

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Braftovi 50 mg kapseli, kova
Braftovi 75 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Braftovi 50 mg kapseli, kova
Yksi kova kapseli sisältää 50 mg enkorafenibia.

Braftovi 75 mg kapseli, kova
Yksi kova kapseli sisältää 75 mg enkorafenibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova (kapseli).

Braftovi 50 mg kapseli, kova
Oranssi, läpinäkymätön yläosa ja ihonvärinen, läpinäkymätön alaosa. Yläosaan on painettu tyylitelty ”A” ja alaosaan ”LGX 50mg”. Kapselin pituus on noin 22 mm.

Braftovi 75 mg kapseli, kova
Ihonvärinen, läpinäkymätön yläosa ja valkoinen, läpinäkymätön alaosa. Yläosaan on painettu tyylitelty ”A” ja alaosaan ”LGX 75mg”. Kapselin pituus on noin 23 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Enkorafenibi on tarkoitettu käytettäväksi:

- yhdistelmähoitona binimetinibin kanssa leikkaukseen soveltumattoman tai etäpesäkkeisen melanooman hoitoon aikuisille potilaille, joiden kasvaimessa on BRAF V600 -mutaatio (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).
- yhdistelmähoitona setuksimabin kanssa etäpesäkkeisen kolorektaalisyövän hoitoon aikuisille potilaille, joiden kasvaimessa on BRAF V600E -mutaatio ja jotka ovat aikaisemmin saaneet systeemistä hoitoa (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Enkorafenibihoidon aloittaa ja sitä valvoo syövän lääkehoitoon perehtynyt lääkäri.

Annostus

Melanooma

Enkorafenibin suositusannos on 450 mg (kuusi 75 mg kapselia) kerran vuorokaudessa käytettäessä yhdessä binimetinibin kanssa.

Kolorektaalisyöpä

Enkorafenibin suositusannos on 300 mg (neljä 75 mg kapselia) kerran vuorokaudessa käytettäessä yhdessä setuksimabin kanssa.

Annosmuutokset

Melanooma

Haittavaikutusten hoito saattaa vaatia annoksen pienentämistä tai enkorafenibihoiton tilapäistä keskeyttämistä tai lopettamista (ks. taulukot 1, 3 ja 4).

Tiedot binimetinibin annostuksesta ja annosmuutossuosituksista, ks. binimetinibin valmisteyhteenvedon kohta 4.2.

Enkorafenibin annosmuutossuositukset esitetään taulukossa 1.

Taulukko 1: Enkorafenibin annosmuutossuositukset yhdistelmähoidossa binimetinibin kanssa, kun käyttöaiheena on melanooma

Annostaso	Enkorafenibiannos enkorafenibin ja binimetinibin yhdistelmän käytön aikana
Aloituserä	Kuusi 75 mg:n (450 mg) kapselia kerran vuorokaudessa
1. kertaa pienennetty annos	Neljä 75 mg:n (300 mg) kapselia kerran vuorokaudessa
2. kertaa pienennetty annos	Kolme 75 mg:n (225 mg) kapselia kerran vuorokaudessa
Seuraavat muutokset	Annoksen pienentämisestä tasolle 100 mg kerran vuorokaudessa on vain vähän tietoa. Enkorafenibihoito on lopetettava pysyvästi, jos potilas ei siedä 100 mg (kaksi 50 mg:n kapselia) annosta kerran vuorokaudessa.

Enkorafenibin käyttöä annoksella 450 mg kerran vuorokaudessa ei suositella monoterapiana. Jos binimetinibihoito keskeytetään tilapäisesti, enkorafenibiannos on pienennettävä tasolle 300 mg kerran vuorokaudessa binimetinibihoiton keskeyttämisen ajaksi (ks. binimetinibin valmisteyhteenvedon kohta 4.2), sillä 450 mg enkorafenibiannos ei ole hyvin siedetty ainoana lääkkeenä. Jos binimetinibihoito lopetetaan pysyvästi, enkorafenibihoito on lopetettava.

Jos enkorafenibihoito keskeytetään väliaikaisesti (ks. taulukot 3 ja 4), binimetinibihoito on keskeytettävä. Jos enkorafenibihoito lopetetaan pysyvästi, binimetinibihoitokin on lopetettava.

Jos hoitoon liittyviä haittoja esiintyy, enkorafenibin ja binimetinibin annosta on pienennettävä tai hoidot on keskeytettävä tai lopetettava. Seuraavissa tapauksissa vain binimetinibiannoksen pienentäminen on välttämätöntä (haittavaikutukset liittyvät ensisijaisesti binimetinibiin): verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauma, verkkokalvon laskimotukos, interstitiaalinen keuhkosairaus /pneumoniitti, sydäntoiminnan häiriö, kreatiinikinaasipitoisuuden suureneminen ja rabdomyolyyysi, sekä tromboemboliset laskimotapahtumat.

Jos jokin näistä haitoista ilmenee, binimetinibiannoksen muuttamisohjeet on tarkistettava binimetinibin valmisteyhteenvedon kohdasta 4.2.

Kolorektaalisyöpä

Haittavaikutusten hoito saattaa vaatia annoksen pienentämistä tai enkorafenibihoiton tilapäistä keskeyttämistä tai lopettamista (ks. taulukot 2, 3 ja 4).

Tiedot setuksimabin annostuksesta ja annosmuutossuosituksista, ks. setuksimabin valmisteyhteenvedon kohta 4.2.

Enkorafenibin annosmuutossuositukset esitetään taulukossa 2.

Taulukko 2: Enkorafenibin annosmuutossuositukset yhdistelmähoidossa setuksimabin kanssa, kun käyttöaiheena on kolorektaalisyöpä

Annostaso	Enkorafenibiannos enkorafenibin ja setuksimabin yhdistelmän käytön aikana
Aloituserä	Neljä 75 mg:n (300 mg) kapselia kerran vuorokaudessa
1. kertaa pienennetty annos	Kolme 75 mg:n (225 mg) kapselia kerran vuorokaudessa
2. kertaa pienennetty annos	Kaksi 75 mg:n (150 mg) kapselia kerran vuorokaudessa

Jos enkorafenibihoito lopetetaan pysyvästi, setuksimabihoito on lopetettava.
Jos setuksimabihoito lopetetaan pysyvästi, enkorafenibihoito on lopetettava.

Melanooma ja kolorektaalisyöpä

Annosmuutokset haittavaikutusten varalle esitetään jäljempänä sekä taulukoissa 3 ja 4.

Ihon uudet primaarimaligniteetit: Enkorafenibiannosta ei tarvitse muuttaa.

Uudet, muut kuin ihon RAS-mutaatiopositiiviset primaarimaligniteetit: Enkorafenibihoiton lopettamista pysyvästi on harkittava.

Taulukko 3: Enkorafenibin annosmuutossuositukset tiettyjen haittavaikutusten yhteydessä yhdistelmähoidossa binimetinibin tai setuksimabin kanssa

Haittavaikutuksen vaikeusaste ^a	Enkorafenibi
<i>Ihoreaktiot</i>	
• Aste 2	Enkorafenibihoitoa ei muuteta. Jos ihottuma pahenee tai ei lieviy 2 hoitoviikon kuluessa, enkorafenibihoito on keskeytettävä, kunnes haitta on lievittänyt asteeseen 0 tai 1. Tämän jälkeen hoito aloitetaan uudelleen samalla annoksella.
• Aste 3	Enkorafenibihoito on keskeytettävä, kunnes haitta on lievittänyt asteeseen 0 tai 1. Tämän jälkeen hoito aloitetaan uudelleen samalla annoksella, jos kyseessä on haitan ensimmäinen esiintymiskerta, tai pienennetyllä annoksella, jos kyseessä on uusiutunut asteen 3 haitta.
• Aste 4	Enkorafenibihoito on lopetettava pysyvästi.
<i>Käsi-jalkaoireyhtymä</i>	
• Aste 2	Enkorafenibihoitoa ei muuteta. Tukitoimet, kuten paikallishoito, on aloitettava. Jos haitta ei lieviy tukihoidosta huolimatta 2 viikon kuluessa, enkorafenibihoito on keskeytettävä, kunnes haitta on lievittänyt asteeseen 0 tai 1. Tämän jälkeen hoito aloitetaan uudelleen samalla annoksella tai pienennetyllä annoksella.
• Aste 3	Enkorafenibihoito on keskeytettävä. Tukitoimet, kuten paikallishoito, on aloitettava, ja potilaan tila on arvioitava uudelleen viikoittain. Kun haitta on lievittänyt asteeseen 0 tai 1, enkorafenibihoito aloitetaan uudelleen samalla annoksella tai pienennetyllä annoksella.
<i>Uveiitti, mukaan lukien iriitti ja iridosykliitti</i>	
• Asteet 1–3	Jos asteen 1 tai 2 uveiittiin ei saada vastetta spesifisellä silmähoidolla (esim. paikallishoidolla) tai jos uveiitti on astetta 3, enkorafenibihoito on keskeytettävä ja silmien tila on arvioitava uudelleen 2 viikon kuluessa.

Haittavaikutuksen vaikeusaste^a	Enkorafenibi
	<ul style="list-style-type: none"> • Jos uveitti on astetta 1 ja lievittyy asteeseen 0, hoito aloitetaan uudelleen samalla annoksella. • Jos uveitti on astetta 2 tai 3 ja lievittyy asteeseen 0 tai 1, hoito aloitetaan uudelleen pienennetyllä annoksella. • Jos haitta ei lieviy 6 viikon kuluessa, silmien tila on arvioitava uudelleen ja enkorafenibihoito lopetettava pysyvästi.
• Aste 4	Enkorafenibihoito on lopetettava pysyvästi. Silmälääkärin seuranta on tarpeen.
<i>QTc-ajan piteneminen</i>	
• QTcF > 500 ms ja ≤ 60 ms muutos hoitoa edeltävään tasoon nähden	Enkorafenibihoito on keskeytettävä (seuranta, ks. kohta 4.4). Kun QTcF on ≤ 500 ms, enkorafenibihoito aloitetaan uudelleen pienennetyllä annoksella. Enkorafenibihoito on lopetettava, jos haitta uusiutuu useammin kuin kerran.
• QTcF > 500 ms ja piteneminen > 60 ms hoitoa edeltävään tasoon nähden	Enkorafenibihoito on lopetettava pysyvästi (seuranta, ks. kohta 4.4).
<i>Maksa-arvojen poikkeavuudet</i>	
• Aste 2 (ASAT tai ALAT > 3 x – ≤ 5 x viitealueen yläraja [ULN])	Enkorafenibihoitoa ei muuteta. Jos haitta ei lieviy 4 viikon kuluessa, enkorafenibihoito on keskeytettävä, kunnes haitta on lievittänyt asteeseen 0 tai 1 tai hoitoa edeltävälle tasolle/lähtötasolle. Tämän jälkeen hoito aloitetaan uudelleen samalla annoksella.
• Asteen 3 haitan ensimmäinen esiintymiskerta (ASAT tai ALAT > 5 x ULN ja veren bilirubiinipitoisuus > 2 x ULN)	Enkorafenibihoito on keskeytettävä enintään 4 viikoksi. <ul style="list-style-type: none"> • Jos haitta lievittyy asteeseen 0 tai 1 tai lähtötasolle, hoito aloitetaan uudelleen pienennetyllä annoksella. • Jos haitta ei lieviy, enkorafenibihoito on lopetettava pysyvästi.
• Asteen 4 haitan ensimmäinen esiintymiskerta (ASAT tai ALAT > 20 ULN)	Enkorafenibihoito on keskeytettävä enintään 4 viikoksi. <ul style="list-style-type: none"> • Jos haitta lievittyy asteeseen 0 tai 1 tai lähtötasolle, hoito aloitetaan uudelleen pienennetyllä annoksella. • Jos haitta ei lieviy, enkorafenibihoito on lopetettava pysyvästi. Tai enkorafenibihoito lopetetaan pysyvästi.
• Uusiutunut asteen 3 haitta (ASAT tai ALAT > 5 x ULN ja veren bilirubiini > 2 x ULN)	Enkorafenibihoidon lopettamista pysyvästi on harkittava.
• Uusiutunut asteen 4 haitta (ASAT tai ALAT > 20 ULN)	Enkorafenibihoito on lopetettava pysyvästi.

^a NCI CTCAE -kriteerit (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), versio 4.03

Taulukko 4: Enkorafenibin annosmuutossuositukset muiden haittavaikutusten yhteydessä yhdistelmähoidossa binimetinibin tai setuksimabin kanssa

Haittavaikutuksen vaikeusaste	Enkorafenibi
<ul style="list-style-type: none"> • Uusiutuneet tai sietämättömät asteen 2 haittavaikutukset • Ensimmäistä kertaa esiintyvät asteen 3 haittavaikutukset 	Enkorafenibihoito on keskeytettävä enintään 4 viikoksi. <ul style="list-style-type: none"> • Jos haitta lievittyy asteeseen 0 tai 1 tai lähtötasolle, hoito aloitetaan uudelleen pienennetyllä annoksella. • Jos haitta ei lievity, enkorafenibihoito on lopetettava pysyvästi.
<ul style="list-style-type: none"> • Ensimmäistä kertaa esiintyvät asteen 4 haittavaikutukset 	Enkorafenibihoito on keskeytettävä enintään 4 viikoksi. <ul style="list-style-type: none"> • Jos haitta lievittyy asteeseen 0 tai 1 tai lähtötasolle, hoito aloitetaan uudelleen pienennetyllä annoksella. • Jos haitta ei lievity, enkorafenibihoito on lopetettava pysyvästi. Tai enkorafenibihoito lopetetaan pysyvästi.
<ul style="list-style-type: none"> • Uusiutuneet asteen 3 haittavaikutukset 	Enkorafenibihoiton lopettamista pysyvästi on harkittava.
<ul style="list-style-type: none"> • Uusiutuneet asteen 4 haittavaikutukset 	Enkorafenibihoito on lopetettava pysyvästi.

Hoidon kesto

Hoitoa on jatkettava, kunnes potilas ei enää hyödy siitä tai ilmaantuu haittavaikutuksia, jotka eivät ole hyväksyttävissä.

Annoksen unohtuminen

Jos enkorafenibiannos unohtuu, unohtunut annos voidaan ottaa vain, jos seuraavaan suunniteltuun annokseen on yli 12 tuntia.

Oksentelu

Jos potilas oksentaa enkorafenibin annon jälkeen, uutta annosta ei saa ottaa, vaan seuraava annos otetaan suunniteltuun aikaan.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

65-vuotiaiden ja sitä iäkkäämpien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Enkorafenibialtistus saattaa olla suurentunut, jos potilaalla on lievä, keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Jos potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A), enkorafenibia on annettava varoen annoksena 300 mg kerran vuorokaudessa.

Potilaille, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B) tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C), ei voida antaa annossuosituksia.

Munuaisten vajaatoiminta

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Enkorafenibin käytöstä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ei ole kliinisiä tietoja. Tästä syystä mahdollista annosmuutosten tarvetta ei voida määrittää. Enkorafenibin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Enkorafenibin turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Braftovi otetaan suun kautta. Kapselit niellään kokonaisina veden kera. Ne voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman. Enkorafenibin ja greippimehun samanaikaista käyttöä on vältettävä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Enkorafenibi on tarkoitettu annettavaksi yhdessä binimetinibin kanssa (potilaille, joilla on BRAF V600 -mutaatiopositiivinen leikkaukseen soveltumaton tai etäpesäkkeinen melanooma) tai yhdessä setuksimabin kanssa (potilaille, joilla on etäpesäkkeinen BRAF V600E -mutaatiopositiivinen kolorektaalisyöpä). Lisätiedot binimetinibi- tai setuksimabihoitoon liittyvistä varoituksista ja varotoimista, ks. binimetinibin tai setuksimabin valmisteyhteenvedon kohta 4.4.

BRAF-mutaatiomääritys

Ennen enkorafenibin käytön aloittamista potilaan leikkaukseen soveltumaton tai etäpesäkkeinen BRAF V600 -mutaatiopositiivinen melanooma tai etäpesäkkeinen BRAF V600E -mutaatiopositiivinen kolorektaalisyöpä on vahvistettava validoidulla testillä. Enkorafenibin teho ja turvallisuus on varmistettu vain BRAF V600E ja V600K -mutaatiota ilmentävien melanoomakasvainten tai BRAF V600E -mutaatiota ilmentävien kolorektaalisyöpäkasvainten hoidossa. Enkorafenibia ei saa käyttää maligniin melanoomaan tai kolorektaalisyöpään, jonka BRAF-geeni on villiä tyyppiä.

Enkorafenibi yhdessä binimetinibin kanssa potilailla, joiden tauti on edennyt BRAF:n estäjähoidon aikana

Enkorafenibin ja binimetinibin yhdistelmän käyttöä koskevia tietoja on rajallisesti potilaista, joiden tauti on edennyt aiemman BRAF:n estäjähoidon aikana, kun on hoidettu leikkaukseen soveltumatonta tai etäpesäkkeistä melanoomaa ja kasvaimessa on ollut BRAF V600 -mutaatio. Näiden tietojen perusteella yhdistelmän teho on heikompi kyseisillä potilailla.

Enkorafenibi yhdessä binimetinibin kanssa potilailla, joilla on etäpesäkkeitä aivoissa

Enkorafenibin ja binimetinibin yhdistelmän tehoa koskevaa tietoa on rajallisesti potilaista, joilla on BRAF V600 -mutaatiopositiivinen melanooma ja sen etäpesäkkeitä aivoissa (ks. kohta 5.1).

Vasemman kammion toimintahäiriö

Vasemman kammion toimintahäiriötä eli oireista tai oireetonta ejektiofraktion pienenemistä on ilmoitettu enkorafenibin ja binimetinibin yhdistelmän käytön aikana.

Vasemman kammion ejektiofraktion arviointi kaikukardiografialla tai MUGA-tutkimuksella on suositeltavaa ennen enkorafenibi- ja binimetinibihoitoa aloittamista, kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta ja tämän jälkeen noin 3 kuukauden välein tai tiheämmin kliinisen tarpeen mukaan, kunnes hoito lopetetaan. Jos vasemman kammion toimintahäiriötä esiintyy hoidon aikana, ks. binimetinibin valmisteyhteenvedon kohta 4.2.

Enkorafenibin ja binimetinibin yhdistelmän turvallisuutta ei ole varmistettu potilailla, joilla vasemman kammion ejektiofraktio on lähtötilanteessa alle 50 % tai alle laitoksen viitealueen alarajan. Tällaisissa tilanteissa binimetinibiä on siis käytettävä varoen, ja binimetinibi- ja enkorafenibihoito on lopetettava, jos potilaalla ilmenee oireinen vasemman kammion toimintahäiriö, asteen 3–4 vasemman kammion ejektiofraktion pienenemä tai vasemman kammion ejektiofraktion ≥ 10 % absoluuttinen pienenemä

lähtötilanteesta, ja vasemman kammion ejektiofraktio on arvioitava 2 viikon välein, kunnes haitta on korjautunut.

Verenvuoto

Verenvuotoa, mukaan lukien suuria verenvuototapahtumia, voi esiintyä enkorafenibihoidon aikana (ks. kohta 4.8). Samanaikainen antikoagulaatio- tai antitromboottinen hoito saattaa suurentaa verenvuotoriskiä. Verenvuototapahtumat, joiden aste on ≥ 3 , on hoidettava keskeyttämällä tai lopettamalla hoito (ks. kohta 4.2, taulukko 4) ja kliinisen tarpeen mukaan.

