

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Braftovi 50 mg capsule

Braftovi 75 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Braftovi 50 mg capsule

Fiecare capsulă conține encorafenib 50 mg.

Braftovi 75 mg capsule

Fiecare capsulă conține encorafenib 75 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Braftovi 50 mg capsule

Capac opac, de culoare portocalie și corp opac, de culoare pielii, cu litera „A” stilizată imprimată pe capac și indicator „LGX 50mg” imprimat pe corp. Lungimea capsulei este de aproximativ 22 mm.

Braftovi 75 mg capsule

Capac opac, de culoare pielii și corp opac, de culoare albă, cu litera „A” stilizată imprimată pe capac și indicator „LGX 75mg” imprimat pe corp. Lungimea capsulei este de aproximativ 23 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Melanom

Encorafenib în combinație cu binimetinib este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu melanom nerezecabil sau metastazat, cu mutația BRAF V600.

Cancer colorectal (CRC)

Encorafenib în combinație cu cetuximab este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer colorectal metastazat, cu mutația BRAF V600E, care s-au aflat anterior sub terapie sistemică.

Cancer pulmonar non-microcelular (NSCLC - non-small cell lung cancer)

Encorafenib în combinație cu binimetinib este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer pulmonar non-microcelular avansat, cu mutația BRAF V600E.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu encorafenib trebuie început și supravegheat de către un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Testarea mutațiilor BRAF

Înainte de a se administra encorafenib, mutația BRAF V600E a pacienților trebuie confirmată prin evaluarea cu un dispozitiv medical pentru diagnostic *in vitro* (IVD) care poartă marcajul CE, având o utilizare prevăzută corespunzătoare. În cazul în care nu este disponibil un IVD cu marcaj CE, trebuie utilizat un test alternativ validat.

Eficacitatea și siguranța encorafenib au fost stabilite numai la pacienții cu tumori de tip melanom ce exprimă mutațiile BRAF V600E și V600K, tumori colorectale ce exprimă mutația BRAF V600E sau NSCLC ce exprimă mutația BRAF V600E. Encorafenib nu trebuie utilizat la pacienți cu melanom malign cu BRAF de tip sălbatic, la pacienții cu cancer colorectal cu BRAF de tip sălbatic sau la pacienții cu NSCLC cu BRAF de tip sălbatic.

Doze

Melanom și NSCLC

Doza recomandată de encorafenib este de 450 mg (șase capsule de 75 mg) o dată pe zi, în combinație cu binimetinib.

Cancer colorectal

Doza recomandată de encorafenib este de 300 mg (patru capsule de 75 mg) o dată pe zi, în combinație cu cetuximab.

Modificarea dozei

Melanom și NSCLC

Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse poate necesita reducerea dozei, întreruperea temporară sau oprirea definitivă a tratamentului cu encorafenib (vezi Tabelele 1, 3 și 4).

Pentru informații privind dozele și modificările recomandate ale dozei de binimetinib, vezi pct. 4.2 din Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru binimetinib.

Recomandările privind reducerea dozei de encorafenib sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1: Modificările dozei recomandate de encorafenib utilizat în combinație cu binimetinib în indicațiile de melanom sau NSCLC

Nivelul dozei	Doza de encorafenib utilizat în combinație cu binimetinib
Doza inițială	Șase capsule de 75 mg (450 mg) o dată pe zi
Prima reducere a dozei	Patru capsule de 75 mg (300 mg) o dată pe zi
A doua reducere a dozei	Trei capsule de 75 mg (225 mg) o dată pe zi
Modificare ulterioară	Pentru indicația de melanom: Există date limitate pentru reducerea dozei la 100 mg. Tratamentul cu encorafenib trebuie oprit definitiv dacă pacientul nu tolerează doza de 100 mg (două capsule de 50 mg) o dată pe zi. Pentru indicația de NSCLC: Tratamentul cu encorafenib trebuie oprit definitiv dacă pacientul nu tolerează doza de 225 mg (trei capsule de 75 mg) o dată pe zi.

Administrarea de encorafenib într-o doză de 450 mg o dată pe zi în monoterapie nu este recomandată. Dacă tratamentul cu binimetinib este întrerupt temporar, doza de encorafenib trebuie redusă la 300 mg o dată pe zi în perioada întreruperii tratamentului cu binimetinib (vezi pct. 4.2 din RCP pentru binimetinib), întrucât encorafenib nu este bine tolerat la doza de 450 mg în monoterapie. Dacă tratamentul cu binimetinib este oprit definitiv, tratamentul cu encorafenib trebuie oprit.

Dacă tratamentul cu encorafenib este întrerupt temporar (vezi Tabelele 3 și 4), tratamentul cu binimetinib trebuie întrerupt. Dacă tratamentul encorafenib este oprit definitiv, atunci tratamentul cu binimetinib trebuie oprit.

Dacă apar toxicități asociate tratamentului, dozele de encorafenib și binimetinib trebuie reduse sau administrarea ambelor medicamente trebuie întreruptă sau oprită. Modificările dozei sunt necesare numai pentru binimetinib (reacțiile adverse asociate în principal cu binimetinib) în următoarele cazuri: dezlipirea epiteliului pigmentar retinian (DEPR), ocluzia venoasă retiniană (OVR), boala pulmonară interstițială/pneumonită, disfuncția cardiacă, creșterea valorilor creatinfosfokinazei (CK) și rabdomioliza, precum și tromboembolia venoasă (TEV).

Dacă apare una dintre aceste toxicități, vezi pct. 4.2 din RCP pentru binimetinib pentru instrucțiuni privind modificarea dozei de binimetinib.

Cancer colorectal

Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse poate necesita reducerea dozei, întreruperea temporară sau oprirea definitivă a tratamentului cu encorafenib (vezi Tabelele 2, 3 și 4).

Pentru informații privind dozele și modificările recomandate ale dozei de cetuximab, vezi pct. 4.2 din RCP pentru cetuximab.

Recomandările privind reducerea dozei de encorafenib sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2: Modificările dozei recomandate de encorafenib utilizat în combinație cu cetuximab în indicația de CRC

Nivelul dozei	Doza de encorafenib utilizat în combinație cu cetuximab
Doza inițială	Patru capsule de 75 mg (300 mg) o dată pe zi
Prima reducere a dozei	Trei capsule de 75 mg (225 mg) o dată pe zi
A doua reducere a dozei	Două capsule de 75 mg (150 mg) o dată pe zi

Dacă tratamentul cu encorafenib este oprit definitiv, atunci tratamentul cu cetuximab trebuie oprit.

Dacă tratamentul cu cetuximab este oprit definitiv, atunci tratamentul cu encorafenib trebuie oprit.

Melanom, cancer colorectal și NSCLC

Modificările dozei în caz de reacții adverse sunt indicate mai jos și în Tabelele 3 și 4.

Pentru neoplasme maligne cutanate primare nou diagnosticate: pentru encorafenib, nu este necesară nicio modificare a dozei.

Pentru neoplasme maligne non-cutanate primare nou diagnosticate, pozitive pentru mutația RAS: trebuie luată în considerare oprirea definitivă a tratamentului cu encorafenib.

Tabelul 3: Modificările dozei recomandate de encorafenib când este utilizat în combinație cu binimetinib sau în combinație cu cetuximab pentru anumite reacții adverse

Severitatea reacției adverse ^a	Encorafenib
<i>Reacții cutanate</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Gradul 2 	Tratamentul cu encorafenib trebuie menținut. Dacă erupția cutanată tranzitorie se agravează sau nu se ameliorează în interval de 2 săptămâni cu tratament, tratamentul cu encorafenib trebuie întrerupt până la ameliorarea până la gradul 0 sau 1, apoi reluat la aceeași doză.
<ul style="list-style-type: none"> Gradul 3 	Tratamentul cu encorafenib trebuie întrerupt până la ameliorarea până la gradul 0 sau 1 și reluat la aceeași doză, în cazul unei prime apariții, sau la doză redusă, dacă este vorba despre o reacție recurentă de grad 3.

Severitatea reacției adverse ^a	Encorafenib
<ul style="list-style-type: none"> Gradul 4 	Tratamentul cu encorafenib trebuie oprit definitiv.
<i>Sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară (SEPP)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Gradul 2 	Tratamentul cu encorafenib trebuie menținut și trebuie inițiate măsuri suportive, cum este tratamentul topic. Dacă nu are loc nicio ameliorare în interval de 2 săptămâni în ciuda tratamentului suportiv, tratamentul cu encorafenib trebuie întrerupt până la ameliorarea până la gradul 0 sau 1 și reluat la aceeași doză sau la doză redusă.
<ul style="list-style-type: none"> Gradul 3 	Tratamentul cu encorafenib trebuie întrerupt și trebuie inițiate măsuri suportive, cum este tratamentul topic, iar starea pacientului trebuie reevaluată săptămânal. Tratamentul cu encorafenib trebuie reluat la aceeași doză sau la doză redusă atunci când se atinge ameliorarea la gradul 0 sau 1.
<i>Uveită, inclusiv irită și iridociclită</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Gradul 1-3 	Dacă uveita de gradul 1 sau 2 nu răspunde la tratamentul ocular specific (de exemplu, tratament topic) sau în cazul uveitei de gradul 3, tratamentul cu encorafenib trebuie întrerupt și monitorizarea oftalmologică trebuie repetată în termen de 2 săptămâni. Dacă uveita este de gradul 1 și se ameliorează la gradul 0, tratamentul trebuie reluat la aceeași doză. Dacă uveita este de gradul 2 sau 3 și se ameliorează la gradul 0 sau 1, tratamentul trebuie reluat la doză redusă. Dacă nu are loc nicio ameliorare în termen de 6 săptămâni, monitorizarea oftalmologică trebuie repetată și tratamentul cu encorafenib trebuie oprit definitiv.
<ul style="list-style-type: none"> Gradul 4 	Tratamentul cu encorafenib trebuie oprit definitiv și monitorizarea oftalmologică trebuie efectuată în scop de urmărire.
<i>Prelungire a intervalului QTc</i>	
<ul style="list-style-type: none"> QTcF > 500 ms, modificare ≤ 60 ms față de valoarea anterioară tratamentului 	Tratamentul cu encorafenib trebuie întrerupt (vezi monitorizarea la pct. 4.4). Tratamentul cu encorafenib trebuie reluat la doză redusă atunci când QTcF ≤ 500 ms. Tratamentul cu encorafenib trebuie oprit în cazul a mai mult de o recurență.
<ul style="list-style-type: none"> QTcF > 500 ms, modificare de > 60 ms față de valorile anterioare tratamentului 	Tratamentul cu encorafenib trebuie oprit definitiv (vezi monitorizarea la pct. 4.4).
<i>Modificări ale rezultatelor testelor funcției hepatice</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Gradul 2 (aspartat aminotransferază (AST) sau alanin aminotransferază (ALT) >3x – ≤ 5x limita superioară a valorilor normale [LSN]) 	Tratamentul cu encorafenib trebuie menținut. Dacă nu are loc nicio ameliorare în interval 4 săptămâni, tratamentul cu encorafenib trebuie întrerupt până la ameliorarea până la gradul 0 sau 1 sau la valorile inițiale/anterioare tratamentului, apoi reluat la aceeași doză.

Severitatea reacției adverse ^a	Encorafenib
<ul style="list-style-type: none"> Prima apariție, gradul 3 (AST sau ALT >5x LSN și bilirubinemie >2x LSN) 	Tratamentul cu encorafenib trebuie întrerupt timp de până la 4 săptămâni. <ul style="list-style-type: none"> În cazul ameliorării la gradul 0 sau 1 sau la valorile inițiale, tratamentul trebuie reluat la doză redusă. Dacă nu are loc nicio ameliorare, tratamentul cu encorafenib trebuie oprit definitiv.
<ul style="list-style-type: none"> Prima apariție, gradul 4 (AST sau ALT >20 LSN) 	Tratamentul cu encorafenib trebuie întrerupt timp de până la 4 săptămâni. <ul style="list-style-type: none"> În cazul ameliorării la gradul 0 sau 1 sau la valorile inițiale, tratamentul trebuie reluat la doză redusă. Dacă nu are loc nicio ameliorare, tratamentul cu encorafenib trebuie oprit definitiv.
	Ca alternativă, tratamentul cu encorafenib trebuie oprit definitiv.
<ul style="list-style-type: none"> Recurență, gradul 3 (AST sau ALT >5x LSN și bilirubinemie >2x LSN) 	Trebuie luată în considerare oprirea definitivă a tratamentului cu encorafenib.
<ul style="list-style-type: none"> Recurență, gradul 4 (AST sau ALT >20 LSN) 	Tratamentul cu encorafenib trebuie oprit definitiv.

^a Criteriile de terminologie comună pentru evenimente adverse ale Institutului Național al Cancerului (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events – NCI CTCAE), versiunea 4.03

Tabelul 4: Modificările dozei recomandate de encorafenib când este utilizat în combinație cu binimetinib sau în combinație cu cetuximab pentru alte reacții adverse

Severitatea reacției adverse	Encorafenib
<ul style="list-style-type: none"> Reacții adverse recurente sau intolerabile de gradul 2 Prima apariție a reacțiilor adverse de gradul 3 	Tratamentul cu encorafenib trebuie întrerupt timp de până la 4 săptămâni. <ul style="list-style-type: none"> În cazul ameliorării până la gradul 0 sau 1 sau la nivelurile inițiale, tratamentul trebuie reluat la doză redusă. Dacă nu are loc nicio ameliorare, tratamentul cu encorafenib trebuie oprit definitiv.
<ul style="list-style-type: none"> Prima apariție a oricărei reacții adverse de gradul 4 	Tratamentul cu encorafenib trebuie întrerupt timp de până la 4 săptămâni <ul style="list-style-type: none"> În cazul ameliorării până la gradul 0 sau 1 sau la nivelurile inițiale, trebuie reluat tratamentul la doză redusă. Dacă are loc nicio ameliorare, tratamentul cu encorafenib trebuie oprit definitiv.
	Ca alternativă, tratamentul cu encorafenib trebuie oprit definitiv.
<ul style="list-style-type: none"> Reacții adverse recurente de gradul 3 	Trebuie luată în considerare oprirea definitivă a tratamentului cu encorafenib.
<ul style="list-style-type: none"> Reacții adverse recurente de gradul 4 	Tratamentul cu encorafenib trebuie oprit definitiv.

Durata tratamentului

Tratamentul trebuie continuat până ce pacientul nu mai obține niciun beneficiu sau până la apariția de toxicități inacceptabile.

Doze omise

În caz de omitere a unei doze de encorafenib, aceasta nu trebuie administrată dacă timpul rămas până la următoarea doză programată este mai mic de 12 ore.

Vărsături

În caz de vărsături după administrarea unei doze de encorafenib, pacientul nu trebuie să repete administrarea dozei, ci trebuie să ia următoarea doză programată.

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la severă pot prezenta o expunere sporită la encorafenib (vezi pct. 5.2).

Administrarea de encorafenib trebuie efectuată cu precauție, la o doză de 300 mg o dată pe zi, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A).

Nu se poate face nicio recomandare de dozare pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B) sau severă (Child-Pugh clasa C).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată; acest fapt a fost determinat pe baza unei analize farmacocinetice (FC) la nivel de populație. Nu există date clinice pentru encorafenib la pacienții cu insuficiență renală severă. Prin urmare, necesitatea unei potențiale ajustări a dozei nu poate fi stabilită. Encorafenib trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea encorafenib la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Braftovi este indicat pentru administrare orală. Capsulele trebuie înghițite întregi, cu apă. Acestea pot fi administrate cu sau fără alimente. Administrarea concomitentă de encorafenib și suc de grepfrut trebuie evitată (vezi pct. 4.4 și 4.5).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Encorafenib trebuie administrat în combinație cu binimetinib (pentru pacienții cu melanom nerezecabil sau metastazat cu mutație BRAF V600 și pentru pacienții cu NSCLC avansat cu mutație BRAF V600E) sau în combinație cu cetuximab (pentru pacienții cu cancer colorectal metastazat cu mutație BRAF V600E). Pentru informații suplimentare privind atenționările și precauțiile asociate tratamentului cu binimetinib sau cetuximab, vezi pct. 4.4 din RCP pentru binimetinib sau din RCP pentru cetuximab.

Encorafenib în combinație cu binimetinib la pacienții care au atins progresia sub tratament cu un inhibitor al BRAF

Există date limitate privind utilizarea combinației de encorafenib și binimetinib la pacienții care au atins progresia sub tratament anterior cu un inhibitor al BRAF administrat pentru tratamentul melanomului nerezecabil sau metastazat, cu mutația BRAF V600. Aceste date evidențiază că eficacitatea combinației ar fi redusă la acești pacienți.

Encorafenib în combinație cu binimetinib la pacienții cu metastaze cerebrale

Există date limitate privind eficacitatea combinației de encorafenib și binimetinib la pacienții cu melanom cu mutația BRAF V600 sau NSCLC cu mutația BRAF V600E, metastazat la nivel cerebral (vezi pct. 5.1).

Disfuncție a ventriculului stâng (DVS)

DVS, definită ca reduceri simptomatice sau asimptomatice ale fracției de ejeecție, a fost raportată la utilizarea encorafenib în combinație cu binimetinib. Se recomandă evaluarea fracției de ejeecție a ventriculului stâng (FEVS) prin ecocardiogramă sau scanare cu achiziție multiplă (multi-gated acquisition, MUGA) înainte de începerea tratamentului cu encorafenib și binimetinib, la o lună după începerea tratamentului și apoi la intervale de aproximativ 3 luni sau mai frecvent, conform indicațiilor clinice, în timpul tratamentului. În caz de apariție a DVS în timpul tratamentului, vezi pct. 4.2 din RCP pentru binimetinib.

Siguranța encorafenib în combinație cu binimetinib nu a fost stabilită la pacienții cu valori inițiale ale FEVS fie mai mici de 50 %, fie mai mici decât limita inferioară a normalului definită în instituția respectivă. Prin urmare, la acești pacienți, binimetinib trebuie utilizat cu precauție și, în cazul oricărei disfuncții simptomatice a ventriculului stâng, al scăderii FEVS de gradul 3-4 sau al unei scăderi absolute de ≥ 10 % a FEVS în comparație cu valorile inițiale, tratamentul cu binimetinib și encorafenib trebuie oprit, iar FEVS trebuie evaluată la intervale de 2 săptămâni până la recuperare.

Hemoragie

Hemoragiile, inclusiv evenimentele hemoragice majore, pot apărea în timpul utilizării encorafenib (vezi pct. 4.8). Riscul de apariție a hemoragiei poate fi crescut în cazul utilizării concomitente de medicamente anticoagulante și antiagregante plachetare. Apariția evenimentelor hemoragice de grad ≥ 3 trebuie abordată terapeutic prin întreruperea sau oprirea tratamentului (vezi Tabelul 4 de la pct. 4.2), conform indicațiilor clinice.

