

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL: Braftovi 50 mg en 75 mg harde capsules / Mektovi 15 mg en 45 mg filmomhulde tabletten **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING:** Braftovi 50 mg harde capsules: Elke harde capsule bevat 50 mg encorafenib. Braftovi 75 mg harde capsules Elke harde capsule bevat 75 mg encorafenib / Mektovi 15 mg filmomhulde tabletten: Elke filmomhulde tablet bevat 15 mg binimetinib – Hulpstof met bekend effect : Elke filmomhulde tablet bevat 133,5 mg lactosemonhydraat. Mektovi 45 mg filmomhulde tabletten: Elke filmomhulde tablet bevat 45 mg binimetinib – Hulpstof met bekend effect : Elke filmomhulde tablet bevat 234,9 mg lactosemonhydraat. **FARMACEUTISCHE VORM:** Harde capsule (capsule). Braftovi 50 mg harde capsules: Oranje ondoorschijnende kap en een vleeskleurig ondoorschijnend lichaam, met een gestileerde “A” gedrukt op de kap en “LGX 50mg” gedrukt op het lichaam. De lengte van de capsule is ongeveer 22 mm. Braftovi 75 mg harde capsules: Vleeskleurige ondoorschijnende kap en een wit ondoorschijnend lichaam, met een gestileerde “A” gedrukt op de kap en “LGX 75mg” gedrukt op het lichaam. De lengte van de capsule is ongeveer 23 mm / Filmomhulde tablet (tablet) Mektovi 15 mg filmomhulde tabletten: Gele tot donkergele, biconvexe, ovale filmomhulde tabletten zonder breukstreep met een lengte van ongeveer 12 mm en een breedte van 5 mm, met het logo “A” ingeslagen aan de ene kant van de tablet en “15” aan de andere kant. Mektovi 45 mg filmomhulde tabletten: Wit tot gebroken wit, biconvexe, ovale filmomhulde tabletten zonder breukstreep met een lengte van ongeveer 15 mm en een breedte van 6 mm, met “45” ingeslagen aan één kant. **THERAPEUTISCHE INDICATIES:** Melanoom: encorafenib in combinatie met binimetinib is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbaar of gemetastaseerd melanoom met een BRAF V600-mutatie. Niet-kleincellig longcarcinoom (NSCLC): Encorafenib in combinatie met binimetinib is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd niet-kleincellig longcarcinoom met een BRAF V600E-mutatie. **DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING:** Behandeling met encorafenib in combinatie met binimetinib moet worden ingesteld en gecontroleerd onder de verantwoordelijkheid van een arts die ervaring heeft met het gebruik van geneesmiddelen tegen kanker. BRAF-mutatietesten: Alvorens encorafenib in combinatie met binimetinib in te nemen, moet bij patiënten de BRAF V600E-mutatie worden bevestigd met een medisch hulpmiddel met CE-markering voor in-vitrodiagnostiek (IVD) met het corresponderende beoogde doel. Indien het IVD-hulpmiddel met CE-markering niet beschikbaar is, moet een alternatieve gevalideerde test worden gebruikt. De werkzaamheid en veiligheid van binimetinib in combinatie met encorafenib zijn alleen vastgesteld bij patiënten met melanoomtumoren die BRAF V600E- en V600K-mutaties tot expressie brengen, of NSCLC dat een BRAF V600E-mutatie tot expressie brengt. Binimetinib in combinatie met encorafenib mag niet worden gebruikt bij patiënten met wild-type BRAF maligne melanomen of wild-type BRAF NSCLC. Dosering: De aanbevolen dosis encorafenib is 450 mg (zes capsules van 75 mg) eenmaal daags, wanneer genomen in combinatie met binimetinib / De aanbevolen dosering van binimetinib is 45 mg (drie tabletten van 15 mg of één tablet van 45 mg) tweemaal daags, ongeveer 12 uur uit elkaar, overeenkomend met een totale dagelijkse dosis van 90 mg. Dosisaanpassing : Het behandelen van bijwerkingen kan dosisverlaging, tijdelijke onderbreking of stopzetting van de behandeling met encorafenib vereisen. **Aanbevolen dosisaanpassingen voor encorafenib bij gebruik in combinatie met binimetinib voor de indicatie melanoom of NSCLC :** Startdosis : Zes 75 mg (450 mg) capsules eenmaal daags – 1^{ste} verlaging van de dosis: Vier 75 mg (300 mg) capsules eenmaal daags – 2^{de} verlaging van de dosis: Drie 75 mg (225 mg) capsules eenmaal daags – Verdere aanpassing : Voor melanoom indicatie: Er zijn beperkte gegevens betreffende verlaging van de dosis tot 100 mg eenmaal daags. Encorafenib moet permanent stopgezet worden als de patiënt 100 mg (twee 50 mg capsules) eenmaal daags niet kan verdragen. Voor NSCLC indicatie: Encorafenib moet permanent stopgezet worden als de patiënt 225 mg (drie capsules van 75 mg) eenmaal daags niet kan verdragen. Toediening van encorafenib aan een dosis van 450 mg eenmaal daags als monotherapie wordt niet aanbevolen. Voor patiënten die 45 mg binimetinib tweemaal daags krijgen, is de aanbevolen verlaagde dosis binimetinib 30 mg tweemaal daags. Een dosisverlaging tot minder dan 30 mg tweemaal daags wordt niet aanbevolen. De behandeling moet worden stopgezet als de patiënt tweemaal daags 30 mg oraal niet kan verdragen. Als de bijwerking die heeft geleid tot een dosisverlaging doeltreffend wordt behandeld, kan opnieuw verhogen van de dosis tot 45 mg tweemaal daags worden overwogen. Het opnieuw verhogen van de dosis tot 45 mg tweemaal daags wordt niet aanbevolen als de dosisverlaging het gevolg is van een linkerventrikeldisfunctie (LVD) of eender welke Graad 4 toxiciteit. Als behandelingsgerelateerde toxiciteiten optreden wanneer binimetinib wordt gebruikt in combinatie met

