

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Braftovi 50 mg Hartkapseln
Braftovi 75 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Braftovi 50 mg Hartkapseln
Jede Hartkapsel enthält 50 mg Encorafenib.

Braftovi 75 mg Hartkapseln
Jede Hartkapsel enthält 75 mg Encorafenib.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel).

Braftovi 50 mg Hartkapseln
Orangefarbenes opakes Oberteil und hautfarbenes opakes Unterteil; auf dem Oberteil ist ein stilisiertes „A“ aufgedruckt und auf dem Unterteil „LGX 50mg“. Die Kapsellänge beträgt ca. 22 mm.

Braftovi 75 mg Hartkapseln
Hautfarbenes opakes Oberteil und weißes opakes Unterteil; auf dem Oberteil ist ein stilisiertes „A“ aufgedruckt und auf dem Unterteil „LGX 75mg“. Die Kapsellänge beträgt ca. 23 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Encorafenib in Kombination mit Binimetinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Encorafenib in Kombination mit Binimetinib sollte von einem in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln erfahrenen Arzt eingeleitet und durchgeführt werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Encorafenib beträgt 450 mg (6 Kapseln zu 75 mg) einmal täglich bei Einnahme in Kombination mit Binimetinib.

Dosisanpassungen

Bei Auftreten von Nebenwirkungen kann eine Dosisreduktion, eine vorübergehende Unterbrechung oder ein Behandlungsabbruch erforderlich sein (siehe Tabelle 1 und 2).

Empfehlungen zur Dosisreduktion von Encorafenib finden sich in Tabelle 1.

Tabelle 1: Empfohlene Dosisanpassungen für Encorafenib (bei Anwendung in Kombination mit Binimetinib)

Dosisstufe	Encorafenib-Dosis bei Anwendung in Kombination mit Binimetinib
Anfangsdosis	450 mg einmal täglich
1. Dosisreduktion	300 mg einmal täglich
2. Dosisreduktion	200 mg einmal täglich
Nachfolgende Anpassungen	Es liegen nur eingeschränkte Daten bezüglich einer Dosisreduktion auf 100 mg einmal täglich vor. Encorafenib sollte dauerhaft abgesetzt werden, wenn 100 mg einmal täglich nicht vertragen werden.

Die Behandlung mit Encorafenib mit einer Dosis von 450 mg einmal täglich als Einzelwirkstoff wird nicht empfohlen. Wenn die Behandlung mit Binimetinib vorübergehend unterbrochen wird, sollte Encorafenib während dieser Zeit auf 300 mg einmal täglich reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Binimetinib), da Encorafenib als Einzelwirkstoff mit der Dosis von 450 mg nicht gut verträglich ist. Wenn Binimetinib dauerhaft abgesetzt wird, sollte die Behandlung mit Encorafenib ebenfalls abgesetzt werden.

Wird die Behandlung mit Encorafenib vorübergehend unterbrochen (siehe Tabelle 2), sollte auch die Behandlung mit Binimetinib unterbrochen werden. Wird Encorafenib dauerhaft abgesetzt, sollte auch Binimetinib abgesetzt werden.

Für Informationen zur Dosierung und zu empfohlenen Dosisanpassungen von Binimetinib, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Binimetinib.

Dosisanpassungen beim Auftreten von Nebenwirkungen sind nachstehend und in Tabelle 2 angegeben.

Neue primäre kutane maligne Erkrankungen: Keine Dosisanpassungen für Encorafenib erforderlich.

Neue primäre nicht-kutane maligne Erkrankungen mit RAS-Mutation: Es sollte erwogen werden, Encorafenib und Binimetinib dauerhaft abzusetzen.

Bei Auftreten von behandlungsbedingten Toxizitäten sollte die Dosis von Encorafenib und Binimetinib gleichzeitig reduziert bzw. beide Behandlungen unterbrochen oder abgebrochen werden. Ausnahmen, bei denen Dosisanpassungen nur für Binimetinib erforderlich sind (Nebenwirkungen, die in erster Linie auf die Behandlung mit Binimetinib zurückzuführen sind): Ablösung des retinalen Pigmentepithels (RPED), Netzhautvenenverschluss (RVO), interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis, kardiale Dysfunktion, Anstieg der Kreatinkinase (CK) und Rhabdomyolyse sowie venöse Thromboembolie (VTE).

Wenn eine dieser Toxizitäten auftritt, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Binimetinib für Anweisungen zur Dosisanpassung von Binimetinib.

Tabelle 2: Empfohlene Dosisanpassungen für Encorafenib (bei Anwendung in Kombination mit Binimetinib) bei ausgewählten Nebenwirkungen

Schweregrad der Nebenwirkung ^a	Encorafenib
<i>Hautreaktionen</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 2 	<p>Die Behandlung mit Encorafenib sollte fortgesetzt werden. Wenn sich der Hautausschlag innerhalb von 2 Wochen unter Behandlung verschlechtert bzw. nicht verbessert, sollte die Behandlung mit Encorafenib bis zum Abklingen auf Grad 0 oder 1 ausgesetzt und danach mit derselben Dosis wieder aufgenommen werden.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 3 	<p>Die Behandlung mit Encorafenib sollte bis zum Abklingen auf Grad 0 oder 1 ausgesetzt werden und danach mit derselben Dosis (bei erstmaligem Auftreten) oder mit reduzierter Dosis (bei erneutem Auftreten von Grad 3) wieder aufgenommen werden.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 4 	<p>Encorafenib sollte dauerhaft abgesetzt werden.</p>
<i>Palmar-plantares Erythrodysesthesie-Syndrom (PPES)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 2 	<p>Die Behandlung mit Encorafenib sollte fortgesetzt und unterstützende Maßnahmen (z. B. topische Therapie) sollten eingeleitet werden. Wenn innerhalb von 2 Wochen trotz unterstützender Behandlung keine Besserung eintritt, sollte die Behandlung mit Encorafenib bis zum Abklingen auf Grad 0 oder 1 ausgesetzt und danach mit derselben oder einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 3 	<p>Die Behandlung mit Encorafenib sollte ausgesetzt, unterstützende Maßnahmen (z. B. topische Therapie) eingeleitet und der Patient wöchentlich untersucht werden. Die Behandlung mit Encorafenib sollte nach Abklingen auf Grad 0 oder 1 mit derselben oder einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.</p>

Schweregrad der Nebenwirkung^a	Encorafenib
<i>Uveitis einschließlich Iritis und Iridozyklitis</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 1-3 	<p>Wenn eine Uveitis Grad 1 oder 2 nicht auf eine spezifische (z. B. topische) Augenbehandlung anspricht oder bei einer Uveitis Grad 3 sollte die Behandlung mit Encorafenib ausgesetzt und die ophthalmologische Kontrolle innerhalb von 2 Wochen wiederholt werden.</p> <p>Wenn es sich um eine Uveitis Grad 1 handelt und diese auf Grad 0 abgeklungen ist, sollte die Behandlung mit derselben Dosis wieder aufgenommen werden.</p> <p>Wenn es sich um eine Uveitis Grad 2 oder 3 handelt und diese auf Grad 0 oder 1 abgeklungen ist, sollte die Behandlung mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden.</p> <p>Wenn innerhalb von 6 Wochen keine Besserung eintritt, sollte die ophthalmologische Kontrolle wiederholt und die Behandlung mit Encorafenib dauerhaft abgesetzt werden.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 4 	<p>Die Behandlung mit Encorafenib sollte dauerhaft abgesetzt und eine Nachuntersuchung mittels ophthalmologischer Kontrolle durchgeführt werden.</p>
<i>QTc-Verlängerung</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • QTcF > 500 ms und Veränderung um ≤ 60 ms im Vergleich zum Wert vor Behandlungsbeginn 	<p>Die Behandlung mit Encorafenib sollte ausgesetzt werden (siehe Hinweise zur Überwachung in Abschnitt 4.4).</p> <p>Die Behandlung mit Encorafenib sollte mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden, wenn $QTcF \leq 500$ ms.</p> <p>Encorafenib sollte dauerhaft abgesetzt werden, wenn die QTc-Verlängerung mehr als einmal auftritt.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • QTcF > 500 ms und Anstieg um > 60 ms im Vergleich zum Wert vor Behandlungsbeginn 	<p>Encorafenib sollte dauerhaft abgesetzt werden (siehe Hinweise zur Überwachung in Abschnitt 4.4).</p>
<i>Abnormale Leberwerte</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Grad 2 (Aspartat-Amino-Transferase (AST) oder Alanin-Amino-Transferase (ALT) > 3 x – ≤ 5 x Obergrenze des Normbereichs (ULN)) 	<p>Die Behandlung mit Encorafenib sollte fortgesetzt werden. Wenn innerhalb von 4 Wochen keine Besserung eintritt, sollte die Behandlung mit Encorafenib pausiert werden bis zum Abklingen auf Grad 0 oder 1 oder auf Werte vor Behandlungsbeginn bzw. Ausgangswerte und danach mit derselben Dosis wieder aufgenommen werden.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Erstes Auftreten von Grad 3 (AST oder ALT > 5 x ULN und Bilirubin im Blut > 2 x ULN) 	<p>Die Behandlung mit Encorafenib sollte bis zu 4 Wochen ausgesetzt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Abklingen auf Grad 0 oder 1 bzw. auf Ausgangswerte sollte die Behandlung mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden. • Wenn keine Besserung eintritt, sollte Encorafenib dauerhaft abgesetzt werden.

Schweregrad der Nebenwirkung^a	Encorafenib
<ul style="list-style-type: none"> • Erstes Auftreten von Grad 4 (AST oder ALT > 20 ULN) 	<p>Die Behandlung mit Encorafenib sollte bis zu 4 Wochen pausiert werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Abklingen auf Grad 0 oder 1 bzw. auf Ausgangswerte sollte die Behandlung mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden. • Wenn keine Besserung eintritt, sollte Encorafenib dauerhaft abgesetzt werden. <p>Oder Encorafenib sollte dauerhaft abgesetzt werden.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Erneutes Auftreten von Grad 3 (AST oder ALT > 5x ULN und Bilirubin im Blut > 2x ULN) 	<p>Es sollte in Erwägung gezogen werden, Encorafenib dauerhaft abzusetzen.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Erneutes Auftreten von Grad 4 (AST oder ALT > 20 ULN) 	<p>Encorafenib sollte dauerhaft abgesetzt werden.</p>

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

Tabelle 3: Empfohlene Dosisanpassungen für Encorafenib (bei Anwendung in Kombination mit Binimetinib) bei sonstigen Nebenwirkungen

Schweregrad der Nebenwirkung	Encorafenib
<ul style="list-style-type: none"> • Erneut auftretende oder nicht akzeptable Nebenwirkungen Grad 2 • Erstes Auftreten von Nebenwirkungen Grad 3 	<p>Die Behandlung mit Encorafenib sollte bis zu 4 Wochen pausiert werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Abklingen auf Grad 0 oder 1 bzw. auf das Ausgangsniveau sollte die Behandlung mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden. • Wenn keine Besserung eintritt, sollte Encorafenib dauerhaft abgesetzt werden.
<ul style="list-style-type: none"> • Erstes Auftreten von irgendeiner Nebenwirkung Grad 4 	<p>Die Behandlung mit Encorafenib sollte bis zu 4 Wochen pausiert werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Abklingen auf Grad 0 oder 1 bzw. auf das Ausgangsniveau sollte die Behandlung mit reduzierter Dosis wieder aufgenommen werden. • Wenn keine Besserung eintritt sollte Encorafenib dauerhaft abgesetzt werden. <p>Oder Encorafenib sollte dauerhaft abgesetzt werden.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Erneutes Auftreten von Nebenwirkungen Grad 3 	<p>Dauerhaftes Absetzen von Encorafenib sollte in Erwägung gezogen werden.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Erneutes Auftreten von Nebenwirkungen Grad 4 	<p>Encorafenib sollte dauerhaft abgesetzt werden.</p>

Dauer der Behandlung

Die Behandlung sollte weitergeführt werden, bis der Patient keinen Nutzen mehr davon hat oder eine inakzeptable Toxizität auftritt.

Vergessene Dosen

Falls eine Encorafenib-Dosis vergessen wurde, sollte diese nur dann nachgeholt werden, wenn die Zeit bis zur nächsten planmäßigen Einnahme mehr als 12 Stunden beträgt.

Erbrechen

Falls es nach der Einnahme von Encorafenib zum Erbrechen kommt, sollte der Patient keine zusätzliche Dosis einnehmen, sondern die nächste Dosis wie geplant einnehmen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren und älter ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter bis schwerer Leberfunktionsstörung kann eine erhöhte Encorafenib-Exposition auftreten (siehe Abschnitt 5.2).

Die Behandlung mit Encorafenib sollte bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) mit Vorsicht mit einer reduzierten Dosis von 300 mg einmal täglich erfolgen. Für Patienten mit moderater (Child-Pugh-Klasse B) oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) kann keine Dosierungsempfehlung gegeben werden.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter bis moderater Nierenfunktionsstörung ist, basierend auf einer populationspharmakokinetischen (PK) Analyse, keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung liegen keine klinischen Daten mit Encorafenib vor. Daher kann die potentielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung nicht bestimmt werden. Encorafenib sollte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Encorafenib bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Braftovi ist zum Einnehmen. Die Kapseln müssen als Ganzes zusammen mit Wasser geschluckt werden. Sie können unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden. Die gleichzeitige Anwendung von Encorafenib mit Grapefruitsaft sollte vermieden werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Encorafenib wird in Kombination mit Binimetinib gegeben. Für zusätzliche Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit der Binimetinib-Behandlung siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation von Binimetinib.

Bestimmung des BRAF-Mutationsstatus

Vor der Einnahme von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib muss bei den Patienten eine BRAF-V600-Mutation mittels eines validen Tests nachgewiesen worden sein. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Encorafenib wurde nur für Patienten mit Tumoren, die eine BRAF V600E und V600K Mutation exprimieren, belegt. Encorafenib darf nicht bei Patienten mit einem malignen Melanom vom BRAF Wildtyp angewendet werden.