Silmähaitat

Silmähaittoja, mukaan lukien uveitti, iriitti ja iridosykliitti, voi esiintyä enkorafenibin annon aikana. Myös verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtaamaa on ilmoitettu enkorafenibin ja binimetinibin yhdistelmää käyttäneillä potilailla (ks. kohta 4.8).

Potilaat on arvioitava jokaisella käynnillä uusien tai pahenevien näköhäiriöiden oireiden varalta. Silmälääkärin on suositeltavaa tehdä silmätutkimus viipymättä, jos uusien tai pahenevien näköhäiriöiden oireita havaitaan, mukaan lukien keskeisen näön heikentyminen, näön hämärtyminen tai näön menetys.

Jos hoidon aikana esiintyy uveittia, mukaan lukien iridosykliittiä ja iriittiä, ks. kohta 4.2. Jos potilaalle kehittyä hoidon aikana verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauma tai verkkokalvon laskimotukos, ks. binimetinibin valmisteyhteenveto, kohta 4.2.

QT-ajan piteneminen

BRAF:n estäjähoitoa saaneilla potilailla on havaittu QT-ajan pitenemistä. Perusteellista QT-tutkimusta, jossa arvioitaisiin enkorafenibin vaikutusta QT-ajan pitenemiseen, ei ole toteutettu. Tulokset viittaavat kokonaisuudessaan siihen, että enkorafenibimonoterapia saattaa aiheuttaa lievää syketiheyden kohoamista. Enkorafenibin ja binimetinibin suositusannosten käyttöä koskevien yhdistettyjen yhdistelmä tutkimusten ja enkorafenibimonoterapiaa koskevan tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että enkorafenibi saattaa hieman pidentää QTc-aikaa (ks. kohta 5.1).

Tietoja ei ole riittävästi, jotta kliinisesti merkittävä altistuksesta riippuvainen QT-ajan pidentyminen voitaisiin sulkea pois.

Mahdollisen QT-ajan pitenemisriskin vuoksi on suositeltavaa korjata seerumin elektrolyyttihäiriöt, mukaan lukien magnesium- ja kaliumhäiriöt, sekä kontrolloida QT-ajan pitenemisen riskitekijät (esim. kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, bradyarytmiat) ennen hoidon aloittamista ja hoidon aikana.

EKG-tutkimuksen tekeminen on suositeltavaa ennen enkorafenibihoidon aloittamista, kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta ja tämän jälkeen noin 3 kuukauden välein tai tiheämmin kliinisen tarpeen mukaan, kunnes hoito lopetetaan. QTc-ajan pitenemistä voidaan hoitaa pienentämällä annosta tai keskeyttämällä tai lopettamalla hoito sekä korjaamalla elektrolyyttihäiriöt ja kontrolloimalla riskitekijöitä (ks. kohta 4.2).

Uudet primaarimaligniteetit

Uusia ihon ja muita kuin ihon primaarimaligniteetteja on havaittu BRAF:n estäjillä hoidetuilla potilailla, ja niitä voi esiintyä enkorafenibin annon yhteydessä (ks. kohta 4.8).

Ihon maligniteetit

Ihon maligniteetteja, kuten ihon okasolusyöpää (keratoakantooma mukaan lukien), on havaittu potilailla, joita on hoidettu BRAF:n estäjillä, mukaan lukien enkorafenibilla.

Uusia primaarimelanoomia on todettu potilailla, joita on hoidettu BRAF:n estäjillä, mukaan lukien enkorafenibilla (ks. kohta 4.8).

Dermatologiset arvioinnit on tehtävä ennen enkorafenibin käytön aloittamista, 2 kuukauden välein hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan enkorafenibihoidon päättymisen jälkeen. Epäilyttävät ihomuutokset on poistettava kirurgisesti ja arvioitava dermatopatologisesti. Potilasta kehoitetaan ilmoittamaan lääkärille heti, jos uusia ihomuutoksia kehittyy. Enkorafenibin käyttöä jatketaan muuttamatta annosta.

Muut kuin ihon maligniteetit

Vaikutusmekanisminsa perusteella enkorafenibi voi edistää maligniteettien kehittymistä. Ilmiö liittyy RAS:n aktivaatioon mutaation tai muiden mekanismien välityksellä. Enkorafenibia käyttäville potilaille on tehtävä pään ja kaulan alueen tutkimus, rintakehän / vatsan alueen TT-kuvaus, anaalinen tutkimus ja gynekologinen sisätutkimus (naiset), ja heiltä on tutkittava täydellinen verenkuva ennen hoidon aloittamista, hoidon aikana ja hoidon lopussa kliinisen tarpeen mukaan. Enkorafenibihoidon lopettamista pysyvästi on harkittava, jos potilaalle kehittyy RAS-mutaatiopositiivinen maligniteetti muualle kuin ihoon. Hyödyt ja riskit on punnittava tarkoin ennen enkorafenibin antoa potilaalle, jolla on tai on ollut RAS-mutaatioon liittyvä syöpä.

Tuumorilyysioireyhtymä

Enkorafenibin käyttöön yhdessä binimetinibin kanssa on liittynyt tuumorilyysioireyhtymää, joka voi johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.8). Tuumorilyysioireyhtymän riskitekijöitä ovat mm. suuri kasvainkuorma, krooninen munuaisten vajaatoiminta, oliguria, nestehukka, hypotensio ja virtsan happamuus. Näitä potilaita on seurattava tarkoin, ja kliinisen tarpeen mukaista hoitoa on annettava viipymättä. Lisäksi on harkittava profylaktista nesteytystä.

Maksa-arvojen poikkeavuudet

Maksan toimintaa mittaavien laboratoriotulosten poikkeavuuksia (mukaan lukien ASAT- ja ALAT-arvon kohoaminen) on havaittu enkorafenibihoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Maksa-arvoja on seurattava ennen enkorafenibin käytön aloittamista ja vähintään kuukausittain ensimmäisten 6 hoitokuukauden aikana ja sen jälkeen kliinisen tarpeen mukaan. Maksa-arvojen poikkeavuudet on hoidettava keskeyttämällä hoito, pienentämällä annosta tai lopettamalla hoito (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Enkorafenibi metaboloituu ja eliminoituu pääasiassa maksan kautta. Näin ollen lievässä, keskivaikeassa ja vaikeassa maksan vajaatoiminnassa enkorafenibialtistus voi suurentua yksilöllistä vaihtelualuetta suuremmaksi (ks. kohta 5.2).

Kliinisten tietojen puuttuessa enkorafenibin käyttö ei ole suositeltavaa, jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta.

Enkorafenibia on annosteltava annoksella 300 mg kerran vuorokaudessa varovaisuutta noudattaen, jos potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita on suositeltavaa seurata tavanomaista tarkemmin enkorafenibiin liittyvien haittojen varalta mm. kliinisten tutkimustoimenpiteiden avulla ja tutkimalla maksatoimintaa, ja EKG on tutkittava kliinisen tarpeen mukaan hoidon aikana.

Munuaisten vajaatoiminta

Valmisteen käytöstä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien hoidossa ei ole tietoja (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Enkorafenibin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Kreatiinipitoisuuden suurenemista on ilmoitettu yleisesti, kun enkorafenibia on annettu monoterapiana tai yhdessä binimetinibin tai setuksimabin kanssa. Todetut munuaisten vajaatoimintatapaukset (mukaan lukien akuutti munuaisvaurio ja munuaisten vajaatoiminta) liittyivät yleensä oksenteluun ja nestehukkaan. Muita vaikuttavia tekijöitä olivat esimerkiksi diabetes ja hypertensio. Veren kreatiinipitoisuutta on seurattava kliinisen tarpeen mukaan ja suurentunutta

kreatiiniinipitoisuutta hoidettava muuttamalla annosta tai lopettamalla hoito (ks. kohta 4.2, taulukko 4). Potilaiden on varmistettava hoidon aikana riittävä nesteensaanti.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset enkorafenibiin

Vahvojen CYP3A:n estäjien käyttöä enkorafenibihoidon aikana on vältettävä. Jos vahvan CYP3A:n estäjän samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilaita on seurattava tarkoin turvallisuussyistä (ks. kohta 4.5).

Varovaisuutta on noudatettava, jos enkorafenibin kanssa annetaan samanaikaisesti keskivahvaa CYP3A:n estäjää.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset enkorafenibiin

Enkorafenibi metaboloituu pääosin CYP3A4-välitteisesti.

CYP3A4:n estäjät

Keskivahvojen CYP3A4:n estäjien (diltiatseemi) ja vahvojen CYP3A4:n estäjien (posakonatsoli) samanaikainen käyttö enkorafenibin kerta-annosten kanssa terveillä tutkittavilla johti pitoisuus-aikakäyrän alle jäävän pinta-alan (AUC) suurenemiseen 2-kertaiseksi keskivahvojen CYP3A4:n estäjien käytössä ja 3-kertaiseksi vahvojen estäjien käytössä sekä enkorafenibin maksimipitoisuuden (C_{max}) suurenemiseen keskivahvojen CYP3A4:n estäjien käytössä 44,6 % ja vahvojen estäjien käytössä 68,3 %.

Malleihin perustuvat ennustukset viittaavat siihen, että posakonatsolin vaikutus enkorafenibin AUC-arvoon voi olla toistuvan annon jälkeen samaa luokkaa (3-kertainen suurenema) ja vaikutus enkorafenibin C_{max} -arvoon hieman suurempi (2,7-kertainen suurenema). Malleihin perustuvat ennustukset ketokonatsolin vaikutuksesta viittaavat noin viisinkertaiseen enkorafenibin AUC-suurenemaan, kun enkorafenibiä annosteltiin annoksella 450 mg kerran vuorokaudessa, ja 3-4-kertaiseen enkorafenibin C_{max} -suurenemaan, kun enkorafenibiä annosteltiin annoksella 300 mg kerran vuorokaudessa.

Tästä syystä enkorafenibin ja vahvojen CYP3A4:n estäjien samanaikaista käyttöä on vältettävä (suurentuneen enkorafenibialtistuksen ja mahdollisen haittojen voimistumisen vuoksi, ks. kohta 5.2). Vahvoja CYP3A4:n estäjiä ovat mm. ritonaviiri, itrakonatsoli, klaritromysiini, telitromysiini, posakonatsoli ja greippimehu. Jos vahvan CYP3A:n estäjän samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilaita on seurattava tarkoin turvallisuussyistä.

Keskivahvojen CYP3A4:n estäjien samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.

Keskivahvoja CYP3A4:n estäjiä ovat mm. amiodaroni, erytromysiini, flukonatsoli, diltiatseemi, amprenaviiri ja imatinibi. Kun enkorafenibia annetaan samanaikaisesti keskivahvan CYP3A:n estäjän kanssa, potilaita on seurattava tarkoin turvallisuussyistä.

CYP3A4:n induktorit

Enkorafenibin ja vahvojen CYP3A4:n induktorien samanaikaista käyttöä ei ole arvioitu kliinisessä tutkimuksessa, mutta enkorafenibialtistuksen pieneneminen on todennäköistä ja se voi johtaa enkorafenibin tehon heikkenemiseen. Vahvoja CYP3A4:n induktoreita ovat mm. karbamatsepiini, rifampisiini, fenytoiini ja mäkikuisma. On harkittava muita lääkevaihtoehtoja, jotka eivät aiheuta lainkaan CYP3A:n induktiota tai aiheuttavat sitä korkeintaan kohtalaisissa määrin.

Enkorafenibin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

CYP:n substraattit

Enkorafenibi on vahva CYP3A4:n induktori. Samanaikainen CYP3A4:n substraattien (esim. hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden) käyttö voi johtaa näiden lääkeaineiden tehon heikkenemiseen. Jos enkorafenibin kanssa on välttämätöntä antaa samanaikaisesti CYP3A4:n substraatteja, joiden terapeuttinen leveys on pieni, näiden substraattien annosta on muutettava niiden hyväksytyin valmisteyhteenvetö mukaisesti.

Enkorafenibi on UGT1A1:n estäjä. Samanaikaisesti käytettävien UGT1A1:n substraattien (esim. raltegraviiri, atorvastatiini, dolutegraviiri) altistus saattaa suurentua, ja siksi niiden käytössä on noudatettava varovaisuutta.

Enkorafenibin vaikutus binimetinibiin

Enkorafenibi on suhteellisen vahva reversiibeli UGT1A1:n estäjä, mutta binimetinibialtistuksessa ei ole kliinisesti havaittu eroja, kun binimetinibiä on annettu yhdessä enkorafenibin kanssa.

Kuljettajaproteiinien substraattit

Enkorafenibi on OATP1B1:n, OATP1B3:n ja/tai BCRP:n estäjä *in vivo*. Enkorafenibin ja OATP1B1:n, OATP1B3:n ja BCRP:n substraattien (kuten rosuvastatiini, atorvastatiini ja metotreksaatti) samanaikainen käyttö saattaa suurentaa näiden substraattien pitoisuuksia (ks. kohta 5.2).

Enkorafenibi saattaa estää lukuisien muiden kuljettajaproteiinien toimintaa *in vitro*. Munuaisten OAT1-, OAT3- ja OCT2-kuljettajaproteiinien substraattien (kuten furosemidi ja penisilliini), maksan OCT1-kuljettajaproteiinien substraattien (kuten bosentaani) tai P-gp:n substraattien (esim. posakonatsoli) altistus saattaa myös suurentua.

Siksi näiden kuljettajaproteiinien substraattien samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/raskauden ehkäisy naisilla

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä enkorafenibihoidon aikana ja vähintään 1 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen. Enkorafenibi saattaa heikentää hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa (ks. kohta 4.5). Siksi hormonaalista ehkäisyä käyttävien naispotilaiden on suositeltavaa käyttää ylimääräistä tai muunlaista ehkäisymenetelmää kuten estemenetelmää (esim. kondomia) enkorafenibihoidon aikana ja vähintään 1 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Raskaus

Enkorafenibin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Enkorafenibin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä. Jos enkorafenibia käytetään raskauden aikana tai raskaus alkaa enkorafenibihoidon aikana, potilaalle on kerrottava sikiöön mahdollisesti kohdistuvista riskeistä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö enkorafenibi tai sen metaboliitit ihmisillä äidinmaitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö enkorafenibihoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Enkorafenibin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Eläinkoelöydösten perusteella enkorafenibin käyttö voi heikentää lisääntymiskykyisten miesten hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3). Tämän kliinistä merkitystä ei tunneta, joten miespotilaille on kerrottava mahdollisesta spermatogeneesin heikentymisriskistä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Enkorafenibilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Näköhäiriöitä on ilmoitettu joillakin enkorafenibihoitoa saaneilla potilailla kliinisisissä tutkimuksissa. Potilaita on kehoitettava

olemaan ajamatta tai käyttämättä koneita, jos heillä on näköhäiriöitä tai muita ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn vaikuttavia haittavaikutuksia (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Enkorafenibin (450 mg suun kautta kerran vuorokaudessa) ja binimetinibin (45 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa) yhdistelmän turvallisuutta arvioitiin 274 potilaalla, joilla oli BRAF V600 -mutaatiopositiivinen leikkaukseen soveltumaton tai etäpesäkkeinen melanooma (yhdistetty Combo 450 -populaatio). Hoitoa arvioitiin kahdessa vaiheen II tutkimuksessa (CMEK162X2110 ja CLGX818X2109) ja yhdessä vaiheen III tutkimuksessa (CMEK162B2301, osa 1). Kun suositusannosta (n = 274) käytettiin leikkaukseen soveltumattoman tai etäpesäkkeisen melanooman hoidossa, yleisimmät haittavaikutukset ($\geq 25\%$) enkorafenibin ja binimetinibin yhdistelmää saaneilla potilailla olivat väsymys, pahoinvointi, ripuli, oksentelu, verkkokalvon irtauma, vatsakipu, nivelkipu, veren CK-pitoisuuden suureneminen ja lihaskipu.

Enkorafenibin (300 mg suun kautta kerran vuorokaudessa) turvallisuutta käytettynä yhdessä binimetinibin kanssa (45 mg suun kautta kahdesti vuorokaudessa) arvioitiin 257 potilaalla, joilla oli BRAF V600 -mutaatiopositiivinen leikkaukseen soveltumaton tai etäpesäkkeinen melanooma (Combo 300 -populaatio). Hoitoa arvioitiin vaiheen III tutkimuksessa (CMEK162B2301, osa 2). Yleisimpiä ($\geq 25\%$) haittavaikutuksia potilailla, jotka saivat enkorafenibia 300 mg annettuna binimetinibin kanssa, olivat väsymys, pahoinvointi ja ripuli.

Enkorafenibimonoterapian (300 mg suun kautta kerran vuorokaudessa) turvallisuusprofiili perustuu 217 potilaaseen, joilla oli leikkaukseen soveltumaton tai etäpesäkkeinen BRAF V600 -mutaatiopositiivinen melanooma (yhdistetty enkorafenibi 300 -populaatio). Yleisimmät enkorafenibi 300 -hoidon yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset ($\geq 25\%$) olivat hyperkeratoosi, hiustenlähtö, käsi-jalkaoireyhtymä, väsymys, ihottuma, nivelkipu, ihon kuivuus, pahoinvointi, lihaskipu, päänsärky, oksentelu ja kutina.

