

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Braftovi 50 mg kõvakapslid
Braftovi 75 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Braftovi 50 mg kõvakapslid
Üks kõvakapsel sisaldab 50 mg enkorafeniibi.

Braftovi 75 mg kõvakapslid
Üks kõvakapsel sisaldab 75 mg enkorafeniibi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel (kapsel).

Braftovi 50 mg kõvakapslid
Oranži värvi matt kapslikaas ja ihukarva matt kapslikeha; kaanele on prinditud stiliseeritud „A“ ja korpusele „LGX 50mg“. Kapsli pikkus on ligikaudu 22 mm.

Braftovi 75 mg kõvakapslid
Ihukarva matt kapslikaas ja valge matt kapslikeha; kaanele on prinditud stiliseeritud „A“ ja korpusele „LGX 75mg“. Kapsli pikkus on ligikaudu 23 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Enkorafeniib kombinatsioonis binimetiniibiga on näidustatud BRAF V600 mutatsiooniga mitteopereeritava või metastaatilise melanoomi raviks täiskasvanutel (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Enkorafeniibi ja binimetiniibi kombinatsioonravi alustamine ja selle jälgimine on vähivastaste ravimpreparaatide kasutamises kogenud arsti vastutusel.

Annustamine

Enkorafeniibi soovituslik annus on 450 mg (kuus 75 mg kapslit) kord ööpäevas, kui seda kasutatakse kombinatsioonis binimetiniibiga.

Annuse kohandamine

Kõrvaltoimete kontrolli all hoidmiseks võib vajalik olla annuse vähendamine, ravi ajutine katkestamine või lõpetamine (vt tabelid 1 ja 2).

Enkorafeniibi annuse vähendamise soovitused on toodud tabelis 1.

Tabel 1. Enkorafeniibi soovituslikud annusekohandused (kui seda kasutatakse kombinatsioonis binimetiniibiga)

Annusetase	Enkorafeniibi annus (kui seda kasutatakse kombinatsioonis binimetiniibiga)
Algannus	450 mg kord ööpäevas
1. annusevähendus	300 mg kord ööpäevas
2. annusevähendus	200 mg kord ööpäevas
Järgnev kohandamine	Andmed annuse vähendamise kohta 100 g-ni kord ööpäevas on piiratud. Ravi enkorafeniibiga tuleb jäädavalt lõpetada, kui patsient ei suuda taluda annust 100 mg kord ööpäevas.

Enkorafeniibi annuses 450 mg kord ööpäevas ei soovitata manustada ainsa ravimina. Kui ravi binimetiniibiga on ajutiselt katkestatud, siis tuleb enkorafeniibi annust vähendada 300 mg-ni ööpäevas binimetiniibi ravi katkestuse ajaks (vt binimetiniibi ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.2), kuna enkorafeniib on ainuravimina halvasti talutav annusel 450 mg. Kui ravi binimetiniibiga katkestatakse jäädavalt, tuleb ravi enkorafeniibiga lõpetada.

Kui ravi enkorafeniibiga on ajutiselt katkestatud (vt tabel 2), tuleb ravi binimetiniibiga katkestada. Kui ravi enkorafeniibiga on jäädavalt lõpetatud, siis tuleb ravi binimetiniibiga lõpetada.

Teavet binimetiniibi annustamise ja annuste soovituslike kohanduste kohta vaadake binimetiniibi ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.2.

Kõrvaltoimete esinemisest tingitud annuste kohandused on toodud allpool ja tabelis 2.

Uute primaarsete nahavähkide puhul: enkorafeniibi ravis pole vaja annuse kohandamist.

Uute primaarsete nahast mitte pärinevate positiivse RAS-i mutatsiooniga vähkide puhul: tuleks kaaluda enkorafeniibi ja binimetiniibi ravi jäädavat lõpetamist.

Kui ilmnevad raviga seotud toksilisuse nähud, siis tuleb samal ajal nii enkorafeniibi kui ka binimetiniibi annuseid vähendada, ravi peatada või katkestada. Erandjuhud, kus on vaja kohandada ainult binimetiniibi annust (kõrvaltoimed on eelkõige seotud binimetiniibiga), on järgmised: võrkkesta pigmentepiteeli eraldumine (*retinal pigment epithelial detachment*, RPED), võrkkesta veeni oklusioon (*retinal vein occlusion*, RVO), interstitsiaalne kopsuhaigus/pneumoniit, südamerike, kreatiinfosfokinaasi (*creatine phosphokinase*, CK) suurenemine ja rabdomüolüüs ning venoosne trombemboolia (VTE).

Kui üks neist toksilisuse nähtudest ilmneb, vaadake binimetiniibi ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.2 binimetiniibi annuse kohandamise juhiste saamiseks.

Tabel 2. Enkorafeniibi soovituslikud annusekohandused (kui seda kasutatakse kombinatsioonis binimetiniibiga) valitud kõrvaltoimete puhul

Kõrvaltoime raskusaste ^a	Enkorafeniib
<i>Nahareaktsioonid</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • 2. aste 	Ravi enkorafeniibiga tuleb jätkata. Kui lööve muutub raskemaks või ei parane kahe ravinädala jooksul, tuleb enkorafeniibi ravi peatada, kuni saavutatakse 0. või 1. aste, seejärel jätkata ravi sama annusega.
<ul style="list-style-type: none"> • 3. aste 	Ravi enkorafeniibiga tuleb peatada, kuni saavutatakse 0. või 1. aste, seejärel jätkata ravi sama annusega, kui lööve on esmakordne, või jätkata ravi vähendatud annusega, kui on korduv 3. aste.

Kõrvaltoime raskusaste^a	Enkorafeniib
<ul style="list-style-type: none"> 4. aste 	Ravi enkorafeniibiga tuleb lõpetada jäädavalt.
<i>Palmaar-plantaarne eritrodüsteesia sündroom (PPES)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> 2. aste 	Ravi enkorafeniibiga tuleb jätkata ja kasutada tuleb toetavaid meetmeid, nagu toopiline ravi. Kui seisund hoolimata toetavast ravist kahe nädala jooksul ei parane, siis tuleb enkorafeniibi ravi peatada, kuni saavutatakse 0. või 1. aste, seejärel jätkata ravi sama või vähendatud annusega.
<ul style="list-style-type: none"> 3. aste 	Ravi enkorafeniibiga tuleb peatada ja kasutada toetavaid meetmeid, nagu toopiline ravi, ja hinnata patsiendi seisundit iga nädal. Enkorafeniibiga tuleb jätkata sama või vähendatud annusega, kui patsiendi seisund on paranenud 0. või 1. astmeni.
<i>Uveiid, sealhulgas iriid ja iridotsükliit</i>	
<ul style="list-style-type: none"> 1. kuni 3. aste 	Kui 1. või 2. astme uveiid ei allu spetsiifilisele (nt toopilisele) silmaravile või kui esineb 3. astme uveiid, tuleb enkorafeniibi ravi peatada ja silmi kontrollida kahe nädala jooksul. Kui uveiid vastab 1. astmele ja paraneb 0. astmeni, siis tuleb ravi jätkata samas annuses. Kui uveiid vastab 2. või 3. astmele ja paraneb 0. või 1. astmeni, siis tuleb ravi jätkata vähendatud annuses. Kui seisund ei parane 6 nädala jooksul, tuleb silmade kontrollimist jätkata ja ravi enkorafeniibiga lõpetada jäädavalt.
<ul style="list-style-type: none"> 4. aste 	Ravi enkorafeniibiga tuleb lõpetada jäädavalt ja jätkata silmakontrollidega.
<i>QTc pikenemine</i>	
<ul style="list-style-type: none"> QTcF > 500 ms ja ≤ 60 ms muutus võrreldes ravieelse väärtusega 	Ravi enkorafeniibiga tuleb peatada (vaadake jälgimise kohta lõik 4.4). Ravi enkorafeniibiga tuleb jätkata vähendatud annuses, kui QTcF on ≤ 500 ms. Ravi enkorafeniibiga tuleb lõpetada, kui selliseid juhte esineb rohkem kui üks.
<ul style="list-style-type: none"> QTcF > 500 ms ja > 60 ms suurenemine võrreldes ravieelsete väärtustega 	Ravi enkorafeniibiga tuleb jäädavalt lõpetada (vaadake jälgimise kohta lõik 4.4).
<i>Maksanäitajate nihked</i>	
<ul style="list-style-type: none"> 2. aste (aspartaadi aminotransferaas (ASAT) võialaniini aminotransferaas (ALAT) > 3 × kuni ≤ 5 × normi ülemisest piirväärtusest) 	Ravi enkorafeniibiga tuleb jätkata. Kui paranemist ei toimu 4 nädala jooksul, tuleb ravi enkorafeniibiga peatada, kuni toimub paranemine 0. või 1. astmeni või ravieelse või baastasemeni, seejärel jätkata ravi sama annusega.

Kõrvaltoime raskusaste^a	Enkorafeniib
<ul style="list-style-type: none"> 3. astme esmaesinemine (ASAT või ALAT > 5 × normi ülemisest piirväärtusest ja vere bilirubiin > 2 × normi ülemisest piirväärtusest) 	Ravi enkorafeniibiga tuleb peatada kuni 4 nädalaks. <ul style="list-style-type: none"> Kui toimub paranemine 0. või 1. astmeni või baastasemeni, tuleb jätkata vähendatud annusega. Kui paranemist ei toimu, tuleb ravi enkorafeniibiga lõpetada jäädavalt.
<ul style="list-style-type: none"> 4. astme esmaesinemine (ASAT või ALAT > 20 × normi ülemist piirväärtust) 	Ravi enkorafeniibiga tuleb peatada kuni 4 nädalaks. <ul style="list-style-type: none"> Kui patsiendi seisund on paranenud 0. või 1. astmeni või baastasemeni, tuleb jätkata vähendatud annusega. Kui paranemist ei toimu, tuleb ravi enkorafeniibiga lõpetada jäädavalt. Teise valikuna tuleb ravi enkorafeniibiga lõpetada jäädavalt.
<ul style="list-style-type: none"> 3. astme taasesinemine (ASAT või ALAT > 5 x normi ülemisest piirväärtusest ja vere bilirubiin > 2 x normi ülemisest piirväärtusest) 	Tuleb kaaluda enkorafeniibi ravi jäädavat lõpetamist.
<ul style="list-style-type: none"> 4. astme taasesinemine (ASAT või ALAT > 20 x normi ülemist piirväärtust) 	Ravi enkorafeniibiga tuleb lõpetada jäädavalt.

^a USA Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete üldised terminikriteeriumid (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE), versioon 4.03

Tabel 3. Enkorafeniibi soovituslikud annusekohandused (kui seda kasutatakse kombinatsioonis binimetiniibiga) muude kõrvaltoimete puhul

Kõrvaltoime raskusaste	Enkorafeniib
<ul style="list-style-type: none"> Taasesinevad või talumatud 2. astme kõrvaltoimed 3. astme kõrvaltoimete esmaesinemine 	Ravi enkorafeniibiga tuleb peatada kuni 4 nädalaks. <ul style="list-style-type: none"> Kui toimub paranemine 0. või 1. astmeni või baastasemeni, tuleb jätkata vähendatud annusega. Kui paranemist ei toimu, tuleb ravi enkorafeniibiga lõpetada jäädavalt.
<ul style="list-style-type: none"> Igasuguse 4. astme kõrvaltoime esmaesinemine 	Ravi enkorafeniibiga tuleb peatada kuni 4 nädalaks. <ul style="list-style-type: none"> Kui patsiendi seisund on paranenud 0. või 1. astmeni või baastasemeni, tuleb jätkata vähendatud annusega. Kui paranemist ei toimu, tuleb ravi enkorafeniibiga lõpetada jäädavalt. Teise valikuna tuleb ravi enkorafeniibiga lõpetada jäädavalt.
<ul style="list-style-type: none"> Taasesinevad 3. astme kõrvaltoimed 	Tuleb kaaluda enkorafeniibi ravi jäädavat lõpetamist.
<ul style="list-style-type: none"> Taasesinevad 4. astme kõrvaltoimed 	Ravi enkorafeniibiga tuleb lõpetada jäädavalt.

Ravikestus

Ravi peab jätkuma, kuni patsient ei saa sellest enam abi või kuni areneb lubamatu toksiline toime.

Vahelejäänud annused

Kui enkorafeniibi annus jääb vahele, peab patsient võtma vahelejäänud annuse ainult siis, kui järgmise kavandatud annuseni on aega üle 12 tunni.

Oksendamine

Kui pärast enkorafeniibi manustamist esineb oksendamist, ei tohiks patsient võtta täiendavat annust ning peaks võtma järgmise kavandatud annuse.

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid

Annust ei ole vaja kohandada, kui patsient on 65 aasta vanune või vanem (vt lõik 5.2).

Maksahäire

Kerge kuni raske maksahäirega patsientidel võib kokkupuude enkorafeniibiga olla suurem (vt lõik 5.2).

Enkorafeniibi manustamine peab olema ettevaatlik ja toimuma vähendatud annuses 300 mg kord ööpäevas neil patsientidel, kellel on kerge maksahäire (A-klass Child-Pugh järgi).

Mõõduka (B-klass Child-Pugh järgi) või raske maksahäirega (C-klass Child-Pugh järgi) patsientidele ei saa anda annustamise soovitusi.

Neeruhäire

Tuginedes rahvastiku farmakokineetika analüüsile, pole kerge kuni mõõduka neeruhäirega patsientidel annust vaja kohandada. Puuduvad kliinilised andmed enkorafeniibi kasutamise kohta raske neeruhäirega patsientidel. Seetõttu pole võimalik määrata võimalikku annuse kohandamise vajadust. Raske neeruhäirega patsientidel tuleb enkorafeniibi kasutada ettevaatlikult (vt lõik 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Enkorafeniibi ohutust ja tõhusust pole lastel ja noorukitel veel määratud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Braftovi on mõeldud suukaudseks kasutamiseks. Kapslid tuleb koos veega tervelt alla neelata. Neid võib võtta toiduga või ilma toiduta. Enkorafeniibi manustamist koos greibimahlagaga tuleks vältida (vt lõigud 4.4 ja 4.5)

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Enkorafeniibi tuleb manustada kombinatsioonis binimetiniibiga. Lisateavet binimetiniibi raviga seotud hoiatuste ja ettevaatusabinõude kohta vaadake binimetiniibi ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.4.