encorafenib, moeten beide behandelingen gelijktijdig worden verlaagd, onderbroken of stopgezet. Uitzonderingen waarbij dosisverlagingen alleen voor encorafenib noodzakelijk zijn (bijwerkingen die voornamelijk verband houden met encorafenib), omvatten: palmar-plantair erythrodysesthesiesyndroom (PPES), uveïtis inclusief iritis en iridocyclitis en QTc-verlenging. Als een van deze toxiciteiten optreedt, zie rubriek 4.2 van de volledige samenvatting van de productkenmerken (SKP) van encorafenib voor instructies voor dosisaanpassing van encorafenib. Als binimetinib tijdelijk wordt onderbroken, moet voor de tijd van de dosisonderbreking van binimetinib de dosering van encorafenib tot 300 mg eenmaal daags verlaagd worden omdat encorafenib als monotherapie niet goed wordt verdragen bij een dosis van 450 mg. Als binimetinib permanent wordt stopgezet, moet encorafenib stopgezet worden. Als encorafenib tijdelijk wordt onderbroken, moet binimetinib onderbroken worden. Als encorafenib permanent wordt stopgezet, moet binimetinib stopgezet worden. Als behandelingsgerelateerde toxiciteiten optreden, dan moeten encorafenib en binimetinib gelijktijdig worden verlaagd in dosis, onderbroken of stopgezet. Uitzonderingen waarbij dosisaanpassingen alleen voor binimetinib noodzakelijk zijn (bijwerkingen die primair verband houden met binimetinib), omvatten: retinale pigmentepitheellosting (Retinal Pigment Epithelial Detachment, RPED), retinale veneuze occlusie (RVO), interstitiële longziekte/pneumonitis, hartstoeornissen, verhoogde creatinefosfokinase (CK) en rhabdomyolyse, en veneuze trombo-embolie (VTE). Als een van deze toxiciteiten optreedt, zie rubriek 4.2 van de SKP van binimetinib voor instructies over dosisaanpassing voor binimetinib. Melanoom en colorectaal carcinoom: Voor nieuwe primaire cutane maligniteiten: Er zijn geen dosisaanpassingen vereist voor encorafenib. Voor nieuwe primaire niet-cutane RAS-mutatie-positieve maligniteiten: Er moet overwogen worden om encorafenib permanent stop te zetten.

Aanbevolen dosisaanpassingen voor encorafenib bij gebruik in combinatie met binimetinib of in combinatie met cetuximab voor geselecteerde bijwerkingen^a:

Huidreacties: Graad 2: Encorafenib/Binimetinib moet aangehouden worden. Als uitslag met behandeling binnen 2 weken verslechtert of niet verbetert, moet encorafenib/binimetinib onthouden worden tot verbetering tot Graad 0 of 1 en dan hervat worden met dezelfde dosis voor encorafenib en met dezelfde dosis voor binimetinib als dit het eerste optreden is, of hervat worden met een verlaagde dosis indien Graad 2 zich herhaald voordeed - Graad 3: Encorafenib/Binimetinib moet onthouden worden tot verbetering tot Graad 0 of 1 en hervat worden met dezelfde dosis als dit zich voor de eerste keer voordeed, of hervat worden met een lagere dosis als Graad 3 zich herhaald voordeed – Graad 4: Encorafenib/Binimetinib moet permanent stopgezet worden.

Palmar-plantair erythrodysesthesiesyndroom (PPES): Graad 2: Encorafenib moet aangehouden worden en ondersteunende maatregelen zoals topische therapie moeten ingesteld worden. Indien niet verbeterd binnen 2 weken ondanks ondersteunende therapie, moet encorafenib onthouden worden tot verbetering tot Graad 0 of 1 en moet de behandeling hervat worden op hetzelfde dosisniveau of met een lagere dosis – Graad 3: Encorafenib moet onthouden worden en ondersteunende maatregelen zoals topische therapie moeten ingesteld worden en de patiënt moet wekelijks herbeoordeeld worden. Encorafenib moet hervat worden op hetzelfde dosisniveau of op een verlaagd dosisniveau na verbetering tot Graad 0 of 1.

Uveïtis waaronder iritis en iridocyclitis: Graad 1-3: Als Graad 1 of 2 uveïtis niet reageert op specifieke (bijv. topische) oculaire therapie of bij uveïtis van Graad 3, moet encorafenib onthouden worden en moet binnen 2 weken een herhaalde oogheelkundige controle uitgevoerd worden. Als uveïtis Graad 1 is en deze verbetert tot Graad 0, dan moet de behandeling hervat worden aan dezelfde dosis. Als uveïtis Graad 2 of Graad 3 is en deze verbetert tot Graad 0 of 1, dan moet de behandeling hervat worden aan verlaagde dosis. Indien niet verbeterd binnen 6 weken, moet oogheelkundige controle herhaald worden en moet encorafenib permanent stopgezet worden – Graad 4: Encorafenib moet permanent stopgezet worden en opvolging met oogheelkundig toezicht moet uitgevoerd worden.

QTc-verlenging: QTcF > 500 ms en een verandering met ≤ 60 ms van de waarde van vóór de behandeling: Encorafenib moet onthouden worden (zie informatie over controle in rubriek 4.4 van de volledige SKP). Encorafenib moet hervat worden met een lagere dosis als QTcF ≤ 500 ms. Encorafenib moet worden stopgezet als er meer dan één recidief is - QTcF > 500 ms en verhoogd met > 60 ms ten opzichte van de waarde van vóór de behandeling: Encorafenib moet permanent stopgezet worden (zie informatie over controle in rubriek 4.4 van de volledige SKP).

