ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

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

Encorafenib in associazione con binimetinib è indicato per il trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600 (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con encorafenib in associazione con binimetinib deve essere iniziato e supervisionato sotto la responsabilità di un medico esperto nella somministrazione di medicinali antitumorali.

Posologia

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

Modifica della dose
La gestione delle reazioni avverse può richiedere la riduzione della dose, l'interruzione temporanea o l'interruzione definitiva del trattamento (vedere Tabelle 1 e 2).

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 con binimetinib)

Livello di dose	**Dose di encorafenib** quando usato in associazione con binimetinib
Dose iniziale	450 mg una volta al giorno
Prima riduzione della dose	300 mg una volta al giorno
Seconda riduzione della dose	200 mg una volta al giorno
Modifica successiva	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 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 Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di binimetinib (RCP)] 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 la Tabella 2), binimetinib deve essere temporaneamente interrotto. Se encorafenib è interrotto definitivamente, anche binimetinib deve essere interrotto definitivamente.

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

Modifiche della dose in caso di reazioni avverse sono fornite di seguito e nella Tabella 2.

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 e binimetinib definitivamente.

Se si verificano tossicità correlate al trattamento, allora encorafenib e binimetinib devono essere contemporaneamente ridotti nella dose, interrotti temporaneamente o interrotti definitivamente. Le eccezioni per cui sono necessarie modifiche della dose solo per binimetinib (reazioni avverse principalmente correlate al binimetinib) sono: 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 rabdomiolisie 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.

Tabella 2: Modifiche raccomandate della dose di encorafenib (usato in associazione con binimetinib) per reazioni avverse selezionate

Gravità della reazione avversa[a]	**Encorafenib**
Reazioni cutanee	
• 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 ripresa alla stessa dose in caso di primo episodio o ripresa a dose ridotta se il Grado 3 è ricorrente.
• Grado 4	Encorafenib deve essere interrotto definitivamente.
Sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare (PPES, palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome)	
• 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 rivaluto settimanalmente. • Encorafenib deve essere ripreso alla stessa dose o a dose ridotta a raggiungimento del Grado 0 o 1.
Uveite compresa irite e iridociclite	
• Grado 1-3	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. • Se l'uveite è di Grado 1 e migliora fino a Grado 0, allora il trattamento deve essere ripreso alla stessa dose. • 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. • Se non migliora entro 6 settimane, il monitoraggio oftalmico deve essere ripetuto ed encorafenib deve essere interrotto definitivamente.
• Grado 4	Encorafenib deve essere interrotto definitivamente e deve essere eseguito un follow-up con un monitoraggio oftalmologico.

Gravità della reazione avversa[a]	**Encorafenib**
Prolungamento del QT	
• QTcF> 500 ms e variazione ≤60 ms rispetto al valore pre-trattamento	Encorafenib deve essere sospeso temporaneamente (vedere paragrafo 4.4 per il monitoraggio). Encorafenib deve essere ripreso a dose ridotta quando QTcF ≤ 500 ms. Encorafenib deve essere interrotto definitivamente in caso di più di una ricorrenza.
• 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).
Alterazioni degli esami di laboratorio epatici	
• Grado 2 [(aspartato aminotransferasi AST) o alanina aminotransferasi ALT) > 3 volte ≤ 5 volte il limite superiore dei valori normali (ULN, upper limit of normal)]	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 a livelli pre-trattamento/basali e poi ripreso alla stessa dose.
• Primo episodio di Grado 3 (AST o ALT > 5 volte il ULN e bilirubina ematica > 2 volte il ULN)	Encorafenib deve essere interrotto temporaneamente fino a 4 settimane. • 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.
• Primo episodio di Grado 4 (AST o ALT> 20 volte il ULN)	Encorafenib deve essere interrotto temporaneamente fino a 4 settimane • 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. Oppure, encorafenib deve essere interrotto definitivamente.
• 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.
• Grado 4 ricorrente (AST o ALT> 20 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 3: Modifiche raccomandate della dose di encorafenib (usato in associazione con binimetinib) per altre reazioni avverse

Gravità della reazione avversa	**Encorafenib**
• Reazioni avverse ricorrenti o inaccettabili di Grado 2 • Primo episodio di reazioni avverse di Grado 3	Encorafenib deve essere interrotto temporaneamente fino a 4 settimane • 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.
• Primo episodio di una qualsiasi reazione avversa di Grado 4	Encorafenib deve essere interrotto temporaneamente fino a 4 settimane • 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. Oppure, encorafenib deve essere interrotto definitivamente.
• Reazioni avverse ricorrenti di Grado 3	Si deve considerare l'ipotesi di interrompere definitivamente encorafenib.
• 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.

Dimenticanza di dosi
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 aggiustamento 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 grave possono avere una maggiore esposizione a encorafenib (vedere paragrafo 5.2).
La somministrazione di encorafenib deve essere eseguita con cautela alla dose ridotta 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 grave (classe C secondo la classificazione Child-Pugh).

Danno renale
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti con danno renale lieve o moderato sulla base di un'analisi di farmacocinetica (PK) di popolazione. Non ci sono dati clinici con encorafenib in

pazienti con danno renale grave. Pertanto, non è possibile determinare la potenziale necessità di un aggiustamento della dose. Encorafenib deve essere usato con cautela nei pazienti con danno renale grave (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).