Testimine BRAF-i mutatsiooni suhtes

Enne enkorafeniibi võtmist kombinatsioonis binimetiniibiga tuleb kinnitada patsiendi BRAF V600 mutatsioon valideeritud testiga. Enkorafeniibi tõhusus ja ohutus on määratud vaid neil patsientidel, kellel on BRAF V600E ja V600K mutatsioonidega tuumorid. Enkorafeniibi ei tohiks kasutada patsientidel, kellel on muteerumata BRAF-iga pahaloomuline melanoom.

Enkorafeniibi kasutamine kombinatsioonis binimetiniibiga patsientidel, kelle haigus on progresseerunud BRAF-i inhibiitoriga

Andmed enkorafeniibi ja binimetiniibi kombinatsiooni kasutamise kohta patsientidel, kelle haigus on progresseerunud eelneva BRAF-i inhibiitoriga, millega raviti BRAF V600 mutatsiooniga mitteopereeritavat või metastaatilist melanoomi, on piiratud. Need andmed näitavad, et nendel patsientidel oleks kombinatsiooni tõhusus väiksem.

Enkorafeniibi kasutamine kombinatsioonis binimetiniibiga ajumetastaasidega patsientidel

Andmed enkorafeniibi ja binimetiniibi kombinatsiooni tõhususe kohta BRAF V600 mutatsiooniga aju metastaseerunud melanoomi patsientidel, on piiratud (vt lõik 5.1).

Vasaku vatsakese düsfunktsioon

Vasaku vatsakese düsfunktsiooni, mis on määratletud kui väljutusfraktsiooni sümptomaatiline või asümptomaatiline vähenemine, on täheldatud juhtudel, kui kasutatakse enkorafeniibi ja binimetiniibi kombinatsiooni.

Vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) soovitatakse hinnata ehk kardigrammi või mitmeväravalise hõiveskanniga (*multi-gated acquisition*, MUGA) enne ravi alustamist enkorafeniibi ja binimetiniibiga, üks kuu pärast ravi algust ja seejärel ligikaudu kolmekuuliste intervallidega või sagedamini (olenevalt kliinilisest vajadusest) seni, kuni patsient saab ravi. Kui ravi ajal tekib vasaku vatsakese düsfunktsioon, vaadake binimetiniibi ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.2.

Enkorafeniibi ja binimetiniibi kombinatsiooni ohutust pole määratud patsientidel, kelle algne LVEF on alla 50% või alla asutuse sätestatud normi alampiiri. Seetõttu tuleb binimetiniibi kasutada nende patsientide puhul ettevaatusega ning sel juhul, kui esineb vasaku vatsakese mis tahes sümptomaatiline düsfunktsioon, 3. kuni 4. astme LVEF või LVEF-i absoluutne langus baastasemest $\geq 10\%$ võrra, tuleb binimetiniibi ja enkorafeniibi ravi peatada ja LVEF-i tuleb hinnata iga kahe nädala tagant kuni paranemiseni.

Verejooks

Enkorafeniibi ravi puhul võivad esineda verejooksud, sh suured verejooksud (vt lõik 4.8).

Verejooksuohu võib olla suurem, kui samal ajal kasutatakse antikoagulante ja trombotsüütidevastast ravi. 3. ja suurema astme verejooksude esinemist tuleb kontrollida annustamise katkestamisega või ravi peatamisega (vt tabel 3 lõigus 4.2) ja kliinilise näidustuse kohaselt.

Silma toksilisus

Silmakahjustuste hulka kuuluvad uveit, iriit ja iridotsükliit võivad esineda enkorafeniibi manustamise korral. Samuti on enkorafeniibi ja binimetiniibi kombinatsiooniga ravitavatel patsientidel täheldatud võrkkesta pigmentepiteeli eemaldumist (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb igal visiidil kontrollida uute või halvenevate nägemishäirete sümptomite suhtes. Kui tuvastatakse uute või halvenevate nägemishäirete sümptomid, sealhulgas nõrgenenud tsentraalne nägemine, nägemise hägustumine või kadu, on soovitatav kohe teha oftalmoloogiline läbivaatus. Kui uveit, sealhulgas iridotsükliit ja iriit, ilmnevad ravi ajal, siis vt lõik 4.2.

Kui patsiendil tekib ravi ajal võrkkesta pigmentepiteeli eemaldumine (RPED) või võrkkesta veeni oklusioon (RVO), siis vaadake juhiseid binimetiniibi ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.2.

QT pikenedamine

QT pikenedamist on täheldatud patsientidel, keda ravitakse BRAF-i inhibiitoritega. Põhjalikku QT uuringut, mis hindaks enkorafeniibi QT pikendamise potentsiaali, ei ole läbi viidud.

Üleüldiselt näitavad enkorafeniibi tulemused, kui seda kasutatakse ainsa ravimina, et enkorafeniib võib südame löögisagedust veidi kiirendada. Nii enkorafeniibi ja binimetiniibi kombinatsioonravi ühendatud uuringute, kus ravimeid kasutatakse soovituslikes annustes, kui ka ainuravimina kasutatava enkorafeniibi uuringu tulemused näitavad, et enkorafeniib võib veidi pikendada QTc intervalli (vt lõik 5.1).

Kliiniliselt olulise ekspositsioonist sõltuva QT pikenedamise väljajätmiseks pole piisavalt andmeid. QT pikenedamise potentsiaalse ohu tõttu on enne ravi alustamist ja ravi ajal soovitatud korrigeerida serumi elektrolüütide nihkeid (sealhulgas magneesium ja kaalium) ning kontrollida QT pikenedamise riskitegureid (nt südame paispuudulikkus, bradüarütmiaid).

On soovitatud hinnata elektrokardiogrammi (EKG) enne ravi alustamist enkorafeniibiga, üks kuu pärast ravi algust ja seejärel ligikaudu kolmekuuliste intervallidega või sagedamini (olenevalt kliinilisest vajadusest) seni, kuni patsient saab ravi. QTc pikenedamise esinemist saab kontrollida annuse vähendamise, annustamise katkestamisega või ravi peatamisega koos elektrolüüdinihete korrigeerimise ja riskitegurite kontrolliga (vt lõik 4.2).

Uued primaarsed vähid

Uusi primaarseid vähke, kutaanseid või mittekutaanseid, on täheldatud patsientidel, keda ravitakse BRAF-i inhibiitoritega, ning need võivad esineda enkorafeniibi manustamisel (vt lõik 4.8).

Nahavähid

Nahavähke, nagu naha lamerakk-vähk (*cutaneous squamous cell carcinoma*, cuSCC), sealhulgas keratoakantoom, on täheldatud patsientidel, keda ravitakse BRAF-i inhibiitoritega, sealhulgas enkorafeniibiga.

BRAF-i inhibiitoritega, sealhulgas enkorafeniibiga, ravitavatel patsientidel on täheldatud uut primaarset melanoomi (vt lõik 4.8).

Dermatoloogilised hindamised tuleb teha enne enkorafeniibi ja binimetiniibi kombinatsioonravi alustamist, iga kahe kuu tagant ravi ajal ning kuni kuus kuud pärast kombinatsioonravi peatamist. Kahtlased nahamuutused tuleb dermatoloogiliselt eemaldada ja dermatopatoloogiliselt hinnata. Patsientidelt tuleb paluda, et nad teavitaks oma arste viivitamatult, kui märkavad endal uusi nahamuutusi. Ravi enkorafeniibi ja binimetiniibiga tuleb jätkata, tegemata ühtegi annusekohandust.

Mittekutaansed vähid

Tulenevalt ravimi toimemehhanismist võib enkorafeniib soodustada pahaloolumuliste teket, mis on seotud RAS-i aktiveerimisega mutatsioonide või muude mehhanismide kaudu. Enkorafeniibi saavad patsientidele tuleb teha pea ja kaela läbivaatus, rindkere/kõhu kompuutertomograafia (KT), anaalne ja väikese vaagna läbivaatus (naistel) ning täisvereanalüüs enne ravi algust, ravi ajal ja ravi lõpus nii, nagu on kliiniliselt tarvilik. Enkorafeniibi ravi jäädavat katkestamist tuleb kaaluda nendel patsientidel, kellel tekivad RAS-i mutatsiooniga mittekutaansed vähid. Enne enkorafeniibi manustamist patsientidele, kellel on anamneesis või on praegu RAS-i mutatsiooniga seotud vähk, tuleb hoolikalt kaaluda kasu ja riske.

Maksanäitajate nihked

Enkorafeniibi raviga on täheldatud maksanäitajate nihkeid, sealhulgas ASAT ja ALAT kõrgemaid tasemeid (vt lõik 4.8). Maksanäitajate väärtusi tuleks määrata enne enkorafeniibi ja binimetiniibi ravi alustamist ning vähemalt iga kuu esimese kuue ravikuu jooksul, seejärel kliinilise vajaduse järgi. Maksanäitajate nihkeid tuleb kontrolli all hoida annuse katkestamise, vähendamise või ravi lõpetamisega (vt lõik 4.2).

Maksahäire

Kuna enkorafeniibi põhiline metaboliseerumine ja elimineerimine toimub maksas, võib kerge kuni raske maksahäirega patsientidel olla suurem kokkupuude enkorafeniibiga võrreldes teiste isikute varieeruva kokkupuutega (vt lõik 5.2).

Mõõduka või raske maksahäirega patsientidel ei soovitata enkorafeniibi kasutada kliiniliste andmete puudumise tõttu.

Kerge maksahäirega patsientidele tuleb enkorafeniibi manustada vähendatud annuses ettevaatusega (vt lõik 4.2).

Kergele maksahäiretega patsiente on soovitatav põhjalikult kontrollida enkorafeniibiga seotud toksilisuste suhtes, sealhulgas kliiniline läbivaatus ja maksafunktsiooni testid koos EKG-de hindamisega vastavalt raviaegse kliinilise vajaduse järgi.

Neeruhäire

Puuduvad andmed ravimi kasutamise kohta raske neeruhäirega patsientidel (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Raske neeruhäirega patsientidel tuleb enkorafeniibi kasutada ettevaatlikult. Enkorafeniibi kasutamisel ainsa ravimina või kombinatsioonis binimetiniibiga on patsientidel täheldatud kreatiniini taseme tõusu. Täheldatud neerupuudulikkuse, sealhulgas ägeda neerukahjustuse ja neeruhäire juhud olid üldiselt seotud oksendamise ja dehüdratsiooniga. Muude soodustavate tegurite hulka kuulusid diabeet ja hüpertensioon. Vere kreatiniini tuleb kontrollida kliiniliste näidustuste kohaselt ja kreatiniini tõusu hoida kontrolli all annuse kohandamise või annustamise peatamisega (vt tabel 3 lõigus 4.2). Ravi ajal peavad patsiendid tarbima piisavas koguses vedelikku.

Muude ravimpreparaatide toime enkorafeniibile.

Vältida tuleks tugevate CYP3A inhibiitorite kasutamist enkorafeniibi raviga samal ajal. Kui ravimit on vaja kasutada tugeva CYP3A inhibiitoriga samal ajal, siis tuleb patsientide ohutust hoolikalt jälgida (vt lõik 4.5).

Mõõduka CYP3A inhibiitori manustamisel koos enkorafeniibiga tuleb olla ettevaatlik.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Muude ravimpreparaatide toime enkorafeniibile

Enkorafeniibi metaboliseerib esmajoones CYP3A4.

CYP3A4 inhibiitorid

Mõõdukate (diltiaseem) ja tugevate (posakonasool) CYP3A4 inhibiitorite samaaegne manustamine koos enkorafeniibi üksikute annustega tervetel vabatahtlikel andis vastavalt tulemuseks enkorafeniibi kahe- ja kolmekordse tõusu kontsentratsioonile ja aja kõvera aluses pindalas (AUC) ja vastavalt 44,6% ja 68,3% suurenemise enkorafeniibi maksimaalses kontsentratsioonis (C_{max}).

Mudelil põhinevad ennustused näitavad, et posakonasooli tõhusus pärast korduvaid manustamisi võib sarnaneda AUC (kolmekordne kasv) poolest ja olla veidi tugevam C_{max} puhul (2,7-kordne kasv).

Mudelil põhinevad ennustused ketokonasooli kohta näitavad ligikaudu viiekordset enkorafeniibi AUC kasvu ning 3...4-kordset enkorafeniibi C_{max} -i kasvu.

Seetõttu tuleb vältida enkorafeniibi manustamist koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (suurenenud kokkupuutest enkorafeniibiga ja toksilisuse võimaliku suurenemise tõttu, vt lõik 5.2). Tugevate CYP3A4 inhibiitorite hulka kuuluvad muu hulgas ritonaviir, itrakonasool, klaritromütsiin, telitromütsiin, posakonasool ja greibimahl. Kui ravimit on tingimata vaja kasutada tugeva CYP3A inhibiitoriga samal ajal, siis tuleb patsientide ohutust hoolikalt jälgida.

Mõõdukate CYP3A4 inhibiitorite manustamisel koos ravimiga tuleb olla ettevaatlik. Mõõdukate CYP3A4 inhibiitorite hulka kuuluvad muu hulgas amiodaroon, erütromütsiin, flukonasool, diltiaseem, amprenaviir ja imatiniib. Kui enkorafeniibi manustatakse koos mõõduka CYP3A inhibiitoriga samal ajal, siis tuleb patsientide ohutust hoolikalt jälgida.

CYP3A4 indutseerijad

Enkorafeniibi manustamist koos CYP3A4 indutseerijaga pole kliinilises uuringus hinnatud; sellegipoolest on tõenäoline enkorafeniibiga kokkupuute vähenemine ja see võib anda tulemuseks vähenenud tõhususe. Mõõdukate või tugevate CYP3A4 indutseerijate hulka kuuluvad muu hulgas karbamasepiin, rifampitsiin, fenütoiin ja naistepuna. Tuleb kaaluda alternatiivseid ravimeid, mille CYP3A indutseerimisvõime on puudulik või minimaalne.

Enkorafeniibi toime muudele ravimpreparaatidele

CYP substraadid

Enkorafeniib on nii CYP3A4 inhibiitor kui ka selle indutseerija. Ravimi samaaegne kasutamine preparaate, mis on CYP3A4 substraadid (nt hormonaalsed kontratseptiivid), võib suurendada nende preparaate toksilisust või vähendada nende tõhusust. CYP3A4 substraadiks olevate preparaate manustamisel koos ravimiga tuleb olla ettevaatlik.