Toxicități oculare

Toxicitățile oculare cum sunt uveita, irita și iridociclita pot apărea la administrarea de encorafenib. La pacienții tratați cu encorafenib în combinație cu binimetinib s-a raportat, de asemenea, DEPR (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie evaluați la fiecare consult, în vederea decelării eventualelor simptome ale unor tulburări de vedere nou apărute sau agravate. Dacă sunt identificate simptome de tulburări de vedere nou apărute sau agravate, cum sunt diminuarea vederii centrale, vederea neclară sau pierderea vederii, se recomandă o examinare oftalmologică promptă.

În caz de apariție a uveitei, inclusiv a iritei și iridociclitei, în timpul tratamentului, vezi pct. 4.2. Dacă pacientul dezvoltă DEPR sau OVR în timpul tratamentului, vezi pct. 4.2 din RCP pentru binimetinib pentru îndrumări.

Prelungirea intervalului QT

Prelungirea intervalului QT a fost observată la pacienții tratați cu inhibitori ai BRAF. Nu a fost efectuat niciun studiu complet cu privire la intervalul QT, care să evalueze potențialul de prelungire a intervalului QT de către encorafenib.

În general, rezultatele sugerează faptul că encorafenib administrat în monoterapie are potențialul de a cauza creșteri ușoare ale frecvenței cardiace. Rezultatele unui grup de studii combinate efectuate cu encorafenib și binimetinib administrate la dozele recomandate și ale unui studiu efectuat cu encorafenib în monoterapie sugerează faptul că encorafenib are potențialul de a cauza mici creșteri ale intervalului QTc (vezi pct. 5.1).

Datele disponibile sunt insuficiente pentru a exclude o prelungire a intervalului QT semnificativă din punct de vedere clinic, dependentă de expunere.

Având în vedere riscul potențial de prelungire a intervalului QT, se recomandă corectarea anormalităților electrolitice serice, inclusiv ale magneziului și potasiului, și controlarea factorilor de risc pentru prelungirea intervalului QT (de exemplu, insuficiența cardiacă congestivă, bradiaritmii) înainte de începerea tratamentului și în timpul acestuia.

Se recomandă evaluarea unei electrocardiografe (ECG) înainte de începerea tratamentului cu encorafenib, la o lună după începerea tratamentului și apoi la intervale de aproximativ 3 luni sau mai frecvent, conform indicațiilor clinice, în timpul tratamentului. Apariția prelungirii intervalului QTc poate fi abordată terapeutic prin reducerea dozei, întreruperea sau oprirea tratamentului, în condiții de corectare a dezechilibrelor electrolitice și de control al factorilor de risc (vezi pct. 4.2).

Neoplasme maligne primare nou diagnosticate

Au fost observate neoplasme maligne primare nou apărute, cutanate și non-cutanate, la pacienții tratați cu inhibitori ai BRAF și acestea pot apărea la administrarea de encorafenib (vezi pct. 4.8).

Neoplasme maligne cutanate

Au fost observate neoplasme maligne cutanate, cum sunt carcinomul cutanat cu celule scuamoase (CCSC), inclusiv keratoacantomul, la pacienții tratați cu inhibitori ai BRAF, inclusiv encorafenib.

A fost observat melanom primar nou apărut la pacienții tratați cu inhibitori ai BRAF, inclusiv encorafenib (vezi pct. 4.8).

Trebuie efectuate evaluări dermatologice înainte de începerea tratamentului cu encorafenib, la interval de 2 luni în timpul tratamentului și timp de până la 6 luni după oprirea tratamentului. Leziunile cutanate suspecte trebuie abordate terapeutic prin excizii dermatologice și evaluare dermatopatologică. Pacienții trebuie instruiți să își informeze imediat medicul în caz de apariție a unor leziuni cutanate noi. Tratamentul cu encorafenib trebuie continuat fără nicio modificare a dozei.

Neoplasme maligne non-cutanate

Pe baza mecanismul său de acțiune, encorafenib poate favoriza apariția neoplasmelor maligne asociate activării RAS prin mutație sau alte mecanisme. La pacienții tratați cu encorafenib trebuie să se efectueze o examinare a capului și gâtului, o examinare imagistică toracică/abdominală prin tomografie computerizată (TC), examinări anale și pelvine (în cazul femeilor) și hemoleucograma completă înainte de începerea tratamentului, în timpul acestuia și la încheierea acestuia, conform necesităților clinice. Trebuie luată în considerare oprirea definitivă a tratamentului cu encorafenib la pacienții care dezvoltă neoplasme maligne non-cutanate, pozitive pentru mutație RAS. Beneficiile și riscurile trebuie analizate cu atenție înainte de a se administra encorafenib pacienților cu neoplasm anterior sau concomitent asociat mutației RAS.

Sindrom de liză tumorală (SLT)

Apariția SLT, care poate fi letală, a fost asociată cu utilizarea encorafenib împreună cu binimetinib (vezi pct. 4.8). Factorii de risc pentru SLT includ încărcare tumorală crescută, insuficiență renală cronică preexistentă, oligurie, deshidratare, hipotensiune arterială și urină acidă. Acești pacienți trebuie monitorizați îndeaproape și trebuie tratați cu promptitudine, conform indicațiilor clinice, iar hidratarea profilactică trebuie luată în considerare.

Modificări ale rezultatelor testelor funcției hepatice

La administrarea de encorafenib pot apărea modificări ale rezultatelor testelor funcției hepatice, inclusiv ale valorilor serice ale AST și ALT (vezi pct. 4.8). Valorile testelor de laborator ale funcției hepatice trebuie monitorizate înainte de începerea tratamentului cu encorafenib și cu frecvență cel puțin lunară în primele 6 luni de tratament și ulterior conform necesităților clinice. Modificările rezultatelor testelor funcției hepatice trebuie abordate terapeutic prin întreruperea tratamentului, reducerea dozei sau oprirea tratamentului (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Întrucât encorafenib este metabolizat și eliminat în principal prin intermediul ficatului, pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la severă pot manifesta o expunere crescută la encorafenib, pe întreaga plajă de variabilitate a expunerii la subiecți diferiți (vezi pct. 5.2).

În lipsa datelor clinice, encorafenib nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă.

Administrarea de encorafenib trebuie efectuată cu precauție la o doză de 300 mg o dată pe zi la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (vezi pct. 4.2).

Se recomandă monitorizarea mai atentă a toxicităților asociate encorafenib la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, inclusiv examinarea clinică și testele funcției hepatice, cu evaluarea ECG-urilor conform necesităților clinice în timpul tratamentului.

Insuficiență renală

Nu există date clinice la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Encorafenib trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă. Creșterea valorilor creatininei a fost raportată frecvent la utilizarea encorafenib în monoterapie sau în combinație cu binimetinib sau cetuximab. Cazurile observate de disfuncție renală, inclusiv cele de afecțiune renală acută și de insuficiență renală, au fost asociate, în general, cu vărsături și deshidratare. Alți factori contributory sunt diabetul zaharat și hipertensiunea arterială. Creatininemia trebuie monitorizată conform necesităților clinice și creșterea creatininemiei trebuie abordată terapeutic prin modificarea dozei sau oprirea tratamentului (vezi Tabelul 4 de la pct. 4.2). Pacienții trebuie să consume o cantitate adecvată de lichide în timpul tratamentului.

Efectele altor medicamente asupra encorafenib

Utilizarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP3A trebuie evitată în timpul tratamentului cu encorafenib. Dacă este necesară utilizarea concomitentă a unui inhibitor puternic al CYP3A, pacienții trebuie monitorizați cu atenție în scop de siguranță (vezi pct. 4.5).

Trebuie procedat cu precauție în cazul administrării concomitente a unui inhibitor moderat al CYP3A cu encorafenib.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele altor medicamente asupra encorafenib

Encorafenib este metabolizat în principal de către CYP3A4.

Inhibitorii CYP3A4

Administrarea concomitentă a unui inhibitor moderat (diltiazem) și a unui puternic (posaconazol) al CYP3A4 cu o doză unică de encorafenib la voluntari sănătoși a avut ca rezultat o creștere de 2 și respectiv de 3 ori a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) și o creștere de 44,6 %, respectiv 68,3 % a valorilor maxime ale concentrației plasmatice de encorafenib (C_{max}). Predicțiile bazate pe modele evidențiază că efectul posaconazolului, după administrări repetate, ar putea fi similar pentru ASC (creștere de 3 ori) și ușor mai mare pentru C_{max} (creștere de 2,7 ori). Predicțiile bazate pe modele pentru ketoconazol sugerează o creștere de aproximativ 5 ori pentru ASC

a encorafenib și o creștere de 3-4 ori a C_{max} de encorafenib după administrarea de encorafenib 450 g și, respectiv, 300 g zilnic.

Prin urmare, trebuie evitată administrarea concomitentă a encorafenib și a inhibitorilor puternici ai CYP3A4 (din cauza expunerii crescute la encorafenib și a creșterii potențiale a toxicității, vezi pct. 5.2). Exemple de inhibitori puternici ai CYP3A4 includ, dar nu se limitează la: ritonavir, itraconazol, claritromicină, telitromicină, posaconazol și suc de grepfrut. Dacă utilizarea concomitentă a unui inhibitor puternic al CYP3A nu poate fi evitată, pacienții trebuie monitorizați cu atenție în scop de siguranță.

Administrarea concomitentă a inhibitorilor moderați ai CYP3A4 trebuie efectuată cu precauție. Exemple de inhibitori moderați ai CYP3A4 includ, dar nu se limitează la: amiodaronă, eritromicină, fluconazol, diltiazem, amprenavir și imatinib. La administrarea concomitentă de encorafenib cu un inhibitor moderat al CYP3A, pacienții trebuie monitorizați cu atenție în scop de siguranță.

Inductorii CYP3A4

Administrarea concomitentă a encorafenib și a unui inductor puternic al CYP3A4 nu a fost evaluată într-un studiu clinic; este, însă, probabilă o reducere a expunerii la encorafenib, ceea ce poate compromite eficacitatea encorafenib. Exemple de inductori puternici ai CYP3A4 includ, dar nu se limitează la: carbamazepină, rifampicină, fenitoină și sunătoare. Trebuie luate în considerare alte medicamente, cu potențial inexistent până la moderat de inducere a CYP3A.

Efectele encorafenib asupra altor medicamente

Substraturile CYP

Encorafenib acționează ca inductor puternic al CYP3A4. Utilizarea concomitentă cu medicamente care sunt substraturi ale CYP3A4 (de exemplu, contraceptivele hormonale) poate avea ca rezultat pierderea eficacității acestor medicamente. În cazul în care administrarea concomitentă de substraturi ale CYP3A4 cu indice terapeutic îngust nu poate fi evitată, doza acestor substraturi se va ajusta în conformitate cu RCP-ul aprobat al fiecărui medicament.

Encorafenib este un inhibitor al UGT1A1. Este posibil ca medicamentele care sunt substraturi ale UGT1A1 (de exemplu, raltegravir, atorvastatină, dolutegravir) care au fost administrate concomitent să fi crescut expunerea și, prin urmare, acestea trebuie administrate cu precauție.

Efectele encorafenib asupra binimetinib

Deși encorafenib este un inhibitor reversibil relativ puternic al UGT1A1, nu au fost observate clinic diferențe în expunerea la binimetinib atunci când acesta a fost administrat concomitent cu encorafenib.

Substraturile transportorilor

In vivo, encorafenib este un inhibitor al OATP1B1, OATP1B3 și/sau BCRP. Administrarea concomitentă de encorafenib cu substraturi OATP1B1, OATP1B3 sau BCRP (cum sunt rosuvastatină, atorvastatină, metotrexat) poate duce la concentrații ridicate (vezi pct. 5.2).

In vitro, encorafenib inhibă potențial un număr de alți transportatori. Medicamentele care sunt substraturi ale transportorilor renali OAT1, OAT3, OCT2 (cum sunt furosemid sau penicilină) sau medicamentele care sunt substraturi ale transportorilor hepatici OCT1 (cum este bosentan) sau substraturi ale gp-P (cum este posaconazol) ar putea avea, de asemenea, expunere ridicată.

Prin urmare, aceste medicamente, substraturi ale transportorilor trebuie administrate concomitent cu precauție.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/contracepția la femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu encorafenib și timp de cel puțin 1 lună după administrarea ultimei doze. Encorafenib poate reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale (vezi pct. 4.5). Prin urmare, se recomandă ca pacientele care utilizează măsuri contraceptive hormonale să utilizeze o metodă suplimentară sau alternativă, cum este o metodă de tip barieră (de exemplu, prezervativ) în timpul tratamentului cu encorafenib și timp de cel puțin 1 lună după administrarea ultimei doze.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea encorafenib la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Encorafenib nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Dacă encorafenib este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu encorafenib, pacienta trebuie informată în privința pericolului potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă encorafenib sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuții/sugarii alăptați. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu encorafenib având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele encorafenib asupra fertilității la om. Pe baza constatărilor la animale, utilizarea encorafenib poate afecta fertilitatea la masculii cu potențial fertil (vezi pct. 5.3). Întrucât relevanța clinică a acestui fapt nu este cunoscută, pacienții de sex masculin trebuie informați în privința riscului potențial de afectare a spermatogenezei.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Encorafenib are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Au fost raportate tulburări de vedere la unii pacienți tratați cu encorafenib în timpul studiilor clinice. Pacienții trebuie atenționați să nu conducă vehicule sau să nu folosească utilaje dacă prezintă tulburări de vedere sau orice altă reacție adversă care le poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.4 și 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța encorafenib (450 mg, administrat oral o dată pe zi) în combinație cu binimetinib (45 mg, administrat oral de două ori pe zi) a fost evaluată la populația de siguranță integrată (PSI), care a inclus 372 de pacienți cu melanom nerezecabil sau metastazat cu mutație BRAF V600 și pacienți cu NSCLC avansat cu mutație BRAF V600E (denumită în continuare „PSI tratată cu Combo 450”). În PSI tratată cu Combo 450, la 274 de pacienți s-a administrat combinația pentru tratamentul melanomului nerezecabil sau metastazat cu mutație BRAF V600 (în două studii de fază II (CMEK162X2110 și CLGX818X2109) și un studiu de fază III (CMEK162B2301, Partea 1)) și la 98 de pacienți s-a administrat combinația pentru NSCLC avansat cu mutație BRAF V600E (într-un studiu de fază II (ARRAY-818-202)) (vezi pct. 5.1).

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 25\%$) apărute la pacienții tratați cu encorafenib administrat în combinație cu binimetinib au fost fatigabilitate, greață, diaree, vărsături, dureri abdominale, miopatie/tulburări musculare și artralgie.

Siguranța encorafenib (300 mg, administrat oral o dată pe zi) în combinație cu binimetinib (45 mg, administrat oral de două ori pe zi) a fost evaluată la 257 de pacienți cu melanom nerezecabil sau metastazat cu mutație BRAF V600 (denumiți în continuare „populația Combo 300”), pe baza studiului de fază III (CMEK162B2301, partea a 2-a). Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 25\%$) apărute la pacienții tratați cu encorafenib 300 mg administrat în combinație cu binimetinib au fost oboseală, greață și diaree.

Profilul de siguranță pentru encorafenib utilizat în monoterapie (300 mg, administrat oral o dată pe zi) se bazează pe datele provenite de la 217 pacienți cu melanom nerezecabil sau metastazat cu mutație BRAF V600 (denumiți mai jos populația cumulată tratată cu encorafenib 300). Cele mai frecvente reacții adverse la medicament (RAM) ($\geq 25\%$) raportate pentru encorafenib 300 au fost hiperkeratoză, alopecie, SEPP, fatigabilitate, erupție cutanată tranzitorie, artralgie, xerodermie, greață, mialgie, cefalee, vărsături și prurit.

Siguranța encorafenib (300 mg, administrat oral o dată pe zi) în combinație cu cetuximab (administrat conform RCP) a fost evaluată la 216 de pacienți cu cancer colorectal metastazat cu mutație BRAF V600E, pe baza studiului de fază III ARRAY-818-302. Cele mai frecvente reacții adverse ($> 25\%$) raportate la această populație au fost: fatigabilitate, greață, diaree, dermatită acneiformă, dureri abdominale, artralgie/dureri musculoscheletale, scădere a apetitului alimentar, erupție cutanată tranzitorie și vărsături.

Pentru întreg studiul, rata de oprire a tratamentului din cauza tuturor reacțiilor adverse a fost de 1,9 % la pacienții tratați cu encorafenib 300 mg în combinație cu cetuximab.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos, conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și următoarei convenții privind frecvența: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În fiecare grupă de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordine descrescătoare a gravității.