Enkorafenibin (300 mg suun kautta kerran vuorokaudessa) ja setuksimabin (annosteltu sen valmisteyhteenvetoon mukaan) yhdistelmän turvallisuutta arvioitiin 216 potilaalla, joilla oli BRAF V600E -mutaatiopositiivinen etäpesäkkeinen kolorektaalisyöpä. Hoitoa arvioitiin vaiheen III tutkimuksessa (ARRAY-818-302). Yleisimmät haittavaikutukset ($> 25\%$), joita ilmoitettiin tällä populaatiolla, olivat: väsymys, pahoinvointi, ripuli, aknetyyppinen dermatiitti, vatsakipu, nivelkipu/tuki- ja liikuntaelinkipu, ruokahalun heikkeneminen, ihottuma ja oksentelu. Haittavaikutuksista johtunut tutkimuslääkkeen käytön keskeyttämisprosentti oli 1,9 % potilailla, jotka saivat enkorafenibin (300 mg) ja setuksimabin yhdistelmähoitoa.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset luetellaan alla MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen ja yleisyyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 5: Haittavaikutukset

Yleisyys	Enkorafenibimonoterapia 300 mg (n = 217)	Enkorafenibi 450 mg yhdessä binimetinibin kanssa (n = 274)	Enkorafenibi 300 mg yhdessä setuksimabin kanssa (n = 216)
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet			
Hyvin yleinen	Ihon papillooma* Melanosyyttiluomet		Melanosyyttiluomet

Yleinen	Ihon okasolusyöpä ^a Uusi primaarimelanooma*	Ihon okasolusyöpä ^a Tyvisolusyöpä* Ihon papillooma*	Ihon okasolusyöpä ^a Ihon papillooma* Uusi primaarimelanooma*
Melko harvinainen	Tyvisolusyöpä		Tyvisolusyöpä
Veri ja imukudos			
Hyvin yleinen		Anemia	
Immuunijärjestelmä			
Yleinen	Yliherkkyys ^b	Yliherkkyys ^b	Yliherkkyys ^b
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			
Hyvin yleinen	Ruokahalun heikkeneminen		Ruokahalun heikkeneminen
Tuntematon		Tuumorilyysi- oireyhtymä	
Psyykkiset häiriöt			
Hyvin yleinen	Unettomuus		Unettomuus
Hermosto			
Hyvin yleinen	Päänsärky* Perifeerinen neuropatia* Makuaistin häiriöt*	Perifeerinen neuropatia* Huimaus* Päänsärky*	Perifeerinen neuropatia* Päänsärky*
Yleinen	Kasvopareesi ^c	Makuaistin häiriöt*	Huimaus* Makuaistin häiriöt
Melko harvinainen		Kasvopareesi ^c	
Silmät			
Hyvin yleinen		Näköhäiriöt* Verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauma*	
Yleinen		Uveiitti*	
Melko harvinainen	Uveiitti*		
Sydän			
Yleinen	Supraventrikulaarinen takykardia ^d	Vasemman kammion toimintahäiriö ^h	Supraventrikulaarinen takykardia ^d
Verisuonisto			
Hyvin yleinen		Verenvuoto ⁱ Hypertensio*	Verenvuoto ⁱ
Yleinen		Tromboemboliset laskimotapahtumat ^l	
Ruoansulatuselimistö			
Hyvin yleinen	Pahoinvointi Oksentelu* Ummetus	Pahoinvointi Oksentelu* Ummetus Vatsakipu* Ripuli*	Pahoinvointi Oksentelu Ummetus Vatsakipu* Ripuli*
Yleinen		Koliitti ^k	
Melko harvinainen	Haimatulehdus*	Haimatulehdus*	Haimatulehdus*

Iho ja ihonalainen kudus			
Hyvin yleinen	Käsi-jalkaoireyhtymä Hyperkeratoosi* Ihottuma* Ihon kuivuus* Kutina* Hiustenlähtö* Punoitus ^c Ihon hyperpigmentaatio*	Hyperkeratoosi* Ihottuma* Ihon kuivuus* Kutina* Hiustenlähtö*	Aknetyyppinen dermatiitti* Ihottuma* Ihon kuivuus* Kutina*
Yleinen	Aknetyyppinen dermatiitti* Ihon kesiminen ^f Valoherkkyys*	Aknetyyppinen dermatiitti* Käsi-jalkaoireyhtymä Punoitus* Pannikuliitti* Valoherkkyys*	Ihon hyperpigmentaatio Käsi-jalkaoireyhtymä Hyperkeratoosi* Hiustenlähtö* Punoitus ^c
Melko harvinainen			Ihon kesiminen ^f
Luusto, lihakset ja sidekudos			
Hyvin yleinen	Nivelkipu* Lihaskipu ^g Ääreisosien kipu Selkäkipu	Nivelkipu* Lihashäiriöt/lihaskipu ^l Ääreisosien kipu Selkäkipu	Nivelkipu/tuki- ja liikuntaelinkipu* Myopatia/lihashäiriöt* Ääreisosien kipu Selkäkipu
Yleinen	Niveltulehdus*		
Melko harvinainen		Rabdomyolyysi	
Munuaiset ja virtsatiet			
Yleinen	Munuaisten vajaatoiminta*	Munuaisten vajaatoiminta*	Munuaisten vajaatoiminta*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			
Hyvin yleinen	Väsymys* Kuume*	Väsymys* Kuume* Ääreisosien turvotus ^m	Väsymys* Kuume*
Tutkimukset			
Hyvin yleinen	Gammaglutamyyli transferaasiarvon suureneminen*	Veren kreatiinikinaasiarvon suureneminen Gammaglutamyyli transferaasiarvon suureneminen* Transaminaasiarvojen suureneminen*	
Yleinen	Transaminaasiarvojen suureneminen* Veren kreatiniiniarvon suureneminen* Lipaasiarvon suureneminen	AFOS-arvon suureneminen Veren kreatiniiniarvon suureneminen* Amylaasiarvon suureneminen Lipaasiarvon suureneminen	Veren kreatiniiniarvon suureneminen* Transaminaasiarvojen suureneminen*
Melko harvinainen	Amylaasiarvon suureneminen		Amylaasiarvon suureneminen Lipaasiarvon suureneminen

*yhdistelmätermi, joka sisältää useamman kuin yhden termin

^a sisältää muun muassa keratoakantomman ja okasolusyövän

- ^b sisältää muun muassa angioedeeman, lääkeyliherkkyyden, yliherkkyyden, yliherkkyydsverisuonitulehduksen, nokkosihottuman ja anafylaktisen reaktion
- ^c sisältää kasvohermohäiriön, kasvohalvauksen ja kasvopareesin
- ^d sisältää muun muassa lisälyönnit ja sinustakykardian
- ^e sisältää punoituksen, yleistyneen punoituksen ja plantaarisen punoituksen
- ^f sisältää eksfoliatiivisen dermatiitin, ihon kesimisen ja eksfoliatiivisen ihottuman
- ^g sisältää lihaskivun, lihasten väsymisen, lihasspasmien ja lihasspasmit ja lihassheikkouden
- ^h sisältää vasemman kammion toimintahäiriön, ejektiofraktion pienenemisen, sydämen vajaatoiminnan ja ejektiofraktion poikkeavuuden
- ⁱ sisältää verenvuodon eri alueilla, mm. aivoverenvuodon
- ^j sisältää muun muassa keuhkoembolian, syvän laskimotukoksen, embolian, tromboflebiitin, pinnallisen tromboflebiitin ja tromboosin
- ^k sisältää koliitin, haavaisen koliitin, enterokoliitin ja proktiitin
- ^l sisältää lihaskivun, lihassheikkouden, lihasspasmit, lihasspasmien, myopatian ja myosiitin
- ^m sisältää muun muassa nesteretention, ääreisosien turvotuksen ja paikallisen turvotuksen

Kun enkorafenibia käytettiin annoksella 300 mg kerran vuorokaudessa yhdistelmänä binimetinibin kanssa (45 mg kahdesti vuorokaudessa) (Combo 300) tutkimuksen CMEK162B2301 osassa 2, seuraavien haittavaikutusten yleisyysluokka oli pienempi kuin yhdistetyssä Combo 450 - populaatiossa: anemia, perifeerinen neuropatia, verenvuoto, hypertensio, kutina (yleinen); sekä koliitti, amyalaasiarvon suureneminen ja lipaasiarvon suureneminen (melko harvinainen).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Ihon maligniteetit

Ihon okasolusyöpä

Melanooma

Yhdistetyssä Combo 450 -populaatiossa ihon okasolusyöpää, mukaan lukien keratoakantoomaa, todettiin 3,3 %:lla (9/274) potilaista. Ensimmäisen ihon okasolusyöpätapahtuman (kaikki asteet) alkamiseen kuluneen ajan mediaani oli 6,5 kk (1,0–22,8 kk).

Yhdistetyssä enkorafenibi 300 -populaatiossa ihon okasolusyöpää ilmoitettiin 7,4 %:lla (16/217) potilaista. Vaiheen III tutkimuksen (CMEK162B2301) potilailla, joilla esiintyi ihon okasolusyöpää, ensimmäisen okasolusyöpätapahtuman (kaikki asteet) alkamiseen kuluneen ajan mediaani oli 2,3 kk (0,3–12,0 kk).

Kolorektaalisyöpä

Enkorafenibin (300 mg) ja setuksimabin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla ihon okasolusyöpää, mukaan lukien keratoakantoomaa, todettiin 1,4 %:lla (3/216) potilaista. Ensimmäisen ihon okasolusyöpätapahtuman (kaikki asteet) alkamiseen kulunut aika oli 0,5, 0,6 ja 3,6 kuukautta näillä kolmella potilaalla.

Uusi primaarimelanooma

Melanooma

Yhdistetyssä enkorafenibi 300 -populaatiossa uusia primaarimelanoomatapahtumia esiintyi 4,1 %:lla (9/217) potilaista: asteen 1 tapahtumia ilmoitettiin 1,4 %:lla (3/217) potilaista, asteen 2 tapahtumia 2,1 %:lla (4/217) potilaista, asteen 3 tapahtumia 0,5 %:lla (1/217) potilaista ja asteen 4 tapahtumia 0,5 %:lla (1/217) potilaista.

Kolorektaalisyöpä

Enkorafenibin (300 mg) ja setuksimabin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla uusia primaarimelanoomatapahtumia esiintyi 1,9 %:lla (4/216) potilaista: asteen 2 tapahtumia ilmoitettiin 0,9 %:lla (2/216) potilaista ja asteen 3 tapahtumia 0,9 %:lla (2/216) potilaista.

Silmätapahtumat

Melanooma

Yhdistetyssä Combo 450 -populaatiossa uveiittia ilmoitettiin 4,4 %:lla (12/274) potilaista: asteen 1 uveiittia 0,4 %:lla (1/274), asteen 2 uveiittia 3,6 %:lla (10/274) ja asteen 3 uveiittia 0,4 %:lla (1/274). Näköhäiriöitä, näön hämärtyminen ja näöntarkkuuden heikentyminen mukaan lukien, esiintyi 21,5 %:lla (59/274) potilaista. Uveiitti ja näköhäiriöt olivat yleensä korjautuvia. Verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtaamaa esiintyi 29,6 %:lla (81/274) potilaista, joista useimmilla oli asteen 1–2 tapahtuma, ja 1,8 %:lla (5/274) oli asteen 3 tapahtuma.

Tutkimuksen CMEK162B2301 osan 2 Combo 300 -ryhmässä verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtaama havaittiin 12,5 %:lla (32/257) potilaista, ja 0,4 %:lla (1/257) oli asteen 4 tapahtuma.

Vasemman kammion toimintahäiriö

Vasemman kammion toimintahäiriötä on ilmoitettu enkorafenibin ja binimetinibin samanaikaisen käytön yhteydessä melanoomapotilailla (ks. binimetinibin valmisteyhteenvedon kohta 4.8).

Verenvuoto

Melanooma

Verenvuototapahtumia havaittiin 17,9 %:lla (49/274) yhdistetyn Combo 450 -populaation potilaista. Useimmat tapahtumat olivat astetta 1 tai 2 (14,6 %), ja 3,3 % oli astetta 3–4. Hoidon keskeyttäminen tai annoksen pienentäminen oli tarpeen vain parilla potilaalla (0,7 % eli 2/274). Verenvuototapahtumat johtivat hoidon lopettamiseen 1,1 %:lla (3/274) potilaista. Yleisimmät verenvuototapahtumat olivat hematuria 3,3 %:lla (9/274) potilaista, peräsuolen verenvuoto 2,9 %:lla (8/274) ja veriuloste 2,9 %:lla (8/274) potilaista. Yhdellä potilaalla esiintyi kuolemaan johtanut mahahaavan verenvuoto ja rinnakkaisena kuolinsyynä monielinvaurio. Aivoverenvuoto ilmoitettiin 1,5 %:lla (4/274) potilaista, ja se johti kuolemaan 3 potilaalla. Kaikki tapahtumat ilmenivät potilailla, joilla oli uusia tai eteneviä etäpesäkkeitä aivoissa.

Tutkimuksen CMEK162B2301 osan 2 Combo 300 -ryhmässä verenvuototapahtumia havaittiin 6,6 %:lla (17/257) potilaista, ja asteen 3–4 tapahtumia esiintyi 1,6 %:lla (4/257) potilaista.

Kolorektaalisyöpä

Verenvuototapahtumia havaittiin 21,3 %:lla (46/216) potilaista, jotka saivat enkorafenibin (300 mg) ja setuksimabin yhdistelmähoitoa: asteen 3 tapahtumia havaittiin 1,4 %:lla (3/216) potilaista ja yhden tapahtuman ilmoitettiin johtaneen kuolemaan. Hoidon keskeyttäminen tai annoksen pienentäminen oli tarpeen 1,9 %:lla (4/216) potilaista. Verenvuototapahtumat johtivat hoidon lopettamiseen yhdellä potilaalla (0,5 %). Yleisimmät verenvuototapahtumat olivat nenäverenvuoto 6,9 %:lla (15/216) potilaista, veriuloste 2,8 %:lla (6/216), peräsuolen verenvuoto 2,8 %:lla (6/216) potilaista ja hematuria 2,8 %:lla (6/216) potilaista.

Hypertensio

Hypertensiota on ilmoitettu enkorafenibin ja binimetinibin samanaikaisen käytön yhteydessä melanoomapotilailla (ks. binimetinibin valmisteyhteenvedon kohta 4.8).

Tromboemboliset laskimotapahtumat

Tromboembolisia laskimotapahtumia on ilmoitettu enkorafenibin ja binimetinibin samanaikaisen käytön yhteydessä melanoomapotilailla (ks. binimetinibin valmisteyhteenvedon kohta 4.8).

Haimatulehdus

Melanooma

Yhdistetyssä Combo 450 -populaatiossa ilmoitettiin haimaentsyymiarvojen suurenemista, joka oli pääasiassa oireetonta. Amylaasiarvojen suurenemista ilmoitettiin 3,3 %:lla (9/274) potilaista ja lipaasiarvojen suurenemista 5,1 %:lla (14/274) potilaista. Haimatulehdusta ilmoitettiin 0,7 %:lla

(2/274) potilaista. Kummallakin näistä potilaista kyseessä oli asteen 3 tapahtuma. Haimatulehdus johti hoidon keskeyttämiseen 0,4 %:lla (1/274) potilaista.

Kolorektaalisyöpä

Enkorafenibin (300 mg) ja setuksimabin yhdistelmähoitoa saaneessa populaatiossa asteen 3 haimatulehdusta, johon liittyi lipaasi- ja amylaasiarvojen suurenemista ja joka johti hoidon keskeyttämiseen, ilmoitettiin 1 potilaalla (0,5 %).

Ihoreaktiot

Ihottuma

Melanooma

Yhdistetyssä Combo 450 -populaatiossa ihottumaa esiintyi 19,7 %:lla (54/274) potilaista. Useimmat tapahtumat olivat lieviä; asteen 3 tai 4 tapahtumia ilmoitettiin 0,7 %:lla (2/274) potilaista. Ihottuma johti hoidon lopettamiseen 0,4 %:lla (1/274) potilaista ja hoidon keskeyttämiseen tai annoksen muuttamiseen 1,1 %:lla (3/274) potilaista.

Yhdistetyssä enkorafenibi 300 -populaatiossa ihottumaa ilmoitettiin 43,3 %:lla (94/217) potilaista. Useimmat tapahtumat olivat lieviä; asteen 3 ja 4 tapahtumia ilmoitettiin 4,6 %:lla (10/217) potilaista. Ihottuma johti hoidon lopettamiseen 0,5 %:lla (1/217) potilaista ja hoidon keskeyttämiseen tai annoksen muuttamiseen 7,4 %:lla (16/217) potilaista.

Kolorektaalisyöpä

Enkorafenibin (300 mg) ja setuksimabin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla ihottumaa esiintyi 30,6 %:lla (66/216) potilaista. Useimmat tapahtumat olivat lieviä, ja asteen 3 tapahtuma ilmoitettiin 0,5 %:lla (1/216) potilaista. Ihottuma johti hoidon keskeyttämiseen 0,5 %:lla (1/216) potilaista.

Käsi-jalkaoireyhtymä

Melanooma

Käsi-jalkaoireyhtymää ilmoitettiin 6,2 %:lla (17/274) yhdistetyn Combo 450 -populaation potilaista. Kaikki käsi-jalkaoireyhtymähaittavaikutukset olivat joko astetta 1 (3,3 %) tai astetta 2 (2,9 %). Hoito keskeytettiin tai annosta muutettiin 1,1 %:lla (3/274) potilaista.

Avaintutkimuksen osan 2 Combo 300 -ryhmässä käsi-jalkaoireyhtymää havaittiin 3,9 %:lla (10/257) potilaista, asteen 3 haittana 0,4 %:lla (1/257) potilaista.

Yhdistetyssä enkorafenibi 300 -populaatiossa käsi-jalkaoireyhtymää ilmoitettiin 51,6 %:lla (112/217) potilaista. Useimmat tapahtumat olivat lieviä tai keskivaikeita: asteen 1 tapahtumia oli 12,4 %:lla (27/217) potilaista, asteen 2 tapahtumia 26,7 %:lla (58/217) potilaista ja asteen 3 tapahtumia 12,4 %:lla (27/217) potilaista. Käsi-jalkaoireyhtymä johti hoidon lopettamiseen 4,1 %:lla (9/217) potilaista ja hoidon keskeyttämiseen tai annoksen muuttamiseen 23,0 %:lla (50/217) potilaista.

Kolorektaalisyöpä

Enkorafenibin (300 mg) ja setuksimabin yhdistelmähoitoa saaneessa populaatiossa käsi-jalkaoireyhtymää ilmoitettiin 5,1 %:lla (11/216) potilaista. Suurin osa käsi-jalkaoireyhtymähaittavaikutuksista oli astetta 1 (3,7 %:lla (8/216) potilaista). Asteen 2 tapahtumia ilmoitettiin 0,9 %:lla (2/216) potilaista ja asteen 3 tapahtumia 0,5 %:lla (1/216) potilaista. Hoidon keskeyttäminen, annoksen muuttaminen tai hoidon lopettaminen eivät olleet tarpeen.

Aknetyyppinen dermatiitti

Melanooma

Aknetyyppistä dermatiittia on ilmoitettu enkorafenibin ja binimetinibin samanaikaisen käytön yhteydessä (ks. binimetinibin valmisteyhteenvetäksen kohta 4.8).

Kolorektaalisyöpä

Enkorafenibin (300 mg) ja setuksimabin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla aknetyyppistä dermatiittia esiintyi 33,3 %:lla (72/216) potilaista, ja se oli pääasiassa astetta 1 (25,5 %:lla (55/216) potilaista) tai astetta 2 (6,9 %:lla (15/216) potilaista). Annoksen pienentämistä tai hoidon

keskeyttämistä ilmoitettiin 2,3 %:lla (5/216) potilaista. Hoidon lopettamisesta ei raportoitu. Aknetyypinen dermatiitti oli yleisesti ottaen korjautuvaa.

Valoherkkyys

Melanooma

Yhdistetyssä Combo 450 -populaatiossa valoherkkyyttä havaittiin 4,0 %:lla (11/274) potilaista. Useimmat tapahtumat olivat astetta 1–2, ja astetta 3 ilmoitettiin 0,4 %:lla (1/274) potilaista. Yksikään tapahtumista ei johtanut hoidon lopettamiseen. Hoidon keskeyttäminen tai annosmuutos ilmoitettiin 0,4 %:lla (1/274) potilaista.

Yhdistetyssä enkorafenibi 300 -populaatiossa valoherkkyyttä havaittiin 4,1 %:lla (9/217) potilaista. Kaikki tapahtumat olivat astetta 1–2. Yksikään tapahtuma ei vaatinut hoidon lopettamista, annoksen muuttamista eikä hoidon keskeyttämistä.

Kasvopareesi

Melanooma

Yhdistetyssä Combo 450 mg -populaatiossa kasvopareesia esiintyi 0,7 %:lla (2/274) potilaista, joista 0,4 %:lla (1/274) haitta oli astetta 3. Tapahtumat olivat korjautuvia, eikä yksikään tapahtumista johtanut hoidon lopettamiseen. Hoidon keskeyttäminen tai annosmuutos ilmoitettiin 0,4 %:lla (1/274) potilaista.