Enkorafeniib on UGT1A1 inhibiitor. Kokkupuude samal ajal manustatavate preparaate, mis on ühtlasi UGT1A1 substraadid (nt raltegraviir, atorvastatiin, dolutegraviir), võib suurendada ja seetõttu tuleb neid preparaate manustada ettevaatlikult.

Enkorafeniibi toime binimetiniibile

Kuna enkorafeniib on suhteliselt tugev UGT1A1 pöörduv inhibiitor, ei täheldatud binimetiniibi manustamisel koos enkorafeniibiga kliiniliselt mingit erinevust binimetiniibi süsteemses saadavuses.

Transportersubstraadid

Enkorafeniib võib inhibeerida mitut transporterit. Ühenditel, mis on neerutransporterite OAT1, OAT3, OCT2 substraadideks (nagu furosemiin, penitsilliin), või ühenditel, mis on maksatransporterite OATP1B1, OATP1B3, OCT1 substraadideks (nagu atorvastatiin, bosentaan), või BCRP substraadidel

(nagu metotreksaat, rosuvastatiin) või P-gp substraatidel (nt posakonasool) võib olla suurenenud süsteemne saadavus ning nende manustamisel koos ravimiga tuleb seetõttu olla ettevaatlik.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / naiste kontratseptsioon

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama tõhusat kontratseptsiooni nii enkorafeniibi ravi ajal kui ka vähemalt üks kuu pärast viimast annust. Enkorafeniib võib vähendada hormonaalsete kontratseptiivide tõhusust (vt lõik 4.5). Seetõttu soovitatakse hormonaalset kontratseptsiooni kasutataval naispatsientidel kasutada täiendavat või alternatiivset meetodit, nagu barjäärmeetodit (nt kondoom), enkorafeniibi ravi ajal ja vähemasti üks kuu pärast viimast annust.

Rasedus

Puuduvad andmed enkorafeniibi kasutamise kohta rasedatel. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Enkorafeniibi ei soovitata kasutada raseduse ajal ning rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta kontratseptiive. Kui enkorafeniibi kasutatakse raseduse ajal või kui patsient rasestub enkorafeniibi võtmise ajal, siis tuleb patsienti teavitada ravimi võimalikust ohust lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas enkorafeniib või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Riski vastsündinutele/ümikutele ei saa välistada. Tuleb otsustada, kas katkestada imetamine või katkestada enkorafeniibi ravi, pidades silmas imetamise kasu lapsele ning ravi kasu emale.

Fertiilsus

Puuduvad andmed enkorafeniibi toime kohta inimeste fertiilsusele. Tuginedes loomuringute tulemustele, võib enkorafeniibi kasutamisel olla meeste reproduktiivsust kahjustav toime (vt lõik 5.3). Kuna selle kliiniline olulisus on teadmata, tuleb meespatsiente teavitada võimalikust spermatogeneesi häire riskist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Enkorafeniib mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Mõnel patsiendil, keda raviti enkorafeniibiga, esinesid kliiniliste uuringute ajal nägemishäired. Patsientidel tuleb soovitada vältida auto juhtimist või masinate kasutamist, kui neil tekivad nägemishäired või mis tahes muud kõrvaltoimed, mis võivad mõjutada nende reaktsioonikiirust (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Enkorafeniibi (450 mg suu kaudu kord ööpäevas) ohutust kombinatsioonis binimetiniibiga (45 mg suu kaudu kaks korda ööpäevas) hinnati 274 patsiendil, kellel oli BRAF V600 mutatsiooniga mitteopereeritav või metastaatiline melanoom (edaspidi Combo 450 koondpopulatsioon), tuginedes kahel II faasi uuringul (CMEK162X2110 ja CLGX818X2109) ning ühel III faasi uuringul (CMEK162B2301, 1. osa).

Mitteopereeritava või metastaatilise melanoomiga patsientidel (n = 274), keda raviti enkorafeniibi ja binimetiniibi kombinatsiooniga soovituslikus annuses, olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed ($\geq 25\%$) väsimus, iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine, võrkkesta irdumine, kõhuvalu, artralgia, vere kreatiini kinaasi taseme tõus ja müalgia.

Enkorafeniibi (300 mg suu kaudu kord ööpäevas) ohutust kombinatsioonis binimetiniibiga (45 mg suu kaudu kaks korda ööpäevas) hinnati 257 patsiendil, kellel oli BRAF V600 mutatsiooniga mitteopereeritav või metastaatiline melanoom (edaspidi Combo 300 koondpopulatsioon), tuginedes III faasi uuringule (CMEK162B2301, 2. osa). Kõige sagedasemad kõrvaltoimed ($\geq 25\%$) patsientidel, keda raviti 300 mg enkorafeniibiga manustatult koos binimetiniibiga, olid väsimus, iiveldus ja kõhulahtisus.

Enkorafeniibi kui ainsana kasutatava ravimi (300 mg suu kaudu kord ööpäevas) ohutusprofiil põhineb 217 patsiendil, kellel oli BRAF V600 mutatsiooniga mitteopereeritav või metastaatiline melanoom (edaspidi enkorafeniibi 300 mg koondpopulatsioon). Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed ($\geq 25\%$) enkorafeniibi 300 kasutamisel olid hüperkeratoos, alopeetsia, palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom, väsimus, lööve, artralgia, kuiv nahk, iiveldus, müalgia, peavalu, oksendamine ja sügelus.

Kõrvaltoimete tabelloend

Kõrvaltoimed on loetletud allpool MedDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduste alusel: väga sage $\geq 1/10$, sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$, aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$, harv $\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$, väga harv $< 1/10\ 000$, teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas sagedusrühmas on kõrvaltoimed esitatud raskuse poolest kahanevas järjekorras.

Tabel 4. Kõrvaltoimed

Sagedus	Enkorafeniib ainsa ravimina 300 mg (n = 217)	Enkorafeniib 450 mg kombinatsioonis binimetiniibiga (n = 274)
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajak		
Väga sage	Nahapapilloom* Melanotsüütne neevus	
Sage	Naha lamerakk-vähk ^a Uus primaarne melanoom*	Naha lamerakk-vähk ^a Basaarakuline vähk* Nahapapilloom*
Aeg-ajalt	Basaarakuline vähk	
Vere ja lümfisüsteemi häired		
Väga sage		Aneemia
Immuunsüsteemi häired		
Sage	Ülitundlikkus ^b	Ülitundlikkus ^b
Ainevahetus- ja toitumishäired		
Väga sage	Vähenenud isu	
Psühhiaatrilised häired		
Väga sage	Unetus	
Närvisüsteemi häired		
Väga sage	Peavalu* Perifeerne neuropaatia* Düsgeusia*	Perifeerne neuropaatia* Pearinglus* Peavalu*
Sage	Näoparees ^c	Düsgeusia*
Aeg-ajalt		Näoparees ^c
Silma kahjustused		
Väga sage		Nägemishäire* Võrkkesta pigmentepiteeli irdumine*
Sage		Uveit*
Aeg-ajalt	Uveit*	
Südame häired		
Sage	Supraventrikulaarne tahhükardia ^d	Vasaku vatsakese düsfunktsioon ^h
Vaskulaarsed häired		
Väga sage		Verejooks ⁱ Hüpertensioon*
Sage		Venoosne trombemboolia ^j
Seedetrakti häired		
Väga sage	Iiveldus Oksendamine*	Iiveldus Oksendamine*

	Kõhukinnisus	Kõhukinnisus Kõhuvalu* Kõhulahtisus*
Sage		Koliit ^k
Aeg-ajalt	Pankreatiit*	Pankreatiit*
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		
Väga sage	Palmaar-plantaarne erütrodüesteesia sündroom Hüperkeratoos* Lööve* Kuiv nahk* Sügelus* Alopeetsia* Erüteem ^e Naha hüperpigmentatsioon*	Hüperkeratoos* Lööve* Kuiv nahk* Sügelus* Alopeetsia*
Sage	Akneiformne dermatiit* Nahaketendus ^f Fotosensitiivsus*	Akneiformne dermatiit* Palmaar-plantaarne erütrodüesteesia sündroom Erüteem* Pannikuliit* Fotosensitiivsus*
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		
Väga sage	Artralgia* Müalgia ^g Jäsemevalu Seljavalu	Artralgia* Lihashäired/müalgia ^l Jäsemevalu Seljavalu
Sage	Artriit*	
Aeg-ajalt		Rabdomüolüüs
Neerude ja kuseteede häired		
Sage	Neerupuudulikkus*	Neerupuudulikkus*
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
Väga sage	Väsimus* Püreeksia*	Väsimus* Püreeksia* Perifeerne turse ^m
Uuringud		
Väga sage	Gammaglutamüültransferaasi (GGT) tõus*	Vere kreatiini fosfokinaasi tõus Gammaglutamüültransferaasi (GGT) tõus* Transaminaaside tõus*
Sage	Transaminaaside tõus* Vere kreatiniini tõus* Lipaasi tõus	Vere aluselise fosfataasi tõus Vere kreatiniini tõus* Amülaasi tõus Lipaasi tõus
Aeg-ajalt	Amülaasi tõus	

* liitterminid, mis sisaldasid enam kui üht eelistatud terminit

^a sealhulgas keratoakantoom, lamerakk-vähk, huule lamerakk-vähk ja naha lamerakk-vähk

^b sealhulgas angioödeem, ravimi ülitundlikkus, ülitundlikkus, ülitundlikkusvaskuliit ja urtikaaria

^c sealhulgas näonärvi häire, näoparalüüs, näoparees

^d sealhulgas ekstrasüstolid, siinustahhükardia, supraventrikulaarsed ekstrasüstolid, tahhüarütmia, tahhükardia

^e sealhulgas erüteem, generaliseerunud erüteem, plantaarerüteem

^f sealhulgas eksfoliativne dermatiit, nahaketendus, ketendav lööve

^g sealhulgas müalgia, lihaskasvatus, lihasspasm, lihaskasvatus

^h sealhulgas vasaku vatsakese düsfunktsioon, vähenenud väljutusfraktsioon, südamepuudulikkus ja ebanormaalne väljutusfraktsioon

ⁱ sealhulgas verejooks erinevates kohtades, k.a ajuveerejooks

^j sealhulgas kopsuarteri trombemboolia, süvaveenitromboos, emboolia, tromboflebiit, pindmine tromboflebiit ja tromboos

^k sealhulgas koliit, haavandiline koliit, enterokoliit ja proktiit

^l sealhulgas müalgia, lihasnõrkus, lihasspasm, lihasvigastus, müopaatia, müosiit

^m sealhulgas vedeliku retentsioon, perifeerne turse, lokaalne turse

Kui enkorafeniibi kasutati annuses 300 mg kord ööpäevas kombinatsioonis binimetiniibiga 45 mg kaks korda ööpäevas (Combo 300) uuringu CMEK162B2301 2. osas, oli sageduskategooria madalam võrreldes Combo 450 koondpopulatsiooniga järgmiste kõrvaltoimete osas: aneemia, perifeerne neuropaatia, verejooks, hüpertensioon, sügelus (sage); ning koliit, tõusnud amülaasi ja tõusnud lipaasi tase (aeg-ajalt).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Nahavähid

Naha lamerakk-vähk

Combo 450 koondpopulatsioonis täheldati naha lamerakk-vähi esinemist (sh keratoakantoome) 3,3% (9/274) patsientidest. Mediaanaeg naha lamerakk-vähi (kõik astmed) esimese ilminguni oli 6,5 kuud (vahemik 1,0 kuni 22,8 kuud).

Enkorafeniibi 300 mg koondpopulatsioonis täheldati naha lamerakk-vähki 7,4% (16/217) patsientidest. III faasi uuringus (CMEK162B2301) oli naha lamerakk-vähki haigestunud patsientide mediaanaeg haiguse (kõik astmed) esimese ilminguni oli 2,3 kuud (vahemik 0,3 kuni 12,0 kuud).

Uus primaarne melanoom

Enkorafeniibi 300 koondpopulatsioonis esinesid uued primaarse melanoomi juhud 4,1% patsientidest (9/217) ning 1,4% patsientidest (3/217) olid need raporteeritud kui 1. astme vähid, 2,1% (4/217) kui 2. astme vähid, 0,5% (1/217) kui 3. astme vähid ja 0,5% (1/217) kui 4. astme vähid.

Silmahäired

Combo 450 koondpopulatsioonis täheldati uveiiti 4,4% (12/274) patsientidest ning seejuures oli see 1. astme uveit 0,4% (1/274), 2. astme uveit 3,6% (10/274) ja 3. astme uveit 0,4% (1/274) juhtudest. Nägemishäired, sealhulgas nägemise hägustumine ja vähenenud nägemisteravus, esinesid 21,5% (59/274) patsientidest. Uveit ja nägemishäired olid üldiselt pöörduvad. Võrkkesta pigmentepiteeli irdumist esines 29,6% (81/274) patsientidest, kellest enamustel vastas see 1. kuni 2. astmele ja 3. astmele vastas see 1,8% (5/274) patsientidest.

Uuringu CMEK162B2301 2. osas, Combo 300 rühmas, täheldati võrkkesta pigmentepiteeli irdumist 12,5% (32/257) patsientidest ja see vastas 4. astmele 0,4% (1/257) patsientidest.

Vasaku vatsakese düsfunktsioon

Vasaku vatsakese düsfunktsiooni raporteeriti siis, kui enkorafeniibi kasutati kombinatsioonis binimetiniibiga (vt binimetiniibi ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.8).

Verejooks

Combo 450 koondpopulatsioonis täheldati verejooksujuhtumeid 17,9% (49/274) patsientidest. Enamik juhtudest oli 1. või 2. astmega (14,6%) ja 3,3% olid 3. kuni 4. astme juhud. Vähesed patsiendid vajasid annustamise katkestamist või annuse vähendamist (0,7% või 2/274). Verejooksujuhtumite puhul, mida esines 1,1% (3/274) patsientidest, ravi katkestati. Kõige sagedamad verejooksujuhtumid olid hematuria 3,3% (9/274) patsientidest, rektaalne verejooks 2,9% (8/274) ja hematokeesia 2,9% (8/274) patsientidest. Ühel patsiendil esines fataalne maohaavandi verejooks ning seeläbi mitme organi puudulikkusest tingitud surm. Ajuverejooks esines 1,5% (4/274) patsientidest, kellest kolmel patsiendil oli surmlõpe. Kõik juhtumid esinesid patsientidel, kellel olid uued või progresseeruvad ajumetastaasid.

