

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Braftovi 50 mg kapseli, kova

Braftovi 75 mg kapseli, kova

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Braftovi 50 mg kapseli, kova

Yksi kova kapseli sisältää 50 mg enkorafenibia.

Braftovi 75 mg kapseli, kova

Yksi kova kapseli sisältää 75 mg enkorafenibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova (kapseli).

Braftovi 50 mg kapseli, kova

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

Braftovi 75 mg kapseli, kova

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

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Enkorafenibi on tarkoitettu käytettäväksi yhdistelmähoitona binimetinibin kanssa leikkaukseen soveltumattoman tai etäpesäkkeisen melanooman hoitoon aikuisille potilaille, joiden kasvaimessa on BRAF V600 -mutaatio (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Enkorafenibin ja binimetinibin yhdistelmähoidon aloittaa ja sitä valvoo syövän lääkehoitoon perehtynyt lääkäri.

#### Annostus

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

### *Annosmuutokset*

Haittavaikutusten hoito saattaa vaatia annoksen pienentämistä tai hoidon tilapäistä keskeyttämistä tai lopettamista (ks. taulukot 1 ja 2).

Enkorafenibin annosmuutossuosituksiset esitetään taulukossa 1.

**Taulukko 1: Enkorafenibin annosmuutossuosituksiset (yhdistelmähoitossa binimetinibin**

<b>Annostaso</b>	<b>Enkorafenibiannos</b> enkorafenibin ja binimetinibin yhdistelmän käytön aikana
Aloitusannos	450 mg kerran vuorokaudessa
1. kertaa pienennetty annos	300 mg kerran vuorokaudessa
2. kertaa pienennetty annos	200 mg kerran vuorokaudessa
Seuraavat muutokset	Annoksen pienentämisestä tasolle 100 mg kerran vuorokaudessa on vain vähän tietoa. Enkorafenibihoito on lopetettava pysyvästi, jos potilas ei siedä 100 mg annosta kerran vuorokaudessa.

**kanssa)**

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

Jos enkorafenibihoito keskeytetään väliaikaisesti (ks. taulukko 2), binimetinibihoito on keskeytettävä. Jos enkorafenibihoito lopetetaan pysyvästi, binimetinibihoitokin on lopetettava.

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

Annosmuutokset haittavaikutusten varalle esitetään jäljempänä sekä taulukossa 2.

*Ihon uudet primaarimaligniteetit:* Enkorafenibiannosta ei tarvitse muuttaa.

*Uudet, muut kuin ihon RAS-mutaatiopositiiviset primaarimaligniteetit:* Enkorafenibi- ja binimetinibihoiton lopettamista pysyvästi on harkittava.

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

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

**Taulukko 2: Enkorafenibin annosmuutossuositukset tiettyjen haittavaikutusten yhteydessä (yhdistelmähoidossa binimetinibin kanssa)**

<b>Haittavaikutuksen vaikeusaste<sup>a</sup></b>	<b>Enkorafenibi</b>
<i>Ihoreaktiot</i>	
• Aste 2	Enkorafenibihoitoa ei muuteta. Jos ihottuma pahenee tai ei lieviy 2 hoitoviikon kuluessa, enkorafenibihoito on keskeytettävä, kunnes haitta on lievittänyt asteeseen 0 tai 1. Tämän jälkeen hoito aloitetaan uudelleen samalla annoksella.
• Aste 3	Enkorafenibihoito on keskeytettävä, kunnes haitta on lievittänyt asteeseen 0 tai 1. Tämän jälkeen hoito aloitetaan uudelleen samalla annoksella, jos kyseessä on haitan ensimmäinen esiintymiskerta, tai pienennetyllä annoksella, jos kyseessä on uusiutunut asteen 3 haitta.
• Aste 4	Enkorafenibihoito on lopetettava pysyvästi.
<i>Käsi-jalkaoireyhtymä</i>	
• Aste 2	Enkorafenibihoitoa ei muuteta. Tukitoimet, kuten paikallishoito, on aloitettava. Jos haitta ei lieviy tukihoidosta huolimatta 2 viikon kuluessa, enkorafenibihoito on keskeytettävä, kunnes haitta on lievittänyt asteeseen 0 tai 1. Tämän jälkeen hoito aloitetaan uudelleen samalla annoksella tai pienennetyllä annoksella.
• Aste 3	Enkorafenibihoito on keskeytettävä. Tukitoimet, kuten paikallishoito, on aloitettava, ja potilaan tila on arvioitava uudelleen viikoittain. Kun haitta on lievittänyt asteeseen 0 tai 1, enkorafenibihoito aloitetaan uudelleen samalla annoksella tai pienennetyllä annoksella.
<i>Uveiitti, mukaan lukien iriitti ja iridosykliitti</i>	
• Asteet 1–3	Jos asteen 1 tai 2 uveiittiin ei saada vastetta spesifisellä silmähoidolla (esim. paikallishoidolla) tai jos uveiitti on astetta 3, enkorafenibihoito on keskeytettävä ja silmien tila on arvioitava uudelleen 2 viikon kuluessa. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jos uveiitti on astetta 1 ja lievitty asteeseen 0, hoito aloitetaan uudelleen samalla annoksella.</li> <li>• Jos uveiitti on astetta 2 tai 3 ja lievitty asteeseen 0 tai 1, hoito aloitetaan uudelleen pienennetyllä annoksella.</li> <li>• Jos haitta ei lieviy 6 viikon kuluessa, silmien tila on arvioitava uudelleen ja enkorafenibihoito lopetettava pysyvästi.</li> </ul>
• Aste 4	Enkorafenibihoito on lopetettava pysyvästi. Silmälääkärin seuranta on tarpeen.

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

<sup>a</sup> NCI CTCAE -kriteerit (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), versio 4.03

**Taulukko 3: Enkorafenibin annosmuutossuositukset muiden haittavaikutusten yhteydessä (yhdistelmähoidossa binimetinibin kanssa)**

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

#### *Hoidon kesto*

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

#### *Annoksen unohtuminen*

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

#### *Oksentelu*

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

#### *Erityisryhmät*

##### *Iäkkäät potilaat*

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

##### *Maksan vajaatoiminta*

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

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

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

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

##### *Pediatriset potilaat*

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

## Antotapa

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Enkorafenibi on tarkoitettu annettavaksi yhdessä binimetinibin kanssa. Lisätiedot binimetinibihoitoon liittyvistä varoituksista ja varotoimista, ks. binimetinibin valmisteyhteenvedon kohta 4.4.

