

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Braftovi 50 mg harde capsules
Braftovi 75 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Braftovi 50 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 50 mg encorafenib.

Braftovi 75 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 75 mg encorafenib.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule (capsule).

Braftovi 50 mg harde capsules

Oranje ondoorschijnende kap en een vleeskleurig ondoorschijnend lichaam, met een gestileerde “A” gedrukt op de kap en “LGX 50mg” gedrukt op het lichaam. De lengte van de capsule is ongeveer 22 mm.

Braftovi 75 mg harde capsules

Vleeskleurige ondoorschijnende kap en een wit ondoorschijnend lichaam, met een gestileerde “A” gedrukt op de kap en “LGX 75mg” gedrukt op het lichaam. De lengte van de capsule is ongeveer 23 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Encorafenib is geïndiceerd:

- in combinatie met binimetinib, voor de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbaar of gemetastaseerd melanoom met een BRAF V600-mutatie (zie rubriek 4.4 en 5.1).
- in combinatie met cetuximab, voor de behandeling van volwassen patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom (CRC) met een BRAF V600E-mutatie, die eerder systemische therapie hebben ontvangen (zie rubriek 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met encorafenib moet worden ingesteld en gecontroleerd onder de verantwoordelijkheid van een arts die ervaring heeft met het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker.

Dosering

Melanoom

De aanbevolen dosis encorafenib is 450 mg (zes capsules van 75 mg) eenmaal daags, wanneer gebruikt in combinatie met binimetinib.

Colorectaal carcinoom

De aanbevolen dosis encorafenib is 300 mg (vier capsules van 75 mg) eenmaal daags, wanneer gebruikt in combinatie met cetuximab.

Dosisaanpassing

Melanoom

Het behandelen van bijwerkingen kan dosisverlaging, tijdelijke onderbreking of stopzetting van de behandeling met encorafenib vereisen (zie Tabel 1, 3 en 4).

Voor informatie over de dosering en aanbevolen dosisaanpassingen van binimetinib, zie rubriek 4.2 van de SmPC van binimetinib.

Aanbevelingen voor dosisverlaging voor encorafenib worden weergegeven in Tabel 1.

Tabel 1: Aanbevolen dosisaanpassingen voor encorafenib bij gebruik in combinatie met binimetinib voor de indicatie melanoom

Dosisniveau	Encorafenib-dosis bij gebruik in combinatie met binimetinib
Startdosis	Zes 75 mg (450 mg) capsules eenmaal daags
1ste verlaging van de dosis	Vier 75 mg (300 mg) capsules eenmaal daags
2de verlaging van de dosis	Drie 75 mg (225 mg) capsules eenmaal daags
Verdere aanpassing	Er zijn beperkte gegevens betreffende verlaging van de dosis tot 100 mg eenmaal daags. Encorafenib moet permanent stopgezet worden als de patiënt 100 mg (twee 50 mg capsules) eenmaal daags niet kan verdragen.

Toediening van encorafenib aan een dosis van 450 mg eenmaal daags als monotherapie wordt niet aanbevolen. Als binimetinib tijdelijk wordt onderbroken, moet voor de tijd van de dosisonderbreking van binimetinib de dosering van encorafenib tot 300 mg eenmaal daags verlaagd worden (zie rubriek 4.2 van de samenvatting van de productkenmerken [SmPC] van binimetinib) omdat encorafenib als monotherapie niet goed wordt verdragen bij een dosis van 450 mg. Als binimetinib permanent wordt stopgezet, moet encorafenib stopgezet worden.

Als encorafenib tijdelijk wordt onderbroken (zie Tabel 3 en 4), moet binimetinib onderbroken worden. Als encorafenib permanent wordt stopgezet, moet binimetinib stopgezet worden.

Als behandelingsgerelateerde toxiciteiten optreden, dan moeten encorafenib en binimetinib worden verlaagd in dosis, onderbroken of stopgezet. Dosisaanpassingen alleen voor binimetinib zijn noodzakelijk (bijwerkingen die primair verband houden met binimetinib) in de volgende gevallen: retinale pigmentepitheelafloslating (*Retinal Pigment Epithelial Detachment*, RPED), retinale veneuze occlusie (RVO), interstitiële longziekte/pneumonitis, hartstoornissen, verhoogde creatinefosfokinase (CK) en rhabdomyolyse, en veneuze trombo-embolie (VTE).

Als een van deze toxiciteiten optreedt, zie rubriek 4.2 van de SmPC van binimetinib voor instructies over dosisaanpassing voor binimetinib.

Colorectaal carcinoom

Het behandelen van bijwerkingen kan dosisverlaging, tijdelijke onderbreking of stopzetting van de behandeling van encorafenib vereisen (zie Tabel 2, 3 en 4).

Voor informatie over de dosering en aanbevolen dosisaanpassingen van cetuximab, zie rubriek 4.2 van de SmPC van cetuximab.

Aanbevelingen voor dosisverlaging voor encorafenib worden weergegeven in Tabel 2.

Tabel 2: Aanbevolen dosisaanpassingen voor encorafenib bij gebruik in combinatie met cetuximab voor de indicatie CRC

Dosisniveau	Encorafenib-dosis bij gebruik in combinatie met cetuximab
Startdosis	Vier 75 mg (300 mg) capsules eenmaal daags
1 ^{ste} verlaging van de dosis	Drie 75 mg (225 mg) capsules eenmaal daags
2 ^{de} verlaging van de dosis	Twee 75 mg (150 mg) capsules eenmaal daags

Als encorafenib permanent wordt stopgezet, moet cetuximab stopgezet worden.

Als cetuximab permanent wordt stopgezet, moet encorafenib stopgezet worden.

Melanoom en colorectaal carcinoom

Dosisaanpassingen in het geval van bijwerkingen worden hieronder en in Tabel 3 en 4 opgegeven.

Voor nieuwe primaire cutane maligniteiten: Er zijn geen dosisaanpassingen vereist voor encorafenib.

Voor nieuwe primaire niet-cutane RAS-mutatie-positieve maligniteiten: Er moet overwogen worden om encorafenib permanent stop te zetten.

Tabel 3: Aanbevolen dosisaanpassingen voor encorafenib bij gebruik in combinatie met binimetinib of in combinatie met cetuximab voor geselecteerde bijwerkingen

Ernst van de bijwerking ^a	Encorafenib
<i>Huidreacties</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Graad 2 	Encorafenib moet aangehouden worden. Als uitslag met behandeling binnen 2 weken verslechtert of niet verbetert, moet encorafenib onthouden worden tot verbetering tot Graad 0 of 1 en dan hervat worden met dezelfde dosis.
<ul style="list-style-type: none"> Graad 3 	Encorafenib moet onthouden worden tot verbetering tot Graad 0 of 1 en hervat worden met dezelfde dosis als dit zich voor de eerste keer voordeed, of hervat worden met een lagere dosis als Graad 3 zich herhaald voordeed.
<ul style="list-style-type: none"> Graad 4 	Encorafenib moet permanent stopgezet worden.
<i>Palmar-plantair erythrodysesthesiesyndroom (PPES)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Graad 2 	Encorafenib moet aangehouden worden en ondersteunende maatregelen zoals topische therapie moeten ingesteld worden. Indien niet verbeterd binnen 2 weken ondanks ondersteunende therapie, moet encorafenib onthouden worden tot verbetering tot Graad 0 of 1 en

Ernst van de bijwerking^a	Encorafenib
	moet de behandeling hervat worden op hetzelfde dosisniveau of met een lagere dosis.
<ul style="list-style-type: none"> Graad 3 	Encorafenib moet onthouden worden en ondersteunende maatregelen zoals topische therapie moeten ingesteld worden en de patiënt moet wekelijks herbeoordeeld worden. Encorafenib moet hervat worden op hetzelfde dosisniveau of op een verlaagd dosisniveau na verbetering tot Graad 0 of 1.
<i>Uveïtis waaronder iritis en iridocyclitis</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Graad 1-3 	Als Graad 1 of 2 uveïtis niet reageert op specifieke (bijv. topische) oculaire therapie of bij uveïtis van Graad 3, moet encorafenib onthouden worden en moet binnen 2 weken een herhaalde oogheelkundige controle uitgevoerd worden. Als uveïtis Graad 1 is en deze verbetert tot Graad 0, dan moet de behandeling hervat worden aan dezelfde dosis. Als uveïtis Graad 2 of Graad 3 is en deze verbetert tot Graad 0 of 1, dan moet de behandeling hervat worden aan verlaagde dosis. Indien niet verbeterd binnen 6 weken, moet oogheelkundige controle herhaald worden en moet encorafenib permanent stopgezet worden.
<ul style="list-style-type: none"> Graad 4 	Encorafenib moet permanent stopgezet worden en opvolging met oogheelkundig toezicht moet uitgevoerd worden.
<i>QTc-verlenging</i>	
<ul style="list-style-type: none"> QTcF > 500 ms en een verandering met ≤ 60 ms van de waarde van vóór de behandeling 	Encorafenib moet onthouden worden (zie informatie over controle in rubriek 4.4). Encorafenib moet hervat worden met een lagere dosis als QTcF ≤ 500 ms. Encorafenib moet worden stopgezet als er meer dan één recidief is.
<ul style="list-style-type: none"> QTcF > 500 ms en verhoogd met > 60 ms ten opzichte van de waarde van vóór de behandeling 	Encorafenib moet permanent stopgezet worden (zie informatie over controle in rubriek 4.4).
<i>Afwijkende leverlaboratoriumwaarden</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Graad 2 (aspartaataminotransferase [ASAT] of alanineaminotransferase (ALAT) >3x - ≤5x bovengrens van normaal (<i>Upper Limit Of Normal</i>, ULN)) 	Encorafenib dient aangehouden te worden. Indien niet verbeterd binnen 4 weken, moet encorafenib onthouden worden tot verbetering tot Graad 0 of 1 of tot de niveaus van voor de behandeling/basislijnniveaus en moet dan hervat worden aan dezelfde dosis.
<ul style="list-style-type: none"> Eerste optreden van Graad 3 (ASAT of ALAT >5x ULN en bloedbilirubine >2x ULN) 	Encorafenib moet voor maximaal 4 weken onthouden worden. <ul style="list-style-type: none"> Indien verbeterd tot Graad 0 of 1 of tot de basislijnniveaus, moet het hervat worden aan een lagere dosis. Indien niet verbeterd, moet encorafenib permanent stopgezet worden

Ernst van de bijwerking^a	Encorafenib
<ul style="list-style-type: none"> Eerste optreden van Graad 4 (ASAT of ALAT >20 ULN) 	<p>Encorafenib moet voor maximaal 4 weken onthouden worden.</p> <ul style="list-style-type: none"> Indien verbeterd tot Graad 0 of 1 of tot de basislijnniveaus, dan moet het hervat worden op een verlaagd dosisniveau. Indien niet verbeterd, moet encorafenib permanent stopgezet worden. <p>Of encorafenib moet permanent stopgezet worden.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Herhaalde Graad 3 (ASAT of ALAT > 5x ULN en bloedbilirubine > 2x ULN) 	<p>Het moet overwogen worden om encorafenib permanent stop te zetten.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Herhaalde Graad 4 (ASAT of ALAT >20 ULN) 	<p>Encorafenib moet permanent stopgezet worden.</p>

^a Algemene terminologiecriteria voor bijwerkingen van het Nationaal Kankerinstituut (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE*) versie 4.03

Tabel 4: Aanbevolen dosisaanpassingen voor encorafenib bij gebruik in combinatie met binimetinib of in combinatie met cetuximab voor andere bijwerkingen

Ernst van de bijwerking	Encorafenib
<ul style="list-style-type: none"> Herhaalde of onverdraagbare bijwerkingen van Graad 2 Eerste optreden van bijwerkingen van Graad 3 	<p>Encorafenib moet voor maximaal 4 weken onthouden worden.</p> <ul style="list-style-type: none"> Indien verbeterd tot Graad 0 of 1 of tot de basislijnniveaus, moet het hervat worden aan een lagere dosis. Indien niet verbeterd, moet encorafenib permanent stopgezet worden.
<ul style="list-style-type: none"> Eerste optreden van eender welke bijwerking van Graad 4 	<p>Encorafenib moet voor maximaal 4 weken onthouden worden.</p> <ul style="list-style-type: none"> Indien verbeterd tot Graad 0 of 1 of tot de basislijnniveaus, moet het hervat worden op een verlaagd dosisniveau. Indien niet verbeterd, moet encorafenib permanent stopgezet worden. <p>Of encorafenib moet permanent stopgezet worden.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Herhaalde bijwerkingen van Graad 3 	<p>Permanente stopzetting van encorafenib moet overwogen worden.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Herhaalde bijwerkingen van Graad 4 	<p>Encorafenib moet permanent stopgezet worden.</p>

Duur van de behandeling

De behandeling moet worden voortgezet totdat de patiënt geen voordeel meer heeft of een onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

Gemiste doses

Als een dosis encorafenib wordt gemist, mag de patiënt de overgeslagen dosis alleen innemen als het nog meer dan 12 uur duurt tot de volgende geplande dosis.

Braken

In geval van braken na toediening van encorafenib mag de patiënt geen extra dosis nemen en moet de volgende geplande dosis worden ingenomen.

Speciale populaties

Oudere patiënten

Er is geen dosisaanpassing vereist voor patiënten van 65 jaar en ouder (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Patiënten met lichte tot ernstige leverinsufficiëntie kunnen verhoogde blootstelling aan encorafenib hebben (zie rubriek 5.2).

De toediening van encorafenib dient voorzichtig te gebeuren aan een dosering van 300 mg eenmaal daags bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse A).

Er kunnen geen doseringsaanbevelingen gedaan worden bij patiënten met matige (Child-Pugh klasse B) of ernstige (Child-Pugh klasse C) leverinsufficiëntie.

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing vereist voor patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie op basis van een farmacokinetische (PK) populatieanalyse. Er zijn geen klinische gegevens met encorafenib bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Daarom kan de mogelijke noodzaak voor dosisaanpassing niet worden vastgesteld. Encorafenib moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van encorafenib bij kinderen en adolescenten zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Braftovi is voor oraal gebruik. De capsules moeten heel worden doorgeslikt met water. Ze kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. Gelijktijdige toediening van encorafenib met grapefruitsap moet worden vermeden (zie rubriek 4.4 en 4.5)

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Encorafenib moet worden gegeven in combinatie met binimetinib (voor patiënten met BRAF V600-gemuteerd niet-reseceerbaar of gemetastaseerd melanoom), of in combinatie met cetuximab (voor patiënten met BRAF V600E-gemuteerd gemetastaseerd colorectaal carcinoom). Voor aanvullende informatie over waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen die verband houden met de behandeling met binimetinib of cetuximab, zie rubriek 4.4 van de SmPC van binimetinib of de SmPC van cetuximab.

BRAF-mutatietesten

Voordat zij encorafenib innemen, moet de BRAF V600-mutatie bij patiënten met niet-reseceerbaar of gemetastaseerd melanoom of de BRAF V600E-mutatie bij patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom door een gevalideerde test worden bevestigd. De werkzaamheid en veiligheid van encorafenib zijn alleen vastgesteld bij patiënten met melanoom-tumoren die BRAF V600E- en V600K-mutaties tot expressie brengen of bij patiënten met colorectale tumoren die de BRAF V600E-mutatie tot expressie brengen. Encorafenib mag niet worden gebruikt bij patiënten met wild-type BRAF maligne melanomen of wild-type BRAF colorectale carcinomen.

Encorafenib in combinatie met binimetinib bij patiënten die ziekteprogressie hebben gehad met gebruik van een BRAF-remmer

Er zijn beperkte gegevens voor het gebruik van de combinatie van encorafenib met binimetinib bij

patiënten die ziekteprogressie hebben gehad met een eerdere BRAF-remmer gegeven voor de behandeling van niet-reseceerbaar of gemetastaseerd melanoom met BRAF V600-mutatie. Deze gegevens geven aan dat de werkzaamheid van de combinatie lager zou zijn bij deze patiënten.

Encorafenib in combinatie met binimetinib bij patiënten met hersenmetastasen

Er zijn beperkte gegevens over de werkzaamheid van de combinatie van encorafenib en binimetinib bij patiënten met een BRAF V600-gemuteerd melanoom met metastasen in de hersenen (zie rubriek 5.1).

Linkerventrikeldisfunctie (LVD)

LVD gedefinieerd als symptomatische of asymptomatische afname van de ejectiefractie is gemeld wanneer encorafenib in combinatie met binimetinib wordt gebruikt. Het wordt aanbevolen dat de linkerventrikejectiefractie (LVEF) door middel van een echocardiogram of multi-gated acquisitie (MUGA)-scan wordt beoordeeld vóór aanvang van de behandeling met encorafenib en binimetinib, één maand na de start en vervolgens met intervallen van ongeveer 3 maanden of vaker indien klinisch aangewezen, tijdens de behandeling. Als tijdens de behandeling LVD optreedt, zie rubriek 4.2 van de SmPC van binimetinib.