Yhdistetyssä enkorafenibi 300 -populaatiossa kasvopareesia havaittiin 7,4 %:lla (16/217) potilaista. Useimmat tapahtumat olivat lieviä tai keskivaikeita: 2,3 %:lla (5/217) potilaista astetta 1, 3,7 %:lla (8/217) astetta 2 ja 1,4 %:lla (3/217) astetta 3. Ensimmäisen kasvopareesitapahtumaan kuluneen ajan mediaani oli 0,3 kk (vaihteluväli 0,1–12,1 kk). Kasvopareesi oli yleensä korjautuva ja johti hoidon lopettamiseen 0,9 %:lla (2/217). Hoidon keskeyttäminen tai annosmuutos ilmoitettiin 3,7 %:lla (8/217) oireenmukaisen hoidon (mukaan lukien kortikosteroidien) anto 5,1 %:lla (11/217) potilaista.

CK-pitoisuuden suureneminen ja rabdomyolyyysi

CK-pitoisuuden suurenemista ja rabdomyolyyssia on esiintynyt enkorafenibin ja binimetinibin samanaikaisen käytön yhteydessä melanoomapotilailla (ks. binimetinibin valmisteyhteenvedon kohta 4.8).

Munuaisten vajaatoiminta

Melanooma

Yhdistetyssä Combo 450 -populaatiossa lievää, yleensä asteen 1 oireetonta veren kreatiniiniarvon suurenemista havaittiin 6,2 %:lla (17/274) Combo 450 mg -hoitoa saaneista potilaista. Asteen 3 tai 4 tapahtumien ilmaantuvuus oli 0,7 % (2/274). Munuaisten vajaatoimintatapahtumia (mukaan lukien akuutti munuaisvaurio ja munuaisten vajaatoiminta) ilmoitettiin 3,3 %:lla (9/274) enkorafenibin ja binimetinibin yhdistelmää saaneista potilaista. Asteen 3 tai 4 tapahtumia oli 2,2 %:lla (6/274) potilaista. Munuaisten vajaatoiminta yleensä korjautui, kun hoito keskeytettiin ja potilaalle annettiin nesteytystä ja tehtiin muita yleisiä tukitoimenpiteitä.

Kolorektaalisyöpä

Veren kreatiniiniarvon suurenemista raportoitiin 2,8 %:lla (6/216) potilaista, jotka saivat enkorafenibin (300 mg) ja setuksimabin yhdistelmähoitoa. Kaikki tapahtumat yhtä asteen 4 tapahtumaa lukuun ottamatta olivat lieviä. Munuaisten vajaatoimintatapahtumat olivat astetta 3 tai 4, ja ne raportoitiin akuuttina munuaisvauriona 1,9 %:lla (4/216) potilaista ja munuaisten vajaatoimintana 0,5 %:lla (1/216) potilaista.

Maksa-arvojen poikkeavuudet

Melanooma

Yhdistetyssä Combo 450 -populaatiossa ilmoitettujen maksa-arvojen poikkeavuuksien ilmaantuvuus on ilmoitettu seuraavassa:

- Transaminaasiarvojen suureneminen: 15,7 % (43/274) kokonaisuudessaan; aste 3–4: 5,5 % (15/274)
- GGT-arvon suureneminen: 14,6 % (40/274) kokonaisuudessaan; aste 3–4: 8,4 % (23/274)

Tutkimuksen CMEK162B230 osan 2 Combo 300 -ryhmässä maksa-arvojen poikkeavuuksien ilmaantuvuus oli:

- Transaminaasiarvojen suureneminen: 13,2 % (34/257) kokonaisuudessaan; aste 3–4: 5,4 % (14/257)
- GGT-arvon suureneminen: 14,0 % (36/257) kokonaisuudessaan; aste 3–4: 4,7 % (12/257)

Kolorektaalisyöpä

Transaminaasiarvojen suurenemisen ilmaantuvuus potilailla, jotka saivat enkorafenibin (300 mg) ja setuksimabin yhdistelmähoitoa, oli 8,8 % (19/216), asteen 3 tapahtumien ilmaantuvuuden ollessa 1,4 % (3/216).

Ruoansulatuselimistö

Melanooma

Yhdistetyssä Combo 450 -populaatiossa ripulia havaittiin 38 %:lla (104/274) potilaista ja asteen 3–4 ripulia 3,3 %:lla (9/274) potilaista. Ripuli johti hoidon lopettamiseen 0,4 %:lla potilaista ja hoidon keskeyttämiseen tai annoksen muuttamiseen 4,4 %:lla potilaista.

Ummetusta esiintyi 24,1 %:lla (66/274) potilaista, ja se oli astetta 1 tai 2. Vatsakipua ilmoitettiin 27,4 %:lla (75/274) potilaista ja asteen 3 vatsakipua 2,6 %:lla (7/274) potilaista. Pahoinvointia esiintyi 41,6 %:lla (114/274) potilaista ja asteen 3 tai 4 pahoinvointia 2,6 %:lla (7/274) potilaista. Oksentelua esiintyi 28,1 %:lla (77/274) potilaista, ja asteen 3 tai 4 oksentelua ilmoitettiin 2,2 %:lla (6/274) potilaista.

Tutkimuksen CMEK162B2301 osan 2 Combo 300 -ryhmässä pahoinvointia havaittiin 27,2 %:lla (70/257) potilaista, asteen 3 häirtana 1,6 %:lla (4/257) potilaista. Oksentelua esiintyi 15,2 %:lla (39/257) potilaista, asteen 3 häirtana 0,4 %:lla (1/257) potilaista. Ripulia esiintyi 28,4 %:lla (73/257) potilaista, asteen 3 häirtana 1,6 %:lla (4/257) potilaista.

Kolorektaalisyöpä

Enkorafenibin (300 mg) ja setuksimabin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla ripulia havaittiin 38,4 %:lla (83/216) potilaista ja asteen 3 ripulia 2,8 %:lla (6/216) potilaista. Ripuli johti hoidon lopettamiseen 0,5 %:lla (1/216) potilaista ja hoidon keskeyttämiseen tai annoksen muuttamiseen 3,7 %:lla (8/216) potilaista.

Vatsakipua ilmoitettiin 36,6 %:lla (79/216) potilaista ja asteen 3 vatsakipua 5,1 %:lla (11/216) potilaista. Pahoinvointia esiintyi 38,0 %:lla (82/216) potilaista ja asteen 3 pahoinvointia 0,5 %:lla (1/216) potilaista. Oksentelua esiintyi 27,3 %:lla (59/216) potilaista, ja asteen 3 oksentelua ilmoitettiin 1,4 %:lla (3/216) potilaista. Ummetusta esiintyi 18,1 %:lla (39/216) potilaista, ja se oli astetta 1 tai 2.

Ruoansulatuskanavan häiriöitä hoidettiin tyypillisesti tavanomaisella hoidolla.

Anemia

Melanooma

Yhdistetyssä Combo 450 -populaatiossa anemiaa ilmoitettiin 19,7 %:lla (54/274) potilaista; 4,7 %:lla (13/274) potilaista häirta oli astetta 3 tai 4. Kukaan potilaista ei lopettanut hoitoa anemian takia; 1,5 %:lla (4/274) hoito oli keskeytettävä tai annosta muutettava.

Tutkimuksen CMEK162B2301 osan 2 Combo 300 -ryhmässä anemiaa havaittiin 9,7 %:lla (25/257) potilaista, asteen 3–4 häirtana 2,7 %:lla (7/257) potilaista.

Päänsärky

Melanooma

Yhdistetyssä Combo 450 -populaatiossa päänsärkyä esiintyi 21,5 %:lla (59/274) potilaista, asteen 3 haittana 1,5 %:lla (4/274) potilaista.

Tutkimuksen CMEK162B2301 osan 2 Combo 300 -ryhmässä päänsärkyä ilmoitettiin 12,1 %:lla (31/257) potilaista, asteen 3 haittana 0,4 %:lla (1/257) potilaista.

Kolorektaalisyöpä

Enkorafenibin (300 mg) ja setuksimabin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla päänsärkyä esiintyi 20,4 %:lla (44/216) potilaista, ja se oli astetta 1 tai 2.

Väsymys

Melanooma

Yhdistetyssä Combo 450 -populaatiossa väsymystä esiintyi 43,8 %:lla (120/274) potilaista, asteen 3 haittana 2,9 %:lla (8/274) potilaista.

Tutkimuksen CMEK162B2301 osan 2 Combo 300 -ryhmässä väsymystä havaittiin 33,5 %:lla (86/257) potilaista, asteen 3–4 haittana 1,6 %:lla (4/257) potilaista.

Kolorektaalisyöpä

Enkorafenibin (300 mg) ja setuksimabin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla väsymystä ilmoitettiin 56,9 %:lla (123/216) potilaista mukaan lukien asteen 3 väsymys 7,9 %:lla (17/216) potilaista.

Eritisryhmät

Iäkkäät

Melanooma

Combo 450 -hoitoa saaneista potilaista (n = 274) 194 potilasta (70,8 %) oli < 65-vuotiaita, 65 potilasta (23,7 %) oli 65–74-vuotiaita ja 15 potilasta (5,5 %) oli > 75-vuotiaita. Turvallisuus ja teho eivät kokonaisuutena ajatellen olleet erilaisia iäkkäiden (≥ 65 v) ja nuorempien potilaiden välillä. ≥ 65-vuotiailla potilailla ei esiintynyt haittavaikutuksia useammin kuin nuoremmilla potilailla.

Kolorektaalisyöpä

Enkorafenibin (300 mg) ja setuksimabin yhdistelmähoitoa saaneista potilaista (n = 216) 134 potilasta (62 %) oli < 65-vuotiaita, 62 potilasta (28,7 %) oli 65–74-vuotiaita ja 20 potilasta (9,3 %) oli ≥ 75-vuotiaita. Yleisimmät haittavaikutukset, joiden ilmoitettu ilmaantuvuus oli suurempi ≥ 65-vuotiailla kuin < 65-vuotiailla, olivat oksentelu, raajakipu ja huimaus.

Sekä melanoomaa että kolorektaalisyöpää sairastavissa populaatioissa eroavaisuuksia haittavaikutusten ilmaantuvuudessa ≥ 75-vuotiailla potilailla verrattuna < 75-vuotiaisiin potilaisiin ei voitu arvioida, koska ikäryhmään ≥ 75 vuotta kuuluvien hoitoa saavien potilaiden lukumäärä oli hyvin vähäinen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Enkorafenibiannoksilla 600–800 mg kerran vuorokaudessa munuaisten vajaatoimintaa (asteen 3 hyperkreatinemia) todettiin 3 potilaalla 14:stä. Suurin enkorafenibiannos johtui annosteluvirheestä: yksi potilas otti enkorafenibia 600 mg kahdesti vuorokaudessa yhden vuorokauden ajan (kokonaisannos 1 200 mg). Potilaan ilmoittamat haittavaikutukset olivat asteen 1 tapahtumia: pahoinvointi, oksentelu ja näön hämärtyminen. Kaikki tapahtumat korjautuivat myöhemmin.

Hoito

Yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa.

Enkorafenibi sitoutuu kohtalaisesti plasman proteiineihin, joten hemodialyysistä ei todennäköisesti ole hyötyä enkorafenibiylannostuksen hoidossa. Enkorafenibille ei tunneta vastalääkettä.

Yliannostustapauksissa enkorafenibihoito on keskeytettävä ja munuaistoimintaa ja haittavaikutuksia on seurattava. Oireenmukaista hoitoa ja elintoimintoja tukevaa hoitoa on annettava tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut syöpälääkkeet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EC03

Vaikutusmekanismi

Enkorafenibi on vahva, erittäin selektiivinen, ATP:n kanssa kilpaileva pienimolekyylinen RAF-kinaasin estäjä. Enkorafenibin puolet maksimiestotehosta tuottava pitoisuus (IC₅₀) BRAF V600E -entsyymien suhteen oli 0,35 nM, BRAF-entsyymien suhteen 0,47 nM ja CRAF-entsyymien suhteen 0,30 nM. Enkorafenibin dissosiaation puoliintumisaika oli > 30 tuntia, mikä pidensi pERK-eston kestoa. Enkorafenibi lamaa RAF/MEK/ERK-reittiä kasvainsoluissa, jotka ilmentävät useita BRAF-kinaasin mutaatiomuotoja (V600E, V600D ja V600K). Enkorafenibi estää spesifisesti BRAF V600E/V600D/V600K -mutaatiopositiivisten melanoomasolujen ja BRAF V600E -mutaatiopositiivisten kolorektaalisyöpäsolujen kasvua *in vitro* ja *in vivo*. Enkorafenibi ei estä RAF/MEK/ERK-signaalointia villin tyypin BRAF-geeniä ilmentävissä soluissa.

Käyttö yhdessä binimetinibin kanssa

Sekä enkorafenibi että binimetinibi (MEK-estäjä, ks. binimetinibin valmisteyhteenvedon kohta 5.1) estävät MAPK-reittiä, mikä tehostaa vaikutusta kasvaimen.

Enkorafenibin ja binimetinibin yhdistelmä ehkäisi myös hoitoresistenssiä

BRAF V600E -mutaatiopositiivisissa ihmisen melanoomaksenografeissa *in vivo*.

Käyttö yhdessä setuksimabin kanssa

EGFR:n uudelleenaktivaatio ja BRAF-reitin kautta tapahtuvan signaaloinnin ohittaminen on tunnistettu yhdeksi BRAF-mutaatiopositiivisen kolorektaalisyöpävän pääasialliseksi resistenssimekanismitoksi RAF-estäjiä vastaan. BRAF-estäjän, esim. enkorafenibin, ja epidermaalisen kasvutekijän reseptoriin (EGFR) kohdistuvien lääkeaineiden, esim. setuksimabin, yhdistelmän on osoitettu parantavan antitumorista tehokkuutta non-kliinisissä malleissa.

Kliininen teho ja turvallisuus

BRAF V600 -mutaatiopositiivinen leikkaukseen soveltumaton tai etäpesäkkeinen melanooma

Enkorafenibin ja binimetinibin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kaksiosaisessa vaiheen III satunnaistetussa (1:1:1), aktiivikontrolloidussa, avoimessa monikeskustutkimuksessa (tutkimus CMEK162B2301) potilailla, joilla oli leikkaukseen soveltumaton tai etäpesäkkeinen BRAF V600E- tai BRAF V600K -mutaatiopositiivinen melanooma (tutkittu BRAF-määrityksellä).

Potilailla oli histologisesti vahvistettu ihon tai tuntemattoman alueen primaarimelanooma, mutta tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli uvean tai limakalvon melanooma. Potilaille oli sallittu aiempi liittänohoito ja yksi aiempi immunoterapialinja leikkaukseen soveltumattomaan paikallisesti levinneeseen tai etäpesäkkeiseen tautiin. Aiempi BRAF:n / MEK:n estäjähoito ei ollut sallittu.

Tutkimus CMEK162B2301, osa 1

Osassa 1 tutkimukseen osallistuvat potilaat satunnaistettiin saamaan 450 mg enkorafenibia vuorokaudessa suun kautta sekä 45 mg binimetinibiä kahdesti vuorokaudessa suun kautta (Combo 450, n = 192), 300 mg enkorafenibia vuorokaudessa suun kautta (Enco 300, n = 194) tai 960 mg vemurafenibia kahdesti vuorokaudessa suun kautta (Vem, n = 191). Hoitoa jatkettiin, kunnes tauti eteni tai ilmeni sietämätöntä toksisuutta. Satunnaistaminen stratifioitiin AJCC-luokan (American Joint Committee on Cancer; IIB, IIC, IVM1a tai IVM1b vs. IVM1c) ja ECOG-toimintakykyluokan (Eastern Cooperative Oncology Group; 0 vs. 1) mukaan sekä leikkaukseen soveltumattoman tai etäpesäkkeisen taudin aiemman immunoterapian (kyllä vs. ei) mukaan.

Ensisijainen tehon tulosmuuttuja oli Combo 450 -ryhmän etenemisvapaa elinaika (PFS) vemurafenibiin verrattuna. Tämän arvioi sokkoutetusti riippumaton arviointitoimikunta (blinded independent review committee, BIRC). Tutkijoiden arvioima etenemisvapaa elinaika oli supporttiivinen analyysi. Ylimääräinen toissijainen päätetapahtuma oli Combo 450 -ryhmän etenemisvapaa elinaika Enco 300 -ryhmään verrattuna. Muita Combo 450 -hoidon ja joko vemurafenibin tai Enco 300 -hoidon toissijaisia tehon vertailumuuttujia olivat kokonaiselinaika (OS), objektiivinen kokonaisvaste (ORR), vasteen kesto (DoR) ja taudin hallintaprosentti (DCR) riippumattoman arviointitoimikunnan (BIRC) ja tutkijan arvioimina.

Potilaiden mediaani-ikä oli 56 vuotta (vaihteluväli 20–89), 58 % oli miehiä, 90 % oli valkoihoisia ja 72 %:lla potilaista ECOG-toimintakykyluokka oli lähtötilanteessa 0. Valtaosalla oli etäpesäkkeinen tauti (95 %) ja tautiluokka oli IVM1c (64 %); 27 %:lla potilaista oli lähtötilanteessa kohonnut seerumin laktaattidehydrogenaasipitoisuus (LDH) ja 45 %:lla potilaista oli lähtötilanteessa kasvaimia vähintään 3 elimessä ja 3,5 %:lla etäpesäkkeitä aivoissa. 27 potilasta (5 %) oli saanut aiemmin immuunivasteen säätelijämolekyylien estäjää eli checkpoint-estäjää (anti-PD1/PDL1 tai ipilimumabi) (8 potilasta Combo 450 -ryhmässä [4 %]; 7 potilasta vemurafenibiryhmässä [4 %]; 12 potilasta Enco 300 -ryhmässä [6 %]), mukaan lukien 22 potilasta etäpesäkkeisen taudin hoitoon (6 potilasta Combo 450 -ryhmässä; 5 potilasta vemurafenibiryhmässä; 11 potilasta Enco 300 -ryhmässä), ja 5 potilasta liittänohoitona (2 potilasta Combo 450 -ryhmässä; 2 potilasta vemurafenibiryhmässä; 1 potilas Enco 300 -ryhmässä).

Altistuksen keston mediaani oli 11,7 kk Combo 450 -hoitoa saaneilla potilailla, 7,1 kk Enco 300 -hoitoa saaneilla ja 6,2 kk vemurafenibia saaneilla. Suhteellisen annosintensiteetin mediaani oli Combo 450 -ryhmässä 100 % enkorafenibille ja 99,6 % binimetinibille. Enco 300 -hoidon suhteellisen annosintensiteetin mediaani oli 86,2 % ja vemurafenibin 94,5 %.

CMEK162B2301-tutkimuksen osassa 1 etenemisvapaa elinaika (PFS) parani tilastollisesti merkitsevästi Combo 450 -hoitoa saaneilla potilailla vemurafenibia saaneisiin verrattuna. Taulukossa 6 ja kuvassa 1 on yhteenveto etenemisvapaasta elinajasta ja muista tehotuloksista. Tulokset perustuvat sokkoutetun riippumattoman radiologitoimikunnan tekemään tietojen keskitettyyn arviointiin.

