

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Braftovi 50 mg cápsulas

Braftovi 75 mg cápsulas

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Braftovi 50 mg cápsulas

Cada cápsula contém 50 mg de encorafenib.

Braftovi 75 mg cápsulas

Cada cápsula contém 75 mg de encorafenib.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula.

Braftovi 50 mg cápsulas

Cabeça cor de laranja opaca e corpo cor bege rosada opaco, impresso na cabeça com um “A” estilizado e “LGX 50mg” no corpo. O comprimento da cápsula é de aproximadamente 22 mm.

Braftovi 75 mg cápsulas

Cabeça cor bege rosada opaca e corpo branco opaco, impresso na cabeça com um “A” estilizado e “LGX 75mg” no corpo. O comprimento da cápsula é de aproximadamente 23 mm.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Encorafenib está indicado:

- em associação com binimetinib para o tratamento de doentes adultos com melanoma irrecorrível ou metastático com uma mutação BRAF V600 (ver secções 4.4 e 5.1).

- em associação com cetuximab, para o tratamento de doentes adultos com cancro colorretal (CCR) metastático com uma mutação BRAF V600E, que receberam terapêutica sistémica prévia (ver secções 4.4 e 5.1).

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com encorafenib deve ser iniciado e supervisionado sob a responsabilidade de um médico com experiência na utilização de medicamentos antineoplásicos.

#### Posologia

##### Melanoma

A dose recomendada de encorafenib é de 450 mg (seis cápsulas de 75 mg) uma vez por dia, quando usado em associação com binimetinib.

##### Cancro colorretal

A dose recomendada de encorafenib é de 300 mg (quatro cápsulas de 75 mg) uma vez por dia, quando usado em associação com cetuximab.

### *Alteração da dose*

#### Melanoma

O controlo de reações adversas poderá requerer a redução da dose, interrupção temporária ou descontinuação do tratamento com encorafenib (ver Tabelas 1, 3 e 4).

Para informação sobre a posologia e alterações da dose recomendada de binimetinib, ver secção 4.2 do Resumo das Características do Medicamento (RCM) de binimetinib.

A Tabela 1 mostra as recomendações para redução da dose de encorafenib.

**Tabela 1: Alterações da dose recomendada de encorafenib quando usado em associação com binimetinib na indicação melanoma**

<b>Nível da dose</b>	<b>Dose de encorafenib quando usado em associação com binimetinib</b>
Dose inicial	Seis cápsulas de 75 mg (450 mg) uma vez por dia
1ª redução da dose	Quatro cápsulas de 75 mg (300 mg) uma vez por dia
2ª redução da dose	Três cápsulas de 75 mg (225 mg) uma vez por dia
Alteração subsequente	Existem dados limitados para a redução da dose para 100 mg uma vez por dia. Encorafenib deve ser descontinuado permanentemente se o doente não tolerar 100 mg (duas cápsulas de 50 mg) uma vez por dia.

A administração de encorafenib numa dose de 450 mg uma vez por dia em monoterapia não é recomendada. Se o binimetinib for interrompido temporariamente, o encorafenib deve ser reduzido para 300 mg uma vez por dia durante o período de interrupção da dose de binimetinib (ver a secção 4.2 do RCM de binimetinib), uma vez que o encorafenib não é bem tolerado numa dose de 450 mg em monoterapia. Se o binimetinib for descontinuado de forma permanente, o encorafenib deve ser descontinuado.

Se o encorafenib for interrompido temporariamente (ver Tabelas 3 e 4), o binimetinib deve ser interrompido. Se o encorafenib for descontinuado de forma permanente, o binimetinib deve ser descontinuado.

Se ocorrerem toxicidades relacionadas com o tratamento, então encorafenib e binimetinib devem ser reduzidos na sua dose, interrompidos ou descontinuados. São necessárias alterações da dose exclusivamente para o binimetinib (reações adversas essencialmente relacionadas com binimetinib) nos seguintes casos: descolamento do epitélio pigmentado da retina (DEPR), oclusão da veia retiniana (OVR), doença pulmonar intersticial/pneumonite, disfunção cardíaca, elevação da creatina fosfoquinase (CK) e rabdomiólise, e tromboembolismo venoso (TEV).

Se ocorrer qualquer umas destas toxicidades, ver a secção 4.2 do RCM de binimetinib para instruções sobre alterações da dose de binimetinib.

#### Cancro colorretal

O controlo de reações adversas poderá requerer a redução da dose, interrupção temporária ou descontinuação do tratamento com encorafenib (ver Tabelas 2, 3 e 4).

Para informação sobre a posologia e alterações da dose recomendada de cetuximab, ver secção 4.2 do RCM de cetuximab.

A Tabela 2 mostra as recomendações para redução da dose de encorafenib.

**Tabela 2: Alterações da dose recomendada de encorafenib quando usado em associação com cetuximab na indicação CCR**

Nível da dose	Dose de encorafenib quando usado em associação com cetuximab
Dose inicial	Quatro cápsulas de 75 mg (300 mg) uma vez por dia
1ª redução da dose	Três cápsulas de 75 mg (225 mg) uma vez por dia
2ª redução da dose	Duas cápsulas de 75 mg (150 mg) uma vez por dia

Se encorafenib for descontinuado de forma permanente, cetuximab deve ser descontinuado.

Se cetuximab for descontinuado de forma permanente, encorafenib deve ser descontinuado.

Melanoma e cancro colorretal

As alterações da dose no caso de reações adversas são apresentadas abaixo e nas Tabelas 3 e 4.

*Para novas neoplasias cutâneas primárias:* Não são necessárias alterações da dose de encorafenib.

*Para novas neoplasias não cutâneas primárias positivas para a mutação RAS:* a descontinuação permanente de encorafenib deverá ser considerada.

**Tabela 3: Alterações da dose recomendada de encorafenib quando usado em associação com binimetinib ou em associação com cetuximab para reações adversas selecionadas**

Gravidade da reação adversa <sup>a</sup>	Encorafenib
<i>Reações cutâneas</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grau 2</li> </ul>	Encorafenib deve ser mantido. Se a erupção cutânea se agravar ou não melhorar no período de 2 semanas após o início do tratamento, encorafenib deve ser suspenso até Grau 0 ou 1 e, em seguida, retomado com a mesma dose.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grau 3</li> </ul>	Encorafenib deve ser suspenso até melhoria para Grau 0 ou 1 e retomado com a mesma dose se for a primeira ocorrência ou retomado com uma dose reduzida se for uma recorrência de Grau 3.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grau 4</li> </ul>	Encorafenib deve ser descontinuado de forma permanente.
<i>Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (SEPP)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grau 2</li> </ul>	Encorafenib deve ser mantido e devem ser instituídas medidas de suporte tais como terapêutica tópica. Se não melhorar, apesar da terapêutica de suporte, no período de 2 semanas, encorafenib deve ser suspenso até à melhoria para Grau 0 ou 1 e o tratamento deve ser retomado com a mesma dose ou com uma dose reduzida.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grau 3</li> </ul>	Encorafenib deve ser suspenso, devem ser instituídas medidas de suporte tais como terapêutica tópica, e o doente deve ser reavaliado semanalmente. Encorafenib deve ser retomado com a mesma dose ou com uma dose reduzida aquando da melhoria para Grau 0 ou 1.
<i>Uveíte incluindo irite e iridociclite</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grau 1-3</li> </ul>	Se a uveíte de Grau 1 ou 2 não responder ao tratamento ocular específico (por ex. tópico) ou no caso de uveíte de Grau 3, encorafenib deve ser suspenso e a monitorização oftálmica deve ser repetida no período de 2 semanas.

<b>Gravidade da reação adversa<sup>a</sup></b>	<b>Encorafenib</b>
	<p>Se a uveíte for de Grau 1 e melhorar para Grau 0, o tratamento deve ser retomado com a mesma dose.</p> <p>Se a uveíte for de Grau 2 ou 3 e melhorar para Grau 0 ou 1, o tratamento deve ser retomado com uma dose reduzida.</p> <p>Se não melhorar no período de 6 semanas, a monitorização oftalmológica deve ser repetida e encorafenib deve ser descontinuado de forma permanente.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grau 4</li> </ul>	Encorafenib deve ser descontinuado de forma permanente e deve ser feito o seguimento com monitorização oftalmológica.
<i>Prolongamento do intervalo QTc</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• QTcF &gt; 500 ms e alteração ≤ 60 ms em relação ao valor pré-tratamento</li> </ul>	<p>Encorafenib deve ser suspenso (ver a monitorização na secção 4.4).</p> <p>Encorafenib deve ser retomado com uma dose reduzida quando o QTcF ≤ 500 ms.</p> <p>Encorafenib deve ser descontinuado no caso de mais de uma recorrência.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• QTcF &gt; 500 ms e aumento &gt; 60 ms em relação aos valores pré-tratamento</li> </ul>	Encorafenib deve ser descontinuado de forma permanente (ver a monitorização na secção 4.4).
<i>Anomalias laboratoriais hepáticas</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grau 2 (aspartato aminotransferase (AST) ou alanina aminotransferase (ALT) &gt; 3× ≤ 5× o limite superior do normal (LSN))</li> </ul>	<p>Encorafenib deve ser mantido.</p> <p>Se não forem observadas melhorias no período de 4 semanas, encorafenib deve ser suspenso até melhoria para Grau 0 ou 1 ou para os valores basais/pré-tratamento e, posteriormente, retomado com a mesma dose.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primeira ocorrência de Grau 3 (AST ou ALT &gt; 5× LSN e bilirrubina no sangue &gt; 2× LSN)</li> </ul>	<p>Encorafenib deve ser suspenso até 4 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se forem observadas melhorias para Grau 0 ou 1 ou para os valores basais, deve ser retomado com uma dose reduzida.</li> <li>• Se não forem observadas melhorias, encorafenib deve ser descontinuado de forma permanente.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primeira ocorrência de Grau 4 (AST ou ALT &gt; 20 LSN)</li> </ul>	<p>Encorafenib deve ser suspenso até 4 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se forem observadas melhorias para Grau 0 ou 1 ou para os valores basais, deve ser retomado com uma dose reduzida.</li> <li>• Se não forem observadas melhorias, encorafenib deve ser descontinuado de forma permanente.</li> </ul> <p>Ou encorafenib deve ser descontinuado de forma permanente.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grau 3 recorrente (AST ou ALT &gt; 5× LSN e bilirrubina no sangue &gt; 2× LSN)</li> </ul>	Deve ser considerada a descontinuação permanente de encorafenib.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grau 4 recorrente (AST ou ALT &gt; 20 LSN)</li> </ul>	Encorafenib deve ser descontinuado de forma permanente.

<sup>a</sup> National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) versão 4.03

**Tabela 4: Alterações da dose recomendada de encorafenib quando usado em associação com binimetinib ou em associação com cetuximab para outras reações adversas**

<b>Gravidade da reação adversa</b>	<b>Encorafenib</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reações adversas de Grau 2 recorrentes ou intoleráveis</li> <li>• Primeira ocorrência de reações adversas de Grau 3</li> </ul>	<p>Encorafenib deve ser suspenso até 4 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se forem observadas melhorias para Grau 0 ou 1 ou para os valores basais, deve ser retomado com uma dose reduzida.</li> <li>• Se não forem observadas melhorias, encorafenib deve ser descontinuado de forma permanente.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primeira ocorrência de qualquer reação adversa de Grau 4</li> </ul>	<p>Encorafenib deve ser suspenso até 4 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se forem observadas melhorias para Grau 0 ou 1 ou para os valores basais, deve ser retomado com uma dose reduzida.</li> <li>• Se não forem observadas melhorias, encorafenib deve ser descontinuado de forma permanente.</li> </ul> <p>Ou encorafenib deve ser descontinuado de forma permanente.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reações adversas de Grau 3 recorrentes</li> </ul>	<p>Deve ser considerada a descontinuação permanente de encorafenib.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reações adversas de Grau 4 recorrentes</li> </ul>	<p>Encorafenib deve ser descontinuado de forma permanente.</p>

#### *Duração do tratamento*

O tratamento deve ser mantido até que o doente deixe de ter benefícios ou desenvolva toxicidade inaceitável.

#### *Omissão de doses*

Se uma dose de encorafenib for omitida, o doente apenas deverá tomar a dose em falta se faltarem mais de 12 horas até à próxima dose programada.

#### *Vómitos*

No caso de vómitos após a administração de encorafenib, o doente não deverá tomar uma dose adicional, devendo tomar apenas a próxima dose programada.

#### Populações Especiais

##### *Doentes idosos*

Não é necessário o ajuste da dose em doentes com idade igual ou superior a 65 anos (ver secção 5.2).

##### *Compromisso hepático*

Os doentes com compromisso hepático ligeiro a grave poderão apresentar um aumento da exposição ao encorafenib (ver secção 5.2).

A administração de encorafenib deverá ser realizada com precaução com uma dose de 300 mg uma vez por dia em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh Classe A).

Não pode ser feita qualquer recomendação posológica em doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh Classe B) ou grave (Child-Pugh Classe C).

##### *Compromisso Renal*

Não é necessário o ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado, com base numa análise farmacocinética (PK) da população. Não existem dados clínicos com encorafenib em doentes com compromisso renal grave. Consequentemente, a potencial necessidade de ajuste da dose não pode ser determinada. Encorafenib deve ser usado com precaução em doentes com compromisso renal grave (ver secções 4.4 e 5.2).

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de encorafenib em crianças e adolescentes ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

### Modo de administração

Braftovi é para administração oral. As cápsulas devem ser engolidas inteiras com água. Podem ser tomadas com ou sem alimentos. A administração concomitante de encorafenib com sumo de toranja deve ser evitada (ver secções 4.4 e 4.5).

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Encorafenib deve ser administrado em associação com binimetinib (para doentes com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600) ou em associação com cetuximab (para doentes com cancro colorretal metastático com mutação BRAF V600E). Para informação adicional sobre advertências e precauções associadas ao tratamento com binimetinib ou cetuximab, ver a secção 4.4 do RCM de binimetinib ou do RCM de cetuximab.

### Teste da mutação BRAF

Antes de tomar encorafenib, os doentes devem ter confirmação de melanoma metastático ou irressecável com mutação BRAF V600 ou cancro colorretal metastático com mutação BRAF V600E utilizando um teste validado. A eficácia e segurança do encorafenib apenas foram estabelecidas em doentes com tumores melanoma que expressam mutações BRAF V600E e V600K ou tumores colorretal que expressam mutação BRAF V600E. Encorafenib não deve ser usado em doentes com melanoma maligno sem mutação BRAF ou com cancro colorretal sem mutação BRAF.

### Encorafenib em associação com binimetinib em doentes que progrediram enquanto recebiam um inibidor BRAF

Existem dados limitados para a utilização da associação de encorafenib e binimetinib em doentes que progrediram tendo recebido previamente um inibidor BRAF administrado para o tratamento do melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600. Estes dados mostram que a eficácia da associação seria menor nestes doentes.

### Encorafenib em associação com binimetinib em doentes com metástases no cérebro

Existem dados de eficácia limitados sobre a associação de encorafenib e binimetinib em doentes com melanoma com mutação BRAF V600 que metastizou para o cérebro (ver secção 5.1).