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 con binimetinib. Per ulteriori informazioni su avvertenze e precauzioni associate al trattamento con binimetinib, vedere paragrafo 4.4 del RCP di binimetinib.

Test di mutazione BRAF
Prima di assumere encorafenib in associazione con binimetinib, deve essere accertata la presenza della mutazione BRAF V600 nei pazienti mediante un test validato. L'efficacia e la sicurezza di encorafenib sono state stabilite solo in pazienti con tumori che esprimono mutazioni BRAF V600E e V600K. Encorafenib non deve essere usato in pazienti con melanoma maligno negativo per la mutazione di BRAF.

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

Disfunzione del ventricolo sinistro (LVD, left ventricular dysfunction)
Durante la somministrazione di encorafenib in associazione con 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 con 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, LVEF di Grado 3-4 o diminuzione assoluta di LVEF rispetto al basale ≥ 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 ≥ 3 deve essere gestita con l'interruzione temporanea della dose o l'interruzione definitiva del trattamento (vedere Tabella 3 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 con 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
Nuovi tumori maligni primari, cutanei e non cutanei, sono stati osservati in pazienti trattati con inibitori di BRAF e possono verificarsi quando encorafenib è somministrato (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 in associazione con binimetinib, ogni 2 mesi durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo l'interruzione dell'associazione. 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 e binimetinib devono essere proseguiti 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.

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 binimetinib 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 inter-individuale (vedere paragrafo 5.2).
In assenza di dati clinici, encorafenib non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica moderata o grave.
La somministrazione di encorafenib deve essere eseguita con cautela e ad una dose ridotta 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.

Danno renale
Non ci sono dati disponibili in pazienti con danno renale grave (vedere paragrafi 4.2 e 5.2). Encorafenib deve essere usato con cautela nei pazienti con danno renale grave. L'aumento della creatinina è stato comunemente riportato con encorafenib come agente singolo o in associazione con binimetinib. I casi osservati di insufficienza renale, inclusi lesione renale acuta e danno 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 aggiustamento della dose o interruzione definitiva (vedere Tabella 3 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 inibitori potenti del CYP3A durante il trattamento con encorafenib deve essere evitato. Se è necessario l'uso concomitante con un inibitore potente del CYP3A, i pazienti devono essere attentamente monitorati per la 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 potenti (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.

Pertanto, la somministrazione concomitante di encorafenib con inibitori potenti 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 inibitori potenti del CYP3A4 comprendono, ma non sono limitati a, ritonavir, itraconazolo, claritromicina, telitromicina, posaconazolo e succo di pompelmo. Se l'uso concomitante di un inibitore potente 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 la sicurezza.

Induttori del CYP3A4
La co-somministrazione di encorafenib con un induttore 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. Esempi di induttori moderati o potenti del CYP3A4 comprendono, ma non sono limitati a, carbamazepina, rifampicina, fenitoina e erba di San Giovanni. Devono essere presi in considerazione agenti alternativi con nessuna o minima induzione del CYP3A.

Effetti di encorafenib su altri medicinali
Substrati del CYP
Encorafenib è sia un inibitore sia un induttore del CYP3A4. L'uso concomitante con agenti che sono substrati del CYP3A4 (ad es. contraccettivi ormonali) può comportare un aumento della tossicità o perdita di efficacia di questi agenti. Gli agenti che sono substrati del CYP3A4 devono essere co-somministrati con cautela.
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 con encorafenib.

Substrati dei trasportatori
Encorafenib inibisce potenzialmente una serie di trasportatori. Agenti che sono substrati dei trasportatori renali OAT1, OAT3, OCT2 (come furosemide, penicillina) o agenti che sono substrati dei trasportatori epatici OATP1B1, OATP1B3, OCT1 (come atorvastatina, bosentan) o substrati della BCRP (come metotrexato, rosuvastatina) o substrati della P-gp (come posaconazolo) possono incrementare l'esposizione e pertanto 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 con binimetinib (45 mg per via orale due volte al giorno) è stata valutata in 274 pazienti con melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600 (di seguito indicati come popolazione trattata con Combo 450), sulla base di due studi di Fase II (CMEK162X2110 e CLGX818X2109) e uno studio di Fase III (CMEK162B2301, Parte 1). Alla dose raccomandata in pazienti (n = 274) con melanoma inoperabile o metastatico, le reazioni avverse più comuni ($\geq$ 25 %) in pazienti trattati con encorafenib in associazione con binimetinib sono state stanchezza, nausea, diarrea, vomito, distacco retinico, dolore addominale, artralgia, aumento della CPK ematica e mialgia.

La sicurezza di encorafenib (300 mg per via orale una volta al giorno) in associazione con 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 (≥25 %) in pazienti trattati con encorafenib alla dose di 300 mg in associazione con 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 (≥ 25%) riportate con encorafenib 300 sono state ipercheratosi, alopecia, PPES (palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome), stanchezza, eruzione cutanea, artralgia, cute secca, nausea, mialgia, cefalea, vomito e prurito.