Encorafenib in Kombination mit Binimetinib bei Patienten mit Progress unter einem BRAF-Inhibitor

Es liegen nur eingeschränkte Daten zur Anwendung der Kombination von Encorafenib und Binimetinib bei Patienten, deren Tumorerkrankung unter einem zuvor verabreichten BRAF-Inhibitor zur Behandlung des nicht-resezierbaren oder metastasierten Melanoms mit BRAF V600-Mutation fortgeschritten ist, vor. Diese Daten zeigen, dass die Wirksamkeit der Kombination bei diesen Patienten geringer ist.

Encorafenib in Kombination mit Binimetinib bei Patienten mit Hirnmetastasen

Es liegen nur eingeschränkte Wirksamkeitsdaten zur Kombination von Encorafenib und Binimetinib bei Patienten mit BRAF-V600-mutiertem Melanom mit Hirnmetastasen vor (siehe Abschnitt 5.1).

Linksventrikuläre Dysfunktion (LVD)

Unter Encorafenib in Kombination mit Binimetinib zeigte sich eine LVD, definiert als symptomatische oder asymptomatische Verminderung der Auswurffraktion.

Es wird empfohlen, die linksventrikuläre Aufwurffraktion (LVEF) mittels Echokardiogramm oder MUGA (Multigated Acquisition)-Scan vor Behandlungsbeginn mit Encorafenib und Binimetinib, einen Monat nach Therapiebeginn und während der weiteren Behandlung ca. alle 3 Monate bzw. bei klinischer Indikation häufiger, zu bestimmen. Sollte während der Behandlung eine LVD auftreten, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Binimetinib.

Die Sicherheit von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib bei Patienten mit einer Ausgangs-LVEF unter 50 % oder unterhalb des Normbereichs (LLN) der jeweiligen Einrichtung wurde nicht nachgewiesen. Daher sollte Binimetinib bei diesen Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden. Bei symptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion, einer LVEF Grad 3 bis 4 oder einem absoluten Abfall der LVEF um ≥ 10 % vom Ausgangswert sollten Binimetinib und Encorafenib abgesetzt und die LVEF alle 2 Wochen bis zur Erholung auf den Ausgangswert untersucht werden.

Blutungen

Bei Anwendung von Encorafenib können Blutungen, inklusive größerer Blutungsereignisse, auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Bei gleichzeitiger Anwendung von Antikoagulanzen und Thrombozyten-Aggregationshemmern kann das Blutungsrisiko ansteigen. Blutungsereignisse Grad ≥ 3 sollten mittels Unterbrechung oder Absetzen der Behandlung (siehe Tabelle 3 in Abschnitt 4.2) und nach klinischer Indikationsstellung behandelt werden.

Okuläre Nebenwirkungen

Bei Anwendung von Encorafenib können okuläre Nebenwirkungen auftreten, einschließlich Uveitis, Iritis und Iridozyklitis. Auch RPED wurde bei Patienten, die Encorafenib in Kombination mit Binimetinib erhielten, beschrieben (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten bei jeder Visite auf Symptome neu aufgetretener oder sich verschlimmernder Sehstörungen untersucht werden. Falls Symptome einer neu aufgetretenen oder sich verschlimmernden Sehstörung, einschließlich Einschränkung des zentralen Gesichtsfelds, verschwommenem Sehen oder Sehverlust, festgestellt werden, wird eine sofortige ophthalmologische Untersuchung empfohlen.

Wenn während der Behandlung eine Uveitis, einschließlich Iridozyklitis und Iritis, auftritt, siehe Abschnitt 4.2.

Wenn der Patient während der Behandlung eine RPED oder RVO entwickelt, siehe Anweisungen in Abschnitt 4.2 der Fachinformation von Binimetinib.

Verlängerung des QT-Intervalls

Bei Patienten, die mit BRAF-Inhibitoren behandelt wurden, wurde eine Verlängerung des QT-Intervalls festgestellt. Eine gezielte QT-Intervall-Studie zur Beurteilung des Potenzials von Encorafenib hinsichtlich der Verlängerung des QT-Intervalls wurde nicht durchgeführt. Insgesamt deuten die vorliegenden Ergebnisse darauf hin, dass Encorafenib als Einzelwirkstoff das Potenzial besitzt, die Herzfrequenz leicht zu erhöhen. Die Ergebnisse gepoolter Kombinationsstudien zu Encorafenib und Binimetinib mit den empfohlenen Dosen sowie einer Studie zu Encorafenib als Einzelwirkstoff deuten darauf hin, dass Encorafenib das Potenzial hat, geringfügige Verlängerung des herzfrequenzkorrigierten QT-Intervalls (QTc-Intervall) zu bewirken (siehe Abschnitt 5.1). Es gibt nicht genügend Daten, um eine klinisch signifikante expositionsabhängige QT-Verlängerung auszuschließen.

Aufgrund des potenziellen Risikos für eine Verlängerung des QT-Intervalls wird empfohlen, abnormale Werte für Serumelektrolyte, einschließlich Magnesium und Kalium, zu korrigieren und die Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls (z. B. kongestive Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmien) vor Einleitung und während der Behandlung zu kontrollieren.

Es wird empfohlen, vor der Einleitung der Behandlung mit Encorafenib, einen Monat nach Therapiebeginn und nachfolgend während der Behandlung ca. alle 3 Monate oder bei klinischer Indikation häufiger ein Elektrokardiogramm (EKG) durchzuführen. Das Auftreten von Verlängerungen des QT-Intervalls kann durch Dosisverringern, Unterbrechen oder Absetzen der Behandlung inklusive Korrektur abnormaler Elektrolytwerte und Kontrolle der Risikofaktoren behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Neue primäre maligne Erkrankungen

Bei mit BRAF-Inhibitoren behandelten Patienten wurden neue primär kutane und nicht-kutane maligne Erkrankungen beschrieben; diese können unter Encorafenib auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Kutane maligne Erkrankungen

Bei mit BRAF-Inhibitoren, einschließlich Encorafenib, behandelten Patienten traten kutane maligne Erkrankungen wie Plattenepithelkarzinom der Haut (cuSCC) einschließlich Keratoakanthom auf.

Bei mit BRAF-Inhibitoren, einschließlich Encorafenib, behandelten Patienten wurden neue primäre Melanome beschrieben (siehe Abschnitt 4.8).

Dermatologische Beurteilungen sollten vor Einleitung der Behandlung mit Encorafenib in Kombination mit Binimetinib, alle 2 Monate während der Behandlung und bis zu 6 Monate nach Absetzen der Kombinationstherapie erfolgen. Verdächtige Hautläsionen sollten mittels dermatologischer Exzision inkl. dermatopathologischer Beurteilung behandelt werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, ihren Arzt umgehend über die Entwicklung neuer Hautläsionen zu informieren. Die Behandlung mit Encorafenib und Binimetinib sollte ohne Dosisanpassung fortgesetzt werden.

Nicht-kutane maligne Erkrankungen

Aufgrund seines Wirkmechanismus kann Encorafenib maligne Erkrankungen fördern, die mit der RAS-Aktivierung durch Mutation oder anderen Mechanismen assoziiert sind. Bei Patienten, die Encorafenib erhalten, sollten vor Einleitung, während und am Ende der Behandlung entsprechend der klinischen Indikation Untersuchungen des Kopf-Hals-Bereichs, CT- (computertomographische) Aufnahmen von Thorax/Abdomen, Untersuchungen des Anal- und (bei Frauen) des Beckenbereichs sowie vollständige Blutbilduntersuchungen durchgeführt werden. Bei Patienten, die nicht-kutane maligne Erkrankungen mit RAS-Mutation entwickeln, sollte das dauerhafte Absetzen von Encorafenib erwogen werden. Bei Patienten mit früherer oder bestehender Krebserkrankung mit RAS-Mutation sollten Nutzen und Risiken vor der Anwendung von Encorafenib sorgfältig abgewogen werden.

Abnormale Leberwerte

Unter der Anwendung von Encorafenib wurden abnormale Leberwerte, darunter Erhöhungen von AST und ALT, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Leberwerte sollten vor Einleitung der Therapie mit Encorafenib und Binimetinib, während den ersten 6 Behandlungsmonaten mindestens monatlich und danach entsprechend der klinischen Indikation kontrolliert werden. Sollten sich abnormale Leberwerte zeigen, sollte eine Dosisunterbrechung, -reduktion oder das Absetzen der Behandlung erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörungen

Da Encorafenib vorwiegend über die Leber metabolisiert und ausgeschieden wird, kann bei Patienten mit leichter bis schwerer Leberfunktionsstörung eine erhöhte Exposition mit Encorafenib auftreten, die innerhalb der zwischen den Patienten beobachteten Expositionsvariabilität liegt (siehe Abschnitt 5.2).

Mangels klinischer Daten wird die Behandlung mit Encorafenib für Patienten mit moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.

Die Anwendung von Encorafenib muss bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung mit Vorsicht bei reduzierter Dosis erfolgen (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung wird darüber hinaus unter laufender Therapie eine engmaschigere Überwachung der mit Encorafenib verbundenen Toxizitäten empfohlen, einschließlich klinischer Untersuchungen und Leberfunktionstests sowie EKG-Untersuchungen entsprechend der klinischen Indikation.

Nierenfunktionsstörungen

Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung liegen keine Daten vor (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Die Anwendung von Encorafenib bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sollte mit Vorsicht erfolgen. Unter Anwendung von Encorafenib als Einzelwirkstoff oder in Kombination mit Binimetinib wurde häufig ein Anstieg des Kreatininwertes berichtet. Die beobachteten Fälle von Nierenversagen, einschließlich akutem Nierenschaden und Niereninsuffizienz, waren im Allgemeinen mit Erbrechen und Dehydratation assoziiert. Zu den weiteren begünstigenden Faktoren zählten Diabetes und Hypertonie. Der Kreatininwert im Blut sollte entsprechend der klinischen Indikation überwacht werden. Sollten sich erhöhte Kreatininwerte zeigen, sollte eine Dosisanpassung oder das Absetzen des Arzneimittels erfolgen (siehe Tabelle 3 in Abschnitt 4.2). Patienten müssen während der Behandlung ausreichend Flüssigkeit zu sich nehmen.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Encorafenib

Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A-Inhibitoren während der Behandlung mit Encorafenib sollte vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Behandlung mit einem starken CYP3A-Inhibitor unumgänglich ist, sollte die Sicherheit der Patienten sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung eines moderaten CYP3A-Inhibitors mit Encorafenib sollte mit Vorsicht erfolgen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Encorafenib

Encorafenib wird vorwiegend durch CYP3A4 metabolisiert.

CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von moderaten (Diltiazem) und starken (Posaconazol) CYP3A4-Inhibitoren und Encorafenib als Einmalgabe bei gesunden Probanden führte zu einem 2- bzw. 3-fachen Anstieg der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und zu einem Anstieg der maximalen Encorafenib-Konzentration (C_{\max}) um 44,6 % bzw. 68,3 %.

Modellbasierte Vorhersagen deuten darauf hin, dass die Wirkung von Posaconazol nach wiederholter Anwendung hinsichtlich AUC ähnlich (3-facher Anstieg) und hinsichtlich C_{\max} geringfügig höher (2,7-facher Anstieg) sein könnte. Modellbasierte Vorhersagen mit Ketoconazol deuten auf einen Anstieg um das ungefähr 5-fache für die Encorafenib-AUC und das 3- bis 4-fache für die Encorafenib- C_{\max} hin.

Aus diesem Grund sollte die gleichzeitige Anwendung von Encorafenib mit starken CYP3A4-Inhibitoren vermieden werden (aufgrund einer erhöhten Encorafenib-Exposition und eines möglichen Anstiegs der Toxizität, siehe Abschnitt 5.2). Starke CYP3A4-Inhibitoren sind u. a. Ritonavir, Itraconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Posaconazol und Grapefruitsaft. Lässt sich die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP3A-Inhibitors nicht vermeiden, sollte die Sicherheit der Patienten sorgfältig überwacht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von moderaten CYP3A4-Inhibitoren sollte mit Vorsicht erfolgen. Beispiele für moderate CYP3A4-Inhibitoren sind u. a. Amiodaron, Erythromycin, Fluconazol, Diltiazem, Amprenavir und Imatinib. Wird Encorafenib gleichzeitig mit einem moderaten CYP3A4-Inhibitor verabreicht, sollte die Sicherheit der Patienten sorgfältig überwacht werden.

CYP3A4-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Encorafenib mit einem CYP3A4-Induktor wurde nicht im Rahmen von klinischen Studien untersucht; eine Verringerung der Encorafenib-Exposition ist jedoch wahrscheinlich und kann zu einer Beeinträchtigung der Wirksamkeit führen. Moderate bis starke CYP3A4-Induktoren sind u. a. Carbamazepin, Rifampicin, Phenytoin und Johanniskraut. Die Anwendung anderer Substanzen ohne oder mit geringem CYP3A4-induzierendem Potential sollte in Erwägung gezogen werden.

Wirkung von Encorafenib auf andere Arzneimittel

CYP-Substrate

Encorafenib ist sowohl ein Inhibitor als auch ein Induktor von CYP3A4. Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Substraten (z. B. hormonelle Kontrazeptiva) kann zu einer erhöhten Toxizität oder zum Wirksamkeitsverlust dieser Substanzen führen. Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Substraten sollte mit Vorsicht erfolgen.

Encorafenib ist ein UGT1A1-Inhibitor. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Wirkstoffen, die Substrate von UGT1A1 sind (z. B. Raltegravir, Atorvastatin, Dolutegravir), kann deren Exposition erhöht sein; daher sollte diese Anwendung mit Vorsicht erfolgen.

Wirkung von Encorafenib auf Binimetinib

Obgleich Encorafenib ein relativ starker, reversibler Inhibitor von UGT1A1 ist, wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Binimetinib und Encorafenib klinisch keine Unterschiede in der Binimetinib-Exposition festgestellt.

