

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Braftovi 50 mg capsule rigide
Braftovi 75 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Braftovi 50 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 50 mg di encorafenib.

Braftovi 75 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 75 mg di encorafenib.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (capsula).

Braftovi 50 mg capsule rigide

Testa di color arancione opaco e corpo color carne opaco, con impressa una "A" stilizzata sulla testa e "LGX 50mg" sul corpo. La lunghezza della capsula è di circa 22 mm.

Braftovi 75 mg capsule rigide

Testa di color carne opaco e corpo bianco opaco, con impressa una "A" stilizzata sulla testa e "LGX 75mg" sul corpo. La lunghezza della capsula è di circa 23 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Melanoma

Encorafenib in associazione a binimetinib è indicato per il trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600.

Carcinoma del colon retto (CRC)

Encorafenib in associazione a cetuximab è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma metastatico del colon retto positivo alla mutazione BRAF V600E, che hanno ricevuto precedente terapia sistematica.

Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC)

Encorafenib in associazione a binimetinib è indicato per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato positivo alla mutazione BRAF V600E.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con encorafenib deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nella somministrazione di medicinali antitumorali, che ha la responsabilità del trattamento.

Test di mutazione BRAF

Prima di assumere encorafenib, i pazienti devono ricevere la conferma di avere la mutazione BRAF V600E valutata tramite un dispositivo medico diagnostico in vitro (IVD) con marchio CE con corrispondente destinazione d'uso. Se l'IVD con marchio CE non è disponibile, si deve utilizzare un test alternativo validato.

L'efficacia e la sicurezza di encorafenib sono state stabilite solo in pazienti con melanoma che esprime mutazioni BRAF V600E e V600K o con carcinoma del colon retto che esprime la mutazione BRAF V600E o con NSCLC che esprime la mutazione BRAF V600E. Encorafenib non deve essere usato in pazienti con melanoma maligno o con carcinoma del colon retto o con NSCLC *wild type* per la mutazione di BRAF.

Posologia

Melanoma e NSCLC

La dose raccomandata di encorafenib è 450 mg (sei capsule da 75 mg) una volta al giorno, quando usato in associazione a binimetinib.

Carcinoma del colon retto

La dose raccomandata di encorafenib è 300 mg (quattro capsule da 75 mg) una volta al giorno, quando usato in associazione a cetuximab.

Modifica della dose

Melanoma e NSCLC

La gestione delle reazioni avverse può richiedere la riduzione della dose, l'interruzione temporanea o l'interruzione definitiva del trattamento con encorafenib (vedere Tabelle 1, 3 e 4).

Per informazioni sulla posologia e le modifiche della dose raccomandate per binimetinib, vedere paragrafo 4.2 del Riassunto delle Caratteristiche del prodotto (RCP) di binimetinib.

Le raccomandazioni sulla riduzione della dose per encorafenib sono presentate nella Tabella 1.

Tabella 1: Modifiche raccomandate della dose di encorafenib quando usato in associazione a binimetinib per le indicazioni terapeutiche "melanoma" e "NSCLC"

Livello di dose	Dose di encorafenib quando usato in associazione a binimetinib
Dose iniziale	Sei capsule da 75 mg (450 mg) una volta al giorno
Prima riduzione della dose	Quattro capsule da 75 mg (300 mg) una volta al giorno
Seconda riduzione della dose	Tre capsule da 75 mg (225 mg) una volta al giorno
Modifica successiva	<u>Per l'indicazione melanoma:</u> Ci sono dati limitati per la riduzione della dose a 100 mg una volta al giorno. Encorafenib deve essere interrotto definitivamente se il paziente non è in grado di tollerare 100 mg (due capsule da 50 mg) una volta al giorno. <u>Per l'indicazione NSCLC:</u>

	Encorafenib deve essere interrotto definitivamente se il paziente non è in grado di tollerare 225 mg (tre capsule da 75 mg) una volta al giorno.
--	--

Non è raccomandata la somministrazione di encorafenib alla dose di 450 mg una volta al giorno come agente singolo. Se binimetinib è temporaneamente interrotto, encorafenib deve essere ridotto a 300 mg una volta al giorno durante il periodo di interruzione della dose di binimetinib (vedere paragrafo 4.2 del RCP di binimetinib) poiché encorafenib non è ben tollerato alla dose di 450 mg come agente singolo. Se binimetinib viene interrotto definitivamente, encorafenib deve essere interrotto definitivamente.

Se encorafenib è temporaneamente interrotto (vedere le Tabelle 3 e 4), binimetinib deve essere temporaneamente interrotto. Se encorafenib è interrotto definitivamente, anche binimetinib deve essere interrotto definitivamente.

Se si verificano tossicità correlate al trattamento, allora encorafenib e binimetinib devono essere ridotti nella dose, interrotti temporaneamente o interrotti definitivamente. Le modifiche della dose necessarie per il solo binimetinib (reazioni avverse principalmente correlate al binimetinib) sono le seguenti: distacco dell'epitelio pigmentato della retina (RPED, *retinal pigment epithelial detachment*), occlusione della vena retinica (RVO, *retinal vein occlusion*), malattia polmonare interstiziale/polmonite, disfunzione cardiaca, creatinfosfochinasi (CPK) aumentata e rabbdomiolisi e tromboembolia venosa (VTE, *venous thromboembolism*).

Se si verifica una di queste tossicità, vedere paragrafo 4.2 del RCP di binimetinib per le istruzioni sulla modifica della dose di binimetinib.

Carcinoma del colon retto

La gestione delle reazioni avverse può richiedere la riduzione della dose, l'interruzione temporanea o l'interruzione definitiva del trattamento con encorafenib (vedere Tabelle 2, 3 e 4).

Per informazioni sulla posologia e le modifiche della dose raccomandate per cetuximab, vedere paragrafo 4.2 del RCP di cetuximab.

Le raccomandazioni sulla riduzione della dose per encorafenib sono presentate nella Tabella 2.

Tabella 2: Modifiche raccomandate della dose di encorafenib quando usato in associazione a cetuximab per l'indicazione CRC

Livello di dose	Dose di encorafenib quando usato in associazione a cetuximab
Dose iniziale	Quattro capsule da 75 mg (300 mg) una volta al giorno
Prima riduzione della dose	Tre capsule da 75 mg (225 mg) una volta al giorno
Seconda riduzione della dose	Due capsule da 75 mg (150 mg) una volta al giorno

Se encorafenib è interrotto definitivamente, cetuximab deve essere interrotto definitivamente.

Se cetuximab è interrotto definitivamente, encorafenib deve essere interrotto definitivamente.

Melanoma, carcinoma del colon retto e NSCLC

Modifiche della dose in caso di reazioni avverse sono fornite di seguito e nelle Tabelle 3 e 4.

Per nuovi tumori maligni cutanei primari: non sono necessarie modifiche della dose di encorafenib.

Per nuovi tumori maligni non cutanei primari positivi alla mutazione RAS: deve essere considerato di interrompere encorafenib definitivamente.

Tabella 3: Modifiche raccomandate della dose di encorafenib quando usato in associazione a binimetinib o con cetuximab per reazioni avverse selezionate

Severità della reazione avversa ^a	Encorafenib
<i>Reazioni cutanee</i>	
• Grado 2	Encorafenib deve essere continuato. Se l'eruzione cutanea trattata peggiora o non migliora entro 2 settimane, encorafenib deve essere interrotto temporaneamente fino a raggiungimento del Grado 0 o 1 e poi ripreso alla stessa dose.
• Grado 3	Encorafenib deve essere interrotto temporaneamente fino a raggiungimento del Grado 0 o 1 e poi ripreso alla stessa dose in caso di primo episodio o ripreso a dose ridotta se il Grado 3 è ricorrente.
• Grado 4	Encorafenib deve essere interrotto definitivamente.
<i>Sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare (PPES, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome)</i>	
• Grado 2	Encorafenib deve essere continuato e devono essere predisposte misure di supporto come la terapia topica. Se non si osserva miglioramento entro 2 settimane nonostante la terapia di supporto, encorafenib deve essere interrotto temporaneamente fino a raggiungimento del Grado 0 o 1 e il trattamento deve essere ripreso alla stessa dose o a dose ridotta.
• Grado 3	Encorafenib deve essere interrotto temporaneamente e devono essere predisposte misure di supporto come la terapia topica e il paziente deve essere rivalutato settimanalmente. Encorafenib deve essere ripreso alla stessa dose o a dose ridotta a raggiungimento del Grado 0 o 1.
<i>Uveite compresa irite e iridociclite</i>	

Severità della reazione avversa^a	Encorafenib
• Grado 1-3	<p>Se l'uveite di Grado 1 o 2 non risponde a terapia oculare specifica (ad es. topica) o in caso di uveite di Grado 3, encorafenib deve essere interrotto temporaneamente e il monitoraggio oftalmico deve essere ripetuto entro 2 settimane.</p> <p>Se l'uveite è di Grado 1 e migliora fino a Grado 0, allora il trattamento deve essere ripreso alla stessa dose.</p> <p>Se l'uveite è di Grado 2 o 3 e migliora fino a Grado 0 o 1, allora il trattamento deve essere ripreso a dose ridotta.</p> <p>Se non migliora entro 6 settimane, il monitoraggio oftalmico deve essere ripetuto ed encorafenib deve essere interrotto definitivamente.</p>
• Grado 4	Encorafenib deve essere interrotto definitivamente e deve essere eseguito un follow-up con un monitoraggio oftalmologico.
<i>Prolungamento del QT</i>	
• QTcF > 500 ms e variazione ≤ 60 ms rispetto al valore pre-trattamento	<p>Encorafenib deve essere sospeso temporaneamente (vedere paragrafo 4.4 per il monitoraggio).</p> <p>Encorafenib deve essere ripreso a dose ridotta quando QTcF ≤ 500 ms.</p> <p>Encorafenib deve essere interrotto definitivamente in caso di più di una ricorrenza.</p>
• QTcF > 500 ms e aumento di > 60 ms rispetto ai valori pre-trattamento	Encorafenib deve essere interrotto definitivamente (vedere paragrafo 4.4 per il monitoraggio).
<i>Alterazioni degli esami di laboratorio epatici</i>	

Severità della reazione avversa^a	Encorafenib
<ul style="list-style-type: none"> Grado 2 [(aspartato aminotransferasi AST) o alanina aminotransferasi ALT] > 3 volte \leq 5 volte il limite superiore dei valori normali (ULN, upper limit of normal)] 	<p>Encorafenib deve essere continuato. In assenza di miglioramento entro 4 settimane, encorafenib deve essere interrotto temporaneamente fino a miglioramento al Grado 0 o 1 o ai livelli pre-trattamento/basali e poi ripreso alla stessa dose.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Primo episodio di Grado 3 (AST o ALT > 5 volte il ULN e bilirubina ematica > 2 volte il ULN) 	<p>Encorafenib deve essere interrotto temporaneamente fino a 4 settimane.</p> <ul style="list-style-type: none"> Se migliorato al Grado 0 o 1 o ai livelli basali, deve essere ripreso a dose ridotta. Se non migliorato, encorafenib deve essere interrotto definitivamente.
<ul style="list-style-type: none"> Primo episodio di Grado 4 (AST o ALT > 20 volte il ULN) 	<p>Encorafenib deve essere interrotto temporaneamente fino a 4 settimane</p> <ul style="list-style-type: none"> Se migliorato al Grado 0 o 1 o al livello basale, allora deve essere ripreso a dose ridotta. Se non migliorato, encorafenib deve essere interrotto definitivamente. <p>Oppure, encorafenib deve essere interrotto definitivamente.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Grado 3 ricorrente (AST o ALT > 5 volte il ULN e bilirubina ematica > 2 volte il ULN) 	Si deve considerare l'ipotesi di interrompere definitivamente encorafenib.
<ul style="list-style-type: none"> Grado 4 ricorrente (AST o ALT > 20 volte il ULN) 	Encorafenib deve essere interrotto definitivamente.

^a Criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi (NCI CTCAE) versione 4.03 del National Cancer Institute

Tabella 4: Modifiche raccomandate della dose di encorafenib quando usato in associazione a binimetinib o a cetuximab per altre reazioni avverse

Severità della reazione avversa	Encorafenib
<ul style="list-style-type: none"> Reazioni avverse ricorrenti o inaccettabili di Grado 2 Primo episodio di reazioni avverse di Grado 3 	<p>Encorafenib deve essere interrotto temporaneamente fino a 4 settimane</p> <ul style="list-style-type: none"> Se migliorato al Grado 0 o 1 o ai livelli basali, deve essere ripreso a dose ridotta. Se non migliorato, encorafenib deve essere interrotto definitivamente.
<ul style="list-style-type: none"> Primo episodio di una qualsiasi reazione avversa di Grado 4 	<p>Encorafenib deve essere interrotto temporaneamente fino a 4 settimane</p> <ul style="list-style-type: none"> Se migliorato al Grado 0 o 1 o ai livelli basali, deve essere ripreso a dosaggio ridotto. Se non migliorato, encorafenib deve essere interrotto definitivamente. <p>Oppure, encorafenib deve essere interrotto definitivamente.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Reazioni avverse ricorrenti di Grado 3 	Si deve considerare l'ipotesi di interrompere definitivamente encorafenib.

<ul style="list-style-type: none"> • Reazioni avverse ricorrenti di Grado 4 	Encorafenib deve essere interrotto definitivamente.
--	---

Durata del trattamento

Il trattamento deve essere continuato fino a quando il paziente non ne trae più beneficio o fino allo sviluppo di una tossicità inaccettabile.

Dosi dimenticate

Se una dose di encorafenib viene dimenticata, non deve essere assunta se mancano meno di 12 ore alla dose successiva prevista.

Vomito

In caso di vomito dopo la somministrazione di encorafenib, il paziente non deve assumere un'altra dose e deve assumere la dose successiva programmata.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non è richiesto alcun adattamento della dose per i pazienti di età pari o superiore a 65 anni (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

I pazienti con compromissione epatica da lieve a severa possono avere una maggiore esposizione a encorafenib (vedere paragrafo 5.2).

La somministrazione di encorafenib deve essere eseguita con cautela alla dose di 300 mg una volta al giorno in pazienti con compromissione epatica lieve (classe A secondo la classificazione Child-Pugh). Non possono essere fornite raccomandazioni sul dosaggio in pazienti con compromissione epatica moderata (classe B secondo la classificazione Child-Pugh) o severa (classe C secondo la classificazione Child-Pugh).

Compromissione renale

Non è richiesto alcun adattamento della dose per i pazienti con compromissione renale lieve o moderata sulla base di un'analisi di farmacocinetica (*pharmacokinetics*, PK) di popolazione. Non ci sono dati clinici con encorafenib in pazienti con compromissione renale severa. Pertanto, non è possibile determinare la potenziale necessità di un adattamento della dose. Encorafenib deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione renale severa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di encorafenib nei bambini e negli adolescenti non sono state ancora valutate. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Braftovi è per uso orale. Le capsule devono essere deglutite intere con acqua. Possono essere assunte con o senza cibo. Deve essere evitata la somministrazione concomitante di encorafenib con succo di pompelmo (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Per i pazienti con difficoltà di degluttazione, le capsule di Braftovi possono essere aperte e il contenuto disperso in una piccola quantità di purea di mela (circa 20 mL) e assunte immediatamente.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Encorafenib deve essere somministrato in associazione a binimetinib (per i pazienti con melanoma metastatico o non resecabile positivo alla mutazione BRAF V600 e per i pazienti con NSCLC avanzato con mutazione BRAF V600E) o in associazione a cetuximab (per i pazienti con carcinoma metastatico del colon retto positivo alla mutazione BRAF V600E). Per ulteriori informazioni su avvertenze e precauzioni associate al trattamento con binimetinib o con cetuximab, vedere paragrafo 4.4 del RCP di binimetinib o di cetuximab.

Encorafenib in associazione a binimetinib in pazienti che sono andati incontro a progressione con un inibitore di BRAF

I dati relativi all'uso dell'associazione encorafenib e binimetinib in pazienti che sono andati incontro a progressione dopo una precedente terapia con un inibitore di BRAF somministrato per il trattamento del melanoma non resecabile o metastatico con mutazione BRAF V600 sono limitati. Questi dati mostrano che l'efficacia dell'associazione sarebbe inferiore in questi pazienti.

Encorafenib in associazione a binimetinib in pazienti con metastasi cerebrali

I dati di efficacia relativi all'associazione encorafenib e binimetinib in pazienti con melanoma con mutazione BRAF V600 o con NSCLC con mutazione BRAF V600E con metastasi cerebrali sono limitati (vedere paragrafo 5.1).

Disfunzione del ventricolo sinistro (LVD, *left ventricular dysfunction*)

Durante la somministrazione di encorafenib in associazione a binimetinib può verificarsi LVD definita come diminuzione sintomatica o asintomatica della frazione di eiezione.

Si raccomanda di valutare la frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF, *left ventricular ejection fraction*), mediante ecocardiogramma o scansione con acquisizione a gate multipli (MUGA, *multi-gated acquisition*) eseguiti prima dell'inizio di encorafenib e binimetinib, 1 mese dopo l'inizio del trattamento, e poi a intervalli di circa 3 mesi o più frequentemente come clinicamente indicato, durante il trattamento. Se durante il trattamento si verifica LVD, vedere paragrafo 4.2 del RCP di binimetinib. La sicurezza di encorafenib in associazione a binimetinib non è stata stabilita in pazienti con una LVEF al basale inferiore al 50 % o al di sotto del limite inferiore dei valori normali. Pertanto, in questi pazienti, binimetinib deve essere usato con cautela e per qualsiasi disfunzione del ventricolo sinistro sintomatica, diminuzione di LVEF di Grado 3-4 o diminuzione assoluta di LVEF rispetto al basale \geq 10 %, binimetinib e encorafenib devono essere interrotti definitivamente e la LVEF deve essere valutata ogni 2 settimane fino al recupero.

Emorragia

Eventi emorragici, tra cui eventi emorragici maggiori, possono verificarsi con encorafenib (vedere paragrafo 4.8). Il rischio di emorragia può aumentare con l'uso concomitante di terapia anticoagulante e antiaggregante. L'insorgenza di eventi emorragici di Grado \geq 3 deve essere gestita con l'interruzione temporanea della dose o l'interruzione definitiva del trattamento (vedere Tabella 4 al paragrafo 4.2) e come clinicamente indicato.