Tabelul 5: Reacții adverse

Frecvență	Encorafenib în monoterapie, 300 mg (n= 217)	Encorafenib 450 mg în combinație cu binimetinib (n = 372)	Encorafenib 300 mg în combinație cetuximab (n = 216)
Tumori benigne, maligne și nespecificate			
Foarte frecvente	Papilom cutanat* Nev melanocitar		Nev melanocitar
Frecvente	CCSC ^a Melanom primar nou apărut*	CCSC ^a Papilom cutanat*	CCSC ^a Papilom cutanat* Melanom primar nou apărut*
Mai puțin frecvente	Carcinom cu celule bazale	Carcinom cu celule bazale*	Carcinom cu celule bazale*
Tulburări hematologice și limfatice			
Foarte frecvente		Anemie	
Tulburări ale sistemului imunitar			
Frecvente	Hipersensibilitate ^b	Hipersensibilitate ^b	Hipersensibilitate ^b
Tulburări metabolice și de nutriție			
Foarte frecvente	Scădere a apetitului alimentar		Scădere a apetitului alimentar
Cu frecvență necunoscută		Sindrom de liză tumorală	
Tulburări psihice			
Foarte frecvente	Insomnie		Insomnie
Tulburări ale sistemului nervos			
Foarte frecvente	Cefalee* Neuropatie periferică* Disgeuzie*	Neuropatie periferică* Amețeală* Cefalee*	Neuropatie periferică* Cefalee*
Frecvente	Pareză facială ^c	Disgeuzie*	Amețeală* Disgeuzie
Mai puțin frecvente		Pareză facială ^c	

Frecvență	Encorafenib în monoterapie, 300 mg (n= 217)	Encorafenib 450 mg în combinație cu binimetinib (n = 372)	Encorafenib 300 mg în combinație cetuximab (n = 216)
Tulburări oculare			
Foarte frecvente		Tulburări de vedere* DEPR*	
Frecvente		Uveită*	
Mai puțin frecvente	Uveită*		
Tulburări cardiace			
Frecvente	Tahicardie supraventriculară ^d	DVS ^h	Tahicardie supraventriculară ^d
Tulburări vasculare			
Foarte frecvente		Hemoragie ⁱ Hipertensiune arterială*	Hemoragie ⁱ
Frecvente		TEV ^j	
Tulburări gastro-intestinale			
Foarte frecvente	Greață Vărsături* Constipație	Greață Vărsături* Constipație Dureri abdominale* Diaree*	Greață Vărsături* Constipație Dureri abdominale* Diaree*
Frecvente		Colită ^k	
Mai puțin frecvente	Pancreatită*	Pancreatită*	Pancreatită*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			
Foarte frecvente	SEPP Hiperkeratoză* Erupție cutanată tranzitorie* Xerodermie* Prurit* Alopecie* Eritem ^e Hiperpigmentare cutanată*	Hiperkeratoză* Erupție cutanată tranzitorie* Xerodermie* Prurit* Alopecie*	Dermatită acneiformă* Erupție cutanată tranzitorie* Xerodermie* Prurit*
Frecvente	Dermatită acneiformă* Exfoliere a pielii ^f Fotosensibilitate*	Dermatită acneiformă* SEPP Eritem* Paniculită* Fotosensibilitate*	Hiperpigmentare cutanată SEPP Hiperkeratoză* Alopecie Eritem ^e
Mai puțin frecvente			Exfoliere a pielii ^f
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			
Foarte frecvente	Artralgie* Mialgie ^g Dureri ale extremităților Dorsalgie	Artralgie* Miopatie/Tulburări musculare ^l Dureri ale extremităților Dorsalgie*	Artralgie/Dureri musculoscheletale* Miopatie/Tulburări musculare* Dureri ale extremităților Dorsalgie
Frecvente	Artrită*		
Mai puțin frecvente		Rabdomioliză	
Tulburări renale și ale căilor urinare			
Frecvente	Insuficiență renală*	Insuficiență renală*	Insuficiență renală*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			
Foarte frecvente	Fatigabilitate* Febră*	Fatigabilitate* Febră* Edem periferic ^m	Fatigabilitate* Febră*

Frecvență	Encorafenib în monoterapie, 300 mg (n= 217)	Encorafenib 450 mg în combinație cu binimetinib (n = 372)	Encorafenib 300 mg în combinație cetuximab (n = 216)
Investigații diagnostice			
Foarte frecvente	Valori serice crescute ale gama-glutamil transferazei*	Valori serice crescute ale creatinfosfokinazei Valori serice crescute ale gama-glutamil transferazei* Valori serice crescute ale transaminazelor*	
Frecvente	Valori serice crescute ale transaminazelor* Creatininemie crescută* Valori serice crescute ale lipazei	Valori serice crescute ale fosfatazei alcaline Creatininemie crescută* Valori serice crescute ale amilazei Valori serice crescute ale lipazei	Creatininemie crescută* Valori serice crescute ale transaminazelor*
Mai puțin frecvente	Valori serice crescute ale amilazei		Valori serice crescute ale amilazei Valori serice crescute ale lipazei

*termeni compuși care au inclus mai mult de un termen preferat

^a include keratoacantom, carcinom cu celule scuamoase și carcinom cutanat cu celule scuamoase

^b include, fără a se limita la, angioedem, hipersensibilitate la medicamente, hipersensibilitate, vasculită de hipersensibilitate și urticarie

^c include tulburări ale nervilor faciali, paralizie facială, pareză facială, paralizie Bell

^d include, fără a se limita la, extrasistole și tahicardie sinusală

^e include eritem, eritem generalizat, eritem plantar

^f include dermatită exfoliativă, exfoliere a pielii, erupție cutanată exfoliativă

^g include mialgie, oboseală musculară, leziuni musculare, spasme musculare, slăbiciune musculară

^h include disfuncție a ventriculului stâng, scădere a fracției de ejeție, insuficiență cardiacă și fracție de ejeție anormală

ⁱ include hemoragie în diferite zone, inclusiv, fără a se limita la, hemoragie cerebrală, hemoragie intracraniană, hemoragie vaginală, menoragie, sângerare intermenstruală, hematochezie, hemoptizie, hemotorax, hemoragie gastrointestinală și hematurie

^j include, fără a se limita la, embolie pulmonară, tromboză venoasă profundă, embolie, tromboflebită, tromboflebită superficială, tromboză, flebită, sindrom de venă cavă superioară, tromboză venoasă mezenterică și tromboză de venă cavă

^k include colită, colită ulcerativă, enterocolită și proctită

^l include mialgie, slăbiciune musculară, spasme musculare, leziuni musculare, miopatie, miozită

^m include, fără a se limita la, retenție hidrică, edem periferic, edem localizat, edem generalizat și tumefiere

Atunci când encorafenib a fost utilizat în doză de 300 mg o dată pe zi în combinație cu binimetinib 45 mg de două ori pe zi (Combo 300) în studiul CMEK162B2301, partea a 2-a, categoria de frecvență a fost mai mică, în comparație cu populația cumulată Combo 450, pentru următoarele reacții adverse: anemie, neuropatie periferică, hemoragie, hipertensiune arterială, prurit (frecvente) și colită, valori serice crescute ale amilazei și valori serice crescute ale lipazei (mai puțin frecvente).

Descrierea anumitor reacții adverse

Neoplasme maligne cutanate

Carcinom cutanat cu celule scuamoase

Melanom și NSCLC

La PSI tratată cu Combo 450, CCSC, inclusiv keratoacantom, a fost observat la 3,0 % (11/372) dintre pacienți. Timpul median până la debutul primului eveniment de CCSC (de toate gradele) a fost de 6,5 luni (intervalul fiind de la 1,0 la 22,8 luni).

La populația cumulată tratată cu encorafenib 300, CCSC a fost observat la 7,4 % (16/217) dintre pacienți. La pacienții studiului de fază III (CMEK162B2301) care au dezvoltat CCSC, timpul median până la debutul primului eveniment de CCSC (de toate gradele) a fost de 2,3 luni (intervalul fiind de la 0,3 la 12,0 luni).

Cancer colorectal

La pacienții tratați cu encorafenib în combinație 300 mg cu cetuximab, CCSC, inclusiv keratoacantom, a fost observat la 1,4 % (3/216) dintre pacienți. Timpul median până la debutul primului eveniment de CCSC (de toate gradele) a fost de 0,5, 0,6 și 3,6 luni pentru acești 3 pacienți.

Melanom primar nou diagnosticat

Melanom

La populația cumulată tratată cu encorafenib 300, evenimentele de melanom primar nou diagnosticat au apărut la 4,1 % dintre pacienți (9/217) și au fost raportate ca având gradul 1 la 1,4 % (3/217) dintre pacienți, gradul 2 la 2,1 % (4/217) dintre pacienți, gradul 3 la 0,5 % (1/217) dintre pacienți și gradul 4 la 0,5 % (1/217) dintre pacienți.

Cancer colorectal

La pacienții tratați cu encorafenib 300 mg în combinație cu cetuximab, evenimentele de melanom primar nou diagnosticat au apărut la 1,94 % (4/216) dintre pacienți și au fost raportate ca având gradul 2 la 0,9 % (2/216) pacienți și gradul 3 la 0,9 % (2/216) pacienți.

Evenimente oculare

Melanom și NSCLC

La populația tratată cu Combo 450, uveita a fost raportată la 3,5 % (13/372) dintre pacienți, având gradul 1 la 0,5 % (2/372), gradul 2 la 2,7 % (10/372) și gradul 3 la 0,3 % (1/372) dintre pacienți.

Tulburările de vedere, inclusiv vederea neclară și acuitatea vizuală redusă, au apărut la 23,1 % (86/372) dintre pacienți. În general, uveita și afectarea vederii au fost reversibile.

DEPR a apărut la 22,3 % (83/372) dintre pacienți, majoritatea prezentând evenimente de gradul 1-2 și 1,6 % (6/372) prezentând evenimente de grad 3.

În studiul CMEK162B2301, partea a 2-a, în brațul Combo 300, DEPR a fost observată la 12,5 % (32/257) pacienți cu 0,4 % (1/257) evenimente de gradul 4.

Disfuncție a ventriculului stâng

DVS a fost raportată la utilizarea encorafenib în combinație cu binimetinib la pacienții cu melanom și NSCLC (vezi pct. 4.8 din RCP pentru binimetinib).

Hemoragie

Melanom și NSCLC

Evenimentele hemoragice au fost observate la 16,7 % (62/372) dintre pacienții din PSI tratată cu Combo 450. Majoritatea evenimentelor au fost de gradul 1 sau 2: 13,2 % (49/372), iar 3,5 % (13/372) au fost evenimente de grade ≥ 3 . Un număr mic de pacienți a necesitat întreruperi ale tratamentului sau reduceri ale dozei (2,4 % sau 9/372). Evenimentele hemoragice au dus la oprirea la 0,8 % (3/372) dintre pacienți. Cele mai frecvente evenimente hemoragice au fost hematuria la 2,7 % (10/372) dintre pacienți, hematochezia la 2,7 % (10/372) dintre pacienți și hemoragia rectală la 2,2 % (8/372) dintre pacienți. Hemoragia gastrică letală de cauză ulcerosă, având drept cauză concurentă a decesului insuficiența multiplă de organe, a apărut la un pacient. Hemoragia cerebrală/hemoragia intracraniană a fost raportată la 1,3 % (5/372) dintre pacienți, cu rezultat letal la 4 pacienți. Toate evenimentele au apărut în condițiile unor metastaze cerebrale noi sau progresive.

În studiul CMEK162B2301, partea a 2-a, în brațul Combo 300, evenimentele hemoragice au fost observate la 6,6 % (17/257) pacienți cu grade 3-4 la 1,6 % (4/257) dintre pacienți.

Cancer colorectal

Evenimentele hemoragice au fost observate la 21,3 % (46/216) dintre pacienții tratați cu encorafenib 300 mg în combinație cu cetuximab; la 1,4 % (3/216) dintre pacienți au fost raportate evenimente de gradele 3 și un caz letal. A fost necesară întreruperea tratamentului sau reducerea dozei pentru 1,9 % (4/216) dintre pacienți. Evenimentele hemoragice au dus la oprirea tratamentului la 1 pacient (0,5 %). Cele mai frecvente evenimente hemoragice au fost epistaxisul, raportat la 6,9 % (15/216) dintre pacienți, hematochezia, la 2,8 % (6/216) dintre pacienți, hemoragia rectală, la 2,8 % (6/216) dintre pacienți și hematuria la 2,8 % (6/216) dintre pacienți.

Hipertensiune arterială

Hipertensiunea arterială a fost raportată la utilizarea encorafenib în combinație cu binimetinib la pacienții cu melanom și NSCLC (vezi pct. 4.8 din RCP pentru binimetinib).

Tromboembolie venoasă

TEV a fost raportată la utilizarea encorafenib în combinație cu binimetinib la pacienții cu melanom și NSCLC (vezi pct. 4.8 din RCP pentru binimetinib).

Pancreatită

Melanom și NSCLC

La PSI tratată cu Combo 450, a fost raportată creșterea valorilor enzimelor pancreatice, în general de tip asimptomatic. Creșterea valorilor amilazei și lipazei a fost raportată la 4,0 % (15/372), respectiv 7,8 % (29/372) dintre pacienți. Pancreatita a fost raportată la 0,8 % (3/372) dintre pacienți. Toți cei trei pacienți au manifestat evenimente de gradul 3. Pancreatita a dus la întreruperea tratamentului la 0,3 % (1/372) dintre pacienți.

Cancer colorectal

La populația tratată cu encorafenib 300 mg în combinație cu cetuximab, pancreatita de gradul 3 cu evenimente ce implică valori serice crescute ale lipazei și amilazei a fost raportată la 1 pacient (0,5 %), conducând la întreruperea tratamentului.

Reacții dermatologice

Erupție cutanată tranzitorie

Melanom și NSCLC

La PSI tratată cu Combo 450, erupția cutanată tranzitorie a apărut la 20,4 % (76/372) dintre pacienți. Majoritatea evenimentelor au fost ușoare, evenimentele de gradul 3 sau 4 fiind raportate la 1,1 % (4/372) dintre pacienți. Erupția cutanată tranzitorie a dus la oprirea tratamentului la 0,8 % (3/372) dintre pacienți și la întreruperea tratamentului sau modificarea dozei la 2,4 % (9/372) dintre pacienți.

La populația cumulată tratată cu encorafenib 300, erupția cutanată tranzitorie a fost raportată la 43,3 % (94/217) dintre pacienți. Majoritatea evenimentelor au fost ușoare, evenimentele de gradul 3 sau 4 fiind raportate la 4,6 % (10/217) dintre pacienți. Erupția cutanată tranzitorie a dus la oprirea tratamentului la 0,5 % (1/217) dintre pacienți și la întreruperea tratamentului sau modificarea dozei la 7,4 % (16/217) dintre pacienți.

Cancer colorectal

La pacienții tratați cu encorafenib 300 mg în combinație cu cetuximab, erupția cutanată tranzitorie a apărut la 30,6 % (66/216) dintre pacienți. Majoritatea evenimentelor au fost ușoare cu evenimente de gradul 3 raportate la 0,5 % (1/216) dintre pacienți. Erupția cutanată tranzitorie a dus la întreruperea tratamentului la 0,5 % (1/216) dintre pacienți.

Sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară (SEPP)

Melanom și NSCLC

La PSI tratată cu Combo 450, SEPP a fost raportat la 5,1 % (19/372) dintre pacienți. Toate reacțiile adverse de SEPP au fost de gradul 1 (2,7 %) sau gradul 2 (2,4 %). Întreruperea tratamentului sau modificarea dozei au apărut la 1,1 % (4/372) dintre pacienți.

În brațul Combo 300 din partea a 2-a a studiului pivot, SEPP a fost observat la 3,9 % (10/257) dintre pacienți, gradul 3 fiind raportat la 0,4 % (1/257) dintre pacienți.

La populația cumulată tratată cu encorafenib 300, SEPP a fost observat la 51,6 % (112/217) dintre pacienți. Majoritatea evenimentelor au fost ușoare până la moderate: gradul 1 la 12,4 % (27/217) dintre pacienți, gradul 2 la 26,6 % (58/217) și gradul 3 la 12,4 % (27/217) dintre pacienți. SEPP a dus la oprirea tratamentului la 4,1 % (9/217) dintre pacienți și la întreruperea tratamentului sau modificarea dozei la 23,0 % (50/217) dintre pacienți.

Cancer colorectal

La populația tratată cu encorafenib 300 mg în combinație cu cetuximab, SEPP a fost raportat la 5,1 % (11/216) dintre pacienți. Majoritatea reacțiilor adverse SEPP au fost de gradul 1 la 3,7 % (8/216) dintre pacienți. Evenimente de gradul 2 au fost raportate la 0,9 % (2/216) dintre pacienți și de gradul 3, la 0,5 % (1/216) dintre pacienți. Nu a fost necesară întreruperea tratamentului, modificarea dozei sau oprirea tratamentului.

Dermatită acneiformă

Melanom și NSCLC

Dermatita acneiformă a fost raportată la utilizarea encorafenib în combinație cu binimetinib (vezi pct. 4.8 din RCP pentru binimetinib).

Cancer colorectal

La pacienții tratați cu encorafenib 300 mg în combinație cu cetuximab, dermatita acneiformă a apărut la 33,3 % (72/216) dintre pacienți, majoritatea fiind de gradul 1 [25,5 % (55/216) dintre pacienți] sau gradul 2 [6,9 % (15/216) dintre pacienți]. Reducerea dozei sau întreruperea tratamentului au fost raportate la 2,3 % (5/216) dintre pacienți. Nu au fost raportate cazuri care să necesite oprirea tratamentului. Dermatita acneiformă a fost în general reversibilă.

Fotosensibilitate

Melanom și NSCLC

La PSI tratată cu Combo 450, fotosensibilitatea a fost observată la 4,3 % (16/372) dintre pacienți. Majoritatea evenimentelor au fost de gradul 1-2, gradul 3 fiind raportat la 0,3 % (1/372) dintre pacienți, și niciun eveniment nu a dus la oprirea tratamentului. Întreruperea tratamentului sau modificarea dozei au fost raportate la 0,3 % (1/372) dintre pacienți.

La populația cumulată tratată cu encorafenib 300, fotosensibilitatea a fost raportată la 4,1 % (9/217) dintre pacienți. Toate evenimentele au fost de gradul 1-2. Niciun eveniment nu a impus oprirea tratamentului, modificarea dozei sau întreruperea tratamentului.

Pareză facială

Melanom și NSCLC

La PSI tratată cu Combo 450, pareza facială a fost observată la 0,8 % (3/372) dintre pacienți, inclusiv gradul 3 la 0,3 % (1/372) dintre pacienți. Evenimentele au fost reversibile și niciun eveniment nu a dus la oprirea tratamentului. Întreruperea tratamentului sau modificarea dozei au fost raportate la 0,3 % (1/372) dintre pacienți.

La populația cumulată tratată cu encorafenib 300, pareza facială a fost observată la 7,4 % (16/217) dintre pacienți. Majoritatea evenimentelor au fost ușoare până la moderate: gradul 1 la 2,3 % (5/217) dintre pacienți; gradul 2 la 3,7 % (8/217) și gradul 3 la 1,4 % (3/217) dintre pacienți. Timpul median până la debutul primului eveniment de pareză facială a fost de 0,3 luni (interval de la 0,1 până la 12,1 luni). Pareza facială a fost în general reversibilă și a dus la oprirea tratamentului la 0,9 % (2/217) dintre pacienți. Întreruperea tratamentului sau modificarea dozei au fost raportate la 3,7 % (8/217), iar tratamentul simptomatic, inclusiv corticosteroizi, a fost raportat la 5,1 % (11/217) dintre pacienți.

Creștere a valorilor CK și rabdomioliză

Creșterea valorilor CK și rabdomioliza au apărut la utilizarea encorafenib în combinație cu binimetinib la pacienții cu melanom și NSCLC (vezi pct. 4.8 din RCP pentru binimetinib).