#### BRAF-mutaatiomääritys

Ennen enkorafenibin ja binimetinibin yhdistelmän käytön aloittamista potilaan BRAF V600 -mutaatio on vahvistettava validoidulla testillä. Enkorafenibin teho ja turvallisuus on varmistettu vain BRAF V600E ja V600K -mutaatiota ilmentävien kasvainten hoidossa. Enkorafenibia ei saa käyttää maligniin melanoomaan, jonka BRAF-geeni on villiä tyyppiä.

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

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

#### Enkorafenibi yhdessä binimetinibin kanssa potilailla, joilla on etäpesäkkeitä aivoissa

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

#### Vasemman kammion toimintahäiriö

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

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

Enkorafenibin ja binimetinibin yhdistelmän turvallisuutta ei ole varmistettu potilailla, joilla vasemman kammion ejektiofraktio on lähtötilanteessa alle 50 % tai alle laitoksen viitealueen alarajan. Tällaisissa tilanteissa binimetinibiä on siis käytettävä varoen, ja binimetinibi- ja enkorafenibihoito on lopetettava, jos potilaalla ilmenee oireinen vasemman kammion toimintahäiriö, asteen 3–4 vasemman kammion ejektiofraktion pienenemä tai vasemman kammion ejektiofraktion  $\geq 10$  % absoluuttinen pienenemä lähtötilanteesta, ja vasemman kammion ejektiofraktio on arvioitava 2 viikon välein, kunnes haitta on korjautunut.

#### Verenvuoto

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

### Silmähaitat

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

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

Jos hoidon aikana esiintyy uveittia, mukaan lukien iridosykliittiä ja iriittiä, ks. kohta 4.2.

Jos potilaalle kehittyy hoidon aikana verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauma tai verkkokalvon laskimotukos, ks. binimetinibin valmisteyhteenveto, kohta 4.2.

### QT-ajan piteneminen

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

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

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

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

### Uudet primaarimaligniteetit

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

#### *Ihon maligniteetit*

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

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

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

#### *Muut kuin ihon maligniteetit*

Vaikutusmekanisminsa perusteella enkorafenibi voi edistää maligniteettien kehittymistä. Ilmiö liittyy RAS:n aktivaation mutaation tai muiden mekanismien välityksellä. Enkorafenibia käyttäville potilaille on tehtävä pään ja kaulan alueen tutkimus, rintakehän / vatsan alueen TT-kuvaus, anaalinen tutkimus ja gynekologinen sisätutkimus (naiset), ja heiltä on tutkittava täydellinen verenkuva ennen



hoidon aloittamista, hoidon aikana ja hoidon lopussa kliinisen tarpeen mukaan. Enkorafenibihoidon lopettamista pysyvästi on harkittava, jos potilaalle kehittyy RAS-mutaatiopositiivinen maligniteetti muualle kuin ihoon. Hyödyt ja riskit on punnittava tarkoin ennen enkorafenibin antoa potilaalle, jolla on tai on ollut RAS-mutaatioon liittyvä syöpä.

#### Maksa-arvojen poikkeavuudet

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

#### Maksan vajaatoiminta

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

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

Enkorafenibia on annosteltava tavanomaista pienemmällä annoksella varovaisuutta noudattaen, jos potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

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

#### Munuaisten vajaatoiminta

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

Enkorafenibin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Kreatiniinipitoisuuden suurenemista on ilmoitettu yleisesti, kun enkorafenibia on annettu monoterapiana tai yhdessä binimetinibin kanssa. Todetut munuaisten vajaatoimintatapaukset (mukaan lukien akuutti munuaisvaurio ja munuaisten vajaatoiminta) liittyivät yleensä oksenteluun ja nestehukkaan. Muita vaikuttavia tekijöitä olivat esimerkiksi diabetes ja hypertensio. Veren kreatiniinipitoisuutta on seurattava kliinisen tarpeen mukaan ja suurentunutta kreatiniinipitoisuutta hoidettava muuttamalla annosta tai lopettamalla hoito (ks. kohta 4.2, taulukko 3). Potilaiden on varmistettava hoidon aikana riittävä nesteensaanti.

#### Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset enkorafenibiin

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

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

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset enkorafenibiin

Enkorafenibi metaboloituu pääosin CYP3A4-välitteisesti.

#### *CYP3A4:n estäjät*

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

Malleihin perustuvat ennustukset viittaavat siihen, että posakonatsolin vaikutus enkorafenibin AUC-arvoon voi olla toistuvan annon jälkeen samaa luokkaa (3-kertainen suurenema) ja vaikutus enkorafenibin  $C_{\max}$ -arvoon hieman suurempi (2,7-kertainen suurenema). Malleihin perustuvat ennustukset ketokonatsolin vaikutuksesta viittaavat noin viisinkertaiseen enkorafenibin AUC-suurenemaan ja 3–4-kertaiseen enkorafenibin  $C_{\max}$ -suurenemaan.

Tästä syystä enkorafenibin ja vahvojen CYP3A4:n estäjien samanaikaista käyttöä on vältettävä (suurentuneen enkorafenibialtistuksen ja mahdollisen haittojen voimistumisen vuoksi, ks. kohta 5.2). Vahvoja CYP3A4:n estäjiä ovat mm. ritonaviiri, itrakonatsoli, klaritromysiini, telitromysiini, posakonatsoli ja greippimehu. Jos vahvan CYP3A4:n estäjän samanaikainen käyttö on välttämätöntä, potilaita on seurattava tarkoin turvallisuussyistä. Keskivahvojen CYP3A4:n estäjien samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta. Keskivahvoja CYP3A4:n estäjiä ovat mm. amiodaroni, erytromysiini, flukonatsoli, diltiatseemi, amprenaviiri ja imatinibi. Kun enkorafenibia annetaan samanaikaisesti keskivahvan CYP3A4:n estäjän kanssa, potilaita on seurattava tarkoin turvallisuussyistä.

#### *CYP3A4:n induktorit*

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

#### Enkorafenibin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

##### *CYP:n substraatit*

Enkorafenibi on sekä CYP3A4:n estäjä että induktori. Samanaikainen CYP3A4:n substraattien (esim. hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden) käyttö voi johtaa haittojen lisääntymiseen tai näiden lääkeaineiden tehon heikkenemiseen. CYP3A4:n substraattien samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.