Tossicità oculare

Tossicità oculare tra cui uveite, irite e iridociclite possono verificarsi con la somministrazione di encorafenib. Anche RPED è stato riportato in pazienti trattati con encorafenib in associazione a binimetinib (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere valutati ad ogni visita per identificare sintomi di nuovi disturbi visivi o peggioramenti. Se sono identificati sintomi di nuovi disturbi visivi o peggioramenti di disturbi visivi,

inclusi deficit della visione centrale, visione offuscata o perdita della vista, si raccomanda un esame oftalmologico tempestivo.

Se durante il trattamento si verificano uveite, inclusa iridociclite e irite, vedere paragrafo 4.2.

Se durante il trattamento il paziente sviluppa RPED o RVO (*retinal vein occlusion*), vedere paragrafo 4.2 del RCP di binimetinib per ulteriori informazioni.

Prolungamento del QT

Prolungamento del QT è stato osservato in pazienti trattati con inibitori di BRAF. Non è stato condotto uno studio approfondito del QT per valutare il potenziale di prolungamento del QT di encorafenib. Complessivamente, i risultati suggeriscono che encorafenib come agente singolo possa potenzialmente causare lievi aumenti della frequenza cardiaca. I risultati ottenuti da dati aggregati di studi con l'associazione di encorafenib e binimetinib alle dosi raccomandate e da uno studio di encorafenib come agente singolo, suggeriscono che encorafenib è in grado di provocare piccoli aumenti dell'intervallo QTc (vedere paragrafo 5.1).

Non ci sono dati sufficienti per escludere un prolungamento clinicamente significativo del QT dipendente dall'esposizione.

A causa del potenziale rischio di prolungamento del QT, si raccomanda di correggere le alterazioni degli elettroliti sierici, tra cui magnesio e potassio e di controllare i fattori di rischio per il prolungamento del QT (ad es. insufficienza cardiaca congestizia, bradiaritmia) prima dell'inizio del trattamento e durante il trattamento.

Si raccomanda di valutare un elettrocardiogramma (ECG) prima di iniziare il trattamento con encorafenib, un mese dopo l'inizio e poi a intervalli di circa 3 mesi o più frequentemente come clinicamente indicato, durante il trattamento. Il verificarsi del prolungamento del QTc può essere gestito con riduzione della dose, interruzione temporanea o definitiva del trattamento con correzione dei livelli degli elettroliti alterati e controllo dei fattori di rischio (vedere paragrafo 4.2).

Nuovi tumori maligni primari

In pazienti trattati con inibitori di BRAF sono stati osservati nuovi tumori maligni primari, cutanei e non cutanei, e possono verificarsi con la somministrazione di encorafenib (vedere paragrafo 4.8).

Tumori maligni cutanei

Tumori maligni cutanei come il carcinoma cutaneo a cellule squamose (cuSCC, *cutaneous squamous cell carcinoma*) incluso il cheratoacantoma sono stati osservati in pazienti trattati con inibitori di BRAF incluso encorafenib.

Nuovo melanoma primario è stato osservato in pazienti trattati con inibitori di BRAF incluso encorafenib (vedere paragrafo 4.8).

Devono essere eseguite valutazioni dermatologiche prima dell'inizio del trattamento con encorafenib, ogni 2 mesi durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento. Le lesioni cutanee sospette devono essere gestite con escissione dermatologica e valutazione dermatopatologica. I pazienti devono essere istruiti a informare immediatamente il medico se sviluppano nuove lesioni cutanee. Encorafenib deve essere proseguito senza alcuna modifica della dose.

Tumori maligni non cutanei

Sulla base del suo meccanismo d'azione, encorafenib può favorire tumori maligni associati all'attivazione di RAS attraverso mutazione o altri meccanismi. I pazienti trattati con encorafenib devono essere sottoposti a un esame della testa e del collo, scansione con tomografia computerizzata (CT) di torace/addome, esame clinico anale e pelvico (per le donne) ed emocromo completo prima, durante e alla fine del trattamento ove clinicamente indicato.

Deve essere considerata l'interruzione definitiva di encorafenib in pazienti che sviluppano tumori maligni non cutanei positivi alla mutazione RAS. I benefici e i rischi devono essere attentamente considerati prima della somministrazione di encorafenib a pazienti con precedente o concomitante tumore associato a mutazioni RAS.

Sindrome da lisi tumorale (*Tumour lysis syndrome, TLS*)

La comparsa di TLS, che può essere fatale, è stata associata all'uso di encorafenib in associazione a binimetinib (vedere paragrafo 4.8). I fattori di rischio per la TLS includono un alto carico tumorale, insufficienza renale cronica preesistente, oliguria, disidratazione, ipotensione e urine acide. Questi pazienti devono essere monitorati attentamente e trattati tempestivamente come clinicamente indicato, e deve essere presa in considerazione l'idratazione profilattica.

Alterazioni degli esami di laboratorio epatici

Con encorafenib sono state osservate alterazioni dei valori degli esami di laboratorio epatici inclusi aumenti di AST e ALT (vedere paragrafo 4.8). I valori degli esami di laboratorio epatici devono essere monitorati prima di iniziare il trattamento con encorafenib e almeno una volta al mese durante i primi 6 mesi di trattamento e poi come clinicamente indicato. Le alterazioni degli esami di laboratorio epatici devono essere gestite con l'interruzione temporanea della dose, la riduzione o l'interruzione definitiva del trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Poiché encorafenib è principalmente metabolizzato ed eliminato attraverso il fegato, i pazienti con compromissione epatica da lieve a severa possono avere una aumentata esposizione a encorafenib superiore all'intervallo di variabilità di esposizione interindividuale (vedere paragrafo 5.2).

In assenza di dati clinici, encorafenib non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica moderata o severa.

La somministrazione di encorafenib deve essere eseguita con cautela e ad una dose di 300 mg una volta al giorno in pazienti con compromissione epatica lieve (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti con compromissione epatica lieve è raccomandato un attento monitoraggio delle tossicità correlate a encorafenib che includa esame clinico e test di funzionalità epatica, con valutazione dell'ECG come clinicamente appropriato durante il trattamento.

Compromissione renale

Non ci sono dati disponibili in pazienti con compromissione renale severa (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Encorafenib deve essere usato con cautela nei pazienti con compromissione renale severa. L'aumento della creatinina è stato comunemente riportato con encorafenib come agente singolo o in associazione a binimetinib o cetuximab. I casi osservati di insufficienza renale, inclusi lesione renale acuta e compromissione renale, sono stati generalmente associati a vomito e disidratazione. Altri fattori concorrenti sono stati il diabete e l'ipertensione. La creatinina ematica deve essere monitorata come clinicamente indicato e l'aumento della creatinina deve essere gestito con adattamento della dose o interruzione definitiva (vedere Tabella 4 al paragrafo 4.2). I pazienti devono mantenere un'adeguata assunzione di liquidi durante il trattamento.

Effetti di altri medicinali su encorafenib

L'uso concomitante di forti inibitori del CYP3A durante il trattamento con encorafenib deve essere evitato. Se è necessario l'uso concomitante con un forte inibitore del CYP3A, i pazienti devono essere attentamente monitorati per ragioni di sicurezza (vedere paragrafo 4.5).

Si deve usare cautela se un inibitore moderato del CYP3A è co-somministrato con encorafenib.

4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme d'interazione

Effetti di altri medicinali su encorafenib

Encorafenib è principalmente metabolizzato dal CYP3A4.

Inibitori del CYP3A4

La co-somministrazione di inibitori moderati (diltiazem) e forti (posaconazolo) del CYP3A4 con dosi singole di encorafenib in volontari sani risultava in un aumento di 2 e 3 volte dell'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC), rispettivamente, e nell'aumento del 44,6% e del 68,3% della concentrazione massima di encorafenib (C_{max}), rispettivamente.

Le previsioni basate su modello indicano che l'effetto di posaconazolo dopo somministrazioni ripetute potrebbe essere simile per AUC (aumento di 3 volte) e leggermente maggiore per C_{max} (aumento di 2,7 volte). Le previsioni basate sul modello per il ketoconazolo suggeriscono un aumento di circa 5 volte per AUC di encorafenib e da 3 a 4 volte per C_{max} di encorafenib dopo somministrazione di encorafenib 450 mg e 300 mg QD, rispettivamente.

Pertanto, la somministrazione concomitante di encorafenib con forti inibitori del CYP3A4 deve essere evitata (a causa dell'aumento dell'esposizione a encorafenib e del potenziale aumento della tossicità, vedere paragrafo 5.2). Esempi di forti inibitori del CYP3A4 comprendono, ma non sono limitati a, ritonavir, itraconazolo, claritromicina, telitromicina, posaconazolo e succo di pompelmo. Se l'uso concomitante di un forte inibitore del CYP3A è inevitabile, i pazienti devono essere attentamente monitorati per la sicurezza.

Inibitori moderati del CYP3A4 devono essere co-somministrati con cautela. Esempi di inibitori moderati del CYP3A4 comprendono, ma non sono limitati a, amiodarone, eritromicina, fluconazolo, diltiazem, amprenavir e imatinib. Quando encorafenib è co-somministrato con un inibitore moderato del CYP3A, i pazienti devono essere attentamente monitorati per ragioni di sicurezza.

Induttori del CYP3A4

La co-somministrazione di encorafenib con un induttore forte del CYP3A4 non è stata valutata in uno studio clinico; tuttavia, una riduzione dell'esposizione a encorafenib è probabile e potrebbe comportare una compromissione dell'efficacia di encorafenib. Esempi di induttori forti del CYP3A4 comprendono, ma non sono limitati a, carbamazepina, rifampicina, fenitoina e iperico (erba di San Giovanni). Devono essere presi in considerazione agenti alternativi con nessuna o moderata induzione del CYP3A.

Effetti di encorafenib su altri medicinali

Substrati del CYP

Encorafenib è un induttore forte del CYP3A4. L'uso concomitante con agenti che sono substrati del CYP3A4 (ad es. contraccettivi ormonali) può comportare perdita di efficacia di questi agenti. Se la co-somministrazione di substrati del CYP3A4 con un ristretto indice terapeutico non può essere evitata, bisogna aggiustare la dose di questi substrati in base ai rispettivi RCP approvati.

Encorafenib è un inibitore di UGT1A1. L'uso concomitante con agenti che sono substrati di UGT1A1 (ad es. raltegravir, atorvastatina, dolutegravir) può comportare una maggiore esposizione e pertanto devono essere somministrati con cautela.

Effetto di encorafenib su binimetinib

Nonostante encorafenib sia un inibitore reversibile relativamente potente di UGT1A1, clinicamente non è stata osservata alcuna differenza nell'esposizione a binimetinib quando binimetinib è somministrato in associazione a encorafenib.

Substrati dei trasportatori

In vivo, encorafenib è un inibitore di OATP1B1, OATP1B3 e/o BCRP. La co-somministrazione di encorafenib con substrati di OATP1B1, OATP1B3 o BCRP (come rosuvastatina, atorvastatina, metotrexato) può determinare un aumento delle concentrazioni (vedere paragrafo 5.2).

In vitro, encorafenib inibisce potenzialmente una serie di altri trasportatori. Anche agenti che sono substrati dei trasportatori renali OAT1, OAT3, OCT2 (come furosemide, penicillina) o agenti che sono substrati dei trasportatori epatici OCT1 (come bosentan) o substrati della P-gp (come posaconazolo) possono avere un'aumentata esposizione.

Pertanto, questi agenti, substrati dei trasportatori devono essere co-somministrati con cautela.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contraccezione nelle donne

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con encorafenib e per almeno 1 mese dopo l'ultima dose. Encorafenib può ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.5). Pertanto, alle pazienti di sesso femminile che usano contraccettivi ormonali si consiglia di utilizzare un metodo aggiuntivo o alternativo come un metodo di barriera (ad es. preservativo) durante il trattamento con encorafenib e per almeno 1 mese dopo l'ultima dose.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di encorafenib in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Encorafenib non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano misure contraccettive. Se encorafenib è usato durante la gravidanza, o se la paziente inizia una gravidanza mentre sta assumendo encorafenib, la paziente deve essere informata del rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Non è noto se encorafenib/ metaboliti siano escreti nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con encorafenib, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la madre.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'uomo dell'effetto di encorafenib sulla fertilità. Sulla base dei risultati ottenuti negli animali, l'uso di encorafenib può avere un impatto sulla fertilità nei maschi in termini di potenziale riproduttivo (vedere paragrafo 5.3). Poiché la rilevanza clinica di questo è sconosciuta, i pazienti di sesso maschile dovrebbero essere informati del potenziale rischio di alterazione della spermatogenesi.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Encorafenib altera lievemente la capacità di guidare o di usare macchinari. Sono stati riportati disturbi visivi in alcuni pazienti trattati con encorafenib in studi clinici. I pazienti devono essere informati di non guidare veicoli o usare macchinari se manifestano disturbi visivi o altre reazioni avverse che possono influenzare la capacità di guidare veicoli e usare macchinari (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di encorafenib (450 mg per via orale una volta al giorno) in associazione a binimetinib (45 mg per via orale due volte al giorno) è stata valutata nella *integrated safety population (ISP)* costituita da 372 pazienti, tra cui pazienti con melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600 e pazienti con NSCLC avanzato con mutazione BRAF V600E (di seguito indicata come ISP Combo 450). Nell'ISP Combo 450, 274 pazienti hanno ricevuto la combinazione per il trattamento del melanoma non resecabile o metastatico BRAF V600 mutato (in due studi di Fase II (CMEK162X2110 e CLGX818X2109) e in uno studio di Fase III (CMEK162B2301, Parte 1)) e 98 pazienti hanno ricevuto la combinazione per il trattamento del NSCLC avanzato con mutazione BRAF V600E (in uno studio di Fase II (ARRAY-818-202)) (vedere paragrafo 5.1).

Le reazioni avverse più comuni ($\geq 25\%$) in pazienti trattati con encorafenib in associazione a binimetinib sono state stanchezza, nausea, diarrea, vomito, dolore addominale, miopatia/patologie muscolari e artralgia.

La sicurezza di encorafenib (300 mg per via orale una volta al giorno) in associazione a binimetinib (45 mg per via orale due volte al giorno) è stata valutata in 257 pazienti con melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600 (di seguito indicati come popolazione trattata con Combo 300), sulla base di uno studio di Fase III (CMEK162B2301, Parte 2). Le reazioni avverse più comuni ($\geq 25\%$) in pazienti trattati con encorafenib alla dose di 300 mg in associazione a binimetinib sono state stanchezza, nausea e diarrea.

Il profilo di sicurezza di encorafenib come agente singolo (300 mg per via orale una volta al giorno) si basa sui dati provenienti da 217 pazienti con melanoma con mutazione BRAF V600 inoperabile o metastatico (di seguito indicati come popolazione trattata con encorafenib 300). Le reazioni avverse al farmaco (ADR) più comuni ($\geq 25\%$) riportate con encorafenib 300 sono state ipercheratosi, alopecia, PPES (palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome), stanchezza, eruzione cutanea, artralgia, cute secca, nausea, mialgia, cefalea, vomito e prurito.

Il profilo di sicurezza di encorafenib (300 mg per via orale una volta al giorno), in associazione a cetuximab (alla dose indicata nel relativo RCP) è stata valutata in 216 pazienti con carcinoma metastatico del colon retto positivo alla mutazione BRAF V600E, sulla base dello studio di fase III ARRAY-818-302. Le reazioni avverse più comuni ($\geq 25\%$) riportate in questi pazienti sono state: stanchezza, nausea, diarrea, dermatite acneiforme, dolore addominale, artralgia/dolore muscoloscheletrico, appetito ridotto, eruzione cutanea e vomito.