Disfuncție renală

Melanom și NSCLC

La PSI tratată cu Combo 450, a fost observată o creștere ușoară, în cea mai mare parte de gradul 1, asimptomatică, a creatininemiei la 9,4 % (35/372) dintre pacienții tratați cu Combo 450 mg. Incidența creșterii de gradul 3 sau 4 a fost de 0,8 % (3/372). Evenimentele de disfuncție renală, inclusiv afecțiune renală acută, disfuncție renală și insuficiență renală, au fost raportate la 3,5 % (13/372) dintre pacienții tratați cu encorafenib și bimetinib, evenimentele de gradul 3 sau 4 apărând la 1,9 % (7/372) dintre pacienți. În general, disfuncția renală a fost reversibilă prin întreruperea tratamentului, rehidratare și alte măsuri suportive generale.

Cancer colorectal

A fost raportată creșterea creatininemiei la 2,8 % (6/216) dintre pacienții tratați cu encorafenib 300 mg în combinație cu cetuximab. Toate evenimentele au avut un nivel redus de severitate, cu excepția unui singur eveniment de gradul 4. Evenimentele de disfuncție renală au fost de gradul 3 sau 4 și au fost raportate ca afecțiune renală acută la 1,9 % (4/216) dintre pacienți și insuficiență renală la 0,5 % (1/216) dintre pacienți.

Modificări ale rezultatelor testelor funcției hepatice

Melanom și NSCLC

Incidențele modificărilor rezultatelor testelor funcției hepatice raportate la PSI tratată cu Combo 450 sunt indicate mai jos:

- Valori serice crescute ale transaminazelor: 16,4 % (61/372) total – gradul 3-4: 6,5 % (24/372)
- Valori crescute ale GGT: 11,3 % (42/372) total – gradul 3-4: 6,7 % (25/372)

În studiul CMEK162B2301, partea a 2-a, în brațul Combo 300, incidența modificărilor rezultatelor testelor funcției hepatice este indicată mai jos:

- Valori serice crescute ale transaminazelor: 13,2 % (34/257) total – gradul 3-4: 5,4 % (14/257)
- Valori crescute ale GGT: 14,0 % (36/257) total – gradul 3-4: 4,7 % (12/257)

Cancer colorectal

Incidența valorilor crescute ale transaminazelor la pacienții tratați cu encorafenib 300 mg în combinație cu cetuximab a fost de 8,8 % (19/216) dintre pacienți, evenimentele de gradul 3-4 apărând la 1,4 % (2/216) dintre pacienți.

Tulburări gastro-intestinale

Melanom și NSCLC

La PSI tratată cu Combo 450, diareea a fost observată la 41 % (155/372) dintre pacienți, având gradul 3-4 la 3,8 % (14/372) dintre pacienți. Diareea a dus la oprirea tratamentului la 0,8 % dintre pacienți și la întreruperea tratamentului sau modificarea dozei la 8,1 % dintre pacienți. Constipația a apărut la 24,7 % (92/372) dintre pacienți, având gradul 1 sau 2. Durerile abdominale au fost raportate la 28,5 % (106/372) dintre pacienți, având gradul 3 la 2,2 % (8/372) dintre pacienți. Greața a apărut la 46,0 % (171/372) dintre pacienți, gradul 3 fiind observat la 3,0 % (11/372) dintre pacienți. Vărsăturile au apărut la 31,2 % (116/372) dintre pacienți, gradul 3 fiind raportat la 1,9 % (7/372) dintre pacienți.

În studiul CMEK162B2301, partea a 2-a, în brațul Combo 300, greața a fost observată la 27,2 % (70/257) dintre pacienți, având gradul 3 la 1,6 % (4/257) dintre pacienți. Vărsăturile au apărut la 15,2 % (39/257) dintre pacienți, gradul 3 fiind raportat la 0,4 % (1/257) dintre pacienți. Diareea a apărut la 28,4 % (73/257) dintre pacienți, gradul 3 fiind raportat la 1,6 % (4/257) dintre pacienți.

Cancer colorectal

La pacienții tratați cu encorafenib 300 mg în combinație cu cetuximab, diareea a fost observată la 38,4 % (83/216) dintre pacienți, gradele 3 fiind observate la 2,8 % (6/216) dintre pacienți. Diareea a dus la întreruperea tratamentului la 0,5 % (1/216) dintre pacienți, iar întreruperea tratamentului sau modificarea dozei la 3,7 % (8/216) dintre pacienți.

Durerile abdominale au fost raportate la 36,6 % (79/216) dintre pacienți, evenimentele de gradul 3-4 apărând la 5,1 % (11/216) dintre pacienți. Greața a apărut la 38,0 % (82/216) dintre pacienți, evenimentele de gradul 3 fiind observate la 0,5 % (1/216) dintre pacienți. Vărsăturile au apărut la 27,3 % (59/216) dintre pacienți, evenimentele de gradul 3 fiind raportate la 1,4 % (3/216) dintre pacienți. Constipația a apărut la 18,1 % (39/216) dintre pacienți, evenimentele fiind de gradul 1 sau 2.

Tulburările gastro-intestinale au fost, în general, abordate terapeutic prin tratament standard.

Anemie

Melanom și NSCLC

La PSI tratată cu Combo 450, anemia a fost raportată la 23,1 % (86/372) dintre pacienți; 7,0 % (26/372) dintre pacienți au manifestat evenimente de gradul 3 sau 4. Niciun pacient nu a oprit tratamentul din cauza anemiei; 3,2 % (12/372) dintre pacienți au necesitat întreruperea tratamentului sau modificarea dozei.

În studiul CMEK162B2301, partea a 2-a, în brațul Combo 300, anemia a fost observată la 9,7 % (25/257) dintre pacienți, gradul 3-4 fiind raportat la 2,7 % (7/257) dintre pacienți.

Cefalee

Melanom și NSCLC

La PSI tratată cu Combo 450, cefaleea a apărut la 18,8 % (70/372) dintre pacienți, inclusiv de grad 3 la 1,1 % (4/372) dintre pacienți.

În studiul CMEK162B2301, partea a 2-a, în brațul Combo 300, cefaleea a fost raportată la 12,1 % (31/257) dintre pacienți și a avut gradul 3 la 0,4 % (1/257) dintre pacienți.

Cancer colorectal

La pacienții tratați cu encorafenib 300 mg în combinație cu cetuximab, cefaleea a apărut la 20,4 % (44/216) dintre pacienți și a avut gradul 1 sau 2.

Fatigabilitate

Melanom și NSCLC

La PSI tratată cu Combo 450, fatigabilitatea a apărut la 48,1 % (179/372) dintre pacienți, inclusiv de gradul 3 sau 4 la 4,3 % (16/372) dintre pacienți.

În studiul CMEK162B2301, partea a 2-a, în brațul Combo 300, fatigabilitatea a fost observată la 33,5 % (86/257) dintre pacienți, 1,6 % (4/257) prezentând evenimente de grad 3-4.

Cancer colorectal

La pacienții tratați cu encorafenib 300 mg în combinație cu cetuximab, fatigabilitatea a fost raportată la 56,9 % (123/216) dintre pacienți, inclusiv de grad 3 la 7,9 % (17/216) dintre pacienți.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Melanom și NSCLC

La PSI tratată cu Combo 450 (n = 372), 230 de pacienți (61,8 %) au avut vârsta < 65 de ani, 107 pacienți (28,8 %) au avut vârsta cuprinsă între 65 și 74 de ani, iar 35 de pacienți (9,4 %) au avut vârsta > 75 de ani. Nu s-au observat diferențe globale privind siguranța sau eficacitatea între pacienții vârstnici (≥ 65 de ani) și cei mai tineri, cu excepția diareei și pruritului, care au fost raportate mai frecvent la pacienții vârstnici.

La subgrupa de pacienți cu vârsta ≥ 75 de ani, reacțiile adverse de grad ≥ 3 (62,9 % față de 47,5 %), reacțiile adverse (de toate gradele) care au impus modificarea dozei pentru oricare dintre medicamentele de studiu (60,0 % față de 48,1 %) sau care au dus la întreruperea tratamentului (25,7 % față de 7,4 %) au fost raportate mai frecvent decât la pacienții cu vârsta < 75 de ani. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent cu o incidență mai mare la pacienții cu vârsta ≥ 75 de ani de ani, comparativ cu pacienții cu vârsta < 75 de ani, au inclus fatigabilitatea, greața, diareea, vărsăturile și anemia.

Cancer colorectal

La pacienții tratați cu encorafenib 300 mg în combinație cu cetuximab ($n = 216$), 134 de pacienți (62 %) au avut vârsta < 65 de ani, 62 de pacienți (28,7 %) au avut vârsta cuprinsă între 65-74 de ani și 20 de pacienți (9,3 %) au avut vârsta ≥ 75 de ani. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent cu o incidență mai mare la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani comparativ cu pacienții cu vârsta < 65 de ani au inclus vărsături, dureri ale extremităților și amețală.

La pacienții cu cancer colorectal, din cauza unui număr foarte redus de pacienți tratați din subgrupa de pacienți cu vârsta ≥ 75 de ani, nu a fost posibilă evaluarea diferențelor privind incidența reacțiilor adverse în comparație cu pacienții cu vârsta < 75 de ani.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

La doze de encorafenib cuprinse între 600 mg și 800 mg o dată pe zi, disfuncția renală (hipercreatinemie de grad 3) a fost observată la 3 din 14 pacienți. Cea mai mare doză administrată a avut loc în urma unei erori de dozaj la un pacient care a utilizat encorafenib în doză de 600 mg de două ori pe zi, timp de 1 zi (doză totală 1200 mg). Reacțiile adverse raportate de acest pacient au fost evenimente de grad 1 de greață, vărsături și vedere neclară, toate remise ulterior.

Abordare terapeutică

Nu există niciun tratament specific pentru supradozaj.

Întrucât encorafenib se leagă în grad moderat la proteinele plasmatică, hemodializa este cel mai probabil ineficace în tratamentul supradozajului cu encorafenib. Nu există niciun antidot cunoscut pentru encorafenib. În caz de supradozaj, tratamentul cu encorafenib trebuie întrerupt, iar funcția renală și reacțiile adverse trebuie monitorizate. Trebuie oferit tratament simptomatic și suportiv conform necesităților.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici, inhibitori de protein-kinază, codul ATC: L01EC03

Mecanism de acțiune

Encorafenib este un inhibitor puternic și foarte selectiv al kinazelor RAF, înalt selectiv, competitiv cu ATP, cu moleculă mică. Concentrația inhibitorie semi-maximă (CI_{50}) de encorafenib împotriva enzimelor BRAF V600E, BRAF și CRAF a fost determinată la valoarea de 0,35, 0,47, respectiv 0,30 nM. Timpul de înjumătățire prin disociere al encorafenib a fost de >30 de ore și a avut ca rezultat inhibarea prelungită a pERK. Encorafenib suprimă calea RAF/MEK/ERK în celulele tumorale care

exprimă mai multe forme mutante ale kinazei BRAF (V600E, D și K). În mod specific, encorafenib inhibă creșterea celulelor de melanom cu mutație BRAF V600E, D și K *in vitro* și *in vivo* și creșterea celulelor de cancer colorectal cu mutație BRAF V600E. Encorafenib nu inhibă semnalizarea RAF/MEK/ERK la celule ce exprimă BRAF de tip sălbatic.

Combinția cu binimetinib

Atât encorafenib, cât și binimetinib (un inhibitor MEK, vezi pct. 5.1 din RCP al binimetinib) inhibă calea MAPK, ceea ce are ca rezultat creșterea activității antitumorale, comparativ cu tratamentul cu oricare dintre medicamente în monoterapie.

Combinția cu cetuximab

Unul dintre principalele mecanisme de rezistență ale CRC cu mutație BRAF la inhibitorii RAF a fost identificat a fi reactivarea RFGc cu ocolirea transducției semnalului prin BRAF. S-a demonstrat că combinațiile de inhibitor BRAF, de exemplu, encorafenib, și agenți care vizează RFGc, de exemplu, cetuximab, ameliorează eficacitatea antitumorală în modelele non-clinice.

Eficacitate și siguranță clinică

Melanom cu mutație BRAF V600 nerezecabil sau metastazat

Siguranța și eficacitatea encorafenib în combinație cu binimetinib au fost evaluate într-un studiu desfășurat în 2 părți, de fază III, randomizat (1:1:1), cu control activ, în regim deschis, multicentric, la pacienți cu melanom cu mutație BRAF V60 E sau K nerezecabil sau metastazat (studiul CMEK162B2301), depistat prin intermediul unei analize cantitative a BRAF. Pacienții aveau melanom primar cutanat sau melanom primar cu etiologie necunoscută, confirmat histologic, însă cei cu melanom uveal sau de mucoasă au fost excluși. S-a permis ca pacienții să fi utilizat anterior tratament adjuvant și o linie de imunoterapie pentru boala nerezecabilă avansată local sau cea metastazată. Tratamentul anterior cu inhibitori ai BRAF/MEK nu a fost permis.

Studiul CMEK162B2301, partea 1

În Partea 1, pacienții din cadrul studiului au fost randomizați pentru a li se administra encorafenib 450 mg zilnic pe cale orală și binimetinib 45 mg de două ori pe zi pe cale orală (Combo 450, n = 192), encorafenib 300 mg zilnic pe cale orală (Enco 300, n = 194) sau vemurafenib 960 mg de două ori pe zi pe cale orală (denumit în continuare Vem, n = 191). Tratamentul a continuat până la progresia bolii sau până la atingerea unei toxicități inacceptabile. Randomizarea a fost stratificată pe baza stadializării Comitetului American Comun pentru Cancer (American Joint Committee on Cancer – AJCC) (IIIB, IIIC, IVM1a sau IVM1b în comparație cu IVM1c), pe baza statusului de performanță al Grupului Estic de Cooperare în Oncologie (Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG) (0 în comparație cu 1) și în funcție de imunoterapia anterioară pentru boala nerezecabilă sau metastazată (da în comparație cu nu).

Indicatorul principal al rezultatelor de eficacitate a fost reprezentat de supraviețuirea fără progresie (SFP) pentru Combo 450 în comparație cu vemurafenib, evaluată de către un comitet independent de analiză în regim orb (blinded independent review committee – BIRC). SFP conform evaluării investigatorilor a constituit o analiză suportivă. Un criteriu de evaluare secundar suplimentar a inclus SFP pentru Combo 450 în comparație cu Enco 300. Alte comparații secundare ale eficacității între Combo 450 și vemurafenib sau Enco 300 au inclus supraviețuirea generală (SG), rata de răspuns obiectiv (RRO), durata răspunsului (DR) și rata de control al bolii (RCB), evaluate de către BIRC și conform evaluării investigatorilor.

Vârsta mediană a pacienților a fost de 56 de ani (interval: 20-89), 58 % dintre pacienți au fost de sex masculin, 90 % au fost de rasă caucaziană, iar 72 % dintre pacienți au avut statusul de performanță ECOG 0 la momentul inițial. Majoritatea pacienților aveau boală metastazată (95 %) și se înscriau în stadiul IVM1c (64 %), 27 % dintre pacienți au avut valori serice inițiale ridicate ale lactat dehidrogenazei serice (LDH), 45 % dintre pacienți aveau cel puțin 3 organe cu implicare tumorală la momentul inițial, iar 3,5 % aveau metastaze cerebrale. La 27 de pacienți (5 %) se administraseră anterior inhibitori ai punctelor de control (anti-PD1/PDL1 sau ipilimumab) (8 pacienți în grupul tratat cu Combo 450 [4 %]), 7 pacienți în grupul tratat cu vemurafenib [4 %], 12 pacienți în grupul tratat cu Enco 300 [6 %]), incluzând 22 de pacienți în condiții de metastază (6 pacienți în grupul tratat cu Combo 450, 5 pacienți în grupul tratat cu vemurafenib, 11 pacienți în grupul tratat cu Enco 300) și 5 pacienți în condiții de tratament adjuvant (2 pacienți în grupul tratat cu Combo 450, 2 pacienți în grupul tratat cu vemurafenib, 1 pacient în grupul tratat cu Enco 300).

Durata mediană a expunerii a fost de 11,7 luni la pacienții tratați cu Combo 450, 7,1 luni la pacienții tratați cu Enco 300 și 6,2 luni la pacienții tratați cu vemurafenib. Valoarea mediană a intensității relative a dozei (IRD) pentru Combo 450 a fost de 100 % pentru encorafenib și 99,6 % pentru binimetinib; IRD mediană a fost de 86,2 % pentru Enco 300 și de 94,5 % pentru vemurafenib.

Partea 1 a Studiului CMEK162B2301 a evidențiat o ameliorare semnificativă statistic a SFP la pacienții tratați cu Combo 450 în comparație cu pacienții tratați cu vemurafenib. Tabelul 6 rezumă SFP și alte rezultate de eficacitate bazate pe analiza centralizată oarbă a datelor de către un comitet independent de radiologie în regim orb.

Rezultatele de eficacitate bazate pe evaluarea investigatorilor au corespuns evaluării centralizate independente. Analizele nestratificate ale subgrupurilor au evidențiat estimări ale criteriilor de evaluare în favoarea Combo 450, inclusiv pentru LDH inițială, statutul de performanță ECOG și stadiul AJCC.

Tabelul 6: Studiul CMEK162B2301, Partea 1: Supraviețuirea fără progresie și rezultatele totale confirmate ale răspunsului (analiză centralizată independentă)

	Encorafenib + binimetinib N = 192 (Combo 450)	Encorafenib N = 194 (Enco 300)	Vemurafenib N = 191 (Vem)
Data-limită a colectării datelor: 19 mai 2016			
SFP (analiza primară)			
Număr de evenimente (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Mediană, luni (Î 95 %)	14,9 (11,0, 18,5)	9,6 (7,5, 14,8)	7,3 (5,6, 8,2)
RR ^a (Î 95 %) (comparativ cu Vem) Valoarea p (test log-rank stratificat) ^b	0,54 (0,41, 0,71) <0,0001		
RR ^a (Î 95 %) (comparativ cu Vem) Valoarea p nominală		0,68 (0,52, 0,90) 0,007	
RR ^a (Î 95 %) (comparativ cu Enco 300) Valoarea p (test log-rank stratificat) ^b	0,75 (0,56, 1,00) 0,051		
Răspunsuri generale confirmate			
Rată de răspuns general, n (%) (Î 95 %)	121 (63,0) (55,8, 69,9)	98 (50,5) (43,3, 57,8)	77 (40,3) (33,3, 47,6)
RC, n (%)	15 (7,8)	10 (5,2)	11 (5,8)

	Encorafenib + binimetinib N = 192 (Combo 450)	Encorafenib N = 194 (Enco 300)	Vemurafenib N = 191 (Vem)
RP, n (%)	106 (55,2)	88 (45,4)	66 (34,6)
BS, n (%)	46 (24,0)	53 (27,3)	73 (38,2)
RCB, n (%) (Î 95 %)	177 (92,2) (87,4, 95,6)	163 (84,0) (78,1, 88,9)	156 (81,7) (75,4, 86,9)
Durata răspunsului			
Mediană, luni (Î 95 %)	16,6 (12,2, 20,4)	14,9 (11,1, NE)	12,3 (6,9, 16,9)

Î = interval de încredere; RC = răspuns complet; RCB = rata de control al bolii (RC + RP + BS + Non-RC/Non-BP; Non-RC/Non-BP se aplică numai pacienților fără leziune țintă care nu au atins RC sau nu au avut BP); RR = raport de risc; NE = neestimabil; SFP = supraviețuire fără progresie; RP = răspuns parțial; BS = boală stabilă. Vem = vemurafenib.