### Disfunção ventricular esquerda (DVE)

Foi notificada DVE, definida como diminuição sintomática ou assintomática na fração de ejeção, quando encorafenib é usado em associação com binimetinib. Recomenda-se que a fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) seja avaliada por ecocardiograma ou *multigated acquisition* (MUGA) *scan* antes do início do tratamento com encorafenib e binimetinib, um mês após o início e, posteriormente, em intervalos de cerca de 3 meses ou mais frequentemente, conforme clinicamente indicado, durante o tratamento. Se durante o tratamento ocorrer DVE, ver a secção 4.2 do RCM de binimetinib.

A segurança de encorafenib em associação com binimetinib ainda não foi estabelecida em doentes com uma FEVE basal inferior a 50% ou abaixo dos limites inferiores do normal instituídos. Consequentemente, nestes doentes, binimetinib deve ser usado com precaução e no caso de disfunção ventricular esquerda sintomática, diminuição da FEVE de Grau 3-4 ou diminuição absoluta da FEVE

em relação aos valores basais  $\geq 10\%$ , binimetinib e encorafenib devem ser descontinuados e a FEVE deve ser avaliada a cada 2 semanas até à recuperação.

### Hemorragia

Podem ocorrer hemorragias, incluindo acontecimentos hemorrágicos graves, com encorafenib (ver secção 4.8). O risco de hemorragia pode aumentar com a utilização concomitante de terapêutica anticoagulante e antiplaquetária. A ocorrência de acontecimentos hemorrágicos de Grau  $\geq 3$  deve ser gerida com a interrupção da dose ou descontinuação do tratamento (ver Tabela 4 na secção 4.2) e conforme clinicamente indicado.

### Toxicidades oculares

Podem ocorrer toxicidades oculares, incluindo uveíte, irite e iridociclite quando encorafenib é administrado. Também foi notificado DEPR em doentes tratados com encorafenib em associação com binimetinib (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser avaliados em cada visita relativamente a sintomas de novas perturbações da visão ou agravamento das mesmas. Se forem identificados sintomas de novas perturbações da visão ou agravamento das mesmas, incluindo diminuição da visão central, visão turva ou perda de visão, é recomendado um exame oftalmológico imediato.

Se ocorrer uveíte, incluindo iridociclite e irite, durante o tratamento, ver a secção 4.2.

Se durante o tratamento o doente desenvolver DEPR ou OVR, ver a secção 4.2 do RCM de binimetinib para orientações.

### Prolongamento do intervalo QT

Foi observado prolongamento do intervalo QT em doentes tratados com inibidores BRAF. Ainda não foi realizado um estudo extenso do intervalo QT para avaliar o potencial de encorafenib em prolongar o intervalo QT.

Em termos globais, os resultados sugerem que encorafenib em monoterapia tem potencial para causar um ligeiro aumento da frequência cardíaca. Nos estudos cruzados da associação de encorafenib e binimetinib nas doses recomendadas e num estudo de encorafenib em monoterapia, os resultados sugerem que encorafenib tem potencial para resultar num ligeiro aumento do intervalo QTc (ver secção 5.1).

Não existem dados suficientes para excluir um prolongamento do intervalo QT clinicamente significativo dependente da exposição.

Devido ao potencial risco de prolongamento do intervalo QT, recomenda-se que as anomalias dos eletrólitos séricos, incluindo o magnésio e o potássio, sejam corrigidas e que os fatores de risco de prolongamento do intervalo QT sejam controlados (por ex. insuficiência cardíaca congestiva, bradiarritmias) antes do início do tratamento e durante o mesmo.

Recomenda-se uma avaliação através de um eletrocardiograma (ECG) antes do início do tratamento com encorafenib, um mês após o início e, posteriormente, em intervalos de cerca de 3 meses ou mais frequentemente, conforme clinicamente indicado, durante o tratamento. A ocorrência de prolongamento do intervalo QTc pode ser gerida com a redução, interrupção ou descontinuação da dose com correção das anomalias dos eletrólitos e controlo dos fatores de risco (ver secção 4.2).

### Novas neoplasias primárias

Foram observadas novas neoplasias primárias, cutâneas e não cutâneas, em doentes tratados com inibidores BRAF e que podem ocorrer quando encorafenib é administrado (ver secção 4.8).

#### *Neoplasias cutâneas*

Foram observadas neoplasias cutâneas, tais como carcinoma cutâneo de células escamosas (CCCE), incluindo queratoacantoma, em doentes tratados com inibidores BRAF, incluindo encorafenib. Foi observado melanoma primário *de novo* nos doentes tratados com inibidores BRAF incluindo encorafenib (ver secção 4.8).



Devem ser realizadas avaliações dermatológicas antes do início do tratamento com encorafenib, a cada 2 meses durante o tratamento e até 6 meses após a sua descontinuação. As lesões cutâneas suspeitas devem ser tratadas com excisão dermatológica e avaliação dermatopatológica. Os doentes devem ser instruídos a informar de imediato os seus médicos, caso desenvolvam novas lesões cutâneas. Encorafenib deve ser mantido sem qualquer alteração da dose.

#### *Neoplasias não cutâneas*

Com base no seu mecanismo de ação, encorafenib pode promover neoplasias associadas a ativação da RAS através de mutação ou outros mecanismos. Os doentes a receber tratamento com encorafenib devem ser submetidos a um exame da cabeça e do pescoço, tomografia computadorizada (TAC) do tórax e do abdómen, exames anais e pélvicos (para as mulheres) e hemogramas completos antes do início, durante e no final do tratamento, conforme clinicamente adequado. Deverá ser considerada a descontinuação permanente de encorafenib em doentes que desenvolvam neoplasias não cutâneas positivas para a mutação RAS. Deverão ser considerados cuidadosamente os riscos e os benefícios antes de administrar encorafenib a doentes com cancro prévio ou concomitante associado a mutação RAS.

#### Síndrome de lise tumoral (SLT)

A ocorrência de SLT, que pode ser fatal, tem sido associada à utilização de encorafenib em associação com binimetinib (ver secção 4.8). Os factores de risco para SLT incluem elevada carga tumoral, insuficiência renal crónica pré-existente, oligúria, desidratação, hipotensão e urina ácida. Estes doentes devem ser monitorizados de perto e tratados imediatamente, conforme clinicamente indicado, e deve ser considerada a hidratação profilática.

#### Anomalias laboratoriais hepáticas

Foram observadas anomalias laboratoriais hepáticas, incluindo elevações da AST e ALT com encorafenib (ver secção 4.8). Os valores laboratoriais hepáticos devem ser monitorizados antes do início do tratamento com encorafenib, pelo menos uma vez por mês durante os primeiros 6 meses de tratamento e, posteriormente, conforme clinicamente indicado. As anomalias laboratoriais hepáticas devem ser controladas com interrupção ou redução da dose ou descontinuação do tratamento (ver secção 4.2).

#### Compromisso hepático

Como o encorafenib é essencialmente metabolizado e eliminado pelo fígado, os doentes com compromisso hepático ligeiro a grave podem apresentar um aumento da exposição ao encorafenib, acima do intervalo de exposição de variabilidade inter-individual (ver secção 5.2).

Na ausência de dados clínicos, encorafenib não é recomendado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave.

A administração de encorafenib deve ser realizada com precaução com uma dose de 300 mg uma vez por dia nos doentes com compromisso hepático ligeiro (ver secção 4.2).

Recomenda-se a monitorização apertada das toxicidades relacionadas com encorafenib nos doentes com compromisso hepático ligeiro, incluindo exame clínico e testes da função hepática, com avaliação de ECG conforme clinicamente adequado durante o tratamento.

#### Compromisso Renal

Não existem dados disponíveis em doentes com compromisso renal grave (ver secções 4.2 e 5.2).

Encorafenib deve ser usado com precaução em doentes com compromisso renal grave. A elevação da creatinina com encorafenib em monoterapia ou em associação com binimetinib ou cetuximab foi notificada frequentemente. Os casos observados de insuficiência renal, incluindo lesão renal aguda e compromisso renal foram, geralmente, associados a vômitos e desidratação. Outros factores que contribuíram foram a diabetes e a hipertensão. A creatinina sérica deve ser monitorizada conforme clinicamente indicado e a elevação da creatinina gerida através da alteração ou descontinuação da

dose (ver Tabela 4 na secção 4.2). Os doentes devem assegurar uma ingestão adequada de líquidos durante o tratamento.

#### Efeitos de outros medicamentos no encorafenib

A utilização concomitante de inibidores fortes do CYP3A durante o tratamento com encorafenib deve ser evitada. Se for necessária a administração concomitante com inibidores fortes do CYP3A, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados em relação à segurança (ver secção 4.5). Devem ser tomadas precauções no caso de administração concomitante de um inibidor moderado do CYP3A com encorafenib.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

#### Efeitos de outros medicamentos no encorafenib

Encorafenib é essencialmente metabolizado pelo CYP3A4.

##### *Inibidores do CYP3A4*

A administração concomitante de inibidores moderados (diltiazem) e fortes (posaconazol) do CYP3A4 com doses únicas de encorafenib em voluntários saudáveis resultou num aumento de 2 e 3 vezes da área sob a curva de concentração-tempo (AUC), respetivamente, e num aumento de 44,6% e 68,3% da concentração máxima de encorafenib ( $C_{max}$ ), respetivamente.

As estimativas baseadas em modelos indicam que o efeito do posaconazol após administrações repetidas poderá ser semelhante em termos da AUC (aumento de 3 vezes) e ligeiramente superior em relação à  $C_{max}$  (aumento de 2,7 vezes). As estimativas baseadas em modelos para o cetoconazol sugerem um aumento de cerca de 5 vezes para a AUC de encorafenib e de 3 a 4 vezes para a  $C_{max}$  de encorafenib após a administração de encorafenib 450 e 300 mg uma vez por dia, respetivamente.

Consequentemente, a administração concomitante de encorafenib com inibidores fortes do CYP3A4 deve ser evitada (devido ao aumento da exposição ao encorafenib e ao potencial aumento da toxicidade, ver secção 5.2). Os exemplos de inibidores fortes do CYP3A4 incluem, entre outros, o ritonavir, itraconazol, claritromicina, telitromicina, posaconazol e sumo de toranja. Se for inevitável a administração concomitante de um inibidor forte do CYP3A, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados em relação à segurança.

Os inibidores moderados do CYP3A4 devem ser administrados concomitantemente com precaução. Os exemplos de inibidores moderados do CYP3A4 incluem, entre outros, amiodarona, eritromicina, fluconazol, diltiazem, amprenavir e imatinib. Quando encorafenib é administrado concomitantemente com um inibidor moderado do CYP3A, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados em relação à segurança.

##### *Indutores do CYP3A4*

A administração concomitante de encorafenib com um indutor forte do CYP3A4 não foi avaliada em estudos clínicos; no entanto, é provável uma redução da exposição ao encorafenib e poderá comprometer a eficácia do encorafenib. Os exemplos de indutores fortes do CYP3A4 incluem, entre outros, carbamazepina, rifampicina, fenitoína e hipericão. Deverão ser considerados agentes alternativos sem indução ou com uma indução moderada do CYP3A.

#### Efeitos de encorafenib noutros medicamentos

##### *Substratos do CYP*

Encorafenib é um indutor forte do CYP3A4. A utilização concomitante com agentes que são substratos do CYP3A4 (por ex., contraceptivos hormonais) poderá resultar numa perda de eficácia desses agentes. Se a administração concomitante de substratos do CYP3A4 com um índice terapêutico estreito não puder ser evitada, é necessário ajustar a dose destes substratos de acordo com o seu RCM aprovado.

Encorafenib é um inibidor do UGT1A1. Os agentes concomitantes que são substratos do UGT1A1 (por ex: raltegravir, atorvastatina, dolutegravir) poderão apresentar um aumento da exposição e, por essa razão, devem ser administrados com precaução.

#### *Efeito do encorafenib no binimetinib*

Embora o encorafenib seja um inibidor reversível relativamente potente do UGT1A1, não foram observadas clinicamente diferenças na exposição ao binimetinib quando este foi administrado concomitantemente com encorafenib.

#### *Substratos do transportador*

*In vivo*, o encorafenib é um inibidor do OATP1B1, OATP1B3 e/ou BCRP. A administração concomitante de encorafenib com substratos do OATP1B1, OATP1B3 ou BCRP (tais como rosuvastatina, atorvastatina, metotrexato) pode resultar em concentrações aumentadas (ver secção 5.2).

*In vitro*, o encorafenib inibe potencialmente uma série de outros transportadores. Os agentes que são substratos dos transportadores renais OAT1, OAT3, OCT2 (como furosemida, penicilina) ou agentes que são substratos dos transportadores hepáticos OCT1 (como bosentano) ou substratos da gp-P (por ex. posaconazol) poderão também ter uma exposição aumentada.

Consequentemente, estes agentes, substratos dos transportadores deverão ser administrados concomitantemente com precaução.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção feminina

As mulheres com potencial para engravidar têm de usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com encorafenib e, pelo menos, 1 mês após a administração da última dose. Encorafenib pode diminuir a eficácia dos contraceptivos hormonais (ver secção 4.5). Consequentemente, as doentes do sexo feminino que fazem contraceção hormonal são aconselhadas a usar um método contraceptivo adicional ou alternativo, como um método de barreira (por ex. preservativo) durante o tratamento com encorafenib e, pelo menos, 1 mês após a última dose.

### Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de encorafenib em mulheres grávidas. Os estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Encorafenib não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não façam contraceção. Se o encorafenib for usado durante a gravidez ou se a doente engravidar enquanto está a tomar encorafenib, a doente deve ser informada do potencial risco para o feto.

### Amamentação

Desconhece-se se o encorafenib ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes amamentados. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica com encorafenib tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mãe.

### Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de encorafenib na fertilidade em humanos. Com base em resultados obtidos em animais, a utilização de encorafenib poderá afetar a fertilidade em homens com potencial reprodutivo (ver secção 5.3). Uma vez que a relevância clínica deste impacto é desconhecida, os doentes do sexo masculino deverão ser informados sobre o potencial risco de compromisso da espermatogénese.

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de encorafenib sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Foram notificados casos de perturbações da visão em alguns doentes tratados com encorafenib durante os estudos clínicos. Os doentes devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas se tiverem

perturbações da visão ou quaisquer outras reações adversas que possam afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas (ver secções 4.4 e 4.8).

## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

A segurança de encorafenib (450 mg por via oral uma vez por dia) em associação com binimetinib (45 mg por via oral duas vezes por dia) foi avaliada em 274 doentes com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600 (doravante referidos como a população agrupada Combo 450), com base em dois estudos de Fase II (CMEK162X2110 e CLGX818X2109) e um estudo de Fase III (CMEK162B2301, Parte 1).

Na dose recomendada (n = 274) em doentes com melanoma irressecável ou metastático, as reações adversas mais frequentes ( $\geq 25\%$ ) ocorridas nos doentes tratados com encorafenib em associação com binimetinib foram fadiga, náuseas, diarreia, vômitos, descolamento da retina, dor abdominal, artralgia, aumento da CK sérica e mialgia.

A segurança de encorafenib (300 mg por via oral uma vez por dia) em associação com binimetinib (45 mg por via oral duas vezes por dia) foi avaliada em 257 doentes com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600 (doravante referidos como população Combo 300), com base num estudo de Fase III (CMEK162B2301, Parte 2). As reações adversas mais frequentes ( $\geq 25\%$ ) ocorridas nos doentes tratados com encorafenib 300 mg administrado com binimetinib foram fadiga, náuseas e diarreia.