Afwijkende leverlaboratoriumwaarden: Graad 2 (aspartaataminotransferase [ASAT] of alanineaminotransferase (ALAT) >3x - ≤5x bovengrens van normaal (Upper Limit Of Normal, ULN)): Encorafenib/Binimetinib dient aangehouden te worden. Indien niet verbeterd binnen 4 weken, moet encorafenib onthouden worden tot verbetering tot Graad 0 of 1 of tot de niveaus van voor de

behandeling/basislijnniveaus en moet dan hervat worden aan dezelfde dosis/ Indien niet verbeterd binnen 2 weken, moet binimetinib onthouden worden tot verbeterd tot Graad 0 of 1 of tot de basislijnniveaus, en dan hervat worden aan dezelfde dosis. - Eerste optreden van Graad 3 (ASAT of ALAT >5x ULN en bloedbilirubine >2x ULN): Encorafenib/Binimetinib moet voor maximaal 4 weken onthouden worden. Indien verbeterd tot Graad 0 of 1 of tot de basislijnniveaus, moet het hervat worden aan een lagere dosis. Indien niet verbeterd, moet encorafenib/binimetinib permanent stopgezet worden - Eerste optreden van Graad 4 (ASAT of ALAT >20 ULN): Encorafenib/Binimetinib moet voor maximaal 4 weken onthouden worden. Indien verbeterd tot Graad 0 of 1 of tot de basislijnniveaus, dan moet het hervat worden op een verlaagd dosisniveau. Indien niet verbeterd, moet encorafenib/binimetinib permanent stopgezet worden. Of encorafenib/binimetinib moet permanent stopgezet worden - Herhaalde Graad 3 (ASAT of ALAT > 5x ULN en bloedbilirubine > 2x ULN): Het moet overwogen worden om encorafenib/binimetinib permanent stop te zetten - Herhaalde Graad 4 (ASAT of ALAT >20 ULN): Encorafenib/Binimetinib moet permanent stopgezet worden. *Oculaire voorvallen:* Symptomatische retinale pigmentepitheelaflosing (RPED) (Graad 2 of 3) : Binimetinib moet maximaal 2 weken onthouden worden en oogheelkundig toezicht moet herhaald worden inclusief de beoordeling van de gezichtsscherpte. Indien verbeterd tot Graad 0 of 1, moet binimetinib hervat worden aan dezelfde dosis. Indien verbeterd tot Graad 2, moet binimetinib hervat worden aan een verlaagde dosis. Indien niet verbeterd tot Graad 2, moet binimetinib permanent stopgezet worden - Symptomatische RPED (Graad 4) geassocieerd met verminderde gezichtsscherpte (Graad 4): Binimetinib moet permanent stopgezet worden.- Retinale veneuze occlusie (RVO): Binimetinib moet permanent stopgezet worden. *Cardiale voorvallen:* Graad 2 afname van linkerventriekel-ejectiefractie (LVEF) of asymptomatische, absolute afname in LVEF van meer dan 10% ten opzichte van de basislijn die lager is dan de ondergrens van normaal (*Lower Limit of Normal*, LLN): LVEF moet elke 2 weken geëvalueerd worden Indien asymptomatisch: Binimetinib moet maximaal 4 weken onthouden worden. Binimetinib moet hervat worden aan een lagere dosis indien al het volgende binnen 4 weken het geval is: LVEF is op of boven de LLN en de absolute afname ten opzichte van de basislijn is 10% of minder. Als de LVEF niet binnen 4 weken is hersteld, moet binimetinib permanent gestopt worden - Graad 3 of 4 afnamen van LVEF, of symptomatische linkerventrikeldisfunctie (LVD): Binimetinib moet permanent gestopt worden. LVEF moet elke 2 weken geëvalueerd worden tot herstel. *Rabdomyolyse/verhoogd creatinefosfokinase (CK):* Graad 3 (CK > 5 - 10x bovengrens van normaal (*Upper Limit of Normal*, ULN)) asymptomatisch: De binimetinib-dosis moet aangehouden worden en er moet zorg gedragen worden dat de patiënt voldoende gehydrateerd is. - Graad 4 (CK > 10x ULN) asymptomatisch: Binimetinib moet onthouden worden tot verbetering tot Graad 0 of 1. Er moet zorg gedragen worden dat de patiënt voldoende hydrateert. - Graad 3 of Graad 4 (CK > 5x ULN) met spiersymptomen of nierfunctiestoornis: Binimetinib moet onthouden worden tot verbetering tot Graad 0 of 1. Indien opgelost binnen de 4 weken, moet binimetinib hervat worden aan een lagere dosis, of Binimetinib moet permanent stopgezet worden *Veneuze trombo-embolie (VTE):* Ongecompliceerde diepe veneuze trombose (DVT) of longembolie (*Pulmonary Embolism*, PE) ≤ Graad 3: Binimetinib moet onthouden worden. Indien verbeterd tot Graad 0 of 1, moet binimetinib hervat worden aan een verlaagde dosis, of indien niet verbeterd, moet binimetinib permanent stopgezet worden. - PE van Graad 4: Binimetinib moet permanent stopgezet worden. *Interstitiële longziekte (Interstitial Lung Disease, ILD)/pneumonitis:* Graad 2: Binimetinib moet maximaal 4 weken onthouden worden. Indien verbeterd tot Graad 0 of 1, moet binimetinib hervat worden aan een verlaagde dosis, of indien niet hersteld binnen 4 weken, moet binimetinib permanent stopgezet worden. - Graad 3 of Graad 4: Binimetinib moet permanent stopgezet worden.^a Algemene terminologiecriteria voor bijwerkingen van het Nationaal Kankerinstituut (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE) versie 4.03. **Aanbevolen dosisaanpassingen voor encorafenib bij gebruik in combinatie met binimetinib of in combinatie met cetuximab voor andere bijwerkingen:** Herhaalde of onverdraagbare bijwerkingen van Graad 2 / Eerste optreden van eender welke bijwerkingen van Graad 3 : Encorafenib/Binimetinib moet voor maximaal 4 weken onthouden worden. Indien verbeterd tot Graad 0 of 1 of tot de basislijnniveaus, moet het hervat worden aan een lagere dosis. Indien niet verbeterd, moet encorafenib/binimetinib permanent stopgezet worden - Eerste optreden van eender welke bijwerking van Graad 4: Encorafenib/Binimetinib moet voor maximaal 4 weken onthouden worden. Indien verbeterd tot Graad 0 of 1 of tot de basislijnniveaus, moet het hervat worden op een verlaagd dosisniveau. Indien niet verbeterd, moet encorafenib/binimetinib permanent stopgezet worden.