^a Raport de risc bazat pe un model Cox stratificat de risc proporțional

^b Valoarea p a testului log-rank (bilateral)

Calitatea vieții (CV) (data-limită a colectării datelor: 19 mai 2016)

Evaluarea funcțională a tratamentului antineoplazic pentru melanom (Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma – FACT-M), Chestionarul principal privind calitatea vieții produs de Organizația Europeană pentru Cercetarea și Tratarea Cancerului (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – EORTC QLQ-C30) și examinarea EuroQoL cu 5 dimensiuni și pe 5 niveluri (EQ-5D-5L) au fost utilizate pentru explorarea rezultatelor raportate de pacienți (RRP) privind indicatorii pentru calitatea vieții asociată stării de sănătate, funcționare, simptomele melanomului și reacțiile adverse asociate tratamentului. O deteriorare de 10 % definitivă a FACT-M și EORTC QLQ-C30 a fost întârziată semnificativ la pacienții tratați cu Combo 450, în comparație cu celelalte tratamente. Timpul median până la deteriorarea definitivă de 10 % a scorului FACT-M nu a fost atins în grupul tratat cu Combo 450 și a fost de 22,1 luni (Î 95 % 15,2, NE) în grupul tratat cu vemurafenib, cu un RR pentru diferență de 0,46 (Î 95 %: 0,29, 0,72). O analiză a timpului până la deteriorarea definitivă de 10% a scorului EORTC QLQ-C30 a furnizat rezultate similare.

Pacienții la care s-a administrat Combo 450 nu au raportat nicio schimbare sau au raportat o ameliorare ușoară a modificării medii de la scorul inițial a indicelui EQ-5D-5L în cadrul tuturor vizitelor, în timp ce pacienții la care s-a administrat vemurafenib sau encorafenib au raportat scăderi în cadrul tuturor vizitelor (cu diferențe semnificative statistice). O evaluare a modificării în timp a scorului a indicat aceeași tendință pentru EORTC QLQ-C30 și, la toate vizitele, pentru FACT-M.

Studiul CMEK162B2301, partea 2

Partea 2 a Studiului CMEK162B2301 a fost concepută pentru a evalua contribuția binimetinib în combinația de encorafenib și binimetinib.

SFP pentru encorafenib 300 mg administrat o dată pe zi pe cale orală, utilizat în combinație cu binimetinib 45 mg administrat de două ori pe zi pe cale orală (Combo 300, n = 258) a fost comparată cu SFP pentru Enco 300 (n = 280, incluzând 194 de pacienți din Partea 1 și 86 de pacienți din Partea 2). Înscrierea în Partea 2 a început după randomizarea tuturor pacienților din Partea 1.

Analiza finală a eficacității din Studiul CMEK162B2301, părțile 1 și 2 (data limită a colectării datelor: 31 martie 2023)

Analiza finală a eficacității a fost în concordanță cu rezultatele analizei intermediare și a demonstrat un beneficiu în SG pentru Combo 450 față de vemurafenib (RR 0,67 [Î 95%: 0,53, 0,84] cu SG mediană de 33,6 luni față de 16,9 luni). Rezultatele SFP și RRO (conform BIRC) au confirmat, de asemenea, un beneficiu numeric în favoarea Combo 450, cu o valoare mediană a SFP cu 7,6 luni mai mare în brațul cu Combo 450 comparativ cu brațul cu vemurafenib, vezi toate rezultatele detaliate privind eficacitatea finală din Tabelul 7 și Figurile 1 și 2 de mai jos.

În plus, analiza finală din partea 2 a arătat o diferență numerică în SG pentru Combo 300 (Partea 2) față de Enco 300 în monoterapie (Părțile 1+2) (RR 0,89 [Î 95%: 0,72, 1,09] cu SG mediană de 27,1 luni [Î 95%: 21,6-33,3] vs 22,7 luni [Î 95%: 19,3-29,3]). SFP mediană a rămas mai lungă în brațul Combo 300 (Partea 2) decât în grupul Enco 300 (Părți 1+2), cu estimări SFP mediane de 12,9 luni (Î 95%: 10,9, 14,9) și, respectiv, 9,2 luni (Î 95%: 7,4, 11,1). Valoarea RRO confirmată (de BIRC) a fost de 67,8% (Î 95%: 61,8, 73,5) și de 51,4% (Î 95% 45,4, 57,4) în brațele Combo 300 (Partea 2) și, respectiv, Enco 300 (Părțile 1 + 2). Rezultate similare au fost observate în cadrul evaluării investigatorului.

Tabelul 7: Studiul CMEK162B2301 : Rezultate finale privind SFP, SG și RRO confirmate (data limită a colectării datelor: 31 Martie 2023)

	Encorafenib + binimetinib N=192 (Combo 450)	Encorafenib N=194 (Enco 300)	Vemurafenib N=191 (Vem)
Analiza finală, data limită a colectării datelor: 31 Martie 2023			
SFP (conform BIRC)			
Număr de evenimente (%)	123 (64,1)	119 (61,3)	121 (63,4)
Mediană ^a , luni (Î 95%)	14,9 (11,0, 20,2)	9,6 (7,4, 14,8)	7,3 (5,6, 7,9)
RR (Î 95%) (comparativ cu Vem) Valoarea p a testului log-rank (unilateral)*	0,51 (0,39, 0,66) <0,0001	0,68 (0,53, 0,88) 0,0017	
RR (95% Î) (comparativ cu Enco 300) Valoarea p a testului log-rank (unilateral)*	0,77 (0,60, 0,99) 0,0214		
SG			
Număr de evenimente (%)	139 (72,4)	125 (64,4)	147 (77,0)

Mediană ^a , luni (Î 95%)	33,6 (24,4, 39,2)	23,5 (19,6, 33,6)	16,9 (14,0, 24,5)
Probabilitatea de supraviețuire ^b la 1 an % (Î 95%)	75,5 (68,8, 81,0)	74,6 (67,6, 80,3)	63,1 (55,7, 69,7)
la 2 ani % (Î 95%)	57,7 (50,3, 64,3)	49,1 (41,5, 56,2)	43,2 (35,9, 50,2)
la 3 ani % (Î 95%)	46,5 (39,3, 53,4)	40,9 (33,6, 48,1)	31,4 (24,8, 38,2)
la 5 ani % (Î 95%)	34,7 (28,0, 41,5)	34,9 (27,9, 42,0)	21,4 (15,7, 27,8)
la 9 ani % (Î 95%)	26,0 (19,8, 32,5)	27,8 (21,1, 34,8)	18,2 (12,8, 24,3)
RR ^c (Î 95%) (comparativ cu Vem) Valoarea p a testului log-rank (unilateral)*	0,67 (0,53, 0,84) 0,0003	0,74 (0,58, 0,94) 0,0063	
RR ^c (Î 95%) (comparativ cu Enco 300) Valoarea p a testului log-rank (unilateral)*	0,93 (0,73, 1,19) 0,2821		
Cele mai bune răspunsuri generale confirmate (conform BIRC)			
Valoarea RRO confirmată ^d , n (%) (Î 95%)	123 (64,1) (56,8, 70,8)	100 (51,5) (44,3, 58,8)	78 (40,8) (33,8, 48,2)
RC, n (%)	29 (15,1)	17 (8,8)	16 (8,4)
RP, n (%)	94 (49,0)	83 (42,8)	62 (32,5)
BS, n (%)	44 (22,9)	52 (26,8)	71 (37,2)
RCB ^d , n (%) (Î 95%)	177 (92,2) (87,4, 95,6)	163 (84,0) (78,1, 88,9)	155 (81,2) (74,8, 86,4)
Durata răspunsului (conform BIRC)			
Mediană, luni (Î 95%)	18,6 (12,7, 27,6)	15,5 (11,1, 29,5)	12,3 (6,9, 14,5)
<p>Î = interval de încredere; RC = răspuns complet; RP= răspuns parțial; BS= boală stabilă; RCB = rata de control a bolii (RC + RP + BS + Non-RC/Non-BP); RR= rata riscului; RRO = rata de răspuns obiectiv (RC+RP); RP și RC sunt confirmate prin evaluări repetate efectuate la cel puțin 4 săptămâni după îndeplinirea criteriilor de răspuns.</p> <p>^a Mediană (timpul până la eveniment) și intervalul de încredere de 95% sunt generate de estimarea KM împreună cu metoda Brookmeyer și Crowley</p> <p>^b Probabilitatea de supraviețuire (obținute din estimările de supraviețuire KM, formula Greenwood utilizată pentru Î)</p> <p>^c Atât testul Log-rank, cât și modelul Cox PH sunt stratificate în funcție de stadiul IVRS AJCC și de statusul de performanță ECOG.</p> <p>^d Î estimat la 95% se obține utilizând metoda exactă Cloper-Pearson</p> <p>* valoarea p nominală</p>			

Figura 1 Studiul CMEK162B2301: Reprezentarea Kaplan-Meier a SFP prin BIRC (data limită a colectării datelor: 31 Martie 2023)

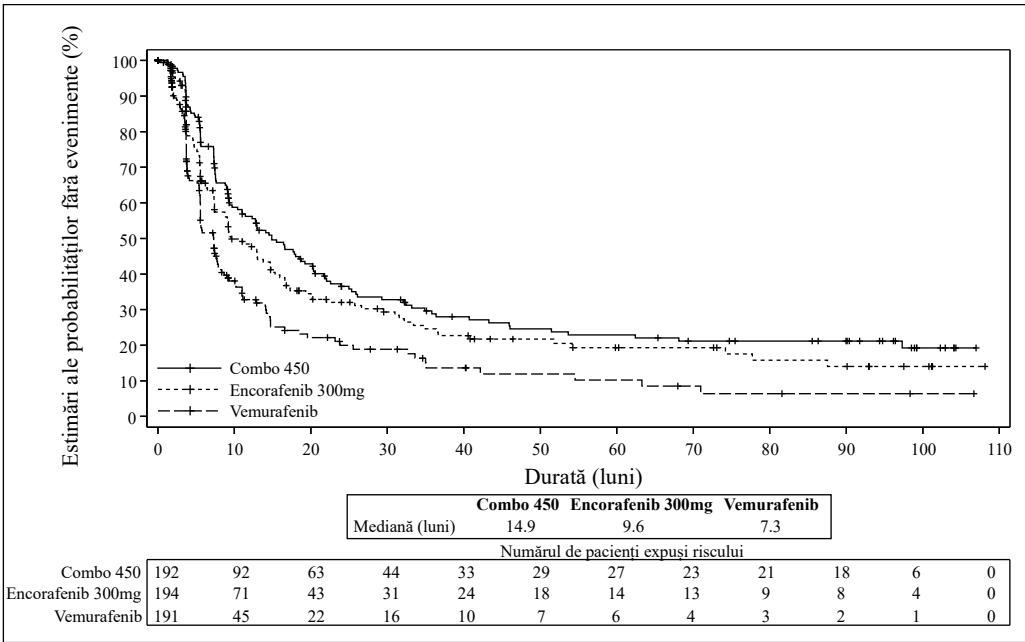
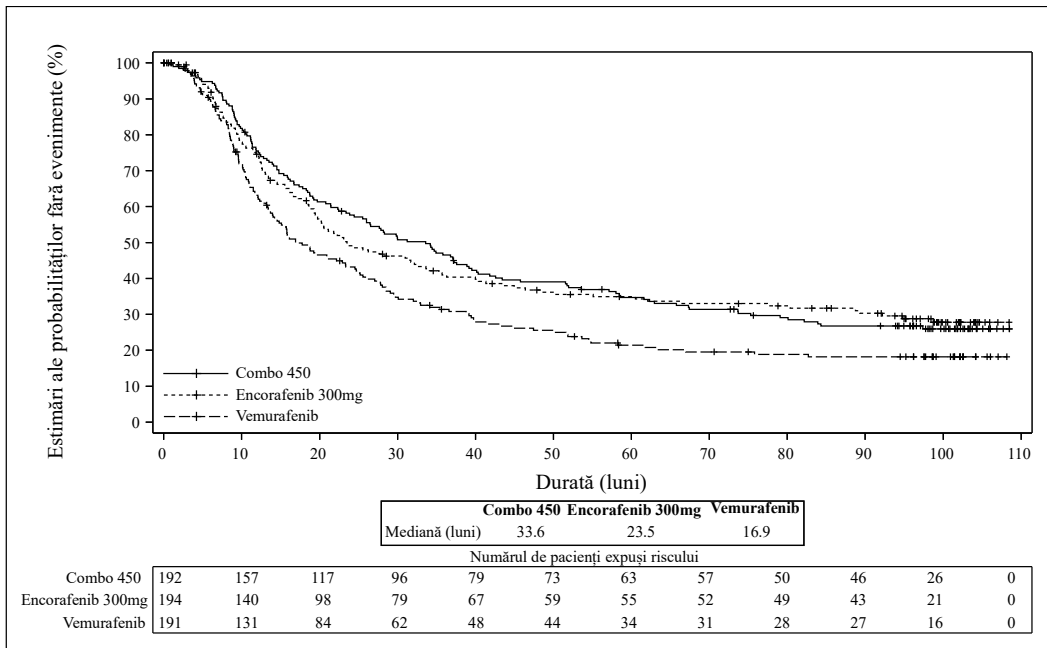


Figura 2 Studiul CMEK162B2301: Reprezentarea Kaplan-Meier a SG (data limită a colectării datelor: 31 Martie 2023)



Cancer colorectal metastazat cu mutație BRAF V600E – Studiul ARRAY-818-302

Encorafenib în combinație cu cetuximab a fost evaluat într-un studiu deschis, radomizat, cu control activ, desfășurat în mai multe centre (ARRAY 818-302 BEACON CRC). Pacienții eligibili au trebuit să aibă cancer colorectal metastazat cu mutație BRAF V600E care evoluase după 1 sau 2 tratamente anterioare. Pacienții înscriși au fost eligibili pentru a primi cetuximab conform etichetei aprobate local cu privire la starea RAS a tumorii. A fost interzisă utilizarea anterioară a inhibitorilor RAF, a inhibitorilor MEK sau a inhibitorilor RFG. Randomizarea a fost stratificată în baza statusului de performanță al Grupului Estic de Cooperare în Oncologie (Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG), sursa anterioară de utilizare a irinotecan și cetuximab.

A fost randomizat un total de 665 de pacienți (1:1:1) pentru a primi o doză zilnică de encorafenib 300 mg administrate oral, în combinație cu cetuximab în doza conformă cu RCP-ul aprobat (n=220) sau doză zilnică de encorafenib 300 mg administrate oral, în combinație cu binimetinib 45 mg administrat oral, de două ori pe zi, și cetuximab în doza conformă cu RCP-ul aprobat (n=224) sau Control (irinotecan cu cetuximab sau irinotecan/5-fluorouracil/acid folinic (FOLFIRI) cu cetuximab, n = 221). Tratamentul a continuat până la progresia bolii sau până la atingerea unei toxicități inacceptabile.

Indicatorii rezultatelor de eficacitate s-au bazat pe supraviețuirea generală (SG) și rata de răspuns general (RTR), care au fost evaluate de către un comitet independent central de analiză în orb (BIRC), care a comparat encorafenib 300 mg în combinație cu cetuximab cu grupul Control. Alte metode de măsurare a rezultatului pentru eficacitate sunt sumarizate în Tabelul 8 de mai jos.

Vârsta mediană a pacienților a fost de 61 de ani (intervalul 26-91), 47 % au fost bărbați și 83 % au fost de rasă caucaziană. 51 % dintre pacienți au avut statutul de performanță ECOG 0, iar 51 % primiseră anterior irinotecan. 46,8 % dintre pacienți aveau cel puțin 3 organe cu prezență tumorală în momentul inițial.

Durata mediană a expunerii a fost de 3,2 luni la pacienții tratați cu encorafenib 300 mg în combinație cu cetuximab, și de 1,4 luni la pacienții tratați cu irinotecan/cetuximab sau cu FOLFIRI/cetuximab (grupul de Control). La pacienții tratați cu encorafenib 300 mg în combinație cu cetuximab, mediana intensității relative a dozei (IRD) a fost de 98 % pentru encorafenib și 93,5 % pentru cetuximab. În grupul de Control, IRD mediană a fost de 85,4 % pentru cetuximab, 75,7 % pentru irinotecan, iar la subgrupa de pacienți la care s-a administrat acid folinic și 5-FU, IRD mediană a fost de 75,2 % și, respectiv, 75 %.

Encorafenib 300 mg în combinație cu cetuximab a demonstrat o ameliorare semnificativă statistic a ST, RTR și SFP în comparație cu grupul de Control. Rezultatele de eficacitate sunt sumarizate în Tabelul 8 și Figurile 3 și 4.

Rezultatele de eficacitate bazate pe evaluarea investigatorilor au corespuns evaluării centralizate independente.