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 (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1.000, < 1/100), raro (≥ 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 4: **Reazioni avverse**

Frequenza	**Encorafenib come agente singolo 300 mg (n = 217)**	**Encorafenib 450 mg in associazione con binimetinib (n = 274)**
Tumori benigni, maligni e non specificati		
Molto comune	Papilloma della cute Nevo melanocitico	
Comune	cuSCC[a] Nuovo melanoma primario[*]	cuSCC[a] Carcinoma basocellulare[*] Papilloma della cute[*]
Non comune	Carcinoma basocellulare	
Patologie del sistema emolinfopoietico		
Molto comune		Anemia
Disturbi del sistema immunitario		
Comune	Ipersensibilità[b]	Ipersensibilità[b]
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
Molto comune	Appetito ridotto	
Disturbi psichiatrici		
Molto comune	Insonnia	
Patologie del sistema nervoso		
Molto comune	Cefalea[*] Neuropatia periferica[*] Disgeusia[*]	Neuropatia periferica[*] Capogiro[*] Cefalea[*]
Comune	Paresi facciale[c]	Disgeusia[*]
Non comune		Paresi facciale[c]
Patologie dell'occhio		
Molto comune		Compromissione della visione[*] RPED[*]
Comune		Uveite[*]
Non comune	Uveite[*]	
Patologie cardiache		
Comune	Tachicardia sopraventricolare[d]	LVD[h]
Patologie vascolari		
Molto comune		Emorragia[i] Ipertensione[*]
Comune		VTE[j]

Patologie gastrointestinali		
Molto comune	Nausea Vomito* Stipsi	Nausea Vomito* Stipsi Dolore addominale* Diarrea*
Comune		Colite[k]
Non comune	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*
Comune	Dermatite acneiforme* Esfoliazione cutanea[f] Fotosensibilità*	Dermatite acneiforme* PPES Eritema* Pannicolite* Fotosensibilità*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
Molto comune	Artralgia* Mialgia[g] Dolore a un arto Dolore dorsale	Artralgia* Patologie muscolari/Mialgia[l] Dolore a un arto Dolore dorsale
Comune	Artrite*	
Non comune		Rabdomiolisi
Patologie renali e urinarie		
Comune	Insufficienza renale*	Insufficienza renale*
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Molto comune	Stanchezza* Piressia*	Stanchezza* Piressia* Edema periferico[m]
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 Lipasi aumentata
Non comune	Amilasi aumentata	

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

[a] include cheratoacantoma, carcinoma a cellule squamose, carcinoma a cellule squamose del labbro e carcinoma a cellule squamose della cute

[b] include angioedema, ipersensibilità a farmaci, ipersensibilità, vasculite da ipersensibilità e orticaria

[c] include disturbo del nervo facciale, paralisi facciale, paresi facciale

[d] include extrasistoli, tachicardia sinusale, extrasistoli sopraventricolari, tachiaritmia, tachicardia

[e] include eritema, eritema generalizzato, eritema plantare

[f] include dermatite esfoliativa, esfoliazione cutanea, eruzione esfoliativa

[g] include mialgia, affaticamento 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 emorragia cerebrale
[j] include embolia polmonare, trombosi venosa profonda, embolia, tromboflebite, tromboflebite superficiale e trombosi
[k] include colite, colite ulcerativa, enterocolite e proctite
[l] include mialgia, debolezza muscolare, spasmo muscolare, traumatismo del muscolo, miopatia, miosite
[m] include ritenzione di liquidi, edema periferico, edema localizzato

Quando encorafenib era somministrato alla dose di 300 mg una volta al giorno in combinazione con binimetinib 45 mg due volte al giorno (Combo 300) nello studio CMEK162B2301- Parte 2, la categoria di frequenza era più bassa rispetto alla popolazione 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)
Nella popolazione trattata con Combo 450, cuSCC, incluso cheratoacantoma, è stato osservato nel 3,3% (9/274) dei pazienti. Il tempo mediano di insorgenza del primo evento di cuSCC (tutti i gradi) è stato di 6,5 mesi (range da 1 a 22,8 mesi).

Nella popolazione 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 (range da 0,3 a 12,0 mesi).

Nuovo melanoma primario
Nella popolazione 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.

Eventi oculari
Nella popolazione trattata con Combo 450, è stata riportata uveite nel 4,4% (12/274) dei pazienti ed era di Grado 1 nello 0,4% (1/274), di Grado 2 nel 3,6% (10/274) e di Grado 3 nello 0,4 % (1/274). Compromissione della visione, compresa visione offuscata e acuità visiva ridotta, si sono verificati nel 21,5% (59/274) dei pazienti. Uveite e compromissione della visione sono state generalmente reversibili.
RPED (retinal pigment epithelial detachment) si è verificato nel 29,6% (81/274) dei pazienti, di cui la maggior parte di Grado 1-2 e il 1,8% (5/274) 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 con binimetinib (vedere paragrafo 4.8 del RCP di binimetinib).