De veiligheid van encorafenib in combinatie met binimetinib is niet vastgesteld bij patiënten met een basislijn-LVEF die lager is dan 50% of lager dan de institutionele ondergrenzen van normaal. Daarom moet bij deze patiënten binimetinib met voorzichtigheid worden gebruikt en moet voor elke symptomatische linkerventrikeldisfunctie, verlaging van LVEF tot Graad 3-4 of een absolute daling van LVEF ten opzichte van de basislijn van $\geq 10\%$, binimetinib en encorafenib worden stopgezet en moet de LVEF elke 2 weken worden geëvalueerd, tot herstel.

Bloeding

Bloedingen, onder meer ernstige bloedingsvoorvallen, kunnen optreden met encorafenib (zie rubriek 4.8). Het risico op bloedingen kan verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik van anticoagulantia en antibloedplaatjetherapie. Het optreden van bloedingsvoorvallen van Graad ≥ 3 moet worden behandeld door onderbreking van de dosering of stopzetting van de behandeling (zie Tabel 4 in rubriek 4.2) en zoals klinisch aangewezen.

Oculaire toxiciteiten

Oculaire toxiciteiten waaronder uveïtis, iritis en iridocyclitis kunnen optreden wanneer encorafenib wordt toegediend. RPED werd ook gemeld bij patiënten die werden behandeld met encorafenib in combinatie met binimetinib (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten bij elk bezoek worden beoordeeld op symptomen van nieuwe of verslechterende visuele stoornissen. Als symptomen van nieuwe of verslechterende visuele stoornissen, waaronder verminderd centraal zicht, wazig zien of verlies van gezichtsvermogen worden vastgesteld, wordt een direct oogheelkundig onderzoek aanbevolen.

Als uveïtis, inclusief iridocyclitis en iritis, optreedt tijdens de behandeling, zie rubriek 4.2.

Als tijdens de behandeling de patiënt RPED of RVO ontwikkelt, zie rubriek 4.2 van de SmPC van binimetinib voor advies.

QT-verlenging

QT-verlenging is waargenomen bij patiënten die werden behandeld met BRAF-remmers. Een grondige QT-studie om het QT-verlengingspotentieel van encorafenib te evalueren, werd niet uitgevoerd.

Over het algemeen suggereren de resultaten dat encorafenib als monotherapie het potentieel heeft om lichte verhogingen van de hartslag te veroorzaken. In samengevoegde combinatiestudies van encorafenib en binimetinib bij de aanbevolen doseringen en een studie van encorafenib als

monotherapie, suggereren resultaten dat encorafenib het potentieel heeft om te resulteren in kleine toenames van het QTc-interval (zie rubriek 5.1).

Er zijn onvoldoende gegevens om een klinisch significante blootstelling-afhankelijke QT-verlenging uit te sluiten. Vanwege het potentiële risico op QT-verlenging, wordt aanbevolen om vóór de start van de behandeling en tijdens de behandeling elektrolytenabnormaliteiten in serum, waaronder magnesium en kalium, te corrigeren en risicofactoren voor QT-verlenging te controleren (bijv. congestief hartfalen, brady-aritmieën).

Het wordt aanbevolen dat een electrocardiogram (ECG) wordt beoordeeld vóór aanvang van de behandeling met encorafenib, één maand na de start en vervolgens met intervallen van ongeveer 3 maanden of vaker indien klinisch aangewezen, tijdens de behandeling. Het optreden van QTc-verlenging kan worden behandeld met dosisverlaging, onderbreking of stopzetting van de dosis met correctie van de abnormale elektrolyten en controle van de risicofactoren (zie rubriek 4.2).

Nieuwe primaire maligniteiten

Nieuwe primaire maligniteiten, cutaan en niet-cutaan, werden waargenomen bij patiënten die werden behandeld met BRAF-remmers en kunnen optreden wanneer encorafenib wordt toegediend (zie rubriek 4.8).

Cutane maligniteiten

Cutane maligniteiten zoals cutaan plaveiselcelcarcinoom (*cutaneous Squamous Cell Carcinoma*, cuSCC) waaronder keratoacanthoom werden waargenomen bij patiënten die werden behandeld met BRAF-remmers waaronder encorafenib.

Nieuw primair melanoom werd waargenomen bij patiënten die werden behandeld met BRAF-remmers, waaronder encorafenib (zie rubriek 4.8).

Dermatologische evaluaties moeten worden uitgevoerd voorafgaand aan de start van de behandeling met encorafenib, elke 2 maanden tijdens de behandeling en tot 6 maanden na het stoppen van de behandeling. Verdachte huidlaesies moeten worden behandeld met dermatologische excisie en dermatopathologische evaluatie. Patiënten moeten de instructie krijgen om hun arts onmiddellijk op de hoogte te stellen als zich nieuwe huidlaesies ontwikkelen. Encorafenib moet worden voortgezet zonder dosisaanpassing.

Niet-cutane maligniteiten

Op basis van het werkingsmechanisme ervan kan encorafenib maligniteiten stimuleren die gepaard gaan met activering van RAS door middel van mutatie of andere mechanismen. Patiënten die met encorafenib worden behandeld, moeten een onderzoek van het hoofd en de nek, een CT-scan van de borst/het abdomen, anale en bekkenonderzoeken (voor vrouwen) en een volledig bloedbeeld krijgen voorafgaand aan de start, tijdens en aan het einde van de behandeling, indien klinisch aangewezen. Er moet overwogen worden om encorafenib permanent stop te zetten bij patiënten die RAS-mutatie-positieve niet-cutane maligniteiten ontwikkelen. De voordelen en risico's moeten zorgvuldig afgewogen worden voordat encorafenib wordt toegediend aan patiënten met een eerdere of gelijktijdige kanker geassocieerd met RAS-mutatie.

Afwijkende leverlaboratoriumwaarden

Afwijkende leverlaboratoriumwaarden waaronder ASAT- en ALAT-verhogingen werden waargenomen met encorafenib (zie rubriek 4.8). Leverlaboratoriumwaarden moeten worden gecontroleerd vóór aanvang van de behandeling met encorafenib en moeten minstens maandelijks worden gecontroleerd tijdens de eerste 6 maanden van de behandeling, en daarna zoals klinisch aangewezen. Afwijkingen in de leverlaboratoriumwaarden moeten behandeld worden met dosisonderbreking, verlaging, of stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis

Aangezien encorafenib voornamelijk via de lever wordt gemetaboliseerd en uitgescheiden, kunnen

patiënten met lichte tot ernstige leverinsufficiëntie een verhoogde blootstelling aan encorafenib hebben over het hele bereik van de blootstellingsvariabiliteit tussen proefpersonen (zie rubriek 5.2). Bij gebrek aan klinische gegevens, wordt encorafenib niet aanbevolen bij patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie.

Bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie dient de toediening van encorafenib in een dosering van 300 mg eenmaal daags en met voorzichtigheid te worden uitgevoerd (zie rubriek 4.2).

Nauwlettender toezicht op encorafenibgerelateerde toxiciteiten bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie wordt aanbevolen, waaronder klinisch onderzoek en leverfunctietesten, met ECG-beoordeling zoals klinisch aangewezen tijdens de behandeling.

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Encorafenib moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Verhoogd creatinine werd vaak gemeld met encorafenib als monotherapie of in combinatie met binimetinib of cetuximab. Waargenomen gevallen van nierfalen waaronder acuut nierletsel en nierinsufficiëntie gingen over het algemeen gepaard met braken en uitdroging. Andere bijdragende factoren omvatten diabetes en hypertensie. Bloedcreatinine moet gecontroleerd worden zoals klinisch aangewezen en verhoging van de creatinine moet worden beheerd met wijziging of stopzetting van de dosis (zie tabel 4 in rubriek 4.2). Patiënten moeten tijdens de behandeling zorgen voor voldoende vochtinname.

Effecten van andere geneesmiddelen op encorafenib.

Gelijktijdig gebruik van sterke CYP3A-remmers tijdens de behandeling met encorafenib moet worden vermeden. Als gelijktijdig gebruik met een sterke CYP3A-remmer noodzakelijk is, moeten patiënten zorgvuldig worden gecontroleerd voor de veiligheid (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid is geboden als een matige CYP3A-remmer gelijktijdig wordt toegediend met encorafenib.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op encorafenib

Encorafenib wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4.

CYP3A4-remmers

Gelijktijdige toediening van matige (diltiazem) en sterke (posaconazol) CYP3A4-remmers met een eenmalige doses van encorafenib bij gezonde vrijwilligers resulteerde respectievelijk in een 2- en 3-voudige toename van de oppervlakte onder de concentratietijdcurve [AUC], en in een respectievelijke verhoging van 44,6% en 68,3% van de maximale concentratie aan encorafenib (C_{max}).

Op modellen gebaseerde voorspellingen wijzen erop dat het effect van posaconazol na herhaalde toedieningen vergelijkbaar zou kunnen zijn voor AUC (3-voudige toename) en iets groter voor C_{max} (2,7-voudige toename). Op modellen gebaseerde voorspellingen voor ketoconazol suggereren een ongeveer 5-voudige toename van de AUC voor encorafenib en een 3 tot 4-voudige toename van de C_{max} van encorafenib na toediening van encorafenib 450 en 300 mg eenmaal daags, respectievelijk. Daarom moet gelijktijdige toediening van encorafenib met sterke CYP3A4-remmers worden vermeden (vanwege verhoogde blootstelling aan encorafenib en mogelijke toename van toxiciteit, zie rubriek 5.2). Voorbeelden van sterke CYP3A4-remmers omvatten, maar zijn niet beperkt tot, ritonavir, itraconazol, claritromycine, telitromycine, posaconazol en pompelmoessap. Als gelijktijdig gebruik van een sterke CYP3A-remmer onvermijdbaar is, moeten patiënten zorgvuldig worden gecontroleerd voor de veiligheid.

Matige CYP3A4-remmers moeten met voorzichtigheid gelijktijdig worden toegediend. Voorbeelden van matige CYP3A4-remmers omvatten, maar zijn niet beperkt tot, amiodaron, erytromycine,

fluconazol, diltiazem, amprenavir en imatinib. Wanneer encorafenib gelijktijdig wordt toegediend met een matige CYP3A-remmer, moeten patiënten zorgvuldig worden gecontroleerd voor de veiligheid.

CYP3A4-inductoren

Gelijktijdige toediening van encorafenib met een CYP3A4-inductor werd niet beoordeeld in een klinisch onderzoek. Een vermindering van de blootstelling aan encorafenib is echter waarschijnlijk en kan leiden tot een verminderde werkzaamheid. Voorbeelden van matige of sterke CYP3A4-inductoren omvatten, maar zijn niet beperkt tot, carbamazepine, rifampicine, fenytoïne en sint-janskruid. Alternatieve middelen zonder of met minimale CYP3A-inductie moeten worden overwogen.

Effecten van encorafenib op andere geneesmiddelen

CYP-substraten

Encorafenib is zowel een remmer als inductor van CYP3A4. Gelijktijdig gebruik met middelen die substraten zijn van CYP3A4 (bijv. hormonale anticonceptiva) kan leiden tot verhoogde toxiciteit of verlies van werkzaamheid van deze middelen. Middelen die CYP3A4-substraten zijn, moeten met voorzichtigheid gelijktijdig worden toegediend.

Encorafenib is een remmer van UGT1A1. Gelijktijdige middelen die substraten zijn van UGT1A1 (bijv. raltegravir, atorvastatine, dolutegravir) kunnen een verhoogde blootstelling hebben en moeten daarom met de nodige voorzichtigheid worden toegediend.

Effect van encorafenib op binimetinib

Hoewel encorafenib een relatief krachtige omkeerbare remmer van UGT1A1 is, zijn er geen klinische verschillen in binimetinibblootstelling waargenomen wanneer binimetinib gelijktijdig met encorafenib werd toegediend.

Transportersubstraten

In vivo is encorafenib een remmer van OATP1B1, OATP1B3 en/of BCRP. Gelijktijdige toediening van encorafenib met OATP1B1-, OATP1B3- of BCRP-substraten (zoals rosuvastatine, atorvastatine, methotrexaat) kan resulteren in verhoogde concentraties (zie rubriek 5.2).

In vitro, remt encorafenib mogelijk een aantal andere transporters. Middelen die substraten zijn van renale transporters OAT1, OAT3, OCT2 (zoals furosemide, penicilline) of middelen die substraten zijn van de hepatische transporters OCT1 (zoals bosentan) of substraten van P-gp (bijvoorbeeld posaconazol) kunnen eveneens een verhoogde blootstelling hebben. Daarom moeten deze middelen, substraten van transporters, met de nodige voorzichtigheid gelijktijdig worden toegediend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten doeltreffende anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met encorafenib en gedurende ten minste 1 maand na de laatste dosis. Encorafenib kan de werkzaamheid van hormonale anticonceptiva verminderen (zie rubriek 4.5). Daarom worden vrouwelijke patiënten die hormonale anticonceptie gebruiken, geadviseerd om een aanvullende of alternatieve methode te gebruiken, zoals een barrièremethode (bijv. condoom) tijdens de behandeling met encorafenib en gedurende ten minste 1 maand na de laatste dosis.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van encorafenib bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Encorafenib wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen. Als tijdens de zwangerschap encorafenib wordt gebruikt of als de patiënt zwanger wordt terwijl zij encorafenib gebruikt, moet de patiënt worden geïnformeerd over het mogelijke gevaar voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of encorafenib of zijn metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met encorafenib moet worden gestaakt dan wel niet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van encorafenib op de vruchtbaarheid bij de mens. Op basis van bevindingen bij dieren kan het gebruik van encorafenib de vruchtbaarheid beïnvloeden van mannen die kinderen kunnen verwekken (zie rubriek 5.3). Aangezien de klinische relevantie hiervan onbekend is, moeten mannelijke patiënten worden geïnformeerd over het mogelijke risico op verminderde spermatogenese.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Encorafenib heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bij sommige patiënten die tijdens klinische studies met encorafenib werden behandeld, zijn gezichtsstoornissen gemeld. Patiënten dienen te worden geadviseerd geen voertuigen te besturen en geen machines te bedienen als zij gezichtsstoornissen of andere bijwerkingen ervaren die hun rijvaardigheid en vermogen om machines te bedienen kunnen beïnvloeden (zie rubriek 4.4 en 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van encorafenib (450 mg oraal eenmaal daags) in combinatie met binimetinib (45 mg oraal tweemaal daags) werd geëvalueerd bij 274 patiënten met BRAF V600-gemuteerd, niet-reseceerbaar of gemetastaseerd melanoom (hierna de samengevoegde Combo 450-populatie genoemd), op basis van twee fase II-studies (CMEK162X2110 en CLGX818X2109) en één fase III-studie (CMEK162B2301, Deel 1).

Bij de aanbevolen dosering (n = 274) bij patiënten met niet-reseceerbaar of gemetastaseerd melanoom waren de meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 25\%$) die optraden bij patiënten die werden behandeld met samen met binimetinib toegediend encorafenib: vermoeidheid, misselijkheid, diarree, braken, netvliesloslating, buikpijn, artralgie, verhoogd bloed-CK en myalgie.

De veiligheid van encorafenib (300 mg oraal eenmaal daags) in combinatie met binimetinib (45 mg oraal tweemaal daags) werd geëvalueerd bij 257 patiënten met BRAF V600-gemuteerd niet-reseceerbaar of gemetastaseerd melanoom (hierna de Combo 300-populatie genoemd) op basis van de fase III-studie (CMEK162B2301, Deel 2). De meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 25\%$) die voorkwamen bij patiënten die werden behandeld met 300 mg encorafenib, toegediend met binimetinib, waren vermoeidheid, misselijkheid en diarree.

Het veiligheidsprofiel van encorafenib als monotherapie (300 mg oraal eenmaal daags) is gebaseerd op gegevens van 217 patiënten met niet-reseceerbaar of gemetastaseerd BRAF V600-gemuteerd melanoom (hierna de samengevoegde encorafenib 300-populatie genoemd). De meest voorkomende bijwerkingen van het geneesmiddel (*Adverse Drug Reactions*, ADR's) ($\geq 25\%$) die met encorafenib 300 werden gemeld, waren hyperkeratose, alopecie, PPES, vermoeidheid, huiduitslag, artralgie, droge huid, misselijkheid, spierpijn, hoofdpijn, braken en jeuk.

De veiligheid van encorafenib (300 mg oraal eenmaal daags) in combinatie met cetuximab (dosering conform zijn SmPC) werd geëvalueerd bij 216 patiënten met BRAF V600E-gemuteerd

gemetastaseerd colorectaal carcinoom op basis van de fase III-studie ARRAY-818-302. De meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 25\%$) die gemeld werden in deze populatie, waren vermoeidheid, misselijkheid, diarree, acneïforme dermatitis, buikpijn, artralgie/musculoskeletale pijn, verminderde eetlust, huiduitslag en braken.

Het percentage van stopzetting van alle studiegeneesmiddelen omwille van bijwerkingen was 1,9% bij de patiënten behandeld met encorafenib 300 mg in combinatie met cetuximab.