O perfil de segurança de encorafenib em monoterapia (300 mg por via oral uma vez por dia) é baseado em dados de 217 doentes com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600 (doravante referidos como população agrupada encorafenib 300). As reações adversas medicamentosas (RAM) mais frequentes ( $\geq 25\%$ ) notificadas com encorafenib 300 foram hiperqueratose, alopecia, SEPP, fadiga, erupção cutânea, artralgia, pele seca, náuseas, mialgia, cefaleias, vômitos e prurido.

A segurança de encorafenib (300 mg por via oral uma vez por dia) em associação com cetuximab (na dose recomendada no RCM) foi avaliada em 216 doentes com cancro colorretal metastático com mutação BRAF V600E, com base no estudo de fase III ARRAY-818-302. As RAMs mais frequentes ( $>25\%$ ) notificadas nesta população foram: fadiga, náuseas, diarreia, dermatite acneiforme, dor abdominal, artralgia/dor musculoesquelética, diminuição do apetite, erupção cutânea e vômitos. A taxa de descontinuação de todos os fármacos do estudo devido a qualquer reação adversa foi de 1,9% nos doentes tratados com encorafenib 300 mg em associação com cetuximab.

### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas são listadas abaixo de acordo com a classe de sistemas de órgãos MedDRA e a seguinte convenção de frequência: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), pouco

frequentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

**Tabela 5: Reações adversas**

<b>Frequência</b>	<b>Encorafenib em monoterapia 300 mg (n = 217)</b>	<b>Encorafenib 450 mg em associação com binimetinib (n = 274)</b>	<b>Encorafenib 300 mg em associação com cetuximab (n = 216)</b>
<b>Neoplasias benignas, malignas e não especificadas</b>			
Muito frequentes	Papiloma cutâneo* Nevo melanocítico		Nevo melanocítico
Frequentes	CCCE <sup>a</sup> Melanoma Primário <i>de novo</i> *	CCCE <sup>a</sup> Carcinoma de células basais* Papiloma cutâneo*	CCCE <sup>a</sup> Papiloma cutâneo* Melanoma Primário <i>de novo</i> *
Pouco frequentes	Carcinoma de células basais		Carcinoma de células basais
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>			
Muito frequentes		Anemia	
<b>Doenças do sistema imunitário</b>			
Frequentes	Hipersensibilidade <sup>b</sup>	Hipersensibilidade <sup>b</sup>	Hipersensibilidade <sup>b</sup>
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>			
Muito frequentes	Diminuição do apetite		Diminuição do apetite
Desconhecido		Síndrome de lise tumoral (SLT)	
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>			
Muito frequentes	Insónia		Insónia
<b>Doenças do sistema nervoso</b>			
Muito frequentes	Cefaleia* Neuropatia periférica* Disgeusia*	Neuropatia periférica* Tonturas* Cefaleia*	Neuropatia periférica* Cefaleia*
Frequentes	Paralisia facial <sup>c</sup>	Disgeusia*	Tonturas* Disgeusia
Pouco frequentes		Paralisia facial <sup>c</sup>	
<b>Afeções oculares</b>			
Muito frequentes		Compromisso visual* DEPR*	
Frequentes		Uveíte*	
Pouco frequentes	Uveíte*		
<b>Cardiopatias</b>			
Frequentes	Taquicardia supraventricular <sup>d</sup>	DVE <sup>h</sup>	Taquicardia supraventricular <sup>d</sup>
<b>Vasculopatias</b>			
Muito frequentes		Hemorragia <sup>i</sup> Hipertensão*	Hemorragia <sup>i</sup>
Frequentes		TEV <sup>j</sup>	

<b>Doenças gastrointestinais</b>			
Muito frequentes	Náuseas Vômitos* Obstipação	Náuseas Vômitos* Obstipação Dor abdominal* Diarreia*	Náuseas Vômitos Obstipação Dor abdominal* Diarreia*
Frequentes		Colite <sup>k</sup>	
Pouco frequentes	Pancreatite*	Pancreatite*	Pancreatite*
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>			
Muito frequentes	SEPP Hiperqueratose* Erupção cutânea* Pele seca* Prurido* Alopecia* Eritema <sup>e</sup> Hiperpigmentação cutânea*	Hiperqueratose* Erupção cutânea* Pele seca* Prurido* Alopecia*	Dermatite acneiforme* Erupção cutânea* Pele seca* Prurido*
Frequentes	Dermatite acneiforme* Exfoliação cutânea <sup>f</sup> Fotossensibilidade*	Dermatite acneiforme* SEPP Eritema* Paniculite* Fotossensibilidade*	Hiperpigmentação cutânea SEPP Hiperqueratose* Alopecia Eritema <sup>e</sup>
Raras			Exfoliação cutânea <sup>f</sup>
<b>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>			
Muito frequentes	Artralgia* Mialgia <sup>g</sup> Dor nas extremidades Dor nas costas	Artralgia* Afeções musculares/Mialgia <sup>l</sup> Dor nas extremidades Dor nas costas	Artralgia/Dor musculoesquelética* Miopatia/Afeção muscular* Dor nas extremidades Dor nas costas
Frequentes	Artrite*		
Pouco frequentes		Rabdomiolise	
<b>Doenças renais e urinárias</b>			
Frequentes	Insuficiência renal*	Insuficiência renal*	Insuficiência renal*
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>			
Muito frequentes	Fadiga* Pirexia*	Fadiga* Pirexia* Edema periférico <sup>m</sup>	Fadiga* Pirexia*
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>			
Muito frequentes	Gama-glutamilttransferase (GGT) aumentada*	Creatina fosfoquinase no sangue aumentada Gama-glutamilttransferase (GGT) aumentada* Transaminase aumentada*	
Frequentes	Transaminase aumentada* Creatinina no sangue aumentada* Lipase aumentada	Fosfatase alcalina no sangue aumentada Creatinina no sangue aumentada* Amilase aumentada Lipase aumentada	Creatinina no sangue aumentada* Transaminase aumentada*

Pouco frequentes	Amilase aumentada		Amilase aumentada Lipase aumentada
------------------	-------------------	--	---------------------------------------

\* termos compostos que incluem mais do que um termo preferido

<sup>a</sup> inclui, entre outros, queratoacantoma e carcinoma de células escamosas

<sup>b</sup> inclui, entre outros, angioedema, hipersensibilidade medicamentosa, hipersensibilidade, vasculite por hipersensibilidade, urticária e reação anafilática

<sup>c</sup> inclui perturbação do nervo facial, paralisia facial, paresia facial

<sup>d</sup> inclui, entre outros, extrassístoles e taquicardia sinusal

<sup>e</sup> inclui eritema, eritema generalizado, eritema plantar

<sup>f</sup> inclui dermatite esfoliativa, esfoliação cutânea, erupção cutânea esfoliativa

<sup>g</sup> inclui mialgia, fadiga muscular, lesão muscular, espasmo muscular, fraqueza muscular

<sup>h</sup> inclui disfunção do ventrículo esquerdo, diminuição da fração de ejeção, insuficiência cardíaca e fração de ejeção anormal

<sup>i</sup> inclui hemorragia em diversos locais, incluindo hemorragia cerebral

<sup>j</sup> inclui, entre outros, embolia pulmonar, trombose venosa profunda, embolia, tromboflebite, tromboflebite superficial e trombose

<sup>k</sup> inclui colite, colite ulcerosa, enterocolite e proctite

<sup>l</sup> inclui mialgia, fraqueza muscular, espasmo muscular, lesão muscular, miopatia, miosite

<sup>m</sup> inclui, entre outros, retenção de líquidos, edema periférico e edema localizado

Quando encorafenib foi utilizado numa dose de 300 mg uma vez por dia em associação com binimetinib 45 mg duas vezes por dia (Combo 300) no estudo CMEK162B2301-Parte 2, a categoria de frequência foi inferior em comparação à da população agrupada Combo 450 para as seguintes reações adversas: anemia, neuropatia periférica, hemorragia, hipertensão, prurido (frequentes); e colite, aumento da amilase e aumento da lipase (pouco frequentes).

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### Neoplasias cutâneas

##### *Carcinoma cutâneo de células escamosas*

##### Melanoma

Na população agrupada Combo 450, foi observado CCCE incluindo queratoacantomas em 3,3% (9/274) dos doentes. O tempo mediano até ao início do primeiro acontecimento de CCCE (qualquer grau) foi de 6,5 meses (intervalo de 1,0 a 22,8 meses).

Na população agrupada encorafenib 300, foi notificado CCCE em 7,4% (16/217) dos doentes. Para os doentes no estudo de Fase III (CMEK162B2301) que desenvolveram CCCE, o tempo mediano até ao início do primeiro acontecimento de CCCE (qualquer grau) foi de 2,3 meses (intervalo de 0,3 a 12,0 meses).

##### Cancro colorretal

Nos doentes tratados com encorafenib 300 mg em associação com cetuximab, foi observado CCCE incluindo queratoacantoma em 1,4% (3/216) dos doentes. O tempo até ao primeiro acontecimento de CCCE (qualquer grau) foi de 0,5; 0,6 e 3,6 meses para estes 3 doentes.

##### *Melanoma primário de novo*

##### Melanoma

Na população agrupada encorafenib 300, os acontecimentos de melanoma primário *de novo* ocorreram em 4,1% dos doentes (9/217) e foram notificados como sendo de Grau 1 em 1,4% (3/217) dos doentes, Grau 2 em 2,1% (4/217) dos doentes, Grau 3 em 0,5% (1/217) dos doentes e Grau 4 em 0,5% (1/217) dos doentes.

##### Cancro colorretal

Nos doentes tratados com encorafenib 300 mg em associação com cetuximab, os acontecimentos de melanoma primário *de novo* ocorreram em 1,9% dos doentes (4/216) e foram notificados como sendo de Grau 2 em 0,9% (2/126) dos doentes e Grau 3 em 0,9% (2/126) dos doentes.

### Acontecimentos oculares

#### Melanoma

Na população agrupada Combo 450, foi notificada uveíte em 4,4% (12/274) dos doentes, sendo de Grau 1 em 0,4% (1/274), Grau 2 em 3,6% (10/274) e Grau 3 em 0,4% (1/274). O compromisso visual, incluindo visão turva e acuidade visual reduzida, ocorreu em 21,5% (59/274) dos doentes. A uveíte e o compromisso visual foram, geralmente, reversíveis.

DEPR ocorreu em 29,6% (81/274) dos doentes, a maioria dos quais tiveram acontecimentos de Grau 1-2 e 1,8% (5/274) de Grau 3.

No Estudo CMEK162B2301-Parte 2, no braço Combo 300, foi observada DEPR em 12,5% (32/257) dos doentes com 0,4% (1/257) de acontecimentos de Grau 4.

#### Disfunção ventricular esquerda

Foi notificada DVE quando encorafenib foi usado em associação com binimetinib em doentes com melanoma (ver secção 4.8 do RCM de binimetinib).

### Hemorragia

#### Melanoma

Foram observados acontecimentos hemorrágicos em 17,9% (49/274) dos doentes na população agrupada Combo 450. A maioria destes acontecimentos foi de Grau 1 ou 2 (14,6%) e 3,3% foram de Grau 3-4. Poucos doentes necessitaram de interrupção ou redução da dose (0,7% ou 2/274). Os acontecimentos hemorrágicos levaram à descontinuação do tratamento em 1,1% (3/274) dos doentes. Os acontecimentos hemorrágicos mais frequentes foram hematúria em 3,3% (9/274) dos doentes, hemorragia retal em 2,9% (8/274) e hematoquezia em 2,9% (8/274) dos doentes. Num doente ocorreu hemorragia da úlcera gástrica fatal, com falência multiorgânica como causa simultânea de morte. Foi notificada hemorragia cerebral em 1,5% (4/274) dos doentes, com desfecho fatal em 3 doentes. Todos os acontecimentos ocorreram num cenário de metástases cerebrais novas ou progressivas.

No Estudo CMEK162B2301-Parte 2, no braço Combo 300, foram observados acontecimentos hemorrágicos em 6,6% (17/257) dos doentes, sendo de Grau 3-4 em 1,6% (4/257) dos doentes.

#### Cancro colorretal

Foram observados acontecimentos hemorrágicos em 21,3% (46/216) dos doentes tratados com encorafenib 300 mg em associação com cetuximab; em 1,4% (3/216) dos doentes foram acontecimentos de Grau 3 e foi notificado um caso fatal. Foram necessárias interrupções ou reduções da dose em 1,9% (4/216) dos doentes. Os acontecimentos hemorrágicos levaram à descontinuação do tratamento em 1 doente (0,5%).

Os acontecimentos hemorrágicos mais frequentes foram epistaxe em 6,9% (15/216) dos doentes, hematoquezia em 2,8% (6/216), hemorragia retal em 2,8% (6/216) dos doentes e hematúria em 2,8% (6/216) dos doentes.

### Hipertensão

Foi notificada hipertensão quando encorafenib foi usado em associação com binimetinib em doentes com melanoma (ver secção 4.8 do RCM de binimetinib).

### Tromboembolismo venoso

Foi notificado TEV quando encorafenib foi usado em associação com binimetinib em doentes com melanoma (ver secção 4.8 do RCM de binimetinib).

### Pancreatite

#### Melanoma

Na população agrupada Combo 450, foi notificada elevação das enzimas pancreáticas, maioritariamente assintomática. Foram notificadas elevações da amilase e da lipase em 3,3% (9/274) e 5,1% (14/274) dos doentes, respetivamente. Foi notificada pancreatite em 0,7% (2/274) dos doentes.



Os dois doentes apresentaram acontecimentos de Grau 3. A pancreatite levou à interrupção da dose em (0,4%) 1/274 dos doentes.

#### *Cancro colorretal*

Na população tratada com encorafenib 300 mg, em associação com cetuximab, foram notificados acontecimentos de pancreatite de Grau 3 com aumento da lipase e da amilase em 1 doente (0,5%) e que levou à interrupção da dose.

#### Reações dermatológicas

##### *Erupção cutânea*

###### Melanoma

Na população agrupada Combo 450, ocorreu erupção cutânea em 19,7% (54/274) dos doentes. A maioria dos acontecimentos foram ligeiros, tendo sido notificados acontecimentos de Grau 3 ou 4 em 0,7% (2/274) dos doentes. A erupção cutânea levou à descontinuação em 0,4% (1/274) dos doentes e à interrupção ou alteração da dose em 1,1% (3/274) dos doentes.

Na população agrupada encorafenib 300, foi observada erupção cutânea em 43,3% (94/217) dos doentes. A maioria dos acontecimentos foram ligeiros, tendo sido notificados acontecimentos de Grau 3 ou 4 em 4,6% (10/217) dos doentes. A erupção cutânea levou à descontinuação em 0,5% (1/217) dos doentes e à interrupção ou alteração da dose em 7,4% (16/217) dos doentes.

###### Cancro colorretal

Nos doentes tratados com encorafenib 300 mg em associação com cetuximab, ocorreu erupção cutânea em 30,6% (66/216) dos doentes. A maioria dos acontecimentos foi ligeira, com acontecimentos de Grau 3 notificados em 0,5% (1/216) dos doentes. A erupção cutânea levou à interrupção da dose em 0,5% (1/216) dos doentes.

##### *Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (SEPP)*

###### Melanoma

Foi notificado SEPP em 6,2% (17/274) dos doentes na população agrupada Combo 450. Todas as reações adversas de SEPP foram de Grau 1 (3,3%) ou Grau 2 (2,9%). Ocorreu interrupção ou alteração da dose em 1,1% (3/274) dos doentes.