Of encorafenib/binimetinib moet permanent stopgezet worden - Herhaalde bijwerkingen van Graad 3: Permanente stopzetting van encorafenib/binimetinib moet overwogen worden - Herhaalde bijwerkingen van Graad 4: Encorafenib/Binimetinib moet permanent stopgezet worden. *Duur van de behandeling* De behandeling moet worden voortgezet totdat de patiënt geen voordeel meer heeft of een onaanvaardbare toxiciteit optreedt. *Gemiste doses* Als een dosis encorafenib wordt gemist, mag de patiënt de overgeslagen dosis alleen innemen als het nog meer dan 12 uur duurt tot de volgende geplande dosis. Als een dosis binimetinib wordt gemist, mag deze niet alsnog worden ingenomen als de volgende dosis over minder dan 6 uur moet worden ingenomen. *Braken* In geval van braken na toediening van encorafenib/binimetinib mag de patiënt geen extra dosis nemen en moet de volgende geplande dosis worden ingenomen. *Speciale populaties: Oudere patiënten:* Er is geen dosisaanpassing vereist voor patiënten van 65 jaar en ouder (zie rubriek 5.2 van de volledige SKP). *Leverfunctiestoornis:* Patiënten met lichte tot ernstige leverinsufficiëntie kunnen verhoogde blootstelling aan encorafenib hebben (zie rubriek 5.2 van de volledige SKP). De toediening van encorafenib dient voorzichtig te gebeuren aan een dosering van 300 mg eenmaal daags bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse A). Er kunnen geen doseringsaanbevelingen gedaan worden bij patiënten met matige (Child-Pugh klasse B) of ernstige (Child-Pugh klasse C) leverinsufficiëntie. Voor binimetinib, er wordt geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh A). Aangezien encorafenib niet wordt aanbevolen bij patiënten met matige (Child-Pugh B) of ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C), wordt de toediening van binimetinib niet aanbevolen bij deze patiënten. *Nierfunctiestoornis:* Er is geen dosisaanpassing vereist voor patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie op basis van een farmacokinetische (PK) populatieanalyse. Er zijn geen klinische gegevens met encorafenib bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Daarom kan de mogelijke noodzaak voor dosisaanpassing niet worden vastgesteld. Encorafenib moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2 van de volledige SKP). Voor Binimetinib, er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen voor patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2 van de volledige SKP). *Pediatrische patiënten* De veiligheid en werkzaamheid van encorafenib/binimetinib bij kinderen en adolescenten zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. *Wijze van toediening:* Braftovi/Mektovi is voor oraal gebruik. De capsules/tabletten moeten heel worden doorgeslikt met water. Ze kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. Gelijktijdige toediening van encorafenib met grapefruitsap moet worden vermeden (zie rubriek 4.4 en 4.5 van de volledige SKP). **CONTRA-INDICATIES:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen. **BIJWERKINGEN: Samenvatting van het veiligheidsprofiel** De veiligheid van encorafenib (450 mg oraal eenmaal daags) in combinatie met binimetinib (45 mg oraal tweemaal daags) is geëvalueerd in de geïntegreerde veiligheidspopulatie (ISP) van 372 patiënten, waaronder patiënten met BRAF V600-gemuteerd, niet-reseceerbaar of gemetastaseerd melanoom, en BRAF V600E-gemuteerd gevorderd NSCLC (hierna de Combo 450-ISP genoemd). In Combo 450-ISP ontvingen 274 patiënten de combinatie voor de behandeling van BRAF V600-gemuteerd, niet-reseceerbaar of gemetastaseerd melanoom (in twee fase II-studies (CMEK162X2110 en CLGX818X2109) en één fase III-studie (CMEK162B2301, Deel 1), en 98 patiënten ontvingen de combinatie voor de behandeling van BRAF V600E-gemuteerd gevorderd NSCLC (in één fase II-studie (ARRAY-818-202)) (zie rubriek 5.1 van de volledige SKP). De meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 25\%$) die optraden bij patiënten die werden behandeld met samen met binimetinib toegediend encorafenib: vermoeidheid, misselijkheid, diarree, braken, buikpijn, myopathie/spieraandoeningen en artralgie. De veiligheid van encorafenib (300 mg oraal eenmaal daags) in combinatie met binimetinib (45 mg oraal tweemaal daags) werd geëvalueerd bij 257 patiënten met BRAF V600-gemuteerd niet-reseceerbaar of gemetastaseerd melanoom (hierna de Combo 300-populatie genoemd) op basis van de fase III-studie (CMEK162B2301, Deel 2). De meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 25\%$) die voorkwamen bij patiënten die werden behandeld met 300 mg encorafenib, toegediend met binimetinib, waren vermoeidheid, misselijkheid en diarree. Het veiligheidsprofiel van encorafenib als monotherapie (300 mg oraal eenmaal daags) is gebaseerd op gegevens van 217 patiënten met niet-reseceerbaar of gemetastaseerd BRAF V600-gemuteerd melanoom (hierna de samengevoegde encorafenib 300-populatie genoemd). De meest voorkomende bijwerkingen van het geneesmiddel (*Adverse Drug Reactions*, ADR's) ($\geq 25\%$) die met encorafenib 300 werden gemeld, waren hyperkeratose, alopecie, PPES, vermoeidheid, huiduitslag, artralgie, droge huid, misselijkheid, spierpijn, hoofdpijn, braken en jeuk. Lijst met bijwerkingen: De bijwerkingen zijn hieronder opgesomd volgens de MedDRA systeem/orgaanklasse en de volgende frequentieconventie:

zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Bijwerkingen: *Encorafenib 450 mg in combinatie met binimetinib (n = 372): Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd:* Vaak: cuSCC^a, Papilloma van de huid*, Soms: Basaalcelcarcinoom*; **Bloed- en lymfestelselaandoeningen:** Zeer vaak: Anemie **Immuunsysteemaandoeningen:** Vaak: Overgevoeligheid^b **Voedings- en stofwisselingsstoornissen:** Niet bekend: Tumorlyssyndroom. **Zenuwstelselaandoeningen:** Zeer vaak: Perifere neuropathie*; Duizeligheid*; Hoofdpijn* - Vaak: Dysgeusie* - Soms: Gezichtsparese^c **Oogaandoeningen:** Zeer vaak: Verminderd gezichtsvermogen*; RPED* - Vaak: Uveïtis* **Hartaandoeningen:** Vaak: LVD^b **Bloedvataandoeningen:** Zeer vaak: Bloedingⁱ; Hoge bloeddruk* - Vaak: VTE^j **Maagdarmstelselaandoeningen:** Zeer vaak: Misselijkheid; Braken*; Constipatie; Buikpijn*; Diarree* - Vaak: Colitis^k - Soms: Pancreatitis* **Huid- en onderhuidaandoeningen:** Zeer vaak: Hyperkeratose*; Uitslag*; Droge huid*; Jeuk*; Alopecie* - Vaak: Acneïforme dermatitis*; PPES; Erytheem*; Panniculitis*; Lichtgevoeligheid* **Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen:** Zeer vaak: Artralgie*; Myopathie/Spiersaandoening^l; Pijn in ledematen; Rugpijn* - Soms: Rabdomyolyse **Nier- en urinewegaandoeningen:** Vaak: Nierfalen* **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:** Zeer vaak: Vermoeidheid*; Pyrexie*; Perifeer oedeem^m **Onderzoeken:** Zeer vaak: Verhoogde bloedcreatinefosfokinase; Verhoogde gamma-glutamyltransferase (GGT)*; Verhoogde transaminase* - Vaak: Verhoogde alkalinefosfatase in het bloed; Verhoogde bloedcreatinine*; Verhoogde amylase; Verhoogde lipase *samen-gestelde termen die meer dan één voorkeursterm bevatten; ^aomvat keratoacanthoom, plaveiselcelcarcinoom, en plaveiselcelcarcinoom van de huid; ^b omvat, maar niet beperkt tot, angio-oedeem, geneesmiddelovergevoeligheid, overgevoeligheid, overgevoeligheidsvasculitis en urticaria; ^comvat gezichtszenewaandoening, gezichtsverlamming, gezichtsparese, Bellse parese; ^domvat linkerventrikeldisfunctie, verminderde ejectiefractie, hartfalen en abnormale ejectiefractie; ^eomvat bloeding op verschillende plaatsen, waaronder hersenbloeding, intracraniele bloeding, vaginale bloeding, hevige menstruele bloeding, intermenstruele bloeding, hematochezia, hemoptoë, hemothorax, gastro-intestinale bloeding en hematurie; ^fomvat, maar niet beperkt tot, longembolie, diepe veneuze trombose, embolie, tromboflebitis, oppervlakkige tromboflebitis, trombose, flebitis, vena cava superior syndroom, veneuze mesenteriale trombose en vena cava trombose; ^gomvat colitis, colitis ulcerosa, enterocolitis en proctitis; ^homvat myalgie, spierzwakte, spierspasmen, spierletsel, myopathie, myositis; ^momvat, maar niet beperkt tot, vochtretentie, perifeer oedeem, gelokaliseerd oedeem, gegeneraliseerd oedeem en zwelling . Wanneer encorafenib werd gebruikt aan een dosis van 300 mg eenmaal daags in combinatie met binimetinib 45 mg tweemaal daags (Combo 300) in studie CMEK162B2301-Deel 2, was de frequentie categorie lager in vergelijking met de samengevoegde Combo 450-populatie voor de volgende bijwerkingen: anemie, perifere neuropathie, bloeding, hypertensie, pruritus (vaak); en colitis, verhoogde amylase en verhoogde lipase (soms). *Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen Cutane maligniteiten:* *Cutaan plaveiselcelcarcinoom:* In de Combo 450-ISP werd cuSCC inclusief keratoacanthomen waargenomen bij 3,0% (11/372) van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang van het eerste voorval van cuSCC (alle graden) was 6,5 maanden (bereik 1,0 tot 22,8 maanden). In de samengevoegde encorafenib 300-populatie werd cuSCC gemeld bij 7,4% (16/217) van de patiënten. Voor patiënten in de fase III-studie (CMEK162B2301) die cuSCC ontwikkelden, was de mediane tijd tot aanvang van het eerste voorval van cuSCC (alle graden) 2,3 maanden (bereik 0,3 tot 12,0 maanden). *Nieuw primair melanoom:* In de samengevoegde encorafenib 300-populatie traden nieuwe primaire melanoomvoorvallen op bij 4,1% van de patiënten (9/217) die werden gerapporteerd als Graad 1 bij 1,4% (3/217) van de patiënten, Graad 2 bij 2,1% (4/217) van de patiënten, Graad 3 bij 0,5% (1/217) van de patiënten en Graad 4 bij 0,5% (1/217) van de patiënten. *Oculaire voorvallen:* In de Combo 450-ISP werd uveïtis gemeld bij 3,5% (13/372) van de patiënten en deze was van Graad 1 bij 0,5% (2/372) van de patiënten, van Graad 2 bij 2,7% (10/372) van de patiënten en van Graad 3 bij 0,3% (1/372) van de patiënten. Gezichtsstoornissen, inclusief wazig zicht en verminderde gezichtsscherpte, traden op bij 23,1% (83/372) van de patiënten. Uveïtis en gezichtsstoornissen waren over het algemeen omkeerbaar. RPED kwam voor bij 22,3% (83/372) van de patiënten, de meeste van hen hadden Graad 1-2 en 1,6% (6/372) had Graad 3 voorvallen. De meeste voorvallen werden gemeld als retinopathie, netvliesloslating, subretinaal vocht, macula-oedeem en centrale sereuze chorioretinopathie en leidden tot dosisonderbrekingen of dosisaanpassingen bij 3,8% (14/372) van de patiënten. De mediane tijd tot