Tabelul 8: Studiul ARRAY-818-302: Rezultate de eficacitate

	Encorafenib cu cetuximab	Irinotecan cu cetuximab sau FOLFIRI cu cetuximab (Control)
Data-limită a colectării datelor: 11 februarie 2019 (Analiza primară)		
SG		
Număr de pacienți ^a	220	221
Număr de evenimente (%)	93 (42,3)	114 (51,6)
Mediană, luni (ÎI 95 %)	8,4 (7,5-11,0)	5,4 (4,8; 6,6)
RR (ÎI 95 %) ^{b,c} (comparativ cu grupul de Control) Valoarea p ^{b,c}	0,60 (0,41-0,88) 0,0002	
Durata mediană a perioadei de urmărire, luni (ÎI 95 %)	7,6 (6,4; 9,20)	7,2 (6,1; 8,1)
RTR (conform BIRC)		
Număr de pacienți ^c	113	107
RTR n (%) (ÎI 95 %) ^f	23 (20,4) (13,4; 29,0)	2 (1,9) (0,2; 6,6)
Valoarea p ^{b,d,g}	< 0,0001	
RC, n (%)	6 (5,3)	0
RP, n (%)	17 (15,0)	2 (1,9)

	Encorafenib cu cetuximab	Irinotecan cu cetuximab sau FOLFIRI cu cetuximab (Control)
BS, n (%)	57 (50,4)	26 (24,3)
RCB, n (%) (Î 95 %) ^f	84 (74,3) (65,3; 82,1)	33 (30,8) (22,3; 40,5)
SFP (conform BIRC)		
Număr de pacienți ^a	220	221
Număr de evenimente (%)	133 (60,5)	128 (57,9)
SFP medie, luni	4,2 (3,7; 5,4)	1,5 (1,5; 1,7)
RR (Î 95 %) ^{b,c}	0,40 (0,30; 0,55)	
Valoarea p ^{b,d}	< 0,0001	
Analiză actualizată, data-limită a colectării datelor: 15 august 2019		
SG		
Număr de pacienți ^a	220	221
Număr de evenimente (%)	128 (58,2)	157 (71,0)
Mediană, luni (Î 95 %)	9,3 (8,0; 11,3)	5,9 (5,1; 7,1)
RR (Î 95 %) ^b (comparativ cu grupul de Control) Valoarea p ^{b,d, h}	0,61 (0,48; 0,77) < 0,0001	
Durata mediană a perioadei de urmărire, luni (Î 95 %)	12,3 (11,1; 14,1)	12,9 (10,9; 14,6)
RTR (conform BIRC)		
Număr de pacienți ^a	220	221
RTR n (%) (Î 95 %) ^f	43 (19,5) (14,5; 25,4)	4 (1,8) (0,5; 4,6)
Valoarea p ^{b,d, g, h}	< 0,0001	
RC, n (%)	7 (3,2)	0
RP, n (%)	36 (16,4)	4 (1,8)
BS, n (%)	117 (53,2)	59 (26,7)
RCB, n (%) (Î 95 %) ^f	167 (75,9) (69,7; 81,4)	69 (31,2) (25,2; 37,8)
SFP (conform BIRC)		
Număr de pacienți ^a	220	221
Număr de evenimente (%)	167 (75,9)	147 (66,5)
SFP medie, luni (Î 95 %)	4,3 (4,1; 5,5)	1,5 (1,5; 1,9)
RR (Î 95 %) ^b Valoarea p ^{b,d,h}	0,44 (0,35; 0,55) < 0,0001	

Î = interval de încredere; RC = răspuns complet; RR = raport de risc; RTR = rata de răspuns general; SG = supraviețuire generală; RP = răspuns parțial; BS = boală stabilă; RCB = rata de control al bolii (RC + RP + BS + Non-RC/Non-BP; Non-RC/Non-BP se aplică numai pacienților cu o boală neevaluabilă care nu au atins RC sau nu au avut BP).

^a Randomizat de fază 3, set complet de analize

^b Stratificat pe baza statutului de performanță a ECOG, sursei cetuximab, și a utilizării anterioare a irinotecan la randomizare

^c Î repetat derivat folosind limitele Lan DeMets O'Brien-Fleming asociate cu fracția de informații observată la analiza intermediară

^d Unilateral

^e Printre primii 331 de pacienți randomizați

^f Metoda Clopper-Pearson

^g Test Cochran Mantel-Haenszel

^h Valoarea p nominală

Figura 3: Studiul ARRAY-818-302: Reprezentare Kaplan-Meier a supraviețuirii generale (data-limită a colectării datelor: 11 februarie 2019)

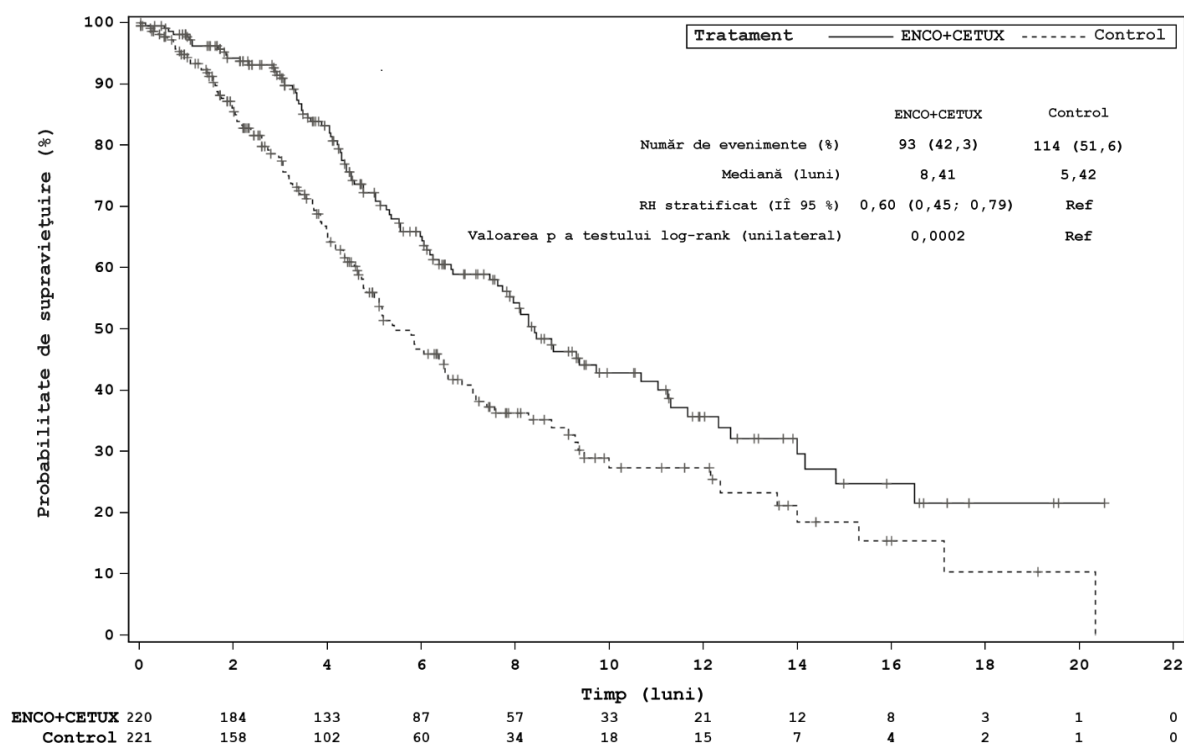
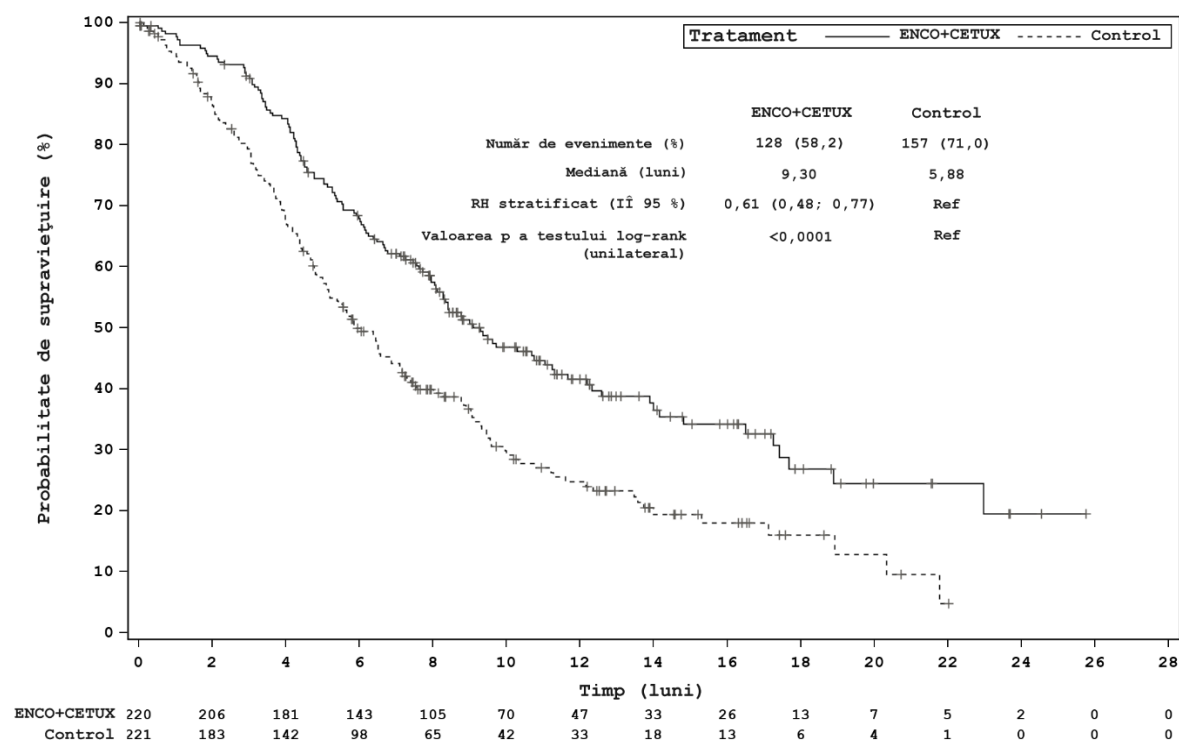


Figura 4: Studiul ARRAY-818-302: Reprezentare Kaplan-Meier a supraviețuirii generale (data-limită a colectării datelor: 15 august 2019)



Cancer non-microcelular avansat cu mutație BRAF V600E – Studiul ARRAY-818-202

Siguranța și eficacitatea encorafenib în combinație cu binimetinib au fost cercetate într-un studiu necomparativ deschis de fază II, desfășurat în mai multe centre (Studiul ARRAY-818-202, PHAROS). Pacienții au trebuit să aibă NSCLC metastazat cu mutație BRAF V600E confirmat histologic, statutul de performanță ECOG 0 sau 1 și boală evaluabilă. Pacienții utilizaseră anterior o linie de terapie sistemică în condiții de metastază. A fost interzisă utilizarea anterioară a inhibitorilor BRAF sau a inhibitorilor MEK.

Pacienții au fost înscriși pe baza determinării prezenței unei mutații BRAF V600E în țesutul tumoral sau în sânge (de exemplu, testare genetică ctADN) prin testare la un laborator local. Confirmarea centrală a statusului mutației BRAF V600E (cu alte cuvinte, orice variantă scurtă V600E cu efect asupra proteinelor) s-a efectuat pe țesut tumoral de arhivă sau proaspăt colectat la înscriere și a utilizat testul FoundationOne CDx – F1CDx (țesut).

Sensibilitatea analitică a fost evaluată prin intermediul studierii Limitei de detecție (LD) pentru F1CDx folosind metoda ratei de succes (definită ca fiind cel mai scăzut nivel cu detecție $\geq 95\%$) prin evaluarea frecvenței variantelor de alele (FVA) pentru variantele scurte. Pentru F1CDx, valoarea determinată a LD mediane pentru substituție a fost de 3,2 % FVA.

În total, 98 de pacienți au fost înscriși și tratați cu encorafenib 450 mg o dată pe zi pe cale orală și binimetinib 45 mg de două ori pe zi pe cale orală. Tratamentul a continuat până la progresia bolii sau până la atingerea unei toxicități inacceptabile.

Indicatorul principal al rezultatelor de eficacitate s-a bazat pe rata de răspuns general (RTR) și a fost conform cu RECIST v1.1 conform evaluării de către un organism independent de analiză radiologică (IAR). Obiectivele finale secundare au inclus durata răspunsului (DR), rata de control al bolii (RCB), SFP și SG. Rezultatele analizei primare la 18,2 luni la pacienții fără tratament anterior și 12,8 luni la pacienții tratați anterior sunt prezentate mai jos.

Dintre cei 98 de pacienți înscriși în acest studiu, 59 de pacienți (60,2 %) nu beneficiaseră de tratament anterior. Vârsta mediană a pacienților a fost de 70 de ani (interval: 47-86), 53 % dintre pacienți au fost de sex feminin, 88 % au fost de rasă caucaziană și 30 % nu fuseseră niciodată fumători. 74 % au avut statusul de performanță ECOG 1 la momentul inițial (dintre participanți, 67,8 % din populația fără tratament anterior și 82,1 % din populația tratată anterior au avut statusul de performanță 1 la momentul inițial).

Toți pacienții aveau boală metastazată, 8 % dintre aceștia având metastaze cerebrale și 97 % având adenocarcinom la momentul inițial.

La momentul analizei primare, durata mediană de expunere la a fost de 15,1 luni la pacienții fără tratament anterior și de 5,4 luni la pacienții tratați anterior. În populația generală, valoarea mediană a intensității relative a dozei (IRD) a fost de 99,2 % pentru encorafenib și de 95,4 % pentru binimetinib.

La momentul analizei primare, obiectivul final principal de RTR evaluat de IAR la populația fără tratament anterior a fost de 74,6 % (ÎI 95 %: 61,6; 85,0), din care 9 (15,3 %) cu RC și 35 (59,3 %) RP. La populația tratată anterior, RTR evaluat de IAR a fost de 46,2 % (ÎI 95 %: 30,1; 62,8), din care 4 (10,3 %) cu RC și 14 (35,9 %) cu RP.

Rezultatele actualizate cu o perioadă de urmărire cu durata de 10 luni (durată mediană de expunere de 16,3 luni la pacienții fără tratament anterior și de 5,5 luni la pacienții tratați anterior) sunt prezentate în Tabelul 9.

Tabelul 9: Studiul ARRAY-818-202: Rezultate de eficacitate

	Encorafenib în combinație cu binimetinib	
	Fără tratament anterior (N = 59)	Cu tratament anterior (N = 39)
RTR conform IAR		
RTR, % (Î 95 %)	75 % (62; 85)	46 % (30; 63)
RC, %	15 %	10 %
RP, %	59 %	36 %
DR conform IAR	N=44	N=18
DR mediană, luni (Î 95 %)	40,0 (23,1; NE)*	16,7 (7,4; NE)*
% cu DR ≥ 12 luni	64 %	44 %

*Rezultatele unei analize privind sensibilitatea luând în considerare noua terapie anti-cancer ca eveniment, pe lângă progresie și deces, sunt de 23,1 luni la pacienții fără tratament anterior (14,8; NE) și 12,0 luni (6,3; NE) la pacienții tratați anterior.

N = număr de pacienți; RTR = rata de răspuns obiectiv; Î = interval de încredere; RC = răspuns complet; RP = răspuns parțial; DR = durata de răspuns; IAR = organism independent de analiză radiologică; NE = neestimabil.

Electrofiziologie cardiacă

În cadrul analizei de siguranță pentru studiile grupate, incidența aparițiilor noi de prelungire a intervalului QTcF > 500 ms a fost de 1,1 % (4/363) în PSI Combo 450 (n = 372) și de 2,5 % (5/203) în grupul de pacienți cu melanom tratați cu encorafenib în monoterapie. O prelungire a intervalului QTcF de > 60 ms în comparație cu valorile anterioare tratamentului a fost observată la 6,0 % (22/364) dintre pacienții din PSI Combo 450 și la 3,4 % (7/204) din grupul tratat cu encorafenib în monoterapie (vezi pct. 4.2 și 4.4).

În cadrul analizei de siguranță pentru studiul de fază III (ARRAY-818-302) pentru evaluarea siguranței în tratamentul cancerului colorectal, incidența aparițiilor noi de prelungire a intervalului QTcF > 500 ms a fost de 3,2 % (7/216) și o prelungire a intervalului QTcF > 60 ms în comparație cu valorile anterioare tratamentului a fost observată la 8,8 % (19/216) dintre pacienții din grupul tratat cu encorafenib + cetuximab (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu encorafenib la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în melanom (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu encorafenib la toate subgrupele de copii și adolescenți în carcinom colorectal și cancer pulmonar (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica encorafenib a fost studiată la subiecți sănătoși și pacienți cu tumori solide. S-a evidențiat că farmacocinetica encorafenib este aproximativ liniară în raport cu doza, după administrarea de doze unice și repetate. După doze repetate administrate o dată pe zi, condițiile stării de echilibru au fost atinse în 15 zile. Raportul de acumulare de aproximativ 0,5 este cauzat, cel mai probabil, de autoinducerea CYP3A4. Variabilitatea între subiecți (CV %) a ASC se înscrie în intervalul de 12,3 %-68,9 %.

Absorbție

După administrarea orală, encorafenib este absorbit rapid, cu o valoare mediană a T_{max} de 1,5 până la 2 ore. În urma administrării orale a unei doze unice de encorafenib [^{14}C] 100 mg la subiecți sănătoși, doza de encorafenib a fost absorbită în proporție de cel puțin 86 %. Administrarea unei doze unice de encorafenib de 100 mg împreună cu alimente cu conținut lipidic și caloric crescut a redus valoarea C_{max} cu 36 %, fără a aduce nicio modificare valorii ASC. Un studiu asupra interacțiunii medicamentoase, efectuat la subiecți sănătoși, a indicat faptul că gradul de expunere la encorafenib nu a fost modificat în prezența unui medicament modificador al pH-ului gastric (rabeprazol).

Distribuție

Encorafenib se leagă în grad moderat (86,1 %) de proteinele plasmatice umane, în condiții *in vitro*. În urma administrării orale a unei doze unice de encorafenib [^{14}C] 100 mg la subiecți sănătoși, valoarea medie (AS) a raportului concentrației sânge-plasmă este de 0,58 (0,02), iar valoarea medie (CV %) a volumului aparent de distribuție (V_z/F) pentru encorafenib este de 226 l (32,7 %).

Metabolizare

În urma administrării orale a unei doze unice de encorafenib [^{14}C] 100 mg la subiecți sănătoși, s-a determinat că metabolizarea este principala cale de eliminare a encorafenib (aproximativ 88 % din doza radioactivă recuperată). Reacția predominantă de metabolizare pentru encorafenib a fost N-dezalchilarea. Printre celelalte căi metabolice principale se numără hidroxilarea, hidroliza carbamaților, glucuronoconjugarea indirectă și formarea glucozei conjugate.

Eliminare

În urma administrării orale a unei doze unice de encorafenib [^{14}C] 100 mg la subiecți sănătoși, radioactivitatea a fost eliminată în mod egal în materiile fecale și urină (medie de 47,2 %). În urină, radioactivitatea a fost excretată în proporție de 1,8 % sub formă de encorafenib. Clearance-ul aparent mediu (Cl/F) (CV %) al encorafenib a fost de 27,9 l/oră (9,15 %). Valoarea mediană (intervalul) a timpului terminal de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($T_{1/2}$) al encorafenib a fost de 6,32 ore (3,74-8,09 ore).

Interacțiunile dintre medicamente

Nu a fost evidențiată nicio interacțiune medicamentoasă între encorafenib și cetuximab.