Nei pazienti trattati con encorafenib 300mg in associazione a cetuximab la percentuale di tutte le interruzioni del farmaco in studio a causa di qualsiasi reazione avversa è stata del 1,9%.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate di seguito in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e alla seguente convenzione sulla frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni categoria di frequenza, gli eventi avversi sono elencati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 5: Reazioni avverse

Frequenza	Encorafenib come agente singolo 300 mg (n = 217)	Encorafenib 450 mg in associazione a binimetinib (n = 372)	Encorafenib 300 mg in associazione a cetuximab (n = 216)
Tumori benigni, maligni e non specificati			
Molto comune	Papilloma della cute* Nevo melanocitico		Nevo melanocitico
Comune	cuSCC ^a Nuovo melanoma primario*	cuSCC ^a Papilloma della cute*	cuSCC ^a Papilloma della cute* Nuovo melanoma primario*
Non comune	Carcinoma basocellulare	Carcinoma basocellulare*	Carcinoma basocellulare*
Patologie del sistema emolinfopoietico			
Molto comune		Anemia	
Disturbi del sistema immunitario			
Comune	Ipersensibilità ^b	Ipersensibilità ^b	Ipersensibilità ^b
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			
Molto comune	Appetito ridotto		Appetito ridotto
Non nota		Sindrome da lisi tumorale	
Disturbi psichiatrici			
Molto comune	Insonnia		Insonnia
Patologie del sistema nervoso			
Molto comune	Cefalea* Neuropatia periferica* Disgeusia*	Neuropatia periferica* Capogiro* Cefalea*	Neuropatia periferica* Cefalea*
Comune	Paresi facciale ^c	Disgeusia*	Capogiro* Disgeusia
Non comune		Paresi facciale ^c	
Patologie dell'occhio			
Molto comune		Compromissione della visione* Distacco sintomatico dell'epitelio pigmentato della retina (RPED, <i>Symptomatic retinal pigment epithelial detachments</i>)*	
Comune		Uveite*	
Non comune	Uveite*		
Patologie cardiache			
Comune	Tachicardia sopraventricolare ^d	LVD ^h	Tachicardia sopraventricolare ^d
Patologie vascolari			
Molto comune		Emorragia ⁱ Ipertensione*	Emorragia ⁱ
Comune		VTE ^j	

Patologie gastrointestinali			
Molto comune	Nausea Vomito* Stipsi	Nausea Vomito* Stipsi Dolore addominale* Diarrea*	Nausea Vomito* Stipsi Dolore addominale* Diarrea*
Comune		Colite ^k	
Non comune	Pancreatite*	Pancreatite*	Pancreatite*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			
Molto comune	PPES Ipercheratosi* Eruzione cutanea* Cute secca* Prurito* Alopecia* Eritema ^e Iperpigmentazione cutanea*	Ipercheratosi* Eruzione cutanea* Cute secca* Prurito* Alopecia*	Dermatite acneiforme* Eruzione cutanea* Cute secca* Prurito*
Comune	Dermatite acneiforme* Esfoliazione cutanea ^f Fotosensibilità*	Dermatite acneiforme* PPES Eritema* Pannicolite* Fotosensibilità*	Iperpigmentazione cutanea PPES Ipercheratosi* Alopecia Eritema ^e
Non comune			Esfoliazione cutanea ^f
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			
Molto comune	Artralgia* Mialgia ^g Dolore a un arto Dolore dorsale	Artralgia* Miopatia/Patologie muscolari ^l Dolore a un arto Dolore dorsale*	Artralgia/dolore muscoloscheletrico* Miopatia/dolori muscolari* Dolore a un arto Dolore dorsale
Comune	Artrite*		
Non comune		Rabdomiolisi	
Patologie renali e urinarie			
Comune	Insufficienza renale*	Insufficienza renale*	Insufficienza renale*
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione			
Molto comune	Stanchezza* Piressia*	Stanchezza* Piressia* Edema periferico ^m	Stanchezza* Piressia*
Esami diagnostici			
Molto comune	Gamma-glutamiltransferasi (GGT) aumentata*	Creatinfosfochinasi ematica aumentata Gamma-glutamiltransferasi (GGT) aumentata* Transaminasi aumentate*	
Comune	Transaminasi aumentate* Creatinina ematica aumentata* Lipasi aumentata	Fosfatasi alcalina ematica aumentata Creatinina ematica aumentata* Amilasi aumentata	Creatinina ematica aumentata* Transaminasi aumentate*

		Lipasi aumentata	
Non comune	Amilasi aumentata		Amilasi aumentata Lipasi aumentata

* termini composti che includevano più di un *preferred term*

^a include: cheratoacantoma, carcinoma a cellule squamose e carcinoma a cellule squamose della pelle

^b include, ma non limitato a: angioedema, ipersensibilità a farmaci, ipersensibilità, vasculite da ipersensibilità e orticaria

^c include disturbo del nervo facciale, paralisi facciale, paresi facciale, paralisi di Bell

^d include, ma non limitato a: extrasistoli e tachicardia sinusale

^e include: eritema, eritema generalizzato, eritema plantare

^f include: dermatite esfoliativa, esfoliazione cutanea, eruzione esfoliativa

^g include: mialgia, stanchezza muscolare, traumatismo del muscolo, spasmi muscolari, debolezza muscolare

^h include: disfunzione del ventricolo sinistro, frazione di eiezione ridotta, insufficienza cardiaca e frazione di eiezione anormale

ⁱ include emorragia in vari siti tra cui, ma non limitati a: emorragia cerebrale, emorragia intracranica, emorragia vaginale, sanguinamento mestruale abbondante, sanguinamento intermestruale, ematochezia, emottisi, emotorace, emorragia gastrointestinale ed ematuria

^j include, ma non limitato a: embolia polmonare, trombosi venosa profonda, embolia, tromboflebite, tromboflebite superficiale, trombosi, flebite, sindrome della vena cava superiore, trombosi della vena mesenterica e trombosi della vena cava

^k include: colite, colite ulcerativa, enterocolite e proctite

^l include mialgia, debolezza muscolare, spasmo muscolare, traumatismo del muscolo, miopia, miosite

^m include, ma non limitato a: ritenzione di liquidi, edema periferico, edema localizzato, edema generalizzato e tumefazione.

Quando encorafenib era somministrato alla dose di 300 mg una volta al giorno in associazione a bimimetinib 45 mg due volte al giorno (Combo 300) nello studio CMEK162B2301- Parte 2, la categoria di frequenza era più bassa rispetto alla popolazione aggregata Combo 450 per le seguenti reazioni avverse: anemia, neuropatia periferica, emorragia, ipertensione, prurito (comune) e colite, amilasi aumentata e lipasi aumentata (non comune).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Tumori maligni cutanei

Carcinoma cutaneo a cellule squamose (cuSCC)

Melanoma e NSCLC

Nella ISP Combo 450, cuSCC, incluso cheratoacantoma, è stato osservato nel 3,0% % (11/372) dei pazienti. Il tempo mediano di insorgenza del primo evento di cuSCC (tutti i gradi) è stato di 6,5 mesi (intervallo da 1 a 22,8 mesi).

Nella popolazione aggregata trattata con encorafenib 300, cuSCC è stato riportato nel 7,4% dei pazienti (16/217). Per i pazienti dello studio di Fase III (CMEK162B2301) che hanno sviluppato cuSCC, il tempo mediano di insorgenza del primo evento di cuSCC (tutti i gradi) è stato di 2,3 mesi (intervallo da 0,3 a 12,0 mesi).

Carcinoma del colon retto

Nei pazienti trattati con encorafenib 300 mg in associazione a cetuximab, cuSCC, incluso cheratoacantoma, è stato riportato nel 1,4% (3/216) dei pazienti. Per questi 3 pazienti il tempo di insorgenza del primo evento di cuSCC (tutti i gradi) è stato di 0,5, 0,6 e 3,6 mesi.

Nuovo melanoma primario

Melanoma

Nella popolazione aggregata trattata con encorafenib 300, eventi di nuovi melanomi primari si sono verificati nel 4,1% dei pazienti (9/217) e sono stati riportati come Grado 1 nel 1,4% (3/217) dei pazienti, Grado 2 nel 2,1% (4/217) dei pazienti, Grado 3 nello 0,5% (1/217) dei pazienti e Grado 4 nello 0,5% (1/217) dei pazienti.

Carcinoma del colon retto

Nei pazienti trattati con encorafenib 300 mg in associazione a cetuximab, eventi di nuovi melanomi primari si sono verificati nel 1,9% dei pazienti (4/216) e sono stati riportati come Grado 2 nel 0,9% (2/216) dei pazienti e Grado 3 nel 0,9% (2/216) dei pazienti.

Eventi oculari

Melanoma e NSCLC

Nella ISP Combo 450, è stata riportata uveite nel 3,5% (13/372) dei pazienti ed era di Grado 1 nello 0,5% (2/372), di Grado 2 nel 2,7% (10/372) e di Grado 3 nello 0,3% (1/372). Compromissione della visione, compresa visione offuscata e acuità visiva ridotta, si sono verificati nel 23,1% (86/372) dei pazienti. Uveite e compromissione della visione sono state generalmente reversibili.

RPED (retinal pigment epithelial detachment) si è verificato nel 22,3% (83/372) dei pazienti, di cui la maggior parte di Grado 1-2 e l'1,6% (6/372) di Grado 3.

Nello studio CMEK162B2301-Parte 2, nel braccio Combo 300, RPED è stato osservato nel 12,5% (32/257) dei pazienti, di cui lo 0,4% (1/257) era di Grado 4.

Disfunzione ventricolare sinistra

LVD è stata riportata quando encorafenib è usato in associazione a binimetinib in pazienti con melanoma e NSCLC (vedere paragrafo 4.8 del RCP di binimetinib).

Emorragia

Melanoma e NSCLC

Eventi emorragici sono stati osservati nel 16,7% (62/372) dei pazienti nella popolazione ISP Combo 450. La maggior parte degli eventi erano di Grado 1 o 2: 13,2% (49/372) e il 3,5% (13/372) erano di Grado \geq 3. In pochi pazienti è stata necessaria l'interruzione della dose o la riduzione della dose (2,4% o 9/372). Gli eventi emorragici hanno portato all'interruzione definitiva del trattamento nel 0,8% (3/372) dei pazienti. Gli eventi emorragici più frequenti sono stati ematuria nel 2,7% (10/372) dei pazienti, ematochezia nel 2,7% (10/372) ed emorragia rettale nel 2,2% (8/372) dei pazienti. In un paziente si è verificata emorragia fatale da ulcera gastrica con insufficienza multiorgano come causa di morte concorrente. Emorragia cerebrale/emorragia intracranica è stata riportata nell'1,6% (6/372) dei pazienti, con esito fatale in 4 pazienti.

Nello studio CMEK162B2301-Parte 2, nel braccio Combo 300, eventi emorragici sono stati osservati nel 6,6% (17/257) dei pazienti, ed erano di Grado 3-4 nel 1,6% (4/257) dei pazienti.

Carcinoma del colon retto

Eventi emorragici sono stati osservati nel 21,3% (46/216) dei pazienti trattati con encorafenib 300 mg in associazione a cetuximab; nel 1,4% (3/216) dei pazienti, gli eventi erano di Grado 3 ed è stato riportato un evento con esito fatale. È stata necessaria l'interruzione della dose o la riduzione della dose nel 1,9% (4/216) dei pazienti. Gli eventi emorragici hanno portato all'interruzione definitiva del trattamento in 1 paziente (0,5%).

Gli eventi emorragici più frequenti sono stati epistassi nel 6,9% (15/216) dei pazienti, ematochezia nel 2,8% (6/216), emorragia rettale nel 2,8% (6/216) dei pazienti ed ematuria nel 2,8% (6/216) dei pazienti.

Ipertensione

Ipertensione è stata riportata quando encorafenib è stato usato in associazione a binimetinib in pazienti con melanoma e NSCLC (vedere paragrafo 4.8 del RCP di binimetinib).

Tromboembolia venosa

VTE è stata riportata quando encorafenib è usato in associazione a binimetinib in pazienti con melanoma e NSCLC (vedere paragrafo 4.8 del RCP di binimetinib).

Pancreatite

Melanoma e NSCLC

Nella ISP Combo 450 è stato riportato aumento degli enzimi pancreatici, per lo più asintomatico. Aumenti dei livelli di amilasi e lipasi sono stati riportati rispettivamente nel 4,0% (15/372) e 7,8% (29/372) dei pazienti. La pancreatite è stata riportata nello 0,8% (3/372) dei pazienti. Tutti e 3 i pazienti hanno manifestato eventi di Grado 3. La pancreatite ha portato all'interruzione temporanea della dose nello 0,3% (1/372) dei pazienti.

Carcinoma del colon retto

Nella popolazione trattata con encorafenib 300 mg in associazione a cetuximab, è stata riportata pancreatite di grado 3 con aumento di lipasi e amilasi in 1 paziente (0,5%) ed ha portato all'interruzione temporanea della dose.

Reazioni dermatologiche

Eruzioni cutanee

Melanoma e NSCLC

Nella ISP Combo 450, eruzione cutanea si è verificata nel 20,4% (76/372) dei pazienti. La maggior parte degli eventi erano lievi, con eventi di Grado 3 o 4 riportati nel 1,1% (4/372) dei pazienti. L'eruzione cutanea ha portato all'interruzione definitiva del trattamento nello 0,8% (3/372) dei pazienti e a interruzione temporanea della dose o ad adattamenti della dose nel 2,4% (9/372) dei pazienti.

Nella popolazione aggregata trattata con encorafenib 300, eruzione cutanea è stata riportata nel 43,3% (94/217) dei pazienti. La maggior parte degli eventi erano lievi, con eventi di Grado 3 o 4 riportati nel 4,6% (10/217) dei pazienti. L'eruzione cutanea ha portato all'interruzione definitiva del trattamento nello 0,5% (1/217) dei pazienti e all'interruzione temporanea o ad adattamenti della dose nel 7,4% (16/217) dei pazienti.

Carcinoma del colon retto

Nei pazienti trattati con encorafenib 300 mg in associazione a cetuximab, si è verificata eruzione cutanea nel 30,6% (66/216) dei pazienti. La maggior parte degli eventi era di entità lieve, con eventi di Grado 3 riportati nel 0,5% (1/216) dei pazienti. L'eruzione cutanea ha portato a interruzione temporanea della dose nel 0,5% (1/216) dei pazienti.

Sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare (PPES)

Melanoma e NSCLC

PPES è stata riportata nel 5,1% (19/372) dei pazienti nella ISP Combo 450. Tutte le reazioni avverse PPES erano di Grado 1 (2,7%) o Grado 2 (2,4%). Sospensione della dose o adattamenti della dose sono stati necessari nel 1,1% (4/372) dei pazienti.

Nel braccio Combo 300 della Parte 2 dello studio *pivotal*, PPES è stata osservata nel 3,9% (10/257) dei pazienti con Grado 3 riportato nello 0,4% (1/257) dei pazienti.

Nella popolazione trattata con encorafenib 300, PPES è stato riportato nel 51,6% (112/217) dei pazienti. La maggior parte degli eventi era di entità lieve-moderata: Grado 1 nel 12,4% (27/217) dei pazienti; Grado 2 nel 26,7% (58/217) e Grado 3 nel 12,4% (27/217) dei pazienti. PPES ha portato

all'interruzione definitiva del trattamento nel 4,1% (9/217) dei pazienti e all'interruzione temporanea della dose o ad adattamenti della dose nel 23,0% (50/217) dei pazienti.

Carcinoma del colon retto

Nella popolazione trattata con encorafenib 300 mg in associazione a cetuximab, PPES è stata riportata nel 5,1% (11/216) dei pazienti. La maggior parte degli eventi avversi di PPES sono stati di Grado 1 nel 3,7% (8/216) dei pazienti. Sono stati riportati eventi di Grado 2 nel 0,9% (2/216) dei pazienti e di Grado 3 nel 0,5% (1/216) dei pazienti. Non è stata necessaria l'interruzione temporanea, né l'adattamento della dose, né l'interruzione definitiva.

Dermatite acneiforme

Melanoma e NSCLC

Dermatite acneiforme è stata riportata quando encorafenib è usato in associazione a binimetinib (vedere paragrafo 4.8 del RCP di binimetinib).

Carcinoma del colon retto

Nella popolazione trattata con encorafenib 300 mg in associazione a cetuximab, dermatite acneiforme è stata riportata nel 33,3% (72/216) dei pazienti ed era prevalentemente di Grado 1 (25,5% (55/216) dei pazienti, o di Grado 2 (6,9% (15/216) dei pazienti). La riduzione della dose o l'interruzione temporanea della dose è stata riportata nel 2,3 % (5/216) dei pazienti. Non è stata riportata nessuna interruzione definitiva. La dermatite acneiforme è stata generalmente reversibile.

Fotosensibilità

Melanoma e NSCLC

Nella ISP Combo 450, è stata osservata fotosensibilità nel 4,3% (16/372) dei pazienti. La maggior parte degli eventi era di Grado 1-2, con Grado 3 riportato nello 0,3% (1/372) dei pazienti e nessun evento ha portato all'interruzione definitiva. Interruzione temporanea della dose o adattamenti della dose sono stati riportati nello 0,3% (1/372) dei pazienti.

Nella popolazione trattata con encorafenib 300, la fotosensibilità è stata riportata nel 4,1% (9/217) dei pazienti. Tutti gli eventi erano di Grado 1-2. Nessun evento ha richiesto interruzione definitiva, adattamenti o interruzione temporanea della dose.

Paresi facciale

Melanoma e NSCLC

Nella ISP Combo 450, la paresi facciale si è verificata nello 0,8% (3/372) dei pazienti incluso il Grado 3 nello 0,3% (1/372) dei pazienti. Gli eventi erano reversibili e nessun evento ha portato all'interruzione definitiva del trattamento. Interruzione temporanea della dose o adattamento della dose sono stati riportati nello 0,3% (1/372) dei pazienti.

Nella popolazione aggregata trattata con encorafenib 300, la paresi facciale è stata osservata nel 7,4% (16/217) dei pazienti. La maggior parte degli eventi era di entità lieve-moderata: Grado 1 nel 2,3% (5/217) Grado 2 nel 3,7% (8/217) e Grado 3 nell'1,4% (3/217) dei pazienti. Il tempo mediano di comparsa del primo evento di paresi facciale è stato di 0,3 mesi (intervallo da 0,1 a 12,1 mesi). La paresi facciale è stata generalmente reversibile e ha portato all'interruzione definitiva del trattamento nello 0,9% (2/217). Interruzione temporanea o adattamenti della dose sono stati riportati nel 3,7% (8/217) e il trattamento sintomatico comprendente corticosteroidi è stato riportato nel 5,1% (11/217) dei pazienti.

Aumento di CPK/rabdomiolisi

Aumento di CPK e rabdomiolisi si sono verificati quando encorafenib è usato in associazione a binimetinib in pazienti con melanoma e NSCLC (vedere paragrafo 4.8 del RCP di binimetinib).

Disfunzione renale

Melanoma e NSCLC

Nella ISP Combo 450, l'aumento lieve, principalmente di Grado 1, asintomatico della creatinina ematica è stato osservato nel 9,4% (35/372) dei pazienti trattati con la Combo 450. L'incidenza dell'aumento al Grado 3 o 4 è stata dello 0,8% (3/372). Eventi di insufficienza renale, inclusi lesione renale acuta, insufficienza renale e compromissione renale, sono stati riportati nel 3,5% (13/372) dei pazienti trattati con encorafenib e binimetinib con eventi di Grado 3 o 4 nel 1,9% (7/372) dei pazienti. L'insufficienza renale è stata generalmente reversibile con interruzione della dose, la reidratazione e altre misure di supporto generali.

Carcinoma del colon retto

L'aumento della creatinina ematica è stato riportato nel 2,8% (6/216) dei pazienti trattati con encorafenib 300 mg in associazione a cetuximab. Tutti gli eventi sono stati lievi, eccetto un evento di Grado 4. Eventi di insufficienza renale sono stati di Grado 3 o 4 e sono stati riportati come lesione renale acuta nel 1,9% (4/216) dei pazienti e come insufficienza renale nel 0,5% (1/216) dei pazienti.

Alterazioni degli esami di laboratorio epatici

Melanoma e NSCLC

Le incidenze delle alterazioni degli esami di laboratorio epatici riportate nella ISP Combo 450 sono elencate di seguito:

- transaminasi aumentate: 16,4% (61/372) totale - 6,5% (24/372) Grado 3
- GGT aumentata: 11,3% (42/372) totale - 6,7% (25/372) Grado 3-4

Nello studio CMEK162B2301-Parte 2, nel braccio Combo 300, l'incidenza delle alterazioni degli esami di laboratorio epatici era:

- transaminasi aumentate: 13,2% (34/257) totale - 5,4% (14/257) Grado 3-4
- GGT aumentata: 14,0% (36/257) totale - 4,7% (12/257) Grado 3-4

Carcinoma del colon retto

L'incidenza di aumento delle transaminasi in pazienti trattati con encorafenib 300 mg in associazione a cetuximab era del 8,8% (19/216) dei pazienti, con Grado 3 nel 1,4% (3/216) dei pazienti.