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

##### *Enkorafenibin vaikutus binimetinibiin*

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

##### *Kuljettajaproteiinien substraatit*

Enkorafenibi saattaa estää lukuisien kuljettajaproteiinien toimintaa. Munuaisten OAT1-, OAT3- ja OCT2-kuljettajaproteiinien substraattien (kuten furosemiidi ja penisilliini), maksan OATP1B1-, OATP1B3- ja OCT1-kuljettajaproteiinien substraattien (kuten atorvastatiini ja bosentaani), BCRP:n substraattien (kuten metotreksaatti ja rosuvastatiini) tai P-gp:n substraattien (esim. posakonatsoli) altistus saattaa suurentua, ja siksi samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/raskauden ehkäisy naisilla

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

## Raskaus

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

## Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö enkorafenibi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko enkorafenibihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

## Hedelmällisyys

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

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Enkorafenibilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Näköhäiriöitä on ilmoitettu joillakin enkorafenibihoitoa saaneilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa. Potilaita on kehoitettava olemaan ajamatta tai käyttämättä koneita, jos heillä on näköhäiriöitä tai muita ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn vaikuttavia haittavaikutuksia (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

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

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

### Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset luetellaan alla MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen ja yleisyyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ),

harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).  
Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 4: Haittavaikutukset**

Yleisyys	Enkorafenibimonoterapia 300 mg (n = 217)	Enkorafenibi 450 mg yhdessä binimetinibin kanssa (n = 274)
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet</b>		
Hyvin yleinen	Ihon papillooma* Melanosyyttiluomet	
Yleinen	Ihon okasolusyöpä <sup>a</sup> Uusi primaarimelanooma*	Ihon okasolusyöpä <sup>a</sup> Tyvisolusyöpä* Ihon papillooma*
Melko harvinainen	Tyvisolusyöpä	
<b>Veri ja imukudos</b>		
Hyvin yleinen		Anemia
<b>Immuunijärjestelmä</b>		
Yleinen	Yliherkkyys <sup>b</sup>	Yliherkkyys <sup>b</sup>
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		
Hyvin yleinen	Ruokahalun heikkeneminen	
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		
Hyvin yleinen	Unettomuus	
<b>Hermosto</b>		
Hyvin yleinen	Päänsärky* Perifeerinen neuropatia* Makuaistin häiriöt*	Perifeerinen neuropatia* Huimaus* Päänsärky*
Yleinen	Kasvopareesi <sup>c</sup>	Makuaistin häiriöt*
Melko harvinainen		Kasvopareesi <sup>c</sup>
<b>Silmät</b>		
Hyvin yleinen		Näköhäiriöt* Verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauma*
Yleinen		Uveiitti*
Melko harvinainen	Uveiitti*	
<b>Sydän</b>		
Yleinen	Supraventrikulaarinen takykardia <sup>d</sup>	Vasemman kammion toimintahäiriö <sup>h</sup>
<b>Verisuonisto</b>		
Hyvin yleinen		Verenvuoto <sup>i</sup> Hypertensio*
Yleinen		Tromboemboliset laskimotapahtumat <sup>j</sup>
<b>Ruoansulatuselimistö</b>		
Hyvin yleinen	Pahoinvointi Oksentelu* Ummetus	Pahoinvointi* Oksentelu* Ummetus* Vatsakipu* Ripuli*
Yleinen		Koliitti <sup>k</sup>
Melko harvinainen	Haimatulehdus*	Haimatulehdus*

<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>		
Hyvin yleinen	Käsi-jalkaoireyhtymä Hyperkeratoosi* Ihottuma* Ihon kuivuus* Kutina* Hiustenlähtö* Punoitus <sup>e</sup> Ihon hyperpigmentaatio*	Hyperkeratoosi* Ihottuma* Ihon kuivuus* Kutina* Hiustenlähtö*
Yleinen	Aknetyypinen dermatiitti* Ihon kesiminen <sup>f</sup> Valoherkkyys*	Aknetyypinen dermatiitti* Käsi-jalkaoireyhtymä Punoitus* Pannikuliitti* Valoherkkyys*
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		
Hyvin yleinen	Nivelkipu* Lihaskipu <sup>g</sup> Ääreisosien kipu Selkäkipu	Nivelkipu* Lihashäiriöt/lihaskipu <sup>l</sup> Ääreisosien kipu Selkäkipu
Yleinen	Niveltulehdus*	
Melko harvinainen		Rabdomyolyysi
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>		
Yleinen	Munuaisten vajaatoiminta*	Munuaisten vajaatoiminta*
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		
Hyvin yleinen	Väsymys* Kuume*	Väsymys* Kuume* Ääreisosien turvotus <sup>m</sup>
<b>Tutkimukset</b>		
Hyvin yleinen	Gammaglutamyylitransferaasiarvon suureneminen*	Veren kreatiinikinaasiarvon suureneminen Gammaglutamyylitransferaasiarvon suureneminen* Transaminaasiarvojen suureneminen*
Yleinen	Transaminaasiarvojen suureneminen* Veren kreatiniiniarvon suureneminen* Lipaasiarvon suureneminen	AFOS-arvon suureneminen Veren kreatiniiniarvon suureneminen* Amylaasiarvon suureneminen Lipaasiarvon suureneminen
Melko harvinainen	Amylaasiarvon suureneminen	

\*yhdistelmätermi, joka sisältää useamman kuin yhden termin

<sup>a</sup> sisältää keratoakantomman, okasolusyövän, huulen okasolusyövän ja ihon okasolusyövän

<sup>b</sup> sisältää angioedeeman, lääkeyliherkkyyden, yliherkkyyden, yliherkkyysverisuonitulehduksen ja nokkosihottuman

<sup>c</sup> sisältää kasvohermohäiriön, kasvohalvauksen ja kasvopareesin

<sup>d</sup> sisältää lisälyönnit, sinustakykardian, supraventrikulaariset lisälyönnit, takyarytmiat ja takykardian

<sup>e</sup> sisältää punoituksen, yleistyneen punoituksen ja plantaarisen punoituksen

<sup>f</sup> sisältää eksfoliatiivisen dermatiitin, ihon kesimisen ja eksfoliatiivisen ihottuman

<sup>g</sup> sisältää lihaskivun, lihasten väsymisen, lihasvaurion, lihasspasmit ja lihassheikkouden

<sup>h</sup> sisältää vasemman kammion toimintahäiriön, ejektiofraktion pienenemisen, sydämen vajaatoiminnan ja ejektiofraktion poikkeavuuden

<sup>i</sup> sisältää verenvuodon eri alueilla, mm. aivoverenvuodon

<sup>j</sup> sisältää keuhkoembolian, syvän laskimotukoksen, embolian, tromboflebiitin, pinnallisen tromboflebiitin ja tromboosin