Transporter Substrate

Encorafenib ist ein potentieller Inhibitor verschiedener Transporter. Wirkstoffe, die Substrate der renalen Transporter OAT1, OAT3, OCT2 (wie Furosemid oder Penicillin), der hepatischen Transporter OATP1B1, OATP1B3, OCT1 (wie Atorvastatin oder Bosentan) oder von BCRP (wie Methotrexat oder Rosuvastatin) oder von P-gp (z. B. Posaconazol) sind, können eine erhöhte Exposition aufweisen und sollten daher nur mit Vorsicht gleichzeitig angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen / Verhütung bei Frauen

Gebärfähige Frauen müssen während der Behandlung mit Encorafenib und für mindestens einen Monat nach Einnahme der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Encorafenib kann die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva verringern (siehe Abschnitt 4.5). Daher sind Patientinnen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, anzuweisen, eine zusätzliche oder alternative Methode wie eine Barrieremethode (z. B. Kondom) während der Behandlung mit Encorafenib und für mindestens 1 Monat nach der letzten Dosis anzuwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Encorafenib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Encorafenib wird während der Schwangerschaft sowie bei gebärfähigen Frauen, die keine Kontrazeptiva anwenden, nicht empfohlen. Wenn Encorafenib während der Schwangerschaft angewendet wird oder die Patientin während der Behandlung mit Encorafenib schwanger wird, muss sie über die potentiellen Risiken für das ungeborene Kind aufgeklärt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Encorafenib oder seine Metabolite beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist zu entscheiden, ob das Stillen beendet oder die Encorafenib-Therapie abgesetzt wird. Dabei sind sowohl

der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Mutter in Betracht zu ziehen.

Fertilität

Bisher liegen keine Erfahrungen zur Wirkung von Encorafenib auf die Fertilität beim Menschen vor. Basierend auf tierexperimentellen Befunden kann die Verwendung von Encorafenib die Fertilität fortpflanzungsfähiger Männer beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3). Da diesbezüglich die klinische Relevanz unklar ist, sollten männliche Patienten über das potentielle Risiko der Beeinträchtigung der Spermatogenese informiert werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Encorafenib hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. In klinischen Studien sind bei einigen Patienten unter Encorafenib Sehstörungen aufgetreten. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, keine Fahrzeuge zu lenken oder Maschinen zu bedienen, wenn bei ihnen Sehstörungen oder andere Nebenwirkungen auftreten, die ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Encorafenib (450 mg oral einmal täglich) in Kombination mit Binimetinib (45 mg oral zweimal täglich) wurde in 274 Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation (im Weiteren als gepoolte Combo450Population bezeichnet) im Rahmen zweier Phase-II-Studien (CMEK162X2110 und CLGX818X2109) und einer Phase-III-Studie (CMEK162B2301, Teil 1) untersucht.

Bei Anwendung der empfohlenen Dosis von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib waren, bei Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom (n = 274), die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 25\%$) die auftraten: Fatigue, Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen, Netzhautablösung, Abdominalschmerzen, Arthralgie, Anstieg der CK im Blut und Myalgie.

Die Sicherheit von Encorafenib (300 mg oral einmal täglich) in Kombination mit Binimetinib (45 mg oral zweimal täglich) wurde in 257 Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation (im Weiteren als Combo 300Population bezeichnet) auf Grundlage der Phase-III-Studie (CMEK162B2301, Teil 2) untersucht. Die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 25\%$) bei Patienten, die mit Encorafenib 300 mg in Kombination mit Binimetinib behandelt wurden, waren Fatigue, Übelkeit und Diarrhoe.

Das Sicherheitsprofil von Encorafenib als Monotherapie (300 mg oral einmal täglich) basiert auf den Daten von 217 Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation (im Weiteren als gepoolte Encorafenib300Population bezeichnet). Die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 25\%$) unter Encorafenib-300 waren Hyperkeratose, Alopezie, PPES, Fatigue, Hautausschlag, Arthralgie, trockene Haut, Übelkeit, Myalgie, Kopfschmerzen, Erbrechen und Pruritus.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach MedDRA-Systemorganklassen aufgelistet und gemäß den folgenden Definitionen nach der Häufigkeit geordnet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (die Häufigkeit ist auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 4: Nebenwirkungen

Häufigkeit	Encorafenib-Einzelwirkstoff 300 mg (n = 217)	Encorafenib 450 mg in Kombination mit Binimetinib (n = 274)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen		
Sehr häufig	Papillom der Haut* Melanozytärer Nävus	
Häufig	cuSCC ^a Neues primäres Melanom*	cuSCC ^a Basalzellkarzinom* Papillom der Haut*
Gelegentlich	Basalzellkarzinom	
Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems		
Sehr häufig		Anämie
Erkrankungen des Immunsystems		
Häufig	Überempfindlichkeit ^b	Überempfindlichkeit ^b
Stoffwechsel -und Ernährungsstörungen		
Sehr häufig	Verminderter Appetit	
Psychiatrische Erkrankungen		
Sehr häufig	Schlaflosigkeit	
Erkrankungen des Nervensystems		
Sehr häufig	Kopfschmerzen* Periphere Neuropathie* Geschmackstörung*	Periphere Neuropathie* Schwindelgefühl* Kopfschmerzen*
Häufig	Gesichtslähmung ^c	Geschmackstörung*
Gelegentlich		Gesichtslähmung ^c
Augenerkrankungen		
Sehr häufig		Sehstörungen* RPED*
Häufig		Uveitis*
Gelegentlich	Uveitis*	
Herzkrankungen		
Häufig	Supraventrikuläre Tachykardie ^d	LVD ^h
Gefäßerkrankungen		
Sehr häufig		Blutungen ⁱ Hypertonie*
Häufig		VTE ^j
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes		
Sehr häufig	Übelkeit Erbrechen* Obstipation	Übelkeit Erbrechen* Obstipation Abdominalschmerzen* Diarrhoe
Häufig		Kolitis ^k
Gelegentlich	Pankreatitis*	Pankreatitis*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Sehr häufig	PPES Hyperkeratose* Hautausschlag* Trockene Haut* Pruritus* Alopezie* Erythem ^e Hyperpigmentierung der Haut*	Hyperkeratose* Hautausschlag* Trockene Haut* Pruritus* Alopezie*

Häufig	Akneiforme Dermatitis* Exfoliation der Haut ^f Photosensitivität*	Akneiforme Dermatitis* PPES Erythem* Pannikulitis* Photosensitivität*
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen		
Sehr häufig	Arthralgie* Myalgie ^g Schmerzen in den Extremitäten Rückenschmerzen	Arthralgie* Muskelerkrankungen/Myalgie ^l Schmerzen in den Extremitäten Rückenschmerzen
Häufig	Arthritis*	
Gelegentlich		Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Häufig	Nierenversagen*	Nierenversagen*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Sehr häufig	Fatigue* Pyrexie*	Fatigue* Pyrexie* Peripheres Ödem ^m
Untersuchungen		
Sehr häufig	Anstieg der Gamma-Glutamyl- Transferase (GGT)*	Anstieg der Kreatinkinase im Blut Anstieg der Gamma-Glutamyl- Transferase (GGT)* Anstieg der Transaminasen*
Häufig	Anstieg der Transaminasen* Anstieg des Kreatinins im Blut* Anstieg der Lipase	Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut Anstieg des Kreatinins im Blut* Anstieg der Amylase Anstieg der Lipase
Gelegentlich	Anstieg der Amylase	

*zusammengesetzte Begriffe, die mehr als einen bevorzugten Begriff (preferred term) enthielten

^a beinhaltet: Keratoakanthom, Plattenepithelkarzinom, Plattenepithelkarzinom der Lippe und Plattenepithelkarzinom der Haut

^b beinhaltet: Angioödem, Überempfindlichkeit gegenüber Arzneimitteln, Überempfindlichkeit, Überempfindlichkeits-bedingte Vaskulitis und Urtikaria

^c beinhaltet: Erkrankung des Fazialisnerven, Gesichtslähmung, Lähmung des Fazialisnerven

^d beinhaltet: Extrasystolen, Sinustachykardie, supraventrikuläre Extrasystolen, Tachyarrhythmie, Tachykardie

^e beinhaltet: Erythem, generalisiertes Erythem, Plantarerythem

^f beinhaltet: exfoliative Dermatitis, Exfoliation der Haut, exfoliativer Hautausschlag

^g beinhaltet: Myalgie, Muskelermüdung, Muskelverletzung, Muskelkrampf, Muskelschwäche

^h beinhaltet: linksventrikuläre Dysfunktion, Verminderung der Auswurfraction, Herzinsuffizienz und abnormale Auswurfraction

ⁱ beinhaltet: Blutungen an verschiedenen Stellen einschließlich Hirnblutung

^j beinhaltet: Lungenembolie, tiefe Venenthrombose, Embolie, Thrombophlebitis, oberflächliche Thrombophlebitis und Thrombose

^k beinhaltet: Kolitis, ulzerierende Kolitis, Enterokolitis und Proktitis

^l beinhaltet: Myalgie, Muskelschwäche, Muskelkrampf, Muskelverletzung, Myopathie, Myositis

^m beinhaltet: Flüssigkeitsretention, peripheres Ödem, lokalisieretes Ödem

Bei Anwendung einer Encorafenib-Dosis von 300 mg einmal täglich in Kombination mit Binimetinib 45 mg zweimal täglich (Combo 300) in der Studie CMEK162B2301, Teil 2 war die Häufigkeitskategorie für die folgenden Nebenwirkungen im Vergleich zur gepoolten Combo 450 Population niedriger: Anämie, periphere Neuropathie, Blutungen, Hypertonie, Pruritus (häufig); und Kolitis, Anstieg der Amylase und Anstieg der Lipase (gelegentlich).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Kutane maligne Erkrankungen

Kutanes Plattenepithelkarzinom

In der gepoolten Combo 450 Population trat ein cuSCC einschließlich Keratoakanthom bei 3,3 % (9/274) der Patienten auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten cuSCC-Ereignisses (alle Grade) lag bei 6,5 Monaten (Spanne: 1,0 bis 22,8 Monate).

In der gepoolten Encorafenib 300 Population trat ein cuSCC bei 7,4 % (16/217) der Patienten auf. Bei Patienten der Phase-III-Studie (CMEK162B2301), die ein cuSCC entwickelten, betrug die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten cuSCC-Ereignisses (alle Grade) 2,3 Monate (Spanne: 0,3 bis 12,0 Monate).

Neues primäres Melanom

In der gepoolten Encorafenib 300 Population traten neue primäre Melanome bei 4,1 % (9/217) der Patienten auf und wurden bei 1,4 % (3/217) als Grad 1, bei 2,1 % (4/217) als Grad 2, bei 0,5 % (1/217) als Grad 3 und bei 0,5 % (1/217) als Grad 4 eingestuft.

Okuläre Nebenwirkungen

In der gepoolten Combo 450 Population trat bei 4,4 % (12/274) der Patienten eine Uveitis auf, die bei 0,4 % (1/274) mit Grad 1, bei 3,6 % (10/274) mit Grad 2 und bei 0,4 % (1/274) mit Grad 3 eingestuft wurde. Sehstörungen, einschließlich verschwommenem Sehen und verminderter Sehschärfe, trat bei 21,5 % (59/274) der Patienten auf. Uveitis und Sehstörungen waren im Allgemeinen reversibel. Eine RPED trat bei 29,6 % (81/274) der Patienten auf, die meisten von ihnen wiesen Grad 1-2 und 1,8 % (5/274) Grad 3 Ereignisse auf.

In der Studie CMEK162B2301, Teil 2, im Combo 300 Arm, wurde eine RPED bei 12,5 % (32/257) der Patienten beobachtet, 0,4 % (1/257) dieser Ereignisse waren Grad 4.

Linksventrikuläre Dysfunktion

Bei Anwendung von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib traten Fälle von LVD auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Binimetinib).

Blutungen

In der gepoolten Combo 450 Population wurden bei 17,9 % (49/274) der Patienten Blutungsereignisse beobachtet. Die meisten Ereignisse wurden mit Grad 1 oder 2 (14,6 %) und 3,3 % mit Grad 3-4 angegeben. Bei wenigen Patienten (0,7 % oder 2/274) war eine Unterbrechung der Behandlung bzw. eine Dosisreduktion erforderlich. Bei 1,1 % (3/274) der Patienten führten Blutungsereignisse zum Absetzen der Behandlung. Die häufigsten Blutungsereignisse waren Hämaturie bei 3,3 % (9/274) der Patienten, Rektalblutung bei 2,9 % (8/274) und blutiger Stuhl bei 2,9 % (8/274). Zu einer letalen Blutung aus einem Magengeschwür mit Multiorganversagen als begleitender Todesursache kam es bei einem Patienten. Zu einer Hirnblutung kam es bei 1,5 % (4/274) der Patienten, mit letalem Ausgang bei 3 Patienten. Die zuletzt genannten Ereignisse traten bei Vorliegen von neuen oder progressiven Hirnmetastasen auf.

In der Studie CMEK162B2301, Teil 2, im Combo 300 Arm, wurden Blutungsereignisse bei 6,6 % (17/257) der Patienten beobachtet; 1,6 % (4/257) der Patienten zeigten Grad 3-4 Ereignisse.

Hypertonie

Bei der Anwendung von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib wurden Fälle von Hypertonie berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Binimetinib).

Venöse Thromboembolien

Bei der Anwendung von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib wurden Fälle von VTE berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Binimetinib).

Pankreatitis

In der gepoolten Combo 450 Population wurde über einen, meist asymptomatischen Anstieg, der Pankreasenzyme berichtet. Bei 3,3 % (9/274) bzw. 5,1 % (14/274) der Patienten wurde ein Anstieg der Amylase- und Lipase-Werte festgestellt. Eine Pankreatitis wurde bei 0,7 % (2/274) der Patienten beschrieben. Bei beiden Patienten traten Grad 3 Ereignisse auf. Bei 0,4 % (1/274) der Patienten führte die Pankreatitis zu einer Unterbrechung der Behandlung bzw. zu einer Dosisanpassung.

Dermatologische Reaktionen

Hautausschlag

In der gepoolten Combo 450 Population trat bei 19,7 % (54/274) der Patienten ein Hautausschlag auf. Die meisten Ereignisse hatten eine milde Ausprägung; bei 0,7 % (2/274) der Patienten wurde ein Grad 3 oder 4 angegeben. Bei 0,4 % (1/274) der Patienten führte der Hautausschlag zum Absetzen der Behandlung und bei 1,1 % (3/274) zur Unterbrechung der Behandlung bzw. zu einer Dosisanpassung.