No braço Combo 300, na Parte 2 do estudo principal, foi observado SEPP em 3,9% (10/257) dos doentes com Grau 3 notificado em 0,4% (1/257) dos doentes.

Na população agrupada encorafenib 300, foi notificado SEPP em 51,6% (112/217) dos doentes. A maioria dos acontecimentos foi ligeira a moderada: Grau 1 em 12,4% (27/217) dos doentes, Grau 2 em 26,7% (58/217) e Grau 3 em 12,4% (27/217) dos doentes. O SEPP levou à descontinuação em 4,1% (9/217) dos doentes e à interrupção ou alteração da dose em 23,0% (50/217) dos doentes.

###### Cancro colorretal

Na população tratada com encorafenib 300 mg em associação com cetuximab, foi notificado SEPP em 5,1% (11/216) dos doentes. A maioria das reações adversas de SEPP foram de Grau 1 em 3,7% (8/216). Foram notificados acontecimentos de Grau 2 em 0,9% (2/216) dos doentes e de Grau 3 em 0,5% (1/216) dos doentes. Não foi necessária a interrupção ou alteração da dose nem a descontinuação do tratamento.

##### *Dermatite acneiforme*

###### Melanoma

Foi notificada dermatite acneiforme quando encorafenib foi usado em associação com binimetinib (ver secção 4.8 do RCM de binimetinib).

###### Cancro colorretal

Nos doentes tratados com encorafenib 300 mg em associação com cetuximab, ocorreu dermatite acneiforme em 33,3% (72/216) dos doentes, sendo a maioria de Grau 1 (25,5% (55/216) dos doentes) ou 2 (6,9% (15/216) dos doentes). Foi notificada interrupção ou redução da dose em 2,3% (5/216) dos

doentes. Não foi notificada descontinuação do tratamento. A dermatite acneiforme foi, de um modo geral, reversível.

#### *Fotossensibilidade*

##### *Melanoma*

Na população agrupada Combo 450, foi observada fotossensibilidade em 4,0% (11/274) dos doentes. A maioria dos acontecimentos foi de Grau 1-2, com os de Grau 3 notificados em 0,4% (1/274) dos doentes e nenhum evento levou à descontinuação. A interrupção ou alteração da dose foi notificada em 0,4% (1/274) dos doentes.

Na população agrupada encorafenib 300, foi notificada fotossensibilidade em 4,1% (9/217) dos doentes. Todos os acontecimentos foram de Grau 1-2. Não foi necessária a descontinuação, alteração ou interrupção da dose.

#### *Paresia facial*

##### *Melanoma*

Na população agrupada Combo 450, ocorreu paresia facial em 0,7% (2/274) dos doentes, incluindo Grau 3 em 0,4% (1/274) dos doentes. Os acontecimentos foram reversíveis e não levaram à descontinuação do tratamento. Foi notificada interrupção ou alteração da dose em 0,4% (1/274) dos doentes.

Na população agrupada encorafenib 300, foi observada paresia facial em 7,4% (16/217) dos doentes. A maioria dos acontecimentos foram ligeiros a moderados: Grau 1 em 2,3% (5/217); Grau 2 em 3,7% (8/217) e Grau 3 em 1,4% (3/217) dos doentes. O tempo mediano até ao início do primeiro acontecimento de paresia facial foi 0,3 meses (intervalo de 0,1 a 12,1 meses). A paresia facial foi geralmente reversível e conduziu à descontinuação do tratamento em 0,9% (2/217). Foram notificadas interrupção ou alteração da dose em 3,7% (8/217) e tratamento sintomático incluindo corticosteroides em 5,1% (11/217) dos doentes.

#### *Elevação da CK e rabdomiolise*

Ocorreu elevação da CK e rabdomiolise quando encorafenib foi usado em associação com binimetinib em doentes com melanoma (ver secção 4.8 do RCM de binimetinib).

#### *Disfunção renal*

##### *Melanoma*

Na população agrupada Combo 450, foi observada uma elevação ligeira, essencialmente de Grau 1, e assintomática, da creatinina no sangue em 6,2% (17/274) dos doentes tratados com Combo 450 mg. A incidência de elevação de Grau 3 ou 4 foi de 0,7% (2/274). Os acontecimentos de insuficiência renal, incluindo lesão renal aguda e compromisso renal, foram notificados em 3,3% (9/274) dos doentes tratados com encorafenib e binimetinib, com acontecimentos de Grau 3 ou 4 em 2,2% (6/274) dos doentes. A insuficiência renal foi, de um modo geral, reversível com a interrupção da dose, reidratação e outras medidas de suporte gerais.

#### *Cancro colorretal*

Foi notificada elevação da creatinina no sangue em 2,8% (6/216) dos doentes tratados com encorafenib 300 mg em associação com cetuximab. Todos foram ligeiros com exceção de um acontecimento de Grau 4. Os acontecimentos de insuficiência renal foram de Grau 3 ou 4 e notificados como lesão renal aguda em 1,9% (4/216) dos doentes e insuficiência renal em 0,5% (1/216) dos doentes.

#### *Anomalias laboratoriais hepáticas*

##### *Melanoma*

As incidências de anomalias laboratoriais hepáticas notificadas na população agrupada Combo 450 são listadas em seguida:

- Transaminases aumentadas: 15,7% (43/274) global - Grau 3-4: 5,5% (15/274)
- GGT aumentada: 14,6% (40/274) global - Grau 3-4: 8,4% (23/274)

No Estudo CMEK162B2301-Parte 2, no braço Combo 300, a incidência de anomalias laboratoriais hepáticas foi:

- Transaminases aumentadas: 13,2% (34/257) global - Grau 3-4: 5,4% (14/257)
- GGT aumentada: 14,0% (36/257) global - Grau 3-4: 4,7% (12/257)

#### *Cancro colorretal*

A incidência de transaminases aumentadas nos doentes tratados com encorafenib 300 mg em associação com cetuximab foi de 8,8% (19/216) dos doentes, com Grau 3 em 1,4% (3/216) dos doentes.

#### Perturbações gastrointestinais

##### *Melanoma*

Na população agrupada Combo 450, foi observada diarreia em 38% (104/274) dos doentes, sendo de Grau 3-4 em 3,3% (9/274) dos doentes. A diarreia levou à descontinuação do tratamento em 0,4% dos doentes e à interrupção ou alteração da dose em 4,4% dos doentes.

A obstipação ocorreu em 24,1% (66/274) dos doentes, sendo de Grau 1 ou 2. Foi notificada dor abdominal em 27,4% (75/274) dos doentes, sendo de Grau 3 em 2,6% (7/274) dos doentes. Ocorreram náuseas em 41,6% (114/274) dos doentes, com Grau 3 ou 4 observado em 2,6% (7/274) dos doentes. Ocorreram vômitos em 28,1% (77/274) dos doentes, com Grau 3 ou 4 notificado em 2,2% (6/274) dos doentes.

No Estudo CMEK162B2301-Parte 2, no braço Combo 300, foram observadas náuseas em 27,2% (70/257) dos doentes, sendo de Grau 3 em 1,6% (4/257) dos doentes. Ocorreram vômitos em 15,2% (39/257) dos doentes com Grau 3 notificado em 0,4% (1/257) dos doentes. Ocorreu diarreia em 28,4% (73/257) dos doentes com Grau 3 notificado em 1,6% (4/257) dos doentes.

#### *Cancro colorretal*

Nos doentes tratados com encorafenib 300 mg em associação com cetuximab, foi observada diarreia em 38,4% (83/216) dos doentes, sendo de Grau 3 em 2,8% (6/216) dos doentes. A diarreia levou à descontinuação do tratamento em 0,5% (1/216) dos doentes e à interrupção ou alteração da dose em 3,7% (8/216) dos doentes.

Foi notificada dor abdominal em 36,6% (79/216) dos doentes, sendo de Grau 3 em 5,1% (11/216) dos doentes. Ocorreram náuseas em 38,0% (82/216) dos doentes, com Grau 3 observado em 0,5% (1/216) dos doentes. Ocorreram vômitos em 27,3% (59/216) dos doentes, com Grau 3 notificado em 1,4% (3/216) dos doentes. Ocorreu obstipação em 18,1% (39/216) dos doentes, sendo de Grau 1 ou 2.

As perturbações gastrointestinais foram geralmente tratadas com terapêutica convencional.

#### Anemia

##### *Melanoma*

Na população agrupada Combo 450, foi notificada anemia em 19,7% (54/274) dos doentes; 4,7% (13/274) dos doentes apresentaram acontecimentos de Grau 3 ou 4. Nenhum doente descontinuou o tratamento devido a anemia, 1,5% (4/274) necessitaram de interrupção ou alteração da dose.

No Estudo CMEK162B2301-Parte 2, no braço Combo 300, foi observada anemia em 9,7% (25/257) dos doentes com Grau 3-4 notificado em 2,7% (7/257) dos doentes.

#### Cefaleia

##### *Melanoma*

Na população agrupada Combo 450, ocorreu cefaleia em 21,5% (59/274) dos doentes, incluindo Grau 3 em 1,5% (4/274) dos doentes.

No Estudo CMEK162B2301-Parte 2, no braço do Combo 300, foi notificada cefaleia em 12,1% (31/257) dos doentes, sendo de Grau 3 em 0,4% (1/257) dos doentes.

### *Cancro colorretal*

Nos doentes tratados com encorafenib 300 mg em associação com cetuximab, foi observada cefaleia em 20,4% (44/216) dos doentes, sendo de Grau 1 ou 2.

### Fadiga

#### *Melanoma*

Na população agrupada Combo 450, ocorreu fadiga em 43,8% (120/274) dos doentes, incluindo Grau 3 em 2,9% (8/274) dos doentes.

No Estudo CMEK162B2301-Parte 2, no braço Combo 300, foi observada fadiga em 33,5% (86/257) dos doentes com 1,6% (4/257) dos acontecimentos de Grau 3-4.

### *Cancro colorretal*

Nos doentes tratados com encorafenib 300 mg em associação com cetuximab, foi notificada fadiga em 56,9% (123/216) dos doentes, incluindo Grau 3 em 7,9% (17/216) dos doentes.

### Populações Especiais

#### Idosos

##### *Melanoma*

Dos doentes tratados com Combo 450 (n = 274), 194 doentes (70,8%) tinham < 65 anos, 65 doentes (23,7%) tinham 65-74 anos e 15 doentes (5,5%) tinham > 75 anos. Não foram observadas diferenças em termos de segurança ou eficácia entre os doentes mais idosos (≥ 65) e os mais jovens. Os doentes com idade ≥ 65 anos não apresentaram reações adversas mais frequentes do que os doentes mais novos.

##### *Cancro colorretal*

Dos doentes tratados com encorafenib 300 mg em associação com cetuximab (n = 216), 134 doentes (62%) tinham < 65 anos, 62 doentes (28,7%) tinham 65-74 anos e 20 doentes (9,3%) tinham ≥ 75 anos. As reações adversas mais frequentes notificadas com maior incidência em doentes com idade ≥ 65 anos em comparação com doentes com idade < 65 anos incluíram vômitos, dor nas extremidades e tonturas.

Tanto na população com melanoma como na população com cancro colorretal, devido a um número muito reduzido de doentes tratados no subgrupo com ≥ 75 anos de idade, não foi possível avaliar as diferenças na incidência de reações adversas em comparação com os doentes com < 75 anos.

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

### Sintomas

Foi observada disfunção renal (hipercreatinemia de Grau 3) em 3 de 14 doentes com encorafenib nas doses entre 600 e 800 mg uma vez por dia. A dose mais alta administrada ocorreu devido a um erro de dosagem num doente que tomou encorafenib numa dose de 600 mg duas vezes por dia durante 1 dia (dose total de 1200 mg). As reações adversas notificadas por esse doente foram acontecimentos de Grau 1 de náuseas, vômitos e visão turva; todos eles posteriormente resolvidos.

## Tratamento

Não existe um tratamento específico para a sobredosagem.

Como o encorafenib se liga moderadamente às proteínas plasmáticas, é provável que a hemodiálise seja ineficaz no tratamento da sobredosagem com encorafenib. Não existe um antídoto conhecido para encorafenib. No caso de sobredosagem, o tratamento com encorafenib deverá ser interrompido e a função renal deverá ser monitorizada, assim como as reações adversas. Devem ser prestados cuidados de suporte e terapêutica sintomática, conforme necessário.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, inibidores da proteína quinase, código ATC: L01EC03

#### Mecanismo de ação

Encorafenib é uma pequena molécula, inibidora potente e altamente seletiva da quinase RAF por mecanismo ATP-competitivo. A concentração de encorafenib necessária para inibir 50% (CI<sub>50</sub>) das enzimas BRAF V600E, BRAF e CRAF foi determinada em 0,35, 0,47 e 0,30 nM, respetivamente. A semivida de dissociação de encorafenib foi > 30 horas e resultou numa prolongada inibição do pERK. Encorafenib suprime as vias RAF/MEK/ERK nas células tumorais que expressam diversas formas mutadas da quinase BRAF (V600E, D e K). Especificamente, encorafenib inibe *in vitro* e *in vivo* o crescimento das células mutantes BRAF V600E, D e K do melanoma e o crescimento das células mutantes BRAF V600E do cancro colorretal. Encorafenib não inibe a sinalização RAF/MEK/ERK nas células que expressam BRAF sem mutação.

#### *Associação com binimetinib*

Encorafenib e binimetinib (um inibidor MEK, ver secção 5.1 do RCM de binimetinib) inibem a via MAPK, resultando numa maior atividade anti-tumoral.

Adicionalmente, a associação de encorafenib e binimetinib preveniu o aparecimento de resistência nos xenoinxertos de melanoma humano com mutação BRAF V600E *in vivo*.

#### *Associação com cetuximab*

Um dos principais mecanismos de resistência do CCR com mutação BRAF aos inibidores RAF foi identificado como a reativação do EGFR com desvio da transdução de sinal via BRAF. As associações de um inibidor BRAF, por exemplo, encorafenib, e agentes dirigidos ao EGFR, por exemplo, cetuximab, têm demonstrado melhorar a eficácia anti-tumoral em modelos não clínicos.

#### Eficácia e segurança clínicas

##### *Melanoma Irressecável ou Metastático com mutação BRAF V600*

A segurança e eficácia de encorafenib em associação com binimetinib foram avaliadas num estudo de Fase III de duas partes, aleatorizado (1:1:1), multicêntrico, aberto e controlado com comparador ativo em doentes com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600 E ou K (Estudo CMEK162B2301), confirmada por um teste BRAF. Os doentes tinham melanoma primário histologicamente confirmado ou desconhecido, tendo sido excluídos os que possuíam melanoma da mucosa ou da úvea. Foi permitido aos doentes terem recebido previamente terapêutica adjuvante e uma linha prévia de imunoterapia para a doença irressecável localmente avançada ou metastática. O tratamento prévio com inibidores BRAF/ MEK não foi permitido.

##### *Estudo CMEK162B2301, parte 1*

Na parte 1, os doentes no estudo foram aleatorizados para receber encorafenib 450 mg por via oral uma vez por dia e binimetinib 45 mg por via oral duas vezes por dia (Combo 450, n = 192),

encorafenib 300 mg por via oral uma vez por dia (Enco 300, n = 194), ou vemurafenib 960 mg por via oral duas vezes por dia (doravante referidos como Vem, n = 191). O tratamento foi mantido até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A aleatorização foi estratificada de acordo com o Estadiamento da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (IIIB, IIIC, IVM1a ou IVM1b, *versus* IVM1c) e o Índice de Desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (0 vs. 1) e imunoterapia prévia para a doença irresssecável ou metastática (sim vs. não).

