemla (e. checkpoint inhibitors) (and-PD1/PDL1 eða ipilimumab) (8 sjúklingar í Combo 450-arminum (4%), 7 sjúklingar í vemurafenib-arminum (4%), 12 sjúklingar í Enco 300-arminum (6%)), þ.m.t. 22 sjúklingar með meinvörp (6 sjúklingar í Combo 450-arminum; 5 sjúklingar í vemurafenib-arminum; 11 sjúklingar í Enco 300-arminum) og 5 sjúklingar sem fengu viðbótarmeðferð (2 sjúklingar í Combo 450-arminum; 2 sjúklingar í vemurafenib-arminum; 1 sjúklingur í Enco 300-arminum).

Miðgildistími útsetningar var 11,7 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Combo 450; 7,1 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Enco 300 mg og 6,2 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með vemurafenibi. Miðgildi hlutfallslegs skammtastyrkleika (RDI) fyrir Combo 450 var 100% fyrir encorafenib og 99,6% fyrir binimetinib; miðgildi RDI var 86,2% fyrir Enco 300 og 94,5% fyrir vemurafenib.

Hluti 1 í rannsókninni CMEK162B2301 sýndi fram á tölfræðilega marktæka framför hvað varðar lifun án versnunar hjá sjúklingum sem fengu Combo 450 samanborið við sjúklinga sem fengu meðferð með

vemurafenibi. Í töflu 6 og mynd 1 eru teknar saman niðurstöður lifunar án versnunar og aðrar verkunarniðurstöður byggðar á miðlægu mati blindaðrar óháðrar geislalækninganefndar.

Verkunarniðurstöður byggðar á mati rannsóknaraðila voru í samræmi við óháða miðlæga matið. Greiningar á ólagskiptum undirhópum sýndu fram á punktmat sem var Combo 450 í hag, þar á meðal LDH við upphafsgildi, ECOG-færnistuðul og AJCC-stig.

Tafla 6: Rannsókn CMEK162B2301, hluti 1: Niðurstöður heildarlifunar án versunar og staðfestar heildarsvörunar (óháð miðlægt mat)

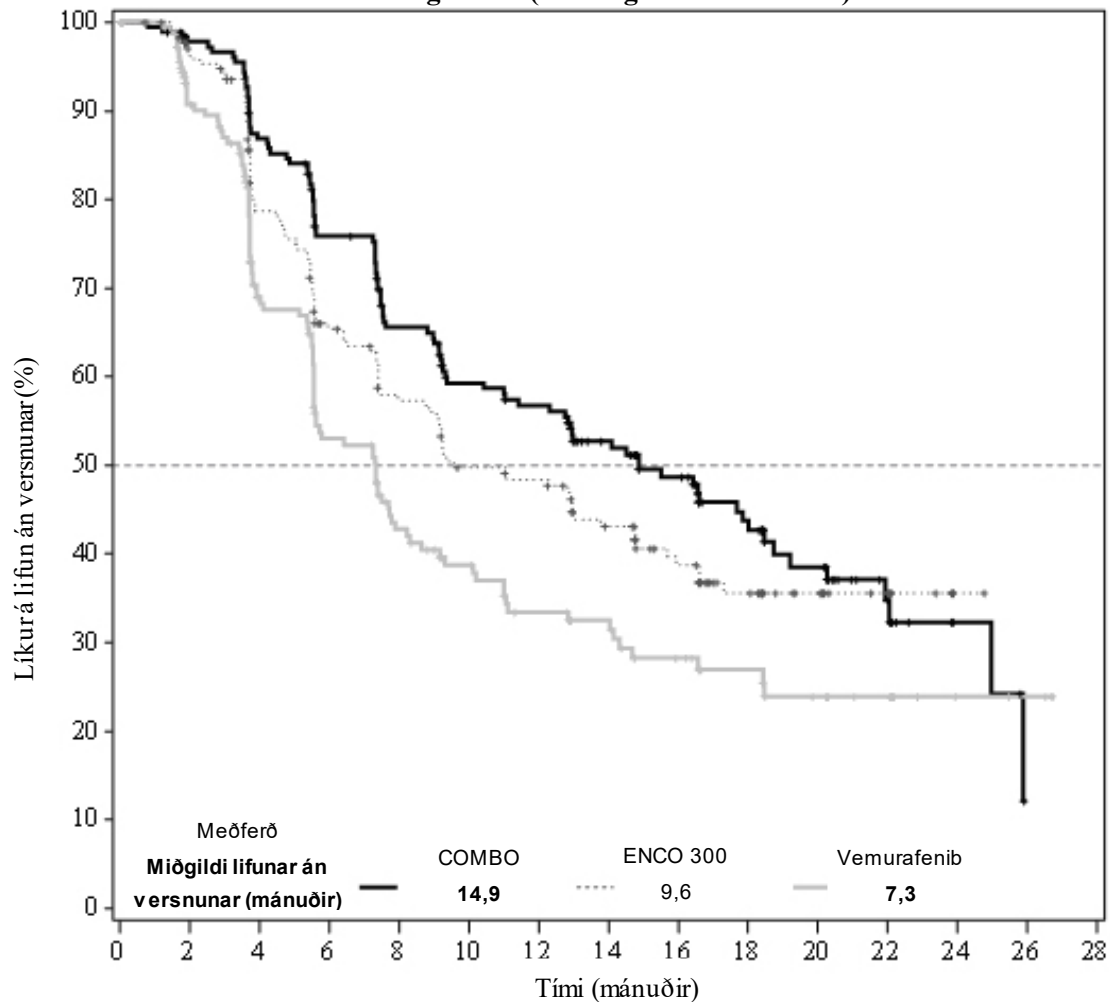
	Encorafenib + binimetinib N = 192 (Combo 450)	Encorafenib N = 194 (Enco 300)	Vemurafenib N = 191 (Vem)
Lokadagur: 19. maí 2016			
Lifun án versunar (frumgreining)			
Fjöldi tilvika (framsækinn sjúkdómur (PD)) (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	14,9 (11,0; 18,5)	9,6 (7,5; 14,8)	7,3 (5,6; 8,2)
HR ^a (95% CI) (samanborið við Vem) p-gildi (lagskipt log-rank) ^b	0,54 (0,41; 0,71) <0,001		
HR ^a (95% CI) (samanborið við Vem) Nafngildi p (nominal p-value)		0,68 (0,52; 0,90) 0,007	
HR ^a (95% CI) (samanborið við Enco 300) p-gildi (lagskipt log-rank) ^b	0,75 (0,56; 1,00) 0,051		
Staðfest heildarsvörun			
Heildarsvörunartíðni, 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)
Varanleiki svörunar			
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	16,6 (12,2; 20,4)	14,9 (11,1, ekki fyrir hendi)	12,3 (6,9; 16,9)
Uppfærð greining, lokadagur: 7. nóvember 2017			
Lifun án versunar			
Fjöldi tilvika (framsækinn sjúkdómur) (%)	113 (58,9)	112 (57,7)	118 (61,8)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	14,9 (11,0; 20,2)	9,6 (7,4; 14,8)	7,3 (5,6; 7,9)
HR ^a (95% CI) (samanborið við Vem) Nafngildi p (nominal p-value)	0,51 (0,39; 0,67) <0,001		
HR ^a (95% CI) (samanborið við Vem) Nafngildi p (nominal p-value)		0,68 (0,52; 0,88) 0,0038	
HR ^a (95% CI) (samanborið við Enco 300) Nafngildi p (nominal p-value)	0,77 (0,59; 1,00) 0,0498		

CI = öryggisbil; CR = heildarsvörun; DCR = tíðni sjúkdómshömlunar (CR+PR+SD+ekki-CR/ekki-PD; ekki-CR/ekki-PD á eingöngu við um sjúklinga án marks kemmdar sem ekki náðu CR og eru ekki með PD); HR = áhættuhlutfall; NE = ekki hægt að meta; PFS = lifun án versnunar; PR = hlutasvörun; SD = stöðugur sjúkdómur. Vem = vemurafenib.

^a Áhættuhlutfall byggt á lagskiptu Cox-líkani fyrir hlutfallslega áhættu

^b Log-rank p-gildi (2-hliða)

Mynd 1: Rannsókn CMEK162B2301, hluti 1: Kaplan-Meier línurit af lifun án versnunar samkvæmt óháðu miðlægu mati (lokadagur: 19. maí 2016)