In der gepoolten Encorafenib 300 Population trat bei 43,3 % (94/217) der Patienten ein Hautausschlag auf. Die meisten Ereignisse hatten eine milde Ausprägung; bei 4,6 % (10/217) der Patienten wurde ein Grad 3 oder 4 angegeben. Bei 0,5 % (1/217) der Patienten führte der Hautausschlag zum Absetzen und bei 7,4 % (16/217) zur Unterbrechung der Behandlung bzw. zu einer Dosisanpassung.

Palmar-Plantares Erythrodyästhesie-Syndrom (PPES)

In der gepoolten Combo 450 Population trat bei 6,2 % (17/274) der Patienten ein PPES auf. Alle PPES-bezogenen Nebenwirkungen wurden mit Grad 1 (3,3 %) oder Grad 2 (2,9 %) angegeben. Bei 1,1 % der Patienten (3/274) wurde die Behandlung unterbrochen bzw. eine Dosisanpassung durchgeführt.

Im Combo300 Arm in Teil 2 der Zulassungsstudie wurde ein PPES bei 3,9 % (10/257) der Patienten, mit Grad 3 bei 0,4 % (1/257) beobachtet.

In der gepoolten Encorafenib 300 Population wurde ein PPES bei 51,6 % (112/217) der Patienten berichtet. Die meisten Ereignisse hatten eine milde bis moderate Ausprägung: Grad 1 bei 12,4 % (27/217) der Patienten, Grad 2 bei 26,7 % (58/217) und Grad 3 bei 12,4 % (27/217). Das PPES führte bei 4,1 % der Patienten (9/217) zum Abbruch und bei 23,0 % (50/217) zu einer Unterbrechung der Behandlung oder zu einer Dosisanpassung.

Akneiforme Dermatitis

Bei Anwendung von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib wurden Fälle von akneiformer Dermatitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Binimetinib).

Photosensitivität

In der gepoolten Combo 450 Population wurde bei 4,0 % (11/274) der Patienten eine Photosensitivität beobachtet. Die meisten Ereignisse wurden mit Grad 1-2 angegeben, wobei Grad 3 bei 0,4 % (1/274) der Patienten berichtet wurde und keines der Ereignisse zum Absetzen der Behandlung führte. Bei 0,4 % (1/274) der Patienten wurde von einer Unterbrechung der Behandlung bzw. einer Dosisanpassung berichtet.

In der gepoolten Encorafenib 300 Population wurde bei 4,1 % (9/217) der Patienten eine Photosensitivität festgestellt. Alle Ereignisse wiesen einen Grad 1-2 auf. Keines der Ereignisse erforderte einen Behandlungsabbruch, eine Unterbrechung der Behandlung oder eine Dosisanpassung.

Gesichtslähmung

In der gepoolten Combo 450 Population traten bei 0,7 % (2/274) der Patienten Gesichtslähmungen auf, einschließlich Grad 3 bei 0,4 % (1/274). Die Ereignisse waren reversibel und keines der Ereignisse führte zum Abbruch der Behandlung. Bei 0,4 % (1/274) der Patienten wurde von einer Unterbrechung der Behandlung bzw. einer Dosisanpassung berichtet.

In der gepoolten Encorafenib 300 Population wurde bei 7,4 % (16/217) der Patienten eine Gesichtslähmung beobachtet. Die meisten Ereignisse hatten eine milde bis moderate Ausprägung:

Grad 1 bei 2,3 % (5/217); Grad 2 bei 3,7 % (8/217) und Grad 3 bei 1,4 % (3/217) der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses einer Gesichtslähmung betrug 0,3 Monate (Spanne: 0,1 bis 12,1 Monate). Sie war im Allgemeinen reversibel und führte bei 0,9 % (2/217) der Patienten zu einem Behandlungsabbruch. Bei 3,7 % (8/217) wurde von einer Unterbrechung der Behandlung oder Dosisanpassung und bei 5,1 % (11/217) von einer symptomatischen Behandlung einschließlich Kortikosteroiden berichtet.

CK-Anstieg und Rhabdomyolyse

Bei der Anwendung von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib sind CK-Anstiege sowie Fälle einer Rhabdomyolyse aufgetreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation von Binimetinib).

Nierenfunktionsstörungen

In der gepoolten Combo 450 Population wurde bei 6,2 % (17/274) der Patienten ein leichter, asymptomatischer Anstieg des Kreatininspiegels im Blut, zumeist Grad 1, festgestellt. Die Häufigkeit von Grade 3 oder 4 Anstiegen betrug 0,7 % (2/274). Ereignisse von Nierenversagen, einschließlich einer akuten Nierenschädigung und einer Niereninsuffizienz, wurden bei 3,3 % (9/274) der mit Encorafenib und Binimetinib behandelten Patienten berichtet, Grad 3 - 4 Ereignisse zeigten sich bei 2,2 % (6/274) der Patienten. Nierenversagen war generell nach einer Unterbrechung der Behandlung, einer Rehydratation bzw. nach Anwendung anderer allgemein unterstützender Maßnahmen reversibel.

Abnormale Leberwerte

Die Häufigkeiten der in der gepoolten Combo 450 Population festgestellten abnormalen Leberwerte sind nachstehend aufgeführt:

- Anstieg der Transaminasen: 15,7 % (43/274) insgesamt – Grad 3-4: 5,5 % (15/274)
- Anstieg der GGT: 14,6 % (40/274) insgesamt – Grad 3-4: 8,4 % (23/274)

In der Studie CMEK162B2301, Teil 2, im Combo300 Arm, betragen die Häufigkeiten der abnormalen Leberwerte:

- Anstieg der Transaminasen: 13,2 % (34/257) insgesamt – Grad 3-4: 5,4 % (14/257)
- Anstieg der GGT: 14,0 % (36/257) insgesamt – Grad 3-4: 4,7 % (12/257)

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

In der gepoolten Combo 450 Population wurde bei 38 % (104/274) der Patienten eine Diarrhoe beobachtet. Bei 3,3 % (9/274) dieser Patienten zeigte sich ein Grad 3-4 Ereignis. Bei 0,4 % der Patienten führte die Diarrhoe zum Behandlungsabbruch, bei 4,4 % zu einer Behandlungsunterbrechung oder zu einer Dosisanpassung.

Obstipation trat bei 24,1 % (66/274) der Patienten auf und wurde mit Grad 1 oder 2 angegeben.

Abdominalschmerzen wurden bei 27,4 % (75/274) der Patienten beobachtet. Bei 2,6 % (7/274) dieser Patienten zeigte sich ein Grad 3 Ereignis. Übelkeit trat bei 41,6 % (114/274) der Patienten auf und wurde bei 2,6 % (7/274) der Patienten als Grad 3 oder 4 eingestuft. Erbrechen trat bei 28,1 % (77/274) der Patienten auf und wurde bei 2,2 % (6/274) als Grad 3 oder 4 eingestuft.

In der Studie CMEK162B2301, Teil 2, im Combo 300 Arm, wurde Übelkeit bei 27,2 % (70/257) der Patienten beobachtet, Grad 3 Ereignisse zeigten sich bei 1,6 % (4/257). Erbrechen trat bei 15,2 % (39/257) der Patienten auf, Grad 3 Ereignisse zeigten sich bei 0,4 % (1/257). Diarrhoe trat bei 28,4 % (73/257) der Patienten auf Grad 3 Ereignisse wurden bei 1,6 % (4/257) der Patienten beobachtet.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes wurden in der Regel mit Standardtherapien behandelt.

Anämie

In der gepoolten Combo 450 Population wurde bei 19,7 % (54/274) der Patienten eine Anämie festgestellt; 4,7 % (13/274) der Patienten hatten Grad 3 - 4 Ereignisse. Kein Patient brach die Behandlung aufgrund einer Anämie ab; bei 1,5 % (4/274) war eine Behandlungsunterbrechung oder eine Dosisanpassung erforderlich.

In der Studie CMEK162B2301, Teil 2, im Combo 300 Arm, wurde bei 9,7 % (25/257) der Patienten eine Anämie beobachtet, 2,7 % (7/257) der Patienten zeigten Grad 3 - 4 Ereignisse.

Kopfschmerzen

In der gepoolten Combo 450 Population traten Kopfschmerzen bei 21,5 % (59/274) der Patienten auf, einschließlich Grad 3 bei 1,5 % (4/274).

In der Studie CMEK162B2301, Teil 2, im Combo 300 Arm, wurden Kopfschmerzen bei 12,1 % (31/257) der Patienten festgestellt, 0,4 % (1/257) der Patienten zeigte ein Grad 3 Ereignis.

Fatigue

In der gepoolten Combo450Population trat bei 43,8 % (120/274) der Patienten eine Fatigue auf, 2,9 % (8/274) der Patienten zeigten ein Grad 3 Ereignis.

In der Studie CMEK162B2301, Teil 2, im Combo 300 Arm, wurde bei 33,5 % (86/257) der Patienten eine Fatigue beobachtet, 1,6 % (4/257) der Patienten zeigten Grad 3-4 Ereignisse.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

In der Patientenpopulation (n = 274), die mit der Combo 450 behandelt wurden, waren 194 Patienten (70,8 %) jünger als 65 Jahre, 65 Patienten (23,7 %) waren 65-74 Jahre alt und 15 Patienten (5,5 %) waren älter als 75 Jahre. Bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit wurden zwischen älteren (≥ 65) und jüngeren Patienten keine Unterschiede festgestellt. Die Anteile der Patienten, bei denen unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auftraten, waren bei Patienten im Alter von < 65 Jahren und bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ähnlich. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse, die bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren im Vergleich zu Patienten im Alter von < 65 Jahren mit größerer Häufigkeit berichtet wurden, waren Diarrhoe, Juckreiz, Anstieg der GGT und der alkalischen Phosphatase im Blut. In der kleinen Gruppe von Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren (n = 15) war die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die zum Abbruch der Behandlung führten, höher.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Bei Encorafenib-Dosierungen zwischen 600 und 800 mg einmal täglich trat bei 3 von 14 Patienten eine Nierenfunktionsstörung (Hyperkreatinämie Grad 3) auf. Die höchste Dosis wurde infolge eines Dosierungsfehlers bei einem Patienten verabreicht, der einen Tag lang eine Dosis von 600 mg zweimal täglich (Gesamtdosis 1200 mg) einnahm. Die von diesem Patienten berichteten Nebenwirkungen waren folgende Grad 1 Ereignisse: Übelkeit, Erbrechen und verschwommenes Sehen; alle Ereignisse klangen wieder ab.

Behandlung

Es gibt keine spezifische Behandlung bei Überdosierung.

Da Encorafenib in moderatem Ausmaß an Plasmaproteine bindet, ist eine Hämodialyse zur Behandlung einer Encorafenib-Überdosierung wahrscheinlich unwirksam. Ein Antidot für Encorafenib ist nicht bekannt. Im Fall einer Überdosierung sollte die Behandlung mit Encorafenib unterbrochen werden. Insbesondere die Nierenfunktion aber auch andere Nebenwirkungen sollten überwacht werden. Gegebenenfalls sind eine symptomatische Behandlung und unterstützende Maßnahmen anzuwenden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: noch nicht zugewiesen

Wirkmechanismus

Encorafenib ist ein potenter, hoch-selektiver, ATP-kompetitiver, niedermolekularer Inhibitor der RAF-Kinase. Die halb-maximale inhibitorische Konzentration (IC_{50}) von Encorafenib gegen $BRAF^{V600E}$ -, BRAF- und CRAF-Enzyme wurde mit 0,35 nM, 0,47 nM bzw. 0,30 nM bestimmt. Die Dissoziations-Halbwertszeit von Encorafenib betrug > 30 Stunden und führte zu einer verlängerten pERK-Hemmung. Encorafenib unterdrückt den RAF/MEK/ERK-Signalweg in Tumorzellen, die verschiedene Mutationsformen der BRAF-Kinase (V600E, D und K) exprimieren. Encorafenib hemmt *in vitro* und *in vivo* spezifisch das Wachstum von Melanomzellen mit $BRAF^{V600E, D- und K}$ Mutation. Encorafenib unterdrückt nicht den RAF/MEK/ERK-Signalweg in Zellen, die den BRAF-Wildtyp exprimieren.

Kombination mit Binimetinib

Encorafenib und Binimetinib (ein MEK-Inhibitor, siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Binimetinib) hemmen beide den MAP-Kinase-Signalweg, was zu einer höheren Antitumor-Aktivität führt.

Darüber hinaus verhinderte die Kombination Encorafenib plus Binimetinib *in vivo* bei humanen Melanom-Xenografts mit $BRAF^{V600E}$ -Mutation die Entwicklung einer Resistenz.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Nicht-resezierbares oder metastasiertes Melanom mit BRAF-V600-Mutation

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Encorafenib in Kombination mit Binimetinib wurde in einer 2-teiligen, randomisierten (1:1:1), wirkstoff-kontrollierten, offenen, multi-zentrischen Phase-III-Studie (CMEK162B2301) in Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600E- oder -K-Mutation untersucht, die mittels BRAF-Assay festgestellt wurden. Die Patienten hatten ein histologisch bestätigtes kutanes Melanom oder ein histologisch bestätigtes Melanom mit unbekanntem Primärtumor; Patienten mit Aderhaut- oder Schleimhautmelanom waren von der Studienteilnahme ausgeschlossen worden. Eine vorherige adjuvante Therapie sowie eine vorherige Immuntherapie-Linie zur Behandlung der nicht-resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Erkrankung waren zulässig. Eine vorherige Behandlung mit BRAF-/MEK-Inhibitoren war nicht zulässig.