Disturbi gastrointestinali

Melanoma e NSCLC

Nella ISP Combo 450, è stata osservata diarrea nel 41,7% (155/372) dei pazienti ed era di Grado 3-4 nel 3,8% (14/372) dei pazienti. La diarrea ha portato all'interruzione definitiva del trattamento nello 0,8% dei pazienti e all'interruzione della dose o ad adattamenti della dose nel 8,1% dei pazienti.

La stipsi si è verificata nel 24,7% (92/372) dei pazienti ed è stata di Grado 1 o 2. Il dolore addominale è stato riportato nel 28,5% (106/372) dei pazienti ed è stato di Grado 3 nel 2,2% (8/372) dei pazienti. La nausea si è verificata nel 46,0% (171/372) con Grado 3 osservata nel 3,0% (11/372) dei pazienti. Il vomito si è verificato nel 31,2% (116/372) dei pazienti con Grado 3 riportato nel 1,9% (7/372) dei pazienti.

Nello studio CMEK162B2301-Parte 2, nel braccio Combo 300, la nausea è stata osservata nel 27,2% (70/257) dei pazienti ed era di Grado 3 nel 1,6% (4/257) dei pazienti. Il vomito si è verificato nel 15,2% (39/257) dei pazienti con Grado 3 riportato nel 0,4% (1/257) dei pazienti. La diarrea si è verificata nel 28,4% (73/257) dei pazienti con Grado 3 riportato nel 1,6% (4/257) dei pazienti.

Carcinoma del colon retto

Nei pazienti trattati con encorafenib 300 mg in associazione a cetuximab, è stata osservata diarrea nel 38,4% (83/216) dei pazienti ed era di Grado 3 nel 2,8% (6/216) dei pazienti. La diarrea ha portato all'interruzione definitiva del trattamento nello 0,5% (1/216) dei pazienti e all'interruzione della dose o ad adattamenti della dose nel 3,7% (8/216) dei pazienti.

Dolore addominale è stato riportato nel 36,6% (79/216) dei pazienti ed era di Grado 3 nel 5,1% (11/216) dei pazienti. Nausea si è verificata nel 38,0% (82/216), con Grado 3 osservato nel 0,5%

(1/216) dei pazienti. Vomito si è verificato nel 27,3% (59/216) dei pazienti con Grado 3 riportato nel 1,4% (3/216) dei pazienti. Stipsi si è verificata nel 18,1% (39/216) dei pazienti ed era di Grado 1 o 2.

I disturbi gastrointestinali sono stati in genere gestiti con terapia standard.

Anemia

Melanoma e NSCLC

Nella ISP Combo 450, è stata osservata anemia nel 23,1% (86/372) dei pazienti; nel 7,0% (26/372) dei pazienti era di Grado 3 o 4. Nessun paziente ha interrotto definitivamente il trattamento a causa dell'anemia, il 3,2% (12/372) ha richiesto l'interruzione della dose o adattamenti della dose.

Nello studio CMEK162B2301-Parte 2, nel braccio Combo 300, l'anemia è stata osservata nel 9,7% (25/257) dei pazienti con Grado 3-4 riportato nel 2,7% (7/257) dei pazienti.

Cefalea

Melanoma e NSCLC

Nella ISP Combo 450, è stata osservata cefalea nel 18,8% (70/372) dei pazienti, compreso Grado 3 nel 1,1% (4/372) dei pazienti.

Nello studio CMEK162B2301-Parte 2, nel braccio Combo 300, la cefalea è stata riportata nel 12,1% (31/257) dei pazienti ed era di Grado 3 nello 0,4% (1/257) dei pazienti.

Carcinoma del colon retto

Nei pazienti trattati con encorafenib 300 mg in associazione a cetuximab, è stata osservata cefalea nel 20,4% (44/216) dei pazienti ed era di Grado 1 o 2.

Stanchezza

Melanoma e NSCLC

Nella ISP Combo 450, è stata osservata stanchezza nel 48,1% (179/372) dei pazienti, compreso Grado 3 o 4 nel 4,3% (16/372) dei pazienti.

Nello studio CMEK162B2301-Parte 2, nel braccio Combo 300, la stanchezza è stata osservata nel 33,5% (86/257) dei pazienti, con eventi di Grado 3-4 nel 1,6% (4/257) dei casi.

Carcinoma del colon retto

Nei pazienti trattati con encorafenib 300 mg in associazione a cetuximab, è stata segnalata stanchezza nel 56,9% (123/216) dei pazienti, compreso Grado 3 nel 7,9% (17/216) dei pazienti.

Popolazioni speciali

Anziani

Melanoma e NSCLC

Nella ISP Combo 450 (n = 372), 230 pazienti (61,8%) avevano < 65 anni, 107 pazienti (28,8%) avevano 65-74 anni e 35 pazienti (9,4%) avevano un'età > 75 anni. Complessivamente non sono state osservate differenze di sicurezza o efficacia tra i pazienti anziani (≥ 65) e i pazienti più giovani, tranne la diarrea e il prurito, che sono stati segnalati più frequentemente nei pazienti anziani.

Nel sottogruppo di pazienti di età ≥ 75 anni, le reazioni avverse di Grado ≥ 3 (62,9% vs 47,5%), le reazioni avverse (di tutti i gradi) che hanno richiesto la modifica della dose di qualsiasi farmaco in studio (60,0% vs 48,1%) o che hanno portato all'interruzione del trattamento (25,7% vs 7,4%) sono state riportate più frequentemente rispetto ai pazienti di età < 75 anni. Le reazioni avverse più comuni riportate con un'incidenza maggiore nei pazienti di età ≥ 75 anni rispetto ai pazienti di età < 75 anni comprendevano stanchezza, nausea, diarrea e anemia.

Carcinoma del colon retto

Nei pazienti trattati con encorafenib 300 mg in associazione a cetuximab (n=216), 134 pazienti (62%) avevano < 65 anni, 62 pazienti (28,7%) avevano 65-74 anni e 20 pazienti (9,3%) avevano un'età \geq 75 anni. Gli eventi avversi con maggiore frequenza segnalati con un'incidenza maggiore nei pazienti di età \geq 65 anni rispetto ai pazienti di età inferiore ai 65 anni comprendono stanchezza, appetito ridotto ed emorragia.

Nella popolazione con carcinoma del colon retto, a causa del numero ridotto di pazienti di età \geq 75 anni, le differenze nell'incidenza delle reazioni avverse rispetto ai pazienti di età < 75 anni non possono essere valutate.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

A dosi di encorafenib tra 600 e 800 mg una volta al giorno, è stata osservata disfunzione renale (ipercreatinemia di Grado 3) in 3 pazienti su 14. La dose più elevata somministrata è avvenuta in seguito a un errore di dosaggio in un paziente che aveva assunto encorafenib alla dose di 600 mg due volte al giorno per 1 giorno (dose totale 1200 mg). Le reazioni avverse riportate da questo paziente sono stati eventi di Grado 1 di nausea, vomito e visione offuscata, tutti successivamente risolti.

Trattamento

Non esiste un trattamento specifico per il sovradosaggio.

Poiché encorafenib si lega moderatamente alle proteine plasmatiche, è probabile che l'emodialisi sia inefficace nel trattamento del sovradosaggio da encorafenib. Non esiste un antidoto noto per encorafenib. In caso di sovradosaggio, il trattamento con encorafenib deve essere interrotto e deve essere monitorata la funzionalità renale, così come le reazioni avverse. Trattamento sintomatico e misure di supporto devono essere fornite secondo necessità.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitori della proteinchinasi, codice ATC: L01EC03

Meccanismo di azione

Encorafenib è una piccola molecola ATP-competitiva potente e altamente selettiva, inibitore di RAF chinasi. La metà della concentrazione massima inibitoria (IC_{50}) di encorafenib nei confronti degli enzimi BRAF V600E, BRAF e CRAF è stata determinata rispettivamente in 0,35, 0,47 e 0,30 nM. L'emivita di dissociazione era >30 ore ed ha prodotto un'inibizione prolungata di pERK. Encorafenib sopprime la via RAF/MEK/ERK nelle cellule tumorali che esprimono diverse forme mutate di BRAF chinasi (V600E, D e K). In particolare, encorafenib inibisce *in vitro* e *in vivo* la crescita di cellule di melanoma con mutazione BRAF V600E, D e K e di cellule di carcinoma del colon retto con mutazione V600E.

Encorafenib non inibisce il segnale RAF/MEK/ERK nelle cellule che esprimono BRAF non mutato.

Associazione a binimatinib

Encorafenib e binimatinib (un inibitore di MEK, vedere par. 5.1 del RCP di binimatinib) inibiscono entrambi la via MAPK determinando una maggiore attività antitumorale, rispetto al trattamento con uno dei due medicinali da solo.

Associazione a cetuximab

Uno dei principali meccanismi di resistenza del CRC con mutazione BRAF ai RAF inibitori è stato identificato nella riattivazione di EGFR evadendo la via di trasduzione del segnale mediata da BRAF. L'associazione di un BRAF inibitore, come encorafenib, e di un agente inibente EGFR, come cetuximab ha dimostrato un'aumentata efficacia antitumorale in modelli non clinici.

Efficacia clinica e sicurezza

Melanoma non resecabile o metastatico con mutazione BRAF V600

La sicurezza e l'efficacia di encorafenib in associazione a binimatinib sono state valutate in uno studio multicentrico di fase III costituito da due parti, randomizzato (1:1:1), con controllo attivo, in aperto, in pazienti con melanoma inoperabile o metastatico con mutazione BRAF V600 E o K rilevata utilizzando un test BRAF (Studio CMEK162B2301). I pazienti avevano un melanoma cutaneo confermato istologicamente o un melanoma primario di origine sconosciuta, ma erano esclusi quelli con melanoma uveale o mucosale. I pazienti potevano aver ricevuto una precedente terapia adiuvante e una precedente linea di immunoterapia per malattia localmente avanzata inoperabile o metastatica. Non era ammesso un precedente trattamento con inibitori di BRAF/MEK.

Studio CMEK162B2301, Parte 1

Nella Parte 1, i pazienti in studio sono stati randomizzati a ricevere encorafenib 450 mg al giorno per via orale più binimatinib 45 mg due volte al giorno per via orale (Combo 450, n = 192), encorafenib 300 mg al giorno per via orale (Enco 300, n = 194) o vemurafenib 960 mg due volte al giorno per via orale (di seguito indicato come Vem, n = 191). Il trattamento continuava fino a progressione della malattia o ad una tossicità inaccettabile. La randomizzazione è stata stratificata in base allo stadio (IIIB, IIIC, IVM1a o IVM1b, vs. IVM1c) secondo stadiazione dell'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) e al *performance status* (0 vs. 1) dell'*Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) e all'immunoterapia precedente (si vs. no) per malattia non resecabile o metastatica.

L'obiettivo primario di valutazione dell'efficacia era la sopravvivenza libera da progressione (PFS, *progression-free survival*) di Combo 450 rispetto a vemurafenib valutata da un comitato di revisione indipendente in cieco (BIRC, *blinded independent review committee*). La PFS valutata dagli sperimentatori (valutazione dello sperimentatore) è stata un'analisi di supporto. Un obiettivo secondario addizionale includeva la PFS di Combo 450 rispetto a Enco 300. Altri confronti secondari di efficacia tra Combo 450 e vemurafenib o Enco 300 includevano sopravvivenza globale (OS, *overall survival*), tasso di risposta globale (ORR, *Objective Response Rate*), durata della risposta (DoR, *duration of response*) e tasso di controllo della malattia (DCR, *disease control rate*) come valutato dal BIRC e dallo sperimentatore.

L'età mediana dei pazienti era di 56 anni (intervallo 20-89), il 58% erano maschi, il 90% erano caucasici e il 72% dei pazienti presentava un *performance status* ECOG al basale pari a 0. La maggior parte dei pazienti presentava malattia metastatica (95%) ed erano in stadio IVM1c (64%); il 27% dei pazienti aveva al basale un elevato livello sierico di lattato deidrogenasi (LDH, *serum lactate dehydrogenase*) e il 45% dei pazienti aveva almeno 3 organi con coinvolgimento tumorale al basale e il 3,5% aveva metastasi cerebrali. 27 pazienti (5%) avevano ricevuto in precedenza inibitori di checkpoint (anti-PD1/PDL1 o ipilimumab) [8 pazienti nel braccio Combo 450 (4%), 7 pazienti nel braccio vemurafenib (4%), 12 pazienti nel braccio Enco 300 (6%)] di cui 22 pazienti con metastasi (6 pazienti nel braccio Combo 450, 5 pazienti nel braccio vemurafenib, 11 pazienti nel braccio Enco 300)

e 5 pazienti in trattamento adiuvente (2 pazienti nel braccio Combo 450, 2 pazienti nel braccio vemurafenib; 1 paziente nel braccio Enco 300).

La durata media della esposizione era di 11,7 mesi nei pazienti trattati con Combo 450, 7,1 mesi nei pazienti trattati con Enco 300 e 6,2 mesi nei pazienti trattati con vemurafenib. L'intensità di dose relativa media (RDI, *relative dose intensity*) per Combo 450 era del 100% per encorafenib e del 99,6% per binimetinib, la RDI media era 86,2% per Enco 300 e 94,5% per vemurafenib.

La Parte 1 dello studio CMEK162B2301 ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS nei pazienti trattati con Combo 450 rispetto ai pazienti trattati con vemurafenib. La tabella 6 riassume la PFS e altri risultati di efficacia basati sulla revisione centrale dei dati da parte di un comitato di radiologia indipendente in cieco.

I risultati di efficacia basati sulla valutazione dello sperimentatore erano consistenti con quelli della revisione centrale indipendente. Le analisi di sottogruppo non stratificate hanno dimostrato stime puntuali a favore di Combo 450, incluso LDH al basale, ECOG *performance status* e stadio AJCC.

Tabella 6: Studio CMEK162B2301, Parte 1: Sopravvivenza libera da progressione e risultati di risposta globale confermati (revisione centrale indipendente)

	Encorafenib + binimetinib n= 192 (Combo 450)	Encorafenib n= 194 (Enco 300)	Vemurafenib n= 191 (Vem)
Data di cut-off: 19 maggio 2016			
PFS (analisi primaria)			
Numero di eventi (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Mediana, mesi (IC al 95 %)	14,9 (11,0; 18,5)	9,6 (7,5; 14,8)	7,3 (5,6; 8,2)
HR ^a (IC al 95 %) (vs Vem) Valore p (log-rank stratificato) ^b	0,54 (0,41; 0,71) < 0,0001		
HR ^a (IC al 95 %) (vs Vem) Valore p nominale		0,68 (0,52; 0,90) 0,007	
HR ^a (IC al 95 %) (vs Enco 300) Valore p (log-rank stratificato) ^b	0,75 (0,56; 1,00) 0,051		
Risposte globali confermate			
Tasso di risposta globale, n (%) (IC al 95 %)	121 (63,0) (55,8; 69,9)	98 (50,5) (43,3; 57,8)	77 (40,3) (33,3; 47,6)
CR, n (%)	15 (7,8)	10 (5,2)	11 (5,8)
PR, n (%)	106 (55,2)	88 (45,4)	66 (34,6)
SD, n (%)	46 (24,0)	53 (27,3)	73 (38,2)
DCR, n (%) (IC al 95 %)	177 (92,2) (87,4; 95,6)	163 (84,0) (78,1; 88,9)	156 (81,7) (75,4; 86,9)
Durata della risposta			
Mediana, mesi (IC al 95 %)	16,6 (12,2; 20,4)	14,9 (11,1; NE)	12,3 (6,9; 16,9)

IC = intervallo di confidenza; CR = risposta completa; DCR = tasso di controllo di malattia (CR + PR + SD + non CR/non PD; non CR/non PD si applica solo ai pazienti senza una lesione target che non ha raggiunto CR o ha ottenuto PD); HR = hazard ratio; NE = Non valutabile; PFS = sopravvivenza libera da progressione; PR = risposta parziale; SD = malattia stabile. Vem = vemurafenib

^a hazard ratio basato su un modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

^b Valore p log-rank (2 code)

Qualità della vita (QoL) (data di cut-off 19 maggio 2016)

La Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma (FACT-M), il questionario sulla qualità della vita dell'Organizzazione Europea per la Ricerca e la Cura del cancro (EORTC QLQ-C30) e il questionario EuroQoL, versione a 5 dimensioni e 5 livelli (EQ-5D-5L) sono stati utilizzati per valutare gli esiti riferiti dal paziente (PRO, patient-reported outcomes) sulla qualità di vita in termini di funzionalità, sintomi del melanoma e le reazioni avverse correlate al trattamento. Un deterioramento definitivo del 10% nel FACT-M e nel EORTC QLQ-C30 è stato significativamente ritardato nei pazienti trattati con Combo 450 rispetto agli altri trattamenti. Il tempo mediano

al deterioramento definitivo del 10 % nel punteggio FACT-M non è stato raggiunto nel braccio Combo 450 ed è stato di 22,1 mesi (IC al 95% 15,2, NE) nel braccio vemurafenib con un HR per la differenza di 0,46 (IC al 95% 0,29; 0,72). Un'analisi del tempo al deterioramento definitivo del 10 % nel punteggio EORTC QLQ-C30 ha fornito risultati simili.

I pazienti trattati con Combo 450 non hanno riportato alcuna variazione o un lieve miglioramento della variazione media rispetto al punteggio basale dell'indice EQ-5D-5L a tutte le visite, mentre i pazienti trattati con vemurafenib o encorafenib hanno riportato diminuzioni a tutte le visite (con differenze statisticamente significative). Una valutazione del cambiamento nel tempo nel punteggio ha prodotto la stessa tendenza per EORTC QLQ-C30 e in tutte le visite per FACT-M.

Studio CMEK162B2301, Parte 2:

La Parte 2 dello studio CMEK162B2301 è stata progettata per valutare il contributo apportato da binimetinib all'associazione encorafenib e binimetinib.