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen zijn hieronder opgesomd volgens de MedDRA systeem/orgaanklasse en de volgende frequentieconventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 5: Bijwerkingen

Frequentie	Encorafenib monotherapie 300 mg (n = 217)	Encorafenib 450 mg in combinatie met binimetinib (n = 274)	Encorafenib 300 mg in combinatie met cetuximab (n = 216)
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd			
Zeer vaak	Papilloma van de huid* Melanocytaire naevus		Melanocytaire naevus
Vaak	cuSCC ^a Nieuw primair melanoom*	cuSCC ^a Basaalcelcarcinoom* Papilloma van de huid*	cuSCC ^a Huidpapilloom* Nieuw primair melanoom*
Soms	Basaalcelcarcinoom		Basaalcelcarcinoom
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			
Zeer vaak		Anemie	
Immuunsysteemaandoeningen			
Vaak	Overgevoeligheid ^b	Overgevoeligheid ^b	Overgevoeligheid ^b
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			
Zeer vaak	Verminderde eetlust		Verminderde eetlust
Psychische stoornissen			
Zeer vaak	Slapeloosheid		Slapeloosheid
Zenuwstelselaandoeningen			
Zeer vaak	Hoofdpijn* Perifere neuropathie* Dysgeusie*	Perifere neuropathie* Duizeligheid* Hoofdpijn*	Perifere neuropathie* Hoofdpijn*
Vaak	Gezichtsparese ^c	Dysgeusie*	Duizeligheid* Dysgeusie
Soms		Gezichtsparese ^c	
Oogaandoeningen			
Zeer vaak		Verminderd gezichtsvermogen* RPED*	
Vaak		Uveïtis*	
Soms	Uveïtis*		
Hartaandoeningen			
Vaak	Supraventriculaire tachycardie ^d	LVD ^h	Supraventriculaire tachycardie ^d
Bloedvataandoeningen			

Zeer vaak		Bloeding ⁱ Hoge bloeddruk*	Bloeding ⁱ
Vaak		VTE ^j	
Maagdarmsstelselaandoeningen			
Zeer vaak	Misselijkheid Braken* Constipatie	Misselijkheid Braken* Constipatie Buikpijn* Diarree*	Misselijkheid Braken Constipatie Buikpijn* Diarree*
Vaak		Colitis ^k	
Soms	Pancreatitis*	Pancreatitis*	Pancreatitis*
Huid- en onderhuidaandoeningen			
Zeer vaak	PPES Hyperkeratose* Uitslag* Droge huid* Jeuk* Alopecie* Erytheem ^e Hyperpigmentatie van de huid*	Hyperkeratose* Uitslag* Droge huid* Jeuk* Alopecie*	Acneïforme dermatitis* Uitslag* Droge huid* Jeuk*
Vaak	Acneïforme dermatitis* Afschilfering van de huid ^f Lichtgevoeligheid*	Acneïforme dermatitis* PPES Erytheem* Panniculitis* Lichtgevoeligheid*	Hyperpigmentatie van de huid PPES Hyperkeratose* Alopecie Erytheem ^e
Soms			Afschilfering van de huid ^f
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			
Zeer vaak	Artralgie* Myalgie ^g Pijn in ledemaat Rugpijn	Artralgie* Spieraandoeningen/myalgie ^l Pijn in ledematen Rugpijn	Artralgie/musculoskeletale pijn* Myopathie/spieraandoening* Pijn in ledematen Rugpijn
Vaak	Artritis*		
Soms		Rabdomyolyse	
Nier- en urinewegaandoeningen			
Vaak	Nierfalen*	Nierfalen*	Nierfalen*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Zeer vaak	Vermoeidheid* Pyrexie*	Vermoeidheid* Pyrexie* Perifeer oedeem ^m	Vermoeidheid* Pyrexie*
Onderzoeken			
Zeer vaak	Verhoogde gamma-glutamyltransferase (GGT)*	Verhoogde bloedcreatinefosfokinase Verhoogde gamma-glutamyltransferase (GGT)* Verhoogde transaminase*	
Vaak	Verhoogde transaminase* Verhoogde bloedcreatinine* Verhoogde lipase	Verhoogde alkalinefosfatase in het bloed Verhoogde bloedcreatinine* Verhoogde amylase Verhoogde lipase	Verhoogde bloedcreatinine* Verhoogde transaminase*

Soms	Verhoogde amylase		Verhoogde amylase Verhoogde lipase
------	-------------------	--	---------------------------------------

* samengestelde termen die meer dan één voorkeursterm bevatten

^a omvat, maar niet beperkt tot, keratoacanthoom en plaveiselcelcarcinoom

^b omvat, maar niet beperkt tot, angio-oedeem, geneesmiddelovergevoeligheid, overgevoeligheid, overgevoeligheidsvasculitis, urticaria en anafylactische reactie

^c omvat gezichtszeniuwaandoening, gezichtsverlamming, gezichtsparese

^d omvat, maar niet beperkt tot, extrasystolen en sinustachycardie

^e omvat erytheem, gegeneraliseerd erytheem, plantair erytheem

^f omvat exfoliatieve dermatitis, afschilferende huid, exfoliatieve uitslag

^g omvat myalgie, spiervermoeidheid, spierletsel, spierspasmen, spierzwakte

^h omvat linkerventrikeldisfunctie, verminderde ejectiefractie, hartfalen en abnormale ejectiefractie

ⁱ omvat bloeding op verschillende plaatsen, waaronder hersenbloeding

^j omvat, maar niet beperkt tot, longembolie, diepe veneuze trombose, embolie, tromboflebitis, oppervlakkige tromboflebitis en trombose

^k omvat colitis, colitis ulcerosa, enterocolitis en proctitis

^l omvat myalgie, spierzwakte, spierspasmen, spierletsel, myopathie, myositis

^m omvat, maar niet beperkt tot, vochtretentie, perifeer oedeem en gelokaliseerd oedeem

Wanneer encorafenib werd gebruikt aan een dosis van 300 mg eenmaal daags in combinatie met binimetinib 45 mg tweemaal daags (Combo 300) in studie CMEK162B2301-Deel 2, was de frequentie categorie lager in vergelijking met de samengevoegde Combo 450-populatie voor de volgende bijwerkingen: anemie, perifere neuropathie, bloeding, hypertensie, pruritus (vaak); en colitis, verhoogde amylase en verhoogde lipase (soms).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Cutane maligniteiten

Cutaan plaveiselcelcarcinoom

Melanoom

In de samengevoegde Combo 450-populatie werd cuSCC inclusief keratoacanthomen waargenomen bij 3,3% (9/274) van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang van het eerste voorval van cuSCC (alle graden) was 6,5 maanden (bereik 1,0 tot 22,8 maanden).

In de samengevoegde encorafenib 300-populatie werd cuSCC gemeld bij 7,4% (16/217) van de patiënten. Voor patiënten in de fase III-studie (CMEK162B2301) die cuSCC ontwikkelden, was de mediane tijd tot aanvang van het eerste voorval van cuSCC (alle graden) 2,3 maanden (bereik 0,3 tot 12,0 maanden).

Colorectaal carcinoom

Bij patiënten behandeld met encorafenib 300 mg in combinatie met cetuximab werd cuSCC inclusief keratoacanthoom waargenomen bij 1,4% (3/216) van de patiënten. De tijd tot aanvang van het eerste voorval van cuSCC (alle graden) was 0,5, 0,6 en 3,6 maanden voor deze 3 patiënten.

Nieuw primair melanoom

Melanoom

In de samengevoegde encorafenib 300-populatie traden nieuwe primaire melanoomvoorvallen op bij 4,1% van de patiënten (9/217) die werden gerapporteerd als Graad 1 bij 1,4% (3/217) van de patiënten, Graad 2 bij 2,1% (4/217) van de patiënten, Graad 3 bij 0,5% (1/217) van de patiënten en Graad 4 bij 0,5% (1/217) van de patiënten.

Colorectaal carcinoom

Bij patiënten behandeld met encorafenib 300 mg in combinatie met cetuximab traden nieuwe primaire melanoomvoorvallen op bij 1,9% van de patiënten (4/216) en werden gerapporteerd als Graad 2 bij 0,9% (2/216) van de patiënten en Graad 3 bij 0,9% (2/216) van de patiënten.

Oculaire voorvallen

Melanoom

In de samengevoegde Combo 450-populatie werd uveïtis gemeld bij 4,4% (12/274) van de patiënten en deze was van Graad 1 bij 0,4% (1/274) van de patiënten, van Graad 2 bij 3,6% (10/274) van de patiënten en van Graad 3 bij 0,4% (1/274) van de patiënten. Gezichtsstoornissen, inclusief wazig zicht en verminderde gezichtsscherpte, traden op bij 21,5% (59/274) van de patiënten. Uveïtis en gezichtsstoornissen waren over het algemeen omkeerbaar.

RPED kwam voor bij 29,6% (81/274) van de patiënten, de meeste van hen hadden Graad 1-2 en 1,8% (5/274) had Graad 3 voorvallen.

In studie CMEK162B2301-Deel 2, in de Combo 300-arm, werd RPED waargenomen bij 12,5% (32/257) van de patiënten met 0,4% (1/257) Graad 4 voorvallen.

Linkerventrikeldisfunctie

LVD werd gemeld wanneer encorafenib werd gebruikt in combinatie met binimetinib bij melanoompatiënten (zie rubriek 4.8 van de SmPC van binimetinib).

Bloeding

Melanoom

Bloedingsvoorvallen werden waargenomen bij 17,9% (49/274) van de patiënten in de samengevoegde Combo 450-populatie. De meeste van deze voorvallen waren van Graad 1 of 2 (14,6%) en 3,3% waren voorvallen van Graad 3-4. Slechts weinig patiënten vereisten onderbrekingen van de dosis of dosisverlagingen (0,7% of 2/274). Bloedingsvoorvallen hebben geleid tot stopzetting van de behandeling bij 1,1% (3/274) van de patiënten. De meest voorkomende bloedingsvoorvallen waren hematurie bij 3,3% (9/274) van de patiënten, rectale bloeding bij 2,9% (8/274) van de patiënten en hematochezia bij 2,9% (8/274) van de patiënten. Een fatale maagzweerbloeding, met meervoudig orgaanfalen als gelijktijdige doodsoorzaak, trad op bij één patiënt.

Hersensbloeding werd gemeld bij 1,5% (4/274) van de patiënten met fatale afloop bij 3 patiënten. Alle voorvallen vonden plaats in de situatie van nieuwe of progressieve hersenmetastasen.

In studie CMEK162B2301-Deel 2, in de Combo 300-arm, werden bloedingsvoorvallen waargenomen bij 6,6% (17/257) van de patiënten, welke van Graad 3-4 waren bij 1,6% (4/257) van de patiënten.

Colorectaal carcinoom

Bloedingsvoorvallen werden waargenomen bij 21,3% (46/216) van de patiënten die behandeld werden met encorafenib 300 mg in combinatie met cetuximab; 1,4% (3/216) van de patiënten hadden voorvallen van Graad 3 en één fataal geval werd gemeld. Onderbrekingen van de dosis of dosisverlagingen waren vereist bij 1,9% (4/216) van de patiënten. Bloedingsvoorvallen hebben geleid tot stopzetting van de behandeling bij 1 patiënt (0,5%).

De meest voorkomende bloedingsvoorvallen waren epistaxis bij 6,9% (15/216) van de patiënten, hematochezia bij 2,8% (6/216), rectale bloeding bij 2,8% (6/216) van de patiënten en hematurie bij 2,8% (6/216) van de patiënten.

Hoge bloeddruk

Hoge bloeddruk werd gemeld wanneer encorafenib werd gebruikt in combinatie met binimetinib bij melanoompatiënten (zie rubriek 4.8 van de SmPC van binimetinib).

Veneuze trombo-embolie

VTE werd gemeld wanneer encorafenib werd gebruikt in combinatie met binimetinib bij melanoompatiënten (zie rubriek 4.8 van de SmPC van binimetinib).

Pancreatitis

Melanoom

In de samengevoegde Combo 450-populatie werd verhoging van pancreasenzymen, meestal asymptomatisch, gemeld. Verhogingen van amylase en lipase werden gemeld bij respectievelijk 3,3% (9/274) en 5,1% (14/274) van de patiënten. Pancreatitis werd gemeld bij 0,7% (2/274) van de patiënten. Beide patiënten hadden voorvallen van Graad 3. Pancreatitis leidde tot onderbreking van de dosis bij 0,4% (1/274) van de patiënten.

Colorectaal carcinoom

In de populatie behandeld met encorafenib 300 mg in combinatie met cetuximab werd pancreatitis van Graad 3 met verhogingen van amylase en lipase gemeld bij 1 patiënt (0,5%), wat leidde tot onderbreking van de dosis.

Dermatologische reacties

Uitslag

Melanoom

In de samengevoegde Combo 450-populatie trad uitslag op bij 19,7% (54/274) van de patiënten. De meeste voorvallen waren licht, met bijwerkingen van Graad 3 of 4 gemeld bij 0,7% (2/274) van de patiënten. Uitslag leidde tot stopzetting van de behandeling bij 0,4% (1/274) van de patiënten en tot onderbreking of aanpassing van de dosis bij 1,1% (3/274) van de patiënten.

In de samengevoegde encorafenib 300-populatie werd uitslag gemeld bij 43,3% (94/217) van de patiënten. De meeste voorvallen waren licht, met bijwerkingen van Graad 3 of 4 gemeld bij 4,6% (10/217) van de patiënten. Uitslag leidde tot stopzetting van de behandeling bij 0,5% (1/217) van de patiënten en tot onderbreking of aanpassing van de dosis bij 7,4% (16/217) van de patiënten.

Colorectaal carcinoom

Bij patiënten behandeld met encorafenib 300 mg in combinatie met cetuximab trad huiduitslag op bij 30,6% (66/216) van de patiënten. De meeste voorvallen waren licht, met voorvallen van Graad 3 gemeld bij 0,5% (1/216) van de patiënten. Huiduitslag leidde tot onderbreking van de dosis bij 0,5% (1/216) van de patiënten.

Palmar-plantair erythrodysesthesiesyndroom (PPES)

Melanoom

PPES werd gemeld bij 6,2% (17/274) van de patiënten in de samengevoegde Combo 450-populatie. Alle PPES-bijwerkingen waren ofwel van Graad 1 (3,3%) of van Graad 2 (2,9%). Onderbreking of aanpassing van de dosis deed zich voor bij 1,1% (3/274) van de patiënten.

In de Combo 300-arm in Deel 2 van de pivotale studie, werd PPES waargenomen bij 3,9% (10/257) van de patiënten, waarbij Graad 3 gemeld werd bij 0,4% (1/257) van de patiënten.

In de samengevoegde encorafenib 300-populatie werd PPES gemeld bij 51,6% (112/217) van de patiënten. De meeste voorvallen waren licht-matig: Graad 1 bij 12,4% (27/217) van de patiënten; Graad 2 bij 26,7% (58/217) van de patiënten en Graad 3 bij 12,4% (27/217) van de patiënten. PPES leidde tot stopzetting van de behandeling bij 4,1% (9/217) van de patiënten en tot onderbreking of aanpassing van de dosis bij 23,0% (50/217) van de patiënten.

Colorectaal carcinoom

In de populatie behandeld met encorafenib 300 mg in combinatie met cetuximab werd PPES gemeld bij 5,1% (11/216) van de patiënten. De meeste PPES-bijwerkingen waren Graad 1 bij 3,7% (8/216) van de patiënten. Bijwerkingen van Graad 2 werden gemeld bij 0,9% (2/216) van de patiënten, en Graad 3 bij 0,5% (1/216) van de patiënten. Er was geen dosisonderbreking, dosisaanpassing of stopzetting van de behandeling vereist.

Acneïforme dermatitis

Melanoom

Acneïforme dermatitis werd gemeld wanneer encorafenib werd gebruikt in combinatie met binimetinib (zie rubriek 4.8 van de SmPC van binimetinib).

Colorectaal carcinoom

Bij patiënten behandeld met encorafenib 300 mg in combinatie met cetuximab trad acneïforme dermatitis op bij 33,3% (72/216) van de patiënten en deze was meestal van Graad 1 (25,5% (55/216) van de patiënten), of Graad 2 (6,9% (15/216) van de patiënten). Dosisverlaging of onderbreking van de dosis werd gemeld bij 2,3% (5/216) van de patiënten. Er werd geen stopzetting van de behandeling gemeld. Acneïforme dermatitis was meestal reversibel.

Lichtgevoeligheid

Melanoom

In de samengevoegde Combo 450-populatie werd lichtgevoeligheid waargenomen bij 4,0% (11/274) van de patiënten. De meeste voorvallen waren van Graad 1-2, met Graad 3 gemeld bij 0,4% (1/274) van de patiënten en geen enkel voorval leidde tot stopzetting van de behandeling. Dosisonderbreking of dosisaanpassing werd gemeld bij 0,4% (1/274) van de patiënten.

In de samengevoegde encorafenib 300-populatie werd lichtgevoeligheid waargenomen bij 4,1% (9/217) van de patiënten. Alle voorvallen waren van Graad 1-2. Geen enkel voorval vereiste stopzetting, dosisaanpassing of onderbreking.