Sjúklingar í áhættu

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

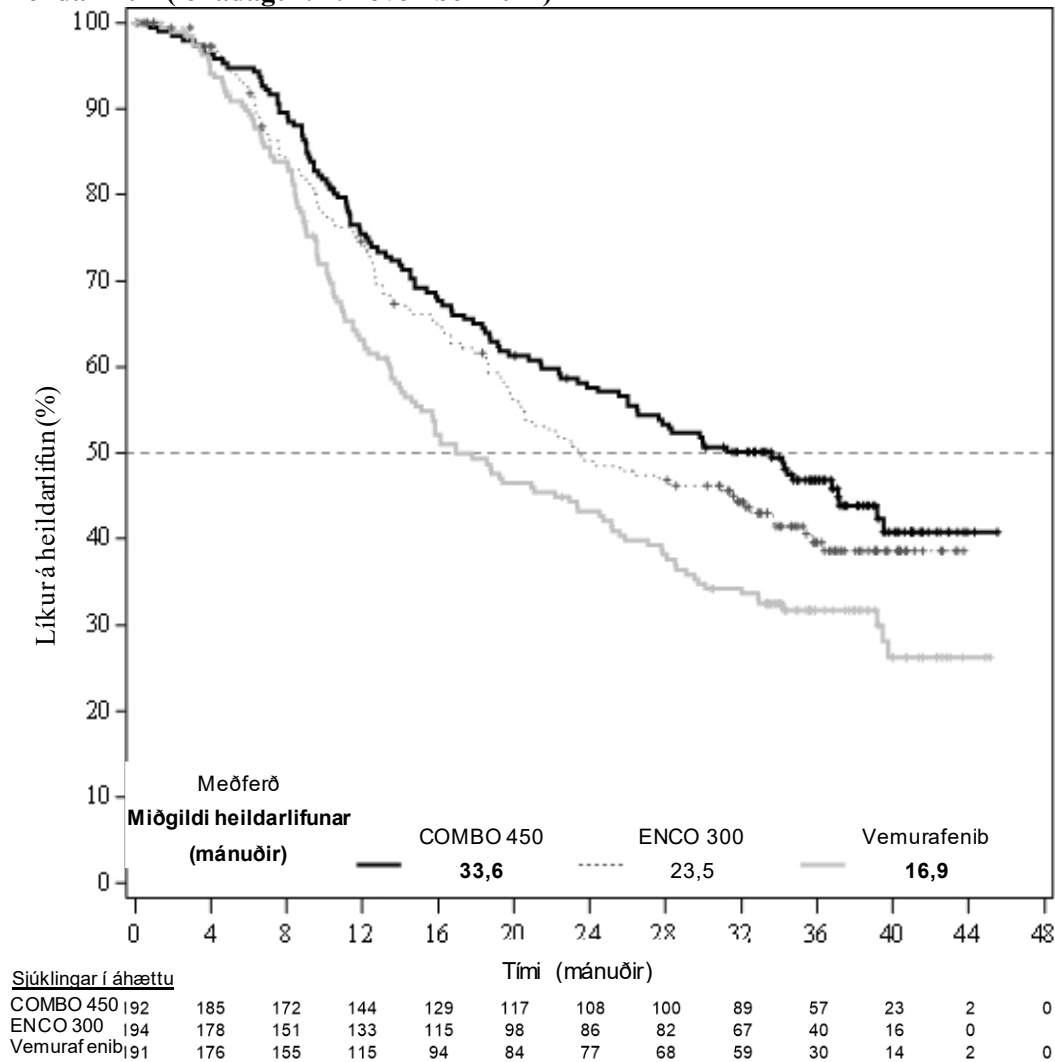
Milligreining á heildarlifun sem gerð var í rannsókn CMEK162B2301, hluta 1 (lokadagur 7. nóvember 2017) sýndi fram á tölfræðilega marktækan bata á heildarlifun með Combo 450 samanborið við vemurafenib (sjá töflu 7 og mynd 2).

Svipað hlutfall sjúklinga í hvorum meðferðararmi fékk framhaldsmeðferð með ónæmishemlum, einkum pembrolizumabi, nivolumabi og ipilimumabi (34,4% Combo 450-armur, 36,1% encorafenib-armur, 39,8% vemurafenib-armur).

Tafla 7: Rannsókn CMEK162B2301, hluti 1: Niðurstöður úr milligreiningu á heildarlifun (lokadagur: 7. nóvember 2017)

	Encorafenib + binimetinib N = 192 (Combo 450)	Encorafenib N = 194 (Enco 300)	Vemurafenib N = 191 (Vem)
Heildarlifun			
Fjöldi tilvika (%)	105 (54,7)	106 (54,6)	127 (66,5)
Miðgildi, mánuðir (95% öryggisbil)	33,6 (24,4; 39,2)	23,5 (19,6; 33,6)	16,9 (14,0; 24,5)
Lifun eftir 12 mánuði (95% öryggisbil)	75,5% (68,8; 81,0)	74,6% (67,6; 80,3)	63,1% (55,7; 69,6)
Lifun eftir 24 mánuði (95% öryggisbil)	57,6% (50,3; 64,3)	49,1% (41,5; 56,2)	43,2% (35,9; 50,2)
HR (95% öryggisbil) (samanborið við Vem) p-gildi (lagskipt log-rank)	0,61 (0,47; 0,79) <0,0001		
HR (95% öryggisbil) (samanborið við Enco 300) p-gildi (lagskipt log-rank)	0,81 (0,61; 1,06) 0,061		

Mynd 2: Rannsókn CMEK162B2301, hluti 1: Kaplan-Meier línurit af milligreiningu á heildarlífum (lokadagur: 7. nóvember 2017)



Lífsgæði (QoL) (lokadagur: 19. maí 2016)

FACT-M matið (Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma), EORTC QLQ-C30 spurningalistinn (European Organization for Research and Treatment of Cancer’s core quality of life questionnaire) og EQ-5D-5L-prófið (EuroQoL-5 Dimension-5 Level examination) voru notuð til að kanna niðurstöður sem sjúklingar greindu frá (PRO) varðandi heilsutengd lífsgæði, virkni, einkenni sortuæxla og aukaverkanir sem tengdust meðferðinni. Marktæk seinkun varð á öruggri 10% versnun á FACT-M og EORTC QLQ-C30 stigi hjá sjúklingum sem fengu Combo 450 miðað við aðrar meðferðir. Miðgildistíminn fram til öruggar 10% versunar á FACT-M stiginu náðist ekki í Combo 450-arminum og var 22,1 mánuðir (95% CI 15,2, NE) í vemurafenib-arminum með áhættuhlutfall fyrir mismuninn 0,46 (95% CI 0,29; 0,72). Greining á tímanum fram að öruggri 10% versnun á EORTC QLQ-C30 stiginu sýndi svipaðar niðurstöður.

Sjúklingar sem fengu Combo 450 greindu frá engri breytingu eða lítilsháttar framför hvað varðar meðalbreytingu frá upphafsgildi á EQ-5D-5L prófinu í öllum heimsóknum, en sjúklingar sem fengu vemurafenib eða encorafenib greindu frá lækkun í öllum heimsóknum (með tölfræðilega marktækum mun). Mat á breytingum á stigagjöf yfir tímabil sýndi fram á sömu þróun fyrir EORTC QLQ-C30 og í öllum heimsóknum fyrir FACT-M.

Rannsókn CMEK162B2301, hluti 2:

Hluti 2 í rannsókn CMEK162B2301 var hannaður til að meta framlag binimetinibs til samsetningar encorafenibs og binimetinibs.

Lifunin án versunar fyrir encorafenib 300 mg til inntöku daglega í samsettri meðferð með binimetinibi 45 mg til inntöku tvisvar á sólarhring (Combo 300, n = 258) var borin saman við lifun án

versnunar fyrir Enco 300 (n = 280, þ.m.t. 194 sjúklingar úr hluta 1 og 86 sjúklingar úr hluta 2). Þátttaka í hluta 2 hófst eftir að sjúklingum úr hluta 1 hafði verið slembiraðað.

Bráðabirgðagögn úr hluta 2, sem fengin voru á lokadeginum 9. nóvember 2016, sýndu fram á framlag binimetinibs með áætlaðri aukningu á lifun án versnunar sem var að miðgildi 12,9 mánuðir (95% öryggisbil: 10,1; 14,0) fyrir Combo 300-hópinn samanborið við 9,2 mánuði (95% öryggisbil: 7,4; 11,0) fyrir Enco 300-hópinn (hlutar 1 og 2) með óháðu miðlægu mati (blinduð óháð matsnefnd, BIRC). Svipaðar niðurstöður komu fram í mati rannsóknaraðila.

Staðfest hlutlægt svörunarhlutfall samkvæmt BIRC var 65,9% (95% öryggisbil: 59,8; 71,7) fyrir Combo 300 og 50,4% (95% öryggisbil: 44,3; 56,4) fyrir Enco 300 (hlutar 1 og 2). Miðgildi fyrir lengd staðfestrar svörunar samkvæmt BIRC var 12,7 mánuðir (95% öryggisbil: 9,3; 15,1) fyrir Combo 300-hópinn samanborið við 12,9 mánuði (95% öryggisbil: 8,9; 15,5) fyrir Enco 300. Miðgildi lengdar meðferðar var lengra fyrir Combo 300 heldur en Enco 300, eða 52,1 vika samanborið við 31,5 vikur.

Raflífeðlisfræði hjartans

Í öryggisgreiningu á samsettum rannsóknum reyndist tíðni nýrrar lengingar á QTcF > 500 ms vera 0,7% (2/268) hjá hópnum sem fékk encorafenib 450 mg ásamt binimetinibi og 2,5% (5/203) hjá hópnum sem fékk einlyfjameðferð með encorafenibi. QTcF lenging sem var > 60 ms samanborið við gildi fyrir meðferð kom fram hjá 4,9% sjúklinga (13/268) í hópnum sem fékk encorafenib ásamt binimetinibi og hjá 3,4% (7/204) í hópnum sem fékk einlyfjameðferð með encorafenibi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum og BRAF V600E stökkbreytingu – rannsókn ARRAY-818-302

Encorafenib ásamt cetuximabi var metið í slembiraðaðri, opinni fjölsetra rannsókn með samanburði við virkt lyf (ARRAY 818-302 BEACON CRC). Til að vera gjaldgengir í rannsóknina þurftu sjúklingar að vera með krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum og BRAF V600E stökkbreytingu, sem hafði versnað eftir 1 eða 2 fyrri skammtaáætlanir. Sjúklingarnir sem tóku þátt máttu fá cetuximab með staðbundið markaðsleyfi samkvæmt RAS-stöðu æxlis. Fyrri notkun RAF-hemla, MEK-hemla eða EGFR-hemla var ekki leyfð. Slembival var lagskipt með hliðsjón af ECOG-færnistuðli (Eastern Cooperative Oncology Group), fyrri notkun írínótekans og gjöf cetuximabs.