La PFS per encorafenib 300 mg per via orale una volta al giorno utilizzato in associazione a binimetinib 45 mg per via orale due volte al giorno (Combo 300, n = 258) è stata confrontata con la PFS per Enco 300, (n=280, compresi 194 pazienti della Parte 1 e 86 pazienti della Parte 2).

L'arruolamento nella Parte 2 è iniziato dopo che tutti i pazienti della Parte 1 erano stati randomizzati.

Analisi finale di efficacia dello studio CMEK162B2301, parti 1 e 2 (data di cut-off: 31 marzo 2023)

L'analisi finale di efficacia è stata consistente con i risultati dell'analisi ad interim e ha mostrato un beneficio in termini di OS per Combo 450 rispetto a vemurafenib (HR 0,67 [IC al 95%:0,53;0,84] con OS mediana di 33,6 mesi vs 16,9 mesi). Anche i risultati di PFS e ORR (secondo BIRC) hanno confermato un vantaggio numerico a favore di Combo 450, con una PFS mediana di 7,6 mesi più lunga nel braccio Combo 450 rispetto al braccio vemurafenib; si vedano tutti i risultati di efficacia finali dettagliati nella Tabella 7 e nelle Figure 1 e 2 seguenti.

Inoltre, l'analisi finale della Parte 2 ha mostrato una differenza numerica in termini di OS per Combo 300 (Parte 2) rispetto alla monoterapia con Enco 300 (Parti 1+2) (HR 0,89 [95% IC: 0,72,1,09] con OS mediana di 27,1 mesi [95% IC: 21,6-33,3] vs 22,7 mesi [95% IC: 19,3-29,3]). La PFS mediana è rimasta più lunga nel braccio Combo 300 (Parte 2) rispetto al gruppo Enco 300 (Parti 1+2) con stime di PFS mediana rispettivamente di 12,9 mesi (95% IC: 10,9, 14,9) e 9,2 mesi (95% IC: 7,4, 11,1). L'ORR confermato (per BIRC) è stato del 67,8% (95% IC: 61,8, 73,5) e del 51,4% (95% IC: 45,4, 57,4) rispettivamente nei bracci Combo 300 (Parte 2) ed Enco 300 (Parte 1 + 2).

Risultati simili sono stati osservati per valutazione degli sperimentatori.

Tabella 7: Studio CMEK162B2301: risultati finali di PFS, OS e ORR confermato (data di cut off: 31 marzo 2023)

	Encorafenib + binimetinib N=192 (Combo 450)	Encorafenib N=194 (Enco 300)	Vemurafenib N=191 (Vem)
Analisi finali, data di cut-off: 31 marzo 2023			
PFS (per BIRC)			
Numero di eventi (%)	123 (64,1)	119 (61,3)	121 (63,4)
Mediana ^a , mesi (IC al 95%)	14,9 (11,0; 20,2)	9,6 (7,4; 14,8)	7,3 (5,6; 7,9)
HR ^c (IC al 95%) (vs Vem) Valore p log-rank (1 coda)*	0,51 (0,39; 0,66) <0,0001	0,68 (0,53; 0,88) 0,0017	
HR ^c (IC al 95%) (vs Enco 300) Valore p long rank (1 coda)*	0,77 (0,60; 0,99) 0,0214		
OS			
Numero di eventi (%)	139 (72,4)	125 (64,4)	147 (77,0)
Mediana ^a , mesi (IC al 95%)	33,6 (24,4; 39,2)	23,5 (19,6; 33,6)	16,9 (14,0; 24,5)
Probabilità di sopravvivenza ^b ad 1 anno % (IC al 95%)	75,5 (68,8; 81,0)	74,6 (67,6; 80,3)	63,1 (55,7; 69,7)
a 2 anni % (IC al 95%)	57,7 (50,3; 64,3)	49,1 (41,5; 56,2)	43,2 (35,9; 50,2)
a 3 anni % (IC al 95%)	46,5 (39,3; 53,4)	40,9 (33,6; 48,1)	31,4 (24,8; 38,2)
a 5 anni % (IC al 95%)	34,7 (28,0; 41,5)	34,9 (27,9; 42,0)	21,4 (15,7; 27,8)
a 9 anni % (IC al 95%)	26,0 (19,8; 32,5)	27,8 (21,1; 34,8)	18,2 (12,8; 24,3)
HR ^c (IC al 95%) (vs Vem) Valore p long rank (1 coda)*	0,67 (0,53; 0,84) 0,0003	0,74 (0,58; 0,94) 0,0063	
HR ^c (IC al 95%) (vs Enco 300) Valore p long rank (1 coda)*	0,93 (0,73; 1,19) 0,2821		

Miglior risposta globale confermata (per BIRC)			
ORR ^d confermata, n (%) (95% CI)	123 (64,1) (56,8; 70,8)	100 (51,5) (44,3; 58,8)	78 (40,8) (33,8; 48,2)
CR, n (%)	29 (15,1)	17 (8,8)	16 (8,4)
PR, n (%)	94 (49,0)	83 (42,8)	62 (32,5)
SD, n (%)	44 (22,9)	52 (26,8)	71 (37,2)
DCR ^d , n (%) (IC al 95%)	177 (92,2) (87,4; 95,6)	163 (84,0) (78,1; 88,9)	155 (81,2) (74,8; 86,4)
Durata della risposta (per BIRC)			
Mediana, mesi (IC al 95%)	18,6 (12,7; 27,6)	15,5 (11,1; 29,5)	12,3 (6,9; 14,5)
IC=Intervallo di confidenza; CR=risposta completa; PR=risposta parziale; SD=malattia stabile; DCR=Tasso di controllo di malattia (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD); HR=hazard ratio; ORR=tasso di risposta globale (CR+PR); PR e CR sono confermate da valutazioni ripetute eseguite non meno di 4 settimane dopo che i criteri di risposta sono stati soddisfatti per la prima volta.			
^a La Mediana (tempo all'evento) e i suoi IC al 95% sono generati dalla stima KM con il metodo Brookmeyer & Crowley.			
^b Probabilità di sopravvivenza (ottenute dalle stime di sopravvivenza KM, formula di Greenwood utilizzata per gli IC)			
^c Sia il test Log-rank che il modello di Cox PH sono stratificati in base allo stadio AJCC dell'IVRS ed al performance status ECOG.			
^d Gli IC stimati al 95% sono ottenuti con il metodo esatto di Clopper-Pearson.			
[*] p-value nominale			

Figura 1: Studio CMEK162B2301: grafico di Kaplan-Meier della PFS secondo BIRC (data di cut-off: 31 marzo 2023)

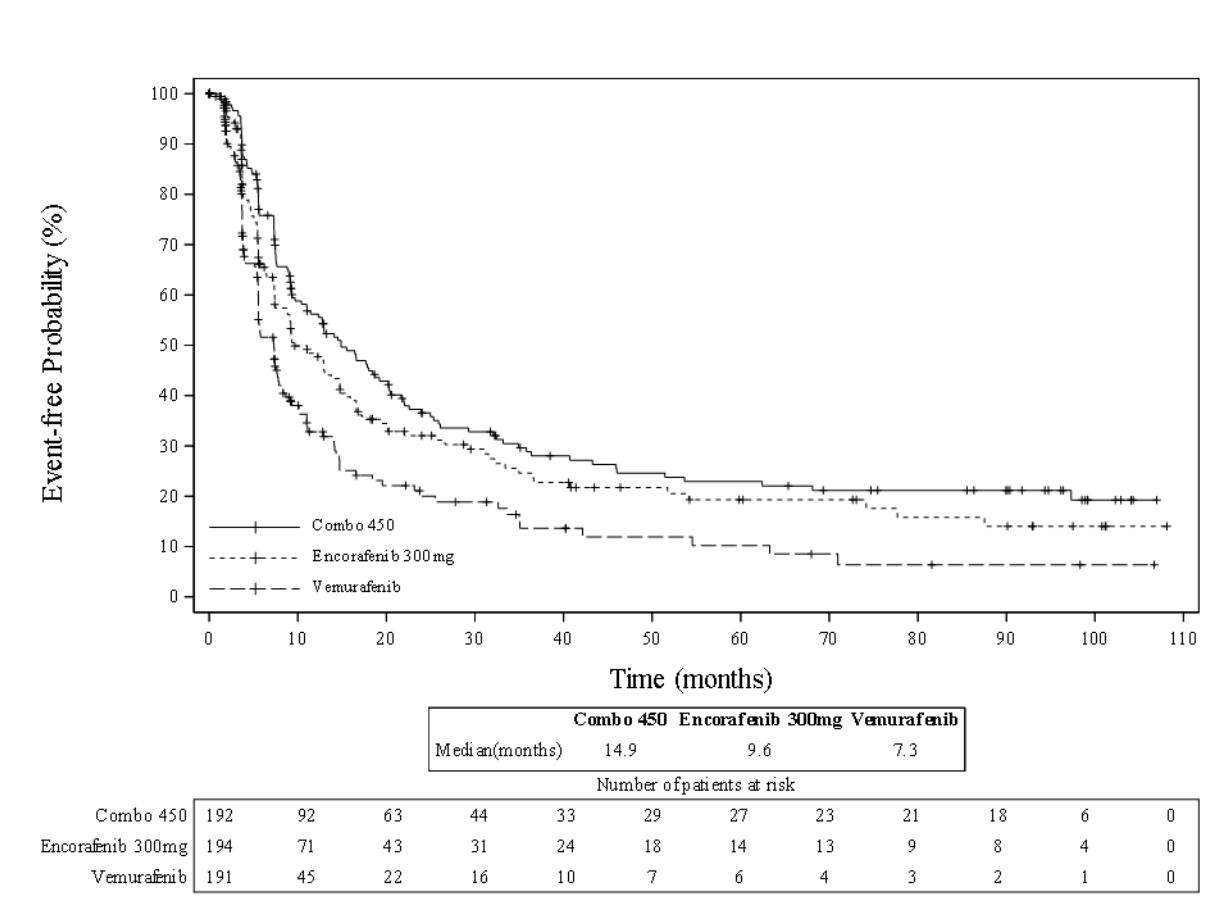
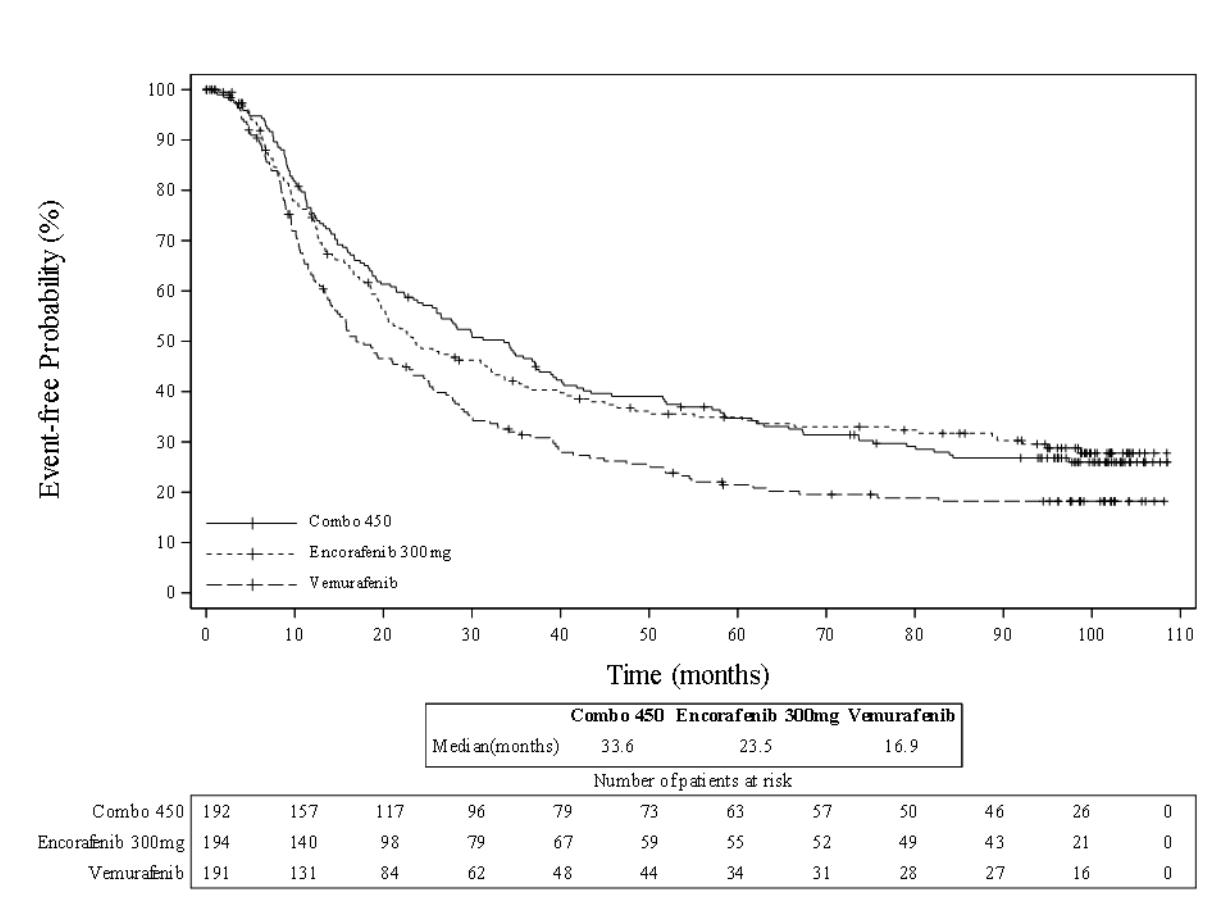


Figura 2: Studio CMEK162B2301: grafico di Kaplan-Meier della OS (data di cut-off: 31 marzo 2023)



Carcinoma del colon retto metastatico con mutazione BRAF V600E - Studio ARRAY-818-302

Encorafenib in associazione a cetuximab è stato valutato in uno studio randomizzato, con controllo attivo, in aperto, multicentrico (ARRAY 818-302 BEACON CRC). I pazienti eleggibili dovevano essere affetti da carcinoma del colon retto metastatico con mutazione BRAF V600E in progressione dopo 1 o 2 precedenti terapie. I pazienti erano eleggibili al trattamento con cetuximab secondo quanto approvato localmente rispetto allo status di RAS del tumore. Non erano ammesse precedenti terapie con inibitori di RAF, MEK o EGFR. La randomizzazione è stata stratificata in base al performance status secondo Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), precedente terapia a base di irinotecan e paese di provenienza di cetuximab.

I pazienti, per un totale di 665, sono stati randomizzati (1:1:1) a ricevere encorafenib 300 mg una volta al giorno per via orale in associazione a cetuximab alla dose indicata nel relativo RCP (n=220) oppure encorafenib 300 mg una volta al giorno per via orale in associazione a binimetinib 45 mg due volte al giorno per via orale e cetuximab alla dose indicata nel relativo RCP (n=224) oppure come Controllo (irinotecan con cetuximab o irinotecan/5-fluorouracile/Acido folinico (FOLFIRI) con cetuximab, n=221). Il trattamento è proseguito fino a progressione della malattia o tossicità non accettabile.

I parametri di valutazione dell'efficacia erano la sopravvivenza globale (OS) e il tasso di risposta globale (ORR, Objective Response Rate), come valutati da un comitato di revisione centralizzato indipendente in cieco (BIRC), confrontando encorafenib 300 mg in associazione a cetuximab rispetto al Controllo. Altri parametri di efficacia sono descritti nella Tabella 8 sotto riportata.

L'età mediana dei pazienti era di 61 anni (intervallo 26-91), il 47% erano maschi e l'83% di etnia bianca. Il 51% dei pazienti aveva al basale un *performance status* secondo ECOG=0 ed il 51% aveva ricevuto precedente terapia con irinotecan. Il 46,8% dei pazienti aveva almeno 3 organi con coinvolgimento tumorale al basale.

La durata mediana di esposizione era di 3,2 mesi nei pazienti trattati con encorafenib 300 mg in associazione a cetuximab e di 1,4 mesi nei pazienti trattati con irinotecan/cetuximab o FOLFIRI/cetuximab (braccio di Controllo). Nei pazienti trattati con l'associazione di encorafenib 300 mg con cetuximab, l'intensità di dose relativa media (RDI, relative dose intensity) era del 98% per encorafenib e 93,5% per cetuximab. Nel braccio di Controllo, la RDI media era del 85,4% per cetuximab, 75,7% per irinotecan e, nel sottogruppo di pazienti che avevano ricevuto Acido folinico e 5-FU, la RDI media era del 75,2% e del 75% rispettivamente.

Encorafenib 300 mg in associazione a cetuximab ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo in termini di OS, ORR e PFS rispetto al Controllo. I risultati relativi all'efficacia sono riassunti nella Tabella 8 e nelle Figure 3 e 4.

I risultati di efficacia valutati dallo sperimentatore erano consistenti con la valutazione centralizzata del BIRC.