Gezichtsparese

Melanoom

In de samengevoegde Combo 450-populatie kwam gezichtsparese voor bij 0,7% (2/274) van de patiënten, met Graad 3 bij 0,4% (1/274) van de patiënten. De voorvallen waren omkeerbaar en geen enkel voorval leidde tot stopzetting van de behandeling. Dosisonderbreking of dosisaanpassing werd gemeld bij 0,4% (1/274) van de patiënten.

In de samengevoegde encorafenib 300-populatie werd gezichtsparese waargenomen bij 7,4% (16/217) van de patiënten. De meeste voorvallen waren licht-matig: Graad 1 bij 2,3% (5/217); Graad 2 bij 3,7% (8/217) en Graad 3 bij 1,4% (3/217) van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang van het eerste voorval van gezichtsparese was 0,3 maanden (bereik 0,1 tot 12,1 maanden). Gezichtsparese was in het algemeen omkeerbaar en leidde tot stopzetting van de behandeling bij 0,9% (2/217). Dosisonderbreking of dosisaanpassing werd gemeld bij 3,7% (8/217) en symptomatische behandeling, onder andere met corticosteroïden, werd gemeld bij 5,1% (11/217) van de patiënten.

Verhoogde CK en rabdomyolyse

Verhoogde CK en rabdomyolyse traden op wanneer encorafenib werd gebruikt in combinatie met binimetinib bij melanoompatiënten (zie rubriek 4.8 van de SmPC van binimetinib).

Nierfunctiestoornissen

Melanoom

In de samengevoegde Combo 450-populatie werd lichte, asymptomatische stijging van bloedcreatinine, voornamelijk van Graad 1, waargenomen bij 6,2% (17/274) van de patiënten die werden behandeld met de Combo 450 mg. De incidentie van een stijging van Graad 3 of 4 was 0,7% (2/274). Nierfalen, waaronder acuut nierletsel en nierinsufficiëntie, werd gemeld bij 3,3% (9/274) van de patiënten behandeld met encorafenib en binimetinib, met Graad 3 of 4 bij 2,2% (6/274) van de patiënten. Nierfalen was over het algemeen omkeerbaar met onderbreking van de dosis, rehydratie en andere algemene ondersteunende maatregelen.

Colorectaal carcinoom

Stijging van bloedcreatinine werd gemeld bij 2,8% (6/216) van de patiënten behandeld met encorafenib 300 mg in combinatie met cetuximab. Alle voorvallen waren licht behalve een voorval

van Graad 4. Voorvallen van nierfalen waren Graad 3 of 4 en werden gemeld als acute nierschade bij 1,9% (4/216) van de patiënten en nierfalen bij 0,5% (1/216) van de patiënten.

Afwijkende leverlaboratoriumwaarden

Melanoom

De incidenties van afwijkingen in de leverlaboratoriumwaarden die zijn gemeld in de samengevoegde Combo 450-populatie worden hieronder aangegeven:

- Verhoogde transaminasen: 15,7% (43/274) totaal - Graad 3-4: 5,5% (15/274)
- Verhoogde GGT: 14,6% (40/274) totaal - Graad 3-4: 8,4% (23/274)

In studie CMEK162B2301-Deel 2, in de Combo 300-arm, was de incidentie van afwijkingen in de leverlaboratoriumwaarden:

- Verhoogde transaminasen: 13,2% (34/257) totaal - Graad 3-4: 5,4% (14/257)
- Verhoogde GGT: 14,0% (36/257) totaal - Graad 3-4: 4,7% (12/257)

Colorectaal carcinoom

De incidentie van verhoogde transaminasen bij patiënten behandeld met encorafenib 300 mg in combinatie met cetuximab was 8,8% (19/216) van de patiënten, met Graad 3-4 bij 1,4% (3/216) van de patiënten.

Maagdarmstelselaandoeningen

Melanoom

In de samengevoegde Combo 450-populatie werd diarree waargenomen bij 38% (104/274) van de patiënten, en die was van Graad 3-4 bij 3,3% (9/274) van de patiënten. Diarree leidde tot stopzetting van de behandeling bij 0,4% van de patiënten en tot onderbreking of aanpassing van de dosis bij 4,4% van de patiënten.

Constipatie trad op bij 24,1% (66/274) van de patiënten en was van Graad 1 of 2. Buikpijn werd gemeld bij 27,4% (75/274) van de patiënten en was van Graad 3 bij 2,6% (7/274) van de patiënten. Misselijkheid kwam voor bij 41,6% (114/274) met Graad 3 of 4 waargenomen bij 2,6% (7/274) van de patiënten. Braken trad op bij 28,1% (77/274) van de patiënten, met Graad 3 of 4 gemeld bij 2,2% (6/274) van de patiënten.

In studie CMEK162B2301-Deel 2, in de Combo 300-arm, werd misselijkheid waargenomen bij 27,2% (70/257) van de patiënten en deze was van Graad 3 bij 1,6% (4/257) van de patiënten. Braken trad op bij 15,2% (39/257) van de patiënten met Graad 3 gemeld bij 0,4% (1/257) van de patiënten. Diarree trad op bij 28,4% (73/257) van de patiënten met Graad 3 gemeld bij 1,6% (4/257) van de patiënten.

Colorectaal carcinoom

Bij patiënten behandeld met encorafenib 300 mg in combinatie met cetuximab, werd diarree waargenomen bij 38,4% (83/216) van de patiënten die van Graad 3 was bij 2,8% (6/216) van de patiënten. Diarree leidde tot stopzetting van de behandeling bij 0,5% (1/216) van de patiënten en tot onderbreking van de dosis of dosisaanpassing bij 3,7% (8/216) van de patiënten.

Buikpijn werd gemeld bij 36,6% (79/216) van de patiënten die van Graad 3 was bij 5,1% (11/216) van de patiënten. Misselijkheid trad op bij 38,0% (82/216) van de patiënten met Graad 3 waargenomen bij 0,5% (1/216) van de patiënten. Braken trad op bij 27,3% (59/216) van de patiënten met Graad 3 gemeld bij 1,4% (3/216) van de patiënten. Constipatie trad op bij 18,1% (39/216) van de patiënten en was van Graad 1 of 2.

Gastro-intestinale stoornissen werden doorgaans behandeld met standaardtherapie.

Anemie

Melanoom

In de samengevoegde Combo 450-populatie werd anemie gemeld bij 19,7% (54/274) van de patiënten. 4,7% (13/274) van de patiënten hadden een Graad 3 of 4. Geen van de patiënten stopte met de behandeling vanwege anemie, 1,5% (4/274) vereiste onderbreking of aanpassing van de dosis.

In studie CMEK162B2301-Deel 2, in de Combo 300-arm, werd anemie waargenomen bij 9,7% (25/257) van de patiënten, met Graad 3-4 gemeld bij 2,7% (7/257) van de patiënten.

Hoofdpijn

Melanoom

In de samengevoegde Combo 450-populatie trad hoofdpijn op bij 21,5% (59/274) van de patiënten, waaronder Graad 3 bij 1,5% (4/274) van de patiënten.

In studie CMEK162B2301-Deel 2, werd in de Combo 300-arm hoofdpijn gemeld bij 12,1% (31/257) van de patiënten, met Graad 3 bij 0,4% (1/257) van de patiënten.

Colorectaal carcinoom

Bij patiënten behandeld met encorafenib 300 mg in combinatie met cetuximab, trad hoofdpijn op bij 20,4% (44/216) van de patiënten die was van Graad 1 of 2.

Vermoeidheid

Melanoom

In de samengevoegde Combo 450-populatie trad vermoeidheid op bij 43,8% (120/274) van de patiënten, waaronder Graad 3 bij 2,9% (8/274) van de patiënten.

In studie CMEK162B2301-Deel 2, in de Combo 300-arm, werd vermoeidheid waargenomen bij 33,5% (86/257) van de patiënten met 1,6% (4/257) Graad 3-4 voorvallen.

Colorectaal carcinoom

Bij patiënten behandeld met encorafenib 300 mg in combinatie met cetuximab werd vermoeidheid gemeld bij 56,9% (123/216) van de patiënten, waaronder Graad 3 bij 7,9% (17/216) van de patiënten.

Speciale populaties

Oudere patiënten

Melanoom

Van de patiënten die werden behandeld met Combo 450 (n = 274), waren 194 patiënten (70,8%) < 65 jaar oud, 65 patiënten (23,7%) waren 65-74 jaar oud en 15 patiënten (5,5%) waren > 75 jaar oud. Er werden geen algemene verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen oudere patiënten (≥ 65) en jongere patiënten. Het gedeelte patiënten met bijwerkingen en ernstige bijwerkingen was vergelijkbaar bij patiënten van <65 jaar en die van ≥65 jaar. De meest voorkomende bijwerkingen gemeld met een hogere incidentie bij patiënten van ≥ 65 jaar in vergelijking met patiënten < 65 jaar waren diarree, pruritus, GGT en verhoogde alkalinefosfatase in het bloed.

Colorectaal carcinoom

Bij de patiënten behandeld met encorafenib 300 mg in combinatie met cetuximab (n=216), waren 134 patiënten (62%) < 65 jaar oud, waren 62 patiënten (28,7%) 65-74 jaar oud en waren 20 patiënten (9,3%) ≥ 75 jaar oud. De meest voorkomende bijwerkingen gemeld met een hogere incidentie bij patiënten ≥ 65 jaar in vergelijking met patiënten < 65 jaar waren anemie, asthenie, verminderde eetlust en dyspneu.

In zowel de populatie met melanoom als met colorectaal carcinoom konden, vanwege het zeer geringe aantal patiënten in de leeftijdssubgroep ≥ 75 jaar, verschillen in de incidentie van bijwerkingen in vergelijking met patiënten met een leeftijd < 75 jaar niet worden geëvalueerd.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

Bij doses encorafenib van 600 mg tot 800 mg eenmaal daags, werd nierdisfunctie (hypercreatinemie van Graad 3) waargenomen bij 3 van de 14 patiënten. De hoogste toegediende dosis deed zich voor als een doseerfout bij één patiënt die gedurende 1 dag een dosis encorafenib van 600 mg tweemaal daags gebruikte (een totale dosis van 1200 mg). De bijwerkingen die door deze patiënt werden gemeld, waren voorvallen van misselijkheid, braken en wazig zicht van Graad 1 die allen nadien verdwenen.

Behandeling

Er is geen specifieke behandeling voor overdosering.

Aangezien encorafenib matig gebonden is aan plasma-eiwitten, is hemodialyse waarschijnlijk niet doeltreffend voor de behandeling van overdosering met encorafenib. Er is geen antidotum bekend voor encorafenib. In het geval van een overdosis moet de behandeling met encorafenib worden onderbroken en moet de nierfunctie onder toezicht worden gehouden. Ook moet toezicht gehouden worden op bijwerkingen. Symptomatische behandeling en ondersteunende zorg moeten waar nodig worden geboden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, proteïnekinaseremmers, ATC-code: L01EC03

Werkingsmechanisme

Encorafenib is een krachtige en zeer selectieve ATP-competitieve RAF-kinaseremmer met kleine molecuul. De halfmaximale remmende concentratie (IC₅₀) van encorafenib tegen BRAF V600E-, BRAF- en CRAF-enzymen werd respectievelijk vastgesteld op 0,35, 0,47 en 0,30 nM. De encorafenib dissociatiehalfwaardetijd was > 30 uur en resulteerde in een verlengde pERK-remming. Encorafenib onderdrukt de RAF/MEK/ERK-signalroute in tumorcellen die verschillende gemuteerde vormen van BRAF-kinase tot expressie brengen (V600E, D en K). Specifiek remt encorafenib *in vitro* en *in vivo* BRAF V600E-, D- en K-gemuteerde melanome celgroei en BRAF V600E-gemuteerde colorectale kankercelgroei. Encorafenib remt de RAF/MEK/ERK-signalroute niet in cellen die wild-type BRAF tot expressie brengen.

Combinatie met binimetinib

Encorafenib en binimetinib (een MEK-remmer, zie rubriek 5.1 van de SmPC van binimetinib) remmen beiden de MAPK-signalroute, wat resulteert in een hogere antitumoractiviteit.

Bovendien verhinderde de combinatie van encorafenib en binimetinib *in vivo* het ontstaan van resistentie in BRAF V600E-gemuteerd humaan melanoom xenograften.

Combinatie met cetuximab

Eén van de belangrijkste resistentiemechanismen van BRAF-gemuteerd CRC tegen RAF-remmers werd geïdentificeerd als re-activering van EGFR met het omzeilen van signaaltransductie via BRAF. Combinaties van een BRAF-remmer, bijvoorbeeld encorafenib, en middelen die gericht zijn tegen EGFR, bijvoorbeeld cetuximab, bleken de antitumorale werkzaamheid te verbeteren in niet-klinische modellen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

BRAF V600-gemuteerd niet-reseceerbaar of gemetastaseerd melanoom

De veiligheid en werkzaamheid van encorafenib in combinatie met binimetinib werden beoordeeld in een gerandomiseerde (1:1:1), actief gecontroleerde, open-label, multicentrische, tweedelige fase III-studie bij patiënten met niet-reseceerbaar of gemetastaseerd BRAF V600 E- of K-gemuteerd melanoom (studie CMEK162B2301), zoals gedetecteerd met behulp van een BRAF-assay. Patiënten hadden een histologisch bevestigd cutaan of onbekend primair melanoom, maar patiënten met uveaal of mucosaal melanoom werden uitgesloten. Patiënten mochten eerdere adjuvante therapie en één eerdere lijn immunotherapie hebben ontvangen voor niet-reseceerbare, lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte. Eerdere behandeling met BRAF/MEK-remmers was niet toegestaan.

Studie CMEK162B2301, Deel 1

In Deel 1, werden patiënten in de studie gerandomiseerd om dagelijks encorafenib 450 mg oraal en tweemaal daags binimetinib 45 mg oraal (Combo 450, n = 192), dagelijks encorafenib 300 mg oraal (Enco 300, n = 194) of tweemaal daags vemurafenib 960 mg oraal (hierna Vem genoemd, n = 191) te ontvangen. De behandeling werd voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. De randomisatie werd gestratificeerd volgens het kankerstadium (IIIB, IIIC, IVM1a of IVM1b, vs IVM1c) van het American Joint Committee on Cancer (AJCC), en de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-prestatiestatus (0 vs 1) en eerdere immunotherapie voor niet-reseceerbare of gemetastaseerde ziekte (ja vs nee).

De primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid was de progressievrije overleving (*Progression-Free Survival*, PFS) van Combo 450 in vergelijking met vemurafenib zoals beoordeeld door een geblindeerde onafhankelijke beoordelingscommissie (*Blinded Independent Review Committee*, BIRC). PFS zoals beoordeeld door de onderzoekers (beoordeling van de onderzoeker) was een ondersteunende analyse. Een bijkomend secundair eindpunt omvatte PFS van Combo 450 in vergelijking met Enco 300. Andere secundaire werkzaamheidsvergelijkingen tussen Combo 450 en vemurafenib of Enco 300 omvatten de totale overleving (*Overall Survival*, OS), objectieve responsratio (ORR), duur van de respons (*Duration of Response*, DoR) en percentage ziektecontrole (*Disease Control Rate*, DCR) zoals beoordeeld door de BIRC en door de onderzoeker.

De mediane leeftijd van de patiënten was 56 jaar (bereik 20-89), 58% was mannelijk, 90% was blank en 72% van de patiënten had een basislijnwaarde voor de ECOG-prestatiestatus van 0. De meeste patiënten hadden gemetastaseerde ziekte (95%) en waren stadium IVM1c (64%); 27% van de patiënten had verhoogd lactaatdehydrogenase (LDH) in serum bij de basislijn en 45% van de patiënten had minstens 3 organen met tumorbetrokkenheid bij de basislijn en 3,5% had hersenmetastasen. 27 patiënten (5%) hadden eerder checkpointremmers (anti-PD1/PDL1 of ipilimumab) (8 patiënten in de Combo 450-arm (4%); 7 patiënten in de vemurafenib-arm (4%); 12 patiënten in de Enco 300-arm (6%) inclusief 22 patiënten in de gemetastaseerde setting (6 patiënten in de Combo 450-arm; 5 patiënten in de vemurafenib-arm; 11 patiënten in de Enco 300-arm) en 5 patiënten in de adjuvante setting (2 patiënten in de Combo 450-arm, 2 patiënten in de vemurafenib-arm; 1 patiënt in de Enco 300-arm).

De mediane duur van de blootstelling was 11,7 maanden bij patiënten die werden behandeld met Combo 450, 7,1 maanden bij patiënten die werden behandeld met Enco 300 en 6,2 maanden bij patiënten die werden behandeld met vemurafenib. De mediane relatieve dosisintensiteit (RDI) voor Combo 450 was 100% voor encorafenib en 99,6% voor binimetinib; de mediane RDI was 86,2% voor

Enco 300 en was 94,5% voor vemurafenib.

Deel 1 van Studie CMEK162B2301 toonde een statistisch significante verbetering in PFS aan bij de patiënten die werden behandeld met Combo 450 in vergelijking met patiënten die werden behandeld met vemurafenib. Tabel 6 en Figuur 1 vatten de PFS en andere werkzaamheidsresultaten samen op basis van centrale beoordeling van de gegevens door een geblindeerde onafhankelijke radiologiecommissie.