Uuringu CMEK162B2301 2. osas, Combo 300 rühmas, täheldati verejooksu 6,6% (17/257) patsientidest ja see vastas 3. kuni 4. astmele 1,6% (4/257) patsientidest.

Hüpertensioon

Hüpertensiooni raporteeriti siis, kui enkorafeniibi kasutati kombinatsioonis binimetiniibiga (vt binimetiniibi ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.8).

Venoosne trombemboolia

Venoosset trombembooliat raporteeriti siis, kui enkorafeniibi kasutati kombinatsioonis binimetiniibiga (vt binimetiniibi ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.8).

Pankreatiit

Combo 450 koondpopulatsioonis esines pankreaseensüümide tõus (enamasti asümptomaatiline). Amülaasi ja lipaasi sisalduse tõusu täheldati vastavalt 3,3% (9/274) ja 5,1% (14/274) patsientidest. Pankreatiiti täheldati 0,7% (2/274) patsientidest. Mõlema patsiendi puhul oli 3. astme juhtum. Pankreatiidi puhul, mida esines 0,4% (1/274) patsientidest, annustamine katkestati või annust kohandati.

Nahareaktsioonid

Lööve

Combo 450 koondpopulatsioonis täheldati löövet 19,7% (54/274) patsientidest. Enamik juhtudest olid kerged; 3. või 4. astme juhte täheldati 0,7% (2/274) patsientidest. Lööve tingis ravi katkestamise 0,4% (1/274) patsientidest ja annustamise peatamise või annuse kohandamise 1,1% (3/274) patsientidest.

Enkorafeniibi 300 koondpopulatsioonis täheldati löövet 43,3% (94/217) patsientidest. Enamik juhtudest olid kerged; 3. või 4. astme juhte täheldati 4,6% (10/217) patsientidest. Lööve tingis ravi katkestamise 0,5% (1/217) patsientidest ja annustamise peatamise või annuse kohandamise 7,4% (16/217) patsientidest.

Palmaar-plantaarne erütrodüesteesia sündroom (PPES)

Combo 450 koondpopulatsioonis täheldati palmaar-plantaarse erütrodüesteesia sündroomi 6,2% (17/274) patsientidest. Kõik palmaar-plantaarse erütrodüesteesia sündroomide kõrvaltoimed olid 1. (3,3%) või 2. astmega (2,9%). Annustamist tuli katkestada või annust kohandada 1,1% (3/274) patsientidest.

Pöördelise tähtsusega uuringu 2. osa Combo 300 rühmas täheldati PPES-i 3,9% (10/257) patsientidest ja see vastas 3. astmele 0,4% (1/257) patsientidest.

Enkorafeniibi 300 koondpopulatsioonis täheldati palmaar-plantaarse erütrodüesteesia sündroomi 51,6% (112/217) patsientidest. Enamik juhtumeid olid kerged kuni mõõdukad: 1. aste 12,4% (27/217) patsientidest, 2. aste 26,7% (58/217) ja 3. aste 12,4% (27/217) patsientidest. Palmaar-plantaarne erütrodüesteesia sündroom tingis ravi katkestamise 4,1% (9/217) patsientidest ja annustamise peatamise või annuse kohandamise 23,0% (50/217) patsientidest.

Akneformne dermatiit

Akneformset dermatiiti raporteeriti siis, kui enkorafeniibi kasutati kombinatsioonis binimetiniibiga (vt binimetiniibi ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.8).

Fotosensitiivsus

Combo 450 koondpopulatsioonis täheldati fotosensitiivsust 4,0% (11/274) patsientidest. Enamik juhtudest olid 1. kuni 2. astmega, 3. astme juhte täheldati 0,4% (1/274) patsientidest ning mitte ükski juht ei viinud ravi peatamiseni. Annustamist tuli katkestada või annust kohandada 0,4% (1/274) patsientidest.

Enkorafeniibi 300 koondpopulatsioonis täheldati fotosensitiivsust 4,1% (9/217) patsientidest. Kõik juhud olid 1. kuni 2. astmega. Mitte ükski juht ei vajanud ravi lõpetamist, annuse kohandamist ega ravi katkestamist.

Näoparees

Combo 450 koondpopulatsioonis täheldati näopareesi 0,7% (2/274) patsientidest, sealhulgas 3. astmega 0,4% (1/274) patsientidest. Juhud olid tagasipööratavad ja mitte ükski ei viinud ravi lõpetamiseni. Annustamist tuli katkestada või kohandada 0,4% (1/274) patsientidest.

Enkorafeniibi 300 koondpopulatsioonis täheldati näopareesi 7,4% (16/217) patsientidest. Enamik juhtudest olid kerged kuni mõõdukad: 1. aste 2,3% (5/217); 2. aste 3,7% (8/217) ja 3. aste 1,4% (3/217) patsientidest. Mediaanaeg näopareesi esimese juhu ilminguni oli 0,3 kuud (vahemik 0,1 kuni 12,1 kuud). Näoparees oli üldiselt pöörduv ja tingis ravi katkestamise 0,9% (2/217) patsientidest. Annustamine tuli katkestada või kohandada 3,7% (8/217) patsientidest ja sümptomaatilist ravi (sealhulgas kortikosteroididega) vajas 5,1% (11/217) patsientidest.

CK tõus ja rabdomüolüüs

CK tõus ja rabdomüolüüs esinesid siis, kui enkorafeniibi kasutati kombinatsioonis binimetiniibiga (vt binimetiniibi ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.8).

Neerude düsfunktsioon

Combo 450 koondpopulatsioonis täheldati kerget, eelkõige 1. astme asümptomaatilist vere kreatiniinisalduse tõusu 6,2% (17/274) patsientidest, keda raviti Combo 450 mg-ga. 3. ja 4. astme tõusude esinemissagedus oli 0,7% (2/274). Neerupuudulikkuse juhud, sealhulgas äge neerukahjustus ja neeruhäire, esinesid 3,3% (9/274) patsientidest, keda raviti enkorafeniibi ja binimetiniibiga, kusjuures 3. või 4. astme juhtumid esinesid 2,2% (6/274) patsientidest. Neerupuudulikkus oli üldiselt tagasipööratav annustamise katkestamise, rehüdreerimise või muu üldtoetava tegevusega.

Maksanäitajate nihe

Allpool on loetletud Combo 450 koondpopulatsiooni maksanäitajate nihete esinemissagedused:

- Tõusnud transaminaaside tase: 15,7% (43/274) kokku; 3. kuni 4. aste: 5,5% (15/274)
- Tõusnud GGT tase: 14,6% (40/274) kokku; 3. kuni 4. aste: 8,4% (23/274)

Uuringu CMEK162B2301 2. osas, Combo 300 rühmas, oli maksanäitajate nihke esinemissagedus:

- Tõusnud transaminaaside tase: 13,2% (34/257) kokku; 3. kuni 4. aste: 5,4% (14/257)
- Tõusnud GGT tase: 14,0% (36/257) kokku; 3. kuni 4. aste: 4,7% (12/257)

Seedetrakti häired

Combo 450 koondpopulatsioonis täheldati kõhulahtisuse esinemist 38% (104/274) patsientidest ja see vastas 3. kuni 4. astmele 3,3% (9/274) patsientidest. Kõhulahtisus tingis annustamise katkestamise 0,4% patsientidest ja annustamise peatamise või annuse kohandamise 4,4% patsientidest.

Kõhukinnisus esines 24,1% (66/274) patsientidest ja see vastas 1. või 2. astmele. Kõhuvalu täheldati 27,4% (75/274) patsientidest ja see vastas 3. astmele 2,6% (7/274) patsientidest. Iiveldus esines 41,6% (114/274) patsientidest ja see vastas 3. või 4. astmele 2,6% (7/274) patsientidest. Oksendamine esines 28,1% (77/274) patsientidest ja see vastas 3. või 4. astmele 2,2% (6/274) patsientidest.

Uuringu CMEK162B2301 2. osas, Combo 300 rühmas, täheldati iiveldust 27,2% (70/257) patsientidest ja see vastas 3. astmele 1,6% (4/257) patsientidest. Oksendamine esines 15,2% (39/257) patsientidest ja see vastas 3. astmele 0,4% (1/257) patsientidest. Kõhulahtisus esines 28,4% (73/257) patsientidest ja see vastas 3. astmele 1,6% (4/257) patsientidest.

Seedetrakti häiretest saadi jagu üldjuhul standardraviga.

Aneemia

Combo 450 koondpopulatsioonis täheldati aneemia esinemist 19,7% (54/274) patsientidest; juhud vastasid 3. või 4. astmele 4,7% (13/274) patsientidest. Ükski patsient ei lõpetanud ravi aneemia tõttu, 1,5% (4/274) vajasis annustamise katkestust või annusekohandust.

Uuringu CMEK162B2301 2. osas, Combo 300 rühmas, täheldati aneemiat 9,7% (25/257) patsientidest ja see vastas 3. kuni 4. astmele 2,7% (7/257) patsientidest.

Peavalu

Combo 450 koondpopulatsioonis täheldati peavalu 21,5% (59/274) patsientidest, sealhulgas 3. astmele vastas see 1,5% (4/274) patsientidest.

Uuringu CMEK162B2301 2. osas, Combo 300 rühmas, täheldati peavalu 12,1% (31/257) patsientidest ja see vastas 3. astmele 0,4% (1/257) patsientidest.

Väsimus

Combo 450 koondpopulatsioonis täheldati väsimust 43,8% (120/274) patsientidest, sealhulgas 3. astmele vastas see 2,9% (8/274) patsientidest.

Uuringu CMEK162B2301 2. osas, Combo 300 rühmas, täheldati väsimust 33,5% (86/257) patsientidest ja see vastas 3. kuni 4. astmele 1,6% (4/257) patsientidest.

Patsientide erirühmad

Eakad

Combo 450-ga (n = 274) ravitud patsientide seas olid 194 patsienti (70,8%) vanuses < 65 eluaasta, 65 patsienti (23,7%) oli vanuses 65...74 ning 15 patsienti (5,5%) olid vanuses > 75. Ohutuse või tõhususe erinevusi eakate (≥ 65) ja nooremate patientide vahel üldplaanis ei täheldatud. Kõrvaltoimeid ja tõsiseid kõrvaltoimeid kogenud patsientide osakaalud olid vanuses < 65 eluaasta ja ≥ 65 eluaasta sarnased. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mille esinemissagedus oli vanuses ≥ 65 eluaasta suurem kui vanuses < 65 eluaasta, olid kõhulahtisus, sügelus, GGT ja vere aluselise fosfataasi sisalduse tõus. Väikeses patsiendigrupis vanuses ≥ 75 eluaastat (n=15) võisid patsiendid suurema tõenäosusega kogeda tõsiseid kõrvaltoimeid ja kõrvaltoimeid, mis tingisid ravi lõpetamise.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Kui enkorafeniibi annused jäid vahemikku 600 kuni 800 mg kord ööpäevas, täheldati neerude düsfunktsiooni (3. astme hüperkreatineemiat) 3 patsiendil 14st. Suurim manustatud annus tulenes annustamisveast ühe patsiendi puhul, kes võttis enkorafeniibi annuses 600 mg kaks korda ööpäevas ühel päeval (koguannus 1200 mg). Sellel patsiendil esinenud kõrvaltoimed olid 1. astme iiveldus, oksendamine ja nägemise hägustumine; kõik lõpuks lahenesid.

Käsitlus

Üleannustamisel puudub spetsiifiline ravi.

Kuna enkorafeniib on mõõdukalt seotud plasmavalkudega, siis tõenäoliselt hemodialüüs ei ole tõhus enkorafeniibi üleannustamise ravis. Enkorafeniibil pole teada ühtegi antidooti. Üleannustamise korral tuleb enkorafeniibi ravi katkestada ning jälgida neerufunktsiooni ja ka kõrvaltoimeid. Vajaduse korral tuleb tagada sümptomaatiline ja toetav ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvavastased ained, proteiinkinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01XE46

Toimemehhanism

Enkorafeniib on võimas ja kõrgselektiivne ATP pärast konkureeriv väike molekul, mis on RAF-kinaasi inhibiitor. Enkorafeniibi pooled maksimaalsetest inhibeerimiskontsentratsioonidest (*half maximal inhibitory concentration*, IC₅₀) BRAF^{V600E}, BRAF ja CRAF ensüümide suhtes oli vastavalt 0,35, 0,47 ja 0,30 nM. Enkorafeniibi dissotsiatsiooni poolväärtusaeg oli > 30 tundi ja tingis pikaajalise pERK-i inhibeerimise. Enkorafeniib surub alla mitut muteerunud BRAF-kinaasi vormi (V600E, D ja K) ekspresseerivate kasvajakude RAF-/MEK-/ERK-rajad. Täpsemalt öeldes inhibeerib enkorafeniib *in vitro* ja *in vivo* muteerunud BRAF^{V600E, D ja K} melanoomi rakukasvu. Enkorafeniib ei inhibeerirad RAD/MEK/ERK signalseerimist rakkudes, mis ekspresseerivad metsikut tüüpi BRAF-i.

Kombineerimine binimetiniibiga

Enkorafeniib ja binimetiniib (MEK inhibiitor, vt binimetiniibi ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 5.1) mõlemad inhibeerivad MAPK rada, tingides tugevama tuumorivastase aktiivsuse.

Peale selle ennetas enkorafeniibi ja binimetiniibi kombinatsioon resistentsuse teket muteerunud BRAF^{V600E} inimese melanoomi ksenotransplantaatides *in vivo*.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

BRAF V600 mutatsiooniga mitteopereeritav või metastaatiline melanoom

Enkorafeniibi ohutust ja tõhusust kombinatsioonis binimetiniibiga hinnati III faasi kaheosalises randomiseeritud (1 : 1 : 1) aktiivse kontrolliga avatud mitmekeskuselise uuringus patsientidel, kellel oli BRAF V600 E või K mutatsiooniga mitteopereeritav või metastaatiline melanoom (uuring CMEK162B2301) BRAF-i analüüsi kohaselt. Patsientidel olid histoloogiliselt kinnitatud kutaansed või teadmata päritoluga primaarsed melanoomid, kuid uvealse või mukoosse melanoomiga juhud jäeti välja. Mitteopereeritava lokaalselt levinud või metastaatilise haigusega patsientidele võimaldati eelnev adjuvantravi ja üks kuur immuunravi. Eelnev ravi BRAF-/MEK-inhibiitoritega ei olnud lubatud.