O parâmetro de avaliação de eficácia primário foi a sobrevivência livre de progressão (PFS) do Combo 450 em comparação com vemurafenib, avaliada por um comité de revisão independente em ocultação (BIRC). A PFS tal como avaliada pelos investigadores (avaliação do investigador) foi uma análise de suporte. Um parâmetro de avaliação secundário adicional incluiu a PFS do Combo 450 em comparação com Enco 300. Outras comparações de eficácia secundárias entre o Combo 450 e vemurafenib ou Enco 300 incluíram a sobrevivência global (OS), a taxa de resposta objetiva (ORR), a duração da resposta (DoR) e a taxa de controlo da doença (DCR) avaliadas pelo BIRC e pelo investigador.

A idade mediana dos doentes foi de 56 anos (intervalo 20 – 89), 58% eram do sexo masculino, 90% caucasianos e 72% dos doentes tinham um índice de desempenho ECOG basal igual a 0. A maioria dos doentes tinha doença metastática (95%) com estadio IVM1c (64%); 27% dos doentes tinham níveis basais elevados de lactato desidrogenase sérica (LDH) e 45% dos doentes tinham pelo menos 3 órgãos com envolvimento tumoral na linha de base e 3,5% tinham metástases cerebrais. Vinte e sete doentes (5%) tinham recebido previamente inibidores do ponto de controlo (anti-PD1/PDL1 ou ipilimumab) (8 doentes no braço Combo 450 (4%); 7 doentes no braço vemurafenib (4%); 12 doentes no braço Enco 300 (6%)) incluindo 22 doentes no contexto metastático (6 doentes no braço Combo 450; 5 doentes no braço de vemurafenib; 11 doentes no braço Enco 300) e 5 doentes no contexto adjuvante (2 doentes no braço Combo 450; 2 doentes no braço de vemurafenib; 1 doente no braço Enco 300).

A duração mediana da exposição foi de 11,7 meses nos doentes tratados com Combo 450, 7,1 meses nos doentes tratados com Enco 300 e 6,2 meses nos doentes tratados com vemurafenib. A intensidade da dose relativa (RDI) mediana para o Combo 450 foi de 100% para encorafenib e 99,6% para binimetinib; a RDI mediana foi de 86,2% para o Enco 300 e de 94,5% para o vemurafenib.

A Parte 1 do estudo CMEK162B2301 demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na PFS nos doentes tratados com Combo 450 em comparação com os doentes tratados com vemurafenib. A Tabela 6 e a Figura 1 resumem a PFS e outros resultados de eficácia com base na revisão central dos dados por um comité de radiologia independente em ocultação.

Os resultados de eficácia com base na avaliação do investigador foram consistentes com a avaliação central independente. As análises de subgrupos não estratificadas demonstraram estimativas pontuais a favor de Combo 450, incluindo LDH basal, índice de desempenho ECOG e estadio AJCC.

**Tabela 6: Estudo CMEK162B2301, Parte 1: Sobrevivência livre de progressão e resultados de resposta global confirmada (revisão central independente)**

	<b>Encorafenib + binimetinib N = 192 (Combo 450)</b>	<b>Encorafenib N = 194 (Enco 300)</b>	<b>Vemurafenib N = 191 (Vem)</b>
<b>Data do cut-off: 19 de maio de 2016</b>			
<b>PFS (análise primária)</b>			
Número de acontecimentos (doença progressiva (DP)) (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Mediana, meses (IC 95%)	14,9 (11,0; 18,5)	9,6 (7,5; 14,8)	7,3 (5,6; 8,2)

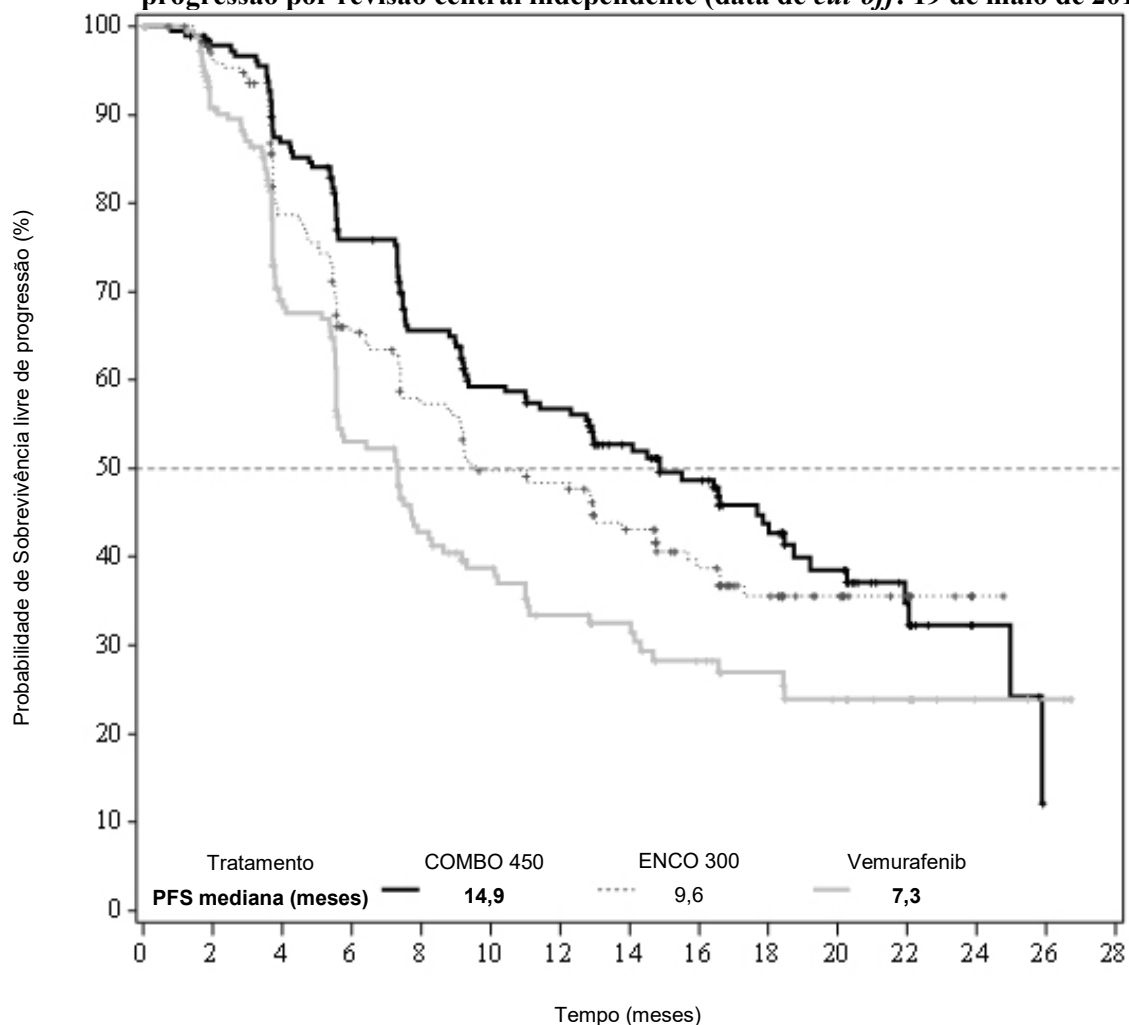
HR <sup>a</sup> (IC 95%) (vs. Vem) Valor p (teste <i>log-rank</i> estratificado) <sup>b</sup>	0,54 (0,41; 0,71) < 0,001		
HR <sup>a</sup> (IC 95%) (vs. Vem) Valor p nominal		0,68 (0,52; 0,90) 0,007	
HR <sup>a</sup> (IC 95%) (vs. Enco 300) Valor p (teste <i>log-rank</i> estratificado) <sup>b</sup>	0,75 (0,56; 1,00) 0,051		
<b>Respostas globais confirmadas</b>			
Taxa de resposta global, n (%) (IC 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 95%)	177 (92,2) (87,4; 95,6)	163 (84,0) (78,1; 88,9)	156 (81,7) (75,4; 86,9)
<b>Duração da resposta</b>			
Mediana, meses (IC 95%)	16,6 (12,2; 20,4)	14,9 (11,1; NE)	12,3 (6,9; 16,9)
<b>Análise atualizada, data do <i>cut-off</i>: 07 de novembro de 2017</b>			
<b>PFS</b>			
Número de acontecimentos (doença progressiva) (%)	113 (58,9)	112 (57,7)	118 (61,8)
Mediana, meses (IC 95%)	14,9 (11,0; 20,2)	9,6 (7,4; 14,8)	7,3 (5,6; 7,9)
HR <sup>a</sup> (IC 95%) (vs. Vem) Valor p nominal	0,51 (0,39; 0,67) <0,001		
HR <sup>a</sup> (IC 95%) (vs. Vem) Valor p nominal		0,68 (0,52; 0,88) 0,0038	
HR <sup>a</sup> (IC 95%) (vs. Enco 300) Valor p nominal	0,77 (0,59; 1,00) 0,0498		

IC = Intervalo de confiança; CR = Resposta Completa; DCR = Taxa de Controlo da Doença (CR+PR+SD+Não-CR/Não-PD; Não-CR/Não-PD aplica-se apenas a doentes sem lesão alvo que não atingiram a CR ou têm PD); HR = *hazard ratio*; NE = Não estimável; PFS = sobrevivência livre de progressão; PR= Resposta parcial; SD = doença estável. Vem = vemurafenib.

<sup>a</sup> *Hazard ratio* com base no modelo de risco proporcional de Cox estratificado

<sup>b</sup> Valor p *log-rank* (bilateral)

**Figura 1** Estudo CMEK162B2301, Parte 1: Curva de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão por revisão central independente (data de *cut-off*: 19 de maio de 2016)



Doentes em risco		Tempo (meses)														
		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28
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	

Uma análise interina da OS do Estudo CMEK162B2301 Parte 1 (data de *cut-off*: 07 de novembro de 2017), demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa na OS para o Combo 450 em comparação com o vemurafenib (ver Tabela 7 e Figura 2).

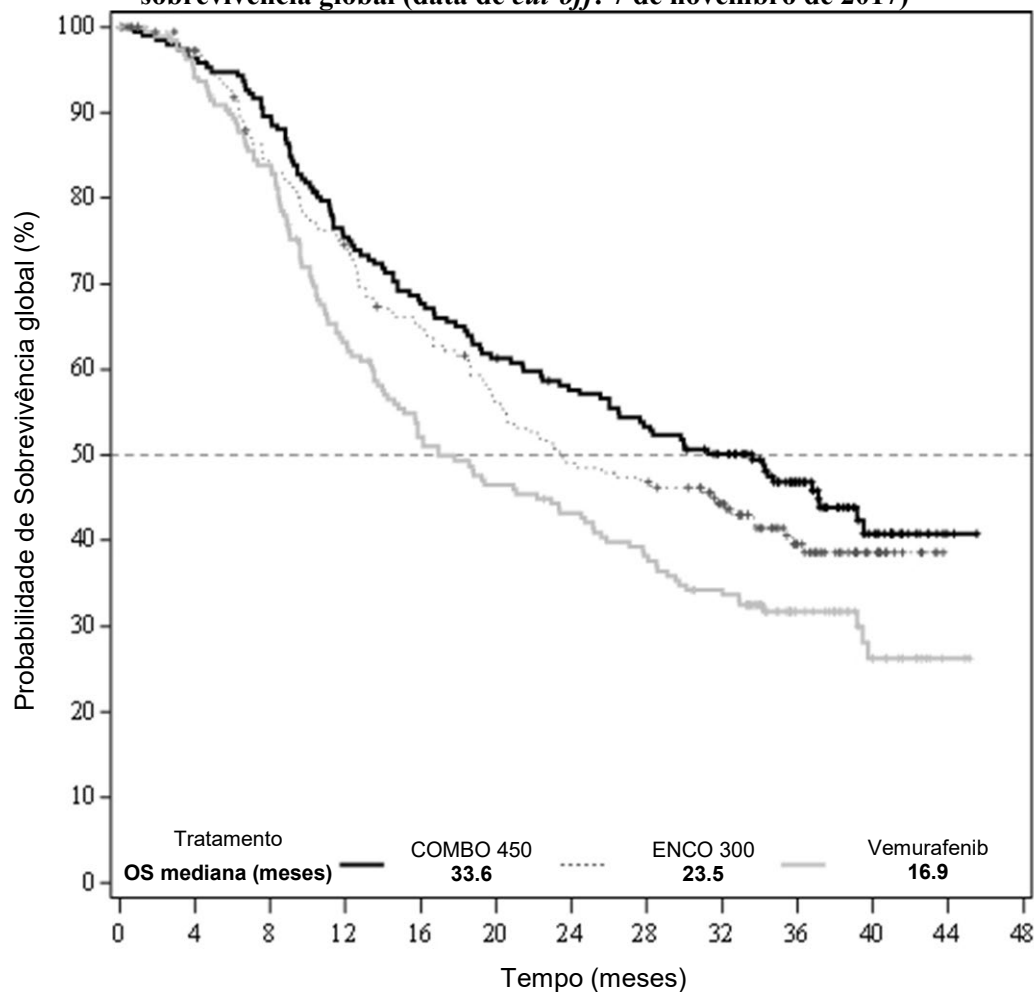
Uma proporção semelhante de doentes em cada braço de tratamento recebeu tratamento subsequente com inibidores do ponto de controlo, principalmente pembrolizumab, nivolumab e ipilimumab (34,4% no braço Combo 450, 36,1% no braço encorafenib e 39,8% no braço vemurafenib).



**Tabela 7: Estudo CMEK162B2301, Parte 1: Resultados da análise interina da sobrevivência global (data de *cut-off*: 7 de novembro de 2017)**

	<b>Encorafenib + binimetinib N = 192 (Combo 450)</b>	<b>Encorafenib N = 194 (Enco 300)</b>	<b>Vemurafenib N = 191 (Vem)</b>
<b>OS</b>			
Número de acontecimentos (%)	105 (54,7)	106 (54,6)	127 (66,5)
Mediana, meses (IC 95%)	33,6 (24,4; 39,2)	23,5 (19,6; 33,6)	16,9 (14,0; 24,5)
Sobrevivência aos 12 meses (IC 95%)	75,5% (68,8; 81,0)	74,6% (67,6; 80,3)	63,1% (55,7; 69,6)
Sobrevivência aos 24 meses (IC 95%)	57,6% (50,3; 64,3)	49,1% (41,5; 56,2)	43,2% (35,9 ; 50,2)
HR (IC 95%) (vs. Vem) valor p (teste <i>log-rank</i> estratificado)	0,61 (0,47; 0,79) < 0,0001		
HR (IC 95%) (vs. Enco 300) valor p (teste <i>log-rank</i> estratificado)	0,81 (0,61; 1,06) 0,061		

**Figura 2: Estudo CMEK162B2301, Parte 1: Curva de Kaplan-Meier da análise interina da sobrevivência global (data de cut-off: 7 de novembro de 2017)**



Doentes em risco

COMBO 450	192	185	172	144	129	117	108	100	89	57	23	2	0
ENCO 300	194	178	151	133	115	98	86	82	67	40	16	0	0
Vemurafenib	191	176	155	115	94	84	77	68	59	30	14	2	0

*Qualidade de Vida (QoL) (data de cut-off: 19 de maio de 2016)*

Foram usados o *Functional Assessment of Cancer Therapy-Melanoma* (FACT-M), o *European Organisation for Research and Treatment of Cancer's core quality of life questionnaire* (EORTC QLQ-C30) e o *EuroQoL-5 Dimension-5 Level examination* (EQ-5D-5L) para analisar os resultados reportados pelos doentes (PRO) de Qualidade de Vida relacionada com a saúde, funcionamento, sintomas do melanoma e reações adversas relacionadas com o tratamento. Verificou-se um atraso significativo na deterioração definitiva de 10% no FACT-M e no EORTC QLQ-C30 nos doentes tratados com Combo 450 em comparação com os outros tratamentos. O tempo mediano até à deterioração definitiva de 10% na pontuação no FACT-M não foi atingido no braço Combo 450 e foi de 22,1 meses (IC 95%: 15,2; NE) no braço vemurafenib com um HR para a diferença de 0,46 (IC 95%: 0,29; 0,72). Uma análise do tempo até à deterioração definitiva de 10% na pontuação EORTC QLQ-C30 mostrou resultados semelhantes.