<sup>k</sup> sisältää koliitin, haavaisen koliitin, enterokoliitin ja proktiitin

<sup>l</sup> sisältää lihaskivun, lihassheikkouden, lihasspasmit, lihasvaurion, myopatian ja myosiitin

<sup>m</sup> sisältää nesteretention, ääreisosien turvotuksen ja paikallisen turvotuksen

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

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### *Ihon maligniteetit*

##### *Ihon okasolusyöpä*

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

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

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

##### *Silmätapahtumat*

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

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

##### *Vasemman kammion toimintahäiriö*

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

##### *Verenvuoto*

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

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

### *Hypertensio*

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

### *Tromboemboliset laskimotapahtumat*

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

### *Haimatulehdus*

Haimaentsyymiarvojen suurenemista, joka oli pääasiassa oireetonta, ilmoitettiin yhdistetyssä Combo 450 -populaatiossa. Amylaasiarvojen suurenemista ilmoitettiin 3,3 %:lla (9/274) potilaista ja lipaasiarvojen suurenemista 5,1 %:lla (14/274) potilaista. Haimatulehdusta ilmoitettiin 0,7 %:lla (2/274) potilaista. Kummallakin näistä potilaista kyseessä oli asteen 3 tapahtuma. Haimatulehdus johti hoidon keskeyttämiseen tai annoksen muuttamiseen 0,4 %:lla (1/274) potilaista.

### *Ihoreaktiot*

#### *Ihottuma*

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

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

#### *Käsi-jalkaoireyhtymä*

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

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

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

#### *Aknetyyppinen dermatiitti*

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

#### *Valoherkkyys*

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

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

### *Kasvopareesi*

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

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

### *CK-pitoisuuden suureneminen ja rbdomyolyysi*

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

### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

### *Maksa-arvojen poikkeavuudet*

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

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

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

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

### *Ruoansulatuselimistö*

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

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

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

Ruoansulatuskanavan häiriöitä hoidettiin tyypillisesti tavanomaisella hoidolla.



### *Anemia*

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

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

### *Päänsärky*

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

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

### *Väsymys*

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

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

### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät*

Combo 450 -hoitoa saaneista potilaista (n = 274) 194 potilasta (70,8 %) oli < 65-vuotiaita, 65 potilasta (23,7 %) oli 65–74-vuotiaita ja 15 potilasta (5,5 %) oli > 75-vuotiaita. Turvallisuus ja teho eivät kokonaisuutena ajatellen olleet erilaisia iäkkäiden (≥ 65 v) ja nuorempien potilaiden välillä. Haittatapahtumia ja vakavia haittatapahtumia kokeneiden osuus oli samaa luokkaa < 65-vuotiailla ja ≥ 65-vuotiailla potilailla. Yleisimmät haittatapahtumat, joiden ilmoitettu ilmaantuvuus oli suurempi ≥ 65-vuotiailla kuin < 65-vuotiailla, olivat ripuli, kutina ja GGT-arvon ja AFOS-arvon suureneminen. ≥ 75-vuotiaiden pienessä ryhmässä (n = 15) potilailla esiintyi todennäköisemmin vakavia haittatapahtumia ja hoidon lopettamiseen johtavia haittatapahtumia.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

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

### Hoito

Yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa.

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

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä Muut syöpälääkkeet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01XE46

#### Vaikutusmekanismi

Enkorafenibi on vahva, erittäin selektiivinen, ATP:n kanssa kilpaileva pienimolekyylinen RAF-kinaasin estäjä. Enkorafenibin puolet maksimiestotehosta tuottava pitoisuus (IC<sub>50</sub>) BRAF V600E -entsyymien suhteen oli 0,35 nM, BRAF-entsyymien suhteen 0,47 nM ja CRAF-entsyymien suhteen 0,30 nM. Enkorafenibin dissosiaation puoliintumisaika oli > 30 tuntia, mikä pidensi pERK-eston kestoa. Enkorafenibi lamaa RAF/MEK/ERK-reittiä kasvainsoluissa, jotka ilmentävät useita BRAF-kinaasin mutaatiomuotoja (V600E, V600D ja V600K). Enkorafenibi estää spesifisesti BRAF V600E/V600D/V600K -mutaatiopositiivisten melanoomasolujen kasvua *in vitro* ja *in vivo*. Enkorafenibi ei estä RAF/MEK/ERK-signaalointia villin tyypin BRAF-geeniä ilmentävissä soluissa.

#### *Käyttö yhdessä binimetinibin kanssa*

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

Enkorafenibin ja binimetinibin yhdistelmä ehkäisi myös hoitoresistenssiä

BRAF V600E -mutaatiopositiivisissa ihmisen melanoomaksenografeissa *in vivo*.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### *BRAF V600 -mutaatiopositiivinen leikkaukseen soveltumaton tai etäpesäkkeinen melanooma*

Enkorafenibin ja binimetinibin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kaksiosaisessa vaiheen III satunnaistetussa (1:1:1), aktiivikontrolloidussa, avoimessa monikeskustutkimuksessa (tutkimus CMEK162B2301) potilailla, joilla oli leikkaukseen soveltumaton tai etäpesäkkeinen BRAF V600E- tai BRAF V600K -mutaatiopositiivinen melanooma (tutkittu BRAF-määrityksellä). Potilailla oli histologisesti vahvistettu ihon tai tuntemattoman alueen primaarimelanooma, mutta tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla oli uvean tai limakalvon melanooma. Potilaille oli sallittu aiempi liitännäishoito ja yksi aiempi immunoterapialinja leikkaukseen soveltumattomaan paikallisesti levinneeseen tai etäpesäkkeiseen tautiin. Aiempi BRAF:n / MEK:n estäjähoito ei ollut sallittu.

##### *Tutkimus CMEK162B2301, osa 1*

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

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

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

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

CMEK162B2301-tutkimuksen osassa 1 etenemisvapaa elinaika (PFS) parani tilastollisesti merkitsevästi Combo 450 -hoitoa saaneilla potilailla vemurafenibia saaneisiin verrattuna. Taulukossa 5 ja kuvassa 1 on yhteenveto etenemisvapaasta elinajasta ja muista tehotuloksista. Tulokset perustuvat sokkoutetun riippumattoman radiologitoimikunnan tekemään tietojen keskitettyyn arviointiin.