Emorragia
Eventi emorragici sono stati osservati nel 17,9% (49/274) dei pazienti nella popolazione trattata con Combo 450. La maggior parte degli eventi erano di Grado 1 o 2 (14,6%) e il 3,3% erano di Grado 3 o 4. In pochi pazienti è stata necessaria l'interruzione della dose o la riduzione della dose (0,7% o 2/274). Gli eventi emorragici hanno portato all'interruzione definitiva del trattamento nel 1,1% (3/274) dei pazienti. Gli eventi emorragici più frequenti sono stati ematuria nel 3,3% (9/274) dei pazienti, emorragia rettale nel 2,9% (8/274) e ematochezia nel 2,9% (8/274) dei pazienti. In un paziente si è verificata emorragia fatale da ulcera gastrica con insufficienza multiorgano come causa di morte concorrente. Emorragia cerebrale si è verificata nell'1,5% (4/274) dei pazienti con esito fatale in 3 pazienti. Tutti gli eventi si sono verificati in un quadro di metastasi cerebrali nuove o in progressione.

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.

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

Tromboembolismo venoso
VTE è stata riportata quando encorafenib è usato in associazione con binimetinib (vedere paragrafo 4.8 del RCP di binimetinib).

Pancreatite
Aumento degli enzimi pancreatici, per lo più asintomatico, è stato riportato nella popolazione trattata con Combo 450. Aumenti dei livelli di amilasi e lipasi sono stati riportati rispettivamente nel 3,3% (9/274) e 5,1% (14/274) dei pazienti. La pancreatite è stata riportata nello 0,7% (2/274) dei pazienti. Entrambi i pazienti hanno manifestato eventi di Grado 3. La pancreatite ha portato all'interruzione temporanea della dose o all'aggiustamento della dose in 1/274 (0,4%) dei pazienti.

Reazioni dermatologiche
Eruzioni cutanee
Nella popolazione trattata con Combo 450, eruzione cutanea si è verificata nel 19,7% (54/274) dei pazienti. La maggior parte degli eventi erano lievi, con eventi di grado 3 o 4 riportati nello 0,7% (2/274) dei pazienti. L'eruzione cutanea ha portato all'interruzione definitiva del trattamento nello 0,4% (1/274) dei pazienti e a interruzione temporanea della dose o ad aggiustamenti della dose nel 1,1% (3/274) dei pazienti.

Nella popolazione 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 aggiustamenti della dose nel 7,4% (16/217) dei pazienti.

Sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare (PPES)
PPES è stato riportato nel 6,2% (17/274) dei pazienti nella popolazione trattata con Combo 450. Tutte le reazioni avverse PPES erano di Grado 1 (3,3%) o Grado 2 (2,9%). Sospensione della dose o aggiustamenti della dose sono stati necessari nel 1,1% (3/274) 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 aggiustamenti della dose nel 23,0% (50/217) dei pazienti.

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

Fotosensibilità
Nella popolazione trattata con Combo 450, è stata osservata fotosensibilità nel 4,0% (11/274) dei pazienti. La maggior parte degli eventi era di Grado 1-2, con Grado 3 riportato nello 0,4% (1/274) dei pazienti e nessun evento ha portato all'interruzione definitiva. Interruzione temporanea della dose o aggiustamenti della dose sono stati riportati nello 0,4% (1/274) 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, aggiustamenti o interruzione temporanea della dose.

Paresi facciale
Nella popolazione trattata con Combo 450, la paresi facciale si è verificata nello 0,7% (2/274) dei pazienti incluso il Grado 3 nello 0,4% (1/274) dei pazienti. Gli eventi erano reversibili e nessun evento ha portato all'interruzione definitiva del trattamento. Interruzione temporanea della dose o aggiustamenti della dose sono stati riportati nello 0,4% (1/274) dei pazienti.

Nella popolazione 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 aggiustamenti 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 con binimetinib (vedere paragrafo 4.8 del RCP di binimetinib).

Danno renale
Nella popolazione trattata con Combo 450, l'aumento lieve, principalmente di Grado 1, asintomatico della creatinina ematica è stato osservato nel 6,2% (17/274) dei pazienti trattati con Combo 450 mg. L'incidenza dell'aumento al Grado 3 o 4 è stata dello 0,7% (2/274). Eventi di insufficienza renale, incluse lesione renale acuta e danno renale, sono stati riportati nel 3,3% (9/274) dei pazienti trattati con encorafenib e binimetinib con eventi di Grado 3 o 4 nel 2,2% (6/274) dei pazienti. L'insufficienza renale è stata generalmente reversibile con interruzione della dose, la reidratazione e altre misure di supporto generali.

Alterazioni degli esami di laboratorio epatici
Le incidenze delle alterazioni degli esami di laboratorio epatici riportate nella popolazione trattata con Combo 450 sono elencate di seguito:

- transaminasi aumentate: 15,7% (43/274) totale - Grado 3-4: 5,5% (15/274)
- GGT aumentata: 14,6% (40/274) totale - Grado 3-4: 8,4% (23/274)

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

Disturbi gastrointestinali
Nella popolazione trattata con Combo 450, è stata osservata diarrea nel 38% (104/274) dei pazienti ed era di Grado 3-4 nel 3,3% (9/274) dei pazienti. La diarrea ha portato all'interruzione definitiva della dose nello 0,4% dei pazienti e all'interruzione della dose o ad aggiustamenti della dose nel 4,4% dei pazienti. La stipsi si è verificata nel 24,1% (66/274) dei pazienti ed è stata di Grado 1 o 2. Il dolore addominale è stato riportato nel 27,4% (75/274) dei pazienti ed è stato di Grado 3 nel 2,6% (7/274) dei pazienti.
La nausea si è verificata nel 41,6% (114/274) con Grado 3 o 4 osservata nel 2,6% (7/274) dei pazienti. Il vomito si è verificato nel 28,1% (77/274) dei pazienti con Grado 3 o 4 riportato nel 2,2% (6/274) 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.