Os doentes que receberam Combo 450 reportaram não existir alteração ou reportaram uma melhoria ligeira na alteração média em relação à pontuação inicial do índice EQ-5D-5L em todas as visitas, enquanto os doentes que receberam vemurafenib ou encorafenib reportaram reduções em todas as visitas (com diferenças estatisticamente significativas). Uma avaliação da alteração ao longo do tempo na pontuação produziu a mesma tendência para o EORTC QLQ-C30 e em todas as visitas para o FACT-M.

### Estudo CMEK162B2301, parte 2

A parte 2 do Estudo CMEK162B2301 foi desenvolvida para avaliar a contribuição do binimetinib na associação do encorafenib e binimetinib.

A PFS para encorafenib 300 mg por via oral uma vez por dia utilizado em associação com binimetinib 45 mg por via oral duas vezes por dia (Combo 300, n = 258) foi comparada com a PFS para o Enco 300 (n = 280, incluindo 194 doentes da Parte 1 e 86 doentes da Parte 2). A inclusão na Parte 2 foi iniciada após todos os doentes da Parte 1 terem sido aleatorizados.

Os dados preliminares da Parte 2, na data de *cut-off* de 9 de novembro de 2016, demonstraram a contribuição do binimetinib com uma melhoria da estimativa da PFS mediana de 12,9 meses (IC 95%: 10,1; 14,0) para o Combo 300 em comparação com 9,2 meses (IC 95%: 7,4; 11,0) para o Enco 300 (Partes 1 e 2) por revisão central independente (BIRC). Foram observados resultados semelhantes por avaliação do investigador.

A ORR confirmada por BIRC foi de 65,9% (IC 95%: 59,8; 71,7) para o Combo 300 e 50,4% (IC 95%: 44,3; 56,4) para o Enco 300 (Partes 1 e 2). A DOR mediana para respostas confirmadas por BIRC foi de 12,7 meses [IC 95%: 9,3; 15,1] para o Combo 300 e 12,9 meses [IC 95%: 8,9; 15,5] para o Enco 300. A duração mediana do tratamento foi mais longa para o Combo 300 vs. Enco 300, 52,1 semanas vs. 31,5 semanas.

### Eletrofisiologia cardíaca

Na análise de segurança dos estudos agrupados, a incidência de novo prolongamento do intervalo QTcF > 500 ms foi de 0,7% (2/268) no grupo encorafenib 450 mg mais binimetinib e de 2,5% (5/203) no grupo encorafenib em monoterapia. Foi observado prolongamento do intervalo QTcF > 60 ms em comparação com os valores pré-tratamento em 4,9% (13/268) dos doentes no grupo encorafenib mais binimetinib e em 3,4% (7/204) no grupo encorafenib em monoterapia (ver secções 4.2 e 4.4).

### Cancro colorretal metastático com mutação BRAF V600E - Estudo ARRAY-818-302

Encorafenib em associação com cetuximab foi avaliado num ensaio multicêntrico, aleatorizado, aberto e controlado com comparador ativo (ARRAY 818-302 BEACON CRC). Os doentes elegíveis tinham que ter cancro colorretal metastático com mutação BRAF V600E que tivesse progredido após 1 ou 2 regimes prévios. Os doentes incluídos foram elegíveis para receber cetuximab conforme localmente aprovado em relação ao estado RAS tumoral. Foi proibida a utilização prévia de inibidores RAF, inibidores MEK ou inibidores EGFR. A aleatorização foi estratificada pelo índice de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), utilização prévia de irinotecano e formulação de cetuximab.

Um total de 665 doentes (1:1:1) foram aleatorizados para receber encorafenib 300 mg por via oral uma vez por dia em associação com cetuximab na dose aprovada no RCM (n=220), ou encorafenib 300 mg por via oral uma vez por dia em associação com binimetinib 45 mg por via oral duas vezes por dia e cetuximab na dose aprovada no RCM (n=224) ou Controlo (irinotecano com cetuximab ou irinotecano/5-fluorouracilo/ácido folínico (FOLFIRI) com cetuximab, n= 221). O tratamento foi mantido até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

As medidas dos resultados de eficácia foram a sobrevivência global (OS) e a taxa de resposta global (ORR) avaliadas por um comité de revisão central independente em ocultação (BIRC), comparando encorafenib 300 mg em associação com cetuximab *versus* Controlo. As outras medidas de eficácia encontram-se resumidas na Tabela 8 abaixo.

A idade mediana dos doentes foi de 61 anos (intervalo 26-91), 47% eram do sexo masculino e 83% caucasianos. 51% dos doentes apresentavam um índice de desempenho ECOG na linha de base de 0 e 51% tinham recebido previamente irinotecano. 46,8% dos doentes tinham pelo menos 3 órgãos com envolvimento tumoral na linha de base.

A duração mediana da exposição foi de 3,2 meses nos doentes tratados com encorafenib 300 mg em associação com cetuximab e 1,4 meses nos doentes tratados com irinotecano/cetuximab ou FOLFIRI/cetuximab (braço Controlo). Nos doentes tratados com a associação de encorafenib 300 mg e cetuximab, a mediana da intensidade da dose relativa (RDI) foi de 98% para encorafenib e de 93,5% para cetuximab. No braço controlo, a mediana da RDI foi de 85,4% para cetuximab, 75,7% para

irinotecano e no subgrupo de doentes que receberam ácido folínico e 5-FU, a mediana da RDI foi de 75,2% e 75%, respetivamente.

Encorafenib 300 mg em associação com cetuximab demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa da OS, da ORR e da PFS em comparação com o Controlo. Os resultados de eficácia encontram-se resumidos na Tabela 8 e nas Figuras 3 e 4.

Os resultados de eficácia com base na avaliação do investigador foram consistentes com a avaliação central independente.

**Tabela 8: Estudo ARRAY-818-302: Resultados de Eficácia**

	Encorafenib com cetuximab	Irinotecano com cetuximab ou FOLFIRI com cetuximab (Controlo)
<b>Dara de cut-off: 11 de fevereiro de 2019 (Análise primária)</b>		
<b>OS</b>		
Número de doentes <sup>a</sup>	220	221
Número de acontecimentos (%)	93 (42,3)	114 (51,6)
Mediana, meses (IC 95%)	8,4 (7,5-11,0)	5,4 (4,8; 6,6)
HR (IC 95%) <sup>b,c</sup> (vs. Controlo)	0,60 (0,41-0,88)	
Valor p <sup>b,c</sup>	0,0002	
Mediana da duração do seguimento, meses (IC 95%)	7,6 (6,4; 9,20)	7,2 (6,1; 8,1)
<b>ORR (por BIRC)</b>		
Número de doentes <sup>c</sup>	113	107
ORR n (%) (IC 95%) <sup>f</sup>	23 (20,4) (13,4; 29,0)	2 (1,9) (0,2; 6,6)
Valor p <sup>b,d,g</sup>	<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 (%) (IC 95%) <sup>f</sup>	84 (74,3) (65,3; 82,1)	33 (30,8) (22,3; 40,5)
<b>PFS (por BIRC)</b>		
Número de doentes <sup>a</sup>	220	221
Número de acontecimentos (%)	133 (60,5)	128 (57,9)
PFS mediana, meses (IC 95%)	4,2 (3,7; 5,4)	1,5 (1,5; 1,7)
HR (IC 95%) <sup>b,c</sup>	0,40 (0,30; 0,55)	
Valor p <sup>b,d</sup>	< 0,0001	
<b>Análise atualizada, data de cut-off: 15 de agosto de 2019</b>		
<b>OS</b>		
Número de doentes <sup>a</sup>	220	221
Número de acontecimentos (%)	128 (58,2)	157 (71,0)
Mediana, meses (IC 95%)	9,3 (8,0; 11,3)	5,9 (5,1; 7,1)
HR (IC 95%) <sup>b</sup> (vs. Controlo)	0,61 (0,48; 0,77)	

Valor p <sup>b,d,h</sup>	< 0,0001	
Mediana da duração do seguimento, meses (IC 95%)	12,3 (11,1; 14,1)	12,9 (10,9; 14,6)
<b>ORR (por BIRC)</b>		
Número de doentes <sup>a</sup>	220	221
ORR n (%) (IC 95%) <sup>f</sup>	43 (19,5) (14,5; 25,4)	4 (1,8) (0,5; 4,6)
Valor p <sup>b,d,g,h</sup>	<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 (%) (IC 95%) <sup>f</sup>	167 (75,9) (69,7; 81,4)	69 (31,2) (25,2; 37,8)
<b>PFS (por BIRC)</b>		
Número de doentes <sup>a</sup>	220	221
Número de acontecimentos (%)	167 (75,9)	147 (66,5)
PFS mediana, meses (IC 95%)	4,3 (4,1; 5,5)	1,5 (1,5; 1,9)
HR (IC 95%) <sup>b</sup>	0,44 (0,35; 0,55)	
Valor p <sup>b,d,h</sup>	< 0,0001	

IC = Intervalo de confiança; CR = Resposta completa; HR = *Hazard ratio*; ORR = Taxa de resposta global; OS = Sobrevivência global; PR = Resposta parcial; SD = Doença estável, DCR: Taxa de controlo da doença (CR+PR+SD+Não-CR/Não-PD; Não-CR/Não-PD aplica-se apenas aos doentes com uma doença não mensurável que não atingiram CR ou têm PD)

<sup>a</sup> Fase 3, aleatorizado, Conjunto de Análise Completo

<sup>b</sup> Estratificado por Índice de Desempenho ECOG, formulação de cetuximab, e uso prévio de irinotecano no momento da aleatorização

<sup>c</sup> IC repetido derivado usando os limites de Lan DeMets O'Brien-Fleming associados à fração de informação observada na análise interina

<sup>d</sup> Unilateral

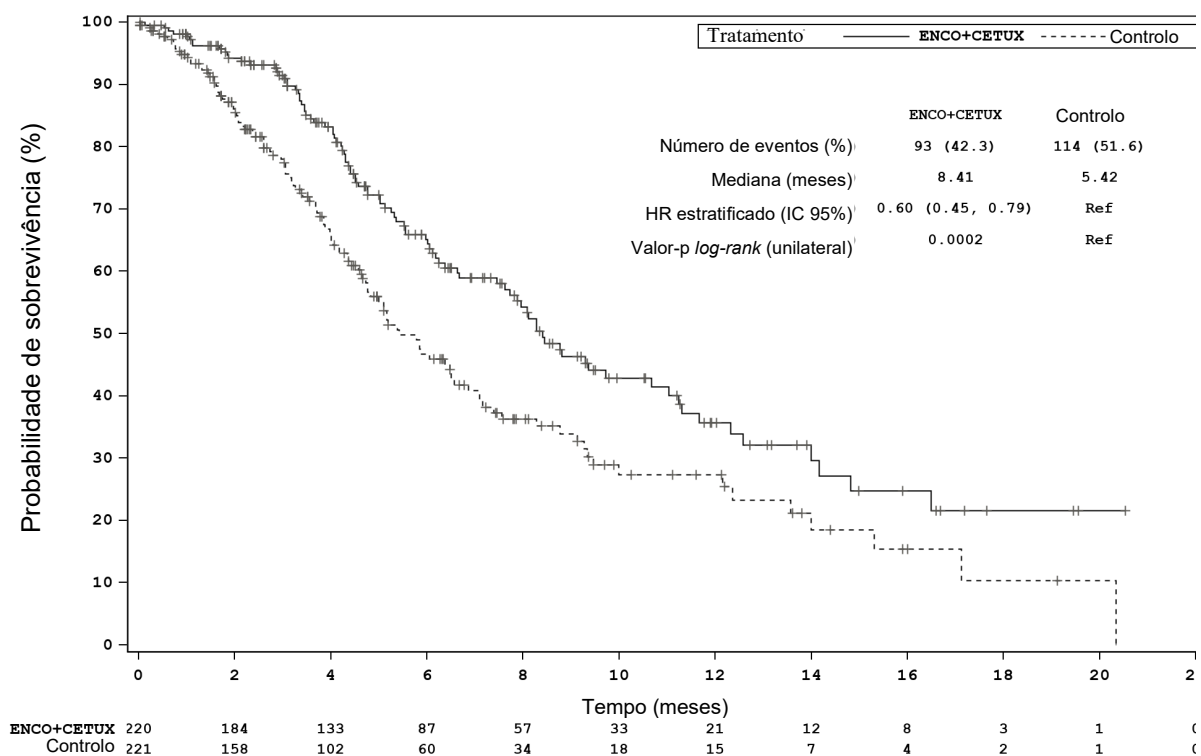
<sup>e</sup> Entre os primeiros 331 doentes aleatorizados

<sup>f</sup> Método de Clopper-Pearson

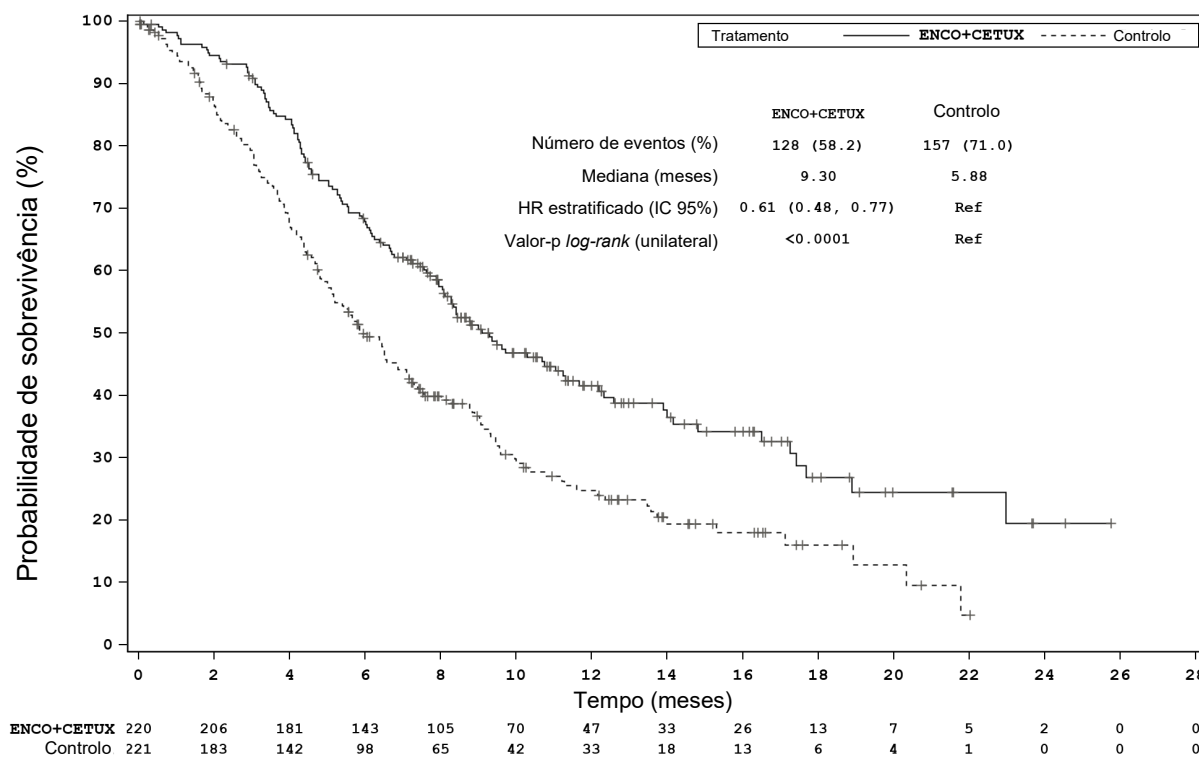
<sup>g</sup> Teste Cochran Mantel-Haenszel

<sup>h</sup> Valor p nominal

**Figura 3: Estudo ARRAY-818-302: Curva de Kaplan-Meier da Sobrevida Global (data de cut-off: 11 de fevereiro de 2019)**



**Figura 4: Estudo ARRAY-818-302: Curva de Kaplan-Meier da Sobrevida Global (data de cut-off: 15 de agosto de 2019)**



### Eletrofisiologia Cardíaca

Na análise de segurança do grupo de segurança de Fase 3 (ARRAY-818-302) na indicação colorretal, a incidência de novo prolongamento do QTcF >500 ms foi de 3,2% (7/216) e o prolongamento QTcF >60 ms em comparação com os valores pré-tratamento foi observado em 8,8% (19/216) dos doentes do braço encorafenib + cetuximab (ver secções 4.2 e 4.4).