Tabella 8: Studio ARRAY-818-302: risultati di efficacia

	Encorafenib in associazione a cetuximab	Irinotecan in associazione a cetuximab o FOLFIRI in associazione a cetuximab (Controllo)
Data di Cut-off: 11 Febbraio 2019 (analisi primaria)		
OS		
Numero di pazienti ^a	220	221
Numero di eventi (%)	93 (42,3)	114 (51,6)
Mediana, mesi (95% CI)	8,4 (7,5; 11,0)	5,4 (4,8; 6,6)
HR (95% CI) ^{b,c} (vs Controllo)	0,60 (0,41; 0,88)	
p-value ^{b,c}	0,0002	
Durata mediana di follow-up, mesi (95% CI)	7,6 (6,4; 9,20)	7,2 (6,1; 8,1)
ORR (valutazione BIRC)		
Numero di pazienti ^e	113	107
ORR n (%) (95% CI) ^f	23 (20,4) (13,4; 29,0)	2 (1,9) (0,2; 6,6)
P-value ^{b,d,g}	<0,0001	
CR, n (%)	6 (5,3)	0
PR, n (%)	17 (15,0)	2 (1,9)
SD, n (%)	57 (50,4)	26 (24,3)

DCR, n (%) (95% CI) ^f	84 (74,3) (65,3; 82,1)	33 (30,8) (22,3; 40,5)
PFS (valutazione BIRC)		
Numero di pazienti ^a	220	221
Numero di eventi (%)	133 (60,5)	128 (57,9)
PFS mediana, mesi (95% CI)	4,2 (3,7; 5,4)	1,5 (1,5; 1,7)
HR (95% CI) ^{b,c}	0,40 (0,30; 0,55)	
P-value ^{b,d}	< 0,0001	
Analisi aggiornata, data di cut-off: 15 August 2019		
OS		
Numero di pazienti ^a	220	221
Numero di eventi (%)	128 (58,2)	157 (71,0)
Mediana, mesi (95% CI)	9,3 (8,0; 11,3)	5,9 (5,1; 7,1)
HR (95% CI) ^b (vs Controllo)	0,61 (0,48 ; 0,77)	
p-value ^{b,d,h}	< 0,0001	
Durata mediana di follow-up, mesi (95% CI)	12,3 (11,1; 14,1)	12,9 (10,9; 14,6)
ORR (valutazione BIRC)		
Numero di pazienti ^a	220	221
ORR n (%) (95% CI) ^f	43 (19,5) (14,5; 25,4)	4 (1,8) (0,5; 4,6)
P-value ^{b,d,g,h}	<0,0001	
CR, n (%)	7 (3,2)	0
PR, n (%)	36 (16,4)	4 (1,8)
SD, n (%)	117 (53,2)	59 (26,7)
DCR, n (%) (95% CI) ^f	167 (75,9) (69,7; 81,4)	69 (31,2) (25,2; 37,8)
PFS (valutazione BIRC)		
Numero di pazienti ^a	220	221
Numero di eventi (%)	167 (75,9)	147 (66,5)
PFS mediana, mesi (95% CI)	4,3 (4,1; 5,5)	1,5 (1,5; 1,9)

HR (95% CI) ^b	0,44 (0,35; 0,55)	
P-value ^{b,d, h}	< 0,0001	

IC = intervallo di confidenza; CR = risposta completa; HR = Hazard ratio; ORR = tasso di risposta globale; OS = sopravvivenza globale; PR = risposta parziale; SD = malattia stabile, DCR: tasso di controllo di malattia (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD; Non-CR/Non-PD si applica ai pazienti solo in caso di malattia non misurabile che non ha raggiunto CR o ha avuto PD)

- ^a Studio randomizzato di fase III, Analisi “Full Set”
- ^b Stratificato alla randomizzazione secondo ECOG PS, Paese di provenienza di cetuximab e precedente uso di irinotecan
- ^c IC ripetuto derivato usando i parametri Lan DeMets O’Brien-Fleming associati alla frazione di informazione nell’analisi ad interim
- ^d 1-coda
- ^e Tra i primi 331 pazienti randomizzati
- ^f Metodo di Clopper-Pearson
- ^g Test di Cochran Mantel-Haenszel
- ^h p-value nominale

Figura 3: Studio ARRAY-818-302: curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale (data di cut-off: 11 febbraio 2019)

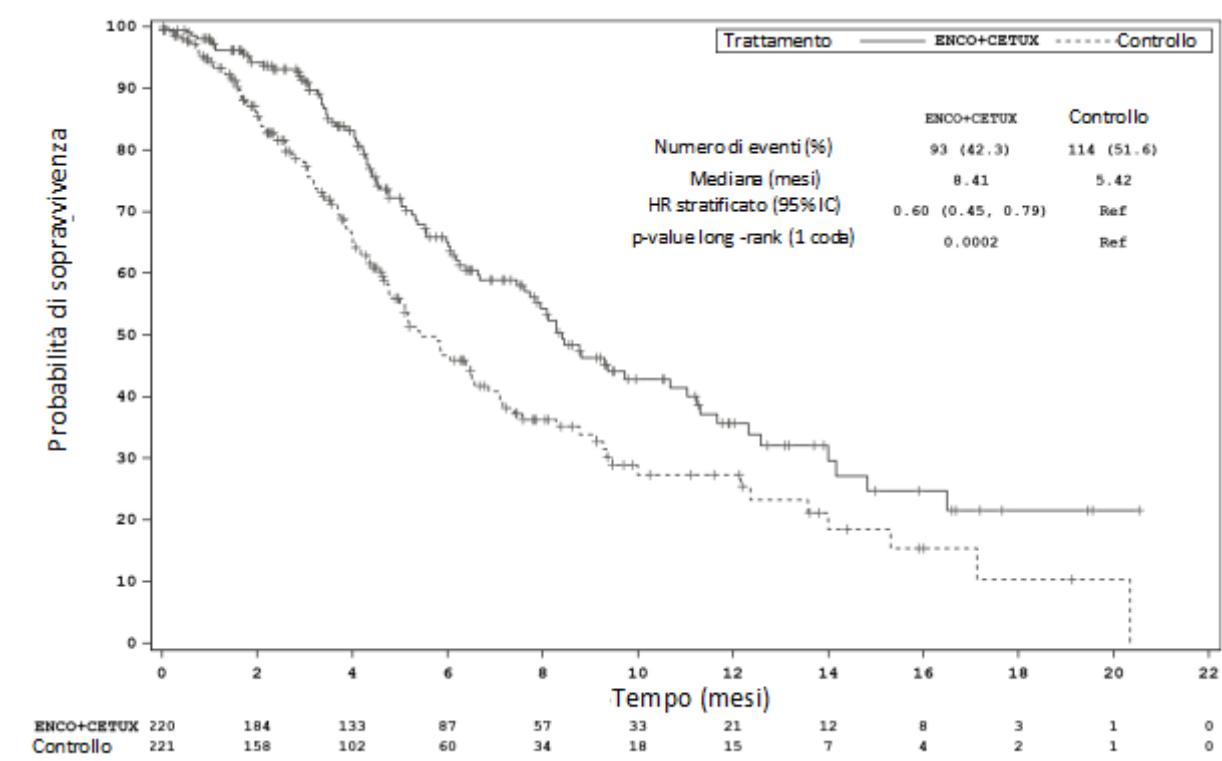
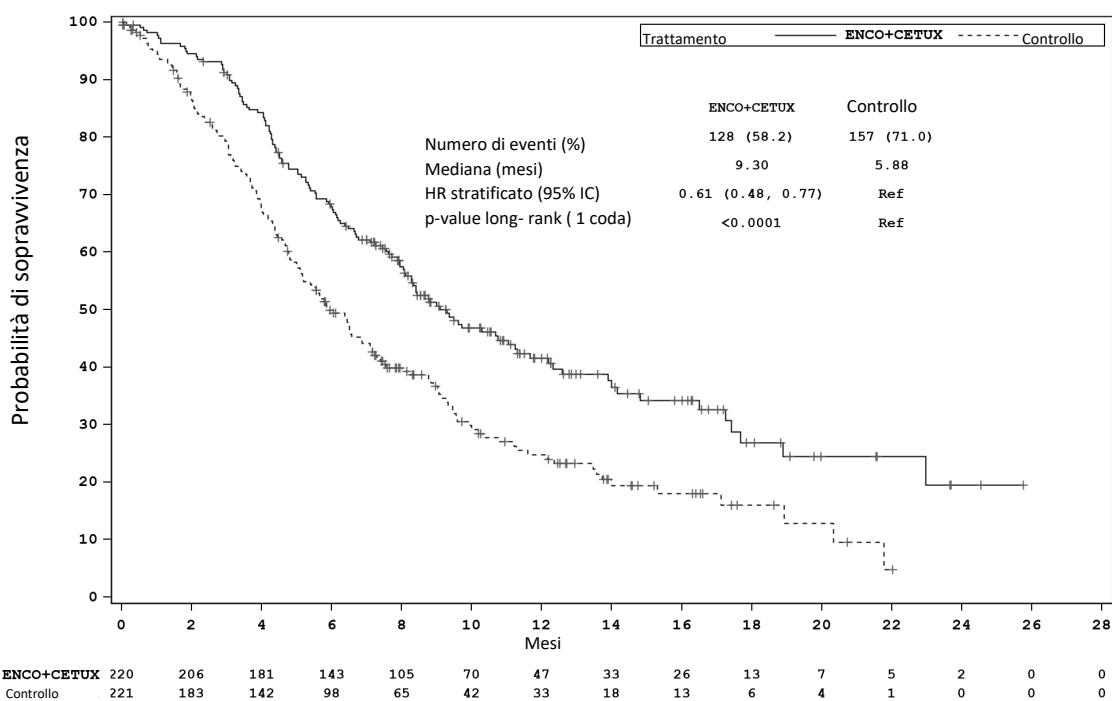


Figure 4: Study ARRAY-818-302: curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale (data di cut-off: 15 Agosto 2019)



Carcinoma polmonare non a piccole cellule avanzato con mutazione BRAF V600E - Studio ARRAY-818-202

La sicurezza e l'efficacia di encorafenib in associazione a binimetinib sono state studiate in uno studio di Fase II, in aperto, multicentrico, non comparativo (Studio ARRAY-818-202, PHAROS). Era richiesto che i pazienti avessero un NSCLC metastatico istologicamente confermato con mutazione BRAF V600E, ECOG performance status pari a 0 o 1 e malattia misurabile. I pazienti avevano ricevuto 0 o 1 linea precedente di terapia sistemica in ambito metastatico. Era proibito l'uso precedente di inibitori di BRAF o MEK.

I pazienti sono stati arruolati in base alla determinazione della mutazione BRAF V600E nel tessuto tumorale o nel sangue (ad esempio, test genetico sul ctDNA) mediante un'analisi di laboratorio locale. La conferma centrale dello stato di mutazione BRAF V600E (cioè, qualsiasi variante breve con effetto proteico V600E) è stata eseguita su tessuto tumorale d'archivio o fresco raccolto all'arruolamento e ha utilizzato il saggio FoundationOne CDx - F1CDx (tessuto).

La sensibilità analitica è stata valutata attraverso lo studio del limite di rilevabilità (LoD) per F1CDx utilizzando il metodo del tasso di successo (definito come il livello più basso con rilevamento $\geq 95\%$) valutando la frequenza allelica delle varianti (VAF) per le varianti brevi. Per F1CDx, il LoD mediano per le sostituzioni è stato determinato al 3,2% di VAF.

Un totale di 98 pazienti sono stati arruolati e trattati con 450 mg di encorafenib una volta al giorno per via orale e 45 mg di binimetinib per via orale due volte al giorno. Il trattamento è proseguito fino alla progressione della malattia o a una tossicità inaccettabile.

Il principale parametro di valutazione dell'efficacia era il tasso di risposta globale (ORR – *objective response rate*), conforme a RECIST v1.1 e valutato tramite una revisione radiologica indipendente (IRR). Gli obiettivi secondari includevano la durata della risposta (DoR), il tasso di controllo della

malattia (DCR), la PFS e la OS. I risultati dell'analisi primaria con 18,2 mesi per i pazienti naïve al trattamento e 12,8 mesi per quelli precedentemente trattati sono elencati di seguito.

Dei 98 pazienti arruolati in questo studio, 59 (60,2%) erano naïve al trattamento. L'età mediana dei pazienti era di 70 anni (47-86), il 53% era di sesso femminile, l'88% era bianco e il 30% non aveva mai fumato. Il 74% aveva un ECOG performance status di 1 al basale (un PS 1 al basale era presente nel 67,8% dei partecipanti nella popolazione naïve al trattamento e nell'82,1 % nella popolazione precedentemente trattata). Tutti i pazienti avevano una malattia metastatica, di cui l'8% aveva metastasi cerebrali al basale e il 97% aveva un adenocarcinoma.

Al momento dell'analisi primaria, la durata mediana dell'esposizione era di 15,1 mesi nei pazienti naïve al trattamento e di 5,4 mesi nei pazienti precedentemente trattati. Nella popolazione complessiva, l'intensità relativa mediana della dose (RDI) era del 99,2% per encorafenib e del 95,4% per binimatinib.

Al momento dell'analisi primaria, l'endpoint primario dell'ORR valutato in base all'IRR nella popolazione naïve al trattamento era del 74,6% (IC al 95%: 61,6, 85,0), comprese 9 (15,3%) CR e 35 (59,3%) PR. L'ORR per l'IRR nella popolazione precedentemente trattata è stato del 46,2% (IC al 95%: 30,1, 62,8), comprese 4 (10,3%) CR e 14 (35,9%) PR.

I risultati aggiornati con un ulteriore follow-up di 10 mesi (durata media dell'esposizione di 16,3 mesi nei pazienti naïve al trattamento e di 5,5 mesi nei pazienti precedentemente trattati) sono riportati nella tabella 9.

Tabella 9. Studio ARRAY-818-202: Risultati di Efficacia

	Encorafenib con Binimatinib	
	Naïve al trattamento (N=59)	Precedentemente trattati (N=39)
ORR per IRR		
ORR, % (IC al 95%)	75% (62, 85)	46% (30, 63)
CR, %	15%	10%
PR, %	59%	36%
DoR per IRR	N=44	N=18
DoR mediana, mesi (IC al 95%)	40,0 (23,1, NE)*	16,7 (7,4, NE)*
% con DoR ≥ 12 mesi	64%	44%

* I risultati di un'analisi di sensibilità che considera una nuova terapia antitumorale come un evento in aggiunta alla progressione e alla morte sono 23,1 mesi nei pazienti naïve al trattamento di prima linea (14,8; NE) e in seconda linea 12,0 mesi (6,3; NE) nei pazienti precedentemente trattati.

N = numero di pazienti; ORR = tasso di risposta globale; IC = intervallo di confidenza; CR = risposta completa; PR = risposta parziale; DoR = durata della risposta; IRR= revisione radiologica indipendente; NE = non stimabile;

Elettrofisiologia cardiaca

Nell'analisi sulla sicurezza degli studi aggregati, l'incidenza di prolungamento del QTcF > 500 ms di nuova insorgenza è stata dell'1,1 % (4/363) nella ISP Combo 450 (n = 372) e del 2,5% (5/203) nel gruppo di pazienti con encorafenib come agente singolo nel melanoma. Il prolungamento del QTcF di > 60 ms rispetto ai valori pre-trattamento è stato osservato nel 6,0% (22/364) dei pazienti nella ISP Combo 450 e nel 3,4% (7/204) nel gruppo con encorafenib come agente singolo (vedere paragrafo 4.2 e 4.4).

Nell'analisi di sicurezza dello studio di Fase 3 (ARRAY-818-302) nell'indicazione colon retto, l'incidenza di nuovi eventi di prolungamento del QTcF >500 ms è stata del 3,2% (7/216) e il prolungamento del QTcF >60 ms rispetto ai valori antecedenti al trattamento è stato osservato nel 8,8% (19/216) dei pazienti nel braccio encorafenib + cetuximab (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con encorafenib in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel carcinoma del colon retto e carcinoma polmonare (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di encorafenib è stata studiata in soggetti sani e in pazienti con tumori solidi. La farmacocinetica di encorafenib si è dimostrata approssimativamente dose-lineare dopo dosi singole e multiple. Dopo somministrazione ripetuta una volta al giorno, le condizioni di stato stazionario sono state raggiunte entro 15 giorni. La percentuale di accumulo di circa 0,5 è probabilmente dovuta all'autoinduzione del CYP3A4. La variabilità inter-individuale (CV%) dell'AUC varia dal 12,3% al 68,9%.

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, encorafenib è rapidamente assorbito con una T_{max} mediana di 1,5-2 ore. A seguito della somministrazione di una singola dose orale di 100 mg [^{14}C] di encorafenib in soggetti sani, è stato assorbito almeno l'86 % della dose di encorafenib. La somministrazione di una singola dose di 100 mg di encorafenib con un pasto ad alto contenuto di grassi e ad alto contenuto calorico ha comportato una riduzione della C_{max} del 36 %, mentre l'AUC è rimasta invariata. Uno studio di interazione farmacologica in soggetti sani ha indicato che il Grado di esposizione a encorafenib non è stato alterato in presenza di un agente modificante il pH gastrico (rabeprazolo).

Distribuzione

Encorafenib è moderatamente legato (86,1 %) alle proteine plasmatiche umane *in vitro*. In seguito alla somministrazione di una singola dose di 100 mg di encorafenib [^{14}C] in soggetti sani, il rapporto di concentrazione sangue-plasma medio (SD) è 0,58 (0,02) e il volume medio (CV%) apparente di distribuzione (Vz/F) di encorafenib è 226 L (32,7%).

Biotrasformazione

In seguito alla somministrazione di una singola dose di 100 mg di encorafenib [^{14}C] in soggetti sani, il metabolismo è risultato essere la via principale di *clearance* per encorafenib (circa l'88% della dose radioattiva recuperata). La reazione di biotrasformazione principale di encorafenib era la N-deacrililazione. Altre rilevanti vie metaboliche coinvolte erano l'idrossilazione, l'idrolisi di carbammato, la glucuronidazione indiretta e la formazione di glucosio coniugato.

Eliminazione

In seguito alla somministrazione di una singola dose di 100 mg di encorafenib [^{14}C] in soggetti sani, la radioattività è stata eliminata ugualmente sia nelle feci sia nelle urine (media del 47,2%). Nelle urine, l'1,8% della radioattività è stato escreto come encorafenib. La clearance (CL/F) media (CV %) di encorafenib era 27,9 L/h (9,15%). L'emivita terminale mediana (intervallo) di encorafenib ($T_{1/2}$) è stata di 6,32 ore (da 3,74 a 8,09 ore).

Interazioni con medicinali

Non sono state evidenziate interazioni farmacologiche tra encorafenib e cetuximab.

Effetto degli enzimi di CYP su encorafenib

Encorafenib è metabolizzato da CYP3A4, CYP2C19 e CYP2D6. *In vitro*, era atteso che CYP3A4 fosse l'enzima principale che contribuisce alla clearance ossidativa totale di encorafenib nei microsomi di fegato umano (~ 83,3%), seguito da CYP2C19 e CYP2D6 (rispettivamente ~ 16,0% e 0,71%). L'effetto della co-somministrazione di un induttore forte del CYP3A4 sull'esposizione di encorafenib non è stato studiato in uno studio specifico. La somministrazione di dosi ripetute di encorafenib 450 mg una volta al giorno e di binimetinib 45 mg due volte al giorno con modafinil, un induttore moderato del CYP3A4, nei pazienti affetti da melanoma ha ridotto l'AUC allo stato stazionario di encorafenib del 24% e la C_{max} del 20%, rispetto a encorafenib da solo.