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

Anemia
Nella popolazione trattata con Combo 450, è stata osservata anemia nel 19,7% (54/274) dei pazienti; nel 4,7% (13/274) pazienti era di Grado 3 o 4. Nessun paziente ha interrotto definitivamente il trattamento a causa dell'anemia, l'1,5% (4/274) ha richiesto l'interruzione della dose o aggiustamenti 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
Nella popolazione trattata con Combo 450, è stata osservata cefalea nel 21,5% (59/274) dei pazienti, compreso Grado 3 nel 1,5% (4/274) 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.

Stanchezza
Nella popolazione trattata con Combo 450, è stata osservata stanchezza nel 43,8% (120/274) dei pazienti, compreso Grado 3 nel 2,9% (8/274) 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.

<u>Popolazioni speciali</u>

Anziani
Nei pazienti trattati con Combo 450 (n = 274), 194 pazienti (70,8 %) avevano < 65 anni, 65 pazienti (23,7 %) avevano 65-74 anni e 15 pazienti (5,5 %) 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. Le proporzioni dei pazienti che hanno manifestato eventi avversi (AE) e eventi avversi gravi (SAE) sono state simili nei pazienti di età <65 anni e di età ≥ 65 anni. Gli eventi avversi più comuni riportati con una maggiore incidenza nei pazienti di età ≥ 65 anni rispetto ai pazienti di età <65 anni comprendevano diarrea, prurito, aumento di GGT e fosfatasi alcalina nel sangue. Nel piccolo gruppo di pazienti di età ≥ 75 anni (n=15), i pazienti avevano maggiori probabilità di manifestare eventi avversi gravi e eventi avversi con conseguente interruzione definitiva del trattamento.

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 https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi
A dosi di encorafenib tra 600 e 800 mg una volta al giorno, è stato osservato danno 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, inibitore della proteina chinasi, codice ATC: L01XE46

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 $BRAFV^{600E, D e K}$.
Encorafenib non inibisce il segnale RAF/MEK/ERK nelle cellule che esprimono BRAF non mutato.

Associazione con binimetinib
Encorafenib e binimetinib (un inibitore di MEK, vedere par. 5.1 del RCP di binimetinib) inibiscono entrambi la via MAPK determinando una maggiore attività antitumorale.
Inoltre, l'associazione di binimetinib e encorafenib ha impedito l'insorgenza di resistenza al trattamento in xenotrapianti di melanoma umano con mutazione $BRAF^{V600E}$ *in vivo*.

Efficacia clinica e sicurezza

Melanoma non resecabile o metastatico con mutazione BRAF V600
La sicurezza e l'efficacia di encorafenib in associazione con binimetinib 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 binimetinib 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 (sì 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 obiettiva (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 Vem, 11 pazienti nel braccio Enco 300) e 5 pazienti in trattamento adiuvante (2 pazienti nel braccio Combo 450, 2 pazienti nel braccio Vem; 1 paziente nel braccio Enco 300).

La durata mediana dell'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 Vem. L'intensità di dose relativa mediana (RDI, relative dose intensity) per Combo 450 era del 100% per encorafenib e del 99,6% per binimetinib, la RDI mediana 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 5 e la Figura 1 riassumono 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 5: Studio CMEK162B2301, Parte 1: Sopravvivenza libera da progressione e risultati di risposta globale confermati (revisione centrale indipendente)