Uuring CMEK162B2301, 1. osa

1. osas randomiseeriti uuringupatsiendid rühmadesse, kes said enkorafeniibi 450 mg suu kaudu kord ööpäevas ja binimetiniibi 45 mg suu kaudu kaks korda ööpäevas (Combo 450, n = 192) ning kes said enkorafeniibi 300 mg suu kaudu kord ööpäevas (Enco 300, n = 194) või vemurafeniibi 960 mg suu kaudu kaks korda ööpäevas (edaspidi Vem, n = 191). Ravi kestis kuni haiguse progresseerumiseni või lubamatu toksilise toimeni. Randomiseerimist stratifitseeriti Ameerika vähistaadiumi ühiskomitee (*American Joint Committee on Cancer, AJCC*) staadiumide (IIIB, IIIC, IVM1a või IVM1b vs. IVM1c) ning ida onkoloogiaalase koostöörühma (*Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG*) toimetulekuoleku (0 või 1) ja mitteopereeritava või metastaatilise haiguse varasema immuunravi alusel (jah või ei).

Esmane tõhususe tulemusnäitaja oli Combo 450 progressioonivaba elulemus (*progression-free survival, PFS*) võrreldes vemurafeniibi rühmaga ning seda hindas pimendatud sõltumatu kontrollikomitee (*blinded independent review committee, BIRC*). Uurijate hinnatud PFS (uurija hinnang) oli toetavaks analüüsiks. Täiendav teisene tulemusnäitaja sisaldas Combo 450 PFS-i võrreldes Enco 300-ga. Muud teisesed tõhususe võrdlused Combo 450 ning kas vemurafeniibi või Enco 300 rühmaga sisaldasid üldist elulemust (*overall survival, OS*), objektiivset ravivastuse määra (*objective response rate, ORR*), vastuse kestust (*duration of response, DoR*) ja haiguse kontrollimäära (*disease control rate, DCR*) ning neid näitajaid hindas BIRC ja uurijad.

Patsientide mediaanvanus oli 56 aastat (vahemik 20...89), 58% olid meessoost, 90% olid europiidid ning 72% patsientidest oli ECOG toimetuleku lähteolek 0. Enamikul patsientidest oli metastaatiline

haigus (95%) ja staadiumiks IVM1c (64%); 27% patsientidest oli seerumi laktaadi dehüdrogenaasi (LDH) lähtetase kõrgem ning 45% patsientidest olid lähteolekus tuumorist haaratud vähemalt 3 elundit ja 3,5% olid ajumetastaasid. 27 patsienti (5%) said enne kontrollpunkti inhibiitoreid (anti-PD1/PDL1 või ipilimumaab) (8 patsienti Combo 450 rühmas (4%); 7 patsienti vemurafeniibi rühmas (4%); 12 patsienti Enco 300 rühmas (6%)), sealhulgas 22 patsienti metastaasidega (6 patsienti Combo 450 rühmas; 5 patsienti vemurafeniibi rühmas; 11 patsienti Enco 300 rühmas) ja 5 patsienti adjuvantraviga (2 patsienti Combo 450 rühmas; 2 patsienti vemurafeniibi rühmas; 1 patsient Enco 300 rühmas).

Kokkupuute mediaankestus oli 11,7 kuud patsientidel, keda raviti Combo 450-ga, 7,1 kuud patsientidel, keda raviti Enco 300-ga, ja 6,2 kuud patsientidel, keda raviti vemurafeniibiga. Suhtelise annuse intensiivsuse (*relative dose intensity*, RDI) mediaan Combo 450 rühmas oli 100% enkorafeniibi ja 99,6% binimetiniibi puhul; RDI mediaan Enco 300 puhul oli 86,2% ja vemurafeniibi puhul oli see 94,5%.

Uuringu CMEK162B2301 1. osa näitas PFS-i statistiliselt olulist paranemist patsientidel, keda raviti Combo 450-ga, võrreldes patsientidega, keda raviti vemurafeniibiga. Tabel 5 ja joonis 1 võtavad kokku PFS-i ja muud tõhususe tulemused, põhinedes pimendatud sõltumatu radioloogiakomitee andmete kesksel kontrollil.

Uurija hinnangul põhinevad tõhususe tulemused ühtsids sõltumatu keskse hinnanguga. Stratifitseerimata alamgruppide analüüsid näitasid punkthinnanguid Combo 450 kasuks, sealhulgas LDH algase, ECOG sooritusvõime ja AJCC staadium.

Tabel 5. Uuring CMEK162B2301, 1.osa: Progressioonivaba elulemus ja kinnitatud üldise vastuse tulemused (sõltumatu keskne ülevaatus)

	Enkorafeniib + binimetiniib; N = 192 (Combo 450)	Enkorafeniib N = 194 (Enco 300)	Vemurafeniib N = 191 (Vem)
Lõpptähtaeg: 19. mai 2016			
PFS (esmane analüüs)			
Juhtumite arv (progresseeruv haigus (PD)) (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Mediaan, kuud (95% usaldusvahemik)	14,9 (11,0, 18,5)	9,6 (7,5, 14,8)	7,3 (5,6, 8,2)
HR ^a (95% usaldusvahemik) (vs. Vem) p-väärtus (stratifitseeritud logaritmiline astaktest) ^b	0,54 (0,41, 0,71) < 0,001		
HR ^a (95% usaldusvahemik) (vs. Vem) Nominaalne p-väärtus		0,68 (0,52, 0,90) 0,007	
HR ^a (95% usaldusvahemik) (vs. Enco 300) p-väärtus (stratifitseeritud logaritmiline astaktest) ^b	0,75 (0,56, 1,00) 0,051		
Kinnitatud üleüldised vastused			
Üleüldine ravivastus, n (%) (95% usaldusvahemik)	121 (63,0) (55,8, 69,9)	98 (50,5) (43,3, 57,8)	77 (40,3) (33,3, 47,6)
CR, n (%)	15 (7,8)	10 (5,2)	11 (5,8)
PR, n (%)	106 (55,2)	88 (45,4)	66 (34,6)
SD, n (%)	46 (24,0)	53 (27,3)	73 (38,2)
DCR, n (%) (95% usaldusvahemik)	177 (92,2) (87,4, 95,6)	163 (84,0) (78,1, 88,9)	156 (81,7) (75,4, 86,9)
Ravivastuse kestvus			
Mediaan, kuud (95% usaldusvahemik)	16,6 (12,2, 20,4)	14,9 (11,1, NE)	12,3 (6,9, 16,9)
Uuendatud analüüs, lõpptähtaeg: 07. november 2017			
PFS			
Juhtumite arv (progresseeruv haigus) (%)	113 (58,9)	112 (57,7)	118 (61,8)
Mediaan, kuud (95% usaldusvahemik)	14,9 (11,0, 20,2)	9,6 (7,4, 14,8)	7,3 (5,6, 7,9)
HR ^a (95% usaldusvahemik) (vs. Vem) Nominaalne p-väärtus	0,51 (0,39, 0,67) < 0,001		
HR ^a (95% usaldusvahemik) (vs. Vem) Nominaalne p-väärtus		0,68 (0,52, 0,88) 0,0038	

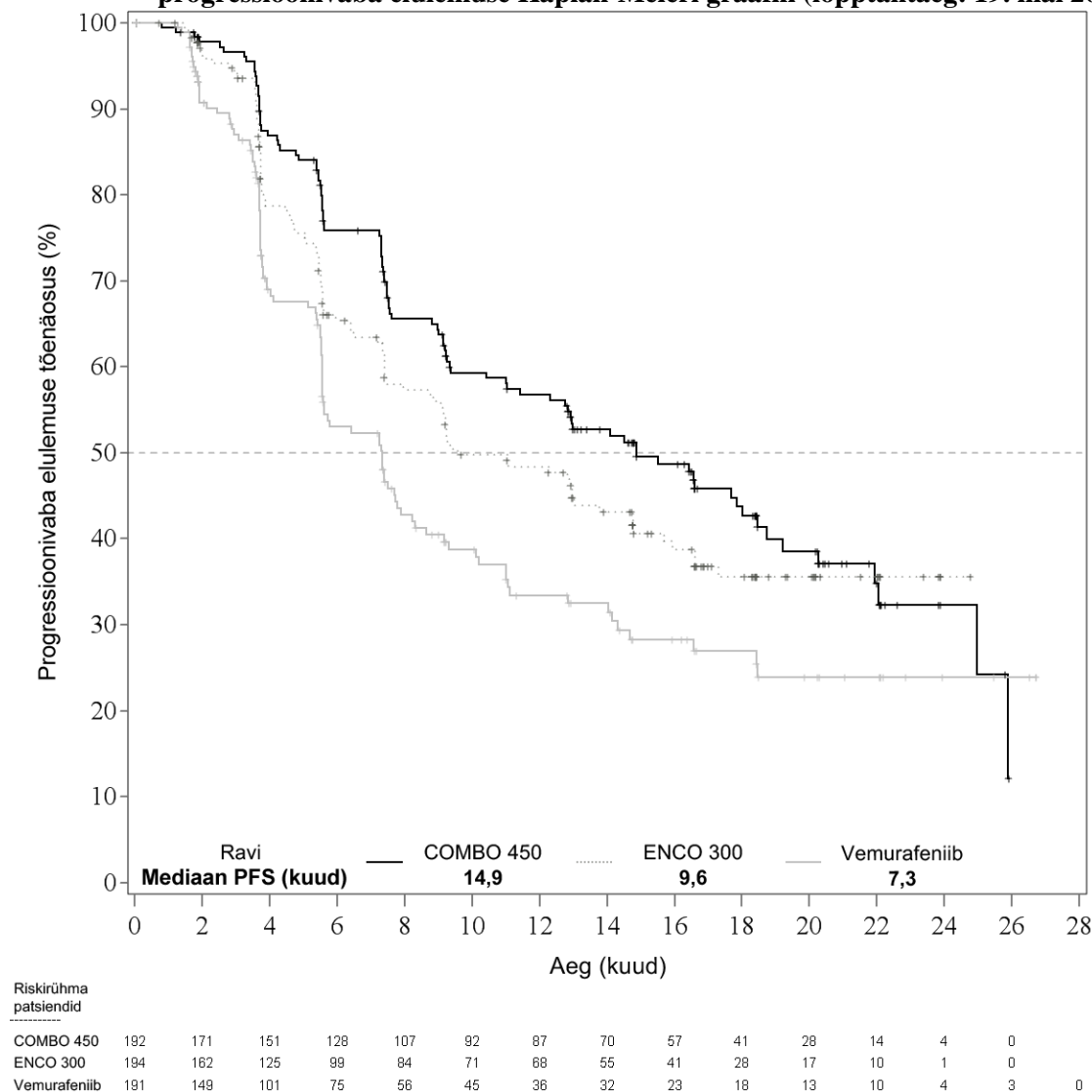
HR ^a (95% usaldusvahemik) (vs. Enco 300)	0,77 (0,59, 1,00)		
Nominaalne p-väärtus	0,0498		

CI = usaldusvahemik; CR = täielik ravivastus; DCR = haiguse kontrollimäär (CR + PR + SD + mitte-CR/mitte-PD; mitte-CR/mitte-PD kehtib ainult nende patsientide puhul, kellel pole sihtmärkkahjustust ning kes ei saavutanud CR-i ja kel pole PD-d); HR = riskitiheduste suhe; NE = pole hinnatav; PFS = progressioonivaba elulemus; PR = osaline ravivastus; SD = stabiilne haigus. Vem = vemurafeniib.

^a Riskisuhe, mis põhineb stratifitseeritud Coxi proportsionaalse riski mudelil

^b Logaritmilise astaktesti p-väärtus (kahepoolne)

Joonis 1. Uuring CMEK162B2301, 1. osa: Sõltumatu keskse ülevaatusse koostatud progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri graafik (lõpptähtaeg: 19. mai 2016)

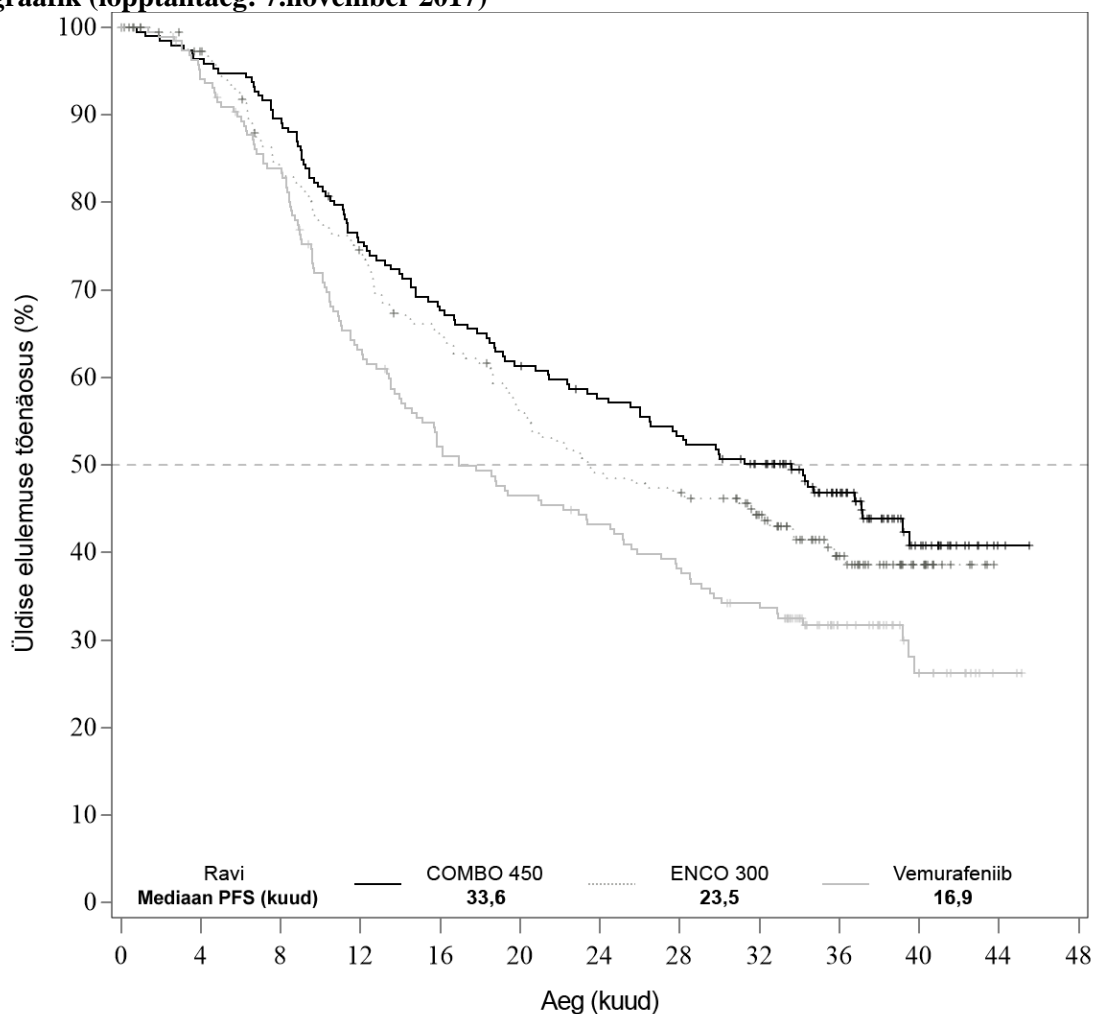


Uuringu CMEK162B2301 1. osa OS-i vaheanalüüs (lõpptähtaeg 07. november 2017) näitas OS-i statistiliselt olulist paranemist Combo 450-ga võrreldes vemurafeniibiga (vt tabel 6 ja joonis 2). Igas ravirühmas sai sarnane hulk patsiente täiendavat ravi kontrollpunkti inhibiitoritega, peamiselt pembrolisumaab, nivolumaab ja ipilimumaab (34,4% rühmas Combo 450; 36,1% enkorafeniibi rühmas, 39,8% vemurafeniibi rühmas).