Alls var 665 sjúklingum slembiraðað (1:1:1) til að fá encorafenib 300 mg á sólarhring til inntöku samhliða cetuximabi sem gefið var samkvæmt samþykktum upplýsingum um eiginleika lyfs (n=220), eða encorafenib 300 mg á sólarhring til inntöku samhliða binimetinibi 45 mg tvisvar sinnum á sólarhring til inntöku og cetuximabi sem gefið var samkvæmt samþykktum upplýsingum um eiginleika lyfs (n=224), eða samanburðarmeðferð (írínótekan með cetuximabi eða írínótekan/5-flúoróúracíl/fólínínsýra (FOLFIRI) með cetuximabi, n=221). Meðferð var haldið áfram þar til sjúkdómurinn versnaði eða óásættanlegar eiturverkanir komu fram.

Mælikvarðar verkunar voru heildarlifun (OS) og heildarsvörunarhlutfall (ORR) eins og það var metið af blindaðri óháðri miðlægri matsnefnd (BIRC), þar sem 300 mg af encorafenibi samhliða cetuximabi var borið saman við samanburðarhóp. Aðrir mælikvarðar verkunar eru teknir saman í töflu 8 hér fyrir neðan.

Miðgildi aldurs var 61 ár (á bilinu 26 til 91), 47% voru karlar og 83% voru hvítir. 51% sjúklinganna hafði ECOG-færnistuðulinn 0 í upphafi, og 51% hafði áður fengið meðferð með írínótekani. Hjá 46,8% sjúklinga voru æxli í að minnsta kosti þremur líffærum við upphafsgildi. Miðgildistími útsetningar var 3,2 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 300 mg af encorafenibi samhliða cetuximabi, og 1,4 mánuðir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með írínótekani/cetuximabi eða FOLFIRI/cetuximabi (samanburðarhópur). Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 300 mg af encorafenibi samhliða cetuximabi var miðgildi hlutfallslegs styrkleika (RDI) 98% fyrir encorafenib og 93,5% fyrir cetuximab. Í samanburðarhópnum var miðgildi hlutfallslegs styrkleika 85,4% fyrir cetuximab, 75,7% fyrir írínótekan. Í undirhópi sjúklinga sem fengu fólínínsýru og 5-FU var miðgildi hlutfallslegs styrkleika 75,2% og 75%, í sömu röð.

Við meðferð með 300 mg af encorafenibi samhliða cetuximabi var sýnt fram á tölfræðilega marktæka bætingu á heildarlifun, heildarsvörunarhlutfalli og lifun án versunar, samanborið við samanburðarhópinn. Niðurstöður verkunar eru teknar saman í töflu 8 og myndum 3 og 4.

Niðurstöður verkunar samkvæmt mati rannsóknaraðila var í samræmi við mat óháðu miðlægu matsnefndarinnar.

Tafla 8: Rannsókn ARRAY-818-302: Niðurstöður verkunar

	Encorafenib með cetuximabi	Írínótekan með cetuximabi eða FOLFIRI með cetuximabi (samanburðarhópur)
Lokadagur: 11. febrúar 2019 (frumgreining)		
OS		
Fjöldi sjúklinga ^a	220	221
Fjöldi tilvika (%)	93 (42,3)	114 (51,6)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	8,4 (7,5-11,0)	5,4 (4,8; 6,6)
HR (95% CI) ^{b,c} (samanborið við samanburðarhóp) p-gildi ^{b,c}	0,60 (0,41-0,88) 0,0002	
Miðgildi tíma eftirfylgni, mánuðir (95% CI)	7,6 (6,4; 9,20)	7,2 (6,1; 8,1)
ORR (skv. BIRC)		
Fjöldi sjúklinga ^c	113	107
ORR n (%) (95% CI) ^f	23 (20,4) (13,4; 29,0)	2 (1,9) (0,2; 6,6)
P-gildi ^{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 (skv. BIRC)		
Fjöldi sjúklinga ^a	220	221
Fjöldi tilvika (%)	133 (60,5)	128 (57,9)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	4,2 (3,7; 5,4)	1,5 (1,5; 1,7)
HR (95% CI) ^{b,c} P-gildi ^{b,d}	0,40 (0,30; 0,55) < 0,0001	
Uppfærð greining, lokadagur: 15. ágúst 2019		
OS		
Fjöldi sjúklinga ^a	220	221
Fjöldi tilvika (%)	128 (58,2)	157 (71,0)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	9,3 (8,0, 11,3)	5,9 (5,1; 7,1)
HR (95% CI) ^b (samanborið við samanburðarhóp)	0,61 (0,48; 0,77) < 0,0001	

p-gildi ^{b,d,h}		
Miðgildi tíma eftirfylgni, mánuðir (95% CI)	12,3 (11,1; 14,1)	12,9 (10,9; 14,6)
ORR (skv. BIRC)		
Fjöldi sjúklinga ^a	220	221
ORR n (%) (95% CI) ^f	43 (19,5) (14,5; 25,4)	4 (1,8) (0,5; 4,6)
p-gildi ^{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 (skv. BIRC)		
Fjöldi sjúklinga ^a	220	221
Fjöldi tilvika (%)	167 (75,9)	147 (66,5)
Miðgildi PFS, mánuðir (95% CI)	4,3 (4,1; 5,5)	1,5 (1,5; 1,9)
HR (95% CI) ^b P-gildi ^{b,d,h}	0,44 (0,35; 0,55) < 0,0001	

CI = öryggisbil; CR = full svörun; HR = áhættuhlutfall; ORR = heildarsvörunarhlutfall; OS = heildarlifun; PR = hlutasvörun; SD = stöðugur sjúkdómur; DCR = tíðni sjúkdómshömlunar (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD; Non-CR/Non-PD gildir aðeins um sjúklinga með sjúkdóm sem ekki er mælanlegur sem náði ekki fullri svörun (CR) eða hlutasvörun (PD).

^a Slembiraðað 3. stigs heildargreiningarmengi

^b Lagskipt með ECOG-færnistuðli, gjöf cetuximabs og fyrri notkun írinótekans við slembiröðun.

^c Endurtekið CI fengið með því að nota Lan DeMets O'Brien-Fleming mörk sem tengdust upplýsingahlutfallinu sem kom fram við milligreininguna

^d Einhliða

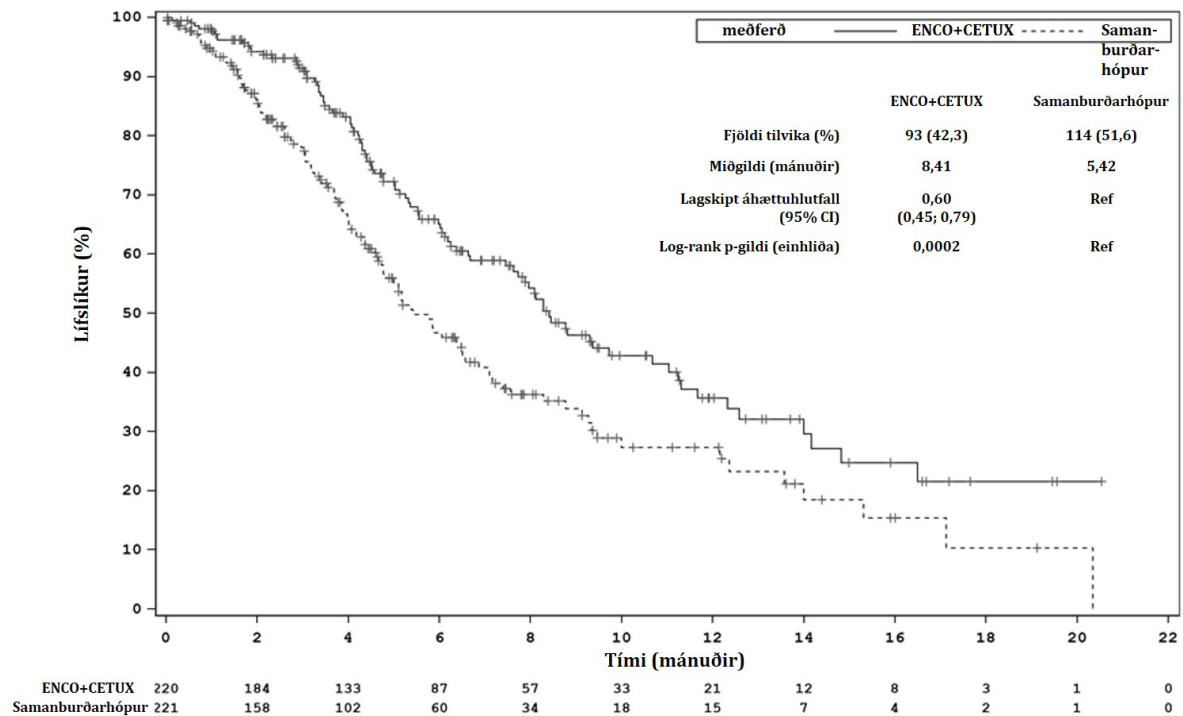
^e Meðal fyrstu 331 slembiröðuðu sjúklinganna