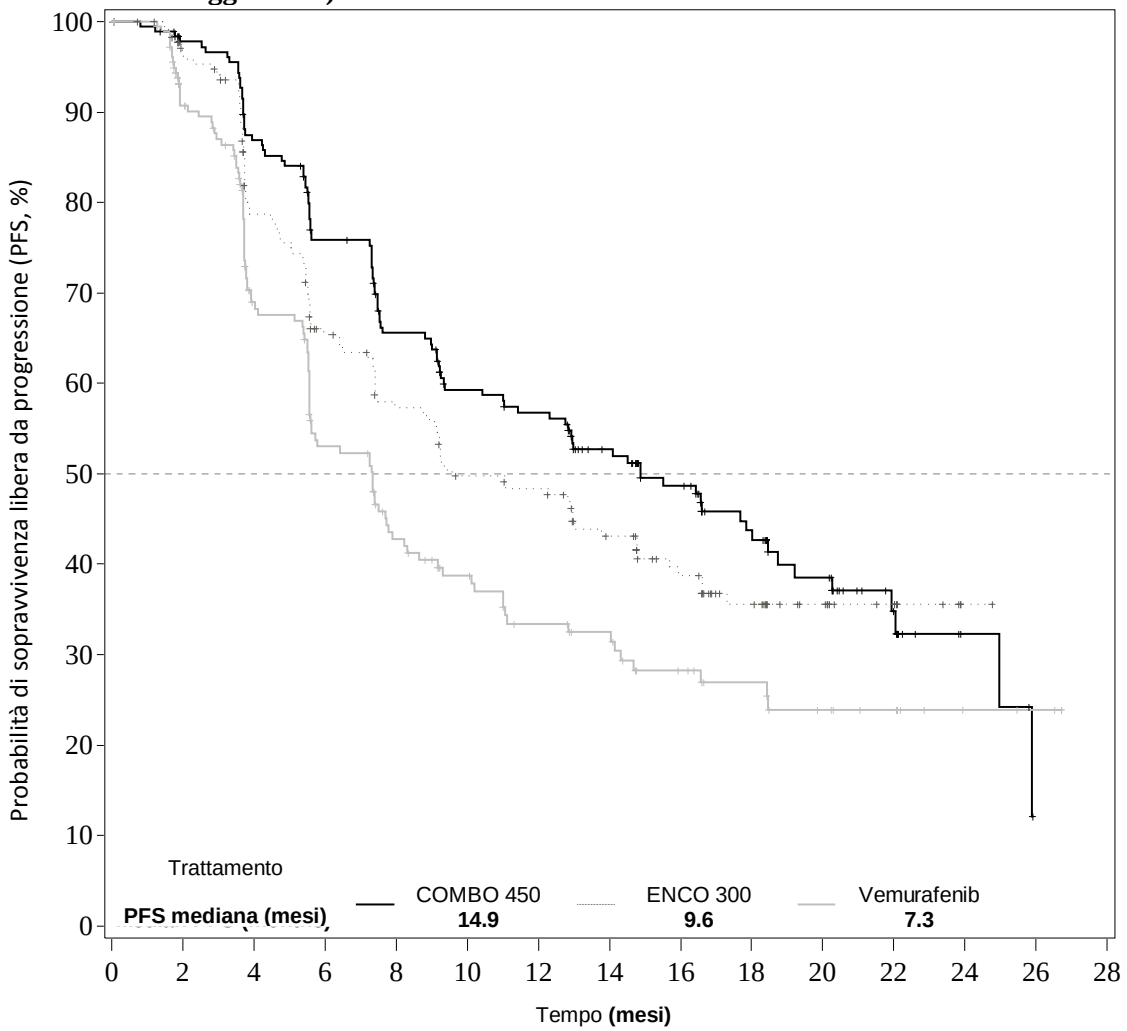
	Encorafenib + binimetinib n= 192 (Combo 450)	**Encorafenib n= 194 (Enco 300)**	**Vemurafenib n= 191 (Vem)**
Data di cut-off: 19 maggio 2016			
PFS (analisi primaria)			
Numero di eventi (Progressione di malattia, PD) (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Mediana, mesi (IC al 95 %)	14, 9 (11,0; 18,5)	9,6 (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) <0,001		
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)
Analisi aggiornata, data di cut-off: 07 novembre 2017			
PFS			
Numero di eventi (Progressione di malattia, PD) (%)	113 (58,9)	112 (57,7)	118 (61,8)
Mediana, mesi (IC al 95%)	14,9 (11,0; 20,2)	9,6 (7,4;14,8)	7,3 (5,6;7,9)
HR[a] (IC al 95%) (vs Vem) Valore p nominale	0,51 (0,39; 0,67) <0,001		
HR[a] (IC al 95%) (vs Vem) Valore p nominale		0,68 (0,52; 0,88) 0,0038	
HR[a] (IC al 95%) (vs Enco 300) Valore p nominale	0,77 (0,59;1,00) 0,0498		

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)

Figura 1: Studio CMEK162B2301, Parte 1: Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione secondo revisione centrale indipendente (data di cut-off 19 maggio 2016)