Tabel 6. Uuring CMEK162B2301, 1. osa: Üldise elulemuse vahetulemused (lõpptähtaeg: 7. november 2017)

	Enkorafeniib + binimetiniib N = 192 (Combo 450)	Enkorafeniib N = 194 (Enco 300)	Vemurafeniib N = 191 (Vem)
OS			
Juhtumite arv (%)	105 (54,7)	106 (54,6)	127 (66,5)
Mediaan, kuud (95% CI)	33,6 (24,4, 39,2)	23,5 (19,6, 33,6)	16,9 (14,0, 24,5)
Elulemus 12. kuul (95% CI)	75,5% (68,8, 81,0)	74,6% (67,6, 80,3)	63,1% (55,7, 69,6)
Elulemus 24. kuul (95% CI)	57,6% (50,3, 64,3)	49,1% (41,5, 56,2)	43,2% (35,9, 50,2)
HR (95% CI) (vs. Vem) p-väärtus (stratifitseeritud logaritmiline astaktest)	0,61 (0,47, 0,79) <0,0001		
HR (95% CI) (vs. Enco 300) p-väärtus (stratifitseeritud logaritmiline astaktest)	0,81 (0,61,1,06) 0,061		

Joonis 2. Uuring CMEK162B2301, 1. osa: Vahepealse üldise elulemuse Kaplan-Meieri graafik (lõpptähtaeg: 7.november 2017)



Riskiga patsiendid

COMBO 450	192	185	172	144	129	117	108	100	89	57	23	2	0
ENCO 300	194	178	151	133	115	98	86	82	67	40	16	0	0
Vemurafeniib	191	176	155	115	94	84	77	68	59	30	14	2	0

Elukvaliteet (QoL) (lõpptähtaeg: 19. mai 2016)

Hindamaks patsiendi poolt teatatud tulemusi (*patient-reported outcomes, PRO*), mille hulka kuuluvad tervisega seotud elukvaliteet, toimetulek, melanoomisümptomid ja raviga seotud kõrvalnähud, kasutati vähiravi funktsionaalset hindamist melanoomile (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma, FACT-M*), Euroopa vähiuuringute ja -ravi organisatsiooni põhilist elukvaliteedi küsimustikku (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer's core quality of life questionnaire, EORTC QLQ-C30*) ja EuroQoL-i viie mõõtmega ja viie tasemega küsimustikku (*EuroQoL-5 Dimension-5 Level examination, EQ-5D-5L*). Kindel 10% halvenemine küsimustikes FACT-M ja EORTC QLQ-C30 esines oluliselt hiljem patsientidel, keda raviti Combo 450-ga võrreldes teiste raviviisidega. Combo 450 ravirühmas ei saavutatud kindla 10% halvenemuse mediaanset aega FACT-M skoori puhul ja see oli 22,1 kuud (95% usaldusvahemik 15,2, mittehinnatav) vemurafeniibi ravirühmas, kusjuures erinevuse HR oli 0,46 (95% usaldusvahemik 0,29, 0,72). EORTC QLQ-C30 skoori kindla 10% halvenemise aja analüüs andis sarnased tulemused. Patsiendid, kes said Combo 450, teatasid, et lähteoleku EQ-5D-5L indeksi skoori kõikide visiitide keskmises muutuses polnud mingit muutust või kerge paranemine, samas kui vemurafeniibi või enkorafeniibi saavad patsiendid teatasid, et nende näitajad vähenesid kõikidel visiitidel (statistiliselt oluliste erinevustega). Skoori muutuste hindamine ajas andis sama trendi küsimustikus EORTC QLQ-C30 ja kõikide visiitide puhul küsimustikus FACT-M).

Uuring CMEK162B2301, 2. osa:

Uuringu CMEK162B2301 2. osa viidi läbi selleks, et hinnata binimetiniibi panust enkorafeniibi ja binimetiniibi kombinatsioonis.

Enkorafeniib 300 mg suu kaudu kord ööpäevas kombinatsioonis binimetiniibi 45 mg suu kaudu kaks korda ööpäevas (Combo 300, n = 258) PFS-i võrreldi Enco 300 (n = 280, sealhulgas 194 patsienti 1. osast ja 86 patsienti 2. osast) PFS-iga. 2. osasse kandideerimine algas siis, kui kõik 1. osa patsiendid olid randomiseeritud.

2. osa esialgsed andmed (lõpptähtaeg 9. november 2016) demonstreerisid binimetiniibi panust, näidates Combo 300 korral mediaanse PFS-i paranemist hinnanguliselt 12,9 kuud (95% usaldusvahemik: 10,1, 14,0) võrreldes 9,2 kuuga (95% usaldusvahemik: 7,4, 11,0) Enco 300 (1. ja 2. osa) korral sõltumatu keskse ülevaate (BIRC) kohaselt. Urija hindamistel saadi sarnased tulemused. Kinnitatud ORR BIRC-i kohaselt oli Combo 300-ga 65,9% (95% usaldusvahemik: 59,8, 71,7) ja 50,4% (95% usaldusvahemik: 44,3, 56,4) Enco 300-ga (1. ja 2. osa). Kinnitatud vastuste mediaanne DOR oli BIRC-i kohaselt Combo 300 puhul 12,7 kuud [95% usaldusvahemik: 9,3, 15,1] ja Enco 300 puhul 12,9 kuud [95% usaldusvahemik: 8,9, 15,5]. Ravi kestuse mediaan oli Combo 300-ga pikem võrreldes Enco 300-ga (52,1 nädalat vs. 31,5 nädalat).

Südame elektrofüsioloogia

Koonduringute ohutuse analüüsis oli uue QTc piknemise > 500 ms esinemissagedus 0,7% (2/268) enkorafeniibi 450 mg ja binimetiniibi rühmas ning 2,5% (5/203) enkorafeniibi kui üksikravimi rühmas. QTc piknemist > 60 ms võrra võrreldes ravieelsete väärtustega täheldati 4,9% (13/268) patsientidest enkorafeniibi ja binimetiniibi rühmas ning 3,4% (7/204) enkorafeniibi kui üksikravimi rühmas (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta melanoomi korral (teavet lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Enkorafeniibi farmakokineetilisi omadusi uuriti tervetel uuritavatel ja soliidtuumoritega patsientidel, sealhulgas patsientidel, kellel oli kaugelarenenud ja mitteopereeritav või metastaatiline kutaanne melanoom koos BRAF-V600E või K mutatsiooniga. Näidati, et enkorafeniibi farmakokineetika on oma annustega ligikaudu lineaarne pärast üksikut ja mitut annust. Pärast korduvat annustamist kord ööpäevas saavutati tasakaalukontsentratsioon 15 päeva jooksul. Kumulatsioonikoefitsent väärtusega ligikaudu 0,5 tuleneb tõenäoliselt CYP3A4 autoindutseerimisest. Isikutevaheline AUC varieeruvus (CV%) oli vahemikus 12,3% kuni 68,9%.

Imendumine

Pärast manustamist suu kaudu imendub enkorafeniib kiiresti ja selle mediaanne T_{max} on 1,5 kuni 2 tundi. Pärast [^{14}C] enkorafeniibi üksiku suukaudse 100 mg suuruse annuse manustamist tervetele uuritavatele imendus enkorafeniibi annusest vähemalt 86%. Enkorafeniibi üksiku 100 mg annuse manustamisel rasva- ja kaloririkka toidukorraga vähenes C_{max} 36% võrra, kuid AUC püsis muutumatu. Ravimite koostoime uuring tervetel uuritavatel näitas, et enkorafeniibi süsteemne saadavus ei muutunud mao pH-d muutva ravimi (rabeprasool) olemasolul.

Jaotumine

Enkorafeniib on mõõdukalt (86,1%) seotud inimese plasmavalkudega *in vitro*. Pärast [^{14}C] enkorafeniibi üksikut 100 mg suurust annust tervetel uuritavatel on keskmine (SD) vere ja plasma kontsentratsioonisuhe 0,58 (0,02) ning enkorafeniibi keskmine (CV%) näiv jaotusruumala (Vz/F) on 226 l (32,7%).

Biotransformatsioon

Pärast [¹⁴C] enkorafeniibi üksiku suukaudse 100 mg suuruse annuse manustamist tervetele uuritavatele ilmnes, et enkorafeniibi põhiliseks kliirensirajaks on metabolism (ligikaudu 88% avastatud radioaktiivsest annusest). Enkorafeniibi peamine biotransformatsiooni reaktsioon oli N-dealküleerimine. Muude peamiste metaboolsete radade hulka kuulusid hüdroksüleerimine, karbamaadi hüdrolüüs, kaudne glükuronidatsioon ja konjugeeritud glükoosi moodustumine.

Eritumine

Pärast [¹⁴C] enkorafeniibi üksiku suukaudse 100 mg suuruse annuse manustamist tervetele uuritavatele elimineeriti radioaktiivsus võrdselt nii rooja kui ka uriini kaudu (keskmine väärtus 47,2%). Uriinist eritus 1,8% radioaktiivsusest enkorafeniibi kujul. Enkorafeniibi keskmine (CV%) näiv kliirens (CL/F) oli 27,9 l/h (9,15%). Enkorafeniibi mediaanne (vahemik) terminaalne poolväärtusaeg (T_{1/2}) oli 6,32 h (3,74 kuni 8,09 h).

Ravimpreparaadi koostoimed

CYP ensüümide toime enkorafeniibile

Enkorafeniibi metaboliseerib CYP3A4, CYP2C19 ja CYP2D6. Prognoosi kohaselt on *in vitro* enkorafeniibi peamiseks kogu oksüdatiivse kliirensi eest vastutavaks ensüümiks CYP3A4 inimese maksa mikrosoomides (~ 83,3%) ja sellele järgnevad CYP2C19 ja CYP2D6 (vastavalt ~ 16,0% ja 0,71%).

Enkorafeniibi toime CYP substraatidele

In vitro katsed näitavad, et enkorafeniib on suhteliselt võimas UGT1A1, CYP2B6, CYP2C9 ja CYP3A4/5 pöörduv inhibiitor ning ajast olenev CYP3A4 inhibiitor. Enkorafeniib indutseeris CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 ja CYP3A4 inimese primaarsetes hepatotsüütides. Enkorafeniibi 450 mg simulatsioonid, mis manustati koos CYP2B6, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP2D6 substraatidega 1. päeval ja 15. päeval, näitasid, et pole oodata mingeid kliiniliselt olulisi koostoimeid. Kui ravimit manustatakse koos CYP3A4 ja UGT1A1 substraatidega, mis ekstraheeritakse soolestikus, võib oodata vähest kuni mõõdukat koostoimet. Kuigi binimetiniib on UGT1A1 substraat, ei ekstraheerita seda soolestikus ja seetõttu ei ole enkorafeniibiga oodata mingit ravimitevahelist koostoimet. Peale selle ei ole kliiniliselt täheldatud mingit erinevust süsteemses saadavuses, kui binimetiniibi manustati koos enkorafeniibiga.

Transporterite toime enkorafeniibile

Leiti, et enkorafeniib on P-glükoproteiini (P-gp) transporterite substraat. On vähetõenäoline, et P-gp inhibeerimine annaks tulemuseks kliiniliselt olulise enkorafeniibi kontsentratsiooni tõusu, kuna enkorafeniibil on suur sisemine läbitavus. *In vitro* uuriti mitme ülesvõtu transporteriperekonna (OCT1, OATP1B1, OATP1B3 ja OATP1) kaasosalust, kasutades selleks sobivaid transporterite inhibiitoreid. Andmed näitavad, et maksa ülesvõtutransporterid ei osale enkorafeniibi jaotamises inimese primaarsetesse hepatotsüütidesse.

Enkorafeniibi toime transporteritele

In vitro inhibeeris enkorafeniib maksa transporterit OCT1, kuid on ebatõenäoline, et see osutub kliiniliselt tõhusaks inhibiitoriks. Tuginedes *in vitro* uuringutele, esineb võimalus, et enkorafeniib saab inhibeerida neeru transportereid OCT2, OAT1, OAT3 ja maksa transportereid OATP1B1 ja OATP1B3 kliinilistes kontsentratsioonide juures. Peale selle võib enkorafeniib inhibeerida P-gp-d soolestikus ja BCRP-d eeldatavate kliiniliste kontsentratsioonide juures.

Patsientide erirühmad

Vanus

Tuginedes populatsiooni farmakokineetilisele analüüsile, leiti, et vanus on oluline kaasmuutuja, mis mõjutab enkorafeniibi jaotusruumala, kuid on ühtlasi ka suuresti varieeruv. Arvestades nende

muutuste väikese ulatuse ja suure varieeruvusega, on ebatõenäoline, et need osutuvad kliiniliselt oluliseks, ning seetõttu pole eakate patsientide annuseid vaja kohandada.