Tutkijan arvioon perustuvat tehotulokset vastasivat riippumattoman, keskitetyn arvioinnin tuloksia. Stratifioimattomien alaryhmäanalyysien piste-estimaatit, mukaan lukien lähtötilanteen LDH-arvo, ECOG-toimintakykyluokka ja AJCC-luokka, suosivat Combo 450 -hoitoa.

Taulukko 6: Tutkimus CMEK162B2301, osa 1: Etenemisvapaa elinaika ja vahvistetut kokonaisvastetulokset (riippumaton keskitetty arviointi)

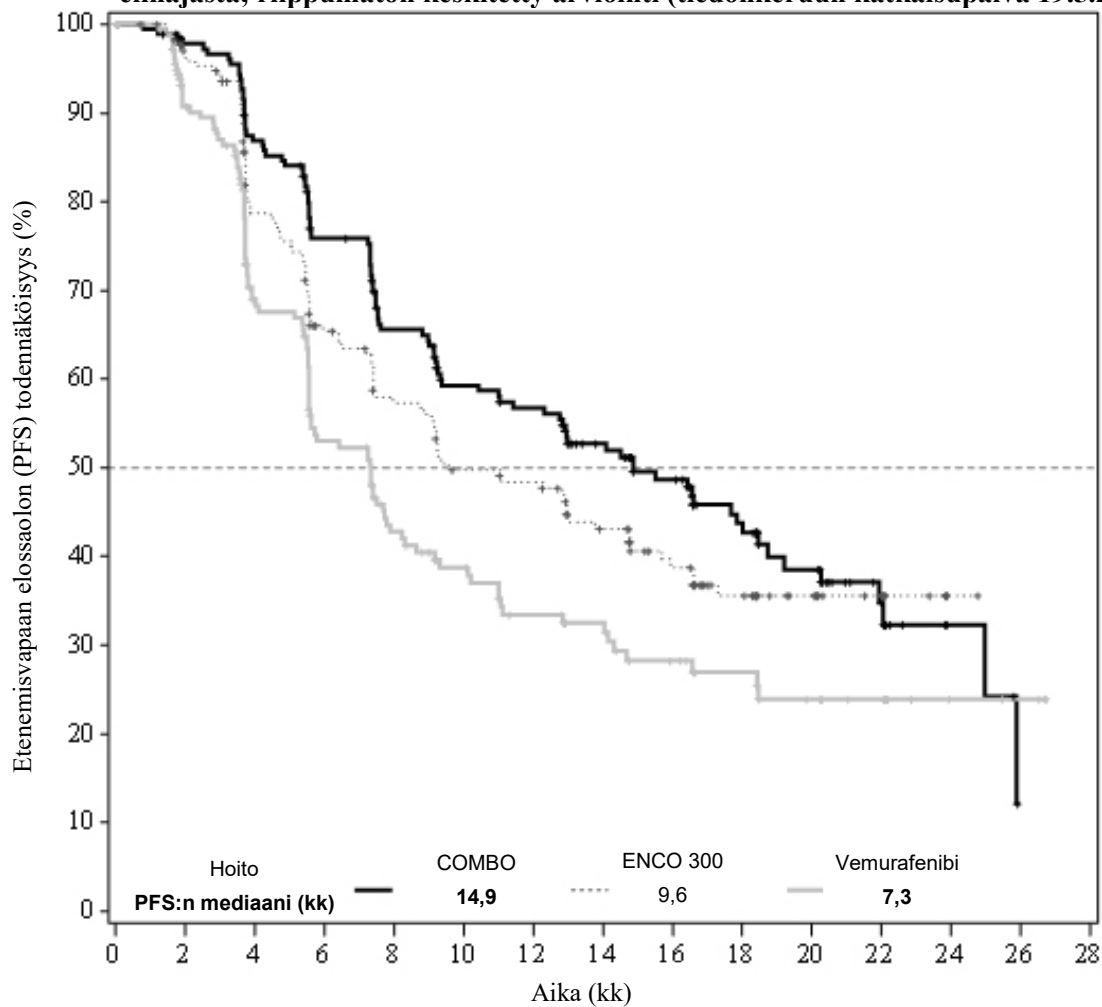
	Enkorafenibi + binimetinibi N = 192 (Combo 450)	Enkorafenibi N = 194 (Enco 300)	Vemurafenibi N = 191 (Vem)
Tiedonkeruun katkaisupäivä: 19.5.2016			
Etenemisvapaa elinaika (PFS) (ensisijainen analyysi)			
Tapahtumia (etenevä tauti [PD]) (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Mediaani, kk (95 % lv)	14,9 (11,0; 18,5)	9,6 (7,5; 14,8)	7,3 (5,6; 8,2)
HR ^a (95 % lv) (vs. Vem) p-arvo (stratifioitu log-rank-testi) ^b	0,54 (0,41; 0,71) < 0,001		
HR ^a (95 % lv) (vs. Vem) Nimellinen p-arvo		0,68 (0,52, 0,90) 0,007	
HR ^a (95 % lv) (vs. Enco 300) p-arvo (stratifioitu log-rank-testi) ^b	0,75 (0,56; 1,00) 0,051		
Vahvistetut kokonaisvasteet			
Kokonaisvaste, n (%)	121 (63,0)	98 (50,5)	77 (40,3)
(95 % lv)	(55,8; 69,9)	(43,3; 57,8)	(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 (%)	177 (92,2)	163 (84,0)	156 (81,7)
(95 % lv)	(87,4; 95,6)	(78,1; 88,9)	(75,4; 86,9)
Vasteen kesto			
Mediaani, kk (95 % lv)	16,6 (12,2; 20,4)	14,9 (11,1; Ei arv.)	12,3 (6,9; 16,9)
Päivitetty analyysi, tiedonkeruun katkaisupäivä: 7.11.2017			
PFS			
Tapahtumia (etenevä tauti) (%)	113 (58,9)	112 (57,7)	118 (61,8)
Mediaani, kk (95 % lv)	14,9 (11,0; 20,2)	9,6 (7,4; 14,8)	7,3 (5,6; 7,9)
HR ^a (95 % lv) (vs. Vem) Nimellinen p-arvo	0,51 (0,39; 0,67) < 0,001		
HR ^a (95 % lv) (vs. Vem) Nimellinen p-arvo		0,68 (0,52; 0,88) 0,0038	
HR ^a (95 % lv) (vs. Enco 300) Nimellinen p-arvo	0,77 (0,59; 1,00) 0,0498		

lv = luottamusväli; CR = täydellinen vaste; DCR = taudin hallintaprosentti (CR + PR + SD + Non-CR/Non-PD; Non-CR/Non-PD koskee vain potilaita, joilla ei ollut kohdemuutosta ja joilla ei saavutettu täydellistä vastetta tai joilla ei ollut etenevää tautia); HR = riskisuhde; Ei arv. = ei arvioitavissa; PFS = etenemisvapaa elinaika; PR = osittainen vaste; SD = stabiili tauti; Vem = vemurafenibi.

^a Riskisuhde perustuu stratifioituun Coxin suhteellisen riskin malliin.

^b Log-rank-testin p-arvo (2-tahoinen)

Kuva 1 Tutkimus CMEK162B2301, osa 1: Kaplan–Meier-kaavio etenemisvapaasta elinajasta; riippumaton keskitetty arviointi (tiedonkeruun katkaisupäivä 19.5.2016)



Riskille alttiina

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

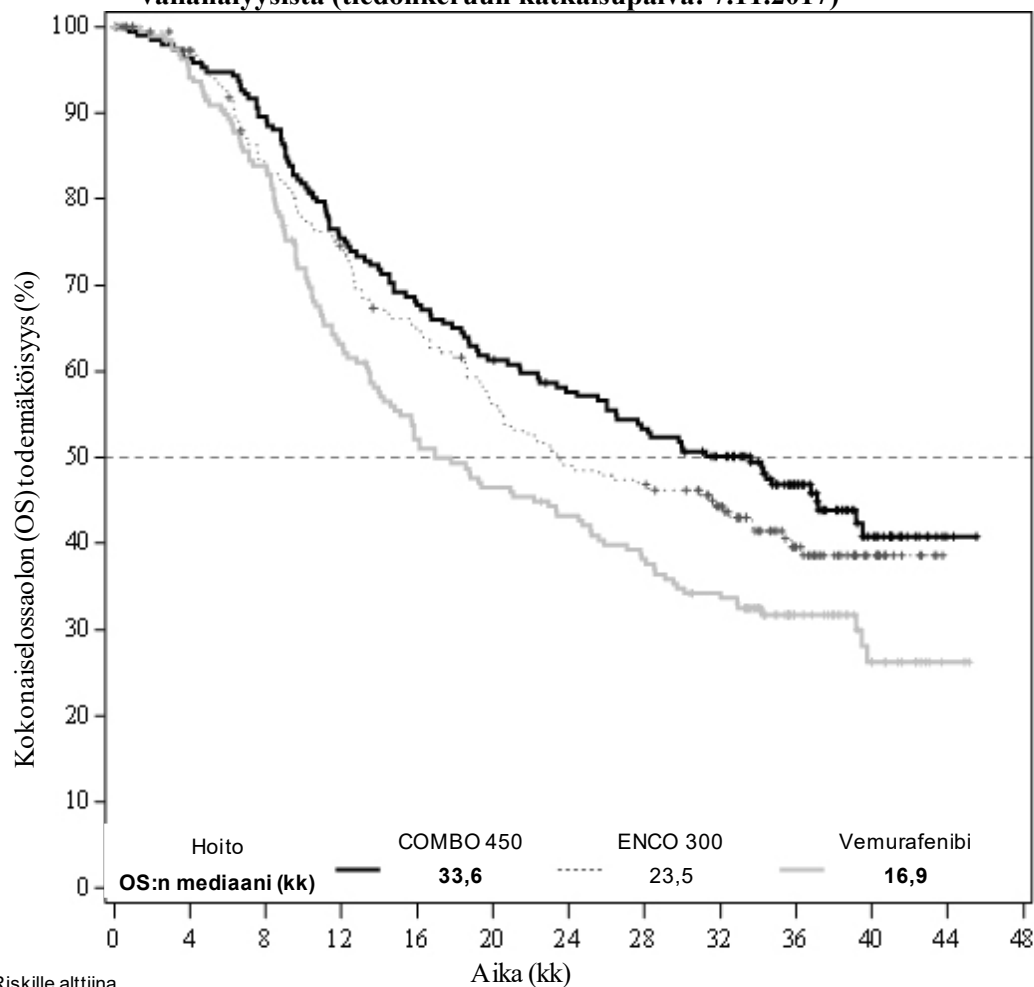
Tutkimuksen CMEK162B2301 osan 1 kokonaiselinajan (OS) välianalyysi (tiedonkeruun katkaisupäivä 7.11.2017) osoitti, että kokonaiselin aika parani tilastollisesti merkitsevästi Combo 450 -ryhmässä vemurafenibiryhmään verrattuna (ks. taulukko 7 ja kuva 2).

Samankaltainen määrä potilaita kustakin hoitoryhmästä sai myöhemmin checkpoint-estäjähoitoa, pääasiassa pembrolitsumabia, nivolumabia ja ipilimumabia (34,4 % Combo 450 -ryhmästä, 36,1 % enkorafenibiryhmästä, 39,8 % vemurafenibiryhmästä).

Taulukko 7: Tutkimus CMEK162B2301, osa 1: Kokonaiselinajan välianalyysin tulokset (tiedonkeruun katkaisupäivä: 7.11.2017)

	Enkorafenibi + binimetinibi N = 192 (Combo 450)	Enkorafenibi N = 194 (Enco 300)	Vemurafenibi N = 191 (Vem)
Kokonaiselossaolo (OS)			
Tapahtumia (%)	105 (54,7)	106 (54,6)	127 (66,5)
Mediaani, kk (95 % lv)	33,6 (24,4, 39,2)	23,5 (19,6, 33,6)	16,9 (14,0, 24,5)
Elossaolo 12 kk kohdalla (95 % lv)	75,5 % (68,8, 81,0)	74,6 % (67,6, 80,3)	63,1 % (55,7, 69,6)
Elossaolo 24 kk kohdalla (95 % lv)	57,6 % (50,3, 64,3)	49,1 % (41,5, 56,2)	43,2 % (35,9, 50,2)
HR (95 % lv) (vs. Vem) p-arvo (stratifioitu log-rank- testi)	0,61 (0,47, 0,79) < 0,0001		
HR (95 % lv) (vs. Enco 300) p-arvo (stratifioitu log-rank- testi)	0,81 (0,61, 1,06) 0,061		

Kuva 2 Tutkimus CMEK162B2301, osa 1: Kaplan–Meier-kaavio kokonaiselinajan välianalyysistä (tiedonkeruun katkaisupäivä: 7.11.2017)



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

Elämänlaatu (QoL) (tiedonkeruun katkaisupäivä: 19.5.2016)

Terveysteen liittyvää elämänlaatua, toimintakykyä, melanoomaoireita ja hoitoon liittyviä haittavaikutuksia koskevia potilaiden raportoimia tulosmuuttujia arvioitiin FACT-M-kyselylomakkeella (Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma), EORTC QLQ-C30 -kyselylomakkeella (European Organization for Research and Treatment of Cancer’s core quality of life questionnaire) ja EQ-5D-5L-kyselylomakkeella (EuroQoL-5 Dimension-5 Level). FACT-M- ja EORTC QLQ-C30-lomakkeilla arvioitu selvä 10 %:n heikentyminen viivästyi merkitsevästi Combo 450 -hoitoa saaneilla potilailla suhteessa muihin hoitoihin. FACT-M-pisteiden selvään 10 %:n heikentymiseen kuluvan ajan mediaania ei saavutettu Combo 450 -ryhmässä, ja vemurafenibiryhmässä mediaani oli 22,1 kk (95 % lv: 15,2, ei arvioitavissa). Eron riskisuhde (HR) oli 0,46 (95 % lv: 0,29; 0,72). EORTC QLQ-C30 -pisteiden selvään 10 %:n heikentymiseen kuluvan ajan analyysistä saadut tulokset olivat samaa luokkaa. Combo 450 -hoitoa saaneiden potilaiden ilmoitusten perusteella EQ-5D-5L-indeksi-arvon keskimuutos ei muuttunut tai kohentui hieman lähtötilanteesta kaikilla käynneillä, kun sen sijaan vemurafenibia tai enkorafenibia saaneet potilaat puolestaan ilmoittivat vähentymisestä kaikilla käynneillä (tilastollisesti merkitsevät erot). Ajan myötä tapahtuvan pistemäärän muutoksen arviointi tuotti saman trendin EORTC QLQ-C30 -lomakkeella arvioituna ja kaikilla käynneillä FACT-M-lomakkeella arvioituna.

Tutkimus CMEK162B2301, osa 2

Tutkimuksen CMEK162B2301 osassa 2 oli tarkoitus arvioida binimetinibin merkitystä enkorafenibin ja binimetinibin yhdistelmän käytössä.

Etenemisvapaata elinaikaa (PFS) enkorafenibin (300 mg/vrk suun kautta) ja binimetinibin (45 mg kahdesti vuorokaudessa suun kautta) yhdistelmää käyttävillä (Combo 300, n = 258) verrattiin Enco 300 -ryhmän PFS-tuloksiin (n = 280, mukaan lukien 194 potilasta osasta 1 ja 86 potilasta osasta 2). Tutkittavien otto osaan 2 alkoi, kun kaikki osan 1 potilaat oli satunnaistettu.

Alustavat osan 2 tiedot (tiedonkeruun katkaisupäivä 9.11.2016) osoittivat binimetinibin merkityksen: pidentyneet PFS-mediaaniestimaatit olivat Combo 300 -ryhmässä 12,9 kk (95 % lv: 10,1, 14,0) ja Enco 300 -ryhmässä (osat 1 ja 2) 9,2 kk (95 % lv: 7,4, 11,0), kun kyseessä oli sokkoutetun riippumattoman arviointitoimikunnan toteuttama riippumaton keskitetty arviointi. Tutkijan arvioinnissa tulokset olivat samankaltaisia.

Sokkoutetun riippumattoman arviointitoimikunnan vahvistama objektiivinen kokonaisvaste (ORR) oli 65,9 % (95 % lv: 59,8, 71,7) Combo 300 -ryhmässä ja 50,4 % (95 % lv: 44,3, 56,4)

Enco 300 -ryhmässä (osat 1 ja 2). Sokkoutetun riippumattoman arviointitoimikunnan vahvistama vasteen keston (DoR) mediaani oli 12,7 kk (95 % lv: 9,3, 15,1) Combo 300 -ryhmässä ja 12,9 kk (95 % lv: 8,9, 15,5) Enco 300 -ryhmässä. Hoidon keston mediaani oli pidempi Combo 300 -ryhmässä (52,1 viikkoa) kuin Enco 300 -ryhmässä (31,5 viikkoa).

Sydämen elektrofysiologia

Yhdistettyjen tutkimusten turvallisuusanalyysin perusteella ensimmäistä kertaa ilmaantuneen QTcF-ajan pitenemisen (> 500 ms) ilmaantuvuus oli enkorafenibi 450 mg + binimetinibi -ryhmässä 0,7 % (2/268) ja enkorafenibia ainoana lääkkeenä käyttäneessä ryhmässä 2,5 % (5/203). QTcF-ajan pitenemistä > 60 ms:lla verrattuna hoitoa edeltäviin arvoihin havaittiin 4,9 %:lla (13/268) potilaista enkorafenibin ja binimetinibin yhdistelmää käyttäneessä ryhmässä ja 3,4 %:lla (7/204) pelkkää enkorafenibia käyttäneessä ryhmässä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

BRAF V600E -mutaatiopositiivinen etäpesäkkeinen kolorektaalisyöpä – Tutkimus ARRAY-818-302

Enkorafenibin ja setuksimabin yhdistelmää arvioitiin satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa, avoimessa monikeskustutkimuksessa (ARRAY 818-302 BEACON CRC). Tutkimukseen soveltuvilla potilailla oli oltava BRAF V600E -mutaatiopositiivinen etäpesäkkeinen kolorektaalisyöpä, joka oli edennyt aikaisemmasta yhdestä tai kahdesta hoitokerrasta huolimatta. Mukaan otetut potilaat soveltuivat kasvaimensa RAS-tilanteen perusteella saamaan setuksimabia paikallisen valmisteyhteenvedon mukaisesti. Aiempi RAF-, MEK- tai EGFR-estäjien käyttö ei ollut sallittu. Satunnaistaminen stratifioitiin ECOG-toimintakykyluokan (Eastern Cooperative Oncology Group) mukaan sekä aiemman irinotekaenin ja setuksimabin käytön mukaan.

665 potilasta satunnaistettiin (1:1:1) saamaan joko 300 mg enkorafenibia vuorokaudessa suun kautta yhdessä setuksimabin kanssa, jota annosteltiin sen hyväksytyyn valmisteyhteenvedon mukaan (n = 200) tai 300 mg enkorafenibia vuorokaudessa suun kautta ja 45 mg binimetinibiä kahdesti vuorokaudessa suun kautta sekä setuksimabia, jota annosteltiin sen hyväksytyyn valmisteyhteenvedon mukaan (n = 224) tai kontrollia (irinotekaania ja setuksimabia tai irinotekaania, 5-fluorourasiilia ja foliinihappoa sisältävää valmistetta (FOLFIRI) ja setuksimabia, n = 221). Hoitoa jatkettiin, kunnes tauti eteni tai ilmeni sietämätöntä toksisuutta.