De werkzaamheidsresultaten op basis van de beoordeling door de onderzoeker waren consistent met de onafhankelijke centrale beoordeling. Niet-gestratificeerde subgroepanalyses vertoonden puntschattingen ten gunste van Combo 450, waaronder LDH bij basislijn, ECOG-prestatiestatus en AJCC-stadium.

Tabel 6: Studie CMEK162B2301, Deel 1: Progressievrije overleving en bevestigde resultaten van algemene respons (onafhankelijke centrale beoordeling)

	Encorafenib + binimetinib N=192 (Combo 450)	Encorafenib N=194 (Enco 300)	Vemurafenib N=191 (Vem)
‘Cut-off’-datum: 19 mei 2016			
PFS (primaire analyse)			
Aantal voorvallen (ziekteprogressie (PD)) (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Mediaan, maanden (95% BI)	14,9 (11,0; 18,5)	9,6 (7,5; 14,8)	7,3 (5,6; 8,2)
HR ^a (95% BI) (vs. Vem) p-waarde (gestratificeerde log-rank) ^b	0,54 (0,41; 0,71) <0,001		
HR ^a (95% BI) (vs. Vem) Nominale p-waarde		0,68 (0,52; 0,90) 0,007	
HR ^a (95% BI) (vs. Enco 300) p-waarde (gestratificeerde log-rank) ^b	0,75 (0,56; 1,00) 0,051		
Bevestigde algemene respons			
Algemeen responspercentage, n (%) (95% BI)	121 (63,0) (55,8; 69,9)	98 (50,5) (43,3; 57,8)	77 (40,3) (33,3; 47,6)
CR, n (%)	15 (7,8)	10 (5,2)	11 (5,8)
PR, n (%)	106 (55,2)	88 (45,4)	66 (34,6)
SD, n (%)	46 (24,0)	53 (27,3)	73 (38,2)
DCR, n (%) (95% BI)	177 (92,2) (87,4; 95,6)	163 (84,0) (78,1; 88,9)	156 (81,7) (75,4; 86,9)
Duur van respons			
Mediaan, maanden (95% BI)	16,6 (12,2; 20,4)	14,9 (11,1; NS)	12,3 (6,9; 16,9)
Bijgewerkte analyse, ‘cut-off’-datum: 07 november 2017			
PFS			
Aantal voorvallen (ziekteprogressie) (%)	113 (58,9)	112 (57,7)	118 (61,8)
Mediaan, maanden (95% BI)	14,9 (11,0; 20,2)	9,6 (7,4; 14,8)	7,3 (5,6; 7,9)
HR ^a (95% BI) (vs. Vem) Nominale p-waarde	0,51 (0,39; 0,67) <0,001		
HR ^a (95% BI) (vs. Vem) Nominale p-waarde		0,68 (0,52; 0,88) 0,0038	
HR ^a (95% BI) (vs. Enco 300) Nominale p-waarde	0,77 (0,59; 1,00) 0,0498		

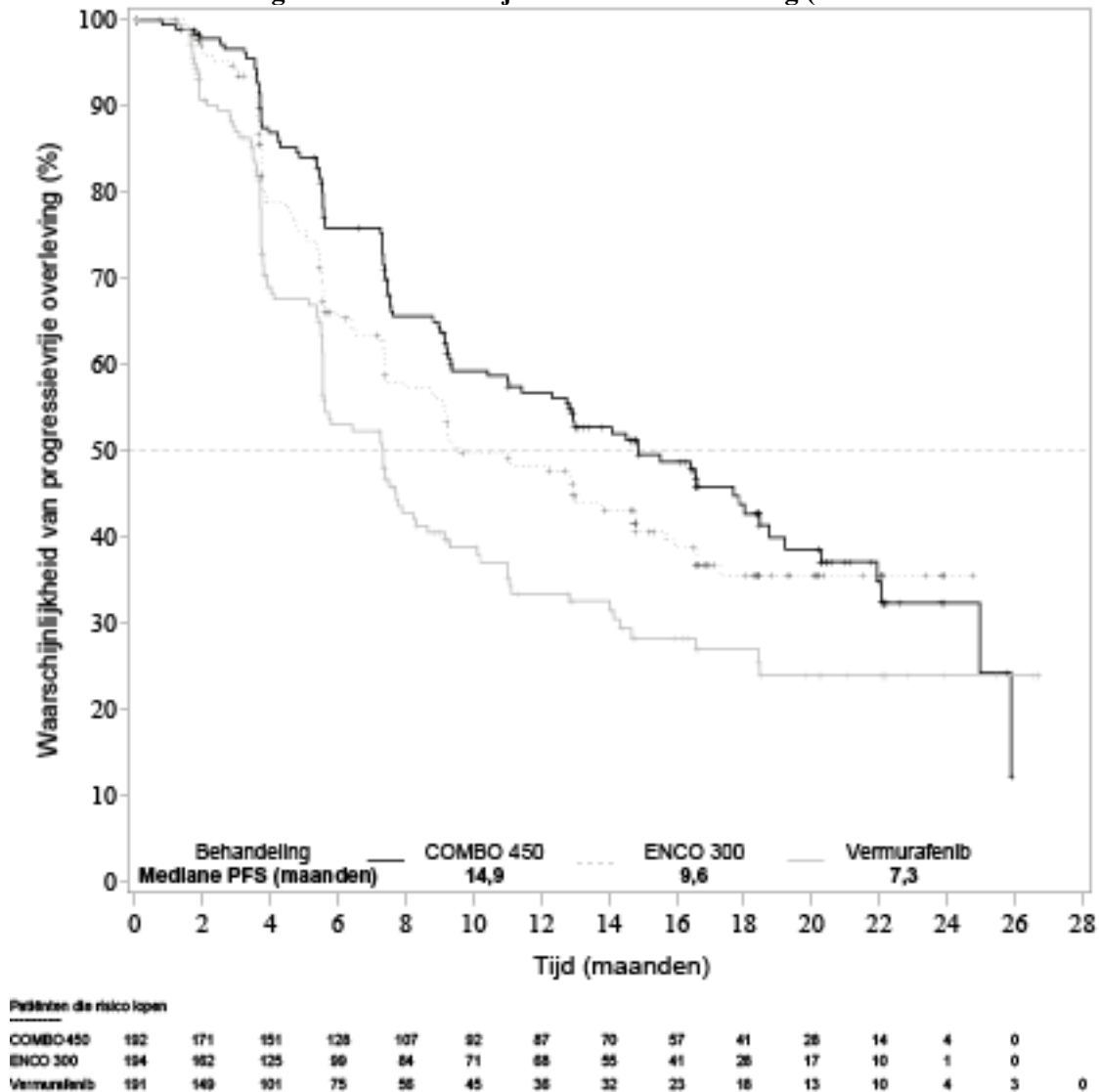
BI = betrouwbaarheidsinterval; CR = complete respons; DCR = percentage ziektecontrole (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD; Non-CR/Non-PD is alleen van toepassing op patiënten zonder een doellaesie die CR niet hebben

bereikt en geen PD hebben); HR = hazard ratio; NS = niet schatbaar; PFS = progressievrije overleving; PR = gedeeltelijke respons; SD = stabiele ziekte. Vem = vemurafenib.

^a Hazard-ratio op basis van een gestratificeerd Cox-proportioneel hazard-model

^b Log-rank p-waarde (2-zijdig)

Figuur 1 Studie CMEK162B2301, Deel 1: Kaplan-Meier-diagram van de progressievrije overleving door onafhankelijke centrale beoordeling ('cut-off'-datum: 19 mei 2016)



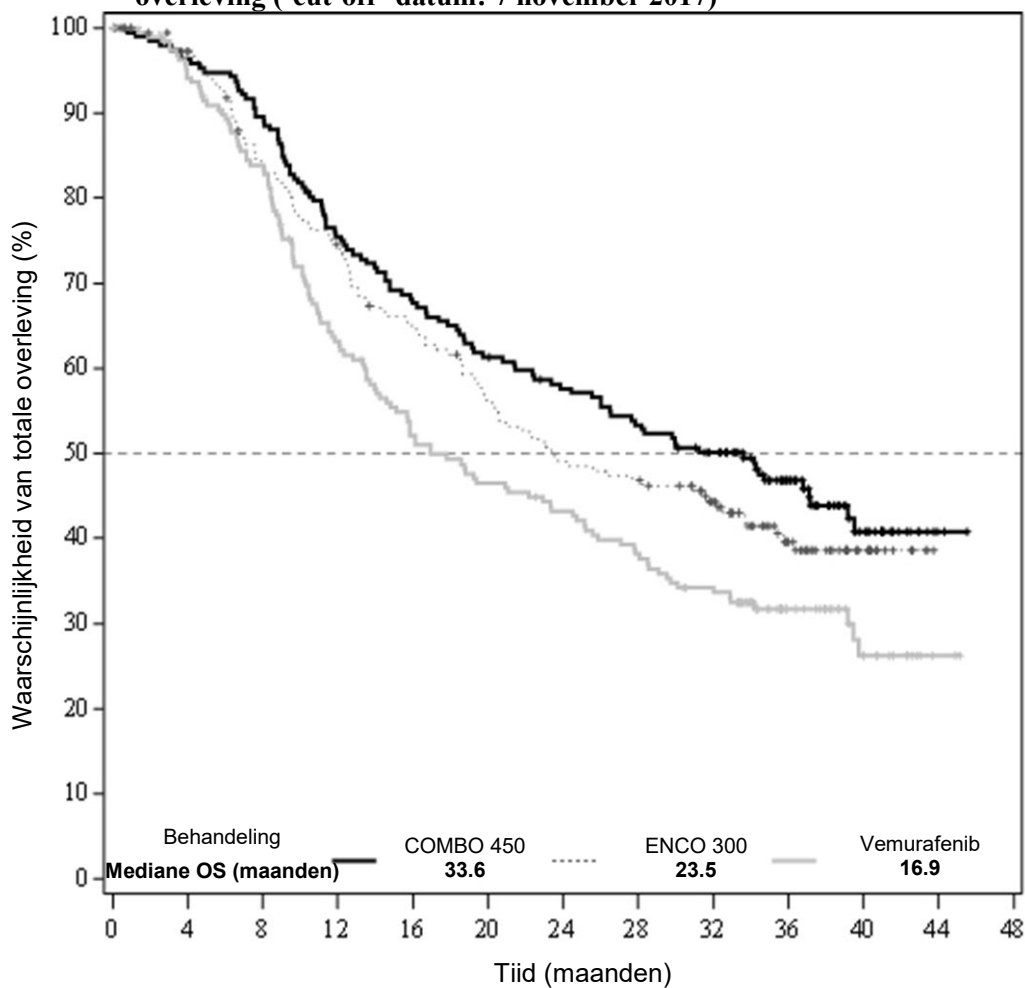
Een tussentijdse OS-analyse van Studie CMEK162B2301 Deel 1 ('cut-off'-datum 7 november 2017) toonde een statistisch significante verbetering in OS voor Combo 450 in vergelijking met vemurafenib (zie Tabel 7 en Figuur 2).

Een vergelijkbaar aantal patiënten in elke behandelarm ontving daaropvolgende behandeling met checkpointremmers, voornamelijk pembrolizumab, nivolumab en ipilimumab (34,4% Combo 450-arm, 36,1% encorafenib-arm, 39,8% vemurafenib-arm).

Tabel 7: Studie CMEK162B2301, Deel 1: tussentijdse resultaten totale overleving ('cut-off'-datum: 7 november 2017)

	Encorafenib + binimetinib N=192 (Combo 450)	Encorafenib N=194 (Enco 300)	Vemurafenib N=191 (Vem)
Totale overleving			
Aantal voorvallen (%)	105 (54,7)	106 (54,6)	127 (66,5)
Mediaan, maanden (95% BI)	33,6 (24,4; 39,2)	23,5 (19,6; 33,6)	16,9 (14,0; 24,5)
Overleving op 12 maanden (95% BI)	75,5% (68,8; 81,0)	74,6% (67,6; 80,3)	63,1% (55,7; 69,6)
Overleving op 24 maanden (95% BI)	57,6% (50,3; 64,3)	49,1% (41,5; 56,2)	43,2% (35,9 ; 50,2)
HR (95% BI) (vs Vem) p-waarde (gestratificeerde log- rank)	0,61 (0,47; 0,79) <0,0001		
HR (95% BI) (vs Enco 300) p-waarde (gestratificeerde log- rank)	0,81 (0,61; 1,06) 0,061		

Figuur 2 Studie CMEK162B2301, Deel 1: Kaplan-Meier-diagram van de tussentijdse totale overleving ('cut-off'-datum: 7 november 2017)



Patiënten die risico lopen

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

Kwaliteit van leven (Quality of Life, QoL) ('cut-off'-datum: 19 mei 2016)

De functionele beoordeling van kankertherapie-melanoom (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma, FACT-M*), de vragenlijst van de kernkwaliteit van leven van de Europese organisatie voor onderzoek en behandeling van kanker (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer's core quality of life questionnaire, EORTC QLQ-C30*) en het EuroQoL-5 dimensies-5 niveaus-onderzoek (*EuroQoL-5 Dimension-5 Level, EQ-5D-5L*) werden gebruikt om door patiënten gemelde resultaten (*Patient-Reported Outcomes, PRO*) van gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, functionering, melanoomsymptomen en behandelingsgerelateerde bijwerkingen te onderzoeken. Een definitieve verslechtering met 10% in FACT-M en in EORTC QLQ-C30 was significant vertraagd bij patiënten die met Combo 450 werden behandeld in vergelijking met andere behandelingen. De mediane tijd tot definitieve verslechtering van 10% in de FACT-M-score werd niet bereikt in de Combo 450-arm en was 22,1 maanden (95% BI: 15,2; NS) in de vemurafenib-arm met een HR voor het verschil van 0,46 (95% BI: 0,29; 0,72). Een analyse van de tijd tot definitieve 10% verslechtering van de EORTC QLQ-C30-score leverde vergelijkbare resultaten.

Patiënten die Combo 450 kregen, meldden geen verandering of een lichte verbetering in de gemiddelde verandering ten opzichte van de basislijnwaarde van de EQ-5D-5L-index bij alle bezoeken, terwijl patiënten die vemurafenib of encorafenib kregen bij alle bezoeken een afname te zien gaven (met statistisch significante verschillen). Een evaluatie van de verandering in de tijd van de score leverde dezelfde trend op voor EORTC QLQ-C30 en bij elk bezoek voor FACT-M.

Studie CMEK162B2301, Deel 2:

Deel 2 van Studie CMEK162B2301 was bedoeld om de bijdrage van binimetinib aan de combinatie encorafenib en binimetinib te beoordelen.

De PFS voor dagelijks 300 mg encorafenib oraal, gebruikt in combinatie met tweemaal daags oraal 45 mg binimetinib (Combo 300, n = 258) werd vergeleken met de PFS voor Enco 300 (n = 280, inclusief 194 patiënten uit Deel 1 en 86 patiënten uit Deel 2). Opname in Deel 2 begon nadat alle patiënten van Deel 1 gerandomiseerd waren.

Voorlopige gegevens van Deel 2, op de 'cut-off'-datum van 9 november 2016, hebben de bijdrage van binimetinib aangetoond met een verbeterde mediane PFS-schatting van 12,9 maanden (95% BI: 10,1; 14,0) voor Combo 300 in vergelijking met 9,2 maanden (95% BI: 7,4; 11,0) voor Enco 300 (Delen 1 en 2) door onafhankelijke centrale beoordeling (BIRC). Vergelijkbare resultaten werden door onderzoekerbeoordeling vastgesteld. De bevestigde ORR per BIRC was voor Combo 300 65,9% (95% BI: 59,8; 71,7) en was voor Enco 300 50,4% (95% BI: 44,3; 56,4) (Delen 1 en 2). Mediane DOR voor bevestigde responsen per BIRC was 12,7 maanden [95% BI: 9,3; 15,1] voor Combo 300 en 12,9 maanden [95% BI: 8,9; 15,5] voor Enco 300. De mediane duur van de behandeling was langer voor Combo 300 vs Enco 300, 52,1 weken vs 31,5 weken.

Cardiologische elektrofysiologie

In de veiligheidsanalyse van samengevoegde studies was de incidentie van nieuwe QTcF-verlenging van > 500 ms 0,7% (2/268) in de encorafenib 450 mg plus binimetinib-groep en 2,5% (5/203) in de groep met encorafenib als monotherapie. Een QTcF-verlenging van > 60 ms vergeleken met de waarden voor de behandeling werd waargenomen bij 4,9% (13/268) van de patiënten in de encorafenib plus binimetinib-groep en bij 3,4% (7/204) van de patiënten in de groep met encorafenib als monotherapie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

BRAF V600E-gemuteerd gemetastaseerd colorectaal carcinoom - Studie ARRAY-818-302

Encorafenib in combinatie met cetuximab werd beoordeeld in een gerandomiseerde, actief gecontroleerde, open-label, multicentrische studie (ARRAY 818-302 BEACON CRC). Geschikte patiënten moesten BRAF V600E-gemuteerd gemetastaseerd colorectaal carcinoom hebben dat progressie vertoonde na 1 of 2 eerdere behandelingschema's. In de studie opgenomen patiënten kwamen in aanmerking voor cetuximab volgens lokaal goedgekeurd label met betrekking tot RAS-status van de tumor. Eerder gebruik van RAF-remmers, MEK-remmers of EGFR-remmers was niet toegestaan. De randomisatie werd gestratificeerd volgens Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-prestatiestatus, eerder gebruik van irinotecan en bron van cetuximab.