Studie CMEK162B2301, Teil 1

Im ersten Teil der Studie erhielten die Patienten randomisiert entweder Encorafenib 450 mg oral einmal täglich plus Binimetinib 45 mg oral zweimal täglich (Combo 450, n = 192), Encorafenib 300 mg oral einmal täglich (Enco 300, n = 194) oder Vemurafenib 960 mg oral zweimal täglich (im Weiteren bezeichnet als Vem, n = 191). Die Behandlung wurde bis zur Krankheitsprogression bzw. bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt. Die Randomisierung wurde nach AJCC (American Joint Committee on Cancer)-Stadium (IIIB, IIIC, IVM1a oder IVM1b vs. IVM1c) und Allgemeinzustand gemäß Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-PS) (0 vs. 1) sowie nach vorheriger Immuntherapie der nicht-resezierbaren oder metastasierten Erkrankung (Ja vs. Nein) stratifiziert.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das durch ein verblindetes, unabhängiges Expertenkomitee (BIRC) beurteilte progressionsfreie Überleben (PFS) unter Combo 450 im Vergleich zu Vemurafenib. Die Beurteilung des PFS durch die Prüfarzte (Prüfarztbewertung) stellte eine unterstützende Analyse dar. Ein zusätzlicher sekundärer Endpunkt war das PFS unter Combo 450 verglichen mit Enco 300. Weitere sekundäre Wirksamkeitsvergleiche zwischen Combo 450 und Vemurafenib bzw. Enco 300 umfassten das Gesamtüberleben (OS), die objektive Ansprechrare (ORR), die Dauer des Ansprechens

(DoR) und die Krankheitskontrollrate (DCR), beurteilt durch das BIRC und auf Basis der Prüfarztbewertung.

Das mediane Alter der Patienten betrug 56 Jahre (Spanne: 20-89), 58 % waren männlich, 90 % waren kaukasischer Abstammung und bei 72 % lag ein ECOG-PS-Ausgangswert von 0 vor. Die meisten Patienten hatten eine metastasierte Erkrankung (95 %) und befanden sich im Stadium IVM1c (64 %); 27 % der Patienten wiesen erhöhte LDH (Laktatdehydrogenase)-Ausgangswerte im Serum auf. Bei 45 % waren in den Ausgangsuntersuchungen mindestens 3 Organe vom Tumor befallen und bei 3,5 % lagen Hirnmetastasen vor. 27 (5 %) der Patienten hatten zuvor Checkpoint-Inhibitoren (Anti-PD1/PDL1 oder Ipilimumab) erhalten (8 (4 %) der Patienten im Combo 450 Arm, 7 (4 %) der Patienten im Vemurafenib Arm, 12 (6 %) der Patienten im Enco 300 Arm), darunter 22 Patienten in der metastasierten Situation (6 Patienten im Combo450 Arm; 5 Patienten im Vemurafenib-Arm; 11 Patienten im Enco300 Arm) und 5 Patienten in der adjuvanten Situation (2 Patienten in Combo450 Arm; 2 Patienten im Vemurafenib-Arm; 1 Patient in Enco300 Arm).

Die mediane Expositionsdauer betrug 11,7 Monate im Combo 450 Arm, 7,1 Monate bei den mit Enco 300 behandelten Patienten und 6,2 Monate bei den mit Vemurafenib behandelten Patienten. Die mediane relative Dosisintensität (RDI) betrug im Combo450 Arm 100 % für Encorafenib und 99,6 % für Binimetinib; die mediane RDI für Enco 300 war 86,2 % und für Vemurafenib 94,5 %.

In Teil 1 der Studie CMEK162B2301 wurde eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS bei Patienten unter Combo 450 gegenüber Patienten unter Vemurafenib nachgewiesen. In Tabelle 5 und Abbildung 1 sind das PFS und andere Wirksamkeitsergebnisse auf Basis der zentralen Datenauswertung durch ein verblindetes, unabhängiges radiologisches Komitee zusammengefasst.

Die Wirksamkeitsergebnisse auf Basis der Prüfarztbewertung stimmten mit der unabhängigen zentralen Bewertung überein. In unstratifizierten Subgruppenanalysen zeigten sich Punktschätzer zugunsten von Combo 450, einschließlich der Subgruppen bezüglich LDH-Ausgangswert, ECOG-PS und AJCC-Stadium.

Tabelle 5: Studie CMEK162B2301, Teil 1: Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben und bestätigten Gesamtansprechen (Unabhängige zentrale Bewertung)

	Encorafenib + Binimetinib n = 192 (Combo 450)	Encorafenib n = 194 (Enco 300)	Vemurafenib n = 191 (Vem)
Cutoff-Datum: 19. Mai 2016			
PFS (Primäranalyse)			
Anzahl der Ereignisse (Krankheitsprogression (PD)) (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Median, Monate (95 %-KI)	14,9 (11,0; 18,5)	9,6 (7,5; 14,8)	7,3 (5,6; 8,2)
HR ^a (95 %-KI) (vs. Vem) p-Wert (stratifizierter Log- Rank-Test) ^b	0,54 (0,41; 0,71) < 0,001		
HR ^a (95 %-KI) (vs. Vem) Nomineller p-Wert		0,68 (0,52; 0,90) 0,007	
HR ^a (95 %-KI) (vs. Enco 300) p-Wert (stratifizierter Log- Rank-Test) ^b	0,75 (0,56; 1,00) 0,051		
Bestätigtes Gesamtansprechen			

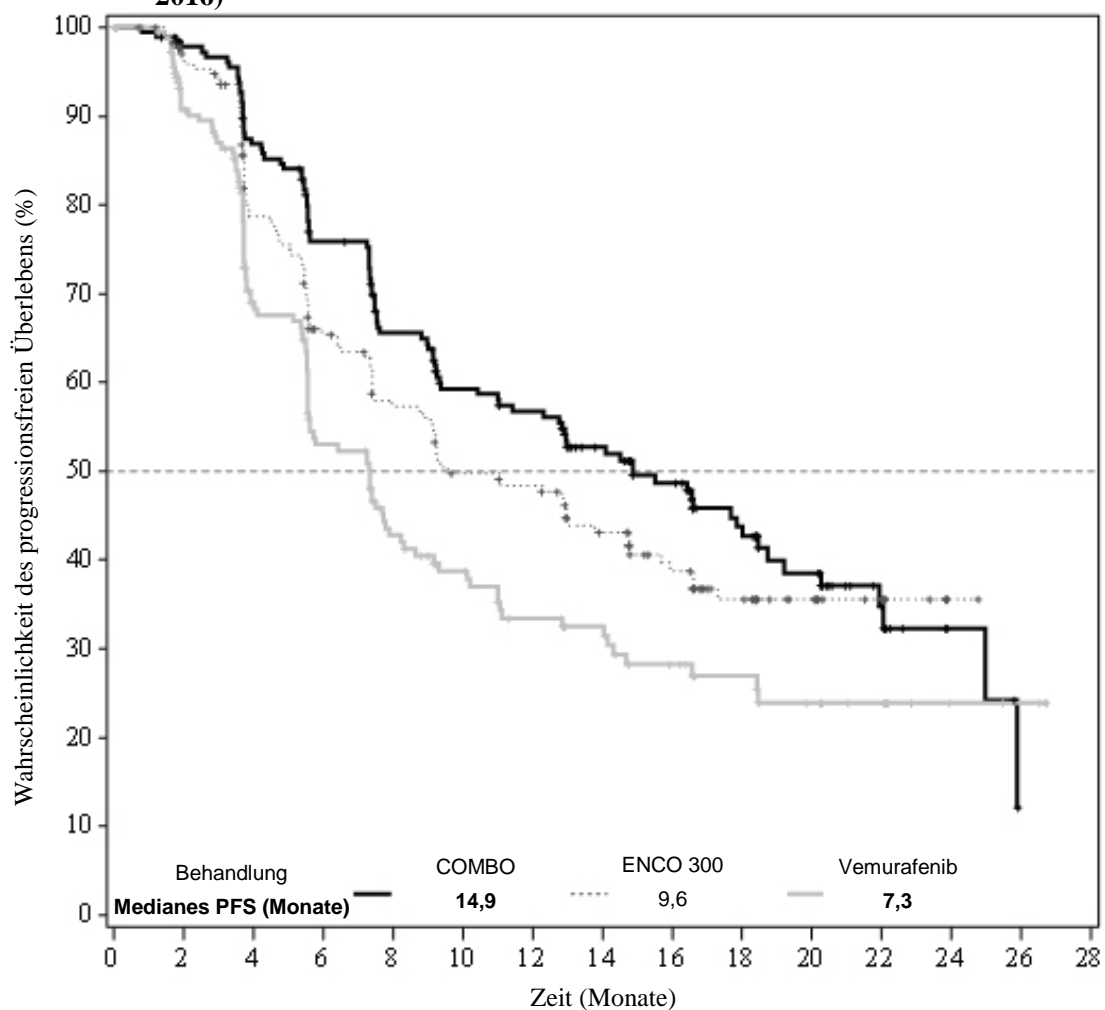
Gesamtansprechrates, n (%) (95 %-KI)	121 (63,0) (55,8; 69,9)	98 (50,5) (43,3; 57,8)	77 (40,3) (33,3; 47,6)
CR, n (%)	15 (7,8)	10 (5,2)	11 (5,8)
PR, n (%)	106 (55,2)	88 (45,4)	66 (34,6)
SD, n (%)	46 (24,0)	53 (27,3)	73 (38,2)
DCR, n (%) (95 %-KI)	177 (92,2) (87,4; 95,6)	163 (84,0) (78,1; 88,9)	156 (81,7) (75,4; 86,9)
Dauer des Ansprechens			
Median, Monate (95 %-KI)	16,6 (12,2; 20,4)	14,9 (11,1; NE)	12,3 (6,9; 16,9)
Aktualisierte Analyse, Cutoff-Datum: 07. November 2017			
PFS			
Anzahl der Ereignisse (Krankheitsprogression) (%)	113 (58,9)	112 (57,7)	118 (61,8)
Median, Monate (95 %-KI)	14,9 (11,0; 20,2)	9,6 (7,4; 14,8)	7,3 (5,6; 7,9)
HR ^a (95 %-KI) (vs. Vem) Nomineller p-Wert	0,51 (0,39; 0,67) < 0,001		
HR ^a (95 %-KI) (vs. Vem) Nomineller p-Wert		0,68 (0,52; 0,88) 0,0038	
HR ^a (95 %-KI) (vs. Enco 300) Nomineller p-Wert	0,77 (0,59; 1,00) 0,0498		

KI = Konfidenzintervall; CR = komplette Remission; DCR = Krankheitskontrollrate (CR + PR + SD + Non-CR/Non-PD; Non-CR/Non-PD gilt nur für Patienten ohne Zielläsion, bei denen keine CR erreicht wurde oder PD vorliegt); HR = Hazard Ratio; NE = nicht abschätzbar; PFS = progressionsfreies Überleben; PR = partielle Remission; SD = stabile Erkrankung; Vem = Vemurafenib.

^a Hazard Ratio basierend auf einem stratifizierten proportionalen Hazardmodell nach Cox

^b Log-Rank p-Wert (2-seitig)

Abbildung 1: Studie CMEK162B2301, Teil 1: Kaplan-Meier-Diagramm des progressionsfreien Überlebens nach unabhängiger zentraler Bewertung (Cutoff-Datum: 19. Mai 2016)



Patienten unter Risiko														
Zeit (Monate)	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26
COMBO 450	192	161	151	128	107	92	87	70	57	41	28	14	4	0
ENCO 300	194	162	125	99	84	71	68	55	41	28	17	10	1	0
Vemurafenib	191	149	101	75	56	45	36	32	23	18	13	10	4	3

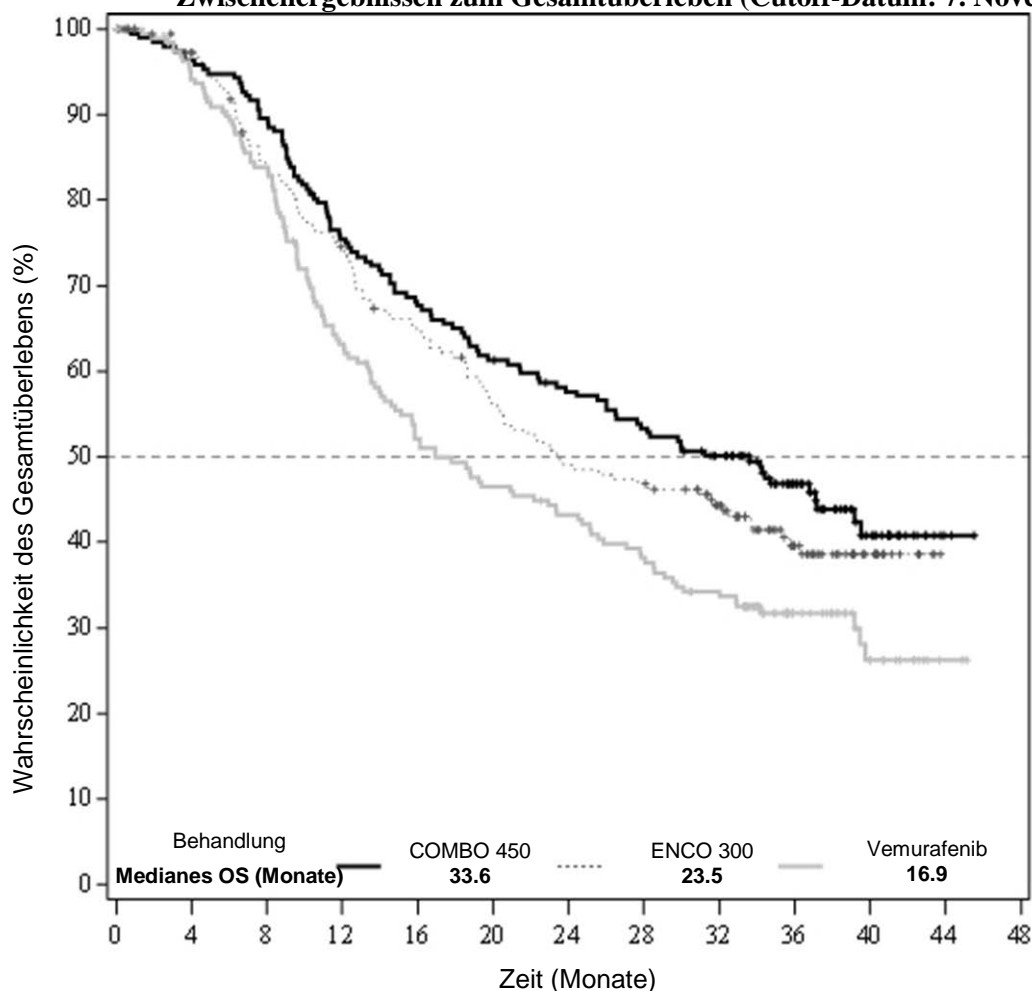
Eine OS-Zwischenanalyse des ersten Teils der Studie CMEK162B2301 (Cutoff-Datum: 07. November 2017) zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des OS für Combo 450 gegenüber Vemurafenib (siehe Tabelle 6 und Abbildung 2).