Tehon tulosmuuttujia olivat kokonaiselinaika (OS) ja kokonaisvaste (ORR) sokkoutetusti riippumattoman arviointitoimikunnan (blinded independent review committee, BIRC) tekemän arvioinnin mukaan, jossa vertailtiin enkorafenibin (300 mg) ja setuksimabin yhdistelmähoitoa ja kontrollia toisiinsa. Taulukossa 8 on yhteenvedo muista tehomuuttujista.

Potilaiden mediaani-ikä oli 61 vuotta (vaihteluväli 26–91), 47 % oli miehiä ja 83 % oli valkoihaisia. 51 %:lla potilaista ECOG-toimintakykyluokka oli lähtötilanteessa 0, ja 51 % oli saanut aiemmin irinotekaania ja 46,8 %:lla potilaista oli lähtötilanteessa kasvaimia vähintään 3 elimessä. Altistuksen keston mediaani oli 3,2 kk enkorafenibin (300 mg) ja setuksimabin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla ja 1,4 kk joko irinotekaenin ja setuksimabin yhdistelmää tai FOLFIRI-valmisteen ja setuksimabin yhdistelmää saaneilla potilailla (kontrolliryhmä). Enkorafenibin (300 mg) ja setuksimabin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla suhteellisen annosintensiteetin mediaani oli 98 % enkorafenibille ja 93,5 % setuksimabille. Kontrolliryhmässä suhteellisen annosintensiteetin mediaani oli 85,4 % setuksimabille ja 75,7 % irinotekaanille sekä foliinihappoa ja 5-fluorourasiilia saaneessa

potilasryhmässä suhteellisen annosintensiteetin mediaani oli 75,2 % foliinihapolle ja 75 % 5-fluorourasiilille.

Enkorafenibin (300 mg) ja setuksimabin yhdistelmähoito paransi tilastollisesti merkitsevästi kokonaiselinaikaa (OS), kokonaisvastetta (ORR) ja etenemisvapaata elinaikaa (PFS) kontrolliin verrattuna. Taulukossa 8 sekä kuvissa 3 ja 4 on yhteenveto tehotuloksista.

Tutkijan arvioon perustuvat tehotulokset vastasivat riippumattoman, keskitetyn arvioinnin tuloksia.

Taulukko 8: Tutkimus ARRAY-818-302: Tehotulokset

	Enkorafenibi + setuksimabi	Irinotekaani + setuksimabi tai FOLFIRI + setuksimabi (kontrolli)
Tiedonkeruun katkaisupäivä: 11.2.2019 (ensisijainen analyysi)		
Kokonaiselinaika (OS)		
Potilaita ^a	220	221
Tapahtumia (%)	93 (42,3)	114 (51,6)
Mediaani, kk (95 % lv)	8,4 (7,5-11,0)	5,4 (4,8; 6,6)
HR (95 % lv) ^{b,c} (vs. kontrolli) p-arvo ^{b,c}	0,60 (0,41-0,88) 0,0002	
Seurannan keston mediaani, kk (95 % lv)	7,6 (6,4; 9,20)	7,2 (6,1; 8,1)
Kokonaisvaste (ORR) (BIRC:n arvioimana)		
Potilaita ^c	113	107
ORR, n (%) (95 % lv) ^f	23 (20,4) (13,4; 29,0)	2 (1,9) (0,2; 6,6)
p-arvo ^{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 % lv) ^f	84 (74,3) (65,3; 82,1)	33 (30,8) (22,3; 40,5)
Etenemisvapaa elinaika (PFS) (BIRC:n arvioimana)		
Potilaita ^a	220	221
Tapahtumia (%)	133 (60,5)	128 (57,9)
PFS:n mediaani, kk (95 % lv)	4,2 (3,7; 5,4)	1,5 (1,5; 1,7)
HR (95 % lv) ^{b,c} p-arvo ^{b,d}	0,40 (0,30; 0,55) < 0,0001	
Päivitetty analyysi, tiedonkeruun katkaisupäivä: 15.8.2019		
Kokonaiselinaika (OS)		
Potilaita ^a	220	221
Tapahtumia (%)	128 (58,2)	157 (71,0)
Mediaani, kk (95 % lv)	9,3 (8,0; 11,3)	5,9 (5,1; 7,1)

HR (95 % lv) ^b (vs. kontrolli) p-arvo ^{b,d,h}	0,61 (0,48; 0,77) < 0,0001	
Jatkoseurannan keston mediaani, kk (95 % lv)	12,3 (11,1; 14,1)	12,9 (10,9; 14,6)
Kokonaisvaste (ORR) (BIRC:n arvioimana)		
Potilaita ^a	220	221
ORR, n (%) (95 % lv) ^f	43 (19,5) (14,5; 25,4)	4 (1,8) (0,5; 4,6)
p-arvo ^{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 % lv) ^f	167 (75,9) (69,7; 81,4)	69 (31,2) (25,2; 37,8)
Etenemisvapaa elinaika (PFS) (BIRC:n arvioimana)		
Potilaita ^a	220	221
Tapahtumia (%)	167 (75,9)	147 (66,5)
PFS:n mediaani, kk (95 % lv)	4,3 (4,1; 5,5)	1,5 (1,5; 1,9)
HR (95 % lv) ^b p-arvo ^{b,d,h}	0,44 (0,35; 0,55) < 0,0001	

lv = luottamusväli; CR = täydellinen vaste; HR = riskisuhde; ORR = kokonaisvaste, OS = kokonaiselinaika, PR = osittainen vaste; SD = stabiili tauti; DCR = taudin hallintaprosentti (CR + PR + SD + Non-CR/Non-PD); Non-CR/Non-PD koskee vain potilaita, joilla ei ollut mitattavissa olevaa sairautta ja joilla ei saavutettu täydellistä vastetta tai joilla ei ollut etenevää tautia)

^a Satunnaistettu faasin 3 tutkimus, täydellinen analyysisarja

^b Satunnaistamisessa stratifioitu ECOG-toimintakykyluokan, setuksimabin lähteen ja aikaisemman irinotekaenin käytön mukaan

^c Luottamusväli laskettiin toistuvasti käyttäen Lan-DeMets-O'Brien-Fleming-raja-arvoja ja välianalyysin ajankohtana havaittua informaatiofraktiota

^d I-tahoinen

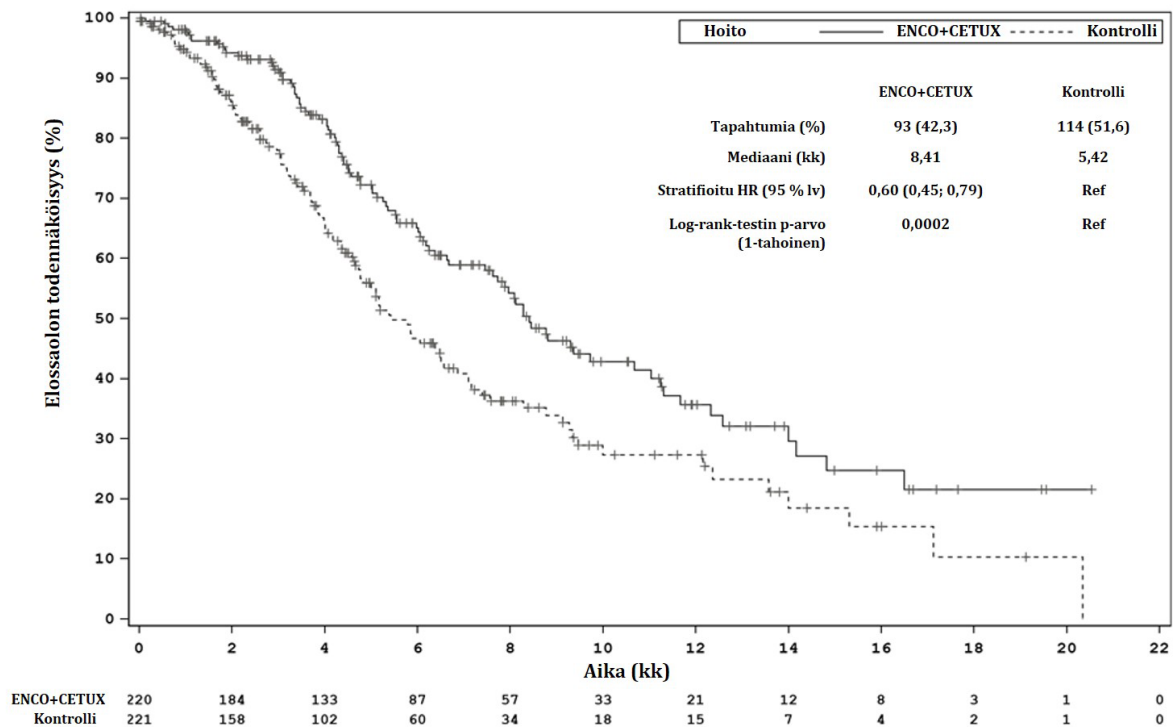
^e Ensimmäisten 331 satunnaistetun potilaan joukossa

^f Clopper-Pearsonin menetelmä

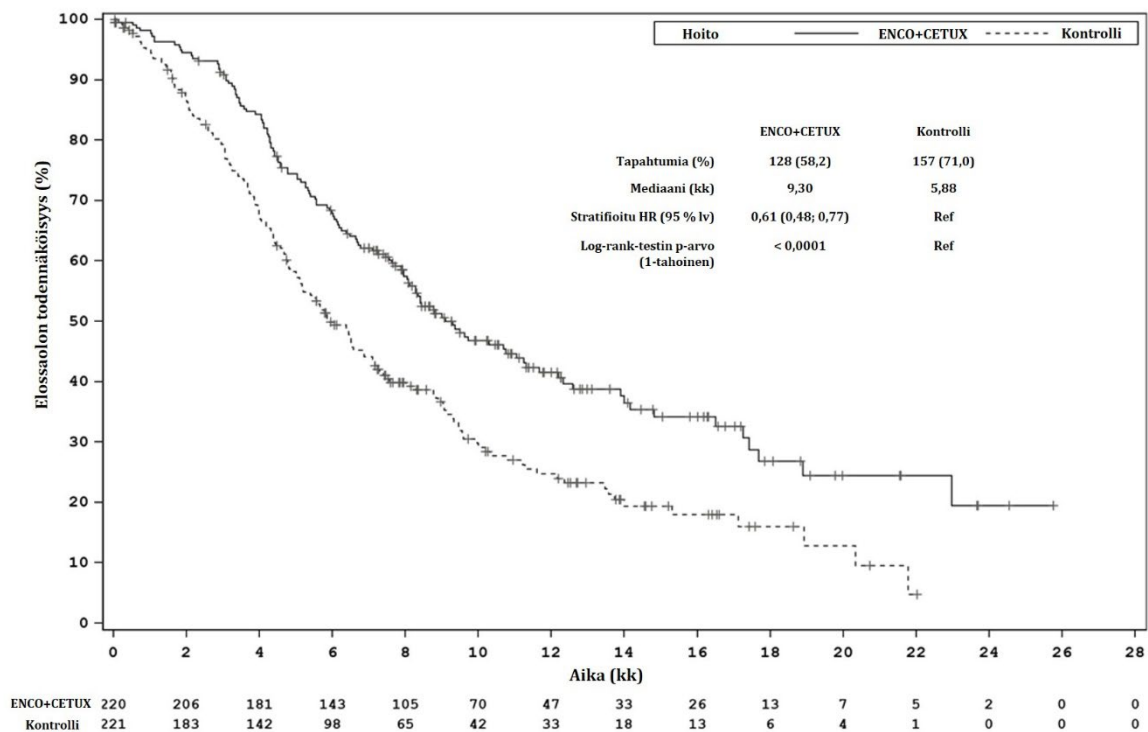
^g Cochran Mantel-Haenszelin testi

^h Nimellinen p-arvo

Kuva 3 Tutkimus ARRAY-818-302: Kaplan–Meier-kaavio kokonaiselinajan analyysistä (tiedonkeruun katkaisupäivä: 11.2.2019)



Kuva 4 Tutkimus ARRAY-818-302: Kaplan–Meier-kaavio kokonaiselinajan analyysistä (tiedonkeruun katkaisupäivä: 15.8.2019)



Sydämen elektrofysiologia

Kolorektaalisyövän indikaatioissa toteutetun faasin 3 (ARRAY-818-302) turvallisuustutkimusten turvallisuusanalyysin perusteella ensimmäistä kertaa ilmaantuneen QTcF-ajan pitenemisen (> 500 ms) ilmaantuvuus oli 3,2 % (7/216) enkorafenibi + setuksimabi -ryhmässä. Lisäksi QTcF-ajan pitenemistä

> 60 ms:lla verrattuna hoitoa edeltäviin arvoihin havaittiin 8,8 %:lla (19/216) potilaista enkorafenibi + setuksimabi -ryhmässä (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset enkorafenibin käytöstä melanooman hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset enkorafenibin käytöstä kolorektaalisyövän hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Enkorafenibin farmakokinetiikkaa tutkittiin terveillä tutkittavilla ja potilailla, joilla oli kiinteä kasvain, mukaan lukien pitkälle edennyt ja leikkaukseen soveltumaton tai etäpesäkkeinen, BRAF V600E- tai BRAF V600K -mutaatiopositiivinen ihomelanooma, sekä aikuisilla potilailla, joilla oli etäpesäkkeinen BRAF V600E -mutaatiopositiivinen kolorektaalisyöpä. Enkorafenibin farmakokinetiikan on osoitettu olevan suunnilleen lineaarisesti riippuvainen annoksesta kerta-annoksen ja toistuvien annosten jälkeen. Toistuvan kerran vuorokaudessa tapahtuneen annon jälkeen vakaa tila saavutettiin 15 vuorokauden kuluessa. Kumulaatiokerroin oli noin 0,5, mikä todennäköisesti johtuu CYP3A4:n autoinduktiosta. AUC-vaihtelu (CV%) tutkittavien välillä oli 12,3–68,9 %.

Imeytyminen

Suun kautta otettu enkorafenibi imeytyy nopeasti, ja sen T_{max} -ajan mediaani on 1,5–2 tuntia. Suun kautta annetun 100 mg [^{14}C]-enkorafenibikerta-annoksen jälkeen vähintään 86 % enkorafenibiannoksesta imeytyi terveillä tutkittavilla. Kun 100 mg kerta-annos enkorafenibia annettiin yhdessä runsasrasvaisen, runsaskalorisen aterian kanssa, C_{max} -arvo pieneni 36 %, mutta AUC-arvo pysyi muuttumattomana. Terveillä tutkittavilla toteutetussa yhteisvaikutustutkimuksessa todettiin, että mahan pH:ta muuttava aine (rabepratsoli) ei muuta altistusta enkorafenibilille.

Jakautuminen

Enkorafenibi sitoutuu kohtalaisesti (86,1-prosenttisesti) ihmisen plasman proteiineihin *in vitro*. Suun kautta annetun 100 mg [^{14}C]-enkorafenibikerta-annoksen jälkeen veren ja plasman lääkepitoisuuksien suhteen keskiarvo (SD) on 0,58 (0,02) ja näennäisen jakautumistilavuuden (V_z/F) keskiarvo (CV %) 226 l (32,7 %) terveillä tutkittavilla.

Biotransformaatio

Suun kautta annetun 100 mg [^{14}C]-enkorafenibikerta-annoksen jälkeen metabolian todettiin olevan enkorafenibin tärkein eliminaatioreitti (noin 88 % erittyneestä radioaktiivisesta annoksesta) terveillä tutkittavilla. Enkorafenibin pääasiallinen biotransformaatioreaktio oli N-dealkylaatio. Muita merkittäviä metaboliareittejä olivat hydroksylaatio, karbamaattihydrolyysi, epäsuora glukuronidaatio ja glukosikonjugaattimuodostus.

Eliminaatio

Suun kautta annetun 100 mg [^{14}C]-enkorafenibikerta-annoksen jälkeen terveillä tutkittavilla radioaktiivisuutta poistui yhtä lailla sekä ulosteeseen että virtsaan (keskiarvo 47,2 %). Virtsaan radioaktiivisuudesta erittyi enkorafenibina 1,8 %. Enkorafenibin näennäisen puhdistuman (CL/F) keskiarvo (CV %) oli 27,9 l/h (9,15 %). Enkorafenibin terminaalisen puoliintumisajan ($T_{1/2}$) mediaani (vaihteluväli) oli 6,32 h (3,74–8,09 h).

Lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset

Enkorafenibin ja setuksimabin välillä ei ole todettu olevan lääkkeiden yhteisvaikutusta.

CYP-entsyymien vaikutus enkorafenibiin

Enkorafenibi metaboloituu CYP3A4-, CYP2C19- ja CYP2D6-välitteisesti. CYP3A4:n ennustettiin olevan pääasiallinen entsyymi, joka vaikuttaa enkorafenibin oksidatiiviseen kokonaispuhdistumaan ihmisen maksan mikrosomeissa *in vitro* (~83,3 %), ja seuraavaksi merkittävimmät ovat CYP2C19 (~16,0 %) ja CYP2D6 (0,71 %).

Vahvan CYP3A4:n induktorin samanaikaisen annon vaikutusta enkorafenibialtistukseen ei ole selvitetty spesifisissä tutkimuksissa. Kun melanoomapotilaille annettiin toistuvaisannoksina enkorafenibia (450 mg kerran vuorokaudessa) ja binimetinibiä (45 mg kahdesti vuorokaudessa) sekä modafiniilia, joka on keskivahva CYP3A4:n induktori, enkorafenibin vakaan tilan AUC-arvo pieneni 24 % ja C_{\max} -arvo 20 % verrattuna pelkän enkorafenibin antoon.

Enkorafenibin vaikutus CYP:n substraatteihin

In vitro -kokeet viittaavat siihen, että enkorafenibi on suhteellisen vahva reversiibeli UGT1A1:n, CYP2B6:n, CYP2C9:n ja CYP3A4/5:n estäjä sekä aikariippuvainen CYP3A4:n estäjä. Enkorafenibi indusoi CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C9- ja CYP3A4-toimintaa ihmisen primaarimaksasoluissa. Kun melanoomapotilaille annettiin toistuvaisannoksina enkorafenibia (450 mg kerran vuorokaudessa) ja binimetinibiä (45 mg kahdesti vuorokaudessa) sekä kerta-annoksena useita CYP-selektiivisiä koetinsubstraatteja sisältävä seos, midatsolaamin (2 mg; CYP3A4:n substraatti) AUC-arvo pieneni 82 % ja C_{\max} -arvo 74 %. Omepratsolin (20 mg; CYP2C19:n substraatti) AUC-arvo pieneni 17 % ja C_{\max} -arvo säilyi samana. Kofeiinin (50 mg; CYP1A2:n substraatti) AUC-arvo suureni 27 % ja C_{\max} -arvo 13 %. Losartaanin metaboliitin (E3174:n) pitoisuuden suhde losartaanipitoisuuteen virtsassa pieneni 28 % (losartaani on CYP2C9:n substraatti); dekstrometorfaanin metaboliitin (dekstrotorfaanin) pitoisuuden suhde dekstrometorfaanipitoisuuteen virtsassa ei muuttunut (dekstrotorfaani on CYP2D6:n substraatti). Nämä tulokset viittavat voimakkaaseen CYP3A4:n induktioon ja lievään CYP1A2:n estoon sekä siihen, ettei enkorafenibilla ole vaikutusta CYP2C19:n substraattien farmakokinetiikkaan. Virtsan pitoisuuksia koskevien tietojen pohjalta ei voida tehdä lopullisia johtopäätöksiä CYP2C9:n ja CYP2D6:n eston voimakkuudesta. Hitaita CYP2D6-metaboloijia koskevia tietoja ei ole saatavilla.