In totaal werden 665 patiënten (1:1:1) gerandomiseerd om dagelijks encorafenib 300 mg oraal in combinatie met cetuximab in de dosis conform zijn goedgekeurde SmPC (n=220), of dagelijks encorafenib 300 mg oraal in combinatie met tweemaal daags binimetinib 45 mg oraal en cetuximab in de dosis conform zijn goedgekeurde SmPC (n=224) of Controle (irinotecan met cetuximab of irinotecan/5-fluorouracil/folinezuur (FOLFIRI) met cetuximab, n= 221) te krijgen. De behandeling werd voortgezet tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

De uitkomstmaten voor werkzaamheid waren de totale overleving (*Overall Survival, OS*) en het totale responspercentage (*Overall Response Rate, ORR*), zoals beoordeeld door een geblindeerde onafhankelijke centrale beoordelingscommissie (*Blinded Independent central Review Committee, BIRC*), waarbij encorafenib 300 mg in combinatie met cetuximab werd vergeleken versus Controle. Andere uitkomstmaten voor werkzaamheid zijn samengevat in Tabel 8 hieronder.

De mediane leeftijd van de patiënten was 61 jaar (bereik 26-91), 47% was mannelijk en 83% was blank. 51% van de patiënten had een basislijnwaarde voor de ECOG-prestatiestatus van 0, en 51% kreeg voordien irinotecan. 46,8% van de patiënten had minstens 3 organen met tumorbetrokkenheid bij de basislijn.

De mediane duur van de blootstelling was 3,2 maanden bij de patiënten behandeld met encorafenib 300 mg in combinatie met cetuximab, en 1,4 maanden bij de patiënten behandeld met irinotecan/cetuximab of FOLFIRI/cetuximab (Controle-arm). Bij de patiënten behandeld met de combinatie van encorafenib 300 mg en cetuximab, was de mediane relatieve dosisintensiteit (RDI) 98% voor encorafenib en 93,5% voor cetuximab. In de controle-arm was de mediane RDI 85,4% voor cetuximab, 75,7% voor irinotecan en in de subgroep van patiënten die folinezuur en 5-FU kregen, was de mediane RDI respectievelijk 75,2% en 75%.

Encorafenib 300 mg in combinatie met cetuximab toonde een statistisch significante verbetering in OS, ORR en PFS in vergelijking met Controle. De werkzaamheidsresultaten zijn samengevat in Tabel 8 en Figuur 3 en 4.

De werkzaamheidsresultaten op basis van de beoordeling door de onderzoeker waren consistent met de onafhankelijke centrale beoordeling.

Tabel 8: Studie ARRAY-818-302: Werkzaamheidsresultaten

	Encorafenib met cetuximab	Irinotecan met cetuximab of FOLFIRI met cetuximab (Controle)
'Cut-off'-datum: 11 februari 2019 (Primaire analyse)		
OS		
Aantal patiënten ^a	220	221
Aantal voorvallen (%)	93 (42,3)	114 (51,6)
Mediaan, maanden (95%-BI)	8,4 (7,5-11,0)	5,4 (4,8; 6,6)
HR (95%-BI) ^{b,c} (vs Controle)	0,60 (0,41-0,88)	
p-waarde ^{b,c}	0,0002	
Mediane duur van follow-up, maanden (95% BI)	7,6 (6,4; 9,20)	7,2 (6,1; 8,1)
ORR (volgens BIRC)		
Aantal patiënten ^c	113	107
ORR n (%) (95%-BI) ^f	23 (20,4) (13,4; 29,0)	2 (1,9) (0,2; 6,6)
P-waarde ^{b,d,g}	<0,0001	
CR, n (%)	6 (5,3)	0
PR, n (%)	17 (15,0)	2 (1,9)
SD, n (%)	57 (50,4)	26 (24,3)
DCR, n (%) (95%-BI) ^f	84 (74,3) (65,3; 82,1)	33 (30,8) (22,3; 40,5)

PFS (volgens BIRC)		
Aantal patiënten ^a	220	221
Aantal voorvallen (%)	133 (60,5)	128 (57,9)
Mediane PFS, maanden (95%-BI)	4,2 (3,7; 5,4)	1,5 (1,5; 1,7)
HR (95%-BI) ^{b,c} P-waarde ^{b,d}	0,40 (0,30; 0,55) < 0,0001	
Bijgewerkte analyse, 'cut-off'-datum: 15 augustus 2019		
OS		
Aantal patiënten ^a	220	221
Aantal voorvallen (%)	128 (58,2)	157 (71,0)
Mediaan, maanden (95%-BI)	9,3 (8,0; 11,3)	5,9 (5,1; 7,1)
HR (95%-BI) ^b (vs Controle) p-waarde ^{b,d,h}	0,61 (0,48; 0,77) < 0,0001	
Mediane duur van follow-up, maanden (95%-BI)	12,3 (11,1; 14,1)	12,9 (10,9; 14,6)
ORR (volgens BIRC)		
Aantal patiënten ^a	220	221
ORR n (%) (95%-BI) ^f	43 (19,5) (14,5; 25,4)	4 (1,8) (0,5; 4,6)
P-waarde ^{b,d,g,h}	<0,0001	
CR, n (%)	7 (3,2)	0
PR, n (%)	36 (16,4)	4 (1,8)
SD, n (%)	117 (53,2)	59 (26,7)
DCR, n (%) (95%-BI) ^f	167 (75,9) (69,7; 81,4)	69 (31,2) (25,2; 37,8)
PFS (volgens BIRC)		
Aantal patiënten ^a	220	221
Aantal voorvallen (%)	167 (75,9)	147 (66,5)
Mediane PFS, maanden (95%-BI)	4,3 (4,1; 5,5)	1,5 (1,5; 1,9)
HR (95%-BI) ^b P-waarde ^{b,d,h}	0,44 (0,35; 0,55) < 0,0001	

BI = betrouwbaarheidsinterval; CR = complete respons; HR = hazardratio; ORR = totaal responspercentage; OS = totale overleving; PR = gedeeltelijke respons; SD = stabiele ziekte, DCR: percentage ziektecontrole (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD; Non-CR/Non-PD is alleen van toepassing op patiënten met niet-meetbare ziekte die CR niet hebben bereikt of geen PD hebben)

^a Gerandomiseerde Fase 3, volledige analyseset (Full Analysis Set, FAS)

^b Gestratificeerd op basis van ECOG PS, bron van cetuximab, en eerder gebruik van irinotecan bij de randomisatie

^c Herhaald BI afgeleid gebruik makend van de Lan DeMets O'Brien-Fleming grenzen geassocieerd met de geobserveerde informatie fractie bij de interimanalyse

^d 1-zijdig

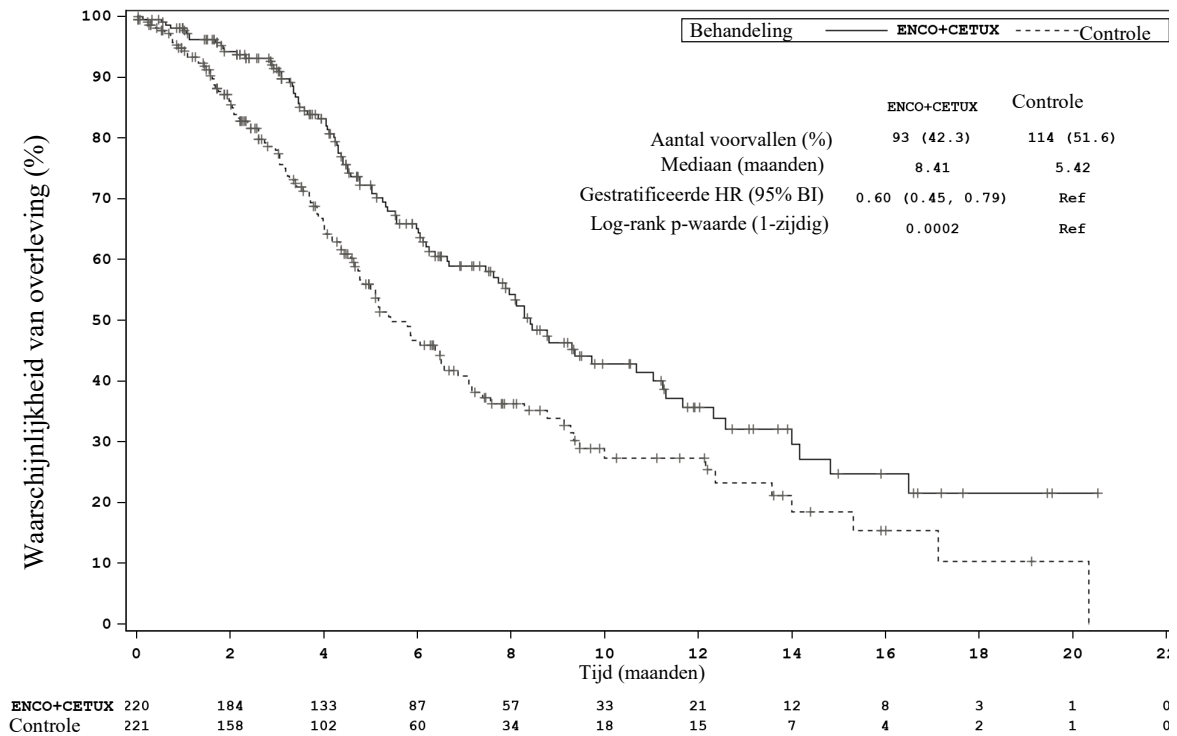
^e Van de eerste 331 gerandomiseerde patiënten

^f Clopper-Pearson methode

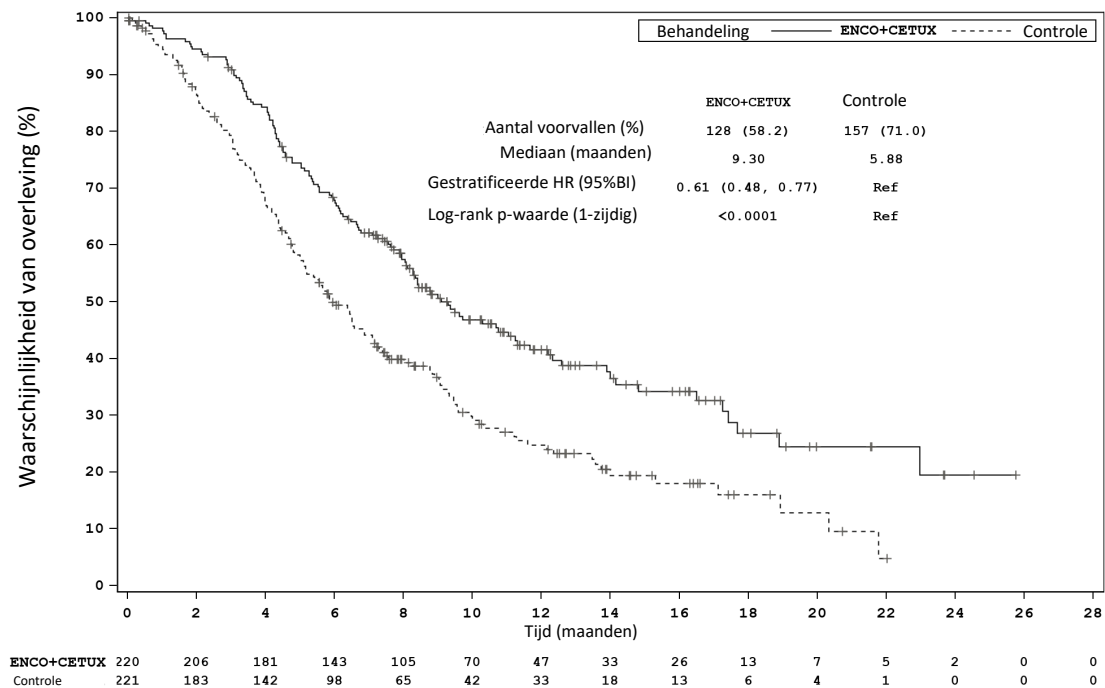
^g Cochran-Mantel-Haenszel-test

^h Nominale p-waarde

Figuur 3: Studie ARRAY-818-302: Kaplan-Meier-diagram van de totale overleving ('cut-off'-datum: 11 februari 2019)



Figuur 4: Studie ARRAY-818-302: Kaplan-Meier-diagram van de totale overleving ('cut-off'-datum: 15 augustus 2019)



Cardiologische elektrofysiologie

In de veiligheidsanalyse van de Fase 3 (ARRAY-818-302) veiligheidsset in de indicatie colorectaal carcinoom was de incidentie van nieuwe QTcF-verlenging van > 500 ms 3,2% (7/216) en een QTcF-verlenging van > 60 ms vergeleken met de waarden vóór de behandeling werd waargenomen bij 8,8% (19/216) van de patiënten in de encorafenib + cetuximab-arm (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met encorafenib in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met melanoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met encorafenib in alle subgroepen van pediatrische patiënten met colorectaal carcinoom (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van encorafenib werd bestudeerd bij gezonde proefpersonen en patiënten met solide tumoren, waaronder gevorderd en niet-reseceerbaar of gemetastaseerd melanoom van de huid met een BRAF-V600E- of K-mutatie, en bij volwassen patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom met een BRAF V600E-mutatie. Er is aangetoond dat de farmacokinetiek van encorafenib bij benadering dosislineair is na enkelvoudige en meervoudige doses. Na herhaalde eenmaal daagse dosering werden binnen de 15 dagen steady-state-omstandigheden bereikt. De accumulatieverhouding van ongeveer 0,5 is waarschijnlijk te wijten aan auto-inductie van CYP3A4. De variabiliteit tussen proefpersonen (CV%) van de AUC ligt in het bereik van 12,3% tot 68,9%.

Absorptie

Na orale toediening wordt encorafenib snel geabsorbeerd met een mediane T_{max} van 1,5 tot 2 uur. Na een eenmalige orale dosis van 100 mg [^{14}C] encorafenib bij gezonde proefpersonen, werd ten minste 86% van de dosis encorafenib geabsorbeerd. Toediening van een eenmalige dosis van 100 mg encorafenib met een vetrijke, calorierijke maaltijd verlaagde de C_{max} met 36%, terwijl de AUC onveranderd was. Een geneesmiddelinteractiestudie bij gezonde proefpersonen gaf aan dat de mate van blootstelling aan encorafenib niet veranderde in de aanwezigheid van een maagzuur-pH-wijzigend middel (rabeprazol).

Distributie

Encorafenib is *in vitro* matig (86,1%) gebonden aan menselijke plasma-eiwitten. Na een eenmalige orale dosis van 100 mg [^{14}C] encorafenib bij gezonde proefpersonen, is de gemiddelde (SD) bloed-plasmaconcentratieverhouding 0,58 (0,02) en het gemiddelde (CV%) schijnbare distributievolume (V_z/F) van encorafenib is 226 l (32,7%).

Biotransformatie

Na een eenmalige orale dosis van 100 mg [^{14}C] encorafenib bij gezonde proefpersonen, werd gevonden dat metabolisme de belangrijkste klaringroute is voor encorafenib (ongeveer 88% van de teruggewonnen radioactieve dosis). De overheersende biotransformatiereactie van encorafenib was N-dealkylering. Andere belangrijke metabole routes waren hydroxylering, carbamaathydrolyse, indirecte glucuronidering en glucoseconjugaatvorming.

Eliminatie

Na een eenmalige orale dosis van 100 mg [^{14}C] encorafenib bij gezonde proefpersonen, werd de

radioactiviteit gelijk geëlimineerd in zowel de feces als de urine (gemiddeld 47,2%). In de urine werd 1,8% van de radioactiviteit uitgescheiden als encorafenib. De gemiddelde (CV%) schijnbare klaring (CL/F) van encorafenib was 27,9 l/uur (9,15%). De mediane (bereik) terminale halfwaardetijd van encorafenib ($T_{1/2}$) was 6,32 uur (3,74 tot 8,09 uur).

Geneesmiddelinteracties

Er werd geen geneesmiddelinteractie aangetoond tussen encorafenib en cetuximab.

Effect van CYP-enzymen op encorafenib

Encorafenib wordt gemetaboliseerd door CYP3A4, CYP2C19 en CYP2D6. *In vitro* werd voorspeld dat CYP3A4 het belangrijkste enzym is dat bijdraagt aan de totale oxidatieve klaring van encorafenib in humane levermicrosomen (~83,3%), gevolgd door CYP2C19 en CYP2D6 (respectievelijk ~16,0% en 0,71%).