Effetto di encorafenib sui substrati CYP

Esperti *in vitro* indicano che encorafenib è un inibitore reversibile relativamente potente di UGT1A1, CYP2B6, CYP2C9 e CYP3A4/5, nonché un inibitore tempo-dipendente di CYP3A4. Encorafenib ha indotto CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 e CYP3A4 negli epatociti umani primari. La somministrazione di dosi ripetute di encorafenib 450 mg una volta al giorno e di binimetinib 45 mg due volte al giorno con una singola dose di cocktail di substrati del CYP nei pazienti affetti da melanoma, ha ridotto l'AUC di midazolam 2 mg (substrato del CYP3A4) dell'82% e la C_{max} del 74%. Ha ridotto l'AUC di omeprazolo 20 mg (substrato del CYP2C19) del 17% e non ha modificato la C_{max} , mentre ha aumentato l'AUC di caffè 50 mg (substrato del CYP1A2) del 27% e la C_{max} del 13%. Ha diminuito del 28% il rapporto tra le concentrazioni nelle urine del metabolita E3174 di losartan e di losartan (substrato del CYP2C9) e non ha modificato il rapporto tra le concentrazioni nelle urine del metabolita di destrometorfano (destrorfan) e di destrometorfano (substrato del CYP2D6). Questi risultati indicano una forte induzione del CYP3A4, una lieve inibizione del CYP1A2 e nessun impatto sulla farmacocinetica dei substrati del CYP2C19. Dalle analisi delle urine, non è possibile concludere definitivamente la potenza inibitoria sul CYP2C9 e sul CYP2D6. Non sono disponibili dati per i metabolizzatori poveri del CYP2D6.

Una singola dose di encorafenib 450 mg e binimetinib 45 mg ha ridotto l'AUC e la C_{max} di bupropione 75 mg (substrato del CYP2B6) del ≤ 25%. La somministrazione ripetuta di encorafenib 450 mg al giorno e di binimetinib 45 mg due volte al giorno ha ridotto l'AUC e la C_{max} di bupropione del ≤ 26% ed ha aumentato l'AUC del metabolita attivo idrossibupropione del 49%, indicando una lieve induzione.

Per la co-somministrazione con substrati di UGT1A1 sottoposti a estrazione intestinale, è attesa un'interazione da lieve a moderata. Poiché binimetinib è un substrato di UGT1A1, non è sottoposto a estrazione intestinale e pertanto non è atteso alcun DDI con encorafenib. Inoltre, non sono state osservate dal punto di vista clinico differenze di esposizione quando binimetinib è co-somministrato con encorafenib.

Effetto dei trasportatori su encorafenib

Encorafenib è risultato essere un substrato dei trasportatori della glicoproteina P (P-gp). È improbabile che l'inibizione della P-gp determini un aumento clinicamente importante delle concentrazioni di encorafenib poiché encorafenib presenta un'elevata permeabilità intrinseca. Il coinvolgimento di diverse famiglie di trasportatori coinvolti nell'uptake (OCT1, OATP1B1, OATP1B3 e OATPB1) è stato studiato *in vitro* utilizzando adeguati inibitori di trasportatori. I dati suggeriscono che i trasportatori dell'uptake epatico non sono coinvolti nella distribuzione di encorafenib negli epatociti umani primari.

Effetto di encorafenib sui trasportatori

La somministrazione ripetuta di encorafenib 450 mg una volta al giorno e di binimetinib 45 mg due volte al giorno con una singola dose di rosuvastatina (un substrato di OATP1B1, OATP1B3 e BCRP) ha aumentato la C_{max} della rosuvastatina di 2,7 volte e l'AUC di 1,6 volte indicando una lieve inibizione dei trasportatori OATP1B1, OATP1B3 e/o BCRP.

In vitro, encorafenib ha inibito il trasportatore epatico OCT1, ma è improbabile che sia un inibitore efficace da un punto di vista clinico. Sulla base di studi *in vitro*, esiste la possibilità che encorafenib

inibisce i trasportatori renali OCT2, OAT1, OAT3 a concentrazioni cliniche. Inoltre, encorafenib può inibire P-gp nell'intestino alle concentrazioni cliniche previste.

Popolazioni speciali

Età

Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione, l'età è risultata essere una covariata significativa del volume di distribuzione di encorafenib, ma con un'elevata variabilità. Data la piccola entità di questi cambiamenti e l'elevata variabilità, è improbabile che questi siano clinicamente significativi e non sono necessari adattamenti della dose per i pazienti anziani.

Non sono disponibili dati clinici nella popolazione pediatrica. Il profilo di sicurezza nella popolazione pediatrica è sconosciuto. Negli adolescenti con melanoma metastatico BRAF V600 mutato di età compresa tra 12 e <18 anni, le simulazioni farmacocinetiche di popolazione mostrano che le seguenti dosi e riduzioni di dose per la gestione delle reazioni avverse portano ad un'esposizione plasmatica simile a quella degli adulti:

- Peso pari o superiore a 40 kg: dose per adulti di 450 mg una volta al giorno (QD) con le stesse riduzioni di dose: 300 mg e 225 mg QD.
- Peso tra 30 e <40 kg: 300 mg QD, riduzione della dose a 225 mg QD e poi a 150 mg QD.
- Peso inferiore a 30 kg: 225 mg QD, riduzione della dose a 150 mg QD.

I bambini sotto i 12 anni non devono essere trattati con encorafenib.

Genere

Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione, il genere non è risultato essere una covariata significativa del modello per la clearance o il volume di distribuzione. Di conseguenza, non sono attesi cambiamenti significativi nell'esposizione a encorafenib in base al genere.

Peso corporeo

Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione, il peso corporeo è risultato essere una covariata significativa del modello per la clearance o il volume di distribuzione. Tuttavia, data la piccola entità di variazione della clearance e l'elevata variabilità nel volume di distribuzione previsto nel modello, è improbabile che il peso abbia un'influenza clinicamente rilevante sull'esposizione a encorafenib negli adulti.

Etnia

Non vi sono differenze clinicamente rilevanti nella PK di encorafenib tra asiatici e non asiatici. Ci sono dati insufficienti per valutare le potenziali differenze nell'esposizione a encorafenib per altre popolazioni o etnie.

Compromissione epatica

I risultati di uno studio clinico dedicato indicano esposizioni a encorafenib totale del 25% più alte in pazienti con compromissione epatica lieve (classe A secondo Child-Pugh) rispetto ai soggetti con funzionalità epatica normale. Ciò si traduce in un aumento del 55% dell'esposizione a encorafenib non legato. La farmacocinetica di encorafenib non è stata valutata clinicamente in pazienti con compromissione epatica moderata (classe B secondo Child-Pugh) o severa (classe C secondo Child-Pugh). Poiché encorafenib è principalmente metabolizzato ed eliminato attraverso il fegato, secondo un modello PBPK i pazienti con compromissione epatica da moderata a severa possono avere incrementi più elevati nell'esposizione rispetto ai pazienti con compromissione epatica lieve. Non possono essere fornite raccomandazioni sul dosaggio in pazienti con compromissione epatica moderata o severa (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Compromissione renale

Encorafenib viene eliminato a livello renale in misura minima. Non è stato condotto uno studio clinico formale per valutare l'effetto della compromissione renale sulla farmacocinetica di encorafenib.

In un'analisi di farmacocinetica di popolazione, non è stata osservata una chiara tendenza della CL/F di encorafenib in pazienti con compromissione renale lieve (eGFR da 60 a 90 mL/min/1,73 m²) o moderata (eGFR da 30 a 59 mL/min/1,73 m²) rispetto a soggetti con funzionalità renale normale (eGFR ≥90 mL/min/1,73 m²). Nei pazienti con compromissione renale lieve e moderata è stata prevista una lieve diminuzione nella CL/F (<5%), che è improbabile sia clinicamente rilevante. La farmacocinetica di encorafenib non è stata studiata in pazienti con compromissione renale severa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Alla settimana 4 e alla settimana 13 negli studi di tossicità sui ratti sono stati osservati segni clinici, ridotto peso corporeo, peso degli epididimi e peso della prostata ridotti e alterazioni osservate al microscopio nei testicoli, negli epididimi, nello stomaco e nella pelle. Parziale reversibilità di queste alterazioni è stata osservata dopo un periodo di recupero di 4 settimane. Non è stato possibile stabilire un NOAEL per lo studio di 4 settimane. Il NOAEL determinato nelle 13 settimane di studio è stato più di 10 volte l'esposizione terapeutica umana.

Alla settimana 4 e alla settimana 13 nello studio di tossicità sulle scimmie sono stati osservati episodi isolati/sporadici di emesi e diarrea e anche di lesioni oftalmiche, in seguito ad esposizioni leggermente al di sopra di quelle terapeutiche umane. Le lesioni oftalmiche erano parzialmente reversibili e consistevano in una separazione o distacco nella retina tra i bastoncelli esterni e lo strato dei coni e l'epitelio pigmentato retinico nella macula centrale a livello della fovea. Questa osservazione era simile a quella descritta negli umani come corioretinopatia sierosa centrale o retinopatia sierosa centrale.

Encorafenib non è risultato genotossico.

Non sono stati condotti studi sulla fertilità con encorafenib. Negli studi di tossicità sui ratti di 13 settimane, il trattamento con encorafenib a 6 mg/kg/die (livello di dose più di 5 volte superiore all'esposizione umana alla dose raccomandata) ha comportato una riduzione dei pesi dei testicoli e degli epididimi con degenerazione tubulare e oligospermia. Nello studio alla settimana 13, reversibilità parziale è stata osservata con il livello di dose più alto (60 mg/kg/die).

Lo studio dello sviluppo embrio-fetale nei ratti ha indicato che encorafenib ha indotto tossicità fetale con pesi fetal inferiori e ritardi nello sviluppo scheletrico.

Lo studio dello sviluppo embrio-fetale nei conigli ha indicato che encorafenib ha indotto tossicità fetale con pesi fetal inferiori e cambiamenti transitori nello sviluppo scheletrico. Dilatazione dell'arco aortico è stata osservata in alcuni feti.

Encorafenib è risultato fototossico in un test in vitro 3T3 Neutral Red Uptake Test. Encorafenib non è risultato un sensibilizzante nel test di sensibilizzazione in vivo nei topi. Nel complesso, questi dati indicano che encorafenib ha un potenziale rischio fototossico e un rischio minimo di sensibilizzazione a dosi terapeutiche nei pazienti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Copovidone (E1208)
Polossamero 188
Cellulosa microcristallina (E460i)

Acido succinico (E363)
Crospovidone (E1202)
Silice colloidale anidra (E551)
Magnesio stearato (E470b)

Rivestimento della capsula

Gelatina (E441)
Titanio biossido (E171)
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro nero (E172)

Inchiostro di stampa

Gommalacca (E904)
Ossido di ferro nero (E172)
Glicole propilenico (E1520)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Braftovi 50 mg capsule rigide

Ogni confezione contiene 28x1 o 112x1 capsule rigide in blister perforati per dose unitaria in poliammide/alluminio/PVC/alluminio/ PET/carta.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Braftovi 75 mg capsule rigide

Ogni confezione contiene 42x1 o 168x1 capsule rigide in blister perforati per dose unitaria in poliammide/alluminio/PVC/alluminio/ PET/carta.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur

Francia

8. NUMERO (I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Braftovi 50 mg capsule rigide

EU/1/18/1314/001, 28x1 capsule rigide
EU/1/18/1314/003, 112x1 capsule rigide

Braftovi 75 mg capsule rigide

EU/1/18/1314/002, 42x1 capsule rigide
EU/1/18/1314/004, 168x1 capsule rigide

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 Settembre 2018

Data del rinnovo più recente: 23 Giugno 2023

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 c(7), della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
ASTUCCIO**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Braftovi 50 mg capsule rigide
encorafenib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 50 mg di encorafenib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 x 1 capsule rigide
112 x 1 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francia

12. NUMERO (I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1314/001, 28x1 capsule rigide
EU/1/18/1314/003, 112x1 capsule rigide

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

braftovi 50 mg

17. IDENTIFICATORE UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATORE UNICO - DATI LEGGIBILI

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Braftovi 50 mg capsule rigide
encorafenib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pierre Fabre Médicament

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DEL LOTTO

Lot

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**ASTUCCIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Braftovi 75 mg capsule rigide
encorafenib

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 75 mg di encorafenib.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

42 x 1 capsule rigide
168 x 1 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francia

12. NUMERO (I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/18/1314/002, 42x1 capsule rigide
EU/1/18/1314/004, 168x1 capsule rigide

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

braftovi 75 mg

17. IDENTIFICATORE UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATORE UNICO - DATI LEGGIBILI

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Braftovi 75 mg capsule rigide
encorafenib

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pierre Fabre Médicament

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DEL LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Braftovi 50 mg capsule rigide Braftovi 75 mg capsule rigide encorafenib

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Braftovi e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Braftovi
3. Come prendere Braftovi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Braftovi
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Braftovi e a cosa serve

Braftovi è un medicinale antitumorale che contiene il principio attivo encorafenib. Cambiamenti (mutazioni) nel gene BRAF possono produrre proteine che causano la crescita dei tumori. Braftovi ha come bersaglio le proteine prodotte da questo gene BRAF mutato.

È usato in associazione ad un altro medicinale contenente binimetinib per il trattamento di pazienti adulti con un tipo di tumore della pelle chiamato melanoma o con un tipo di tumore al polmone chiamato tumore al polmone non a piccole cellule (NSCLC), quando il tumore:

- ha una particolare variazione (mutazione) in un gene responsabile della produzione di una proteina chiamata BRAF, e
- si è diffuso in altre parti del corpo o non può essere rimosso chirurgicamente.

Quando Braftovi è usato in associazione a binimetinib, che ha come bersaglio un'altra proteina che stimola la crescita delle cellule del tumore, l'associazione rallenta o blocca lo sviluppo del tumore.

Braftovi è anche usato in associazione a un altro farmaco, cetuximab, per il trattamento di pazienti adulti con un tipo di carcinoma dell'intestino crasso che:

- ha una particolare variazione (mutazione) in un gene responsabile della produzione di una proteina chiamata BRAF, e
- si è diffuso in altre parti del corpo in pazienti precedentemente trattati con altri farmaci antitumorali.

Quando Braftovi è usato in associazione a cetuximab (che si lega al recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR), che è una proteina presente sulla superficie di alcune cellule tumorali), l'associazione rallenta o blocca lo sviluppo del tumore.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Braftovi

Prima di iniziare il trattamento, il medico verificherà la presenza della mutazione BRAF.

Poiché Braftovi deve essere usato in associazione a binimetinib per il trattamento del melanoma e del tumore al polmone non a piccole cellule, legga attentamente sia il foglio illustrativo di binimetinib sia questo foglio illustrativo.

Poiché Braftovi deve essere usato in associazione a cetuximab per il trattamento del carcinoma dell'intestino crasso, legga attentamente sia il foglio illustrativo di cetuximab sia questo foglio illustrativo.

Non prenda Braftovi

- se è allergico a encorafenib o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Prima di prendere Braftovi parli con il medico, il farmacista o l'infermiere delle sue condizioni mediche, in particolare se una qualsiasi delle seguenti condizioni la riguarda:

- problemi cardiaci inclusa alterazione dell'attività elettrica del cuore (intervallo QT prolungato)
- problemi di sanguinamento o se sta assumendo medicinali che possono causare sanguinamento
- problemi agli occhi
- problemi al fegato o ai reni

Informi il medico se ha avuto un altro tumore di tipo diverso dal melanoma o dal carcinoma dell'intestino crasso o dal tumore al polmone non a piccole cellule, poiché Braftovi potrebbe peggiorare alcuni altri tipi di tumori.

Informi immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere se manifesta una delle seguenti condizioni mentre sta prendendo questo medicinale:

- Problemi cardiaci: Braftovi quando assunto con binimetinib può far lavorare meno bene il cuore, alterare l'attività elettrica del cuore chiamata "intervallo QT prolungato" o peggiorare i problemi cardiaci esistenti. Il medico verificherà che il cuore funzioni correttamente prima e durante il trattamento con questi medicinali. Parli immediatamente con il medico se ha qualche sintomo di problemi al cuore come sensazione di capogiro, stanchezza, stordimento, respiro affannoso, se ha la sensazione che il cuore stia battendo forte, velocemente, in modo irregolare o se ha gonfiore alle gambe.
- Problemi di sanguinamento: Braftovi può causare gravi problemi di sanguinamento. Parli immediatamente con il medico se ha qualche sintomo di problemi di sanguinamento come tosse con sangue, coaguli di sangue, vomito con sangue o che assomiglia a "fondi di caffè", feci rosse o nere che assomigliano a catrame, sangue nelle urine, dolore allo stomaco (addominale), sanguinamento vaginale insolito. Informi il medico anche se ha mal di testa, capogiro o debolezza.
- Problemi agli occhi: Braftovi, quando assunto in associazione a binimetinib, può causare gravi problemi agli occhi. Parli immediatamente con il medico se presenta visione offuscata, perdita della vista o altri disturbi visivi (ad esempio punti colorati nella visione), aloni (visione del contorno degli oggetti offuscato). Il medico controllerà i suoi occhi per verificare qualsiasi problema alla vista durante l'assunzione di Braftovi.
- Alterazioni della pelle: Braftovi può causare altri tipi di tumore della pelle come il carcinoma cutaneo a cellule squamose. Durante l'assunzione di Braftovi possono verificarsi anche nuovi melanomi. Il medico controllerà la sua pelle per individuare qualsiasi nuovo tumore della pelle

prima del trattamento, ogni due mesi durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo che lei avrà smesso di prendere Braftovi. Informi immediatamente il medico se nota alterazioni della pelle durante e dopo il trattamento, tra cui: nuova verruca, pelle dolente o tumefazione rossastra che sanguina o non guarisce o alterazioni della grandezza o del colore di un neo. Il medico, inoltre, le controllerà la testa, il collo, la bocca e i linfonodi per identificare un carcinoma a cellule squamose e lei verrà sottoposta regolarmente a una TAC. Questa è una precauzione nel caso in cui un carcinoma a cellule squamose si sviluppi all'interno del suo corpo. È inoltre raccomandata l'esecuzione di un esame pelvico (per le donne) e anale prima e alla fine del trattamento.