Kerta-annos enkorafenibia (450 mg) ja binimetinibiä (45 mg) pienensi bupropionin (75 mg; CYP2B6:n substraatti) AUC-arvoa ja C_{\max} -arvoa ≤ 25 %. Kun enkorafenibia (450 mg kerran vuorokaudessa) ja binimetinibiä (45 mg kahdesti vuorokaudessa) annettiin toistuvaisannoksina, bupropionin AUC-arvo ja C_{\max} -arvo pienenevät ≤ 26 % ja sen aktiivisen metaboliitin hydroksibupropionin AUC-arvo suureni 49 %, mikä viittaa lievään induktioon.

Kun enkorafenibin kanssa annetaan suolessa metaboloituvia UGT1A1:n substraatteja, odotettavissa on lieviä tai kohtalaisia yhteisvaikutuksia. Binimetinibi on UGT1A1:n substraatti, mutta se ei metaboloitu suolessa, joten samanaikaisessa käytössä enkorafenibin kanssa ei ole odotettavissa yhteisvaikutuksia. Binimetinibin ja enkorafenibin yhdistelmän käytön yhteydessä ei ole myöskään kliinisesti havaittu altistuseroja.

Kuljettajaproteiinien vaikutus enkorafenibiin

Enkorafenibin on todettu olevan P-glykoproteiini (P-gp) -kuljettajaproteiinien substraatti. On epätodennäköistä, että P-gp:n esto johtaisi enkorafenibipitoisuuksien kliinisesti merkittävään suurenemiseen, sillä enkorafenibin läpäisevyys on luontaisesti suuri. Useiden soluunottokuljettajaproteiiniryhmien (OCT1, OATP1B1, OATP1B3 ja OATPB1) osallisuutta on tutkittu *in vitro* käyttämällä asiaankuuluvia kuljettajaproteiinien estäjiä. Tiedot viittaavat siihen, että maksan soluunottokuljettajaproteiinit eivät liity enkorafenibin jakautumiseen ihmisen primaarimaksasoluihin.

Enkorafenibin vaikutus kuljettajaproteiineihin

Enkorafenibin (450 mg kerran vuorokaudessa) ja binimetinibin (45 mg kahdesti vuorokaudessa) toistuva anto yhdessä rosuvastatiinin (OATP1B1:n, OATP1B3:n ja BCRP:n substraatti) kerta-annoksen kanssa suurensi rosuvastatiinin C_{\max} -arvoa 2,7-kertaisesti ja AUC-arvoa 1,6-kertaisesti, mikä on osoitus OATP1B1-, OATP1B3- ja/tai BCRP-kuljettajaproteiinien vähäisestä estovaikutuksesta.

Enkorafenibi estää maksan kuljettajaproteiini OCT1:n toimintaa *in vitro*, mutta on epätodennäköistä, että se olisi kliinisesti tehokas estäjä. *In vitro* -tutkimusten perusteella enkorafenibi saattaa estää munuaisten kuljettajaproteiinien OCT2, OAT1 ja OAT3 toimintaa kliinisinä pitoisuuksina. Enkorafenibi saattaa myös estää P-gp:tä suolistossa odotettavissa olevilla kliinisillä pitoisuuksilla.

Erityisryhmät

Ikä

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella iän todettiin olevan merkitsevä kovariaatti enkorafenibin jakautumistilavuuden suhteen, mutta vaihtelu oli suurta. Kun otetaan huomioon, että muutokset olivat pieniä ja vaihtelu suurta, muutokset eivät todennäköisesti ole kliinisesti merkittäviä. Täten iäkkäiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

Sukupuoli

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella sukupuolen ei todettu olevan merkitsevä mallikovariaatti puhdistuman eikä jakautumistilavuuden suhteen. Täten suuria sukupuoleen liittyviä enkorafenibialtistuksen muutoksia ei ole odotettavissa.

Paino

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella painon todettiin olevan merkittävä mallikovariaatti puhdistuman ja jakautumistilavuuden suhteen. Mallissa puhdistumamuutokset olivat kuitenkin vähäisiä ja ennakoitavissa olevan jakautumistilavuuden vaihtelu suurta, joten painolla ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävää vaikutusta enkorafenibialtistukseen.

Etninen tausta

Enkorafenibin farmakokinetiikassa ei ole kliinisesti merkittäviä eroja aasialaisten ja ei-aasialaisten välillä. Tietoja ei ole riittävästi, jotta mahdollisia enkorafenibialtistuksen eroja muissa etnisissä väestöryhmissä voitaisiin arvioida.

Maksan vajaatoiminta

Spesifisen kliinisen tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että enkorafenibin kokonaisaltistus on 25 % suurempi lievässä maksan vajaatoiminnassa (Child-Pugh-luokka A) kuin normaalissa maksatoiminnassa. Tämä tarkoittaa 55 % suurempaa altistusta sitoutumattomalle enkorafenibille. Enkorafenibin farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu kliinisesti potilailla, joilla on keskivaikea (Child-Pugh-luokka B) tai vaikea (Child-Pugh-luokka C) maksan vajaatoiminta. Enkorafenibi metaboloituu ja eliminoiduu ensisijaisesti maksassa, ja fysiologiaan perustuvan farmakokineettisen mallinnuksen perusteella altistus saattaa olla suurempi potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, kuin potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, ei voida antaa annostussuosituksia (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Enkorafenibi eliminoiduu munuaisten kautta erittäin vähäisessä määrin. Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta enkorafenibin farmakokinetiikkaan ei ole arvioitu tätä tarkoitusta varten tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa.

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei havaittu selkeää trendiä enkorafenibin näennäisessä puhdistumassa (CL/F) potilailla, joilla oli lievä (eGFR 60–90 ml/min/1,73 m²) tai keskivaikea (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) munuaisten vajaatoiminta, verrattuna tutkittaviin, joiden munuaistoiminta oli normaali (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²). Potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, ennustettiin pientä CL/F-arvon pienenemistä (≤ 5 %), joka ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävä. Enkorafenibin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla toteutetuissa 4 viikon ja 13 viikon pituisissa toksisuustutkimuksissa havaittiin kliinisiä löydöksiä, kuten ruumiin, lisäkiestven ja eturauhasen painon pienenemistä, sekä mikroskooppisia

löydöksiä kiveksissä, lisäkiveksissä, mahassa ja ihossa. Löydösten havaittiin osin korjautuvan 4 viikon toipumisvaiheen jälkeen. Lisäksi rotilla toteutetussa 13 viikkoa kestäneessä toksisuustutkimuksessa havaittiin annoksilla ≥ 100 mg/kg/vrk korjautuvia kliinisiä patologisia muutoksia. NOAEL-arvoa (annostasoa, jolla ei havaittu haittavaikutuksia) ei voitu määrittää 4 viikon tutkimuksessa. 13 viikon tutkimuksessa määritelty NOAEL-arvo oli yli 10-kertainen ihmisen terapeuttiseen altistukseen verrattuna.

Apinoilla toteutetuissa 4 viikon ja 13 viikon pituisissa toksisuustutkimuksissa havaittiin yksittäisiä/satunnaisia oksentelu- ja ripulitapauksia sekä silmämuutoksia terapeuttisten altistusten ollessa hieman ihmiselle tarkoitettuja suurempia. Silmämuutokset olivat osittain korjautuvia. Näitä olivat ulomman sauvasolu- ja tappisolukerroksen erkaneminen tai irtauma verkkokalvon pigmenttiepiteelistä makulan keskellä olevalla fovea-alueella. Tämä havainto vastaa ihmisillä kuvattua sentraalista seroosimaista korioretinopatiaa tai sentraalista seroosia retinopatiaa.

Enkorafenibi ei osoittautunut genotoksiseksi.

Enkorafenibin vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Kun enkorafenibia annettiin rotille 6 mg/kg/vrk (annostus yli 5-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen terapeuttisella annoksella) 13 viikon pituisessa toksikologiatutkimuksessa, todettiin kivesten ja lisäkivesten painon pienenemistä sekä siementiehyiden degeneraatiota ja oligospermiaa. 13 viikon pituisessa tutkimuksessa todettiin osittaista korjautuvuutta suurimmalla annostuksella (60 mg/kg/vrk).

Rotilla tehty alkion- ja sikiönkehitystutkimus viittasi siihen, että enkorafenibi aiheuttaa sikiötoksisuutta, kuten sikiöiden painon pienenemistä ja luuston kehityksen viivästyistä. Kaniineilla tehty alkion- ja sikiönkehitystutkimus viittasi siihen, että enkorafenibi aiheuttaa sikiötoksisuutta, kuten sikiöiden painon pienenemistä ja luuston kehityksen ohimeneviä muutoksia. Joillain sikiöillä todettiin aortankaaren dilataatiota.

Enkorafenibi oli valotoksinen NRU-testissä (3T3 Neutral Red Uptake Test) *in vitro*. Enkorafenibi ei aiheuttanut herkistymistä herkistystestissä hiirillä *in vivo*. Nämä tiedot yhdessä viittaavat siihen, että enkorafenibin terapeuttisiin annoksiin liittyy potilailla valotoksisuuden riski ja erittäin pieni herkistymisriski.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Kopovidoni (E1208)
Poloksameeri 188
Mikrokiteinen selluloosa (E460i)
Meripihkahappo (E363)
Krospovidoni (E1202)
Vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)
Magnesiumstearaatti (E470b)

Kapselin kuori

Liivate (E441)
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Musta rautaoksidi (E172)

Painomuste

Shellakka (E904)
Musta rautaoksidi (E172)
Propyleeniglykoli (E1520)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Braftovi 50 mg kapseli, kova

Yksi pakkaus sisältää joko 28 x 1 tai 112 x 1 kovaa kapselia yksittäispakatussa polyamidi/alumiini/PVC/alumiini/PET/paperi-läpipainopakkauksessa.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Braftovi 75 mg kapseli, kova

Yksi pakkaus sisältää joko 42 x 1 tai 168 x 1 kovaa kapselia yksittäispakatussa polyamidi/alumiini/PVC/alumiini/PET/paperi-läpipainopakkauksessa.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Braftovi 50 mg kapseli, kova

EU/1/18/1314/001 28 x 1 kapseli, kova
EU/1/18/1314/003 112 x 1 kapseli, kova

Braftovi 75 mg kapseli, kova

EU/1/18/1314/002 42 x 1 kapseli, kova
EU/1/18/1314/004 168 x 1 kapseli, kova

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. syyskuuta 2018
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23. kesäkuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA
VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT
EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA
EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA
TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Braftovi 50 mg kapseli, kova
enkorafenibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 50 mg enkorafenibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 x 1 kovaa kapselia
112 x 1 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1314/001 28 x 1 kapseli, kova
EU/1/18/1314/003 112 x 1 kapseli, kova

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

braftovi 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Braftovi 50 mg kapseli
enkorafenibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Pierre Fabre Médicament

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Braftovi 75 mg kapseli, kova
enkorafenibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 75 mg enkorafenibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

42 x 1 kovaa kapselia
168 x 1 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1314/002 42 x 1 kovaa kapselia
EU/1/18/1314/004 168 x 1 kovaa kapselia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

braftovi 75 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Braftovi 75 mg kapseli
enkorafenibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Pierre Fabre Médicament

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Braftovi 50 mg kapseli, kova

Braftovi 75 mg kapseli, kova

enkorafenibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Braftovi on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Braftovi-valmistetta
3. Miten Braftovi-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Braftovi-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Braftovi on ja mihin sitä käytetään

Braftovi on syöpälääke, joka sisältää vaikuttavana aineena enkorafenibia. BRAF-geenin muutokset (mutaatiot) voivat tuottaa proteiineja, joka aiheuttavat syövän kasvua. Braftovi vaikuttaa proteiineihin, joiden muodostumista muuttanut BRAF-geeni ohjaa.

Braftovi-valmistetta käytetään yhdessä toisen, binimetinibiä sisältävän lääkkeen kanssa aikuisille potilaille melanoomaksi kutsutun ihosyöpätyypin hoitoon, kun

- BRAF-nimistä proteiinia tuottavassa geenissä on tietynlainen muutos (mutaatio) ja
- melanooma on levinnyt muualle elimistöön tai sitä ei voida poistaa leikkauksella.

Kun Braftovi-valmistetta käytetään yhdistelmänä binimetinibin kanssa (binimetinibi vaikuttaa toiseen proteiiniin, joka edistää syöpäsolujen kasvua), syövän kasvu hidastuu tai pysähtyy.

Braftovi-valmistetta käytetään myös yhdessä toisen lääkkeen, setuksimabin, kanssa aikuisille potilaille paksu- ja peräsuolisyöpätyypin hoitoon, kun

- BRAF-nimistä proteiinia tuottavassa geenissä on tietynlainen muutos (mutaatio) ja
- paksu- ja peräsuolisyöpä on levinnyt muualle elimistöön potilailla, jotka ovat aikaisemmin saaneet jotakin toista syöpälääkettä.

Kun Braftovi-valmistetta käytetään yhdistelmänä setuksimabin kanssa (setuksimabi sitoutuu epidermaalisen kasvutekijän reseptoriin (EGFR), joka on tiettyjen syöpäsolujen pinnalla esiintyvä proteiini), syövän kasvu hidastuu tai pysähtyy.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Braftovi-valmistetta

Ennen hoidon aloittamista lääkäri varmistaa BRAF-mutaation.

Braftovi-valmistetta käytetään yhdessä binimetinibin kanssa melanooman hoitoon, joten lue sekä binimetinibin pakkausseloste, että tämä pakkausseloste huolellisesti.

Braftovi-valmistetta käytetään yhdessä setuksimabin kanssa paksu- ja peräsuolisyövän hoitoon, joten lue sekä setuksimabin pakkausseloste, että tämä pakkausseloste huolellisesti.

Älä ota Braftovi-valmistetta

- jos olet allerginen enkorafenibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Braftovi-valmistetta kaikista sairauksistasi, etenkin, jos sinulla on jokin seuraavista:

- sydänvaivat, mukaan lukien sydämen sähköisen toiminnan muutos (QT-ajan piteneminen)
- verenvuotohäiriöt tai jos käytät lääkkeitä, jotka voivat aiheuttaa verenvuotoa
- silmävaivat
- maksa- tai munuaisvaivat

Kerro lääkärille, jos sinulla on ollut jokin muu syöpätyyppi kuin melanooma tai paksu- ja peräsuolisyöpä, sillä Braftovi voi pahentaa tiettyjä muita syöpätyyppejä.

Kerro välittömästi lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos sinulla esiintyy jokin seuraavista tämän lääkkeen käytön aikana:

- **Sydänvaivat:** Braftovi-valmisteen käyttö yhdessä binimetinibin kanssa voi heikentää sydämen toimintaa, muuttaa sydämen sähköistä toimintaa eli pidentää QT-aikaa tai pahentaa aiemmin alkaneita sydänvaivoja. Ennen näiden lääkkeiden käyttöä ja käytön aikana lääkäri varmistaa, että sydän toimii normaalisti. Ilmoita heti lääkärille, jos sinulla ilmenee sydänvaivojen oireita. Näitä voivat olla mm. huimaus, väsymys, pyörrytys, hengenahdistus, sydämen hakkaaminen, tykytys tai epäsäännöllinen syke tai alaraajojen turvotus.
- **Verenvuotohäiriöt:** Braftovi voi aiheuttaa vakavia verenvuotohäiriöitä. Ilmoita heti lääkärille, jos sinulla ilmenee verenvuotohäiriön oireita. Näitä voivat olla mm. veriyskökset, veritulpat, veri tai kahvinporoilta näyttävät palaset oksennuksessa, punaiset tai mustat, tervamaiset ulosteet, verivirtsaisuus, vatsakipu ja poikkeava verenvuoto emättimestä. Kerro lääkärille myös, jos sinulla ilmenee päänsärkyä, huimausta tai heikotusta.
- **Silmävaivat:** Braftovi-valmisteen käyttö yhdessä binimetinibin kanssa voi aiheuttaa vakavia silmävaivoja. Ilmoita heti lääkärille, jos sinulla ilmenee näön hämärtymistä, näön menetystä, muita näön muutoksia (esim. väritäpliä näkökentässä) tai valokehien näkemistä (sameiden kehien näkeminen kohteiden ympärillä). Lääkäri tekee silmätutkimuksen, mahdollisten näköhäiriöiden havaitsemiseksi.
- **Ihomuutokset:** Braftovi voi aiheuttaa muuntyyppisiä ihosyöpiä, kuten okasolusyöpää. Myös uusia melanomia voi esiintyä Braftovi-hoidon aikana. Lääkäri tarkastaa ihosi uusien ihosyöpien havaitsemiseksi ennen hoitoa, 2 kuukauden välein hoidon aikana ja 6 kuukauden ajan Braftovi-valmisteen käytön lopettamisen jälkeen. Kerro heti lääkärille, jos huomaat ihomuutoksia hoidon aikana tai hoidon jälkeen. Näitä voivat olla mm. uusi syyliä, ihohaavauma tai punoittava näppylä, joka vuotaa verta tai ei parane, tai luomen koon tai värin muuttuminen. Lääkäri tutkii myös pään, kaulan, suun ja imusolmukkeet okasolusyövän havaitsemiseksi, ja sinulle tehdään säännöllisesti TT-kuvaus. Näillä varoimenpiteillä pyritään havaitsemaan okasolusyövän kehittyminen elimistössä. Myös gynekologisia tutkimuksia (naisilla) ja anaalisia tutkimuksia suositellaan ennen hoidon aloittamista ja hoidon päättyessä.
- **Maksavaivat:** Braftovi voi aiheuttaa maksan toimintaa mittaavien verikokeiden tulosten poikkeavuuksia (maksaentsyymien määrän suureneminen veressä). Lääkäri tutkii maksan toimintaa verikokein ennen hoitoa ja hoidon aikana.
- **Munuaisvaivat:** Braftovi voi muuttaa munuaisten toimintaa (ilmenee yleensä verikoetulosten poikkeavuuksina ja harvemmin nestehukkana ja oksenteluna). Lääkäri seuraa munuaisia

verikokein ennen hoitoa ja hoidon aikana. Juo hoidon aikana runsaasti nesteitä. Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos oksentelet ja sinulla on nestehukkaa.

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos saat seuraavia oireita, sillä kyseessä voi olla henkeä uhkaava tila: pahoinvointi, hengenahdistus, sydämen sykkeen epäsäännöllisyys, lihaskrampit, kouristuskohtaukset, virtsan sameus, virtsanerityksen väheneminen ja väsymys. Näiden oireiden aiheuttajana voi olla joukko syöpähoidon aikana esiintyviä aineenvaihduntahäiriöitä, jotka johtuvat syöpäsolujen tuhoutuessa syntyvistä hajoamistuotteista (tuumorilyysioireyhtymä) ja voivat aiheuttaa munuaistoiminnan muutoksia (ks. myös kohta 4 Mahdolliset haittavaikutukset).