aanvang van het eerste voorval van RPED (alle graden) was 1,4 maanden (bereik 0,00 tot 17,5 maanden). In studie CMEK162B2301-Deel 2, in de Combo 300-arm, werd RPED waargenomen bij 12,5% (32/257) van de patiënten met 0,4% (1/257) Graad 4 voorvallen. *Linkerventrikeldisfunctie*: LVD werd gemeld wanneer encorafenib werd gebruikt in combinatie met binimetinib bij melanoompatiënten. In de Combo 450-ISP werd LVD gemeld bij 9,4% (35/372) van de patiënten. Voorvallen van Graad 3 traden op bij 1,3% (5/372) van de patiënten. LVD leidde tot stopzetting van de behandeling bij 0,8% (3/372) van de patiënten en leidde tot dosisonderbrekingen of dosisverlagingen bij 6,2% (23/372) van de patiënten. De mediane tijd tot het eerste optreden van LVD (elke graad) was 5,2 maanden (bereik 0,00 tot 25,7 maanden) bij patiënten die een LVEF onder de 50% ontwikkelden. De gemiddelde LVEF-waarde daalde met 5,3% in de Combo 450-ISP van een gemiddelde van 63,3% bij basislijn tot 58,0%. LVD was over het algemeen omkeerbaar na dosisverlaging of dosisonderbreking. *Bloeding*: Bloedingsvoorvallen werden waargenomen bij 16,7% (32/372) van de patiënten in de Combo 450-ISP. De meeste van deze voorvallen waren van Graad 1 of 2: 13,2 (49/372) en 3,5% (13/372) $\geq$ Graad 3. Slechts weinig patiënten vereisten onderbrekingen van de dosis of dosisverlagingen (2,4% of 9/372). Bloedingsvoorvallen hebben geleid tot stopzetting van de behandeling bij 0,8% (3/372) van de patiënten. De meest voorkomende bloedingsvoorvallen waren hematurie bij 2,7% (10/372) van de patiënten, rectale bloeding bij 2,2% (8/372) van de patiënten en hematochezia bij 2,7% (10/372) van de patiënten. Een fatale maagzweerbloeding, met meervoudig orgaanfalen als gelijktijdige doodsoorzaak, trad op bij één patiënt. Hersenbloeding werd gemeld bij 1,3% (5/372) van de patiënten met fatale afloop bij 4 patiënten. Alle voorvallen vonden plaats in de situatie van nieuwe of progressieve hersenmetastasen. In studie CMEK162B2301-Deel 2, in de Combo 300-arm, werden bloedingsvoorvallen waargenomen bij 6,6% (17/257) van de patiënten, welke van Graad 3-4 waren bij 1,6% (4/257) van de patiënten. *Hoge bloeddruk* : Hoge bloeddruk werd gemeld wanneer encorafenib werd gebruikt in combinatie met binimetinib bij melanoompatiënten. Een nieuw begin van verhoogde bloeddruk of verergering van reeds bestaande hoge bloeddruk werd gemeld bij 11,0% (41/372) van de patiënten die werden behandeld met de Combo 450-ISP. Voorvallen van hoge bloeddruk werden gerapporteerd als Graad 3 bij 5,1% (19/372) van de patiënten, inclusief een hypertensieve crisis (0,43% (1/372)). Hoge bloeddruk leidde tot onderbreking of aanpassing van de dosis bij 2,2% (8/372) van de patiënten. Hypertensieve bijwerkingen vereisten een aanvullende behandeling bij 7,5% (28/372) van de patiënten. *Veneuze trombo-embolie*: VTE werd gemeld wanneer encorafenib werd gebruikt in combinatie met binimetinib bij melanoompatiënten. Bij patiënten die met Combo 450-ISP werden behandeld, trad VTE op bij 4,8% (18/372) van de patiënten waaronder 1,9% (7/372) van die patiënten die longembolie ontwikkelden. In de samengevoegde Combo 450-ISP werd VTE gemeld als Graad 1 of 2 bij 4,0% (15/372) van de patiënten en Graad 3 of 4 bij 0,8% (3/372) van de patiënten. VTE leidde tot dosisonderbrekingen of dosisaanpassingen bij 1,1% (4/372) van de patiënten en tot aanvullende therapie bij 4,6% (17/372) van de patiënten. *Pancreatitis*: In de samengevoegde Combo 450-ISP werd verhoging van pancreasenzymen, meestal asymptomatisch, gemeld. Verhogingen van amylase en lipase werden gemeld bij respectievelijk 4,0% (15/372) en 7,8% (29/372) van de patiënten. Pancreatitis werd gemeld bij 0,8% (3/372) van de patiënten. Beide patiënten hadden voorvallen van Graad 3. Pancreatitis leidde tot onderbreking of aanpassing van de dosis bij 0,3% (1/372) van de patiënten. *Dermatologische reacties*: *Uitslag*: In de samengevoegde Combo 450-ISP trad uitslag op bij 20,4% (76/372) van de patiënten. De meeste voorvallen waren licht, met bijwerkingen van Graad 3 of 4 gemeld bij 1,1% (4/372) van de patiënten. Uitslag leidde tot stopzetting van de behandeling bij 0,8% (3/372) van de patiënten en tot onderbreking of aanpassing van de dosis bij 2,4% (9/372) van de patiënten. In de samengevoegde encorafenib 300-populatie werd uitslag gemeld bij 43,3% (94/217) van de patiënten. De meeste voorvallen waren licht, met bijwerkingen van Graad 3 of 4 gemeld bij 4,6% (10/217) van de patiënten. Uitslag leidde tot stopzetting van de behandeling bij 0,5% (1/217) van de patiënten en tot onderbreking of aanpassing van de dosis bij 7,4% (16/217) van de patiënten. *Palmair-plantair erythrodysesthesiesyndroom (PPES)*: PPES werd gemeld bij 5,1% (19/372) van de patiënten in de samengevoegde Combo 450-ISP. Alle PPES-bijwerkingen waren ofwel van Graad 1 (2,7%) of van Graad 2 (2,4%). Onderbreking of aanpassing van de dosis deed zich voor bij 1,1% (4/372) van de patiënten. In de Combo 300-arm in Deel 2 van de pivotale studie, werd PPES waargenomen bij 3,9% (10/257) van de patiënten, waarbij Graad 3 gemeld werd bij 0,4% (1/257) van de patiënten. In de samengevoegde encorafenib 300-populatie werd PPES gemeld bij 51,6% (112/217) van de patiënten. De meeste voorvallen waren licht-matig: Graad 1 bij 12,4% (27/217) van de patiënten; Graad 2 bij