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

**Taulukko 5: Tutkimus CMEK162B2301, osa 1: Etenemisvapaa elinaika ja vahvistetut kokonaisvastetulokset (riippumaton keskitetty arviointi)**

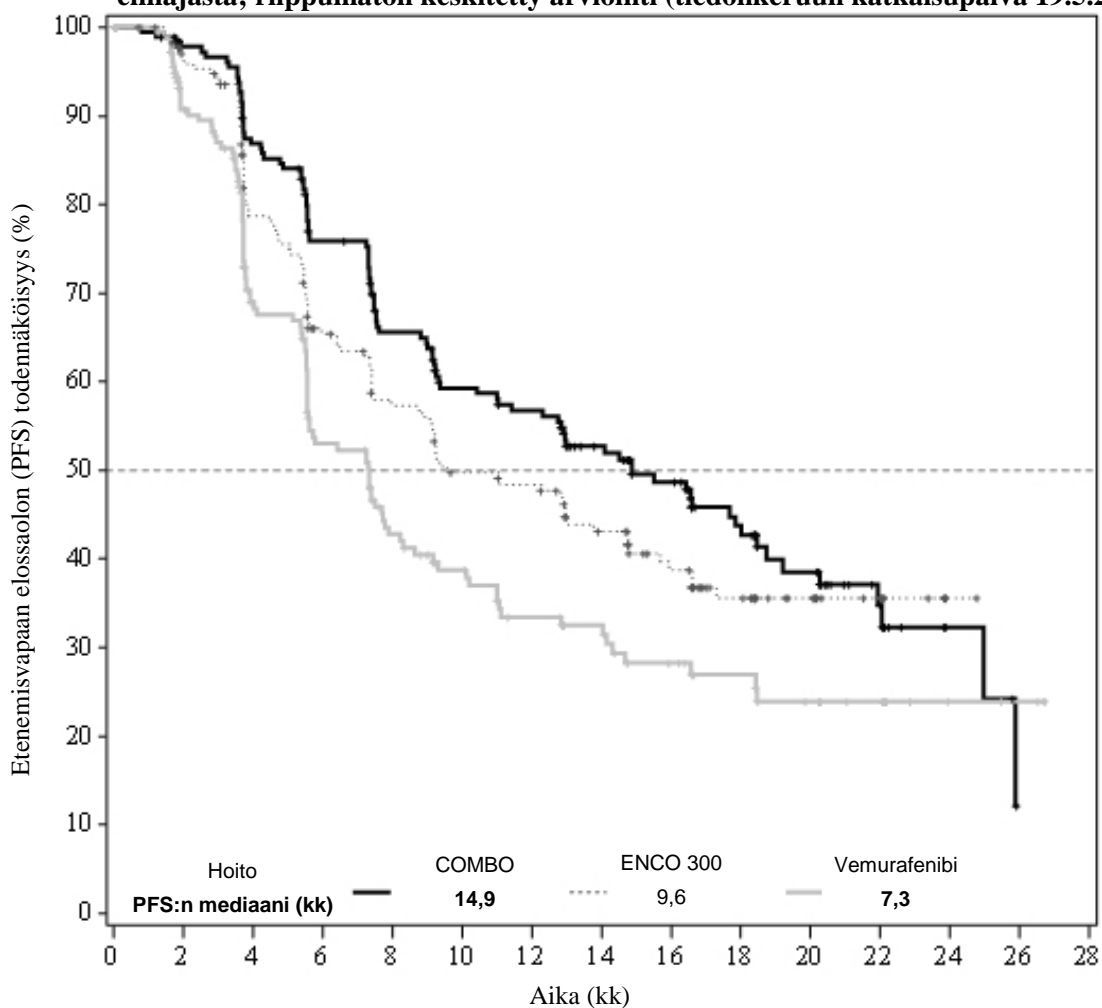
	<b>Enkorafenibi + binimetinibi N = 192 (Combo 450)</b>	<b>Enkorafenibi N = 194 (Enco 300)</b>	<b>Vemurafenibi N = 191 (Vem)</b>
<b>Tiedonkeruun katkaisupäivä: 19.5.2016</b>			
<b>Etenemisvapaa elinaika(PFS) (ensisijainen analyysi)</b>			
Tapahtumia (etenevä tauti [PD]) (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Mediaani, kk (95 % lv)	14,9 (11,0; 18,5)	9,6 (7,5; 14,8)	7,3 (5,6; 8,2)
HR <sup>a</sup> (95 % lv) (vs. Vem) p-arvo (stratifioitu log-rank-testi) <sup>b</sup>	0,54 (0,41; 0,71) < 0,001		
HR <sup>a</sup> (95 % lv) (vs. Vem) Nimellinen p-arvo		0,68 (0,52, 0,90) 0,007	
HR <sup>a</sup> (95 % lv) (vs. Enco 300) p-arvo (stratifioitu log-rank-testi) <sup>b</sup>	0,75 (0,56; 1,00) 0,051		
<b>Vahvistetut kokonaisvasteet</b>			
Kokonaisvastei, n (%)	121 (63,0)	98 (50,5)	77 (40,3)
(95 % lv)	(55,8; 69,9)	(43,3; 57,8)	(33,3; 47,6)
CR, n (%)	15 (7,8)	10 (5,2)	11 (5,8)
PR, n (%)	106 (55,2)	88 (45,4)	66 (34,6)
SD, n (%)	46 (24,0)	53 (27,3)	73 (38,2)
DCR, n (%)	177 (92,2)	163 (84,0)	156 (81,7)
(95 % lv)	(87,4; 95,6)	(78,1; 88,9)	(75,4; 86,9)
<b>Vasteen kesto</b>			
Mediaani, kk (95 % lv)	16,6 (12,2; 20,4)	14,9 (11,1; Ei arv.)	12,3 (6,9; 16,9)
<b>Päivitetty analyysi, tiedonkeruun katkaisupäivä: 7.11.2017</b>			
<b>PFS</b>			
Tapahtumia (etenevä tauti) (%)	113 (58,9)	112 (57,7)	118 (61,8)
Mediaani, kk (95 % lv)	14,9 (11,0; 20,2)	9,6 (7,4; 14,8)	7,3 (5,6; 7,9)
HR <sup>a</sup> (95 % lv) (vs. Vem) Nimellinen p-arvo	0,51 (0,39; 0,67) < 0,001		
HR <sup>a</sup> (95 % lv) (vs. Vem) Nimellinen p-arvo		0,68 (0,52; 0,88) 0,0038	
HR <sup>a</sup> (95 % lv) (vs. Enco 300) Nimellinen p-arvo	0,77 (0,59; 1,00) 0,0498		

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

<sup>a</sup> Riskisuhde perustuu stratifioituun Coxin suhteellisen riskin malliin.