Lapset ja nuoret

Braftovi-valmistetta ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille. Lääkettä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Braftovi

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Jotkin lääkkeet saattavat muuttaa Braftovi-valmisteen vaikutusta tai suurentaa haittavaikutusten todennäköisyyttä.

Kerro lääkärille etenkin seuraavan luettelon lääkkeiden tai muiden lääkkeiden käytöstä:

- tietyt sienitulehdusten hoitoon käytettävät lääkkeet (kuten itrakonatsoli, posakonatsoli, flukonatsoli)
- tietyt bakteeritulehdusten hoitoon käytettävät lääkkeet (kuten rifampisiini, klaritromysiini, telitromysiini, erytromysiini, penisilliini)
- tyypillisesti epilepsian hoitoon käytettävät lääkkeet (kuten fenytoiini, karbamatsopiini)
- tyypillisesti syövän hoitoon käytettävät lääkkeet (kuten metotreksaatti, imatinibi)
- tyypillisesti kohonneen kolesterolipitoisuuden hoitoon käytettävät lääkkeet (kuten rosuvastatiini, atorvastatiini)
- masennuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste mäkikuisma
- tietyt HIV-lääkkeet, kuten ritonaviiri, amprenaviiri, raltegraviiri, dolutegraviiri
- hormoneja sisältävät ehkäisyvalmisteet
- tyypillisesti kohonneen verenpaineen hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten diltiatseemi, bosentaani, furosemidi)
- rytmihäiriölääke amiodaroni.

Braftovi ruuan ja juoman kanssa

Älä käytä greippimehua Braftovi-hoidon aikana. Greippimehu voi lisätä Braftovi-valmisteen haittavaikutuksia.

Raskaus

Braftovi-hoitoa ei suositella raskauden aikana. Se voi aiheuttaa sikiölle haittaa tai kehityshäiriöitä. Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jos olet nainen ja voit tulla raskaaksi, sinun on käytettävä luotettavaa ehkäisyä Braftovi-hoidon ajan ja jatkettava luotettavan ehkäisyn käyttöä vähintään kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet (kuten ehkäisytabletit, -injektiot, -laastarit ja -implantaatit sekä tietyt hormonia vapauttavat ehkäisykierukat) eivät välttämättä tehoa riittävän hyvin, kun Braftovi-valmistetta käytetään. Lisänä on käytettävä jotain toista luotettavaa ehkäisymenetelmää, kuten estemenetelmää (esim. kondomia), jotta et tule raskaaksi tämän lääkkeen käytön aikana. Kysy neuvoa lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta.

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos tulet raskaaksi Braftovi-hoidon aikana.

Imetys

Braftovi-valmisteen käyttöä ei suositella imetyksen aikana. Ei tiedetä, erittyykö Braftovi rintamaitoon. Jos imetät tai suunnittelet imettämistä, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Hedelmällisyys

Braftovi saattaa vähentää miesten siittiöiden määrää. Tämä voi vaikuttaa kykyyn siittää lapsia. Keskustele lääkärin kanssa, jos asia huolettaa sinua.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Braftovi saattaa vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Vältä ajamista ja koneiden käyttöä, jos sinulla esiintyy Braftovi-hoidon aikana näkövaivoja tai muita haittavaikutuksia, jotka voivat vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn (ks. kohta 4). Keskustele lääkärin kanssa, jos et ole varma ajokyvystäsi.

3. Miten Braftovi-valmistetta otetaan

Annostus

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Melanooman hoitoon

Suosittelut Braftovi-annos melanooman hoitoon on kuusi 75 mg kapselia kerran vuorokaudessa (vuorokausiannos on siis 450 mg). Saat hoidoksi myös toista lääkettä, binimetinibiä.

Paksu- ja peräsuolisyövän hoitoon

Suosittelut Braftovi-annos paksu- ja peräsuolisyövän hoitoon on neljä 75 mg kapselia kerran vuorokaudessa (vuorokausiannos on siis 300 mg). Saat hoidoksi myös toista lääkettä, setuksimabia.

Jos sinulla on maksa- tai munuaisvaivoja, lääkäri saattaa määrätä sinulle pienemmän aloitusannoksen. Jos sinulle ilmaantuu vakavia haittavaikutuksia (kuten sydän- tai silmävaivoja tai verenvuotohäiriöitä), lääkäri saattaa pienentää annosta tai lopettaa hoidon tilapäisesti tai pysyvästi.

Miten Braftovi-valmistetta otetaan



Ohjeet läpipainopakkauksen avaamiseksi:

- Älä paina kapselia läpipainopakkauksen läpi.
- Irrota yksi yksittäispakkaus taittamalla reikäviivan kohdalta ja repäisemällä yksittäispakkaus varovasti irti reikäviivaa pitkin.
- Repäise läpipainopakkauksen foliosuojus varovasti irti aloittamalla nuolella merkitystä kulmasta.
- Poista kapseli varovasti.

Kapselit niellään kokonaisina veden kera. Braftovi voidaan ottaa ruoan kanssa tai aterioiden välissä.

Oksentelu

Jos oksennat milloin tahansa Braftovi-valmisteen ottamisen jälkeen, älä ota ylimääräistä annosta. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

Jos otat enemmän Braftovi-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän kapseleita kuin sinun pitäisi, käänny välittömästi lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Sinulla voi esiintyä Braftovi-valmisteen aiheuttamia haittavaikutuksia, kuten pahoinvointia, oksentelua, nestehukkaa ja näön hämärtymistä, tai niiden pahenemista. Mikäli mahdollista, näytä heille tämä pakkausseloste ja lääkepakkaus.

Jos unohdat ottaa Braftovi-valmistetta

Jos unohdat ottaa Braftovi-annoksen, ota se heti kun muistat. Jos unohtunut annos on kuitenkin yli 12 tuntia myöhässä, jätä se väliin ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Ota tämän jälkeen kapselit tavanomaisiin aikoihin ja tavanomaiseen tapaan.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Braftovi-valmisteen oton

Braftovi-valmisteen käyttöä on tärkeää jatkaa niin kauan kuin lääkäri määrää. Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä, ellei lääkäri niin määrää.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Braftovi voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia. Kerro heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista ensimmäistä kertaa tai jos haittavaikutus pahenee (ks. myös kohta 2):

Sydänvaivat: Braftovi-valmisteen ja binimetinibin yhdistelmän käyttö voi vaikuttaa sydämen toimintaan (vasemman kammion ejektiofraktion pieneneminen). Oireita ja löydöksiä voivat olla mm:

- huimaus, väsymys tai pyöritys
- hengenahdistus
- sydämen hakkaaminen, tykytys tai epäsäännöllinen syke
- jalkojen turvotus.

Silmävaivat: Braftovi-valmisteen ja binimetinibin yhdistelmän käyttö voi aiheuttaa vakavia silmävaivoja, kuten nesteen vuotamista silmän verkkokalvon alle, mikä johtaa silmän eri kerrosten irtaumaan (verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauma). Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos sinulla on jokin seuraavista silmävaivojen oireista:

- näön hämärtyminen, näön menetys tai muut näön muutokset (kuten väritäplät näkökentässä)
- valokehät (sameiden kehien näkeminen kohteiden ympärillä)
- silmäkipu, silmien turvotus tai punoitus.

Verenvuotohäiriöt: Braftovi voi aiheuttaa vakavia verenvuotohäiriöitä. Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulla esiintyy poikkeavia verenvuodon merkkejä, joita voivat olla mm:

- päänsärky, huimaus tai heikotus
- veriyskökset tai veritulpat
- verioksennus tai kahvinporoilta näyttävät palaset oksennuksessa
- punertava tai musta, tervalta näyttävä uloste
- verivirtsaisuus
- vatsakipu
- poikkeava verenvuoto emättimestä.

Lihasset: Braftovi-valmisteen ja binimetinibin yhdistelmän käyttö voi aiheuttaa lihasvaurioita (rabdomyolyyysi), jotka voivat johtaa munuaisvaurioon ja kuolemaan. Oireita ja löydöksiä voivat olla mm:

- lihaskipu, lihaskrampit, lihasjäykkyys tai lihasnykäykset
- virtsan tummuus.

Muut ihosyövät: Braftovi-hoito voi aiheuttaa eräänlaista ihosyöpää, kuten okasolusyöpää. Yleensä nämä ihomuutokset (ks. myös kohta 2) rajoittuvat pienelle alueelle ja voidaan poistaa leikkauksella ja Braftovi-hoitoa voidaan jatkaa keskeytyksettä. Osalla Braftovi-valmisteen käyttäjistä voi myös esiintyä uusia melanomia. Yleensä nämä melanomat poistetaan leikkauksella ja Braftovi-hoitoa voidaan jatkaa keskeytyksettä.

Tuumorilyysioireyhtymä: Braftovi voi aiheuttaa syöpäsolujen nopeaa hajoamista, joka voi johtaa kuolemaan. Oireita voivat olla mm. pahoinvointi, hengenahdistus, sydämen sykkeen epäsäännöllisyys, lihaskrampit, kouristuskohtaukset, virtsan sameus, virtsanerityksen väheneminen ja väsymys.

Muut haittavaikutukset

Edellä mainittujen vakavien haittavaikutusten lisäksi Braftovi-valmisteen käyttö voi aiheuttaa muitakin haittavaikutuksia.

Haittavaikutukset Braftovi-valmisteen ja binimetinibin samanaikaisessa käytössä melanooman hoitoon

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- punasolujen määrän väheneminen (anemia)
- hermovaurio, joka aiheuttaa käsien ja jalkaterien kipua, tunnottomuutta tai kihelmöintiä
- päänsärky
- huimaus
- verenvuoto elimistön eri osissa
- kohonnut verenpaine
- näköhäiriöt (heikentynyt näkö)
- vatsakipu
- ripuli
- oksentelu
- pahoinvointi
- ummetus
- kutina
- ihon kuivuus
- hiustenlähtö tai hiusten ohentuminen
- erityyppiset ihottumat
- ihon uloimpien kerrosten paksuuntuminen
- nivelkipu
- lihaskipu, lihasheikkous tai lihasnykäykset
- selkäkipu
- raajakipu
- kuume
- käsien tai jalkaterien turvotus (ääreisosien turvotus), paikallinen turvotus
- väsymys
- maksan toimintaa mittaavien verikokeiden poikkeavat tulokset
- poikkeava verikoetulos, joka koskee veren kreatiinikinaasia (veressä esiintyvä entsyymi, joka saattaa viitata lihastulehdukseen tai -vaurioon).

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- tiettyntyyppiset ihokasvaimet, kuten ihon papilloomat ja ihon tyvisolusyöpä
- allergiset reaktiot, mm. kasvojen turvotus ja hengitysvaikeus
- makuaistin muutokset
- silmätulehdus (suonikalvoston tulehdus)
- veritulpat
- paksusuolitulehdus (koliitti)
- ihon punoitus, halkeilu tai rikkoutuminen
- ihonalaisen rasvakerroksen tulehdus, jonka oireita voivat olla aristavat kyhmyt ihossa
- ihottuma, johon liittyy litteitä värimuutoksia tai koholla olevia aknetyyppisiä paukumia (aknetyyppinen dermatiitti)
- kämmenten ja jalkapohjien punoitus, ihon kesiminen tai rakkulamuodostus (käsi- jalkaoireyhtymä)
- munuaisten vajaatoiminta
- poikkeavat munuaiskoetulokset (suurentunut kreatiniinipitoisuus)
- maksan toimintaa mittaavien verikokeiden poikkeavat tulokset (AFOS)
- haiman toimintaa mittaavien verikokeiden poikkeavat tulokset (amylaasi, lipaasi)

- voimistunut ihon herkkyys auringonvalolle.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- kasvolihasten heikkous ja halvaus
- haimatulehdus, joka aiheuttaa vaikeaa vatsakipua.

Haittavaikutukset, kun Braftovia käytettiin ainoana lääkkeenä melanoomapotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa

Jos jatkat Braftovi-valmisteen käyttöä ainoana lääkkeenä, ja toisen lääkkeen (binimetinibin) käyttö keskeytetään tilapäisesti lääkärin päätöksen perusteella, joitain edellä luetelluista haittavaikutuksista voi esiintyä, mutta niiden yleisyys saattaa olla erilainen (yleisempi tai harvinaisempi).

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- väsymys
- pahoinvointi
- oksentelu
- ummetus
- erityyppiset ihottumat
- kämmenten ja jalkapohjien punoitus, ihon kesiminen tai rakkulamuodostus (käsi-jalkaoireyhtymä)
- ihon uloimpien kerrosten paksuuntuminen (hyperkeratoosi)
- ihon kuivuus
- kutina
- poikkeava hiustenlähtö tai hiusten ohentuminen
- ihon punoitus, halkeilu tai rikkoutuminen
- ihon tummuminen
- ruokahaluttomuus
- univaikeudet (unettomuus)
- päänsärky
- hermovaurio, joka voi aiheuttaa käsien ja jalkaterien kipua, tunnottomuutta tai kihelmöintiä
- makuaistin muutokset
- nivelkipu
- lihaskipu, lihasnykäykset tai lihasheikkous
- raajakipu
- selkäkipu
- kuume
- tiettyntyyppiset hyvänlaatuiset ihokasvaimet, kuten melanosyyttiluomet ja ihon papilloomat
- maksan toimintaa mittaavien verikokeiden poikkeavat tulokset.

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- allergiset reaktiot, mm. kasvojen turvotus ja hengitysvaikeus
- kasvolihasten heikkous ja halvaus
- sydämen nopealyöntisyys
- ihottuma, johon liittyy litteitä värimuutoksia tai koholla olevia aknetyypisiä paukamia (aknetyypinen dermatiitti)
- ihon kesiminen tai hilseileminen
- niveltulehdus
- munuaisten vajaatoiminta
- poikkeavat munuaiskoetulokset (suurentunut kreatiniinipitoisuus)
- voimistunut ihon herkkyys auringonvalolle
- haiman toimintaa mittaavan verikokeen poikkeava tulos (lipaasi).

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- eräänlainen ihosyöpä, kuten ihon tyvisolusyöpä
- silmätulehdus (suonikalvoston tulehdus).
- haimatulehdus, joka aiheuttaa vaikeaa vatsakipua

- haiman toimintaa mittaavan verikokeen poikkeava tulos (amylaasi).

Haittavaikutukset Braftovi-valmisteen ja setuksimabin samanaikaisessa käytössä paksu- ja peräsuolisyövän hoitoon

Yllämainittujen vakavien haittavaikutusten lisäksi Braftovi-valmisteen ja setuksimabin samanaikaisesta käytöstä saattaa aiheutua seuraavia haittavaikutuksia.

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- uudet luomet, joita kutsutaan ”melanosyyttiluomiksi”
- ruokahaluttomuus
- univaikeudet (unettomuus)
- hermovaurio, joka voi aiheuttaa käsien ja jalkaterien kipua, tunnottomuutta tai kihelmöintiä
- päänsärky
- verenvuoto elimistön eri osissa
- ripuli
- vatsakipu
- pahoinvointi
- oksentelu
- ummetus
- ihottuma, johon liittyy litteitä värimuutoksia tai koholla olevia aknetyyppisiä paukama (aknetyyppinen dermatiitti)
- erityyppiset ihottumat
- ihon kuivuus
- kutina
- nivelkipu (atralgia) sekä lihas- ja/tai luukipu (tuki- ja liikuntaelinkipu)
- lihaskipu, lihasheikkous tai lihasnykäykset
- raajakipu
- selkäkipu
- väsymys
- kuume.

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- tiettyntyyppiset ihokasvaimet, kuten ihon papilloomat
- allergiset reaktiot, mm. kasvojen turvotus ja hengitysvaikeus
- huimaus
- makuaistin muutokset
- sydämen nopealyöntisyys
- ihon tummuminen
- kämmenten ja jalkapohjien punoitus, ihon kesiminen tai rakkulamuodostus (käsi-jalkaoireyhtymä)
- ihon uloimpien kerrosten paksuuntuminen (hyperkeratoosi)
- ihon punoitus, halkeilu tai rikkoutuminen
- poikkeava hiustenlähtö tai hiusten ohentuminen (alopesia)
- munuaisten vajaatoiminta
- poikkeavat munuaiskoetulokset (suurentunut kreatiniinipitoisuus)
- maksan toimintaa mittaavien verikokeiden poikkeavat tulokset.

Melko harvinaiset (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- tiettyntyyppiset ihosyövät, kuten ihon tyvisolusyöpä
- haimatulehdus, joka aiheuttaa vaikeaa vatsakipua
- ihon kesiminen
- haiman toimintaa mittaavan verikokeen poikkeava tulos (amylaasi, lipaasi).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.

Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä

pakkauselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen

ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Braftovi-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Braftovi sisältää

- Vaikuttava aine on enkorafenibi.
Braftovi 50 mg kovat kapselit: Yksi kova kapseli sisältää 50 mg enkorafenibia.
Braftovi 75 mg kovat kapselit: Yksi kova kapseli sisältää 75 mg enkorafenibia.
- Muut aineet ovat:
 - Kapselin sisältö: kopovidoni (E1208), poloksameeri 188, mikrokiteinen selluloosa (E460i), meripihkahappo (E363), krosopovidoni (E1202), vedetön kolloidinen piidioksidi (E551), magnesiumstearaatti (E470b)
 - Kapselin kuori: liivate (E441), titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172)
 - Painomuste: shellakka (E904), musta rautaoksidi (E172), propyleeniglykoli (E1520)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Braftovi 50 mg kapseli, kova

Kovassa kapselissa (kapselissa) on oranssi, läpinäkymätön yläosa ja ihonvärinen, läpinäkymätön alaosa. Yläosaan on painettu tyylitelty ”A” ja alaosaan ”LGX 50mg”.

Braftovi 50 mg:aa on saatavana 28 x 1 kapselin pakkauksina tai 112 x 1 kapselin pakkauksina yksittäispakatussa läpipainopakkauksessa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Braftovi 75 mg kapseli, kova

Kovassa kapselissa (kapselissa) on ihonvärinen, läpinäkymätön yläosa ja valkoinen, läpinäkymätön alaosa. Yläosaan on painettu tyylitelty ”A” ja alaosaan ”LGX 75mg”.

Braftovi 75 mg:aa on saatavana 42 x 1 kapselin pakkauksina tai 168 x 1 kapselin pakkauksina yksittäispakatussa läpipainopakkauksessa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Ranska

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

Liite IV

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt enkorafenibia koskevista määräaikaisista turvallisuuskatsauksista (PSUR), PRAC:n tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Kun otetaan huomioon saatavilla olevat tuumorilyysioireyhtymää koskevat tiedot sekä kliinisistä tutkimuksista että spontaaneista raporteista, mukaan lukien tieto kolmessa tapauksessa todetusta tiiviistä ajallisesta yhteydestä, sekä todennäköinen vaikutusmekanismi, PRAC katsoo, että enkorafenibin ja tuumorilyysioireyhtymän välillä on vähintään kohtuullisen mahdollinen syy-yhteys. PRAC:n johtopäätös on, että enkorafenibia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava tämän mukaisesti.

Arvioituaan PRAC:n suosituksen CHMP on samaa mieltä PRAC:n yleisistä johtopäätöksistä ja suosituksen perusteista.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Enkorafenibia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että enkorafenibia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino säilyy muuttumattomana, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien ehtojen muuttamista.