- Problemi al fegato: Braftovi può causare alterazioni degli esami del sangue relativamente al funzionamento del suo fegato (aumento dei livelli degli enzimi del fegato). Il medico eseguirà esami del sangue per controllare il suo fegato prima e durante il trattamento.
- Problemi ai reni: Braftovi può alterare l'attività dei suoi reni (frequenti alterazioni negli esami del sangue, più raramente disidratazione e vomito). Il medico eseguirà esami del sangue per controllare i suoi reni prima e durante il trattamento. Beva molti liquidi durante il trattamento. Informi immediatamente il medico se vomita e si disidrata.

Contatti immediatamente il medico se avverte i seguenti sintomi, perché può trattarsi di una condizione pericolosa per la vita: nausea, respiro affannoso, battito cardiaco irregolare, crampi muscolari, crisi epilettiche, intorbidimento delle urine, diminuzione della produzione di urina e stanchezza. Tali sintomi possono essere causati da un gruppo di complicazioni metaboliche che possono verificarsi durante il trattamento del cancro, che possono essere causate dai prodotti di degradazione delle cellule tumorali morenti (Sindrome da lisi tumorale (TLS) e che possono portare ad alterazioni della funzionalità renale (vedere anche paragrafo 4. Possibili effetti collaterali).

Bambini e adolescenti

Braftovi non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni di età. Questo medicinale non è stato studiato in questa fascia di età.

Altri medicinali e Braftovi

Informi il medico, il farmacista o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Alcuni medicinali possono influenzare il modo in cui Braftovi funziona o rendere più probabile che lei manifesti effetti indesiderati. In particolare, informi il medico se sta assumendo un qualsiasi medicinale riportato in questo elenco o qualsiasi altro medicinale:

- alcuni medicinali per il trattamento delle infezioni fungine (come itraconazolo, posaconazolo, fluconazolo)
- alcuni medicinali per il trattamento delle infezioni batteriche (come rifampicina, claritromicina, telitromicina, eritromicina, penicillina)
- medicinali usati solitamente per il trattamento dell'epilessia (convulsioni) (come fenitoina, carbamazepina)
- medicinali usati solitamente per il trattamento di tumori (come metotrexato, imatinib)
- medicinali usati solitamente per abbassare il colesterolo (come rosuvastatina, atorvastatina)
- un trattamento a base di erbe per la depressione: iperico (erba di San Giovanni)
- alcuni medicinali per il trattamento dell'HIV come ritonavir, amprenavir, raltegravir, dolutegravir
- medicinali anticoncezionali contenenti ormoni
- medicinali usati solitamente per trattare l'ipertensione (come diltiazem, bosentan, furosemide)
- un medicinale usato per trattare il battito cardiaco irregolare: amiodarone.

Braftovi con cibi e bevande

Non beva succo di pompelmo durante il trattamento con Braftovi, perché questo potrebbe aumentare gli effetti indesiderati di Braftovi.

Gravidanza

Braftovi non è raccomandato durante la gravidanza. Può causare danni o difetti alla nascita al feto. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Se è una donna in età fertile, deve usare un metodo contraccettivo efficace mentre sta assumendo Braftovi e deve continuare a utilizzare un metodo contraccettivo efficace per almeno 1 mese dopo l'assunzione dell'ultima dose. I medicinali anticoncezionali contenenti ormoni [ad es. pillole, iniezioni, cerotti, impianti e alcuni dispositivi intrauterini (IUD) che rilasciano ormoni] potrebbero non funzionare come previsto mentre sta prendendo Braftovi. Lei deve usare un altro metodo contraccettivo efficace, come un metodo di barriera (ad es. preservativo) in modo da non iniziare una gravidanza mentre sta prendendo questo medicinale. Chieda consiglio al medico o al farmacista.

Si rivolga immediatamente al medico in caso di gravidanza durante l'assunzione di Braftovi.

Allattamento

Braftovi non è raccomandato durante l'allattamento. Non è noto se Braftovi passi nel latte materno. Se sta allattando o sta pianificando di allattare, chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Fertilità

Braftovi può ridurre il numero di spermatozoi nei maschi. Ciò potrebbe influire sulla capacità di avere un figlio. Parli con il suo medico se questo la preoccupa.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Braftovi può influire sulla capacità di guidare o usare macchinari. Eviti di guidare veicoli o usare macchinari se ha un qualsiasi problema alla vista o altri effetti indesiderati che possono influire sulle sue capacità di guidare o usare macchinari (vedere paragrafo 4), mentre sta assumendo Braftovi. Parli con il suo medico se non è sicuro di poter guidare.

3. Come prendere Braftovi

Quanto prenderne

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Per il trattamento del melanoma e del tumore al polmone non a piccole cellule

La dose raccomandata di Braftovi è di 6 capsule da 75 mg una volta al giorno (corrispondenti a una dose giornaliera di 450 mg). Le verrà somministrato anche un altro medicinale, binimetinib.

Per il trattamento del carcinoma dell'intestino crasso

La dose raccomandata di Braftovi per il trattamento del carcinoma dell'intestino crasso è di 4 capsule da 75 mg una volta al giorno (corrispondenti a una dose giornaliera di 300 mg). Le verrà somministrato anche un altro medicinale, cetuximab.

Se ha problemi al fegato o ai reni, il medico può prescriverle una dose più bassa.

Se si manifestano gravi effetti indesiderati (come problemi al cuore, agli occhi o di sanguinamento) il medico può ridurre la dose o sospendere il trattamento temporaneamente o interromperlo definitivamente.

Come prendere Braftovi



Istruzioni per aprire il blister:

- Non spingere la capsula attraverso il blister.
- Staccare una cella del blister piegandola e strappandola delicatamente lungo le perforazioni.
- Staccare attentamente il foglio del blister partendo dall'angolo che riporta una freccia.
- Rimuovere delicatamente la capsula

Deglutisca le capsule intere con acqua. Braftovi può essere assunto con cibo o nell'intervallo fra i pasti.

Se ha difficoltà a deglutire le capsule intere, può aprirle e disperderne il contenuto in una piccola quantità di purea di mela (circa 20 mL, più o meno 1 cucchiaio) e assumere la miscela immediatamente.

Se non la utilizza entro 30 minuti, getti la miscela e ne prepari una nuova.

In caso di vomito

Se vomita in qualsiasi momento dopo la somministrazione di Braftovi, non prenda un'altra dose del medicinale. Prenda la dose successiva come programmato.

Se prende più Braftovi di quanto deve

Se prende più capsule di quanto deve, contatti immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere. Gli effetti indesiderati di Braftovi come nausea, vomito, disidratazione e visione offuscata possono comparire o peggiorare. Se possibile mostri al medico, al farmacista o all'infermiere questo foglio illustrativo e la confezione del medicinale.

Se dimentica di prendere Braftovi

Se dimentica una dose di Braftovi, la prenda non appena se ne ricorda. Tuttavia, se dalla dose dimenticata sono passate più di 12 ore, salti quella dose e prenda la dose successiva alla solita ora. Quindi continui a prendere le capsule a intervalli regolari come al solito.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Braftovi

È importante che continui a prendere Braftovi per tutto il tempo per il quale il medico glielo ha prescritto. Non lo interrompa a meno che il medico le dica di farlo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Braftovi può causare effetti indesiderati gravi. Informi immediatamente il medico se ha uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi, per la prima volta o se peggiorano (vedere anche paragrafo 2):

Problemi al cuore: Braftovi, quando assunto con binimetinib, può influire su come funziona il cuore (diminuzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra); segni e sintomi possono includere:

- sensazione di capogiro, stanchezza o stordimento
- respiro affannoso

- avere la sensazione come se il cuore battesse forte, accelerando o battendo in modo irregolare
- gonfiore alle gambe

Problemi agli occhi: Braftovi, quando assunto con binimetinib, può causare gravi problemi agli occhi come perdita di liquido da sotto la retina dell'occhio che porta al distacco di diversi strati nell'occhio (distacco dell'epitelio pigmentato della retina). Contatti subito il medico se manifesta questi sintomi di problemi agli occhi:

- visione offuscata, perdita della vista o altre alterazioni visive (come punti colorati nella visione)
- visione con alone (visione del bordo degli oggetti offuscato)
- dolore, gonfiore o arrossamento agli occhi

Problemi di sanguinamento: Braftovi può causare gravi problemi di sanguinamento. Informi immediatamente il medico se ha segni di sanguinamento insoliti, tra cui:

- mal di testa, capogiro o debolezza
- tosse con sangue o coaguli di sangue
- vomito contenente sangue o che assomiglia a "fondi di caffè"
- feci rosse o nere che assomigliano a catrame
- sangue nelle urine
- dolore allo stomaco (addominale)
- sanguinamento vaginale insolito

Problemi muscolari: Braftovi, quando assunto con binimetinib, può causare rottura dei muscoli (rabdomiolisi) che può portare a danni ai reni e può essere fatale; segni e sintomi possono includere:

- dolore muscolare, crampi, rigidità o spasmo
- urina scura

Altri tumori della pelle: il trattamento con Braftovi può causare un tipo di tumore della pelle come il carcinoma cutaneo a cellule squamose. Di solito, questi cambiamenti cutanei (vedere anche paragrafo 2) sono confinati a una zona piccola e possono essere rimossi con la chirurgia e il trattamento con Braftovi può continuare senza interruzione. Alcune persone che assumono Braftovi possono anche notare nuovi melanomi. Questi melanomi vengono solitamente rimossi chirurgicamente e il trattamento con Braftovi può continuare senza interruzione.

Sindrome da lisi tumorale: il trattamento con Braftovi può causare una rapida disgregazione delle cellule tumorali che in alcune persone può essere fatale. I sintomi possono includere nausea, respiro affannoso, battito cardiaco irregolare, crampi muscolari, crisi epilettiche, intorbidimento delle urine, diminuzione della produzione di urina e stanchezza.

Altri effetti indesiderati

Oltre agli effetti indesiderati gravi sopra menzionati, le persone che assumono Braftovi possono manifestare anche altri effetti indesiderati.

Effetti indesiderati quando Braftovi e binimetinib sono assunti insieme per il trattamento del melanoma o del tumore al polmone non a piccole cellule

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- bassi livelli di globuli rossi (anemia)
- problemi ai nervi che risultano in dolore, perdita di sensibilità o formicolio a mani e piedi
- mal di testa
- capogiro
- sanguinamento in varie parti del corpo
- pressione sanguigna elevata
- disturbi visivi (compromissione della vista)
- dolore allo stomaco
- diarrea

- vomito
- nausea
- stitichezza
- prurito
- pelle secca
- perdita o assottigliamento dei capelli (alopecia)
- eruzione cutanea di vario tipo
- ispessimento degli strati esterni della pelle
- dolori alle articolazioni (artralgia)
- disturbi muscolari
- mal di schiena
- dolore agli arti
- febbre
- gonfiore delle mani o dei piedi (edema periferico), gonfiore localizzato
- stanchezza
- risultati alterati degli esami di laboratorio per la funzionalità epatica
- risultati alterati degli esami di laboratorio della creatinchinasi (un enzima che si trova nel sangue e che può indicare infiammazione o danno muscolare)

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- alcuni tipi di cancro della pelle come il papilloma della cute
- reazione allergica che può includere gonfiore della faccia e difficoltà a respirare
- cambiamenti nella percezione del sapore delle cose
- infiammazione dell'occhio (uveite)
- coaguli di sangue
- infiammazione del colon (colite)
- arrossamento, fissurazioni o screpolature della pelle
- infiammazione dello strato di grasso al di sotto della pelle, i sintomi includono noduli molli della pelle
- eruzione cutanea con una zona piatta scolorita o pomfi in rilievo tipo acne (dermatite acneiforme)
- arrossamento, desquamazione della pelle o vesciche sulle mani e sui piedi (eritrodisestesia palmo-plantare o sindrome mano-piede)
- problemi ai reni (insufficienza nella funzione renale)
- risultati alterati degli esami di laboratorio relativi ai reni (aumento della creatinina)
- risultati alterati degli esami di laboratorio per la funzionalità epatica (fosfatasi alcalina)
- risultati alterati degli esami di laboratorio per la funzionalità pancreatică (amilasi, lipasi)
- aumento della sensibilità della pelle alla luce solare

Non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- alcuni tipi di tumori della pelle come il carcinoma a cellule basali
- debolezza e paralisi dei muscoli del viso
- infiammazione del pancreas (pancreatite) che causa grave dolore addominale

Effetti indesiderati quando Braftovi è stato usato da solo negli studi clinici condotti in pazienti con melanoma

Se continua a prendere Braftovi da solo mentre l'altro medicinale (binimetinib) è stato temporaneamente sospeso in base alla decisione del suo medico, potrebbe manifestare alcuni degli effetti indesiderati riportati sopra, sebbene la frequenza possa cambiare (aumentare o diminuire).

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- stanchezza
- nausea
- vomito

- stitichezza
- eruzione cutanea di vario tipo
- arrossamento, desquamazione della pelle o vesciche sulle mani e sui piedi (eritrodisestesia palmo-plantare o sindrome mano-piede)
- ispessimento dello strato esterno della pelle (ipercheratosi)
- pelle secca
- prurito
- perdita o assottigliamento anomalo dei capelli (alopecia)
- arrossamento, fissurazioni o screpolature della pelle
- inscurimento della pelle
- perdita di appetito
- difficoltà a dormire (insonnia)
- mal di testa
- problema ai nervi che può produrre dolore, perdita di sensibilità o formicolio a mani e piedi
- cambiamenti nella percezione del sapore
- dolori alle articolazioni (artralgia)
- dolore muscolare, spasmo o debolezza
- dolore agli arti
- mal di schiena
- febbre
- alcuni tipi di tumori benigni della pelle come il nevo melanocitico e il papilloma della cute
- risultati alterati degli esami del sangue relativi al fegato

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- reazione allergica che può includere gonfiore della faccia e difficoltà a respirare
- debolezza e paralisi dei muscoli del viso
- paralisi o alterazioni nei movimenti del viso
- battito cardiaco accelerato
- eruzione cutanea con una zona piatta scolorita o pomfi in rilievo tipo acne (dermatite acneiforme)
- esfoliazione della cute o pelle squamosa
- infiammazione delle articolazioni (artrite)
- problemi ai reni (insufficienza nella funzione renale)
- risultati alterati degli esami del sangue relativi ai reni (aumento della creatinina)
- aumento della sensibilità della pelle alla luce solare
- risultati alterati degli esami di laboratorio per la funzionalità del pancreas (lipasi)

Non comune (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- tipo di cancro della pelle come il carcinoma delle cellule basali
- infiammazione dell'occhio (uveite)
- infiammazione del pancreas (pancreatite) che causa un grave dolore addominale
- risultati alterati degli esami di laboratorio per la funzionalità del pancreas (amilasi)

Effetti indesiderati quando Braftovi e cetuximab sono assunti insieme per il trattamento del carcinoma dell'intestino crasso

Oltre agli eventi avversi descritti sopra, nei pazienti che assumono Braftovi insieme a cetuximab possono verificarsi i seguenti effetti indesiderati.

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- nuovi nevi chiamati "nevi melanocitici"
- perdita di appetito
- difficoltà a dormire (insonnia)
- problema ai nervi che può produrre dolore, perdita di sensibilità o formicolio a mani e piedi
- mal di testa
- sanguinamento in diverse parti del corpo

- diarrea
- dolore allo stomaco
- nausea
- vomito
- stitichezza
- eruzione cutanea con una zona piatta scolorita o pomfi in rilievo tipo acne (dermatite acneiforme)
- eruzione cutanea di vario tipo
- pelle secca
- prurito
- dolori alle articolazioni (artralgia) e dolore ai muscoli e/o alle ossa (dolore muscoloscheletrico)
- dolore muscolare, spasmo o debolezza
- dolore agli arti
- mal di schiena
- stanchezza
- febbre

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- alcuni tipi di tumore alla pelle come il papilloma cutaneo
- reazione allergica che può includere gonfiore al viso e difficoltà a respirare
- capogiro
- cambiamento nel sapore del cibo
- battito del cuore veloce
- insicurimento della pelle
- arrossamento, desquamazione della pelle o vesciche sulle mani e sui piedi (eritrodisestesia palmo-plantare o sindrome mano-piede)
- ispessimento dello strato esterno della pelle (ipercheratosi)
- arrossamento, fissurazioni o screpolature della pelle
- perdita o assottigliamento dei capelli (alopecia)
- problemi ai reni
- risultati alterati degli esami del sangue relativi ai reni (aumento della creatinina)
- risultati alterati degli esami del sangue per la funzionalità del fegato

Non comune (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- alcuni tipi di cancro della pelle come il carcinoma delle cellule basali
- infiammazione del pancreas (pancreatite) che causa grave dolore addominale
- esfoliazione della cute
- risultati alterati degli esami di laboratorio per la funzionalità del pancreas (amilasi, lipasi)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Braftovi

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo Scad./EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Draftovi

- Il principio attivo è encorafenib.
Draftovi 50 mg capsule rigide: ogni capsula rigida contiene 50 mg di encorafenib.
Draftovi 75 mg capsule rigide: ogni capsula rigida contiene 75 mg di encorafenib.
- Gli altri componenti sono:
 - Contenuto della capsula: copovidone (E1208), polossamero 188, cellulosa microcristallina (E460i), acido succinico (E363), crospovidone (E1202), silice colloidale anidra (E551), magnesio stearato (E470b)
 - Rivestimento della capsula: gelatina (E441), titanio biossido (E171), ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro nero (E172)
 - Inchiostro di stampa: gommalacca (E904), ossido di ferro nero (E172), glicole propilenico (E1520)

Descrizione dell'aspetto di Draftovi e contenuto della confezione

Draftovi 50 mg capsule rigide

La capsula rigida (capsula) ha una testa di color arancione opaco e un corpo color carne opaco, con impressa una "A" stilizzata sulla testa e "LGX50mg" sul corpo.

Draftovi 50 mg è disponibile in confezioni da 28x1 capsule o 112x1 capsule in blister perforati per dose unitaria.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Draftovi 75 mg capsule rigide

La capsula rigida (capsula) ha una testa color carne opaco e corpo bianco opaco, con impressa una "A" stilizzata sulla testa e "LGX75mg" sul corpo.

Draftovi 75 mg è disponibile in confezioni da 42x1 capsule o 168x1 capsule in blister perforati per dose unitaria.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Francia

Produttore

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Site Progipharm, rue du Lycée

45500 GIEN

Francia

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.