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com encorafenib em um ou mais subgrupos da população pediátrica no melanoma (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com encorafenib em todos os sub-grupos da população pediátrica no carcinoma colorretal (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A farmacocinética do encorafenib foi estudada em indivíduos saudáveis e doentes com tumores sólidos, incluindo melanoma cutâneo irresssecável ou metastático com uma mutação BRAF-V600E ou K e em doentes adultos com cancro colorretal metastático com uma mutação BRAF V600E. A farmacocinética do encorafenib demonstrou ser aproximadamente dose linear após doses únicas e doses múltiplas. Após administração repetida de doses uma vez por dia, o estado de equilíbrio foi atingido no período de 15 dias. A taxa de acumulação de cerca de 0,5 é provavelmente devida à auto-indução do CYP3A4. A variabilidade inter-individual (CV%) da AUC varia entre 12,3% e 68,9%.

### Absorção

Após a administração oral, encorafenib é rapidamente absorvido com um  $T_{max}$  mediano de 1,5 a 2 horas. Após uma dose única oral de 100 mg [ $^{14}C$ ] de encorafenib em indivíduos saudáveis, pelo menos 86% da dose de encorafenib foi absorvida. A administração de uma dose única de 100 mg de encorafenib com uma refeição rica em gorduras e com elevado teor calórico diminuiu a  $C_{max}$  em 36%, enquanto a AUC permaneceu inalterada. Um estudo de interação medicamentosa em indivíduos saudáveis indicou que a extensão da exposição ao encorafenib não foi alterada na presença de um agente que altere o pH gástrico (rabeprazol).

### Distribuição

Encorafenib liga-se de forma moderada (86,1%) às proteínas plasmáticas humanas *in vitro*. Após uma dose única oral de 100 mg [ $^{14}C$ ] de encorafenib em indivíduos saudáveis, a relação média (DP) entre a concentração sanguínea e a concentração plasmática é de 0,58 (0,02) e o volume de distribuição aparente ( $V_z/F$ ) médio (CV%) de encorafenib é de 226 l (32,7%).

### Biotransformação

Após uma dose única oral de 100 mg [ $^{14}C$ ] de encorafenib em indivíduos saudáveis, foi observado que o metabolismo é a principal via de depuração do encorafenib (cerca de 88% da dose radioativa recuperada). A reação de biotransformação predominante de encorafenib foi a N-desalquilação. Outras vias metabólicas importantes envolveram a hidroxilação, hidrólise de carbamato, glucuronidação indireta e formação de conjugado de glicose.

### Eliminação

Após uma dose única oral de 100 mg [ $^{14}C$ ] de encorafenib em indivíduos saudáveis, a radioatividade foi eliminada equitativamente nas fezes e na urina (média de 47,2%). Na urina, foi excretada 1,8% da radioatividade sob a forma de encorafenib. A depuração aparente de encorafenib (CL/F) média (CV%) foi de 27,9 l/h (9,15%). A semivida terminal ( $T_{1/2}$ ) mediana (intervalo) de encorafenib foi de 6,32 h (3,74 a 8,09 h).

## Interações medicamentosas

### Não foram evidenciadas interações medicamentosas entre encorafenib e cetuximab.

#### *Efeito das enzimas CYP no encorafenib*

Encorafenib é metabolizado pelo CYP3A4, CYP2C19 e CYP2D6. *In vitro*, previa-se que o CYP3A4 fosse a principal enzima que contribui para a depuração oxidativa total de encorafenib nos microsomas hepáticos humanos (~83,3%), seguido do CYP2C19 e do CYP2D6 (~16,0% e 0,71%, respetivamente).

O efeito da administração concomitante de um indutor forte do CYP3A4 na exposição ao encorafenib não foi estudado num ensaio específico. A administração de dose repetida de 450 mg de encorafenib uma vez por dia e 45 mg de binimetinib duas vezes por dia em doentes com melanoma com modafinil, um indutor moderado do CYP3A4, diminuiu a AUC do encorafenib no estado estacionário em 24% e a C<sub>max</sub> em 20%, em comparação com encorafenib isoladamente.

#### *Efeito de encorafenib nos substratos do CYP*

As experiências *in vitro* indicam que o encorafenib é um inibidor reversível relativamente potente do UGT1A1, CYP2B6, CYP2C9 e CYP3A4/5 e um inibidor do CYP3A4 dependente do tempo. Encorafenib induziu o CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 e CYP3A4 nos hepatócitos primários humanos. A administração de dose repetida de 450 mg de encorafenib uma vez por dia e 45 mg de binimetinib duas vezes por dia em doentes com melanoma com uma dose única de *cocktail* de substratos da sonda CYP reduziu a AUC de 2 mg de midazolam (substrato do CYP3A4) em 82% e a C<sub>max</sub> em 74%. Diminuiu a AUC do omeprazol 20 mg (substrato do CYP2C19) em 17% e não alterou a C<sub>max</sub> e aumentou a AUC da cafeína 50 mg (substrato do CYP1A2) em 27% e a C<sub>max</sub> em 13%. Diminuiu a proporção entre as concentrações do metabolito E3174 do losartan e as concentrações de losartan (substrato do CYP2C9) na urina em 28% e não alterou a proporção entre as concentrações do metabolito do dextrometorfano (dextroorfano) e as concentrações do dextrometorfano (substrato do CYP2D6) na urina. Estes resultados indicam uma forte indução do CYP3A4, inibição ligeira do CYP1A2 e nenhum impacto na farmacocinética dos substratos do CYP2C19. A partir dos dados urinários, não é possível concluir definitivamente a potência inibitória do CYP2C9 e do CYP2D6. Não existem dados disponíveis para metabolizadores fracos do CYP2D6.

Uma dose única de 450 mg de encorafenib e 45 mg de binimetinib reduziu a AUC e a C<sub>max</sub> do bupropiona 75 mg (substrato do CYP2B6) em ≤ 25%. A administração repetida de 450 mg de encorafenib por dia e 45 mg de binimetinib duas vezes por dia reduziu a AUC e a C<sub>max</sub> do bupropiom em ≤ 26% e aumentou a AUC do metabolito ativo hidroxibupropiom em 49%, indicando uma indução ligeira.

Na administração concomitante com substratos do UGT1A1 que sofrem extração intestinal, é esperada uma interação pequena a moderada. Como o binimetinib é um substrato do UGT1A1, não sofre extração intestinal, não sendo, por isso, esperadas interações medicamentosas com encorafenib. Adicionalmente, não foram observadas clinicamente diferenças na exposição quando binimetinib é coadministrado com encorafenib.

#### *Efeito dos transportadores no encorafenib*

Constatou-se que o encorafenib é um substrato dos transportadores da glicoproteína-P (gp-P). É pouco provável que a inibição da gp-P resulte num aumento clinicamente relevante das concentrações de encorafenib, uma vez que o encorafenib apresenta uma elevada permeabilidade intrínseca. O envolvimento de diversas famílias de transportadores de captação (OCT1, OATP1B1, OATP1B3 e OATPB1) foi investigado *in vitro* usando inibidores de transportadores relevantes. Os dados sugerem que os transportadores de captação hepática não estão envolvidos na distribuição de encorafenib nos hepatócitos primários humanos.

#### *Efeito do encorafenib nos transportadores*

A administração repetida de encorafenib 450 mg uma vez por dia e binimetinib 45 mg duas vezes por dia com uma dose única de rosuvastatina (um substrato do OATP1B1, OATP1B3 e BCRP) aumentou a C<sub>max</sub> de rosuvastatina em 2,7 vezes e a AUC em 1,6 vezes, indicando uma inibição ligeira dos transportadores OATP1B1, OATP1B3 e/ou BCRP.



*In vitro*, encorafenib inibiu o transportador hepático OCT1, mas é pouco provável que seja um inibidor eficaz do ponto de vista clínico. Com base em estudos *in vitro*, o encorafenib tem potencial para inibir os transportadores renais OCT2, OAT1, OAT3 em concentrações clínicas. Adicionalmente, o encorafenib poderá inibir a gp-P no intestino nas concentrações clínicas esperadas.

### Populações Especiais

#### *Idade*

Com base numa análise farmacocinética da população, foi observado que a idade é uma covariável significativa no volume de distribuição de encorafenib, mas com elevada variabilidade. Tendo em conta a reduzida magnitude destas alterações e a elevada variabilidade, é pouco provável que estas sejam clinicamente significativas, não sendo necessários ajustes da dose nos doentes idosos.

#### *Género*

Com base numa análise farmacocinética da população, o género não foi considerado uma covariável significativa na depuração ou no volume de distribuição. Assim, não são esperadas alterações importantes na exposição ao encorafenib com base no género.

#### *Peso Corporal*

Com base numa análise farmacocinética da população, o peso corporal foi considerado uma covariável significativa na depuração e no volume de distribuição. No entanto, tendo em conta a reduzida magnitude das alterações na depuração e a elevada variabilidade no volume de distribuição previsto no modelo, é pouco provável que o peso tenha uma influência clinicamente relevante na exposição ao encorafenib.

#### *Raça*

Não existem diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética de encorafenib entre doentes asiáticos e não asiáticos. Não existem dados suficientes para avaliar as potenciais diferenças na exposição ao encorafenib noutras raças ou etnias.

#### *Compromisso hepático*

Os resultados de um estudo clínico específico indicam uma exposição total 25% mais elevada ao encorafenib nos doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh Classe A) em comparação com os indivíduos com função hepática normal. Isto traduz-se num aumento de 55% da exposição ao encorafenib na forma não ligada.

A farmacocinética de encorafenib não foi clinicamente avaliada em doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh Classe B) ou grave (Child-Pugh Classe C). Como o encorafenib é essencialmente metabolizado e eliminado pelo fígado, com base em modelos de Farmacocinética de base fisiológica (PBPK), os doentes com compromisso hepático moderado a grave poderão apresentar maiores aumentos na exposição ao encorafenib do que os doentes com compromisso hepático ligeiro. Não podem ser feitas recomendações posológicas nos doentes com compromisso hepático moderado ou grave (ver secções 4.2 e 4.4).

#### *Compromisso Renal*

Encorafenib sofre eliminação renal mínima. Não foi realizado qualquer estudo clínico formal para avaliar o efeito do compromisso renal na farmacocinética de encorafenib.

Numa análise farmacocinética da população, não foi observada qualquer tendência clara na CL/F de encorafenib nos doentes com compromisso renal ligeiro (eGFR 60 a 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou moderado (eGFR 30 a 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) em comparação com os indivíduos com função renal normal (eGFR ≥90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Foi estimada uma ligeira redução da CL/F (≤5%) nos doentes com compromisso renal ligeiro a moderado, que provavelmente não é clinicamente relevante. A farmacocinética de encorafenib não foi estudada em doentes com compromisso renal grave.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Nos estudos de toxicidade de 4 e 13 semanas realizados em ratos, foram observados os sinais clínicos, a redução do peso corporal, a redução do peso da próstata e dos epidídimos assim como observações

microscópicas nos testículos, epidídimos, estômago e pele. Foi observada reversibilidade parcial destes achados após um período de recuperação de 4 semanas. Adicionalmente, no estudo de toxicidade de 13 semanas realizado em ratos, foram observadas alterações clínicas patológicas reversíveis em doses  $\geq 100$  mg/kg/dia. Nenhum NOAEL pôde ser estabelecido para o estudo de 4 semanas. O NOAEL determinado no estudo de 13 semanas foi mais de 10 vezes a exposição terapêutica humana.

Nos estudos de toxicidade de 4 semanas e 13 semanas em macacos, foram observados episódios isolados/espórâdicos de emese e diarreia, bem como lesões oftalmológicas, ligeiramente acima das exposições terapêuticas humanas. As lesões oftalmológicas foram parcialmente reversíveis e consistiram na separação ou descolamento da retina entre a camada externa dos bastonetes e cones e epitélio pigmentado da retina na mácula central na fôvea. Esta observação foi semelhante às descritas em humanos como sendo coriorretinopatia serosa central ou retinopatia serosa central.

Encorafenib não foi genotóxico.

Não foram realizados estudos de fertilidade com encorafenib. Nos estudos toxicológicos de 13 semanas em ratos, o tratamento com encorafenib na dose de 6 mg/kg/dia (dose superior a 5 vezes a exposição humana na dose terapêutica) resultou numa redução do peso dos testículos e dos epidídimos com degeneração tubular e oligospermia. No estudo de 13 semanas, foi observada reversibilidade parcial com a dose mais alta (60 mg/kg/dia).

O estudo de desenvolvimento embrionário/fetal em ratos indicou que encorafenib induziu toxicidade fetal com menores pesos fetais e atrasos no desenvolvimento do esqueleto.

O estudo de desenvolvimento embrionário/fetal em coelhos indicou que encorafenib induziu toxicidade fetal com menores pesos fetais e alterações transitórias no desenvolvimento do esqueleto. Em alguns fetos foi observada dilatação do arco aórtico.