<sup>b</sup> Log-rank-testin p-arvo (2-tahoinen)

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



Riskille alttiina

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

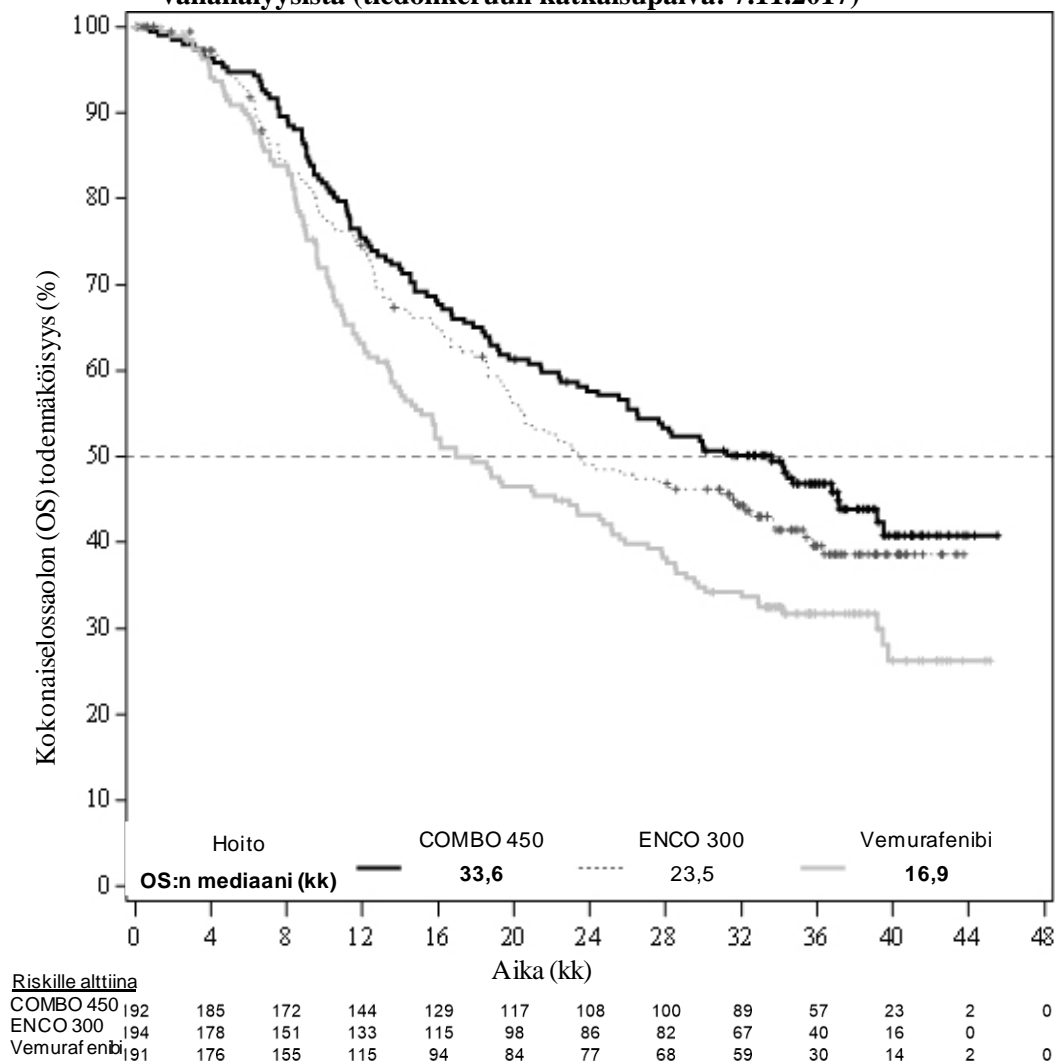
Tutkimuksen CMEK162B2301 osan 1 kokonaiselinajan (OS) välianalyysi (tiedonkeruun katkaisupäivä 7.11.2017) osoitti, että kokonaiselinaja parani tilastollisesti merkitsevästi Combo 450 -ryhmässä vemurafenibiryhmään verrattuna (ks. taulukko 6 ja kuva 2).

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

**Taulukko 6: Tutkimus CMEK162B2301, osa 1: Kokonaiselinajan välianalyysin tulokset (tiedonkeruun katkaisupäivä: 7.11.2017)**

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

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



*Elämänlaatu (QoL) (tiedonkeruun katkaisupäivä: 19.5.2016)*

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

*Tutkimus CMEK162B2301, osa 2*

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

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

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

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

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

### *Sydämen elektrofysiologia*

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

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset enkorafenibin käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän melanooman hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

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

### Imeytyminen

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

### Jakautuminen

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



## Biotransformaatio

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

## Eliminaatio

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

## Lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset

### *CYP-entsyymien vaikutus enkorafenibiin*

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

### *Enkorafenibin vaikutus CYP:n substraatteihin*

*In vitro* -kokeet viittaavat siihen, että enkorafenibi on suhteellisen vahva reversiibeli UGT1A1:n, CYP2B6:n, CYP2C9:n ja CYP3A4/5:n estäjä sekä aikariippuvainen CYP3A4:n estäjä. Enkorafenibi indusoi CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C9- ja CYP3A4-toimintaa ihmisen primaarimaksasoluissa. Kaikki simulaatiot, joissa annettiin 450 mg enkorafenibia CYP2B6:n, CYP1A2:n, CYP2C9:n, CYP2C19:n ja CYP2D6:n testisubstraattien kanssa päivinä 1 ja 15, viittasivat siihen, ettei odotettavissa ole kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia. Kun enkorafenibin kanssa annetaan suolessa metaboloituvia CYP3A4:n ja UGT1A1:n substraatteja, odotettavissa on lieviä tai kohtalaisia yhteisvaikutuksia. Binimetinibi on UGT1A1:n substraatti, mutta se ei metaboloitu suolessa, joten samanaikaisessa käytössä enkorafenibin kanssa ei ole odotettavissa yhteisvaikutuksia. Binimetinibin ja enkorafenibin yhdistelmän käytön yhteydessä ei ole myöskään kliinisesti havaittu altistuseroja.

### *Kuljettajaproteiinien vaikutus enkorafenibiin*

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

### *Enkorafenibin vaikutus kuljettajaproteiineihin*

Enkorafenibi estää maksan kuljettajaproteiini OCT1:n toimintaa *in vitro*, mutta on epätodennäköistä, että se olisi kliinisesti tehokas estäjä. *In vitro* -tutkimusten perusteella enkorafenibi saattaa estää munuaisten kuljettajaproteiinien OCT2, OAT1 ja OAT3 toimintaa ja maksan kuljettajaproteiinien OATP1B1 ja OATP1B3 toimintaa kliinisinä pitoisuuksina. Enkorafenibi saattaa myös estää P-gp:tä suolistossa ja BCRP:n toimintaa odotettavissa olevilla kliinisillä pitoisuuksilla.