Ein ähnlicher Anteil der Patienten in jedem Behandlungsarm erhielt eine Nachfolgebehandlung mit Checkpoint-Inhibitoren, hauptsächlich Pembrolizumab, Nivolumab und Ipilimumab (34,4 % Combo-450-Arm, 36,1 % Encorafenib-Arm, 39,8 % Vemurafenib-Arm).

Tabelle 6: Studie CMEK162B2301, Teil 1: Zwischenergebnisse zum Gesamtüberleben (Cutoff-Datum: 7. November 2017)

	Encorafenib + Binimetinib n = 192 (Combo 450)	Encorafenib n = 194 (Enco 300)	Vemurafenib n = 191 (Vem)
OS			
Anzahl der Ereignisse (%)	105 (54,7)	106 (54,6)	127 (66,5)
Median, Monate (95 %-KI)	33,6 (24,4; 39,2)	23,5 (19,6; 33,6)	16,9 (14,0; 24,5)
Überleben nach 12 Monaten (95 %-KI)	75,5 % (68,8; 81,0)	74,6 % (67,6; 80,3)	63,1 % (55,7; 69,6)
Überleben nach 24 Monaten (95 %-KI)	57,6 % (50,3; 64,3)	49,1 % (41,5; 56,2)	43,2 % (35,9; 50,2)
HR (95 %-KI) (vs. Vem) p-Wert (stratifizierter Log- Rank-Test)	0,61 (0,47; 0,79) < 0,0001		
HR (95 %-KI) (vs. Enco 300) p-Wert (stratifizierter Log- Rank-Test)	0,81 (0,61; 1,06) 0,061		

Abbildung 2: Studie CMEK162B2301, Teil 1: Kaplan-Meier-Diagramm mit Zwischenergebnissen zum Gesamtüberleben (Cutoff-Datum: 7. November 2017)



Patienten unter Risiko

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

Lebensqualität (QoL) (Cutoff-Datum: 19. Mai 2016)

Zur Erfassung von Patienten-berichteten Ergebnissen (PRO) in Bezug auf krankheitsbezogene Lebensqualität, Funktionsfähigkeit, Melanom-Symptome und behandlungsbedingte Nebenwirkungen wurden folgende Fragebögen herangezogen: FACT-M (Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma), EORTC QLQ-C30 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer's Core Quality of Life Questionnaire) und EQ-5D-5L (EuroQoL-5 Dimension-5 Level). Die definitive Verschlechterung um 10 % in Bezug auf die Fragebögen FACT-M und EORTC QLQ-C30 war bei Patienten im Combo-450-Arm relativ zu den anderen Behandlungen signifikant verzögert. Die mediane Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um 10 % im FACT-M-Score wurde im Combo-450-Arm nicht erreicht; im Vemurafenib-Arm betrug sie 22,1 Monate (95 %-KI: 15,2; nicht abschätzbar) mit einer HR für den Unterschied von 0,46 (95 %-KI: 0,29; 0,72). Eine Analyse der Zeit bis zur definitiven Verschlechterung um 10 % im EORTC QLQ-C30-Score ergab vergleichbare Resultate.

Patienten unter Combo 450 berichteten bezüglich des EQ-5D-5L-Index-Score bei allen Visiten entweder keine Veränderung oder eine leichte Verbesserung der mittleren Differenz gegenüber dem Ausgangswert, während Patienten unter Vemurafenib oder Encorafenib bei allen Visiten eine Verschlechterung verzeichneten (mit statistisch signifikanten Unterschieden). Eine Bewertung der Score-Änderung im Zeitverlauf ergab denselben Trend für EORTC QLQ-C30 und bei allen Visiten für FACT-M.

Studie CMEK162B2301, Teil 2:

Teil 2 der Studie CMEK162B2301 diente der Beurteilung des Beitrags von Binimetinib zur Kombination Encorafenib und Binimetinib.

Das PFS für Encorafenib 300 mg oral einmal täglich in Kombination mit Binimetinib 45 mg oral zweimal täglich (Combo 300, n = 258) wurde mit dem PFS für Enco 300 (n = 280, darunter 194 Patienten aus Teil 1 und 86 Patienten aus Teil 2) verglichen. Der Patienteneinschluss in Teil 2 begann, nachdem alle Teil-1-Patienten randomisiert waren.

Vorläufige Teil-2-Daten zum Cutoff-Datum am 9. November 2016 zeigten den Beitrag von Binimetinib mit einem verbesserten medianen PFS-Schätzer von 12,9 Monaten (95 %-KI: 10,1; 14,0) für Combo 300 verglichen mit 9,2 Monaten (95 %-KI: 7,4; 11,0) für Enco 300 (Teile 1 und 2) im Rahmen der unabhängigen zentralen Bewertung (BIRC). Die Prüfarztbewertung ergab ähnliche Ergebnisse.

Die bestätigte ORR basierend auf der BIRC-Bewertung betrug 65,9 % (95 %-KI: 59,8; 71,7) für Combo 300 und 50,4 % (95 %-KI: 44,3; 56,4) für Enco 300 (Teile 1 und 2). Die mediane DoR für bestätigtes Ansprechen nach BIRC-Bewertung betrug 12,7 Monate (95 %-KI: 9,3; 15,1) für Combo 300 und 12,9 Monate (95 %-KI: 8,9; 15,5) für Enco 300. Die mediane Behandlungsdauer war unter Combo 300 länger als unter Enco 300 (52,1 vs. 31,5 Wochen).

Kardiale Elektrophysiologie

In der Sicherheitsanalyse der gepoolten Studien betrug die Häufigkeit einer neu auftretenden QTc-Verlängerung > 500 ms 0,7 % (2/268) in der Gruppe mit Encorafenib 450 mg plus Binimetinib und 2,5 % (5/203) in der Encorafenib-Monotherapie-Gruppe. Eine QTc-Verlängerung um > 60 ms im Vergleich zu Werten vor Behandlungsbeginn wurde bei 4,9 % (13/268) der Patienten in der Gruppe mit Encorafenib plus Binimetinib und bei 3,4 % (7/204) in der Encorafenib-Monotherapie-Gruppe beobachtet (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat die Auflage zurückgestellt, für Encorafenib Studienergebnisse in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen beim Melanom vorzulegen (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur pädiatrischen Anwendung).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Encorafenib wurde in gesunden Probanden und in Patienten mit soliden Tumoren einschließlich fortgeschrittener und nicht-resezierbarer oder metastasierter kutaner Melanome mit BRAF-V600E- oder -K-Mutation untersucht. Nach Einzel- und Mehrfachgabe verhält sich die Pharmakokinetik von Encorafenib in etwa dosislinear. Nach wiederholter einmal täglicher Gabe wurden Steady-State-Bedingungen innerhalb von 15 Tagen erreicht. Das Akkumulationsverhältnis von ca. 0,5 ist wahrscheinlich auf eine Autoinduktion von CYP3A4 zurückzuführen. Die interindividuelle Variabilität (CV %) der AUC reicht von 12,3 % bis 68,9 %.

Resorption

Nach Einnahme wird Encorafenib rasch mit einer medianen T_{max} von 1,5 bis 2 Stunden resorbiert. Nach oraler Einzelgabe von 100 mg [^{14}C] Encorafenib wurden bei gesunden Probanden mindestens 86 % der Encorafenib-Dosis resorbiert. Bei Gabe einer Einzeldosis von 100 mg Encorafenib zusammen mit einer fett- und kalorienreichen Mahlzeit sank C_{max} um 36 %, die AUC blieb jedoch unverändert. Eine Wechselwirkungsstudie in gesunden Probanden hat gezeigt, dass sich das Ausmaß der Encorafenib-Exposition in Anwesenheit eines Wirkstoffs zur Änderung des Magen-pH-Werts (Rabeprazol) nicht verändert.

Verteilung

Encorafenib bindet *in vitro* in moderatem Ausmaß (86,1 %) an humane Plasmaproteine. Bei gesunden Probanden betrug nach oraler Einzelgabe von 100 mg [^{14}C] Encorafenib das mittlere (SD)

Blut-/Plasma-Konzentrationsverhältnis 0,58 (0,02) und das mittlere (CV%) scheinbare Verteilungsvolumen (V_z/F) von Encorafenib 226 l (32,7 %).

Biotransformation

Bei gesunden Probanden wurde nach oraler Einzelgabe von 100 mg [¹⁴C] Encorafenib festgestellt, dass die Clearance von Encorafenib hauptsächlich durch Metabolisierung erfolgt (ca. 88 % der wiedergefundenen radioaktiven Dosis). Encorafenib wurde vorwiegend über N-Dealkylierung metabolisiert. Andere wichtige Abbauprozesse waren Hydroxylierung, Carbamat-Hydrolyse, indirekte Glukuronidierung und Bildung von Glukosekonjugaten.

Elimination

Nach oraler Einzelgabe von 100 mg [¹⁴C] Encorafenib wurde die Radioaktivität bei gesunden Probanden zu gleichen Teilen über die Fäzes und den Urin ausgeschieden (Mittelwert 47,2 %). Im Urin wurden 1,8 % der Radioaktivität als Encorafenib ausgeschieden. Die mittlere (CV%) scheinbare Clearance (CL/F) von Encorafenib betrug 27,9 l/h (9,15 %). Die mediane (Spanne) terminale Halbwertszeit (T_{1/2}) von Encorafenib betrug 6,32 h (3,74 - 8,09 h).

Arzneimittelwechselwirkungen

Wirkung von CYP-Enzymen auf Encorafenib

Encorafenib wird durch CYP3A4, CYP2C19 und CYP2D6 metabolisiert. *In vitro* wurde CYP3A4 als wichtigstes Enzym für die totale oxidative Clearance von Encorafenib in humanen Lebermikrosomen bestimmt (~83,3 %), gefolgt von CYP2C19 und CYP2D6 (~16,0 % bzw. 0,71 %).

Wirkung von Encorafenib auf CYP-Substrate

In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass Encorafenib ein relativ stark wirksamer, reversibler Inhibitor von UGT1A1, CYP2B6, CYP2C9 und CYP3A4/5 sowie ein zeitabhängiger Inhibitor von CYP3A4 ist. Encorafenib induzierte CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 und CYP3A4 in primären humanen Hepatozyten. Alle Simulationen einer Gabe von 450 mg Encorafenib zusammen mit Probensubstraten für CYP2B6, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 an Tag 1 und Tag 15 haben gezeigt, dass keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zu erwarten sind. Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A4- und UGT1A1-Substraten, die der intestinalen Extraktion unterliegen, ist eine geringe bis moderate Wechselwirkung zu erwarten. Obwohl Binimetinib ein UGT1A1-Substrat ist, erfolgt keine intestinale Extraktion und es ist daher keine Wechselwirkung mit Encorafenib zu erwarten. Darüber hinaus wurden klinisch bei Anwendung von Binimetinib zusammen mit Encorafenib keine Unterschiede in der Exposition festgestellt.

Wirkung von Transportern auf Encorafenib

Encorafenib ist ein Substrat des P-Glykoprotein(P-gp)-Transporters. Es ist unwahrscheinlich, dass die Hemmung von P-gp zu einem klinisch relevanten Anstieg der Encorafenib-Konzentration führt, da Encorafenib eine hohe intrinsische Permeabilität aufweist. Die Beteiligung mehrerer Aufnahmetransporter-Familien (OCT1, OATP1B1, OATP1B3 und OATPB1) wurde *in vitro* anhand von relevanten Transporter-Inhibitoren untersucht. Die Daten lassen darauf schließen, dass hepatische Aufnahmetransporter nicht in die Verteilung von Encorafenib in primäre humane Hepatozyten involviert sind.

Wirkung von Encorafenib auf Transporter

In vitro hemmte Encorafenib den hepatischen Transporter OCT1, eine klinische Relevanz dieser Wirkung ist jedoch unwahrscheinlich. Basierend auf *in-vitro*-Studien kann Encorafenib in klinischen Konzentrationen potentiell die renalen Transporter OCT2, OAT1, OAT3 und die hepatischen Transporter OATP1B1 und OATP1B3 hemmen. Zusätzlich kann Encorafenib P-gp im Darm und BCRP in den erwarteten klinischen Konzentrationen hemmen.

Besondere Patientengruppen

Alter

Basierend auf einer populations-pharmakokinetischen Analyse wurde das Alter als signifikante Kovariate für das Verteilungsvolumen von Encorafenib identifiziert, die Variabilität war jedoch hoch. Angesichts des geringen Ausmaßes dieser Veränderungen und der hohen Variabilität ist dies wahrscheinlich klinisch nicht relevant; Dosisanpassungen für ältere Patienten sind nicht erforderlich.

Geschlecht

Basierend auf einer populations-pharmakokinetischen Analyse stellt das Geschlecht keine signifikante Modell-Kovariate für die Clearance oder das Verteilungsvolumen dar. Infolgedessen sind keine wesentlichen Veränderungen der Encorafenib-Exposition aufgrund des Geschlechts zu erwarten.

Körpergewicht

Basierend auf einer populations-pharmakokinetischen Analyse ist das Körpergewicht eine signifikante Modell-Kovariate für die Clearance und das Verteilungsvolumen. Angesichts der geringen Veränderung der Clearance und der hohen Variabilität des im Modell vorhergesagten Verteilungsvolumens ist es allerdings unwahrscheinlich, dass das Gewicht einen klinisch relevanten Einfluss auf die Encorafenib-Exposition hat.

Ethnische Zugehörigkeit

Zur Beurteilung potentieller Unterschiede in der Encorafenib-Exposition nach ethnischer Zugehörigkeit oder Gruppe liegen keine ausreichenden Daten vor.