Pazienti a rischio

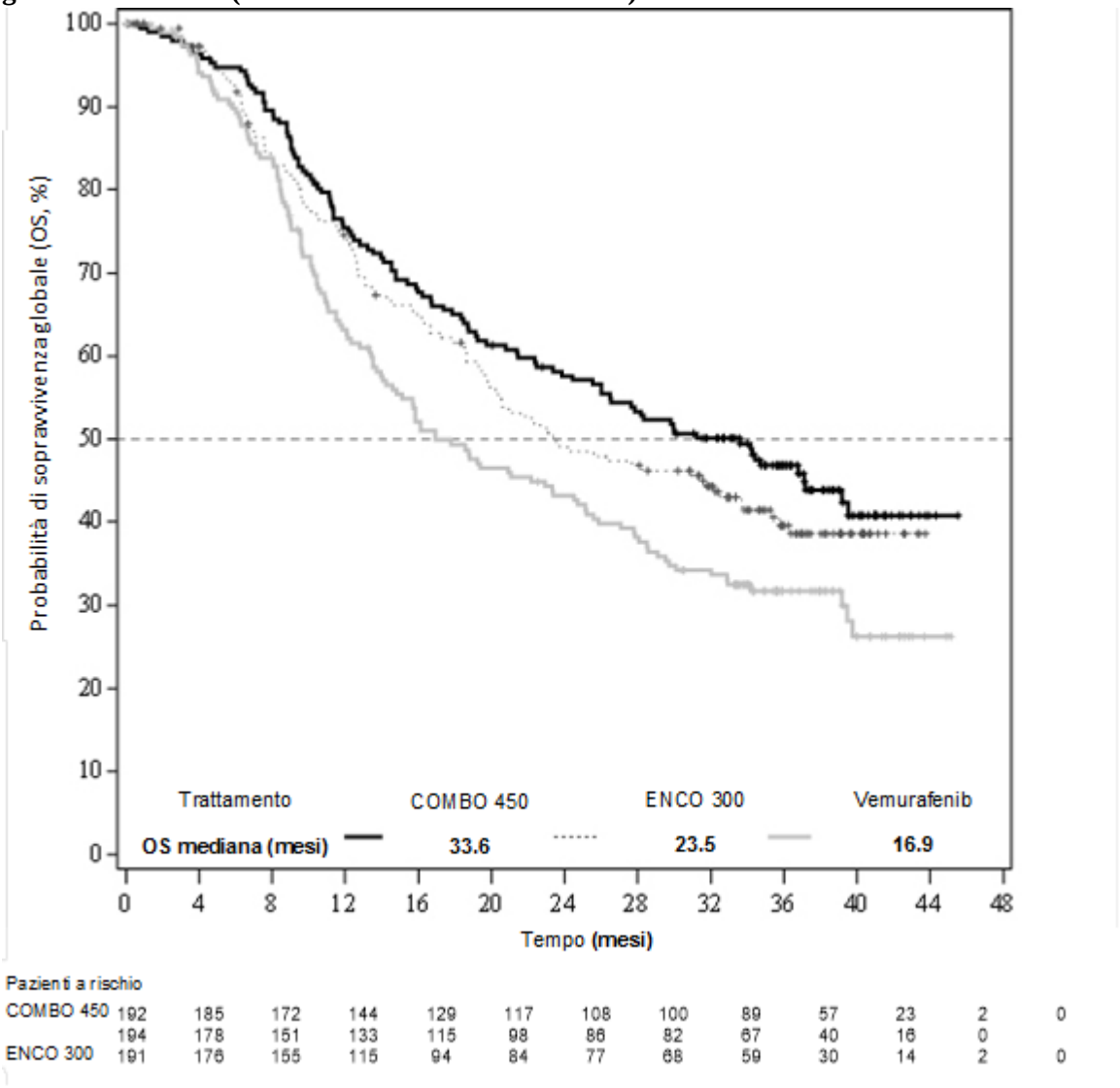
COMBO 450	192	171	151	128	107	92	87	70	57	41	28	14	4	0	
ENCO 300	194	162	125	99	84	71	68	55	41	28	17	10	1	0	
Vemurafenib	191	149	101	75	56	45	36	32	23	18	13	10	4	3	0

Un'analisi ad interim di OS dello studio CMEK162B2301 Parte 1 (data di cut-off 7 novefmbre 2017), ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo della OS per Combo 450 rispetto a vemurafenib (vedere Tabella 6 e Figura 2).
Una proporzione simile di pazienti in ciascun braccio di trattamento ha ricevuto un trattamento successivo con inibitori dei checkpoint, principalmente pembrolizumab, nivolumab e ipilimumab (34,4% braccio Combo 450, 36,1 % braccio encorafenib, 39,8 % braccio vemurafenib).

Tabella 6: Studio CMEK162B2301, Parte 1: Risultati ad interim di sopravvivenza globale (data cut-off: 7 Novembre 2017)

	Encorafenib + binimetinib N=192 (Combo 450)	**Encorafenib N=194 (Enco 300)**	**Vemurafenib N=191 (Vem)**
OS			
Numero di eventi (%)	105 (54,7)	106 (54,6)	127 (66,5)
Mediana, mesi (IC al 95%)	33,6 (24,4; 39,2)	23,5 (19,6; 33,6)	16,9 (14,0; 24,5)
Sopravvivenza a 12 mesi (IC al 95%)	75,5% (68,8; 81,0)	74,6% (67,6; 80,3)	63,1% (55,7; 69,6)
Sopravvivenza a 24 mesi (IC al 95%)	57,6% (50,3; 64,3)	49,1% (41,5; 56,2)	43,2% (35,9; 50,2)
HR (IC al 95%) (vs Vem) Valore p (log-rank stratificato)	0,61 (0,47; 0,79) <0,0001		
HR (IC al 95%) (vs Enco 300) Valore p (log-rank stratificato)	0,81 (0,61;1,06) 0,061		

Figura 2: Studio CMEK162B2301, Parte 1: curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale ad interim (data di cut-off 7 novembre 2017)



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 con 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 iniziata dopo che tutti i pazienti della Parte 1 erano stati randomizzati.

I dati preliminari della Parte 2 alla data di cut-off del 9 novembre 2016 hanno dimostrato il contributo apportato da binimetinib con una migliore PFS mediana calcolata di 12,9 mesi (IC al 95%: 10,1; 14,0) per Combo 300 rispetto a 9,2 mesi (IC al 95%: 7,4; 11,0) per Enco 300 (Parte 1 e 2) secondo revisione centrale indipendente (BIRC). Risultati simili sono stati osservati secondo valutazione dello sperimentatore.
La ORR confermata dal BIRC era 65,9% (IC al 95%: 59,8; 71,7) per Combo 300 e 50,4% (IC al 95%: 44,3; 56,4) per Enco 300 (Parte 1 e 2). La DOR mediana per le risposte confermate dal BIRC era 12,7 mesi (IC al 95%: 9,3; 15,1) per Combo 300 e 12,9 mesi (IC al 95%: 8,9; 15,5) per Enco 300. La durata mediana del trattamento è stata più lunga per Combo 300 rispetto a Enco 300: 52,1 settimane vs. 31,5 settimane.