Efectele enzimelor CYP asupra encorafenib

Encorafenib este metabolizat de către CYP3A4, CYP2C19 și CYP2D6. *In vitro*, CYP3A4 a fost, conform estimărilor, principala enzimă care a contribuit la clearance-ul oxidativ total al encorafenib în microzomii hepatici umani (~83,3 %), urmată de CYP2C19 și CYP2D6 (~16,0 % și respectiv 0,71 %). Efectul administrării concomitente cu un inductor puternic al CYP3A4 asupra expunerii la encorafenib nu a fost studiat în cadrul unui studiu dedicat. La pacienții cu melanom, administrarea în doze repetate de encorafenib 450 mg o dată pe zi și binimetinib 45 mg de două ori pe zi împreună cu modafinil, un inductor moderat al CYP3A4, a redus ASC a encorafenib în starea de echilibru cu 24 % și C_{max} cu 20 % față de encorafenib în monoterapie.

Efectul encorafenib asupra substraturilor CYP

Experimentele *in vitro* indică faptul că encorafenib este un inhibitor reversibil, relativ puternic, al UGT1A1, CYP2B6, CYP2C9 și CYP3A4/5, precum și un inhibitor dependent de timp al CYP3A4. Encorafenib a indus CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 și CYP3A4 în hepatocitele primare umane. La pacienții cu melanom, administrarea în doze repetate de encorafenib 450 mg o dată pe zi și binimetinib 45 mg de două ori pe zi împreună cu o doză unică de cocktail de substraturi de sondă pentru CYP a redus cu 82 % ASC și cu 74 % C_{max} ale midozalam 2 mg (substrat al CYP3A4). A redus cu 17 % ASC și nu a modificat C_{max} ale omeprazol 20 mg (substrat al CYP2C19) și a crescut cu 27 % ASC și cu 13 % C_{max} ale cafeinei 50 mg (substrat al CYP1A2). A scăzut raportul dintre concentrațiile

de metabolit E3174 al losartan și losartan (substrat al CYP2C9) în urină cu 28 % și nu a modificat raportul dintre concentrațiile în urină ale dextrometorfan (substrat al CYP2D6) și metabolitul său (dextrorfan). Aceste rezultate indică o inducție puternică a CYP3A4, o inhibare ușoară a CYP1A2 și absența oricărui impact asupra farmacocineticii substraturilor CYP2C19. Din datele referitoare la urină, nu se poate trage o concluzie finală asupra puterii de inhibare a CYP2C9 și CYP2D6. Nu sunt disponibile date pentru metabolizatorii slabi ai CYP2D6.

O doză unică de encorafenib 450 mg și binimetinib 45 mg a redus cu $\leq 25\%$ ASC și C_{\max} ale bupropionei 75 mg (substrat al CYP2B6). Administrarea repetată de encorafenib 450 mg o dată pe zi și binimetinib 45 mg de două ori pe zi a redus cu $\leq 26\%$ ASC și C_{\max} ale bupropionei și a crescut ASC a metabolitului activ hidroxibupropion cu 49 %, ceea ce semnifică o inducție ușoară.

În cazul administrării concomitente cu substraturi ale UGT1A1 supuse extracției în intestine, se preconizează o interacțiune minoră până la moderată. Deși binimetinib este un substrat al UGT1A1, acesta nu este supus extracției în intestine și, prin urmare, nu se preconizează nicio interacțiune medicamentoasă cu encorafenib. De asemenea, nu au fost observate clinic diferențe de expunere la administrarea concomitentă de binimetinib și encorafenib.

Efectele transportorilor asupra encorafenib

S-a constatat că encorafenib este un substrat al transportorilor de tip glicoproteină P (gp-P). Inhibarea gp-P nu prezintă probabilitatea de a duce la o creștere semnificativă clinic a concentrațiilor de encorafenib, deoarece encorafenib prezintă o permeabilitate intrinsecă ridicată. Implicarea mai multor familii de transportori de captare (OCT1, OATP1B1, OATP1B3 și OATPB1) a fost investigată *in vitro* utilizând inhibitori ai transportorilor corespunzători. Datele sugerează că transportorii de captare hepatică nu sunt implicați în distribuția encorafenib în hepatocitele primare umane.

Efectele encorafenib asupra transportorilor

Administrarea repetată de encorafenib 450 mg o dată pe zi și binimetinib 45 mg de două ori pe zi cu o singură doză de rosuvastatină (un substrat OATP1B1, OATP1B3 și BCRP) a crescut C_{\max} de rosuvastatină de 2,7 ori și ASC de 1,6 ori, ceea ce semnifică o inhibare ușoară a transportorilor OATP1B1, OATP1B3 și/sau BCRP.

In vitro, encorafenib a inhibat transportorul hepatic OCT1, însă nu prezintă probabilitatea de a fi un inhibitor eficient din punct de vedere clinic. Pe baza studiilor *in vitro*, encorafenib prezintă potențial de inhibare a transportorilor renali OCT2, OAT1, OAT3 la concentrațiile clinice. În plus, encorafenib poate inhiba gp-P în intestin la concentrațiile clinice prevăzute.

Grupe speciale de pacienți

Vârstă

Pe baza unei analize farmacocinetice la nivel de populație, s-a determinat că vârsta reprezintă o covariabilă semnificativă pentru volumul de distribuție al encorafenib, însă cu o valoare crescută de variabilitate. Dată fiind amplitudinea redusă a acestor modificări și variabilitatea crescută, acestea nu prezintă probabilitatea de a fi semnificative clinic și nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții vârstnici.

Sex

Pe baza unei analize farmacocinetice la nivel de populație, s-a determinat că sexul nu reprezintă o covariabilă semnificativă în cadrul modelului pentru clearance sau volumul de distribuție. Prin urmare, nu se preconizează modificări majore ale expunerii la encorafenib în funcție de sex.

Greutate corporală

Pe baza unei analize farmacocinetice la nivel de populație, s-a determinat că greutatea corporală reprezintă o covariabilă semnificativă în cadrul modelului pentru clearance și volumul de distribuție. Date fiind, însă, amplitudinea redusă a modificării clearance-ului și variabilitatea crescută a volumului de distribuție estimat de model, greutatea nu prezintă probabilitatea de a avea o influență clinică relevantă asupra expunerii la encorafenib.

Rasă

Nu există diferențe semnificative din punct de vedere clinic în analiza FC a encorafenib între persoanele asiatice și non-asiatice. Datele disponibile sunt insuficiente pentru evaluarea potențialelor diferențe privind expunerea la encorafenib pentru celelalte rase sau etnii.

Insuficiență hepatică

Rezultatele unui studiu clinic dedicat indică expuneri totale la encorafenib cu 25 % mai mari la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A) în comparație cu subiecții cu funcție hepatică normală. Acest lucru corespunde unei creșteri cu 55 % a expunerii la encorafenib nelegat. Farmacocinetica encorafenib nu a fost evaluată clinic la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh clasa B) sau severă (Child-Pugh clasa C). Întrucât encorafenib este metabolizat și eliminat în principal prin intermediul ficatului, pe baza modelării farmacocinetice fiziologice, pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă pot prezenta creșteri mai mari ale expunerii, în comparație cu pacienții cu insuficiență hepatică ușoară. Nu se poate face o recomandare de dozare pentru pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Insuficiență renală

Encorafenib este eliminat renal în foarte mică măsură. Nu a fost efectuat niciun studiu clinic formal care să evalueze efectul insuficienței renale asupra farmacocineticii encorafenib. În cadrul unei analize farmacocinetice la nivel de populație, nu a fost observată nicio tendință clară în ceea ce privește Cl/F pentru encorafenib la pacienții cu insuficiență renală ușoară (RFG de 60-90 ml/min/1,73 m²) sau moderată (RFG de 30-59 ml/min/1,73 m²) în comparație cu subiecții cu funcție renală normală (RFG \geq 90 ml/min/1,73 m²). O mică reducere a Cl/F (\leq 5 %) a fost estimată pentru pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată; această reducere nu prezintă probabilitatea de a fi relevantă clinic. Farmacocinetica encorafenib nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență renală severă.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile de toxicitate cu durată de 4 și 13 săptămâni efectuate la șobolani, au fost observate semne clinice, greutate corporală redusă, greutate redusă a epididimurilor și prostatei și constatări microscopice la nivelul testiculelor, epididimurilor, stomacului și pielii. Reversibilitatea parțială a acestor constatări a fost observată după o perioadă de recuperare de 4 săptămâni. Nu s-a putut stabili valoarea la care nu se observă reacții adverse (NOAEL) pentru studiul cu durată de 4 săptămâni. NOAEL determinată pentru studiul cu durată de 13 săptămâni a fost de peste 10 ori mai mare decât valorile de expunere terapeutică la om.

În studiile de toxicitate cu durată de 4 și 13 săptămâni efectuate la maimuțe, au fost observate episoade izolate/sporadice de emeză și diaree, precum și leziuni oftalmice, la valori puțin peste expunerea terapeutică la om. Leziunile oftalmice au fost parțial reversibile și au constat în separarea sau dezlipirea retinei între stratul exterior de bastonașe și conuri și epiteliul pigmentar retinian din macula centrală, la nivelul foveei. Această observație a fost similară cu cea descrisă la om drept coriorretinopatie seroasă centrală sau retinopatie seroasă centrală.

Encorafenib nu a fost genotoxic.

Nu au fost efectuate studii de fertilitate cu encorafenib. În studiul de toxicologie subcronică cu durată de 13 săptămâni, efectuat la șobolani, tratamentul cu encorafenib în doză de 6 mg/kg și zi (valoare de doză de 5 ori mai mare decât expunerea la om la doza terapeutică) a dus la reducerea greutății testiculelor și epididimurilor, însoțită de degenerare tubulară și oligospermie. În studiul cu durată de 13 săptămâni, s-a observat reversibilitatea parțială la cea mai mare valoare de dozaj (60 mg/kg și zi).

Studiul de dezvoltare embriofetală efectuat la șobolani a indicat faptul că encorafenib induce toxicitate fetală, însoțită de o greutate fetală mai mică și întârzieri în dezvoltarea scheletului.

Studiul de dezvoltare embriofetală efectuat la iepuri a indicat faptul că encorafenib induce toxicitate fetală, însoțită de o greutate fetală mai mică și modificări tranzitorii în dezvoltarea scheletului. La unii fetoși s-a observat dilatarea arcului aortic.

Encorafenib a fost fototoxic în cadrul unui test de captare *in vitro* cu colorant roșu neutru 3T3. Encorafenib nu a fost sensibilizant în urma analizei de sensibilizare *in vivo*, efectuată la șoareci. Împreună, aceste date indică faptul că encorafenib implică un risc de potențial fototoxic și un risc minim de sensibilizare a pacienților la dozele terapeutice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Copovidonă (E1208)
Poloxamer 188
Celuloză microcristalină (E460i)
Acid succinic (E363)
Crospovidonă (E1202)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)
Stearat de magneziu (E470b)

Capsula

Gelatină (E441)
Dioxid de titan (E171)
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172)
Oxid negru de fer (E172)

Cerneală de imprimare

Shellac (E904)
Oxid negru de fer (E172)
Propilen glicol (E1520)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Braftovi 50 mg capsule

Fiecare cutie conține 28x1 sau 112x1 capsule în blistere doză unitară, din poliamidă/aluminiu/PVC/aluminiu/ PET/hârtie.
Este posibil să nu fie comercializate toate dimensiunile de cutii.

Braftovi 75 mg capsule

Fiecare cutie conține 42x1 sau 168x1 de capsule în blistere doză unitară, din poliamidă/aluminiu/PVC/aluminiu/ PET/hârtie.

Este posibil să nu fie comercializate toate dimensiunile de cutii.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Laval

Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Braftovi 50 mg capsule

EU/1/18/1314/001 28x1 de capsule

EU/1/18/1314/003 112x1 capsule

Braftovi 75 mg capsule

EU/1/18/1314/002 42x1 de capsule

EU/1/18/1314/004 168x1 de capsule

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 septembrie 2018

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 23 iunie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Braftovi 50 mg capsule
encorafenib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține encorafenib 50 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

28 x 1 de capsule
112 x 1 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30 °C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1314/001 28x1 de capsule
EU/1/18/1314/003 112x1 capsule

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

braftovi 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Braftovi 50 mg capsule
encorafenib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pierre Fabre Médicament

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Braftovi 75 mg capsule
encorafenib

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține encorafenib 75 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

42 x 1 de capsule
168 x 1 de capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30 °C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1314/002 42x1 de capsule
EU/1/18/1314/004 168x1 de capsule

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

braftovi 75 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Braftovi 75 mg capsule
encorafenib

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pierre Fabre Médicament

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospectul: Informații pentru pacient

Braftovi 50 mg capsule

Braftovi 75 mg capsule

encorafenib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Braftovi și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Braftovi
3. Cum să luați Braftovi
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Braftovi
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Braftovi și pentru ce se utilizează

Braftovi este un medicament împotriva cancerului, care conține substanța activă encorafenib. Modificările (mutațiile) genei BRAF pot produce proteine care determină creșterea tumorii. Braftovi acționează asupra proteinelor produse de această genă BRAF modificată.

Acesta este utilizat în combinație cu un alt medicament care conține binimetinib, pentru tratarea pacienților adulți cu un tip de cancer al pielii numit melanom sau un tip de cancer al plămânilor numit cancer pulmonar non-microcelular (NSCLC- non-small cell lung cancer), în situația în care cancerul:

- prezintă o anumită schimbare (mutație) a unei gene răspunzătoare de producerea unei proteine numite BRAF și
- s-a răspândit în alte părți ale corpului sau nu poate fi îndepărtat chirurgical

Atunci când Braftovi este utilizat în combinație cu binimetinib, care acționează asupra unei alte proteine care stimulează creșterea celulelor canceroase, combinația încetinește sau oprește dezvoltarea cancerului.

Braftovi este, de asemenea, utilizat în combinație cu un alt medicament, cetuximab, pentru tratarea pacienților adulți care au un tip de cancer al intestinului gros, în situația în care acesta:

- prezintă o anumită schimbare (mutație) a unei gene răspunzătoare de producerea unei proteine numite BRAF și
- s-a răspândit în alte părți ale corpului pacienților care au fost anterior tratați cu alte medicamente anti-cancer

Atunci când Braftovi este utilizat în combinație cu cetuximab (care se leagă la receptorul factorului de creștere a epidermei (RFG_e)), o proteină de pe suprafața anumitor celule canceroase), combinația vă încetinește sau oprește dezvoltarea cancerului.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Braftovi

Înainte de începerea tratamentului, medicul dumneavoastră va verifica dacă prezentați mutația BRAF.

Deoarece Braftovi trebuie utilizat în combinație cu binimetinib pentru tratarea melanomului și a NSCLC, citiți cu atenție prospectul medicamentului binimetinib împreună cu acest prospect.

Deoarece Braftovi trebuie utilizat în combinație cu cetuximab, pentru tratarea cancerului de intestin gros, citiți cu atenție prospectul medicamentului cetuximab împreună cu acest prospect.

Nu luați Braftovi

- dacă sunteți alergic la encorafenib sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Braftovi, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale cu privire la toate problemele dumneavoastră medicale, în special dacă aveți oricare dintre următoarele probleme:

- probleme ale inimii, inclusiv modificarea activității electrice a inimii (prelungire a intervalului QT),
- probleme legate de sângerări sau dacă luați medicamente care cauzează sângerarea,
- probleme cu ochii,
- probleme cu ficatul sau rinichii.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut un alt tip de cancer decât melanomul, cancerul de intestin gros sau NSCLC, întrucât Braftovi poate agrava alte tipuri de cancer.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă, în timpul tratamentului cu acest medicament, apar:

- Probleme ale inimii: atunci când este luat împreună cu binimetinib, Braftovi vă poate face inima să funcționeze mai puțin bine, poate modifica activitatea electrică a inimii cauzând numita „prelungire a intervalului QT” sau poate agrava problemele de inimă existente. Medicul dumneavoastră va verifica dacă inima dumneavoastră funcționează corect înainte de tratament și în timpul tratamentului dumneavoastră cu aceste medicamente. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare din simptomele problemelor de inimă, cum sunt senzație de amețală, oboseală, senzație de leșin, senzație de lipsă de aer, bătăi puternice, rapide sau neregulate ale inimii sau umflare a picioarelor.
- Probleme de sângerare: Braftovi poate cauza probleme grave de sângerare. Informați-l imediat pe medicul dumneavoastră dacă prezentați orice simptome de probleme de sângerare, cum sunt tuse cu sânge, cheaguri de sânge, vărsături care conțin sânge sau care arată ca „zațul de cafea”, scaune roșii sau negre care arată ca smoala, urină cu sânge, dureri de stomac (abdominale), sângerări vaginale neobișnuite. De asemenea, informați-l pe medicul dumneavoastră dacă aveți dureri de cap, amețeli sau slăbiciune.
- Probleme cu ochii: atunci când este luat împreună cu binimetinib, Braftovi poate cauza probleme grave ale ochilor. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți vedere neclară, pierdere a vederii sau alte modificări ale vederii (cum sunt apariția unor puncte colorate în câmpul vizual), halouri (apariția unor contururi neclare în jurul obiectelor). Medicul dumneavoastră vă va examina ochii pentru a depista orice probleme de vedere în timpul tratamentului cu Braftovi.
- Modificări ale pielii: Braftovi poate cauza alte tipuri de cancer al pielii, cum este carcinomul cutanat cu celule scuamoase. În timpul tratamentului cu Braftovi, pot apărea, de asemenea, noi melanoame. Medicul dumneavoastră va verifica apariția oricăror cancere noi pe pielea dumneavoastră înainte de tratament, la intervale de 2 luni în timpul tratamentului și timp de până la 6 luni după încheierea tratamentului cu Braftovi. Spuneți imediat medicului

dumneavoastră dacă observați modificări ale pielii în timpul tratamentului și după acesta, inclusiv: negi nou apăruiți, ulcerații ale pielii sau umflături roșiatice care sângerează și nu se vindecă sau modificări ale dimensiunii sau culorii unei alunițe. De asemenea, medicul dumneavoastră trebuie să verifice prezența carcinomului cu celule scuamoase al capului, gâtului, gurii și ganglionilor limfatici; în plus, veți efectua periodic scanări TC. Aceasta este o măsură de precauție pentru cazul în care în corpul dumneavoastră apare carcinomul cu celule scuamoase. Examinările genitale (pentru femei) și examinările anale sunt de asemenea recomandate înainte de tratament și la încheierea acestuia.