## Erityisryhmät

### *Ikä*

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella iän todettiin olevan merkittävä kovariaatti enkorafenibin jakautumistilavuuden suhteen, mutta vaihtelu oli suurta. Kun otetaan huomioon, että

muutokset olivat pieniä ja vaihtelu suurta, muutokset eivät todennäköisesti ole kliinisesti merkittäviä. Täten iäkkäiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

#### *Sukupuoli*

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

#### *Paino*

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

#### *Etninen tausta*

Tietoja ei ole riittävästi, jotta etnisestä taustasta johtuvia mahdollisia enkorafenibialtistuksen eroja voitaisiin arvioida.

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei havaittu selkeää trendiä enkorafenibin näennäisessä puhdistumassa (CL/F) potilailla, joilla oli lievä (eGFR 60–90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) tai keskivaikea (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) munuaisten vajaatoiminta, verrattuna tutkittaviin, joiden munuaistoiminta oli normaali (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Potilailla, joilla oli lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, ennustettiin pientä CL/F-arvon pienenemistä (≤ 5 %), joka ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävä. Enkorafenibin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Rotilla toteutetuissa 4 viikon ja 13 viikon pituisissa toksisuustutkimuksissa havaittiin kliinisiä löydöksiä, kuten ruumiin, lisäkivesten ja eturauhasen painon pienenemistä, sekä mikroskooppisia löydöksiä kiveksissä, lisäkiveksissä, mahassa ja ihossa. Löydösten havaittiin osin korjautuvan 4 viikon toipumisvaiheen jälkeen. Lisäksi rotilla toteutetussa 13 viikkoa kestäneessä toksisuustutkimuksessa havaittiin annoksilla ≥ 100 mg/kg/vrk korjautuvia kliinisiä patologisia muutoksia. NOAEL-arvoa (annostasoa, jolla ei havaittu haittavaikutuksia) ei voitu määrittää 4 viikon tutkimuksessa. 13 viikon tutkimuksessa NOAEL-arvo oli 14–32-kertainen ihmisen terapeutiseen altistukseen verrattuna.

Apinoilla toteutetuissa 4 viikon ja 13 viikon pituisissa toksisuustutkimuksissa havaittiin yksittäisiä/satunnaisia oksentelu- ja ripulitapauksia sekä silmämuutoksia terapeutisten altistusten ollessa hieman ihmiselle tarkoitettuja suurempia. Silmämuutokset olivat osittain korjautuvia. Näitä olivat ulomman sauvasolu- ja tappisolukerroksen erkaneminen tai irtauma verkkokalvon

pigmenttiepiteelistä makulan keskellä olevalla fovea-alueella. Tämä havainto vastaa ihmisillä kuvattua sentraalista seroosimaista korioretinopatiaa tai sentraalista seroosia retinopatiaa.

Enkorafenibi ei osoittautunut genotoksiseksi.

Enkorafenibin vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Kun enkorafenibia annettiin rotille 20 mg/kg/vrk (annostus noin 8-kertainen verrattuna ihmisen altistukseen suositusannoksella) subakuutissa 28 vuorokauden pituisessa ja subkroonisessa 13 viikon pituisessa toksikologiatutkimuksessa, todettiin kivesten ja lisäkivesten painon pienenemistä sekä siementiehyiden degeneraatiota ja oligospermiaa. 13 viikon pituisessa tutkimuksessa todettiin osittaista korjautuvuutta suurimmalla annostuksella (60 mg/kg/vrk).

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

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Kapselin sisältö

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

#### Kapselin kuori

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

#### Painomuste

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

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

#### Braftovi 50 mg kapseli, kova

Polyamidi/alumiini/PVC/alumiiniläpipainopakkaus, jossa 4 kapselia.

Yksi pakkaus sisältää joko 28 tai 112 kovaa kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### Braftovi 75 mg kapseli, kova

Polyamidi/alumiini/PVC/alumiiniläpipainopakkaus, jossa 6 kapselia.

Yksi pakkaus sisältää joko 42 tai 168 kovaa kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

#### Braftovi 50 mg kapseli, kova

EU/1/18/1314/001 28 kapseli, kova

EU/1/18/1314/003 112 kapseli, kova

#### Braftovi 75 mg kapseli, kova

EU/1/18/1314/002 42 kapseli, kova

EU/1/18/1314/004 168 kapseli, kova

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20 syyskuuta 2018

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

## **LIITE II**

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

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

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

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

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

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

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

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Braftovi 50 mg kapseli, kova  
enkorafenibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kova kapseli sisältää 50 mg enkorafenibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

28 kovaa kapselia  
112 kovaa kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

braftovi 50 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

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

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Braftovi 50 mg kapseli  
enkorafenibi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Pierre Fabre Médicament

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Braftovi 75 mg kapseli, kova  
enkorafenibi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kova kapseli sisältää 75 mg enkorafenibia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

42 kovaa kapselia  
168 kovaa kapselia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

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

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

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

braftovi 75 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

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

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Braftovi 75 mg kapseli  
enkorafenibi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Pierre Fabre Médicament

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

**Braftovi 50 mg kapseli, kova**

**Braftovi 75 mg kapseli, kova**

enkorafenibi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

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

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

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

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

### **1. Mitä Braftovi on ja mihin sitä käytetään**

Braftovi on syöpälääke, joka sisältää vaikuttavana aineena enkorafenibia. Braftovi-valmistetta käytetään yhdessä toisen, binimetinibiä sisältävän lääkkeen kanssa aikuisille melanoomaksi kutsutun ihosyöpätyypin hoitoon, kun

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

BRAF-geenimuutokset voivat tuottaa proteiineja, jotka aiheuttavat melanooman kasvua. Braftovi vaikuttaa proteiineihin, joiden muodostumista muuttanut BRAF-geeni ohjaa. Kun Braftovi-valmistetta käytetään yhdistelmänä binimetinibin kanssa (binimetinibi vaikuttaa toiseen proteiiniin, joka edistää syöpäsolujen kasvua), syövän kasvu hidastuu tai pysähtyy.

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

Ennen hoidon aloittamista lääkäri varmistaa BRAF-mutaation.