^f Clopper-Pearson aðferð

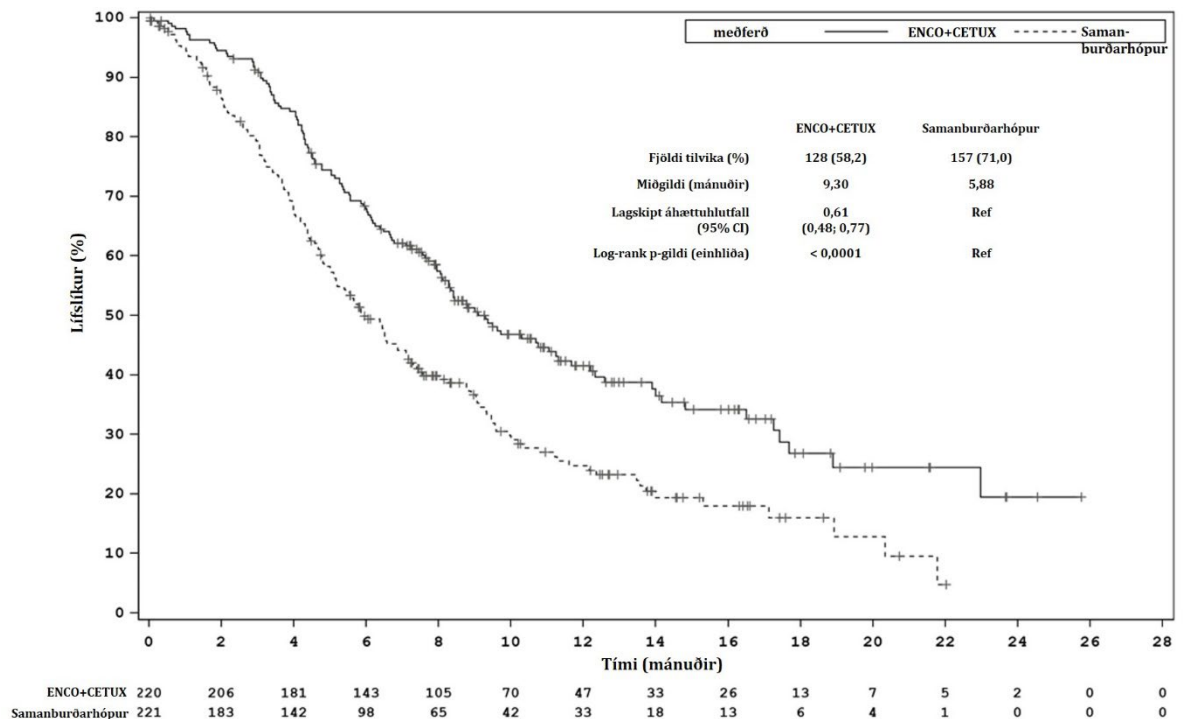
^g Cochran Mantel-Haenszel próf

^h P-nafngildi

Mynd 3: Rannsókn ARRAY-818-302: Kaplan-Meier línurit af heildarlífum (lokadagur: 11. febrúar 2019)



Mynd 4: Rannsókn ARRAY-818-302: Kaplan-Meier línurit af heildarlífum (lokadagur: 15. ágúst 2019)



Raflifeðlisfræði hjartans

Í öryggisgreiningunni á 3. stigs (ARRAY-818-302) öryggishópnum við ábendingunni krabbamein í ristli og endaparmi var tíðni nýrra tilvika QTcF-lengingar > 500 ms 3,2% (7/216) og QTcF-lenging um

> 60 ms samanborið við gildi fyrir meðferð kom fram hjá 8,8% sjúklinga (19/216) í hópnum sem fékk encorafenib + cetuximab (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á encorafenibi hjá einum eða fleiri undirhópum barna við sortuæxli (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á encorafenibi hjá öllum undirhópum barna við krabbameini í ristli og endaparmi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf encorafenibs voru rannsökuð hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með æxli, þar með talin langt gengin og óskurðtæk sortuæxli eða sortuæxli með meinvörpum í húð sem innihalda BRAF-V600E eða K stökkbreytingu og hjá fullorðnum sjúklingum með krabbamein í ristli og endaparmi með meinvörpum og BRAF V600E stökkbreytingu. Sýnt hefur verið fram á að lyfjahvörf encorafenibs eru um það bil skammtalínuleg eftir staka og endurtekna skammta. Eftir endurtekna skammta einu sinni á sólarhring náðist jafnvægi innan 15 daga. Uppsöfnunarhlutfallið sem er u.þ.b. 0,5 er líklega vegna sjálfvirkrar örvunar CYP3A4. Breytileiki á milli einstaklinga (frávikshlutfall%) hvað varðar AUC er á bilinu 12,3% til 68,9%.

Frásog

Eftir inntöku frásogast encorafenib hratt með miðgildi T_{max} 1,5 til 2 klst. Eftir að stakur 100 mg [^{14}C] skammtur af encorafenibi til inntöku var gefinn heilbrigðum einstaklingum, frásogaðist a.m.k. 86% af encorafenib skammtinum. Gjóf á stökum 100 mg skammti af encorafenibi með fitu- og hitaeiningaríkri máltíð lækkaði C_{max} um 36%, en AUC var óbreytt. Rannsókn á lyfjamilliverkunum hjá heilbrigðum einstaklingum benti til þess að útsetning fyrir encorafenibi breyttist ekki í nærveru lyfs sem breytir sýrustigi í maga (rabeprazól).

Dreifing

Encorafenib er miðlungsmikið (86,1%) bundið plasmapróteinum manna *in vitro*. Eftir að stakur 100 mg skammtur [^{14}C] af encorafenibi til inntöku var gefinn heilbrigðum einstaklingum er meðalhlutfall (staðalfrávik) blóðþéttni samanborið við plasmþéttni 0,58 (0,02) og meðalgildi (frávikshlutfall%) dreifingarrúmmáls (Vz/F) encorafenibs er 226 l (32,7%).

Umbrot

Eftir að stakur 100 mg skammtur [^{14}C] af encorafenibi til inntöku var gefinn heilbrigðum einstaklingum, kom í ljós að umbrot voru helsta úthreinsunarleiðin fyrir encorafenib (um það bil 88% af endurheimtum geislavirkum skammti). Ráðandi umbrotsferli encorafenibs var N-afalkýlun. Aðrar meiriháttar umbrotsleiðir voru með hýdroxýleringu, vatnsrofi karbamats, óbeinni glúkúróníðsamtengingu og samtengingu glúkósa.

Brotthvarf

Eftir að stakur 100 mg [^{14}C] skammtur af encorafenibi til inntöku var gefinn heilbrigðum einstaklingum, reyndist brotthvarf geislavirkinnar vera jafnt í bæði hægðum og þvagi (meðaltal 47,2%). Í þvagi skildist 1,8% af geislavirkinni út sem encorafenib. Meðaltal (frávikshlutfall%) úthreinsunar (CL/F) encorafenibs var 27,9 l/klst. (9,15%). Miðgildi (bil) lokahelmingunartíma ($T_{1/2}$) encorafenibs var 6,32 klst. (3,74 til 8,09 klst.).

Lyfjamilliverkanir

Ekki var sýnt fram á milliverkanir lyfja milli encorafenibs og cetuximabs.

Áhrif CYP-ensíma á encorafenib

Encorafenib umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A4, CYP2C19 og CYP2D6. *In vitro* var spáð fyrir um að CYP3A4 væri helsta ensímið sem stuðlaði að heildar oxunarúthreinsun encorafenibs í netbólum í lifur manna (~83,3%) og síðan CYP2C19 (~16,0%) og CYP2D6 (~0,71%).

Áhrif samhliða gjafar með öflugum CYP3A4-örva á útsetningu encorafenibs hafa ekki verið rannsökuð í sérstakri rannsókn. Endurtekin gjöf á 450 mg skammti af encorafenibi einu sinni á dag og binimetinibi 45 mg tvisvar á dag hjá sjúklingum með sortuæxli ásamt modafinili, miðlungsöflugum CYP3A4-örva, minnkaði AUC fyrir encorafenib við jafnvægi um 24% og C_{max} um 20%, samanborið við encorafenib eitt sér.

Áhrif encorafenibs á CYP-hvarfefni

In vitro tilraunir gefa til kynna að encorafenib sé tiltölulega öflugur afturkræfur hemill á UGT1A1, CYP2B6, CYP2C9 og CYP3A4/5, auk þess að vera tímaháður hemill á CYP3A4. Encorafenib virkjaði CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 og CYP3A4 í lifrarfrumum manna.

Endurtekin gjöf á 450 mg skammti af encorafenibi einu sinni á dag og binimetinibi 45 mg tvisvar á dag hjá sjúklingum með sortuæxli ásamt stökum skammti af CYP-kanna hvarfefni í lyfjablöndu minnkaði AUC fyrir midazolam 2 mg (CYP3A4-hvarfefni) um 82% og C_{max} um 74%. Það minnkaði AUC fyrir omeprazole 20 mg (CYP2C19-hvarfefni) um 17%, breytti ekki C_{max} og jók AUC fyrir koffein 50 mg (CYP1A-hvarfefni) um 27% og C_{max} um 13%. Það lækkaði hlutfallslega þéttni umbrotsefnis losartans E3174 á móti þéttni losartans (CYP2C9-hvarfefni) í þvagi um 28% og breytti ekki hlutfallslegri þéttni umbrotsefnis dextromethorphans (dextrophan) á móti þéttni dextromethorphans (CYP2D6-hvarfefni) í þvagi. Þessar niðurstöður benda til öflugrar örvunar á CYP3A4, vægrar hömlunar á CYP1A2 og engra áhrifa á lyfjahvörf CYP2C19-hvarfefna. Ekki er hægt að komast að lokaniðurstöðu um hömlunargetu á CYP2C9 og CYP2D6 út frá niðurstöðum þvagrannsóknna. Engar upplýsingar liggja fyrir hjá þeim sem hafa léleg CYP2D6-umbrot. Stakur 450 mg skammtur af encorafenibi og 45 mg af binimetinibi lækkaði AUC fyrir bupropion 75 mg (CYP2B6-hvarfefni) og C_{max} um $\leq 25\%$. Endurtekin gjöf með 450 mg af encorafenibi daglega og binimetinibi 45 mg tvisvar á dag lækkaði AUC og C_{max} fyrir bupropion um $\leq 26\%$ og hækkaði AUC fyrir virka umbrotsefnið hydroxybupropion um 49%, sem bendir til vægrar örvunar.