Sugu

Tuginedes populatsiooni farmakokineetilisele analüüsile, ei leitud, et vanus oleks oluline mudeli kaasmuutuja, mis mõjutaks enkorafeniibi kliirensit või jaotusruumala. Seetõttu pole oodata ühtegi soost sõltuvat suurt muutust enkorafeniibi süsteemses saadavuses.

Kehakaal

Tuginedes populatsiooni farmakokineetilisele analüüsile, leiti, et kehakaal on oluline mudelis olev kaasmuutuja, mis mõjutab enkorafeniibi kliirensit ja jaotusruumala. Sellegipoolest on ebatõenäoline, et kaalul on kliiniliselt oluline mõju enkorafeniibi süsteemsele saadavusele, arvestades kliirensimuutuse väiksust ja ennustatava mudeli jaotusruumala varieeruvust.

Rass

Pole piisavalt andmeid, et hinnata enkorafeniibi süsteemse saadavuse võimalikku erinevust rasside või etniliste gruppide vahel.

Maksahäire

Asjakohase kliinilise uuringu tulemused näitavad, et summaarne enkorafeniibi süsteemne saadavus oli 25% suurem patsientidel, kellel oli kerge maksahäire (Child-Pugh A-klass), võrreldes uuritavatega, kelle maksafunktsioon oli normis. See tähendab kokkupuute 55% kasvu seondumata enkorafeniibiga. Enkorafeniibi farmakokineetikat pole kliiniliselt hinnatud patsientidel, kellel on mõõdukas (Child-Pugh B-klass) või raske (Child-Pugh C-klass) maksahäire. Kuna enkorafeniibi esmane metaboliseerumine ja elimineerimine toimub maksas, võib PBPK mudelite põhjal mõõduka kuni raske maksahäirega patsientidel olla suurem kokkupuute enkorafeniibiga võrreldes patsiendiga, kellel on kerge maksahäire. Mõõduka või raske maksahäirega patsientidele ei saa anda annustamise soovitusi (vt lõik 4.2 ja 4.4).

Neeruhäire

Enkorafeniib eritub minimaalselt neerude kaudu. Pole tehtud ühtegi vormikohast kliinilist uuringut, mis hindaks neeruhäire mõju enkorafeniibi farmakokineetikale. Populatsiooni farmakokineetilises analüüsis ei täheldatud ühtegi selget trendi enkorafeniibi CL/F-is patsientidel, kellel on kerge (eGFR 60 kuni 90 ml/min/1,73 m²) või mõõdukas (eGFR 30 kuni 59 ml/min/1,73 m²) neeruhäire, võrreldes uuritavatega, kellel on normaalne neerufunktsioon (eGFR \geq 90 ml/min/1,73 m²). Ennustati väikest CL/F-i (\leq 5%) vähenemist patsientidel, kellel oli kerge kuni mõõdukas neeruhäire; on ebatõenäoline, et see on kliiniliselt oluline. Enkorafeniibi farmakokineetikat pole uuritud raske neeruhäirega patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

4- ja 13-nädalased toksilisuse uuringud rottidel näitasid kliinilisi ilminguid, vähenenud kehakaalu, vähenenud munandimanuste ja vähenenud eesnäärme kaalu ning mikroskoopilisi leide munandites, munandimanustes, maos ja nahas. Täheldati nende leidude mõningast tagasipöördumist pärast neljanädalast taastumist. Peale selle täheldati 13-nädalases toksilisuse uuringus rottidel tagasipöörduvaid kliinilise patoloogia muutusi, kui annused olid \geq 100 mg/kg/ööpäev. 4-nädalase uuringu puhul ei tuvastatud NOAEL-i. 13-nädalase uuringu NOAEL oli 14- kuni 32-kordne inimese terapeutilistest ekspositsioonidest.

4- ja 13-nädalases toksilisuse uuringus ahvidel täheldati isoleeritud/sporaadilisi oksendamise ja kõhulahtisuse episoodide ning ka silmakahjustust veidi üle inimese terapeutiliste ekspositsioonitasemetega. Silmakahjustused olid osaliselt pöörduvad ja, seisnesid reetina eraldumises või irdumises välimiste kepikete ja kolvikete kihi ning reetina pigmentepiteeli vahel kollatähni keskel asuvas lohus. See tähelepanek oli sarnane sellega, mida kirjeldati inimeste puhul kui tsentraalset seroosse korioretinopaatia laadset või tsentraalset seroosset retinopaatiat.

Enkorafeniib ei olnud genotoksiline.

Enkorafeniibiga ei tehtud fertiilsuse uuringuid. Alaägedates 28-päevastes ja alakroonilistes 13-nädalastes toksilisuse uuringutes rottidel tingis enkorafeniibi ravi annuses 20 mg/kg/ööpäev (annusetase, mis vastab ligikaudu inimesele soovitatud annuse kaheksakordsele kokkupuuteväärtusele) munandite ja munandimanuste kaalu vähenemise tubulaarse degeneratsiooni ja oligospermiaga. 13-nädalases uuringus täheldati osalist tagasipöördumist kõrgeima annusetaseme juures (60 mg/kg/ööpäev).

Lootearengu-uuring rottidel näitas, et enkorafeniib oli lootele toksiline, mis avaldus loote vähenenud kaalus ja skeletiarengu hilinemises.

Lootearengu-uuring küülikutel näitas, et enkorafeniib oli lootele toksiline, mis avaldus loote vähenenud kaalus ja skeletiarengu mööduvates muutustes. Mõnel lootel täheldati aordikaare laienemist.

Enkorafeniib oli fototoksiline *in vitro* uuringus 3T3 *Neutral Red Uptake Test*. Enkorafeniib ei olnud ülitundlikkuse tekitaja *in vivo* sensibiliseerimisanalüüsis hiirtel. Ühtekokku näitavad need andmed, et enkorafeniibil on terapeutiliste annuste juures potentsiaalne fototoksilisuse oht ja minimaalne ülitundlikkuse oht patsientidele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Kopovidoon (E1208)
Poloksameer 188
Mikrokristalliline tselluloos (E460i)
Merevaikhape (E363)
Krospovidoon (E1202)
Kolloidne veevaba ränioksiid (E551)
Magneesiumstearaat (E470b)

Kapsli kest

Želatiin (E441)
Titaandioksiid (E171)
Raudoksiidi punane (E172)
Raudoksiidi kollane (E172)
Raudoksiidi must (E172)

Trükivärv

Šellak (E904)
Raudoksiidi must (E172)
Propüleenglükool (E1520)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Braftovi 50 mg kõvakapslid

Polüamiid/alumiinium/PVC – alumiiniumblister, mis sisaldab 4 kapslit.
Iga pakk sisaldab 28 või 112 kõvakapslit.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Braftovi 75 mg kõvakapslid

Polüamiid/alumiinium/PVC – alumiiniumblister, mis sisaldab 6 kapslit.
Iga pakk sisaldab 42 või 168 kõvakapslit.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Braftovi 50 mg kõvakapslid

EU/1/18/1314/001 28 kõvakapslit
EU/1/18/1314/003 112 kõvakapslit

Braftovi 75 mg kõvakapslid

EU/1/18/1314/002 42 kõvakapslit
EU/1/18/1314/004 168 kõvakapslit

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. september 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Braftovi 50 mg kõvakapslid
enkorafeniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 50 mg enkorafeniibi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

28 kõvakapslit
112 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1314/001 28 kõvakapslit
EU/1/18/1314/003 112 kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTIKIRJAS)**

braftovi 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Braftovi 50 mg kapslid
enkorafeniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pierre Fabre Médicament

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISPAKEND****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Braftovi 75 mg kõvakapslid
enkorafeniib

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab 75 mg enkorafeniibi.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

42 kõvakapslit
168 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1314/002 42 kõvakapslit
EU/1/18/1314/004 168 kõvakapslit

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTIKIRJAS)**

braftovi 75 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Braftovi 75 mg kapslid
enkorafeniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Pierre Fabre Médicament

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Braftovi 50 mg kõvakapslid

Braftovi 75 mg kõvakapslid

enkorafeniib

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Braftovi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Braftovi kasutamist
3. Kuidas Braftovi't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Braftovi't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Braftovi ja milleks seda kasutatakse

Braftovi on vähivastane ravim, mis sisaldab toimeainena enkorafeniibi. Seda kasutatakse täiskasvanutel kombinatsioonis teise ravimiga, mis sisaldab binimetiniibi, et ravida nahavähki, mida kutsutakse melanoomiks,

- millel on kindel muutus (mutatsioon) geenis, mis toodab valku nimega BRAF ja
- mis on levinud teistesse kehapiirkondadesse või mida ei saa kirurgiliselt eemaldada.

BRAF geenimutatsioon võib toota valke, mis põhjustavad melanoomi kasvu. Braftovi sihtmärgiks on valgud, mis on saadud sellest muudetud geenist BRAF. Kui Braftovi't kasutatakse kombinatsioonis binimetiniibiga, mille sihtmärgiks on teine vähirakkude kasvu stimuleeriv valk, siis see kombinatsioon aeglustab või peatab teie vähi kasvu.

2. Mida on vaja teada enne Braftovi kasutamist

Enne ravi alustamist teeb teie arst testi, et leida BRAF mutatsiooni.

Kuna Braftovi't kasutatakse kombinatsioonis binimetiniibiga, siis lugege nii binimetiniibi kui ka selle ravimi infoleht hoolikalt läbi.

Ärge võtke Braftovi't,

- kui olete enkorafeniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Braftovi võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Rääkige kõikidest oma meditsiinilistest seisunditest, eriti kui teil esineb mõni alljärgnevatest:

- südamehäired, sealhulgas südame elektrilise aktiivsuse muutused (QT-intervalli pikenemine)

- probleemid veritsemisega või kui te võtate ravimeid, mis võivad veritsemist põhjustada
- silmaprobleemid
- maksa- või neeruprobleemid

Õelge oma arstile, kui teil on olnud melanoomist erinevat liiki vähk, kuna Braftovi võib põhjustada mõne muu vähiliigi halvenemist.

Teavitage oma arsti, apteekrit või meditsiiniõde viivitamatult, kui teil esineb selle ravimi võtmise ajal mis tahes järgnevatest.

- **Südameprobleemid:** Kui Braftovi't võetakse koos binimetiniibiga, võib see põhjustada südametöö halvenemist, põhjustada teie südame elektrilise aktiivsuse muutusi, mida kutsutakse QT-intervalli pikenemiseks, või raskendada olemasolevaid südameprobleeme. Enne selle ravimi kasutamist ja ka ravi ajal teeb teie arst analüüsi, et kontrollida, kas teie süda töötab korralikult. Teavitage viivitamatult oma arsti, kui teil on mis tahes südameprobleemide sümptomid, nagu uimasus, väsimus, pearinglus, esineb õhupuudust, tunnete südameklõppimist, kiiret südamerütmi, ebaregulaarset südamerütmi või kui teie jalad on tursunud.
- **Veritsushäired:** Braftovi võib põhjustada tõsist veritsemist. Teavitage viivitamatult oma arsti, kui teil on mis tahes veritsemisnäht, nagu vere, vereklompide väljakõhimine, okse on verine või näeb välja nagu kohvipaks, väljaheide on punane või must (tõrvataoline), uriinis veri, kõhuvalu, ebataoline vaginaalne veritsus. Samuti teavitage oma arsti, kui teil esineb peavalu, pearinglust või nõrkust.
- **Silmaprobleemid:** kui Braftovi't võetakse koos binimetiniibiga, võib see põhjustada tõsiseid silmaprobleeme. Teavitage viivitamatult oma arsti, kui teil esineb nägemise hägustumist, nägemise kadu või muid muutusi nägemises (nt värvilised punktid nägemisväljas), helendus (hägusa helenduse nägemine objektide ümber). Teie arst kontrollib teie silmi, kui teil ilmnevad Braftovi võtmise ajal mis tahes nägemishäired.
- **Nahamuutused:** Braftovi võib põhjustada muid nahavähiliike, nagu naha lamerakk-vähki. Braftovi võtmise ajal võivad tekkida ka uued melanoomikahjustused. Teie arst kontrollib teie nahka uute nahavähkide suhtes enne ravi, iga 2 kuu tagant ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast seda, kui olete lõpetanud Braftovi võtmise. Teavitage oma arsti viivitamatult, kui leiate nahamuutuseid ravi ajal ja pärast seda. Need võivad olla järgmised: uus tüügas, nahaverme või punakas kühm, mis veritseb ega parane, või sünnimärgi suuruse või värvuse muutus. Peale selle peab teie arst uurima teie pead, kaela, suud, lümfisõlmi lamerakk-vähi suhtes ja tegema teile regulaarseid kompuutertomograafia uuringuid. See on ettevaatusabinõu juhuks, kui lamerakk-vähk peaks arenema teie keha sees. Samuti on soovitatav teha suguelundite (naistel) ja pärasoole kontroll enne ravi ja ravi lõpul.
- **Maksaprobleemid:** Braftovi võib põhjustada normist erinevaid maksa tööd kajastavate veretestide tulemusi (suurendada maksaensüümide hulka). Teie arst teeb vereanalüüsid, et kontrollida teie maksa enne ravi ja ravi ajal.
- **Neeruprobleemid:** Braftovi võib muuta teie neerude aktiivsust (tihtipeale normist erinevad veretestid, harvemini veetustumine ja oksendamine). Teie arst teeb vereanalüüsid, et kontrollida teie neerude funktsiooni enne ravi ja ravi ajal. Tarbige ravi ajal rohkesti vedelikke. Teavitage oma arsti viivitamatult, kui te oksendate või olete veetustunud.

Lapsed ja noorukid

Braftovi't ei soovitata lastele ja noorukitele, kelle vanus jääb alla 18 eluaasta. Seda ravimit pole uuritud sellel vanuserühmal.

Muud ravimid ja Braftovi

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõdele viivitamatult, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Mõni ravim võib mõjutada seda, kuidas Braftovi toimib, või suurendada kõrvaltoimete tekke tõenäosust.

Eelkõige andke oma arstile teada, kui te võtate järgmisi või mis tahes muid ravimeid.