Leberfunktionsstörungen

Die Ergebnisse einer entsprechenden klinischen Studie zeigen eine um 25 % höhere Encorafenib-Exposition bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) im Vergleich zu Personen mit normaler Leberfunktion. Daraus resultiert ein 55%-iger Anstieg der Exposition mit ungebundenem Encorafenib.

Die Pharmakokinetik von Encorafenib wurde nicht bei Patienten mit moderater (Child-Pugh-Klasse B) bis schwerer (Child-Pugh-Klasse C) Leberfunktionsstörung untersucht. Da Encorafenib vorwiegend über die Leber metabolisiert und eliminiert wird, kann die Exposition bei Patienten mit moderater bis schwerer Leberfunktionsstörung, basierend auf PBPK-Modellierung (physiologically based pharmacokinetic modelling), stärker ansteigen als bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung. Bei Patienten mit moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosierungsempfehlung möglich (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Nierenfunktionsstörungen

Encorafenib unterliegt einer minimalen renalen Elimination. Es wurde keine formelle klinische Studie zur Beurteilung der Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Encorafenib durchgeführt.

In einer populations-pharmakokinetischen Analyse wurde keine eindeutige Tendenz für die CL/F von Encorafenib bei Patienten mit leichter (eGFR 60 bis 90 ml/min/1,73 m²) und moderater (eGFR 30 bis 59 ml/min/1,73 m²) Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu Personen mit normaler Nierenfunktion (eGFR \geq 90 ml/min/1,73 m²) festgestellt. Für Patienten mit leichter bis moderater Nierenfunktionsstörung wurde eine geringe Abnahme der CL/F (\leq 5 %) prognostiziert, eine klinische Relevanz ist jedoch unwahrscheinlich. Die Pharmakokinetik von Encorafenib wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In den 4- und 13-wöchigen Toxizitätsstudien an Ratten wurden klinische Anzeichen, reduziertes Körpergewicht, reduziertes Nebenhoden- und Prostatagewicht sowie mikroskopische Veränderungen der Hoden, Nebenhoden, des Magens und der Haut festgestellt. Nach einer vierwöchigen behandlungsfreien Phase wurde eine partielle Reversibilität dieser Befunde beobachtet. Zusätzlich wurden in der 13-wöchigen Toxizitätsstudie an Ratten bei Dosen \geq 100 mg/kg/Tag reversible klinisch-pathologische Veränderungen beobachtet. In der 4-wöchigen Studie konnte kein NOAEL (no observed

adverse effect level) festgelegt werden. Der NOAEL aus der 13-wöchigen Studie lag bei dem 14- bis 32-Fachen der therapeutischen Exposition im Menschen.

In den 4- und 13-wöchigen Toxizitätsstudien an Affen wurden vereinzelt/sporadisch Episoden von Erbrechen und Diarrhoe sowie Augenläsionen beobachtet bei einer Exposition, die leicht über der therapeutischen Exposition im Menschen lag. Die Augenläsionen waren partiell reversibel und bestanden aus einer Trennung oder Ablösung der Retina zwischen der äußeren Stäbchen- und Zapfenschicht und dem retinalen Pigmentepithel unter Beteiligung der Fovea im Zentrum der Makula. Diese Beobachtung war mit der beim Menschen als Chorioretinopathia centralis serosa oder Retinopathia centralis serosa beschriebenen Erkrankung vergleichbar.

Encorafenib war nicht genotoxisch.

Mit Encorafenib wurden keine Fertilitätsstudien durchgeführt. In der 28-tägigen Studie zur subakuten Toxizität und der 13-wöchigen Studie zur subchronischen Toxizität an Ratten führte die Anwendung von Encorafenib in einer Dosierung von 20 mg/kg/Tag (dem ca. 8-fachen der klinischen Exposition mit der empfohlenen Dosis) zu einem reduzierten Hoden- und Nebenhodengewicht mit Tubulusdegeneration und Oligospermie. In der 13-wöchigen Studie wurde in der höchsten Dosisstufe (60 mg/kg/Tag) eine partielle Reversibilität festgestellt.

In der Studie zur embryofetalen Entwicklung an Ratten induzierte Encorafenib eine fetale Toxizität mit niedrigerem Fetusgewicht und verzögerter Skelettentwicklung.

In der Studie zur embryofetalen Entwicklung an Kaninchen induzierte Encorafenib eine fetale Toxizität mit niedrigerem Fetusgewicht und vorübergehenden Veränderungen in der Skelettentwicklung. Bei einigen Feten wurde eine Erweiterung des Aortenbogens festgestellt.

Encorafenib war *in vitro* im 3T3 Neutral Red Uptake Test phototoxisch. Encorafenib wirkte *in vivo* im Sensibilisierungstest an der Maus nicht sensibilisierend. Insgesamt zeigen diese Daten, dass Encorafenib ein phototoxisches Potential besitzt und in therapeutischen Dosen ein minimales Risiko für eine Sensibilisierung von Patienten besteht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Copovidon (E1208)
Poloxamer 188
Mikrokristalline Cellulose (E460i)
Bernsteinsäure (E363)
Crosopovidon (E1202)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)
Magnesiumstearat (E470b)

Kapselhülle

Gelatine (E441)
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)

Druckertinte

Schellack (E904)
Eisen(II,III)-oxid (E172)
Propylenglycol (E1520)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

27 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braftovi 50 mg Hartkapseln

Polyamid/Aluminium/PVC-Aluminium Blisterpackung mit 4 Kapseln.
Jede Packung enthält 28 Hartkapseln.

Braftovi 75 mg Hartkapseln

Polyamid/Aluminium/PVC-Aluminium Blisterpackung mit 6 Kapseln.
Jede Packung enthält 42 Hartkapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Braftovi 50 mg Hartkapseln

EU/1/18/1314/001

Braftovi 75 mg Hartkapseln

EU/1/18/1314/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Braftovi 50 mg Hartkapseln
Encorafenib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 50 mg Encorafenib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern. In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1314/001

13. Chargenbezeichnung

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Braftovi 50 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Braftovi 50 mg Kapseln
Encorafenib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pierre Fabre Médicament

3. VERFALLDATUM

EXP

4. Chargenbezeichnung

LOT

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Braftovi 75 mg Hartkapseln
Encorafenib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 75 mg Encorafenib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

42 Hartkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern. In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1314/002

13. Chargenbezeichnung

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Braftovi 75 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Braftovi 75 mg Kapseln
Encorafenib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pierre Fabre Médicament

3. VERFALLDATUM

EXP

4. Chargenbezeichnung

LOT

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Braftovi 50 mg Hartkapseln **Braftovi 75 mg Hartkapseln** Encorafenib

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Braftovi und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Braftovi beachten?
3. Wie ist Braftovi einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Braftovi aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Braftovi und wofür wird es angewendet?

Braftovi ist ein Arzneimittel gegen Krebs, das den Wirkstoff Encorafenib enthält. Es wird angewendet bei Erwachsenen in Kombination mit einem anderen Arzneimittel mit dem Wirkstoff Binimetinib zur Behandlung einer Art des Hautkrebses, die Melanom genannt wird, wenn diese

- eine bestimmte Veränderung (Mutation) in einem Gen aufweist, welches für die Herstellung eines Proteins namens BRAF verantwortlich ist und
- in andere Körperteile gestreut hat oder nicht operativ entfernt werden kann.

Mutationen im BRAF-Gen können zur Bildung von Proteinen führen, die das Melanom wachsen lassen. Braftovi richtet sich gegen die Proteine, die auf Basis dieses veränderten BRAF-Gens hergestellt werden. Bei Anwendung von Braftovi in Kombination mit Binimetinib, welches sich gegen ein anderes Protein, das das Wachstum von Krebszellen stimuliert, richtet, verlangsamt oder stoppt die Kombination das Wachstum Ihres Tumors.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Braftovi beachten?

Vor Behandlungsbeginn wird Ihr Arzt das Vorliegen der BRAF-Mutation überprüfen.

Da Braftovi in Kombination mit Binimetinib angewendet werden muss, lesen Sie bitte die Packungsbeilage von Binimetinib sowie die vorliegende Packungsbeilage sorgfältig durch.

Braftovi darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Encorafenib oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal über all Ihre Erkrankungen bevor Sie Braftovi einnehmen, insbesondere wenn bei Ihnen eine der Folgenden vorliegt:

- Herzprobleme, einschließlich Veränderung der elektrischen Aktivität des Herzens (QT-Intervall-Verlängerung)
- Blutungsprobleme oder wenn Sie Arzneimittel einnehmen, die Blutungen hervorrufen können
- Augenprobleme
- Leber- oder Nierenprobleme

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie bereits eine andere Krebsart als das Melanom hatten, da Braftovi bestimmte andere Krebsarten verschlimmern kann.

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn bei Ihnen während der Einnahme dieses Arzneimittels folgende Beschwerden auftreten:

- Herzprobleme: Braftovi kann bei gleichzeitiger Einnahme mit Binimetinib die Funktion Ihres Herzens beeinträchtigen, eine Veränderung der elektrischen Aktivität Ihres Herzens hervorrufen, die als "QT-Intervall-Verlängerung" bezeichnet wird, oder bestehende Herzprobleme verschlimmern. Ihr Arzt wird vor und während Ihrer Behandlung mit diesen Arzneimitteln überprüfen, ob Ihr Herz richtig funktioniert. Sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, wenn Sie irgendwelche Symptome feststellen, die auf Herzprobleme hindeuten können, wie Schwindelgefühl, Müdigkeit, Benommenheit, Kurzatmigkeit, Gefühl, dass das Herz pocht, rast oder unregelmäßig schlägt oder Schwellung der Beine
- Blutungsprobleme: Braftovi kann schwerwiegende Blutungsprobleme hervorrufen. Sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, wenn Sie irgendwelche Symptome feststellen, die auf Blutungsprobleme hindeuten können, wie Husten von Blut, Blutgerinnsel, Blut im Erbrochenen oder Erbrochenes, das wie „Kaffeesatz“ aussieht, roter oder schwarzer teerartiger Stuhl, Blut im Urin, Magen-(Bauch-)schmerzen, ungewöhnliche vaginale Blutungen. Informieren Sie Ihren Arzt auch, wenn Sie Kopfschmerzen, Schwindelgefühl oder Schwäche haben.
- Augenprobleme: Braftovi kann bei gleichzeitiger Einnahme mit Binimetinib schwerwiegende Augenprobleme hervorrufen. Sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, wenn Sie verschwommen sehen, einen Verlust der Sehkraft oder andere Sehstörungen (z. B. farbige Punkte in Ihrem Sichtfeld), einen Halo (verschwommene Konturen um Objekte herum) feststellen. Während der Einnahme von Braftovi wird Ihr Arzt Ihre Augen untersuchen, um jegliche Art von Sehproblemen festzustellen.
- Hautveränderungen: Braftovi kann andere Arten von Hautkrebs, wie Plattenepithelkarzinom der Haut, verursachen. Während der Einnahme von Braftovi können auch neue Melanome auftreten. Ihr Arzt wird Ihre Haut vor der Behandlung, alle 2 Monate während der Behandlung und bis zu 6 Monate nach dem Absetzen von Braftovi auf jegliche neue Hautkrebserkrankungen untersuchen. Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie während und nach der Behandlung Hautveränderungen bemerken, einschließlich: neuer Warzen, wunder Stellen oder rötlicher Erhebungen, die bluten oder nicht heilen, oder Leberflecken, deren Größe oder Farbe sich verändert hat. Darüber hinaus muss Ihr Arzt Ihren Kopf, Hals, Mund sowie Ihre Lymphknoten nach Plattenepithelkarzinomen untersuchen und regelmäßig CT-Aufnahmen machen. Dies ist eine Vorsichtsmaßnahme für den Fall, dass ein Plattenepithelkarzinom in Ihrem Körper entsteht. Auch Untersuchungen des Genitalbereichs (bei Frauen) und des Analbereichs werden vor und am Ende der Behandlung empfohlen.
- Leberprobleme: Braftovi kann zu abnormalen Ergebnissen von Bluttests führen, die mit der Funktionsweise Ihrer Leber zusammenhängen (erhöhte Leberenzym Spiegel). Ihr Arzt wird

Blutuntersuchungen durchführen, um Ihre Leber vor und während der Behandlung zu überwachen.

- Nierenprobleme: Braftovi kann Ihre Nierenaktivität verändern (oft abnormale Ergebnisse von Bluttests, seltener Flüssigkeitsmangel (Dehydrierung) und Erbrechen). Ihr Arzt wird Blutuntersuchungen durchführen, um Ihre Nieren vor und während der Behandlung zu überwachen. Trinken Sie während der Behandlung viel Flüssigkeit. Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie sich übergeben und dadurch dehydrieren.

Kinder und Jugendliche

Braftovi wird für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht empfohlen. Das Arzneimittel wurde in dieser Altersgruppe nicht untersucht.

Einnahme von Braftovi zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Einige Arzneimittel können die Wirkung von Braftovi beeinträchtigen oder die Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen erhöhen. Informieren Sie Ihren Arzt insbesondere, wenn Sie eines aus dieser Liste oder irgendein anderes Arzneimittel einnehmen:

- einige Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen (wie Itraconazol, Posaconazol, Fluconazol)
- einige Arzneimittel zur Behandlung von bakteriellen Infektionen (wie Rifampicin, Clarithromycin, Telithromycin, Erythromycin, Penicillin)
- Arzneimittel, die üblicherweise zur Behandlung von Epilepsie (Krampfanfälle) eingesetzt werden (wie Phenytoin, Carbamazepin)
- Arzneimittel, die üblicherweise zur Behandlung von Krebserkrankungen eingesetzt werden (wie Methotrexat, Imatinib)
- Arzneimittel, die üblicherweise zur Behandlung von hohem Cholesterinspiegel eingesetzt werden (wie Rosuvastatin, Atorvastatin)
- ein pflanzliches Mittel gegen Depressionen: Johanniskraut
- einige Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion (wie Ritonavir, Amprenavir, Raltegravir, Dolutegravir).
- hormonhaltige Arzneimittel zur Empfängnisverhütung
- Arzneimittel, die üblicherweise zur Behandlung von Bluthochdruck eingesetzt werden (wie Diltiazem, Bosentan, Furosemid)
- ein Arzneimittel zur Behandlung von unregelmäßigem Herzschlag: Amiodaron

Einnahme von Braftovi zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Trinken Sie keinen Grapefruitsaft während Ihrer Behandlung mit Braftovi. Dies könnte die Nebenwirkungen von Braftovi verstärken.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Braftovi während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen. Es kann Schäden oder Geburtsfehler beim ungeborenen Kind verursachen.