Fyrir samhliða gjöf með UGT1A1 hvarfefnum sem eru dregin út í þörmum er búist við minniháttar til miðlungsmikilli milliverkun. Þrátt fyrir að binimetinib sé UGT1A1 hvarfefni, er það ekki dregið út í þörmum og því er ekki búist við neinum lyfjamilliverkunum með encorafenibi. Að auki hefur enginn munur á útsetningu fyrir binimetinibi komið fram klínískt þegar binimetinib var gefið samhliða encorafenibi.

Áhrif flutningspróteina á encorafenib

Encorafenib reyndist vera hvarfefni flutningspróteina P-glykópróteins (P-gp). Ólíklegt er að hömlun á P-gp leiði til klínískt mikilvægrar aukningar á þéttni encorafenibs þar sem encorafenib sýnir mikið eðlislægt gegndræpi. Þátttaka nokkurra hópa upptökuflutningspróteina (OCT1, OATP1B1, OATP1B3 og OATP1B1) var rannsökuð *in vitro* með því að nota viðeigandi hemla fyrir flutningsprótein. Gögnin benda til þess að upptökuflutningsprótein í lifur taki ekki þátt í dreifingu encorafenibs í lifrarfrumum manna.

Áhrif encorafenibs á flutningsprótein

Endurtekin gjöf á encorafenibi 450 mg einu sinni á sólarhring og binimetinibi 45 mg tvisvar á sólarhring ásamt stökum skammti af rosuvastatíni (sem er hvarfefni OATP1B1, OATP1B3 og BCRP) jók C_{max} fyrir rosuvastatín 2,7 falt og AUC 1,6 falt sem bendir til vægrar hömlunar á OATP1B1, OATP1B3 og/eða BCRP flutningspróteinum.

In vitro hamlaði encorafenib lifrarflutningspróteininu OCT1, en ólíklegt er að það sé klínískt virkur hemill. Samkvæmt *in vitro* rannsóknnum er hugsanlegt að encorafenib hamli nýrnaflutningspróteinunum OCT2, OAT1, OAT3 við klíníska þéttni. Að auki er hugsanlegt að encorafenib hamli P-gp í meltingarvegi við áætlaða klíníska þéttni.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldur

Á grundvelli þýðisgreiningar á lyfjahvörfum reyndist aldur vera marktæk skýribreyta fyrir dreifingarrúmmál encorafenibs, en með miklum breytileika. Miðað við hið litla umfang þessara breytinga og mikils breytileika er ólíklegt að þær séu klínískt mikilvægar, því er ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá öldruðum sjúklingum.

Kyn

Á grundvelli þýðisgreiningar á lyfjahvörfum reyndist kyn ekki vera marktæk skýribreyta í líkani (model covariate) fyrir úthreinsun eða dreifingarrúmmál. Því ekki búist við neinum meiriháttar breytingum á útsetningu fyrir encorafenibi á grundvelli kyns.

Líkamsþyngd

Á grundvelli þýðisgreiningar á lyfjahvörfum reyndist líkamsþyngd vera marktæk skýribreyta í líkani fyrir úthreinsun og dreifingarrúmmál. Hins vegar, miðað við hið litla umfang breytinga á úthreinsun og mikils breytileika í áætluðu dreifingarrúmmáli í líkaninu, er ólíklegt að þyngd hafi klínískt mikilvæg áhrif á útsetningu fyrir encorafenibi.

Kynþáttur

Enginn klínískt marktækur munur er á lyfjahvörfum encorafenibs hjá einstaklingum af asískum uppruna samanborið við einstaklinga sem ekki eru af asískum uppruna. Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar til að meta hugsanlegan mun á útsetningu fyrir encorafenibi hjá einstaklingum af öðrum kynþáttum eða af öðrum þjóðernum.

Skert lifrarstarfsemi

Niðurstöður úr sérhæfðum klínískum rannsóknum benda til 25% hærri heildarútsetningar fyrir encorafenibi hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur A) samanborið við einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Þetta þýðir 55% aukningu á útsetningu fyrir óbundnu encorafenibi.

Lyfjahvörf encorafenibs hafa ekki verið metin klínískt hjá sjúklingum með miðlungsmikla (Child-Pugh flokkur B) eða alvarlega (Child-Pugh flokkur C) skerðingu á lifrarstarfsemi. Þar sem umbrot og brotthvarf encorafenibs fer að mestu leyti fram í gegnum lifur geta sjúklingar með miðlungsmikla til alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi verið með meiri aukningu á útsetningu fyrir encorafenibi byggt á líkönum af lífeðlisfræðilegum lyfjahvörfum (PBPK) miðað við sjúklinga með væga skerðingu á lifrarstarfsemi. Ekki er hægt að gefa ráðleggingar um skammtaaðlögun fyrir sjúklinga með miðlungsmikla eða alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Encorafenib skilst að mjög litlu leyti út í gegnum nýru. Engin formleg klínísk rannsókn hefur verið gerð til að meta áhrif skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf encorafenibs.

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum kom engin greinileg leitni hvað varðar úthreinsun (CL/F) encorafenibs fram hjá sjúklingum með væga (eGFR 60 til 90 ml/mín/1,73 m²) eða miðlungsmikla (eGFR 30 to 59 ml/mín/1,73 m²) skerðingu á nýrnastarfsemi samanborið við einstaklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (eGFR ≥ 90 ml/mín/1,73 m²). Gert var ráð fyrir lítilli minnkun á úthreinsun (≤ 5%) hjá sjúklingum með væga og miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi, sem ólíklegt er að sé klínískt marktæk. Lyfjahvörf encorafenibs hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í 4 vikna og 13 vikna rannsóknum á eiturverkunum hjá rottum komu fram klínísk einkenni, minnkuð líkamsþyngd, minnkaðar eistalyppur og þyngd blöðruhálskirtils og smásæ einkenni í eistum, eistalyppum, maga og húð. Þessi einkenni voru að hluta til afturkræf eftir 4 vikna batatímabil. Að auki komu fram afturkræfar klínískar meinafræðilegar breytingar við skammta ≥ 100 mg/kg/dag í 13 vikna rannsókn á eiturverkunum hjá rottum. Ekki var hægt að meta gildi fyrir engin merkjanleg, skaðleg

áhrif (NOAEL) fyrir 4-vikna rannsóknina. Gildi fyrir engin merkjanleg skaðleg áhrif í 13-vikna rannsókninni voru ákvörðuð við yfir 10-falda meðferðarskammta hjá mönnum.

Í 4 vikna og 13 vikna rannsóknum á eiturverkunum hjá öpum komu fram einangruð/stök tilvik uppkasta og niðurgangs sem og augnskemmdir við skammta sem voru lítillega hærri en meðferðarskammtar hjá mönnum. Augnskemmdir voru að hluta til afturkræfar og lýstu sér með aðgreiningu eða losun í sjónhimninni á milli ytri stafa- og keilulagsins og litaða þekjuvefsins í sjónhimninni sem er í miðjubletti sjóngrófarinnar. Þessi niðurstaða var svipuð þeirri sem lýst var hjá mönnum sem miðjulægur vessandi æðu- og sjónukvilli eða miðjulægur vessandi sjónukvilli.

Encorafenib hafði ekki eiturverkun á erfðafni.

Frjósemisrannsóknir voru ekki gerðar með encorafenibi. Í meðalbráðum rannsóknum á eiturverkunum hjá rottum leiddi meðferð með encorafenibi í skammtinum 6 mg/kg/dag (skammtastærð yfir 5-föld útsetning hjá mönnum við ráðlagðan skammt) til minnkaðrar þyngdar eista og eistalyppa ásamt rýrnunar í píplum og sæðisfrumnaeklu. Í 13 vikna rannsókninni voru einkenni afturkræf að hluta til eftir gjöf á hæsta skammtinum (60 mg/kg/dag).

Rannsókn á þroska fósturvísis og fósturs hjá rottum gaf til kynna að encorafenib valdi eiturverkunum á fóstur með minni fósturþyngd og seinkun á myndun beinagrindar.

Rannsókn á þroska fósturvísis og fósturs hjá kaninum gaf til kynna að encorafenib valdi eiturverkunum á fóstur með minni fósturþyngd og skammvinnnum breytingum á myndun beinagrindar. Útvíkkun á ósæðarboga kom fram hjá sumum fósturum.