- Ravimid, mida kasutatakse seeninfektsioonide raviks (nt itrakonasool, posakonasool, flukonasool).
- Ravimid, mida kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks (nt rifampitsiin, klaritromütsiin, telitromütsiin, erütromütsiin, penitsilliin).
- Ravimid, mida tavaliselt kasutatakse epilepsia (krambihood) raviks (nt fenütoiin, karbamasepiin).
- Ravimid, mida tavaliselt kasutatakse vähi raviks (nt metotreksaat, imatiniib).
- Ravimid, mida tavaliselt kasutatakse kõrge kolesterooli raviks (nt rosuvastatiin, atorvastatiin).
- Ravimtaim depressiooni raviks: naistepuna.
- Mõned HIV ravimid, nagu ritonaviir, amprenaviir, raltegraviir, dolutegraviir.
- Hormoone sisaldavad rasestumisvastased vahendid.
- Ravimid, mida tavaliselt kasutatakse kõrge vererõhu raviks (nt diltiaseem, bosentaan, furosemiid).
- Ravimid, mida kasutatakse ebaregulaarse südamerütmi raviks: amiodaroon.

Braftovi koos toidu ja joogiga

Vältige Braftovi ravi ajal greibimahla joomist. Seda seetõttu, et greibimahl võib suurendada Braftovi kõrvaltoimeid.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Rasedus

Braftovi't ei soovitata kasutada raseduse ajal. See võib kahjustada sündimata last või tekitada sünnidefekte. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Kui te olete naine, kes võib jääda rasedaks, peate te kasutama usaldusväärseid rasestumisvastaseid meetmeid sel ajal, kui te võtate Braftovi't, ning te peate jätkama nende usaldusväärsete meetmete kasutamist vähemalt ühe kuu jooksul pärast viimase annuse võtmist. Hormoone sisaldavad rasestumisvastased ravimid (nagu pillid, süstid, plaastrid, implantaadid ja teatud emakasisesed vahendid, mis vabastavad hormoone) ei pruugi toimida eeldatava tõhususega sel ajal, kui te võtate Braftovi't. Te peaksite kasutama muud usaldusväärset rasestumisvastast meetodit, näiteks barjäärimeetodit (nt kondoom), nii et te ei jää rasedaks selle ravimi võtmise ajal. Pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Võtke viivitamatult ühendust oma arstiga, kui te jääte rasedaks Braftovi võtmise ajal.

Imetamine

Braftovi't ei soovitata kasutada imetamise ajal. Pole teada, kas Braftovi jõuab rinnapiima. Kui te imetate või plaanite imetada, pidage nõu oma arstiga, enne kui hakkate võtma seda ravimit.

Viljakus

Braftovi võib põhjustada meestel seemnerakkude arvu vähenemist. See võib mõjutada rasestamisvõimet. Pidage nõu oma arstiga, kui tunnete selle pärast muret.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Braftovi võib mõjutada teie autojuhtimise või masinate kasutamise võimet. Vältige Braftovi võtmise ajal autojuhtimist või masinate kasutamist, kui teil on mis tahes probleeme nägemisega või esineb mis tahes muid kõrvaltoimeid, mis võivad mõjutada teie võimet autot juhtida või masinaid käsitseda (vt lõik 4). Pidage nõu oma arstiga, kui te pole kindel, kas saate autot juhtida.

3. Kuidas Braftovi't võtta

Kui palju võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu teie arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Braftovi soovituslik annus on kuus 75 mg kapslit kord ööpäevas (vastab päevasele annusele 450 mg). Samuti saate ravi ühe teise ravimiga, milleks on binimetiniib.

Kui teil on maksa- või neeruprobleemid, võib teie arst alustada ravi väiksema annusega. Kui teil tekivad tõsised kõrvaltoimed (nagu südame, silmade või veritsemise probleemid), võib teie arst vähendada teie annust või peatada ravi ajutiselt või jäädavalt.

Kuidas Braftovi't võtta

Neelake kapslid koos veega tervelt alla. Braftovi't võib võtta toiduga või toidukordade vahel.

Kui olete haige

Juhul kui mis tahes ajal pärast Braftovi võtmist oksendate, ärge võtke täiendavat annust. Võtke järgmine annus nii, nagu planeeritud.

Kui te võtate Braftovi't rohkem kui ette nähtud

Võtke viivitamatult ühendust oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui te võtate kapsleid rohkem kui ette nähtud. Sel juhul võivad tekkida või süveneda Braftovi kõrvaltoimed, nagu iiveldus, oksendamine, veetustumine ja nägemise hägusus. Kui see on võimalik, näidake neile seda infolehte ja ravimi pakendit.

Kui te unustate Braftovi't võtta

Kui teil jääb Braftovi annus vahele, võtke see niipea, kui teile meelde tuleb. Kui aga vahelejäänud annus jääb hiljemaks kui 12 tundi, siis jätke see annus vahele ja võtke oma järgmine annus tavapärasel ajal. Seejärel jätkake oma kapslite võtmist tavapärastel aegadel.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Braftovi võtmise

On oluline, et te võtaks Braftovi't seni, kuni teie arst on selle teile välja kirjutanud. Ärge lõpetage selle ravimi võtmist, kui arst pole seda teilt palunud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Braftovi võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid. Teavitage oma arsti viivitamatult, kui teil esineb esmakordselt mis tahes allpool toodud tõsine kõrvaltoime või see süveneb (vt ka lõik 2).

Südameprobleemid: kui Braftovi't võetakse koos binimetiniibiga, võib see mõjutada teie südame töövõimet (vasaku vatsakese väljutusfraktsioon väheneb). Nähtude ja sümptomite hulka võivad kuuluda järgmised:

- uimasus, väsimus või pearinglus
- õhupuudus
- südamepekslemise või ebaregulaarsete löökide tunne
- jalgade tursumine

Silmaprobleemid: kui Braftovi't võetakse koos binimetiniibiga, võib see põhjustada tõsiseid silmaprobleeme, nagu vedeliku lekkimist reetina alla, mis põhjustab erinevate silmakihtide eraldumist (reetina pigmentepiteeli irdumine). Helistage viivitamatult oma arstile, kui teil tekib ükski nendest silmaprobleemidest:

- nägemise hägustumine, nägemise kadu või muud nägemismuutused (nagu värvilised punktid teie nägemisväljas)
- halo (hägusa helenduse nägemine objektide ümber)
- silmavalu, paistetud või punetus

Veritsemise probleemid: Braftovi võib põhjustada tõsist veritsemist. Teavitage viivitamatult oma arsti, kui teil on mis tahes ebatavalisi veritsemisnähte, sealhulgas järgmisi:

- peavalud, uimasus või nõrkus
- veri või vereklombid köhimisel
- oksemassid verega või mis meenutavad kohvipaksu
- punane või must väljaheide, mis näeb välja nagu tõrv
- veri uriinis
- kõhuvalu
- ebatavaline vaginaalne veritsemine

Lihaspõhised probleemid: kui Braftovi't võetakse koos binimetiniibiga, võib see põhjustada lihaste lõhestumist (rhabdomyolüüs), mis võib põhjustada neerukahjustust ja olla surmav. Nähud ja sümptomid võivad olla järgmised:

- lihasvalu, -krampid, -kangus või -spasmid
- tume uriin

Muud nahavähid: ravi Braftoviga võib tekitada muu nahavähiliigi, nagu naha lamerakk-vähk.

Tavaliselt on need nahamuutused (vt ka lõik 2) väikesel alal ja kirurgiliselt eemaldatavad ning ravi Braftoviga (ja binimetiniibiga) saab jätkata katkestusteta. Mõni Braftovi't võttev inimene võib ka tähele panna uute melanoomide ilmnemist. Tavaliselt saab need melanoomid eemaldada kirurgiliselt ning ravi Braftoviga (ja binimetiniibiga) saab jätkata katkestusteta.

Muud kõrvaltoimed

Peale eelpool loetletud tõsiste kõrvaltoimete võivad Braftovi't võtvatel inimestel tekkida muud kõrvaltoimed.

Kõrvaltoimed, kui Braftovi't ja binimetiniibi võetakse koos

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st):

- vähenenud punaliblede arv (aneemia)
- probleemid närvidega, mis võivad tekitada valu, tundlikkuse kadu või torkimistunnet kätes ja jalgades
- peavalu
- pearinglus
- veritsemine keha erinevates kohtades
- kõrge vererõhk
- probleemid nägemisega (nägemishäire)
- kõhuvalu
- kõhulahtisus
- oksendamine
- iiveldus
- kõhukinnisus
- sügelus
- kuiv nahk
- juuste kadu või õhenemine (alopecia)
- erinevat liiki nahalööve
- naha välimiste kihtide paksenemine
- liigesvalu (artralgia)
- lihasvalu, -nõrkus või -spasm
- seljavalu
- jäsemevalu
- palavik

- käte või jalgade tursumine (perifeerne turse), paikne turse
- väsimus
- normist erinevad maksafunktsiooni veretesti tulemused
- normist erinevad vere kreatiini kinaasi veretesti tulemused, mis viitab südame ja lihaste kahjustusele

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

- mõni nahakasvaja liik, nagu nahapapilloom ja basaarakuline vähk
- allergilised reaktsioonid, mille hulka võivad kuuluda näo tursumine ja hingamisraskused
- maitsemeele muutused
- silmapõletik (uveiit)
- verehüübed
- jämesoolepõletik (koliit)
- naha punetus, lõhenemine või pragunemine
- nahaaluse rasvkoe põletik, sümptomiteks on tundlikud nahasõlmed
- nahalööve lameda piirkonnaga, mis on muud värvi, või kõrgemad aknelaadsed vistrikud (akneformne dermatiit)
- käte ja jalgade punetus, nahakooremine või -villid (palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia või käe ja jala sündroom)
- neerupuudulikkus
- normist erinevad neerutesti tulemused (kreatiniini tõus)
- normist erinevad maksafunktsiooni veretesti tulemused (vere aluseline fosfataas)
- normist erinevad pankreasefunktsiooni veretesti tulemused (amülaas, lipaas)
- naha suurenenud tundlikkus päikesevalgusele

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st)

- näolihaste nõrkus ja paralüüs
- kõhunäärmpõletik (pankreatiit), mis põhjustab tõsist kõhuvalu

Kui Braftovi't kasutati üksinda kliinilistes uuringutes

Kui teise ravimi (binimetiniib) võtmine on vastavalt arsti otsusele ajutiselt katkestatud ja te jätkate Braftovi võtmist ainuravimina, võib teil esineda mõni eelpool loetletud kõrvaltoimetest, kuigi nende esinemissagedus võib muutuda (suureneda või väheneda).

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- väsimus
- iiveldus
- oksendamine
- kõhukinnisus
- erinevat liiki nahalööve
- käte ja jalgade punetus, nahakooremine või -villid (kutsutakse palmaar-plantaarse erütrodüsesteesia või käe ja jala sündroomiks)
- naha välimiste kihtide paksenemine (hüperkeratoos)
- kuiv nahk
- sügelus
- ebanormaalne juuste kadu või õhenemine (alopeetsia)
- naha punetus, lõhenemine või pragunemine
- naha tumenemine
- isukadu
- uinumisraskused (unetus)
- peavalu
- probleemid närvidega, mis võivad tekitada valu, tundlikkuse kadu või torkimistunnet kätes ja jalgades
- maitsemeele muutused
- liigesvalu (artralgia)
- lihasvalu, -spasm või -nõrkus

- jäsemevalu
- seljavalu
- palavik
- mõni healoomulise nahakasvaja liik, nagu melanotsüütiline neevus ja nahapapilloom
- normist erinevad maksaga seotud veretestide tulemused

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

- allergilised reaktsioonid, mille hulka võivad kuuluda näo tursumine ja hingamisraskused
- näolihaste nõrkus ja paralüüs
- kiire südamepegevus
- nahalööve lameda piirkonnaga, mis on muud värvi, või kõrgemad aknelaadsed vistrikud (akneformne dermatiit)
- kooruv või ketendav nahk
- liigeste põletik (artriit)
- neerupuudulikkus
- normist erinevad neerutesti tulemused (kreatiniini tõus)
- suurenenud naha tundlikkus päikesevalgusele
- normist erinevad pankreasefunktsiooni veretestide tulemused (lipaas)

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st)

- mõni nahavähi liik, nagu basaarakuline vähk
- silmapõletik (uveiit)
- pankreasepõletik (pankreatiit), mis põhjustab tõsist kõhuvalu
- normist erinevad pankreasefunktsiooni veretestide tulemused (amülaas)

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Braftovi't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud välispakendil ja blistril pärast tähist „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Braftovi sisaldab

- Toimeaine on enkorafeniib.
Braftovi 50 mg: üks kõvakapsel sisaldab 50 mg enkorafeniibi.
Braftovi 75 mg: üks kõvakapsel sisaldab 75 mg enkorafeniibi.
- Teised koostisosad on järgmised.
 - Kapsli sisu: kopovidoon (E1208), poloksameer 188, mikrokristalliline tselluloos (E460i), merevaikhape (E363), krospovidoon (E1202), kolloidne veevaba ränidioksiid (E551), magneesiumstearaat (E470b)
 - Kapsli kest: želatiin (E441), titaandioksiid (E171), raudoksiidi punane (E172), raudoksiidi kollane (E172), raudoksiidi must (E172)

- Trükivärv: šellak (E904), raudoksiidi must (E172), propüleenglükool (E1520)

Kuidas Braftovi välja näeb ja pakendi sisu

Braftovi 50 mg kõvakapslid

Kõvakapslil (kapsel) on oranži värvi matt kapslikaas ja ihukarva matt kapslikeha; kaanele on prinditud stiliseeritud „A“ ja korpusele „LGX 50mg“.

Braftovi 50 mg on saadaval 28 kapslit sisaldavates pakendites (7 blistrit, millest igäühes on 4 kapslit) või 112 kapslit sisaldavates pakendites (28 blistrit, millest igäühes on 4 kapslit). Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Braftovi 75 mg kõvakapslid

Kõvakapslil (kapsel) on ihukarva matt kapslikaas ja valget värvi matt kapslikeha; kaanele on prinditud stiliseeritud „A“ ja korpusele „LGX 75mg“.

Braftovi 75 mg on saadaval 42 kapslit sisaldavates pakendites (7 blistrit, millest igäühes on 6 kapslit) või 168 kapslit sisaldavates pakendites (28 blistrit, millest igäühes on 6 kapslit). Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

või

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

Infoleht on viimati uuendatud.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.