Elettrofisiologia cardiaca
Nell'analisi sulla sicurezza degli studi aggregati, l'incidenza di prolungamento del QTc > 500 ms di nuova insorgenza è stata dello 0,7% (2/268) nel gruppo di encorafenib 450 mg in associazione con binimetinib e del 2,5% (5/203) nel gruppo con encorafenib come agente singolo. Il prolungamento del QTc di > 60 ms rispetto ai valori pre-trattamento è stato osservato nel 4,9% (13/268) dei pazienti nel gruppo encorafenib più binimetinib e nel 3,4% (7/204) nel gruppo con encorafenib come agente singolo (vedere paragrafo 4.2 e 4.4).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con encorafenib in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel melanoma (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, compreso il melanoma cutaneo avanzato e non resecabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF-V600E o K. 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 steady-state 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-dealchilazione. 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

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%).

Effetto di encorafenib sui substrati CYP
Esperimenti *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. Simulazioni di 450 mg di encorafenib co-somministrato con substrati per CYP2B6, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6 al giorno 1 e al giorno 15 hanno indicato che non sono attese interazioni clinicamente rilevanti. Per la co-somministrazione con substrati di CYP3A4 e UGT1A1 sottoposti a estrazione intestinale, è attesa un'interazione da lieve a moderata. Poichè 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
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 inibisca i trasportatori renali OCT2, OAT1, OAT3 e i trasportatori epatici OATP1B1 e OATP1B3 a

concentrazioni cliniche. Inoltre, encorafenib può inibire P-gp nell'intestino e BCRP 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 grandezza di questi cambiamenti e l'elevata variabilità, è improbabile che questi siano clinicamente significativi e non sono necessari aggiustamenti della dose per i pazienti anziani.

Genere
Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione, il genere non è risultato essere un modello significativo di covariata della clearance o del 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 un modello significativo di covariata della clearance o del volume di distribuzione. Tuttavia, data la piccola grandezza 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.

Razza
Non vi sono dati sufficienti per valutare le potenziali differenze nell'esposizione a encorafenib per razza o etnia.

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 grave (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 grave possono avere incrementi più elevati nell'esposizione rispetto ai pazienti con compromissione epatica lieve giustificando ulteriori riduzioni della dose. Non possono essere fornite raccomandazioni sul dosaggio in pazienti con compromissione epatica moderata o severa (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Danno renale
Encorafenib viene eliminato a livello renale in misura minima. Non è stato condotto uno studio clinico formale per valutare l'effetto del danno 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 danno renale lieve (eGFR da 60 a 90 ml/min/1,73 m^2) o moderata (eGFR da 30 a 59 ml/min/1,73 m^2) rispetto a soggetti con funzionalità renale normale (eGFR ≥90 ml/min/1,73 m^2). Nei pazienti con danno renale lieve e moderata era prevedibile una lieve diminuzione nella CL/F (≤5%), che è improbabile sia clinicamente rilevante. La farmacocinetica di encorafenib non è stata studiata in pazienti con danno renale grave.

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 questi alterazioni è stata osservata dopo un periodo di recupero di 4 settimane. Inoltre, nello studio di

tossicità su ratti alla settimana 13 sono state osservate alterazioni patologiche cliniche reversibili a dosi ≥ 100 mg/kg/die. Non è stato possibile stabilire un NOAEL per lo studio di 4 settimane. Il NOAEL per lo studio di 13 settimane è stato da 14 a 32 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 era genotossico.
Non sono stati condotti studi sulla fertilità con encorafenib. Negli studi di tossicità subacuta sui ratti al giorno 28 e subcronica alla settimana 13 il trattamento con encorafenib a 20 mg/kg/giorno (livello di dose circa 8 volte l'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 fetali inferiori e ritardi nello sviluppo scheletrico.
Lo studio dello sviluppo embrio-fetale nei conigli ha indicato che encorafenib ha indotto tossicità fetale con pesi fetali 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
Blister in poliammide/alluminio/PVC/alluminio contenente 4 capsule.
Ogni confezione contiene 28 o 112 capsule rigide.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Braftovi 75 mg capsule rigide
Blister in poliammide/alluminio/PVC/alluminio contenente 6 capsule.
Ogni confezione contiene 42 o 168 capsule rigide.
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 Médicament
45, place Abel Gance
92100 Boulogne-Billancourt
Francia

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

Braftovi 50 mg capsule rigide

EU/1/18/1314/001, AIC: 047198015/E, 28 capsule rigide
EU/1/18/1314/003, AIC: 047198039 /E, 112 capsule rigide

Braftovi 75 mg capsule rigide

EU/1/18/1314/002, AIC: 047198027 /E, 42 capsule rigide
EU/1/18/1314/004, A.I.C.: 047198041/E, 168 capsule rigide

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 Settembre 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

09/2019

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, http://www.ema.europa.eu.