Encorafenib hafði ljóseiturhrif í *in vitro* 3T3-NRU-ljóseiturhrifaprófun. Encorafenib var ekki húðnæmir í *in vivo* húðnæmingarprófunum á músum. Samanlagt benda þessar upplýsingar til þess að hætta sé á mögulegum ljóseiturhrifum af völdum encorafenibs og lágmarkshætta sé á næmingu við meðferðarskammta hjá sjúklingum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Kópóvídón (E1208)
Póloxamer 188
Örkristallaður sellulósi (E460i)
Rafsýra (E363)
Krospóvídón (E1202)
Vatnsfrí kísilkvoða (E551)
Magnesíumsterat (E470b)

Hylkisskel

Gelatin (E441)
Títandíoxíð (E171)
Rautt járnnoxíð (E172)
Gult járnnoxíð (E172)
Svart járnnoxíð (E172)

Prentblek

Gljálakk (E904)
Svart járnnoxíð (E172)
Própýlenglýkól (E1520)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð fláts og innihald

Braftovi 50 mg hörð hylki

Hver pakkning inniheldur annað hvort 28 x 1 eða 112 x 1 hörð hylki í rifgötuðum stakskammtaþynnum úr pólýamíði/áli/PVC/áli/PET/pappír. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Braftovi 75 mg hörð hylki

Hver pakkning inniheldur annað hvort 42 x 1 eða 168 x 1 hörð hylki í rifgötuðum stakskammtaþynnum úr pólýamíði/áli/PVC/áli/PET/pappír. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavour
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Braftovi 50 mg hörð hylki

EU/1/18/1314/001 28 x 1 hörð hylki

EU/1/18/1314/003 112 x 1 hörð hylki

Braftovi 75 mg hörð hylki

EU/1/18/1314/002 42 x 1 hörð hylki

EU/1/18/1314/004 168 x 1 hörð hylki

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. september 2018
Nýjasta dagsetning endurnýjunar: 23. Júní 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Braftovi 50 mg hörð hylki
encorafenib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 50 mg af encorafenibi.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 x 1 hörð hylki
112 x 1 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.
Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1314/001 28 x 1 hörð hylki
EU/1/18/1314/003 112 x 1 hörð hylki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

braftovi 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Braftovi 50 mg hylki
encorafenib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Pierre Fabre Médicament

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Braftovi 75 mg hörð hylki
encorafenib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 75 mg af encorafenibi.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

42 x 1 hörð hylki
168 x 1 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.
Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1314/002 42 x 1 hörð hylki
EU/1/18/1314/004 168 x1 hörð hylki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

braftovi 75 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Braftovi 75 mg hylki
encorafenib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Pierre Fabre Médicament

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Braftovi 50 mg hörð hylki
Braftovi 75 mg hörð hylki
encorafenib

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Braftovi og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Braftovi
3. Hvernig nota á Braftovi
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Braftovi
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Braftovi og við hverju það er notað

Braftovi er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið encorafenib. Breytingar (stökkbreytingar) í BRAF-geninu geta framleitt prótein sem veldur því að krabbameinsæxlið stækkar. Braftovi verkar á prótein sem þetta breytta BRAF-gen myndar.

Það er notað samhliða öðru lyfi sem inniheldur binimetinib til meðferðar við ákveðinni tegund húðkrabbameins hjá fullorðnum sjúklingum sem kallast sortuæxli þegar krabbameinið

- er með sérstaka breytingu (stökkbreytingu) í geni sem kallast BRAF, sem býr til ákveðið prótein, og
- hefur dreifst til annarra líkamshluta eða ekki er hægt að fjarlægja með skurðaðgerð.

Þegar Braftovi er notað samhliða binimetinibi, sem verkar á annað prótein sem örvar vöxt krabbameinsfrumna hægir þessi samsetning á eða stöðvar vöxt krabbameinsins.

Braftovi er einnig notað í samsettri meðferð með öðru lyfi, cetuximabi, til að meðhöndla fullorðna sjúklinga með ákveðna tegund krabbameins í ristli þegar krabbameinið

- er með sérstaka breytingu (stökkbreytingu) í geni sem kallast BRAF, sem býr til ákveðið prótein, og
- hefur dreift sér til annarra líkamshluta hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með öðrum krabbameinslyfjum.

Þegar Braftovi er notað samhliða cetuximabi (sem binst vaxtarþáttarviðtaka húðþekju (epidermal growth factor receptor [EGFR] sem er prótein á yfirborði tiltekinnna krabbameinsfrumna), þessi samsetning hægir á eða stöðvar vöxt krabbameinsins.

2. Áður en byrjað er að nota Braftovi

Áður en meðferð hefst mun læknirinn leita eftir stökkbreytingu í BRAF-geninu.

Þar sem Braftovi er notað í samsettri meðferð með binimetinibi til meðferðar á sortuæxli skaltu lesa fylgiseðil binimetinibs vandlega ásamt þessum fylgiseðli.

Þar sem Braftovi er notað í samsettri meðferð með cetuximabi til meðferðar á krabbameini í ristli skaltu lesa fylgiseðil cetuximabs vandlega ásamt þessum fylgiseðli.

Ekki má nota Braftovi

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir encorafenibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Braftovi er notað varðandi öll heilsufarsvandamál, einkum ef þú hefur eitthvað af eftirfarandi:

- hjartasjúkdóma, þ.m.t. breytingar á rafleiðni hjartans (lenging QT-bils)
- blæðingarsjúkdóma eða ef þú tekur lyf sem geta valdið blæðingu
- augnsjúkdóma
- lifrar- eða nýrnasjúkdóma

Segðu læknum frá því ef þú hefur fengið aðrar gerðir krabbameins en sortuæxli eða ristilkrabbamein, þar sem Braftovi getur valdið versnun tiltekinna annarra gerða krabbameina.

Láttu læknum, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn tafarlaust vita ef þú finnur fyrir eftirfarandi á meðan þú tekur lyfið:

- **Hjartasjúkdómar:** Braftovi, þegar það er tekið samhliða binimetinibi, getur valdið því að starfsemi hjartans versnar, valdið breytingu á rafvirkni hjartans sem kallast „lenging QT-bils“ eða valdið versnun á hjartasjúkdómum sem þegar eru til staðar. Læknirinn mun ganga úr skugga um að hjartað starfi eðlilega áður en meðferð með þessum lyfjum hefst og meðan á henni stendur. Láttu læknum tafarlaust vita ef þú finnur fyrir einkennum frá hjarta, svo sem svima, þreytu, yfirlíðstilfinningu eða mæði, þungum, hröðum eða óreglulegum hjartslætti eða þrota á fótleggjum.
- **Blæðingarvandamál:** Braftovi getur valdið alvarlegum blæðingarvandamálum. Láttu læknum tafarlaust vita ef þú ert með einkenni blæðingarvandamála eins og blóðugan hósta, blóðtappa, blóðug uppköst eða uppköst sem minna á kaffikorg, rauðar eða svartar tjörukennar hægðir, blóð í þvagi, kviðverki eða óeðlilega blæðingu frá leggöngum. Láttu læknum einnig vita ef þú finnur fyrir höfuðverk, sundli eða máttleysi.
- **Augnsjúkdómar:** Braftovi, þegar það er tekið samhliða binimetinibi, getur valdið alvarlegum augnsjúkdómum. Láttu læknum strax vita ef sjón verður óskýr, versnar eða fram koma aðrar breytingar á sjón (t.d. litablettir) eða ef þú sérð bauga (óskýrar útlínur umhverfis hluti). Læknirinn mun gera augnskoðanir og fylgjast með því hvort þú færð aukaverkanir á sjón meðan þú tekur Braftovi.
- **Húðbreytingar:** Meðferð með Braftovi getur valdið annarri tegund af húðkrabbameini eins og flöguþekjukrabbameini í húð. Ný sortuæxli geta einnig komið fram meðan á meðferð með Braftovi stendur. Læknirinn mun skoða húðina fyrir meðferð, á 2 mánaða fresti meðan á meðferð stendur og í allt að 6 mánuði eftir að þú hættir að taka Braftovi til að leita að nýjum húðkrabbameinum. Láttu læknum vita tafarlaust ef þú tekur eftir húðbreytingum meðan á meðferð stendur og eftir meðferð, þ.m.t.: nýjar vörtur, húðsár eða rauðleitur hnúður sem blæðir úr eða grær ekki eða breyting á stærð eða lit fæðingarblettis. Að auki þarf læknirinn að leita eftir flöguþekjukrabbameini á höfði, hálsi, í munni og í eitlum og þú munt fara reglulega í sneiðmyndatöku. Þetta er varúðarráðstöfun til að fylgjast með því hvort flöguþekjukrabbamein myndast í líkamanum. Einnig er mælt með því að framkvæmd sé kvenskoðun og endaðarmsskoðun fyrir meðferðina og að henni lokinni.
- **Lifransjúkdómar:** Braftovi getur valdið óeðlilegum niðurstöðum úr blóðprufum sem tengjast lifrarstarfsemi (hækkun á lifrarensímum). Læknirinn mun framkvæma blóðrannsóknir til að kanna lifrarstarfsemina áður en meðferðin hefst og meðan á henni stendur.

- Nýrnasjúkdómar: Braftovi getur breytt nýrnastarfsemi (óeðlilegar niðurstöður úr blóðprufum eru algengastar, sjaldnar sjást ofþornun og uppköst). Læknirinn mun framkvæma blóðrannsóknir til að kanna nýrnastarfsemina áður en meðferðin hefst og meðan á henni stendur. Drekktu mikið af vökva meðan á meðferðinni stendur. Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú ert með uppköst og líkaminn þornar upp.

Hafðu tafarlaust samband við lækninn ef þú finnur fyrir eftirfarandi einkennum, þar sem um lífshættulegt ástand getur verið að ræða: ógleði, mæði, óreglulegur hjartsláttur, vöðvakrampar, flog, skýjað þvag, minna þvag og þreyta. Þessi einkenni geta verið af völdum raskana á efnaskiptum sem geta komið fram við krabbameinsmeðferð og orsakast af niðurbrotsefnum deyjandi krabbameinsfrumna (æxlislýsuheilkenni (tumour lysis syndrome, TLS)) sem getur leitt til breytinga á nýrnastarfsemi (sjá einnig kafla 4: Hugsanlegar aukaverkanir).

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Braftovi hjá börnum og unglíngum undir 18 ára aldri. Lyfið hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Braftovi

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Sum lyf geta haft áhrif á verkun Braftovi eða aukið líkur á aukaverkunum.