Effect van encorafenib op CYP-substraten

In vitro experimenten duiden erop dat encorafenib een relatief krachtige omkeerbare remmer is van UGT1A1, CYP2B6, CYP2C9 en CYP3A4/5, evenals een tijdsafhankelijke remmer van CYP3A4. Encorafenib induceerde CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 en CYP3A4 in primaire humane hepatocyten. Simulaties van 450 mg encorafenib samen toegediend met toetssubstraten voor CYP2B6, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 en CYP2D6 op Dag 1 en Dag 15, wijzen allen uit dat er geen klinisch relevante interacties worden verwacht. Voor gelijktijdige toediening met CYP3A4- en UGT1A1-substraten die darmextractie ondergaan, wordt een lichte tot matige interactie verwacht. Hoewel binimetinib een UGT1A1-substraat is, ondergaat het geen darmextractie en daarom wordt er geen geneesmiddelinteractie met encorafenib verwacht. Bovendien werden er geen klinische verschillen in blootstelling waargenomen wanneer binimetinib gelijktijdig met encorafenib wordt toegediend.

Effect van transporters op encorafenib

Encorafenib bleek een substraat te zijn van de P-glycoproteïne (P-gp)-transporters. Het is onwaarschijnlijk dat remming van P-gp leidt tot een klinisch belangrijke toename van de concentraties van encorafenib omdat encorafenib een hoge intrinsieke permeabiliteit vertoont. De betrokkenheid van verschillende opnametransporterfamilies (OCT1, OATP1B1, OATP1B3 en OATPB1) werd *in vitro* onderzocht met behulp van relevante transporter-remmers. De gegevens suggereren dat hepatische opnametransporters niet betrokken zijn bij de distributie van encorafenib in primaire humane hepatocyten.

Effect van encorafenib op transporters

Herhaalde toediening van encorafenib 450 mg éénmaal daags en binimetinib 45 mg tweemaal daags met één enkele dosis rosuvastatine (een OATP1B1-, OATP1B3- en BCRP-substraat) zorgde voor een 2,7-voudige toename van de C_{max} van rosuvastatine en een 1,6-voudige toename van de AUC, wat wijst op een milde remming van de OATP1B1-, OATP1B3- en/of BCRP-transporters.

In vitro remt encorafenib de hepatische transporter OCT1, maar het is onwaarschijnlijk dat het klinisch een doeltreffende remmer is. Gebaseerd op *in vitro* studies is er potentieel voor encorafenib om renale transporters OCT2, OAT1, OAT3 in klinische concentraties te remmen. Bovendien kan encorafenib P-gp in de darm remmen bij de verwachte klinische concentraties.

Speciale populaties

Leeftijd

Op basis van een farmacokinetische analyse van de populatie, werd gevonden dat leeftijd een belangrijke covariaat was op het distributievolume van encorafenib, maar met een hoge variabiliteit. Gezien de geringe omvang van deze veranderingen en de hoge variabiliteit, is het onwaarschijnlijk dat deze klinisch relevant zijn en zijn er geen dosisaanpassingen nodig voor oudere patiënten.

Geslacht

Op basis van een farmacokinetische analyse van de populatie werd geslacht niet bevonden als een significante modelcovariaat voor klaring of distributievolume. Als gevolg hiervan worden er geen belangrijke veranderingen in de blootstelling aan encorafenib verwacht op basis van geslacht.

Lichaamsgewicht

Op basis van een farmacokinetische analyse van de populatie werd lichaamsgewicht bevonden als een significante modelcovariaat voor klaring en distributievolume. Gezien de kleine omvang van de verandering in klaring en de grote variabiliteit in het voorspelde distributievolume in het model, is het echter onwaarschijnlijk dat het gewicht een klinisch relevante invloed heeft op de blootstelling aan encorafenib.

Ras

Er zijn geen klinisch relevante verschillen in de PK van encorafenib tussen Aziaten en niet-Aziaten. Er zijn onvoldoende gegevens om mogelijke verschillen in de blootstelling van encorafenib in andere rassen of etnische oorsprong te beoordelen.

Leverfunctiestoornis

Resultaten van een toegespitste klinische studie wijzen op een 25% hogere totale blootstelling aan encorafenib bij patiënten met lichte leverfunctiestoornissen (Child-Pugh klasse A) in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie. Dit vertaalt zich in een toename van 55% van de blootstelling aan ongebonden encorafenib.

De farmacokinetiek van encorafenib werd niet klinisch geëvalueerd bij patiënten met matige (Child-Pugh-klasse B) of ernstige (Child-Pugh-klasse C) leverinsufficiëntie. Aangezien encorafenib voornamelijk wordt gemetaboliseerd en geëlimineerd via de lever, kunnen patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie, op basis van PBPK-modellen, een grotere toename van de blootstelling hebben dan patiënten met milde leverinsufficiëntie. Er kunnen geen doseringsaanbevelingen gedaan worden bij patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Nierfunctiestoornis

Encorafenib ondergaat minimale niereliminatie. Er werd geen formele klinische studie uitgevoerd om het effect van nierfunctiestoornissen op de farmacokinetiek van encorafenib te evalueren.

In een farmacokinetische analyse van de populatie werd geen duidelijke trend waargenomen in de CL/F van encorafenib bij patiënten met lichte (eGFR 60 tot 90 ml/min/1,73 m²) of matige (eGFR 30 tot 59 ml/min/1,73 m²) nierfunctiestoornis vergeleken met proefpersonen met een normale nierfunctie (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²). Een lichte afname in CL/F (≤ 5%) werd voorspeld voor patiënten met lichte en matige nierinsufficiëntie, wat waarschijnlijk niet klinisch relevant is. De farmacokinetiek van encorafenib werd niet onderzocht bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In de 4 weken durende en de 13 weken durende toxiciteitsstudies bij ratten werden klinische tekenen, verminderd lichaamsgewicht, gereduceerd gewicht van epididymides en prostaat en microscopische bevindingen in teelballen, epididymides, maag en huid opgemerkt. Gedeeltelijke omkeerbaarheid van deze bevindingen werd gezien na een herstelperiode van 4 weken. Bovendien werden in de 13 weken durende toxiciteitsstudie bij ratten omkeerbare klinische pathologische veranderingen waargenomen bij doses ≥ 100 mg/kg/dag. Er kon geen NOAEL ('no observed adverse effect level') worden vastgesteld voor de studie van 4 weken. De NOAEL bepaald in de 13 weken durende studie was meer dan 10 maal de therapeutische blootstelling bij de mens.

In de 4 weken durende en 13 weken durende toxiciteitsstudie bij apen werden geïsoleerde/sporadische episodes van braken en diarree alsook ooglaesies waargenomen bij blootstellingen die licht boven therapeutische blootstellingen bij de mens lagen. Ooglaesies waren gedeeltelijk omkeerbaar en bestonden uit een scheiding of loslating in het netvlies tussen de buitenste staven en de kegellaag en het retinapigmentepitheel bij de centrale macula bij de fovea. Deze waarneming was vergelijkbaar met

deze beschreven bij mensen als centrale sereusachtige chorioretinopathie of centrale sereuze retinopathie.

Encorafenib was niet genotoxisch.

Vruchtbaarheidsstudies werden niet uitgevoerd met encorafenib. In de 13 weken durende toxicologische studies bij ratten resulteerde de behandeling met encorafenib met 6 mg/kg/dag (dosisniveau meer dan 5 maal de blootstelling van de mens aan de therapeutische dosis) in afgenomen teelbal- en epididymisgewichten met tubulaire degeneratie en oligospermie. In de 13 weken durende studie werd gedeeltelijke omkeerbaarheid opgemerkt bij de hoogste dosis (60 mg/kg/dag).

De embryofoetale ontwikkelingsstudie bij ratten wees erop dat encorafenib foetale toxiciteit induceerde met lager foetaal gewicht en vertragingen in de ontwikkeling van het skelet.

De embryofoetale ontwikkelingsstudie bij konijnen wees erop dat encorafenib foetale toxiciteit veroorzaakte met lager foetaal gewicht en voorbijgaande veranderingen in de ontwikkeling van het skelet. Dilatare van de aortaboog werd bij sommige foetussen waargenomen.

Encorafenib was fototoxisch in een *in vitro* 3T3 neutraal rood opnametest. Encorafenib was geen sensibilisator in de *in vivo* muissensibilisatie-assay. Gezamenlijk geven deze gegevens aan dat encorafenib een risico van fototoxisch potentieel en minimaal risico op sensitisatie bij therapeutische doses bij patiënten heeft.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud capsule

Copovidon (E1208)
Poloxameer 188
Microkristallijne cellulose (E460i)
Barnsteenzuur (E363)
Crosopovidon (E1202)
Colloïdaal watervrij silica (E551)
Magnesiumstearaat (E470b)

Schaal capsule

Gelatine (E441)
Titaandioxide (E171)
IJzeroxide rood (E172)
IJzeroxide geel (E172)
IJzeroxide zwart (E172)

Drukinkt

Schellak (E904)
IJzeroxide zwart (E172)
Propyleenglycol (E1520)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Braftovi 50 mg harde capsules

Elke verpakking bevat ofwel 28x1 of 112x1 harde capsules in polyamide/aluminium/PVC/aluminium/PET/papier geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Braftovi 75 mg harde capsules

Elke verpakking bevat ofwel 42x1 of 168x1 harde capsules in polyamide/aluminium/PVC/aluminium/PET/papier geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Braftovi 50 mg harde capsules

EU/1/18/1314/001 28x1 harde capsules
EU/1/18/1314/003 112x1 harde capsules

Braftovi 75 mg harde capsules

EU/1/18/1314/002 42x1 harde capsules
EU/1/18/1314/004 168x1 harde capsules

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 september 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
KARTONNEN OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Braftovi 50 mg harde capsules
encorafenib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 50 mg encorafenib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 x 1 harde capsules
112 x 1 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1314/001 28x1 harde capsules
EU/1/18/1314/003 112x1 harde capsules

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

braftovi 50 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Braftovi 50 mg capsules
encorafenib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pierre Fabre Médicament

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
KARTONNEN OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Braftovi 75 mg harde capsules
encorafenib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 75 mg encorafenib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

42 x 1 harde capsules
168 x 1 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavour
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1314/002 42x1 harde capsules
EU/1/18/1314/004 168x1 harde capsules

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

braftovi 75 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Braftovi 75 mg capsules
encorafenib

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

Pierre Fabre Médicament

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Braftovi 50 mg harde capsules Braftovi 75 mg harde capsules encorafenib

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Braftovi en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Braftovi en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Braftovi is een geneesmiddel tegen kanker dat als werkzame stof encorafenib bevat. Wijzigingen (mutaties) in het BRAF-gen kunnen eiwitten produceren die de kanker doen groeien. Braftovi richt zich op eiwitten gemaakt uit dit gewijzigd BRAF-gen.

Het wordt gebruikt in combinatie met een ander geneesmiddel dat binimetinib bevat, voor de behandeling van volwassen patiënten met een soort huidkanker, melanoom genaamd, als deze

- een bepaalde verandering (mutatie) heeft in een gen dat verantwoordelijk is voor de productie van een eiwit met de naam BRAF, en
- uitgezaaid is naar andere delen in het lichaam of niet via een chirurgische ingreep kan verwijderd worden.

Wanneer Braftovi wordt gebruikt in combinatie met binimetinib, dat zich op een ander eiwit richt dat de groei van de kankercel stimuleert, vertraagt of stopt de combinatie de groei van uw kanker.

Braftovi wordt ook gebruikt in combinatie met een ander geneesmiddel, cetuximab, voor de behandeling van volwassen patiënten met een soort dikkedarmkanker als deze

- een bepaalde verandering (mutatie) heeft in een gen dat verantwoordelijk is voor de productie van een eiwit met de naam BRAF, en
- uitgezaaid is naar andere delen in het lichaam van patiënten die eerder behandeld werden met andere geneesmiddelen tegen kanker.

Wanneer Braftovi wordt gebruikt in combinatie met cetuximab (dat zich bindt aan de epidermale groeifactor-receptor (EGFR), een eiwit op het oppervlak van bepaalde kankercellen), vertraagt of stopt de combinatie de groei van uw kanker.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Voordat met de behandeling wordt gestart, zal uw arts op de BRAF-mutatie testen.

Aangezien Braftovi moet gebruikt worden in combinatie met binimetinib voor de behandeling van melanoom, moet u aandachtig de bijsluiter van binimetinib lezen, evenals deze bijsluiter.

Aangezien Braftovi moet gebruikt worden in combinatie met cetuximab voor de behandeling van dikkedarmkanker, moet u aandachtig de bijsluiter van cetuximab lezen, evenals deze bijsluiter.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt en bespreek al uw medische aandoeningen, in het bijzonder als u een van de volgende heeft:

- hartproblemen, inclusief wijziging in de elektrische werking van uw hart (verlenging van het QT-interval)
- bloedingsproblemen of als u geneesmiddelen neemt die bloedingen kunnen veroorzaken
- oogproblemen
- lever- of nierproblemen

Vertel het uw arts als u een andere soort kanker dan melanoom of dikkedarmkanker heeft gehad, aangezien Braftovi bepaalde andere soorten kankers kan verergeren.

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige onmiddellijk als u tijdens inname van dit geneesmiddel het volgende krijgt:

- Hartproblemen: Braftovi, wanneer samen genomen met binimetinib, kan uw hart minder goed doen werken, de elektrische werking van uw hart wijzigen ("verlenging van het QT-interval") en bestaande hartproblemen verergeren. Uw arts zal tests uitvoeren om te controleren of uw hart goed werkt vóór en tijdens uw behandeling met deze geneesmiddelen. Vertel het uw arts onmiddellijk als u verschijnselen van hartproblemen heeft, zoals duizeligheid, moeheid, een licht gevoel in het hoofd, kortademigheid, hartkloppingen, te keer gaan van het hart, onregelmatige hartslag of zwelling in de benen.
- Bloedingsproblemen: Braftovi kan ernstige bloedingsproblemen veroorzaken. Vertel het uw arts onmiddellijk als u verschijnselen van bloedingsproblemen heeft, zoals het ophoesten van bloed, bloedstolsels, braaksel dat bloed bevat of dat eruit ziet als "koffiegruis", rode of zwarte stoelgang die eruitziet als teer, bloed in de urine, maag- (buik)pijn, ongewoon vaginaal bloedverlies. Vertel het uw arts ook als u hoofdpijn, duizeligheid of zwakte heeft.
- Oogproblemen: Braftovi, indien samen genomen met binimetinib, kan ernstige oogproblemen veroorzaken. Vertel het uw arts onmiddellijk als u last krijgt van wazig zicht, verlies van het gezichtsvermogen of andere visusveranderingen (zoals gekleurde stippen in uw zicht), kringen (het zien van wazige randen rond voorwerpen). Uw arts zal uw ogen onderzoeken op eender welk probleem met uw gezichtsvermogen terwijl u Braftovi inneemt.
- Huidveranderingen: Braftovi kan andere soorten huidkanker veroorzaken, zoals cutaan plaveiselcelcarcinoom. Er kunnen zich bij inname van Braftovi ook nieuwe melanomen voordoen. Uw arts zal uw huid op eventuele nieuwe huidkankers controleren vóór de behandeling, elke 2 maanden tijdens de behandeling, en tot 6 maanden nadat u met inname van

Braftovi bent gestopt. Vertel het uw arts onmiddellijk als u huidveranderingen waarneemt tijdens of na uw behandeling, inclusief: een nieuwe wrat, een huidzweer of roodachtig bultje dat bloedt of niet geneest, of een verandering in de grootte of kleur van een moedervlek. Bovendien moet uw arts uw hoofd, uw nek, uw mond en uw lymfeklieren onderzoeken op plaveiselcelcarcinoom, en u zal regelmatig CT-scans ondergaan. Dit is een voorzorgsmaatregel voor het geval een plaveiselcelcarcinoom zich in uw lichaam ontwikkelt. Genitale onderzoeken (voor vrouwen) en anale onderzoeken worden ook aanbevolen vóór en aan het einde van uw behandeling.