- Probleme cu ficatul: Braftovi poate cauza rezultate anormale ale analizelor de sânge, asociate funcției ficatului dumneavoastră (valori crescute ale enzimelor hepatice). Medicul dumneavoastră va efectua analize de sânge pentru a verifica funcția ficatului dumneavoastră înainte de tratament și în timpul acestuia.
- Probleme cu rinichii: Braftovi poate cauza modificarea activității rinichilor (deseori, aceasta se poate manifesta prin rezultate anormale ale analizelor de sânge; mai rar, pot apărea deshidratare și vărsături). Medicul dumneavoastră va efectua analize de sânge pentru a vă monitoriza rinichii înainte de tratament și în timpul acestuia. Beți multe lichide în timpul tratamentului. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă vomitați sau sunteți deshidratat.

Dacă vă apar următoarele simptome, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, deoarece aceasta poate fi o afecțiune care vă poate pune viața în pericol: greață, senzație de lipsă de aer, bătăi neregulate ale inimii, crampe musculare, crize convulsive, aspect tulbure al urinei, scădere a volumului de urină eliminat și oboseală. Acestea pot fi cauzate de o grupă de complicații metabolice care pot apărea în timpul tratării cancerului, cauzate de produsele de distrugerea celulelor canceroase care mor (sindrom de liză tumorală (SLT)) și pot duce la modificări ale funcției renale (vezi și pct. 4. Reacții adverse posibile).

Copii și adolescenți

Braftovi nu este recomandat la copii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani. Acest medicament nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Braftovi împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Unele medicamente pot afecta modul în care acționează Braftovi sau pot crește probabilitatea de apariție a reacțiilor adverse.

În special, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare din medicamentele din lista de mai jos sau orice alte medicamente:

- unele medicamente pentru tratamentul infecțiilor fungice (cum sunt itraconazol, posaconazol, fluconazol)
- unele medicamente pentru tratamentul infecțiilor bacteriene (cum sunt rifampicină, claritromicină, telitromicină, eritromicină, penicilină)
- medicamente utilizate, de obicei, pentru tratamentul epilepsiei (crizelor convulsive) (cum sunt fenitoină, carbamazepină)
- medicamente utilizate, de obicei, pentru tratamentul cancerului (cum sunt metotrexat, imatinib)
- medicamente utilizate, de obicei, pentru tratamentul concentrațiilor mari de colesterol (cum sunt rosuvastatină, atorvastatină)
- un tratament naturist pentru depresie: sunătoare
- unele medicamente pentru tratamentul HIV, cum sunt ritonavir, amprenavir, raltegravir, dolutegravir
- medicamente contraceptive care conțin hormoni
- medicamente utilizate, de obicei, pentru tratamentul hipertensiunii arteriale (cum sunt diltiazem, bosentan, furosemidă)
- un medicament utilizat pentru tratamentul bătăilor neregulate ale inimii: amiodaronă

Braftovi împreună cu alimente și băuturi

În timpul tratamentului cu Braftovi nu consumați suc de grepfrut, întrucât acesta poate amplifica reacțiile adverse la Braftovi.

Sarcina

Braftovi nu este recomandat în timpul sarcinii. Acesta poate cauza copilului nenăscut vătămări permanente sau malformații congenitale.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Dacă sunteți o femeie care poate rămâne gravidă, trebuie să utilizați măsuri contraceptive eficiente în timp ce luați Braftovi și trebuie să continuați să utilizați măsuri contraceptive eficiente timp de cel puțin 1 lună după ce luați ultima doză de medicament. Este posibil ca medicamentele contraceptive care conțin hormoni (cum sunt comprimatele contraceptive, injecțiile, plasturii, implanturile și anumite dispozitive intrauterine [DIU] care eliberează hormoni) să nu acționeze la fel de bine în timp ce luați Braftovi. Trebuie să utilizați o altă măsură contraceptivă fiabilă cum este o metodă de tip barieră (de exemplu, prezervativul) ca să nu rămâneți gravidă în timp ce luați acest medicament. Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale pentru recomandări.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă rămâneți gravidă în timp ce luați Braftovi.

Alăptarea

Braftovi nu este recomandat în timpul alăptării. Nu se cunoaște dacă Braftovi trece în laptele uman.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Fertilitatea

La bărbați, Braftovi poate reduce numărul de spermatozoizi. Acest lucru poate afecta capacitatea de concepere a unui copil. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă acest lucru vă îngrijorează.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Braftovi vă poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Evitați conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor dacă aveți orice probleme cu vederea sau aveți alte reacții adverse care vă pot afecta capacitatea de a conduce sau folosi utilaje (vezi pct. 4), în timp ce luați Braftovi. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă nu sunteți sigur că puteți conduce vehicule.

3. Cum să luați Braftovi

Ce cantitate trebuie să luați

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Pentru tratamentul melanomului și al NSCLC

Doza recomandată de Braftovi este de 6 capsule de 75 mg o dată pe zi (ceea ce corespunde unei doze zilnice de 450 mg). Vi se va administra și tratament cu un alt medicament, binimetinib.

Pentru tratamentul cancerului de intestin gros

Doza recomandată de Braftovi pentru tratarea cancerului de intestin gros este de 4 capsule de 75 mg o dată pe zi (ceea ce corespunde unei doze zilnice de 300 mg). Vi se va administra și tratament cu un alt medicament, cetuximab.

Dacă aveți probleme cu ficatul sau rinichii, medicul dumneavoastră vă poate începe tratamentul la o doză redusă.

Dacă manifestați reacții adverse grave (cum sunt probleme ale inimii, ochilor sau sângerări), medicul dumneavoastră poate să reducă doza sau să întrerupă tratamentul sau să îl oprească definitiv.

Cum să luați Braftovi



Instrucțiuni pentru deschiderea blisterului:

- Nu împingeți capsula prin blister.
- Separați o celulă din blister, îndoiind-o și rupând ușor de-a lungul perforațiilor.
- Desprindeți cu grijă folia blisterului, pornind de la colțul marcat cu o săgeată.
- Scoateți ușor capsula.

Înghițiți capsulele întregi, cu apă. Braftovi poate fi luat cu alimente sau între mese.

În caz de vărsături

Dacă aveți vărsături în orice moment după ce luați Braftovi, nu luați o doză suplimentară. Luați următoarea doză la ora programată.

Dacă luați mai mult Braftovi decât trebuie

Dacă luați mai multe capsule decât trebuie, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Pot apărea sau se pot agrava reacțiile adverse la Braftovi, cum sunt greața, vărsăturile, deshidratarea și vederea neclară. Dacă este posibil, prezentați-le acest prospect și ambalajul medicamentului.

Dacă uitați să luați Braftovi

Dacă omiteți o doză de Braftovi, luați-o imediat ce vă amintiți. Dacă, însă, întârziati luarea unei doze cu mai mult de 12 ore, omiteți doza respectivă și luați doza următoare la ora obișnuită. Apoi, continuați să luați capsulele la orele obișnuite.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Braftovi

Este important să luați Braftovi pe durata de timp prescrisă de medicul dumneavoastră. Nu încetați să luați acest medicament decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Braftovi poate cauza reacții adverse grave. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți oricare dintre următoarele reacții adverse grave, indiferent dacă este vorba despre prima apariție sau agravarea acestora (vezi și pct. 2):

Probleme ale inimii: atunci când este luat împreună cu binimetinib, Braftovi poate afecta modul în care inima dumneavoastră funcționează (prin reducerea fracției de ejeție a ventriculului stâng); semnele și simptomele acestui lucru pot include:

- senzație de amețală, oboseală sau senzație de leșin
- senzație de lipsă de aer
- bătăi puternice, rapide sau neregulate ale inimii
- umflare a picioarelor

Probleme cu ochii: atunci când este luat împreună cu binimetinib, Braftovi poate cauza probleme grave ale ochilor, cum sunt scurgeri de lichid sub retina ochiului, care duc la dezlipirea diferitelor straturi ale ochiului (dezlipirea epiteliului pigmentar retinian). Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați următoarele simptome sau probleme ale ochilor:

- vedere neclară, pierdere a vederii sau alte modificări ale vederii (cum sunt apariția unor puncte colorate în câmpul vizual)
- halouri (apariția unor contururi neclare în jurul obiectelor)
- durere, umflare sau înroșire a ochilor

Probleme de sângerare: Braftovi poate cauza probleme grave de sângerare. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați orice semne neobișnuite de sângerare, inclusiv:

- dureri de cap, amețală sau senzație de slăbiciune
- tuse cu sânge sau cheaguri de sânge
- vărsături care conțin sânge sau care arată ca zațul de cafea
- scaun roșu sau negru, care arată ca smoala
- sânge în urină
- dureri de stomac (abdominale)
- sângeri vaginali neobișnuite

Probleme musculare: atunci când este luat împreună cu binimetinib, Braftovi poate cauza distrugerea mușchilor (rabdomioliză), care poate afecta rinichii și poate cauza deces; semnele și simptomele pot include:

- dureri, crampe, rigiditate sau spasme musculare
- urină de culoare închisă

Alte cancere de piele: tratamentul cu Braftovi poate cauza un tip de cancer al pielii, cum este carcinomul cutanat cu celule scuamoase. În mod normal, aceste schimbări ale pielii (vezi și pct. 2) sunt limitate la o zonă restrânsă și pot fi îndepărtate chirurgical, iar tratamentul cu Braftovi poate continua fără întrerupere. Unele persoane care iau Braftovi pot observa, de asemenea, apariția unor noi melanoame. Aceste melanoame sunt, în general, îndepărtate chirurgical, iar tratamentul cu Braftovi poate continua fără întrerupere.

Sindrom de liză tumorală: Braftovi poate cauza o descompunere rapidă a celulelor canceroase, fapt care se poate dovedi letal pentru unii oameni. Simptomele pot include greață, senzație de lipsă de aer, bătăi neregulate ale inimii, crampe musculare, crize convulsive, aspect tulbure al urinei, scădere a volumului de urină eliminat și oboseală.

Alte reacții adverse

Persoanele care iau Braftovi pot avea și alte reacții adverse, în afara reacțiilor adverse grave menționate mai sus.

Reacții adverse atunci când Braftovi și binimetinib sunt luate împreună pentru tratamentul melanomului sau al NSCLC

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- număr redus de globule roșii din sânge (anemie)
- probleme cu nervii, care cauzează durere, pierdere a senzațiilor sau furnicături ale mâinilor și picioarelor
- durere de cap
- amețală
- sângeri în diverse părți ale corpului
- tensiune arterială mare
- probleme de vedere (tulburări de vedere)
- dureri de stomac
- diaree
- vărsături
- senzație de greață
- constipație
- mâncărimi
- piele uscată
- cădere sau subțiere a părului (alopecie)

- diferite tipuri de erupții pe piele
- îngroșare a straturilor exterioare ale pielii
- durere a articulațiilor (artralgie)
- afecțiuni musculare
- dureri de spate
- dureri ale extremităților
- febră
- umflare a mâinilor sau picioarelor (edem periferic), umflături localizate
- oboseală
- rezultate anormale ale analizelor de sânge ale funcției ficatului
- rezultate anormale ale analizelor de sânge asociate creatinkinazei serice (o enzimă care se găsește în sânge și care poate indica inflamarea sau deteriorarea mușchilor)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- unele tipuri de tumori ale pielii, cum sunt papiloame pe piele
- reacții alergice care pot include umflare a feței și dificultăți la respirație
- schimbare a gustului alimentelor
- inflamare a ochilor (uveită)
- cheaguri de sânge
- inflamare a colonului (colită)
- înroșire, crăpare sau fisurare a pielii
- inflamare a stratului adipos de sub piele; printre simptome se numără apariția de noduli pe piele, dureroși la atingere
- erupții pe piele cu zone plate, decolorate, sau umflături cum sunt cele cauzate de acnee (dermatită acneiformă)
- înroșire, decojire a pielii și apariție de bășici pe mâini și picioare (eritrodisestezie palmo-plantară sau sindromul mână-picior)
- insuficiență renală
- rezultate anormale ale analizelor funcției rinichilor (creșterea valorilor creatininei)
- rezultate anormale ale analizelor de sânge ale funcției ficatului (fosfataza alcalină din sânge)
- rezultate anormale ale analizelor de sânge ale funcției pancreasului (amilază, lipază)
- sensibilitate crescută a pielii la lumina soarelui

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- unele tipuri de tumori ale pielii, cum este carcinomul cu celule bazale
- slăbiciune și paralizie a mușchilor faciali
- inflamare a pancreasului (pancreatită), care cauzează dureri abdominale severe

Reacții adverse atunci când Braftovi a fost utilizat ca medicament unic în timpul studiilor clinice efectuate pe pacienți cu melanom

Dacă continuați să luați Braftovi ca medicament unic în timp ce medicamentul celălalt (binimetinib) este întrerupt temporar, pe baza deciziei medicului dumneavoastră, puteți manifesta unele dintre reacțiile adverse indicate în listele de mai sus, deși frecvența acestora se poate modifica (poate crește sau se poate reduce).

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- oboseală
- senzație de greață
- vărsături
- constipație
- diferite tipuri de iritație a pielii
- înroșire, decojire a pielii și apariție de bășici pe mâini și picioare (ceea ce poartă numele de eritrodisestezie palmo-plantară sau sindromul mână-picior)
- îngroșare a straturilor exterioare ale pielii (hiperkeratoză)
- piele uscată
- mâncărimi

- cădere sau subțiere anormală a părului (alopecie)
- înroșire, crăpare sau fisurare a pielii
- închidere a culorii pielii
- pierdere a poftei de mâncare
- probleme de somn (insomnie)
- durere de cap
- probleme cu nervii, care pot produce durere, pierdere a senzațiilor sau furnicături ale mâinilor și picioarelor
- schimbare a gustului alimentelor
- durere a articulațiilor (artralgie)
- dureri, spasme sau slăbiciune musculară
- dureri ale extremităților
- dureri de spate
- febră
- unele tipuri de tumori benigne ale pielii, cum sunt nev melanocitar și papiloame ale pielii
- rezultate anormale ale analizelor de sânge ale funcției ficatului

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- reacții alergice care pot include umflare a feței și dificultăți la respirație
- slăbiciune și paralizie a mușchilor faciali
- bătăi rapide ale inimii
- erupții pe piele cu zone plate, decolorate, sau umflături cum sunt cele cauzate de acnee (dermatită acneiformă)
- decojire a pielii sau aspect de solzi al pielii
- inflamare a articulațiilor (artrită)
- insuficiență renală
- rezultate anormale ale analizelor funcției rinichilor (creștere a valorilor creatininei)
- sensibilitate crescută a pielii la lumina soarelui
- rezultate anormale ale analizelor de sânge ale funcției pancreasului (lipază)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- anumite tipuri de cancer al pielii, cum este carcinom cu celule bazale
- inflamare a ochilor (uveită)
- inflamare a pancreasului (pancreatită), care cauzează dureri abdominale severe
- rezultate anormale ale analizelor de sânge ale funcției pancreasului (amilază)

Reacții adverse atunci când Braftovi este utilizat împreună cu cetuximab în tratamentul cancerului de intestin gros

Persoanele care iau Braftovi împreună cu cetuximab pot avea și reacțiile adverse următoare, în afara reacțiilor adverse grave menționate mai sus.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- apariție de noi alunițe, denumite „nevi melanocitari”
- pierdere a poftei de mâncare
- probleme de somn (insomnie)
- probleme cu nervii, care cauzează durere, pierdere a senzațiilor sau furnicături ale mâinilor și picioarelor
- durere de cap
- sângerări în diverse părți ale corpului
- diaree
- dureri de stomac
- greață
- vărsături
- constipație
- erupții pe piele cu zone plate, decolorate, sau umflături cum sunt cele cauzate de acnee (dermatită acneiformă)
- diferite tipuri de erupții pe piele

- piele uscată
- mâncărimi
- durere a articulațiilor (artralgie) și dureri musculare și/sau ale oaselor (dureri musculoscheletale)
- dureri, slăbiciune sau spasme musculare
- dureri ale extremităților
- dureri de spate
- oboseală
- febră

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- unele tipuri de tumori ale pielii, cum sunt papiloame pe piele
- reacții alergice care pot include umflare a feței și dificultăți la respirație
- amețelă
- schimbare a gustului alimentelor
- bătăi rapide ale inimii
- închidere a culorii pielii
- înroșire, decojire a pielii și apariție de bășici pe mâini și picioare (eritrodisestezie palmo-plantară sau sindromul mână-picior)
- îngroșare a straturilor exterioare ale pielii (hiperkeratoză)
- înroșire, crăpare sau fisurare a pielii
- cădere sau subțiere a părului (alopecie)
- insuficiență renală
- rezultate anormale ale analizelor funcției rinichilor (creștere a valorilor creatininei)
- rezultate anormale ale analizelor de sânge ale funcției ficatului

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- unele tipuri de tumori ale pielii, cum este carcinomul cu celule bazale
- inflamare a pancreasului (pancreatită), care cauzează dureri abdominale severe
- decojire a pielii
- rezultate anormale ale analizelor de sânge ale funcției pancreasului (amilază, lipază)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Braftovi

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la temperaturi sub 30 °C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Braftovi

- Substanța activă este encorafenib.
Braftovi 50 mg capsule: Fiecare capsulă conține encorafenib 50 mg.
Braftovi 75 mg capsule: Fiecare capsulă conține encorafenib 75 mg.
- Celelalte componente sunt:
 - Conținutul capsulei: copovidonă (E1208), poloxamer 188, celuloză microcristalină (E460i), acid succinic (E363), crospovidonă (E1202), dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551), stearat de magneziu (E470b)
 - Capsula: gelatină (E441), dioxid de titan (E171), oxid roșu de fer (E172), oxid galben de fer (E172), oxid negru de fer (E172)
 - Cerneală de imprimare: shellac (E904), oxid negru de fer (E172), propilen glicol (E1520)

Cum arată Braftovi și conținutul ambalajului

Braftovi 50 mg capsule

Capsula are un capac opac, de culoare portocalie și corp opac, de culoarea pielii, cu litera „A” stilizată imprimată pe capac și indicatorul „LGX 50mg” imprimat pe corp.

Braftovi 50 mg este disponibil în cutii cu 28x1 de capsule sau 112x1 capsule în blistere doză unitară. Este posibil să nu fie comercializate toate dimensiunile de cutii.

Braftovi 75 mg capsule

Capsula are un capac opac, de culoarea pielii și un corp opac, de culoare albă, cu litera „A” stilizată imprimată pe capac și indicatorul „LGX 75mg” imprimat pe corp.

Braftovi 75 mg este disponibil în cutii cu 42x1 de capsule sau 168x1 de capsule în blistere doză unitară. Este posibil să nu fie comercializate toate dimensiunile de cutii.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavour

Franța

Fabricantul

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Site Progipham, rue du Lycée

45500 GIEN

Franța

Acest prospect a fost revizuit în.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.