Einkum skaltu láta lækninn vita ef þú ert að taka eitthvað af því sem talið er upp á eftirfarandi lista eða önnur lyf:

- sum lyf til meðferðar við sveppasýkingum (svo sem ítrakónazól, posakónazól, flúkónazól)
- sum lyf til meðferðar við bakteríusýkingum (svo sem rífampisín, klaritrómýcín, telitrómýcín, erýtrómýcín, penisillín)
- lyf sem eru yfirleitt notuð við flogaveiki (krömpum) (svo sem fenýtóín, karbamazepín)
- lyf sem eru yfirleitt notuð til meðferðar við krabbameini (svo sem metótrexat, imatinib)
- lyf sem eru yfirleitt notuð til meðferðar við háu kólesteróli (svo sem rosuvastatín, atorvastatín)
- jurtalyf sem notað er við þunglyndi: jóhannesarjurt
- sum lyf til meðferðar á HIV-sýkingu (svo sem ritonavír, amprenavír, raltegravír, dolutegravír)
- getnaðarvarnarlyf sem innihalda hormón
- lyf sem eru yfirleitt notuð til meðferðar við háum blóðþrýstingi (svo sem diltíazem, bósentan, fúrósemíð)
- lyf sem er notað til að meðhöndla óreglulegan hjartslátt: amíódarón.

Notkun Braftovi með mat eða drykk

Ekki má drekka greipaldinsafa meðan á meðferð með Braftovi stendur. Þetta er vegna þess að það gæti gert aukaverkanir Braftovi verri.

Meðganga

Braftovi er ekki ætlað til notkunar á meðgöngu. Það getur valdið skaða eða fæðingargöllum hjá ófædda barninu.

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Ef þú ert kona sem gætir orðið þunguð þarftu að nota örugga getnaðarvörn meðan þú tekur Braftovi og þú verður að halda áfram að nota örugga getnaðarvörn í að minnsta kosti 1 mánuð eftir að þú tekur síðasta skammtinn. Getnaðarvarnarlyf sem innihalda hormóna (svo sem pillur, sprautur, plástrar, ígræði og sumar getnaðarvarnir sem settar eru í leg og losa frá sér hormóna (hormónalykkjur)) virka hugsanlega ekki jafn vel á meðan þú notar Braftovi. Þú skalt nota aðra tegund örugga getnaðarvarna svo sem sæðishindrandi aðferðir (t.d smokkinn) til að þú verðir ekki þunguð á meðan þú notar lyfið. Leitaðu ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

Hafið strax samband við lækni ef þungun verður meðan á meðferð með Braftovi stendur.

Brjóstagjöf

Notkun Braftovi er ekki ráðlögð samhliða brjóstagjöf. Ekki er vitað hvort Braftovi berst í brjóstamjólk. Leitaðu ráða hjá læknum fyrir notkun lyfsins ef þú ert með barn á brjósti eða ef brjóstagjöf er fyrirhuguð.

Frjósemi

Braftovi getur dregið úr sæðismyndun hjá körlum. Þetta kann að hafa áhrif á getuna til að feðra barn. Ræddu við lækinn ef þetta veldur þér áhyggjum.

Akstur og notkun véla

Braftovi getur haft áhrif á hæfni þína til aksturs eða notkunar véla. Þú skalt forðast að aka eða nota vélar ef þú finnur fyrir einhverjum sjónvandamálum eða öðrum aukaverkunum sem hafa áhrif á hæfni þína til að aka eða nota vélar (sjá kafla 4) meðan þú ert að taka Braftovi. Ræddu við lækinn ef þú ert ekki viss um að þú getir keyrt.

3. Hvernig nota á Braftovi

Hve mikið á að taka

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Fyrir meðferð við sortuæxli

Ráðlagður skammtur af Braftovi fyrir meðferð við sortuæxli eru 6 hylki, hvert þeirra með 75 mg, einu sinni á sólarhring (sem samsvarar 450 mg á sólarhring). Þú færð einnig meðferð með öðru lyfi, binimetinibi.

Fyrir meðferð við krabbameini í ristli

Ráðlagður skammtur af Braftovi eru 4 hylki, hvert þeirra með 75 mg, einu sinni á sólarhring (sem samsvarar 300 mg á sólarhring). Þú færð einnig meðferð með öðru lyfi, cetuximabi.

Ef þú ert með lifrar- eða nýrnasjúkdóma gæti lækinn byrjað á lægri skammti.

Ef þú færð aukaverkanir (eins og hjarta-, augna- eða blæðingavandamál) mun lækinn hugsanlega minnka skammtinn sem þú tekur, gera tímabundið hlé á meðferðinni eða hætta henni fyrir fullt og allt.

Hvernig nota á Braftovi



Leiðbeiningar um opnun þynnupakkingar:

- Ekki ýta hylkinu í gegnum þynnuna.
- Brjótið eina einingu þynnunnar af með því að beygja hana og rífa varlega meðfram rifgötunum.
- Byrjaðu í horninu sem merkt er með ör og flettu álþynnunni gætilega af.
- Taktu hylkið varlega úr pakkingunni.

Hylkin skal gleypa heil með vatni. Braftovi má taka með mat eða milli máltíða.

Ef þú kastar upp

Ef þú kastar upp eftir að hafa tekið Braftovi skaltu ekki taka viðbótarskammt. Taktu næsta skammt samkvæmt áætlun.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef tekin eru fleiri hylki en mælt er fyrir um, skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn. Aukaverkanir Braftovi eins og ógleði, uppköst, ofþornun og þokusýn geta komið fram eða versnað. Ef hægt er skaltu sýna þeim þennan fylgiseðil og lyfjapakkinguna.

Ef gleymist að taka Braftovi

Ef þú gleymir að taka skammt af Braftovi skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því. Ef meira en 12 klst. eru liðnar síðan þú áttir að taka skammtinn sem gleymdist skaltu sleppa þeim skammti og taka þann næsta á venjulegum tíma. Síðan skaltu halda áfram að taka hylkin á sömu tímum og venjulega. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Braftovi

Mikilvægt er að halda áfram að taka Braftovi eins lengi og lækurinn segir til um. Ekki má hætta að taka lyfið nema lækurinn gefi fyrirmæli um slíkt.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Braftovi getur valdið alvarlegum aukaverkunum. Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirfarandi alvarlegum aukaverkunum, annaðhvort í fyrsta sinn eða ef þær versna (sjá einnig kafla 2):

Hjartasjúkdómar: Braftovi tekið með binimetinibi getur haft áhrif á hversu vel hjartað starfar (minnkað útfallsbrot vinstri slegils); einkennin geta meðal annars verið:

- sundl, þreyta eða yfirliðstilfinning
- mæði
- tilfinning um harðan, hraðan eða óreglulegan hjartslátt
- þroti á fótleggjum

Augnsjúkdómar: Braftovi, þegar það er tekið samhliða binimetinibi, getur valdið alvarlegum augnsjúkdómum eins og því að vökvi leki undir sjónhimnu augans sem leiðir til þess að los kemur á mismunandi lög í auganu (litþekjulos í sjónhimnu). Láttu lækinn strax vita ef þú færð eftirtalin einkenni um augnsjúkdóma:

- þokusýn, sjóntap eða aðrar breytingar á sjón (t.d. litablettir í sjónsviðinu)
- baugur utan um hluti (óskýrar útlínur utan um hluti)
- verkur í auga, þroti eða roði

Blæðingavandamál: Braftovi getur valdið alvarlegum blæðingarvandamálum. Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú færð einhverjar óvenjulegar blæðingar eða einkenni um slíkt, þar á meðal:

- ef þú færð höfuðverk, sundl eða máttleysi
- ef þú hóstar upp blóði eða blóðkekkjum
- ef þú kastar upp blóði eða einhverju sem líkist kaffikorgi
- ef þú færð rauðar eða svartar tjörukenndar hægðir
- ef þú sérð blóð í þvagi
- ef þú færð magaverki
- ef þú færð óvenjulegar blæðingar frá leggöngum

Vöðvakvillar: Braftovi, þegar það er tekið samhliða binimetinibi, getur valdið niðurbroti vöðva (rákvöðvalýsu) sem getur leitt til nýrnaskemmda og verið lífshættulegt; einkenni geta verið:

- vöðvaverkir, vöðvakrampar, stífleiki eða krampi
- dökkt þvag

Önnur húðkrabbamein: Meðferð með Braftovi getur valdið tegund húðkrabbameins eins og flöguþekjukrabbameini í húð. Yfirleitt eru þessar húðbreytingar (sjá einnig kafla 2) staðbundnar á litlu svæði og hægt að fjarlægja með skurðaðgerð og halda má meðferð með Braftovi áfram án hlés. Sumir

einstaklingar sem taka Braftovi geta einnig orðið varir við ný sortuæxli. Þessi sortuæxli eru yfirleitt fjarlægð með skurðaðgerð og hægt er að halda áfram meðferð með Braftovi án hlés.

Æxlislýsuheilkenni: Braftovi getur valdið hröðu niðurbroti krabbameinsfrumna sem getur verið banvænt hjá sumu fólki. Einkenni geta m.a. verið ógleði, mæði, óreglulegur hjartsláttur, vöðvakrampar, flog, skýjað þvag, minna þvag og þreyta.

Aðrar aukaverkanir

Auk þeirra alvarlegu aukaverkana sem nefndar eru hér að ofan, geta einstaklingar sem nota Braftovi einnig fengið aðrar aukaverkanir.