- Leverproblemen: Braftovi kan abnormale resultaten van bloedtesten veroorzaken met betrekking tot hoe uw lever werkt (verhoogde hoeveelheid leverenzymen). Uw arts zal vóór en tijdens de behandeling bloedtests uitvoeren om uw lever te controleren.
- Nierproblemen: Braftovi kan uw nieractiviteit veranderen (vaak abnormale resultaten van bloedtests, meer zelden uitdroging en braken). Uw arts zal vóór en tijdens de behandeling bloedtests uitvoeren om uw nieren te controleren. Drink veel vocht tijdens de behandeling. Breng uw arts onmiddellijk op de hoogte als u moet braken of uitgedroogd raakt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Braftovi wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren onder de 18 jaar. Dit geneesmiddel werd niet onderzocht in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Braftovi nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Sommige geneesmiddelen kunnen de werking van Braftovi beïnvloeden of de kans op bijwerkingen verhogen. Vertel het met name aan uw arts als u iets uit deze lijst of andere geneesmiddelen gebruikt:

- sommige geneesmiddelen voor de behandeling van schimmelinfecties (zoals itraconazol, posaconazol, fluconazol)
- sommige geneesmiddelen voor de behandeling van bacteriële infecties (zoals rifampicine, claritromycine, telitromycine, erytromycine, penicilline)
- geneesmiddelen die gewoonlijk gebruikt worden voor de behandeling van epilepsie (zoals fenytoïne, carbamazepine)
- geneesmiddelen die gewoonlijk gebruikt worden voor de behandeling van kanker (zoals methotrexaat, imatinib)
- geneesmiddelen die gewoonlijk gebruikt worden voor de behandeling van hoge cholesterolwaarden (zoals rosuvastatine, atorvastatine)
- een kruidenbehandeling tegen depressie: sint-janskruid
- sommige geneesmiddelen voor de behandeling van HIV, zoals ritonavir, amprenavir, raltegravir, dolutegravir
- voorbehoedsmiddelen die hormonen bevatten
- geneesmiddelen die gewoonlijk worden gebruikt voor de behandeling van hoge bloeddruk (zoals diltiazem, bosentan, furosemide)
- een geneesmiddel dat wordt gebruikt om een onregelmatige hartslag te behandelen: amiodaron.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Drink geen grapefruitsap tijdens de behandeling met Braftovi, omdat dit de bijwerkingen van Braftovi kan versterken.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Zwangerschap

Braftovi wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap. Het kan blijvende schade of aangeboren afwijkingen veroorzaken bij een ongeboren baby.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts

voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Als u een vrouw bent die zwanger kan worden, dan moet u een betrouwbaar voorbehoedsmiddel gebruiken terwijl u Braftovi neemt, en moet u een betrouwbaar voorbehoedsmiddel blijven gebruiken gedurende minstens 1 maand na het nemen van uw laatste dosis. Voorbehoedsmiddelen die hormonen bevatten (zoals de pil, injecties, pleisters, implantaten en bepaalde spiraaltjes die hormonen vrijgeven) werken mogelijk niet zo goed als verwacht tijdens uw behandeling met Braftovi. U zou een ander betrouwbaar voorbehoedsmiddel moeten gebruiken zoals een barrièremethode (bv. een condoom) zodat u niet zwanger wordt terwijl u dit geneesmiddel inneemt. Vraag raad aan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u zwanger wordt terwijl u Braftovi inneemt.

Borstvoeding

Braftovi wordt niet aanbevolen tijdens de borstvoeding. Het is niet bekend of Braftovi overgaat in de moedermelk. Als u borstvoeding geeft, of van plan bent borstvoeding te geven, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Vruchtbaarheid

Braftovi kan bij mannen het aantal spermacellen verlagen. Dit kan het vermogen om een kind te verwekken aantasten. Praat met uw arts als u zich hier zorgen over maakt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Braftovi kan een invloed hebben op uw vermogen om te rijden of machines te bedienen. Vermijd om te rijden of machines te bedienen als u problemen heeft met uw gezichtsvermogen, of andere bijwerkingen heeft die een invloed kunnen hebben op uw vermogen om te rijden of machines te bedienen (zie rubriek 4) terwijl u Braftovi neemt. Praat met uw arts als u niet zeker bent of u kunt rijden.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Hoeveel moet u innemen?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Voor de behandeling van melanoom

De aanbevolen dosering van Braftovi voor de behandeling van melanoom is 6 capsules van 75 mg eenmaal per dag (wat overeenkomt met een dagelijkse dosis van 450 mg). U zal ook een behandeling krijgen met een ander geneesmiddel, binimetinib.

Voor de behandeling van dikkedarmkanker

De aanbevolen dosering van Braftovi voor de behandeling van dikkedarmkanker is 4 capsules van 75 mg eenmaal per dag (wat overeenkomt met een dagelijkse dosis van 300 mg). U zal ook een behandeling krijgen met een ander geneesmiddel, cetuximab.

Als u lever- of nierproblemen heeft, kan uw arts u doen starten met een lagere dosis.

Als u ernstige bijwerkingen krijgt (zoals hart-, oog- of bloedingsproblemen), dan kan uw arts de dosis verlagen of de behandeling tijdelijk of permanent stopzetten.

Hoe neemt u dit middel in?



Instructies voor het openen van de blisterverpakking:

- Duw de capsule niet door de blisterverpakking.
- Maak een blister los door deze een paar keer te buigen en voorzichtig langs de perforaties af te scheuren

- Verwijder voorzichtig de blisterfolie door te beginnen in de hoek aangeduid met een pijl.
- Verwijder de capsule voorzichtig.

Slik de capsules in hun geheel in met water. Braftovi kan met voedsel of tussen maaltijden ingenomen worden.

Wanneer u ziek bent

Als u, op gelijk welk moment na inname van Braftovi, moet braken, neem dan geen bijkomende dosis. Neem de volgende dosis zoals gepland.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer capsules inneemt dan u zou moeten, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Bijwerkingen van Braftovi zoals misselijkheid, braken, uitdroging en wazig zicht kunnen opkomen of verslechteren. Indien mogelijk, toon hen deze bijsluiter en de buitenverpakking van het geneesmiddel.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een dosis Braftovi gemist heeft, neem deze dan in zodra u het zich herinnert. Echter, als de gemiste dosis meer dan 12 uur te laat is, sla dan die dosis over en neem uw volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip. Neem dan verder uw capsules op regelmatige tijdstippen, zoals gebruikelijk. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Het is belangrijk om Braftovi in te nemen voor zolang als uw arts het heeft voorgeschreven. Stop niet met het innemen van dit geneesmiddel, tenzij uw arts u dit zegt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Braftovi kan ernstige bijwerkingen veroorzaken. Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van de volgende ernstige bijwerkingen heeft, ongeacht of dit nu voor de eerste keer optreedt of dat het een verergering ervan is (zie ook rubriek 2):

Hartproblemen: Braftovi, wanneer samen ingenomen met binimetinib, kan een invloed hebben op hoe goed uw hart werkt (afname van de linkerventriek-ejectiefractie); verschijnselen kunnen omvatten:

- zich duizelig, moe of licht in het hoofd voelen
- kortademigheid
- het gevoel dat uw hart bonst, gaat racen of onregelmatig slaat
- zwelling in de benen

Oogproblemen: Braftovi, wanneer samen ingenomen met binimetinib, kan ernstige oogproblemen veroorzaken, zoals het lekken van vocht onder het netvlies in het oog, wat kan leiden tot het loslaten van verschillende lagen in het oog (loslaten van het retinaal pigmentepitheel). Bel onmiddellijk uw arts als u de volgende verschijnselen van oogproblemen krijgt:

- wazig zicht, verlies van gezichtsvermogen of andere veranderingen in het gezichtsvermogen (bv. gekleurde stippen in uw zicht)

- kringen (het zien van wazige randen rond voorwerpen)
- oogpijn, zwelling en roodheid

Bloedingsproblemen: Braftovi kan ernstige bloedingsproblemen veroorzaken. Vertel het uw arts meteen als u ongebruikelijke tekenen van bloeding heeft, waaronder:

- hoofdpijn, duizeligheid of zwakte
- het ophoesten van bloed of bloedklonters
- braaksel dat bloed bevat of dat eruitziet als “koffiegruis”
- rode of zwarte stoelgang die eruitziet als teer
- bloed in de urine
- buikpijn
- ongebruikelijke vaginale bloeding

Spierproblemen: Braftovi, wanneer samen genomen met binimetinib, kan afbraak van spierweefsel (rabdomyolyse) veroorzaken, wat kan leiden tot nierschade en dodelijk kan zijn; verschijnselen kunnen omvatten:

- spierpijn, krampen, stijfheid of spasmen
- donkere urine

Andere huidkankers: behandeling met Braftovi kan resulteren in een soort huidkanker, zoals cutaan plaveiselcelcarcinoom. Gewoonlijk zijn deze huidveranderingen (zie ook rubriek 2) beperkt tot een klein gebied en kunnen ze via een chirurgische ingreep verwijderd worden en kan de behandeling met Braftovi zonder onderbreking verder gaan. Sommige mensen die Braftovi nemen, kunnen ook nieuwe melanomen opmerken. Deze melanomen worden gewoonlijk via een chirurgische ingreep verwijderd en behandeling met Braftovi kan zonder onderbreking verder gaan.

Andere bijwerkingen

Naast de hierboven vermelde ernstige bijwerkingen, kunnen mensen die Braftovi nemen ook andere bijwerkingen krijgen.

Bijwerkingen wanneer Braftovi en binimetinib samen worden genomen voor de behandeling van melanoom

Zeer vaak voorkomend (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- verminderd aantal rode bloedcellen (anemie)
- probleem met de zenuwen resulterend in pijn, verlies van gevoel of tintelend gevoel in de handen en de voeten
- hoofdpijn
- duizeligheid
- bloeding op verschillende plaatsen van het lichaam
- hoge bloeddruk
- problemen met uw zicht (gezichtsstoornis)
- maagpijn
- diarree
- braken
- misselijkheid
- verstopping (obstipatie)
- jeuk
- droge huid
- haaruitval of haaruitdunning (alopecie)
- verschillende soorten huiduitslag
- verdikking van de buitenste lagen van de huid
- gewrichtspijn (artralgie)
- spierpijn, zwakte of spasmen

- rugpijn
- pijn in de ledematen
- koorts
- zwelling van de handen of voeten (perifeer oedeem), plaatselijke zwelling
- vermoeidheid
- afwijkende resultaten van bloedtests voor de leverfunctie
- afwijkende resultaten van bloedtests met betrekking tot creatinekinase in het bloed (een enzym in het bloed dat kan wijzen op spierontsteking of spierschade)

Vaak voorkomend (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- sommige soorten huidtumoren zoals huidpapilloom en basaalcelcarcinoom
- allergische reactie die kan bestaan uit zwelling van het gezicht en problemen met ademen
- veranderingen in de smaakzin
- ontsteking van het oog (uveïtis)
- bloedklonters
- ontsteking van de dikke darm (colitis)
- roodheid, barsten of scheuren van de huid
- ontsteking van de vetlaag onder de huid; verschijnselen zijn onder ander gevoelige huidknobbeltjes
- huiduitslag met een platte kleurloze zone of verhoogde bultjes zoals acné (acneïforme dermatitis)
- roodheid, huidschilfering of blaarvorming op de handen en voeten (palmair-plantaire erythrodysesthesie of hand-voetsyndroom)
- nierfalen
- afwijkende resultaten van niertests (verhoogde creatinine)
- afwijkende resultaten van bloedtests voor de leverfunctie (alkalische fosfatase in het bloed)
- afwijkende resultaten van bloedtests voor de pancreasfunctie (amylase, lipase)
- verhoogde gevoeligheid van de huid voor zonlicht

Soms voorkomend (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- zwakte en verlamming van de spieren van het gezicht
- ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis) wat ernstige buikpijn veroorzaakt

Bijwerkingen wanneer Braftovi afzonderlijk werd gebruikt in klinische onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met melanoom

Wanneer u Braftovi afzonderlijk verderzet terwijl het andere geneesmiddel (binimetinib) tijdelijk wordt stopgezet op basis van de beslissing van uw arts, kunt u bepaalde van de hierboven opgesomde bijwerkingen krijgen, hoewel de frequentie ervan anders kan zijn (hoger of lager).

Zeer vaak voorkomend (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- vermoeidheid
- zich ziek voelen (misselijkheid)
- ziek zijn (braken)
- verstopping (obstipatie)
- verschillende soorten huiduitslag
- roodheid, huidschilfering of blaarvorming op de handen en voeten (palmair-plantaire erythrodysesthesie of hand-voetsyndroom)
- verdikking van de buitenste lagen van de huid (hyperkeratose)
- droge huid
- jeuk
- abnormale haaruitval of haaruitdunning (alopecie)
- roodheid, barsten of scheuren van de huid
- donker worden van de huid
- verlies van eetlust
- moeite met slapen (slapeloosheid)

- hoofdpijn
- probleem met de zenuwen dat kan leiden tot pijn, verlies van gevoel of tintelend gevoel in handen en voeten
- veranderingen in de smaakzin
- gewrichtspijn (artralgie)
- spierpijn, spasmen of zwakte
- pijn in de extremiteiten
- rugpijn
- koorts
- sommige soorten goedaardige huidtumoren, zoals melanocytair naevus en huidpapilloom
- afwijkende resultaten van bloedtests met betrekking tot de lever

Vaak voorkomend (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- allergische reactie die kan bestaan uit zwelling van het gelaat en problemen met ademen
- zwakte en verlamming van de spieren van het gezicht
- snelle hartslag
- huiduitslag met een platte kleurloze zone of verhoogde bultjes zoals acné (acneïforme dermatitis)
- afpellende of schilferige huid
- ontsteking van de gewrichten (artritis)
- nierfalen
- afwijkende resultaten van niertests (verhoogde creatinine)
- verhoogde gevoeligheid van de huid voor zonlicht
- afwijkende resultaten van bloedtests voor de pancreasfunctie (lipase)

Soms voorkomend (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- soort huidkanker zoals basaalcelcarcinoom
- ontsteking van het oog (uveïtis)
- ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis) wat ernstige buikpijn veroorzaakt
- afwijkende resultaten van bloedtests voor de pancreasfunctie (amylase)

Bijwerkingen wanneer Braftovi en cetuximab samen worden genomen voor de behandeling van dikkedarmkanker

Naast de hierboven vermelde ernstige bijwerkingen kunnen mensen die Braftovi samen met cetuximab nemen, ook de volgende bijwerkingen ondervinden.

Zeer vaak voorkomend (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- nieuwe moedervlekken, “melanocytair naevus” genoemd
- verlies van eetlust
- moeite met slapen (slapeloosheid)
- probleem met de zenuwen dat kan leiden tot pijn, verlies van gevoel of tintelend gevoel in handen en voeten
- hoofdpijn
- bloeding op verschillende plaatsen in het lichaam
- diarree
- maagpijn
- zich ziek voelen (nausea)
- ziek zijn (braken)
- verstopping (obstipatie)
- huiduitslag met een platte kleurloze zone of verhoogde bultjes zoals acne (acneïforme dermatitis)
- verschillende soorten huiduitslag
- droge huid
- jeuk
- gewrichtspijn (artralgie) en spier- en/of botpijn (musculoskeletale pijn)

- spierpijn, spierzwakte of spierspasmen
- pijn in de extremiteiten
- rugpijn
- vermoeidheid
- koorts

Vaak voorkomend (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- sommige soorten huidtumoren, zoals huidpapilloom
- allergische reactie die kan bestaan uit zwelling van het gelaat en problemen met ademen
- duizeligheid
- veranderingen in de smaakzin
- snelle hartslag
- donker worden van de huid
- roodheid, huidschilfering of blaarvorming op de handen en voeten (palmar-plantaire erythrodysesthesie of hand-voetsyndroom)
- verdikking van de buitenste lagen van de huid (hyperkeratose)
- roodheid, barsten of scheuren van de huid
- abnormale haaruitval of haaruitdunning (alopecie)
- nierfalen
- afwijkende resultaten van niertests (verhoogde creatinine)
- afwijkende resultaten van bloedtests voor leverfunctie

Soms voorkomend (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- sommige soorten huidtumoren, zoals basaalcelcarcinoom
- ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis), wat ernstige buikpijn veroorzaakt
- huidvervelling
- afwijkende resultaten van bloedtests voor de pancreasfunctie (amylase, lipase)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is encorafenib.

Braftovi 50 mg: elke harde capsule bevat 50 mg encorafenib.

Braftovi 75 mg: elke harde capsule bevat 75 mg encorafenib.

- De andere stoffen in dit middel zijn:

- Inhoud capsule: copovidon (E1208), poloxameer 188, microkristallijne cellulose (E460i), barnsteenzuur (E363), crosopovidon (E1202), colloïdaal watervrij silica (E551), magnesiumstearaat (E470b)
- Omhulsel capsule: gelatine (E441), titaniumdioxide (E171), rode ijzeroxide (E172), gele ijzeroxide (E172), zwarte ijzeroxide (E172)
- Drukinkt: schellak (E904), zwarte ijzeroxide (E172), propyleenglycol (E1520)

Hoe ziet Braftovi eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Braftovi 50 mg harde capsules

De harde capsule (capsule) heeft een oranje ondoorschijnende kap en een vleeskleurig ondoorschijnend lichaam, met een gestileerde “A” gedrukt op de kap en “LGX 50mg” gedrukt op het lichaam.

Braftovi 50 mg is beschikbaar in verpakkingen van 28x1 capsules of 112x1 capsules in polyamide/aluminium/PVC/aluminium/PET/papier geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Braftovi 75 mg harde capsules

De harde capsule (capsule) heeft een vleeskleurige ondoorschijnende kap en een wit ondoorschijnend lichaam, met een gestileerde “A” gedrukt op de kap en “LGX 75mg” gedrukt op het lichaam.

Braftovi 75 mg is beschikbaar in verpakkingen van 42x1 capsules of 168x1 capsules in polyamide/aluminium/PVC/aluminium/PET/papier geperforeerde eenheidsdosisblisterverpakkingen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavour

Frankrijk

Fabrikant

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Site Progipharm, rue du Lycée

45500 GIEN

Frankrijk

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.