26,7% (58/217) van de patiënten en Graad 3 bij 12,4% (27/217) van de patiënten. PPES leidde tot stopzetting van de behandeling bij 4,1% (9/217) van de patiënten en tot onderbreking of aanpassing van de dosis bij 23,0% (50/217) van de patiënten. *Acneïforme dermatitis*: Acneïforme dermatitis werd gemeld wanneer encorafenib werd gebruikt in combinatie met binimetinib. Bij patiënten die werden behandeld met Combo 450-ISP, trad acneïforme dermatitis op bij 4,0% (15/372) van de patiënten. Acneïforme dermatitis werd gerapporteerd als Graad 1 of 2 bij 3,8% (14/372) van de patiënten en Graad 3 in 0,3% (1/372) van de patiënten. Geen enkel voorval leidde tot stopzetting van de behandeling. Dosisaanpassing werd gemeld bij 0,5% (2/372) van de patiënten. *Lichtgevoeligheid*: In de Combo 450-ISP werd lichtgevoeligheid waargenomen bij 4,3% (16/372) van de patiënten. De meeste voorvallen waren van Graad 1-2, met Graad 3 gemeld bij 0,3% (1/2372) van de patiënten en geen enkel voorval leidde tot stopzetting van de behandeling. Dosisonderbreking of dosisaanpassing werd gemeld bij 0,3% (1/372) van de patiënten. In de samengevoegde encorafenib 300-populatie werd lichtgevoeligheid waargenomen bij 4,1% (9/217) van de patiënten. Alle voorvallen waren van Graad 1-2. Geen enkel voorval vereiste stopzetting, dosisaanpassing of onderbreking. *Gezichtsparese*: In de Combo 450-ISP kwam gezichtsparese voor bij 0,8% (3/372) van de patiënten, met Graad 3 bij 0,3% (1/372) van de patiënten. De voorvallen waren omkeerbaar en geen enkel voorval leidde tot stopzetting van de behandeling. Dosisonderbreking of dosisaanpassing werd gemeld bij 0,3% (1/372) van de patiënten. In de samengevoegde encorafenib 300-populatie werd gezichtsparese waargenomen bij 7,4% (16/217) van de patiënten. De meeste voorvallen waren licht-matig: Graad 1 bij 2,3% (5/217); Graad 2 bij 3,7% (8/217) en Graad 3 bij 1,4% (3/217) van de patiënten. De mediane tijd tot aanvang van het eerste voorval van gezichtsparese was 0,3 maanden (bereik 0,1 tot 12,1 maanden). Gezichtsparese was in het algemeen omkeerbaar en leidde tot stopzetting van de behandeling bij 0,9% (2/217). Dosisonderbreking of dosisaanpassing werd gemeld bij 3,7% (8/217) en symptomatische behandeling, onder andere met corticosteroïden, werd gemeld bij 5,1% (11/217) van de patiënten. *Verhoogde CK en rabdomyolyse*: Verhoogde CK en rabdomyolyse traden op wanneer encorafenib werd gebruikt in combinatie met binimetinib bij melanoompatiënten. In de Combo 450-ISP, werd meestal lichte, asymptomatische stijging in bloed-CK gemeld bij 23,9% (89/372) van de patiënten. De incidentie van bijwerkingen van Graad 3 of 4 was 5,1% (19/372). De mediane tijd tot aanvang van het eerste voorval was 2,8 maanden (bereik 0,5 tot 26 maanden). Rabdomyolyse werd gemeld bij 0,3% (1/372) van de patiënten behandeld met encorafenib in combinatie met binimetinib. Bij deze patiënt werd rabdomyolyse waargenomen met gelijktijdige symptomatische stijging in CK van Graad 4. *Nierfunctiestoornissen*: In de Combo 450-ISP werd lichte, asymptomatische stijging van bloedcreatinine, voornamelijk van Graad 1, waargenomen bij 9,4% (35/372) van de patiënten die werden behandeld met de Combo 450 mg. De incidentie van een stijging van Graad 3 of 4 was 0,8% (3/372). Nierfalen, waaronder acuut nierletsel en nierinsufficiëntie, werd gemeld bij 3,5% (13/372) van de patiënten behandeld met encorafenib en binimetinib, met Graad 3 of 4 bij 1,9% (7/372) van de patiënten. Nierfalen was over het algemeen omkeerbaar met onderbreking van de dosis, rehydratie en andere algemene ondersteunende maatregelen. *Afwijkende leverlaboratoriumwaarden*: De incidenties van afwijkingen in de leverlaboratoriumwaarden die zijn gemeld in de Combo 450-ISP worden hieronder aangegeven: Verhoogde transaminasen: 16,4% (61/372) totaal - 6,5% (24/372) Graad 3/Verhoogde GGT: 11,3% (42/372) totaal - 6,7% (25/372) Graad 3. In studie CMEK162B2301-Deel 2, in de Combo 300-arm, was de incidentie van afwijkingen in de leverlaboratoriumwaarden: Verhoogde transaminasen: 13,2% (34/257) totaal - Graad 3-4: 5,4% (14/257) / Verhoogde GGT: 14,0% (36/257) totaal - Graad 3-4: 4,7% (12/257). *Maagdarmstelselaandoeningen*: In de Combo 450-ISP werd diarree waargenomen bij 41,7% (155/372) van de patiënten, en die was van Graad 3-4 bij 3,8% (14/372) van de patiënten. Diarree leidde tot stopzetting van de behandeling bij 0,8% van de patiënten en tot onderbreking of aanpassing van de dosis bij 48,1% van de patiënten. Constipatie trad op bij 24,7% (92/372) van de patiënten en was van Graad 1 of 2. Buikpijn werd gemeld bij 28,5% (106/372) van de patiënten en was van Graad 3 bij 2,2% (8/372) van de patiënten. Misselijkheid kwam voor bij 46,0% (171/372) met Graad 3 waargenomen bij 3,0% (11/372) van de patiënten. Braken trad op bij 31,2% (116/372) van de patiënten, met Graad 3 gemeld bij 1,9% (7/372) van de patiënten. In studie CMEK162B2301-Deel 2, in de Combo 300-arm, werd misselijkheid waargenomen bij 27,2% (70/257) van de patiënten en deze was van Graad 3 bij 1,6% (4/257) van de patiënten. Braken trad op bij 15,2% (39/257) van de patiënten met Graad 3 gemeld bij 0,4% (1/257) van de patiënten. Diarree trad op bij 28,4% (73/257) van de patiënten met Graad 3 gemeld bij 1,6% (4/257) van de patiënten. Gastro-