Aukaverkanir þegar Braftovi og binimetinib eru notuð samhliða til meðferðar á sortuæxli

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10):

- fækkun á rauðum blóðkornum (blóðleysi)
- taugavandamál sem getur valdið verkjum, skertri skynjun eða náladofa í höndum og fótum
- höfuðverkur
- sundl
- blæðing á ýmsum stöðum í líkamanum
- hár blóðþrýstingur
- vandamál með sjón (sjónskerðing)
- magaverkur
- niðurgangur
- uppköst
- ógleði
- hægðatregða
- kláði
- húðþurrkur
- hárlos eða hárþynning (skalli)
- húðútbrot af ýmsum gerðum
- þykkun ytri húðlaga
- liðverkir
- vöðvaverkir, máttleysi eða vöðvakrampar
- bakverkur
- verkur í útlimum
- hiti
- bólga í höndum eða fótum (bjúgur á útlimum), staðbundin bólga
- þreyta
- óeðlilegar niðurstöður úr blóðrannsóknnum sem mæla starfsemi í lifur
- óeðlilegar niðurstöður blóðrannsókna sem tengjast kreatínínasa í blóði (ensím í blóði sem getur gefið til kynna bólgu eða skemmdir í vöðvum)

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- ákveðnar tegundir æxla í húð eins og totuvarta (papilloma) í húð og grunnfrumukrabbamein
- ofnæmisviðbrögð, meðal þeirra geta verið þroti í andliti og öndunarerfiðleikar
- breytingar á bragðskyni
- bólga í auga (æðahjúpsbólga)
- blóðtappar
- bólga í ristli (ristilbólga)
- roði eða sprungur í húðinni
- bólga í fitulaginu undir húðinni, einkenni eru m.a. aumir hnúðar í húð
- húðútbrot með flötum mislitum svæðum eða upphleyptum hnúðum sem líkjast þrymlabólum (dermatitis acneiform)
- roði, húðflögnun eða blöðrur á höndum og fótum (handa-fóta heilkenni)
- nýrnabilun
- óeðlilegar niðurstöður nýrnaprófa (kreatínínhækkun)
- óeðlilegar niðurstöður blóðprófa sem mæla starfsemi í lifur (alkalískur fosfatasi í blóði)

- óeðlilegar niðurstöður blóðprófa sem mæla starfsemi í brisi (amýlasi, lípasi)
- aukið næmi húðar fyrir sólarljósi

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- andlitsvöðvar verða slappir og lamast
- bólga í brisi (brísbólga) sem veldur miklum kviðverkjum

Aukaverkanir þegar Braftovi var notað eitt sér í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með sortuæxli

Ef þú heldur áfram að taka Braftovi eitt sér á meðan meðferð með hinu lyfinu (binimetinibi) er hætt tímabundið, samkvæmt ákvörðun læknisins þíns gætir þú fengið einhverjar af þeim aukaverkunum sem fram koma í listunum hér að ofan, þó gæti tíðnin breyst (aukist eða minnkað).

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- þreyta
- ógleði
- uppköst
- hægðatregða
- húðútbrot af ýmsum gerðum
- roði, húðflögnun eða blöðrur á höndum og fótum (handa-fótaheilkenni)
- þykkun ytri húðlaga (siggmein)
- húðþurrkur
- kláði
- óvenjulegt hárlas eða hárbynning (skalli)
- roði eða sprungur í húðinni
- dökkun húðar
- lysterleysi
- svefnleysi
- höfuðverkur
- taugavandamál sem getur valdið verkjum, skertri skynjun eða náladofa í höndum og fótum
- breytingar á bragðskyni
- liðverkir
- vöðvaverkir, vöðvakrampar eða slappleiki
- verkur í útlimum
- bakverkur
- hiti
- ákveðnar tegundir góðkynja æxla í húð eins og sortublettur (melanocytic naevus) og totuvarta
- óeðlilegar niðurstöður úr blóðrannsóknum sem tengjast lifur

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- ofnæmisviðbrögð, meðal þeirra geta verið þroti í andliti og öndunarerfiðleikar
- andlitsvöðvar verða slappir og lamast
- hraður hjartsláttur
- húðútbrot með flötum mislitum svæðum eða upphleypum hnúðum sem líkjast þrymlabólum (dermatitis acneiform)
- flögnuð eða hreistruð húð
- bólga í liðum (liðbólga)
- nýrnabilun
- óeðlilegar niðurstöður nýrnaprófa (kreatínínhækkun)
- aukið næmi húðar fyrir sólarljósi
- óeðlilegar niðurstöður úr blóðprufum sem mæla starfsemi í brisi (lípasi)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- ákveðnar tegundir húðkrabbameins eins og grunnfrumukrabbamein
- bólga í auga (æðahjúpsbólga)
- bólga í brisi (brísbólga) sem veldur miklum kviðverkjum

- óeðlilegar niðurstöður úr blóðprufum sem mæla starfsemi í brisi (amýlasi)

Aukaverkanir þegar Braftovi er tekið ásamt cetuximabi til meðferðar á krabbameini í ristli

Auk þeirra alvarlegu aukaverkana sem nefndar eru hér að ofan geta einstaklingar sem nota Braftovi ásamt cetuximabi einnig fengið eftirfarandi aukaverkanir.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- nýir fæðingarblettir sem kallast sortufrumublettir
- lysterleysi
- svefnörðugleikar (svefnleysi)
- taugavandamál sem getur valdið verkjum, skertri skynjun eða náladofa í höndum og fótum
- höfuðverkur
- blæðing á ýmsum stöðum í líkamanum
- niðurgangur
- magaverkur
- ógleði
- uppköst
- hægðatregða
- útbrot á húð með flötum mislitum svæðum eða upphleyptum hnúðum sem líkjast þrymlabólum (dermatitis acneiform)
- húðútbrot af ýmsum gerðum
- húðþurrkur
- kláði
- liðverkir og vöðva- og/eða beinverkir (verkir í stoðkerfi)
- vöðvaverkir, máttleysi eða vöðvakrampi
- verkur í útlimum
- bakverkur
- þreyta
- hiti

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- ákveðnar tegundir æxla í húð eins og totuvarta (papilloma) í húð
- ofnæmisviðbrögð, meðal þeirra geta verið þroti í andliti og öndunarerfiðleikar
- sundl
- breytingar á bragðskyni
- hraður hjartsláttur
- dökkun húðar
- roði, húðflögnun eða blöðrur á höndum og fótum (handa-fóta heilkenni)
- þykkun ytri húðlaga (siggmein)
- roði eða sprungur í húðinni
- hárlos eða hárþynning (skalli)
- nýrnabilun
- óeðlilegar niðurstöður nýrnaprófa (kreatínínhækkun)
- óeðlilegar niðurstöður úr blóðrannsóknnum á starfsemi lifrar

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- ákveðnar tegundir æxla í húð, eins og grunnfrumukrabbamein
- bólga í brisi (brísbólga) sem veldur miklum kviðverkjum
- flögnun húðar
- óeðlilegar niðurstöður úr blóðprufum sem mæla starfsemi í brisi (amýlasi, lípasi)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Braftovi

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnupakkningunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið við lægri hita en 30°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Braftovi inniheldur

- Virka innihaldsefnið er encorafenib.
Braftovi 50 mg hörð hylki: Hvert hart hylki inniheldur 50 mg af encorafenibi.
Braftovi 75 mg hörð hylki: Hvert hart hylki inniheldur 75 mg af encorafenibi.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - Innihald hylkis - kópóvídón (E1208), póloxamer 188, örkristallaður sellulósi (E460i), rafsýra (E363), krosópóvídón (E1202), vatnsfrí kísilkvoða (E551), magnesíumsterat (E470b)
 - Hylkisskel - gelatín (E441), títandíoxíð (E171), rautt járnnoxíð (E172), gult járnnoxíð (E172), svart járnnoxíð (E172)
 - Prentblek - gljálakk (E904), svart járnnoxíð (E172), própýlenglýkól (E1520)

Lýsing á útliti Braftovi og pakkningastærðir

Braftovi 50 mg hörð hylki

Harða hylkið (hylki) er með appelsínugult ógagnsætt lok og ljósdrapplitaðan ógagnsæjan botn, með áprentuðu stílfærðu „A“ á lokinu og „LGX 50mg“ á botninum.

Braftovi 50 mg er fáanlegt í pakkningum með 28 x 1 hylki eða 112 x 1 hylki í rifgötuðum stakskammtaþynnum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Braftovi 75 mg hörð hylki

Harða hylkið (hylki) er með ljósdrapplitað ógagnsætt lok og hvítan ógagnsæjan botn, með áprentuðu stílfærðu „A“ á lokinu og „LGX 75mg“ á botninum.

Braftovi 75 mg er fáanlegt í pakkningum með 42 x 1 hylki eða 168 x 1 hylki í rifgötuðum stakskammtaþynnum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Frakkland

Framleiðandi

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Site Progipharm, rue du Lycée

45500 GIEN

Frakkland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á SKILMÁLUMMARKAÐSLEYFISINS

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir encorafenib eru vísindalegar niðurstöður PRAC svohljóðandi:

Í ljósi þeirra upplýsinga sem liggja fyrir um æxlislýsuheilkenni (tumour lysis syndrome, TLS) úr bæði klínískum rannsóknum og tilkynningum um aukaverkanir, þar á meðal 3 tilfelli með nánu tímasamhengi, og í ljósi hugsanlegs verkunarháttar, telur PRAC að orsakatengsl milli encorafenibs og æxlislýsuheilkennis séu í það minnsta raunhæfur möguleiki. PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli upplýsingum um lyf sem innihalda encorafenib til samræmis við það.

Eftir að hafa farið yfir ráðleggingu PRAC er CHMP sammála heildarniðurstöðum og ástæðum PRAC fyrir ráðleggingunni.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir encorafenib telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur encorafenib, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.