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Wenn Sie eine Frau sind und schwanger werden könnten, müssen Sie während der Einnahme von Braftovi und bis mindestens 1 Monat nach Einnahme Ihrer letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Hormonhaltige Verhütungsmittel (wie die „Pille“, Injektionen, Pflaster, Implantate und bestimmte hormonfreisetzende Intrauterinpeessare [Spirale]) könnten während der Einnahme von Braftovi nicht so wirksam sein, wie erwartet. Damit Sie während der Einnahme dieses Arzneimittels nicht schwanger werden, sollten Sie eine andere zuverlässige Form der Verhütung, wie eine Barrieremethode (z. B. Kondom), anwenden. Fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, wenn Sie während der Einnahme von Braftovi schwanger werden.

Stillzeit

Die Anwendung von Braftovi während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Es ist nicht bekannt, ob Braftovi in die Muttermilch übergeht. Wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Fortpflanzungsfähigkeit

Braftovi kann bei Männern die Spermienzahl verringern. Dies kann die Fähigkeit, ein Kind zu zeugen, beeinträchtigen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Ihnen dies Sorge bereitet.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Braftovi kann Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Vermeiden Sie es, Fahrzeuge zu lenken oder Maschinen zu bedienen, wenn bei Ihnen während der Einnahme von Braftovi Sehstörungen oder andere Nebenwirkungen auftreten, die Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4). Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie sich bezüglich Ihrer Verkehrstüchtigkeit nicht sicher sind.

3. Wie ist Braftovi einzunehmen?

Dosierung

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis von Braftovi beträgt 6 Kapseln zu 75 mg einmal täglich (entsprechend einer Tagesdosis von 450 mg). Sie werden zusätzlich mit einem anderen Medikament, Binimetinib, behandelt.

Wenn Sie Leber- oder Nierenprobleme haben, kann Ihnen Ihr Arzt möglicherweise eine geringere Anfangsdosis verordnen.

Sollten bei Ihnen schwerwiegende Nebenwirkungen (z. B. Herz-, Augen- oder Blutungsprobleme) auftreten, wird Ihr Arzt möglicherweise die Dosis senken bzw. die Behandlung vorübergehend oder dauerhaft abbrechen.

Wie ist Braftovi einzunehmen?

Schlucken Sie die Kapseln als Ganzes mit Wasser.

Braftovi kann mit oder zwischen den Mahlzeiten eingenommen werden.

Wenn Sie sich übergeben müssen

Falls Sie zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Einnahme von Braftovi erbrechen, nehmen Sie keine zusätzliche Dosis ein. Nehmen Sie die nächste Dosis zum üblichen Zeitpunkt ein.

Wenn Sie eine größere Menge von Braftovi eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Kapseln eingenommen haben, als Sie sollten, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Nebenwirkungen von Braftovi wie Übelkeit, Erbrechen, Flüssigkeitsmangel (Dehydrierung) und verschwommenes Sehen können auftreten oder sich verschlimmern. Zeigen Sie wenn möglich diese Packungsbeilage und die Arzneimittelpackung vor.

Wenn Sie die Einnahme von Braftovi vergessen haben

Wenn Sie eine Einnahme von Braftovi vergessen haben, holen Sie diese nach, sobald Sie sich daran erinnern. Falls der eigentliche Einnahmezeitpunkt jedoch mehr als 12 Stunden zurückliegt, lassen Sie diese Dosis aus und nehmen Sie die nächste Dosis zur gewohnten Zeit ein. Nehmen Sie anschließend Ihre Kapseln wieder zu den üblichen Zeiten ein.

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Braftovi abbrechen

Es ist wichtig, dass Sie Braftovi solange einnehmen, wie Ihr Arzt es Ihnen verschreibt. Beenden Sie die Einnahme dieses Arzneimittels nur, wenn Ihr Arzt Sie dazu auffordert.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Braftovi kann schwerwiegende Nebenwirkungen hervorrufen. Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn bei Ihnen irgendeine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen entweder erstmals auftritt oder sich verschlimmert (siehe auch Abschnitt 2):

Herzprobleme: Braftovi kann bei gleichzeitiger Einnahme mit Binimetinib die Herzfunktion beeinträchtigen (verminderte linksventrikuläre Auswurfraction); Anzeichen und Symptome sind u. a.:

- Schwindelgefühl, Müdigkeit oder Benommenheit
- Kurzatmigkeit
- Gefühl, dass das Herz pocht, rast oder unregelmäßig schlägt
- Schwellung der Beine

Augenprobleme: Braftovi kann bei gleichzeitiger Einnahme mit Binimetinib schwerwiegende Augenprobleme verursachen wie z. B. das Austreten von Flüssigkeit unter die Netzhaut im Auge, was zur Ablösung verschiedener Schichten im Auge führt (Ablösung des Pigmentepithels der Netzhaut).

Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt, wenn folgende Anzeichen von Augenproblemen auftreten:

- verschwommenes Sehen, Verlust der Sehkraft oder andere Sehstörungen (wie farbige Punkte in Ihrem Sichtfeld)
- Halo (Sehen von verschwommenen Umrissen um Gegenstände)
- Augenschmerzen, -schwellungen oder -rötungen

Blutungsprobleme: Braftovi kann schwerwiegende Blutungsprobleme hervorrufen. Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn bei Ihnen ungewöhnliche Anzeichen einer Blutung auftreten, u. a.:

- Kopfschmerzen, Schwindelgefühl oder Schwäche
- Husten von Blut oder Blutgerinnsel
- Blut im Erbrochenen oder Erbrochenes, das wie „Kaffeesatz“ aussieht
- roter oder schwarzer, teerartiger Stuhl
- Blut im Urin
- Magen-(Bauch-)schmerzen
- ungewöhnliche vaginale Blutungen

Muskelbeschwerden: Braftovi kann bei gleichzeitiger Einnahme mit Binimetinib eine Muskelschädigung (Rhabdomyolyse) verursachen, welche unter Umständen zu Nierenschädigung und tödlichem Verlauf führen kann; Anzeichen und Symptome sind u. a.:

- Muskelschmerzen, -krämpfe, -steifheit oder -zuckungen
- dunkler Urin

Andere Hautkrebsarten: Die Behandlung mit Braftovi kann zu anderen Arten von Hautkrebs führen, wie etwa ein Plattenepithelkarzinom der Haut. Normalerweise sind diese Hautveränderungen (siehe auch Abschnitt 2) auf ein kleines Gebiet begrenzt und können operativ entfernt werden und die Behandlung mit Braftovi (und Binimetinib) kann ohne Unterbrechung fortgeführt werden. Bei manchen Patienten entwickeln sich unter der Behandlung mit Braftovi auch neue Melanome. Diese

Melanome werden normalerweise operativ entfernt und die Behandlung mit Braftovi (und Binimetinib) kann ohne Unterbrechung fortgeführt werden.

Andere Nebenwirkungen

Neben den bereits erwähnten schwerwiegenden Nebenwirkungen können unter Braftovi auch andere Nebenwirkungen auftreten.

Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Einnahme von Braftovi und Binimetinib

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- verminderte Anzahl roter Blutzellen (Anämie)
- Nervenstörungen, die Schmerzen, Gefühlsverlust oder Kribbeln in Händen und Füßen hervorrufen können
- Kopfschmerzen
- Schwindelgefühl
- Blutungen an verschiedenen Stellen im Körper
- Bluthochdruck
- Probleme mit der Sehkraft (Sehstörungen)
- Magenschmerzen
- Durchfall
- Erbrechen
- Übelkeit
- Verstopfung
- Juckreiz
- trockene Haut
- Haarausfall oder Dünnerwerden der Haare (Alopezie)
- verschiedene Arten von Hautausschlag
- Verdickung der äußeren Hautschichten
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- Muskelschmerzen, -schwäche oder -krämpfe
- Rückenschmerzen
- Gliederschmerzen
- Fieber
- Anschwellen von Händen oder Füßen (peripheres Ödem), örtlich begrenzte Schwellung
- Müdigkeit
- abnormale Ergebnisse von Bluttests für die Leberfunktion
- abnormale Ergebnisse von Bluttests bezogen auf die Kreatinkinase, die auf eine Schädigung des Herzens und der Muskulatur hindeuten

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- bestimmte Arten von Hauttumoren wie Hautpapillom und Basalzellkarzinom
- allergische Reaktion, möglicherweise mit Gesichtsschwellung und Atemnot
- verändertes Geschmacksempfinden
- Augenentzündung (Uveitis)
- Blutgerinnsel
- Dickdarmentzündung (Kolitis)
- Gerötete, spröde oder rissige Haut
- Entzündung des Unterhautfettgewebes, die sich u. a. in druckempfindlichen Hautknötchen äußert
- Hautausschlag mit einem flachen, verfärbten Bereich oder akneähnlichen Erhebungen (akneiforme Dermatitis)
- Rötung, Hautabschälung oder Blasenbildung an Händen und Füßen (palmar-plantare Erythrodyssästhesie oder Hand-Fuß-Syndrom)
- Nierenversagen
- abnormale Nierenwerte (Kreatinin-Anstieg)
- abnormale Ergebnisse von Bluttests für die Leberfunktion (alkalische Phosphatase im Blut)
- abnormale Ergebnisse von Bluttests für die Funktion der Bauchspeicheldrüse (Amylase, Lipase)

- erhöhte Hautempfindlichkeit gegenüber Sonnenlicht

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Schwäche und Lähmung der Gesichtsmuskulatur
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis), die starke Bauchschmerzen verursacht

Bei alleiniger Anwendung von Braftovi im Rahmen von klinischen Studien

Wenn Sie die Behandlung mit Braftovi auf Grund der Entscheidung Ihres Arztes als Einzeltherapie weiterführen, während die Behandlung mit dem anderen Medikament (Binimetinib) vorübergehend unterbrochen wird, können bei Ihnen einige der in den obigen Listen aufgeführten Nebenwirkungen auftreten, wobei sich die Häufigkeit ändern (erhöhen oder verringern) kann.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Müdigkeit
- Übelkeit
- Erbrechen
- Verstopfung
- verschiedene Arten von Hautausschlag
- Rötung, Hautabschälung oder Blasenbildung an Händen und Füßen (palmar-plantare Erythrodyssästhesie oder Hand-Fuß-Syndrom)
- Verdickung der äußeren Hautschichten (Hyperkeratose)
- trockene Haut
- Juckreiz
- übermäßiger Haarausfall oder Dünnerwerden der Haare (Alopezie)
- Gerötete, spröde oder rissige Haut
- Dunkelfärbung der Haut
- Appetitlosigkeit
- Schlafstörungen (Schlaflosigkeit)
- Kopfschmerzen
- Nervenstörungen, die Schmerzen, Gefühlsverlust oder Kribbeln in Händen und Füßen hervorrufen können
- verändertes Geschmacksempfinden
- Gelenkschmerzen (Arthralgie)
- Muskelschmerzen, -krämpfe oder -schwäche
- Gliederschmerzen
- Rückenschmerzen
- Fieber
- bestimmte Arten von gutartigen Hauttumoren wie melanozytärer Nävus („Leberfleck“) und Hautpapillom
- abnormale Ergebnisse von Bluttests bezogen auf die Leber

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- allergische Reaktion, möglicherweise mit Gesichtsschwellung und Atemnot
- Schwäche und Lähmung der Gesichtsmuskulatur
- schneller Herzschlag
- Hautausschlag mit einem flachen, verfärbten Bereich oder akneähnlichen Erhebungen (akneiforme Dermatitis)
- sich abschälende oder schuppige Haut
- Gelenkentzündung (Arthritis)
- Nierenversagen
- abnormale Nierenwerte (Kreatinin-Anstieg)
- erhöhte Hautempfindlichkeit gegenüber Sonnenlicht
- abnormale Ergebnisse von Bluttests bezogen auf die Funktion der Bauchspeicheldrüse (Lipase)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- bestimmte Hautkrebsarten wie Basalzellkarzinom

- Augentzündung (Uveitis)
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) mit starken Bauchschmerzen
- abnormale Ergebnisse von Bluttests für die Funktion der Bauchspeicheldrüse (Amylase)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Braftovi aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Braftovi enthält

- Der Wirkstoff ist: Encorafenib.
Braftovi 50 mg: Jede Hartkapsel enthält 50 mg Encorafenib.
Braftovi 75 mg: Jede Hartkapsel enthält 75 mg Encorafenib.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
 - Kapselinhalt: Copovidon (E1208), Poloxamer 188, mikrokristalline Cellulose (E460i), Bernsteinsäure (E363), Crospovidon (E1202), hochdisperses Siliciumdioxid (E551), Magnesiumstearat (E470b)
 - Kapselhülle: Gelatine (E441), Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172)
 - Druckertinte: Schellack (E904), Eisen(II,III)-oxid (E172), Propylenglycol (E1520)

Wie Braftovi aussieht und Inhalt der Packung

Braftovi 50 mg Hartkapseln

Die Hartkapseln (Kapseln) haben ein orangefarbenes undurchsichtiges Oberteil, auf dem ein stilisiertes „A“ aufgedruckt ist, und ein hautfarbenes undurchsichtiges Unterteil mit dem Aufdruck „LGX 50mg“.

Braftovi 50 mg ist in Packungen mit 28 Kapseln (7 Blisterpackungen mit je 4 Kapseln) erhältlich.

Braftovi 75 mg Hartkapseln

Die Hartkapseln (Kapseln) haben ein hautfarbenes undurchsichtiges Oberteil, auf dem ein stilisiertes „A“ aufgedruckt ist, und ein weißes undurchsichtiges Unterteil mit dem Aufdruck „LGX 75mg“.

Braftovi 75 mg ist in Packungen mit 42 Kapseln (7 Blisterpackungen mit je 6 Kapseln) erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.