intestinale stoornissen werden doorgaans behandeld met standaardtherapie. **Anemie:** In de Combo 450-ISP werd anemie gemeld bij 23,1% (86/372) van de patiënten. 7,0% (26/372) van de patiënten hadden een Graad 3 of 4. Geen van de patiënten stopte met de behandeling vanwege anemie, 3,2% (12/372) vereiste onderbreking of aanpassing van de dosis. In studie CMEK162B2301-Deel 2, in de Combo 300-arm, werd anemie waargenomen bij 9,7% (25/257) van de patiënten, met Graad 3-4 gemeld bij 2,7% (7/257) van de patiënten. **Hoofdpijn :** In de Combo 450-ISP trad hoofdpijn op bij 18,8% (70/372) van de patiënten, waaronder Graad 3 bij 1,1% (4/372) van de patiënten. In studie CMEK162B2301-Deel 2, werd in de Combo 300-arm hoofdpijn gemeld bij 12,1% (31/257) van de patiënten, met Graad 3 bij 0,4% (1/257) van de patiënten. **Vermoeidheid:** In de Combo 450-ISP trad vermoeidheid op bij 48,1% (179/372) van de patiënten, waaronder Graad 3 of 4 bij 4,3% (16/372) van de patiënten. In studie CMEK162B2301-Deel 2, in de Combo 300-arm, werd vermoeidheid waargenomen bij 33,5% (86/257) van de patiënten met 1,6% (4/257) Graad 3-4 voorvallen. **Speciale populaties: Oudere patiënten:** Van de patiënten die werden behandeld met Combo 450-ISP (n = 372), waren 230 patiënten (61,8%) < 65 jaar oud, 107 patiënten (28,8%) waren 65-74 jaar oud en 35 patiënten (9,4%) waren > 75 jaar oud. Er werden geen algemene verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen oudere patiënten (≥ 65) en jongere patiënten, behalve diarree en pruritus die vaker werden gemeld bij oudere patiënten. In de leeftijdssubgroep van patiënten ≥ 75 jaar werden Graad ≥3 bijwerkingen (62,9% vs. 47,5%), bijwerkingen (alle graden) die een dosiswijziging van een onderzoek geneesmiddel vereisten (60,0% vs. 48,1%) of die leidden tot stopzetting van de behandeling (25,7% vs. 7,4%) vaker gemeld dan bij patiënten < 75 jaar. De meest gemelde bijwerkingen met een hogere incidentie bij patiënten ≥ 75 jaar in vergelijking met patiënten < 75 jaar waren vermoeidheid, misselijkheid, diarree, braken en anemie. **Melding van vermoedelijke bijwerkingen:** Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem: België: Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten; www.fagg.be, Afdeling Vigilantie; Website: www.eenbijwerkingmelden.be; E-mail: adr@fagg.be

HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN: Pierre Fabre Médicament; Les Cauquillous, Laval; Frankrijk. **NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** Braftovi 50 mg harde capsules: EU/1/18/1314/001 28 harde capsules; EU/1/18/1314/003 112 harde capsules; Braftovi 75 mg harde capsules: EU/1/18/1314/002 42 harde capsules; EU/1/18/1314/004 168 harde capsules. Mektovi 15 mg filmomhulde tabletten: EU/1/18/1315/001 84 filmomhulde tabletten; EU/1/18/1315/002 168 filmomhulde tabletten. Mektovi 45 mg filmomhulde tabletten: EU/1/18/1315/003 28 filmomhulde tabletten; EU/1/18/1315/004 56 filmomhulde tabletten. **AFLEVERINGSWIJZE:** Geneesmiddel op medisch voorschrift. **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST:** 12/2024. Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>