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

**Älä ota Braftovi-valmistetta**

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



## **Varoitukset ja varotoimet**

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

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

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

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

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

## **Lapset ja nuoret**

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

## **Muut lääkevalmisteet ja Braftovi**

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

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

Kerro lääkärille etenkin seuraavan luettelon lääkkeiden tai muiden lääkkeiden käytöstä:

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

## **Braftovi ruuan ja juoman kanssa**

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

## **Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

### Raskaus

Braftovi-hoitoa ei suositella raskauden aikana. Se voi aiheuttaa sikiölle haittaa tai kehityshäiriöitä.

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

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

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

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

### Imetys

Braftovi-valmisteen käyttöä ei suositella imetyksen aikana. Ei tiedetä, erittyykö Braftovi rintamaitoon.

Jos imetät tai suunnittelet imettämistä, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

### Hedelmällisyys

Braftovi saattaa vähentää miesten siittiöiden määrää. Tämä voi vaikuttaa kykyyn siittää lapsia.

Keskustele lääkärin kanssa, jos asia huolettaa sinua.

## **Ajaminen ja koneiden käyttö**

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

### 3. Miten Braftovi-valmistetta otetaan

#### Annostus

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

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

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

#### Miten Braftovi-valmistetta otetaan

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

#### Oksentelu

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

#### Jos otat enemmän Braftovi-valmistetta kuin sinun pitäisi

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

#### Jos unohdat ottaa Braftovi-valmistetta

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

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

#### Jos lopetat Braftovi-valmisteen oton

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

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

### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

#### Vakavat haittavaikutukset

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Muut ihosyövät: Braftovi-hoito voi aiheuttaa erityyppisiä ihosyöpiä, kuten okasolusyöpää. Yleensä nämä ihomuutokset (ks. myös kohta 2) rajoittuvat pienelle alueelle ja voidaan poistaa leikkauksella ja Braftovi-hoitoa (ja binimetinibihoitoa) voidaan jatkaa keskeytyksettä. Osalla Braftovi-valmiste käyttäjistä voi myös esiintyä uusia melanoomia. Yleensä nämä melanoomat poistetaan leikkauksella ja Braftovi-hoitoa (ja binimetinibihoitoa) voidaan jatkaa keskeytyksettä.

### **Muut haittavaikutukset**

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

### **Haittavaikutukset Braftovi-valmiste ja binimetinibin samanaikaisessa käytössä**

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

- punasolujen määrän väheneminen (anemia)
- hermovaurio, joka aiheuttaa käsien ja jalkaterien kipua, tunnottomuutta tai kihelmöintiä
- päänsärky
- huimaus
- verenvuoto elimistön eri osissa
- kohonnut verenpaine
- näköhäiriöt (heikentynyt näkö)
- vatsakipu
- ripuli
- oksentelu
- pahoinvointi
- ummetus
- kutina
- ihon kuivuus
- hiustenlähtö tai hiusten ohentuminen
- erityyppiset ihottumat
- ihon uloimpien kerrosten paksuuntuminen
- nivelkipu
- lihaskipu, lihasheikkous tai lihasnykäykset
- selkäkipu

- raajakipu
- kuume
- käsien tai jalkaterien turvotus (ääreisosien turvotus), paikallinen turvotus
- väsymys
- maksan toimintaa mittaavien verikokeiden poikkeavat tulokset
- poikkeava verikoetulos, joka koskee veren kreatiinikinaasia; viittaa sydänlihaksen vaurioon.

**Yleiset** (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

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

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

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

**Braftovin käyttö ainoana lääkkeenä kliinisissä tutkimuksissa**

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

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

- väsymys
- pahoinvointi
- oksentelu
- ummetus
- erityyppiset ihottumat
- kämmenten ja jalkapohjien punoitus, ihon kesiminen tai rakkulamuodostus (käsi-jalkaoireyhtymä)
- ihon uloimpien kerrosten paksuuntuminen (hyperkeratoosi)
- ihon kuivuus
- kutina
- poikkeava hiustenlähtö tai hiusten ohentuminen
- ihon punoitus, halkeilu tai rikkoutuminen
- ihon tummuminen
- ruokahaluttomuus
- univaikeudet (unettomuus)
- päänsärky
- hermovaurio, joka voi aiheuttaa käsien ja jalkaterien kipua, tunnottomuutta tai kihelmöintiä
- makuaistin muutokset
- nivelkipu
- lihaskipu, lihasnykäykset tai lihasheikkous

- raajakipu
- selkäkipu
- kuume
- tietyn tyyppiset hyvänlaatuiset ihokasvaimet, kuten melanosyyttiluomet ja ihon papilloomat
- maksan toimintaa mittaavien verikokeiden poikkeavat tulokset.

**Yleiset** (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

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

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

- eräänlainen ihosyöpä, kuten ihon tyvisolusyöpä
- silmätulehdus (suonikalvoston tulehdus).
- haimatulehdus, joka aiheuttaa vaikeaa vatsakipua
- haiman toimintaa mittaavan verikokeen poikkeava tulos (amylaasi).

**Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

**5. Braftovi-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

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

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

**6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

**Mitä Braftovi sisältää**

- Vaikuttava aine on enkorafenibi.  
Braftovi 50 mg: Yksi kova kapseli sisältää 50 mg enkorafenibia.  
Braftovi 75 mg: Yksi kova kapseli sisältää 75 mg enkorafenibia.
- Muut aineet ovat:
  - Kapselin sisältö: kopovidoni (E1208), poloksameeri 188, mikrokiteinen selluloosa (E460i), meripihkahappo (E363), krosopovidoni (E1202), vedetön kolloidinen piidioksidi (E551), magnesiumstearaatti (E470b)

- Kapselin kuori: liivate (E441), titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172)
- Painomuste: shellakka (E904), musta rautaoksidi (E172), propyleeniglykoli (E1520)

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

#### Braftovi 50 mg kapseli, kova

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

Braftovi 50 mg:aa on saatavana 28 kapselin pakkauksina (7 läpipainopakkausta, joissa kussakin 4 kapselia) tai 112 kapselin pakkauksina (28 läpipainopakkausta, joissa kussakin 4 kapselia). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

#### Braftovi 75 mg kapseli, kova

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

Braftovi 75 mg:aa on saatavana 42 kapselin pakkauksina (7 läpipainopakkausta, joissa kussakin 6 kapselia) tai pakkauksina 168 kapselin (28 läpipainopakkausta, joissa kussakin 6 kapselia). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija**

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

### **Valmistaja**

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

tai

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

### **Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

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