Encorafenib foi fototóxico num Teste para Recaptação de Vermelho Neutro 3T3 *in vitro*. No ensaio *in vivo* de sensibilização em ratinhos, encorafenib não foi sensibilizador. Em conjunto, estes dados indicam que encorafenib apresenta um risco de potencial fototóxico e um risco mínimo de sensibilização nos doentes nas doses terapêuticas.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Conteúdo da cápsula

Copovidona (E1208)  
Poloxamero 188  
Celulose microcristalina (E460i)  
Ácido succínico (E363)  
Crosprovidona (E1202)  
Sílica coloidal anidra (E551)  
Estearato de magnésio (E470b)

#### Invólucro da cápsula

Gelatina (E441)  
Dióxido de titânio (E171)  
Óxido de ferro vermelho (E172)  
Óxido de ferro amarelo (E172)  
Óxido de ferro negro (E172)

## Tinta de impressão

*Goma laca* (E904)  
Óxido de ferro negro (E172)  
Propilenoglicol (E1520)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Não conservar acima de 30°C.  
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

#### Braftovi 50 mg cápsulas

Cada embalagem contém ou 28x1 ou 112x1 cápsulas em blisters destacáveis para dose unitária de poliamida/alumínio/PVC/alumínio/PET/papel.  
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### Braftovi 75 mg cápsulas

Cada embalagem contém ou 42x1 ou 168x1 cápsulas em blisters destacáveis para dose unitária de poliamida/alumínio/PVC/alumínio/PET/papel.  
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavour  
França

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

#### Braftovi 50 mg cápsulas

EU/1/18/1314/001 28x1 cápsulas  
EU/1/18/1314/003 112x1 cápsulas

Braftovi 75 mg cápsulas

EU/1/18/1314/002 42x1 cápsulas

EU/1/18/1314/004 168x1 cápsulas

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 20 de setembro de 2018

Data da última renovação: 23 de junho de 2023

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote

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

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Braftovi 50 mg cápsulas  
encorafenib

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 50 mg de encorafenib.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

28 x 1 cápsulas  
112 x 1 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavaur  
França

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/18/1314/001 28x1 cápsulas  
EU/1/18/1314/003 112x1 cápsulas

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

braftovi 50 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com um identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Braftovi 50 mg cápsulas  
encorafenib

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Pierre Fabre Médicament

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Braftovi 75 mg cápsulas  
encorafenib

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada cápsula contém 75 mg de encorafenib.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

42 x 1 cápsulas  
168 x 1 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

**Consultar o folheto informativo antes de utilizar.**  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 30°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavaur  
França

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/18/1314/002 42x1 cápsulas  
EU/1/18/1314/004 168x1 cápsulas

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

braftovi 75 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com um identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:  
SN:  
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Braftovi 75 mg cápsulas  
encorafenib

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Pierre Fabre Médicament

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

**Braftovi 50 mg cápsulas**

**Braftovi 75 mg cápsulas**

encorafenib

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

### **O que contém este folheto:**

1. O que é Braftovi e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Braftovi
3. Como tomar Braftovi
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Braftovi
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### **1. O que é Braftovi e para que é utilizado**

Braftovi é um medicamento anticancerígeno que contém a substância ativa encorafenib. Alterações (mutações) no gene BRAF podem produzir proteínas que causam o crescimento do cancro. Braftovi tem como alvo as proteínas formadas a partir deste gene BRAF alterado.

É usado em associação com outro medicamento que contém binimetinib para tratar doentes adultos com um tipo de cancro da pele chamado melanoma quando este

- possui uma determinada alteração (mutação) num gene responsável pela produção de uma proteína chamado BRAF, e
- se espalhou para outras partes do corpo ou não pode ser removido por cirurgia

Quando Braftovi é usado em associação com binimetinib, que tem como alvo outra proteína que estimula o crescimento de células cancerígenas, a associação abranda ou interrompe o crescimento do seu cancro.

Braftovi também é usado em associação com outro medicamento, cetuximab, para tratar doentes adultos com um tipo de cancro do intestino grosso, quando este apresenta

- uma determinada alteração (mutação) num gene responsável pela produção de uma proteína chamado BRAF, e
- se espalhou para outras partes do corpo dos doentes que foram previamente tratados com outros medicamentos anticancerígenos

Quando Braftovi é usado em associação com cetuximab (que se liga ao recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), uma proteína na superfície de determinadas células cancerígenas), a associação abranda ou interrompe o crescimento do seu cancro.



## 2. O que precisa de saber antes de tomar Braftovi

Antes de começar o tratamento, o seu médico irá verificar a existência da mutação BRAF.

Como Braftovi deverá ser usado em associação com binimetinib para tratar o melanoma, leia cuidadosamente este folheto informativo e o folheto informativo de binimetinib.

Como Braftovi deverá ser usado em associação com cetuximab para tratar o cancro do intestino grosso, leia cuidadosamente este folheto informativo e o folheto informativo de cetuximab.

### **Não tome Braftovi**

- se tem alergia ao encorafenib ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Braftovi, sobre todas as suas condições médicas, particularmente se tiver alguma das seguintes condições:

- problemas de coração, incluindo alteração da atividade elétrica do seu coração (prolongamento do intervalo QT)
- problemas hemorrágicos ou se estiver a tomar medicamentos que possam causar sangramento
- problemas dos olhos
- problemas de fígado ou dos rins

Informe o seu médico se tiver tido um tipo de cancro que não o melanoma ou o cancro do intestino grosso, uma vez que Braftovi pode piorar outros tipos de cancro.

Informe imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver alguma das seguintes condições enquanto estiver a tomar este medicamento:

- **Problemas de coração:** Braftovi, quando tomado com binimetinib, pode fazer o seu coração funcionar menos bem, causar uma alteração da atividade elétrica do seu coração, chamada “prolongamento do intervalo QT”, ou agravar problemas cardíacos existentes. O seu médico irá verificar se o seu coração está a funcionar adequadamente antes e durante o seu tratamento com estes medicamentos. Fale imediatamente com o seu médico se tiver quaisquer sintomas de problemas cardíacos, tais como sentir tonturas, cansaço, sensação de desmaio, se sentir falta de ar, se sentir o seu coração a palpitar, acelerado, a bater irregularmente ou se tiver as pernas inchadas.
- **Problemas hemorrágicos:** Braftovi pode causar problemas hemorrágicos graves. Fale imediatamente com o seu médico se tiver algum sintoma de problemas hemorrágicos, tais como tosse com sangue, coágulos sanguíneos, vômito com sangue ou que se pareça com “borras de café”, fezes vermelhas ou pretas que parecem alcatrão, sangue na urina, dor no estômago (abdominal), sangramento vaginal involuntário. Informe também o seu médico se tiver dor de cabeça, tonturas ou fraqueza.
- **Problemas dos olhos:** Braftovi, quando tomado com binimetinib, pode causar problemas dos olhos graves. Fale imediatamente com o seu médico se tiver visão turva, perda de visão ou outras alterações na visão (por exemplo, pontos coloridos na sua visão), auréola (ver um contorno turvo em redor dos objetos). O seu médico irá examinar os seus olhos para verificar quaisquer problemas com a sua visão enquanto estiver a tomar Braftovi.
- **Alterações da pele:** Braftovi pode causar outros tipos de cancro da pele, tais como carcinoma cutâneo de células escamosas. Também poderão ocorrer novos melanomas enquanto estiver a tomar Braftovi. O seu médico irá observar a sua pele relativamente a quaisquer novos cancros de pele antes do tratamento, a cada 2 meses durante o tratamento e até 6 meses após parar de tomar Braftovi. Informe imediatamente o seu médico se detetar alterações da pele durante e após o tratamento, incluindo: nova verruga, ferida na pele ou um inchaço avermelhado que sangra ou não cicatriza, ou uma alteração no tamanho ou cor de um sinal. Adicionalmente, o seu

médico terá que verificar se tem carcinoma das células escamosas na sua cabeça, pescoço, boca e gânglios linfáticos e será submetido a TACs regulares. Trata-se de uma medida de precaução no caso de um carcinoma das células escamosas se desenvolver no interior do seu corpo. Também são recomendados exames genitais (para as mulheres) e exames anais antes e no final do tratamento.

- Problemas de fígado: Braftovi pode causar análises sanguíneas anormais relacionadas com o funcionamento do seu fígado (aumento dos níveis de enzimas do fígado). O seu médico irá realizar análises ao sangue para verificar o seu fígado antes e durante o tratamento.
- Problemas dos rins: Braftovi pode alterar a sua atividade renal (frequentemente análises sanguíneas anormais, mais raramente desidratação e vômitos). O seu médico irá realizar análises sanguíneas para monitorizar os seus rins antes e durante o tratamento. Beba muitos líquidos durante o tratamento. Informe imediatamente o seu médico se vomitar ou ficar desidratado.

Contacte imediatamente o seu médico se sentir os seguintes sintomas, pois esta pode ser uma situação potencialmente fatal: náuseas, falta de ar, batimentos cardíacos irregulares, câibras musculares, convulsões, turvação da urina, diminuição da produção de urina e cansaço. Podem ser causados por um grupo de complicações metabólicas que podem ocorrer durante o tratamento do cancro e que são causadas pelos produtos de degradação das células cancerígenas que morrem (Síndrome de lise tumoral (SLT)) e podem levar a alterações na função renal (ver também secção 4: Efeitos indesejáveis possíveis).

### **Crianças e adolescentes**

Braftovi não é recomendado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos. Este medicamento não foi estudado neste grupo etário.

### **Outros medicamentos e Braftovi**

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Alguns medicamentos podem afetar a forma como Braftovi funciona ou fazer com que seja mais provável que tenha efeitos indesejáveis.

Em particular, informe o seu médico se estiver a tomar algo desta lista ou quaisquer outros medicamentos:

- alguns medicamentos para tratar infeções fúngicas (tais como itraconazol, posaconazol, fluconazol)
- alguns medicamentos para tratar infeções bacterianas (tais como rifampicina, claritromicina, telitromicina, eritromicina, penicilina)
- medicamentos tipicamente utilizados para tratar epilepsia (convulsões) (tais como fenitoína, carbamazepina)
- medicamentos tipicamente utilizados para tratar cancro (tais como metotrexato, imatinib)
- medicamentos tipicamente utilizados para tratar colesterol elevado (tais como rosuvastatina, atorvastatina)
- um tratamento à base de plantas para a depressão: hipericão
- alguns medicamentos para o tratamento do VIH, tais como ritonavir, amprenavir, raltegravir, dolutegravir
- medicamentos para controlo da natalidade contendo hormonas
- medicamentos tipicamente utilizados para o tratamento da tensão arterial elevada (tais como diltiazem, bosentano, furosemida)
- um medicamento utilizado para tratar um batimento cardíaco irregular: amiodarona.

### **Braftovi com alimentos e bebidas**

Não tome sumo de toranja durante o seu tratamento com Braftovi. Isto porque poderá aumentar os efeitos indesejáveis de Braftovi.

## **Gravidez**

Braftovi não é recomendado durante a gravidez. Pode causar danos permanentes ou defeitos à nascença no feto.

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Se é uma mulher que pode engravidar, deverá usar métodos contraceptivos fiáveis enquanto estiver a tomar Braftovi, e deverá continuar a usar um método contraceptivo fiável durante pelo menos 1 mês após ter tomado a última dose. Os medicamentos para controlo da natalidade que contenham hormonas (como as pílulas, as injeções, os adesivos, os implantes e determinados dispositivos intrauterinos (DIUs) que libertam hormonas) poderão não atuar tão bem quanto esperado enquanto estiver a tomar Braftovi. Deve utilizar outro método de controlo da natalidade fiável como um método de barreira (por ex. preservativo) para que não engravide enquanto estiver a tomar este medicamento. Consulte o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Contacte imediatamente o seu médico se engravidar enquanto estiver a tomar Braftovi.

## **Amamentação**

Braftovi não é recomendado durante a amamentação. Desconhece-se se Braftovi passa para o leite humano. Se estiver a amamentar ou se planeia amamentar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

## **Fertilidade**

Braftovi pode reduzir a contagem de espermatozoides nos doentes do sexo masculino. Isto poderá afetar a capacidade de ter filhos. Consulte o seu médico se esta for uma preocupação para si.

## **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Braftovi pode afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Evite conduzir ou utilizar máquinas se tiver quaisquer problemas de visão ou quaisquer outros efeitos indesejáveis que possam afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas (ver secção 4), enquanto estiver a tomar Braftovi. Fale com seu médico se não tiver a certeza se pode conduzir.

## **3. Como tomar Braftovi**

### **Que quantidade tomar**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

#### Para tratamento do melanoma

A dose recomendada de Braftovi para tratar o melanoma é de 6 cápsulas de 75 mg uma vez por dia (correspondendo a uma dose diária de 450 mg). Também receberá tratamento com outro medicamento, binimetinib.

#### Para tratamento do cancro do intestino grosso

A dose recomendada de Braftovi para tratar o cancro do intestino grosso é de 4 cápsulas de 75 mg uma vez por dia (correspondendo a uma dose diária de 300 mg). Também receberá tratamento com outro medicamento, cetuximab.

Se tiver problemas renais ou de fígado, o seu médico poderá começar o seu tratamento com uma dose mais baixa.

Se tiver efeitos indesejáveis graves (tais como problemas de coração, da visão ou hemorrágicos), o seu médico poderá reduzir a dose ou parar o tratamento de forma temporária ou permanente.

### **Como tomar Braftovi**



Instruções para abrir o blister:

- Não empurre a cápsula através do blister.
- Separe uma célula do blister, dobrando-a e rasgando suavemente ao longo das perfurações.

- Retire com cuidado a película do blister, começando no canto marcado com uma seta.
- Retire suavemente a cápsula.

Engula as cápsulas inteiras com água. Braftovi pode ser tomado com alimentos ou entre refeições.

### **Se estiver enjoado**

Se vomitar em qualquer altura após a toma de Braftovi, não tome uma dose adicional. Tome a dose seguinte conforme programado.

### **Se tomar mais Braftovi do que deveria**

Se tomar mais cápsulas do que deveria, contacte imediatamente o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Podem ocorrer ou agravar-se efeitos indesejáveis do Braftovi, tais como náuseas, vômitos, desidratação e visão turva. Se possível, mostre-lhes este folheto informativo e a embalagem do medicamento.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Braftovi**

Se se esquecer de tomar uma dose de Braftovi, tome-a assim que se lembrar. No entanto, se a dose tiver sido esquecida há mais de 12 horas, não tome essa dose e tome a dose seguinte à hora habitual. Depois continue a tomar as suas cápsulas regularmente, como é habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

### **Se parar de tomar Braftovi**

É importante que tome Braftovi durante o tempo prescrito pelo seu médico. Não pare de tomar este medicamento sem que o seu médico lhe diga para o fazer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

### **Efeitos indesejáveis graves**

**Braftovi pode causar efeitos indesejáveis graves. Informe imediatamente o seu médico** se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves, quer seja pela primeira vez ou se se agravarem (ver também a secção 2):

Problemas de coração: Braftovi quando tomado com binimetinib pode afetar a forma como o seu coração funciona (diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda); os sinais e sintomas podem incluir:

- sensação de tonturas, cansaço ou desmaios
- falta de ar
- sensação do coração a palpitar, acelerado ou a bater de forma irregular
- pernas inchadas

Problemas dos olhos: Braftovi, quando tomado com binimetinib, pode causar problemas dos olhos graves, tais como perda de líquidos sob a retina no olho, o que resulta na separação de diferentes camadas do olho (descolamento do epitélio pigmentado da retina). Contacte imediatamente o seu médico se apresentar estes sintomas de problemas dos olhos:

- visão turva, perda de visão ou outras alterações da visão (tais como pontos coloridos na sua visão)
- auréola (ver um contorno turvo em redor dos objetos)
- dor, inchaço ou vermelhidão nos olhos

Problemas hemorrágicos: Braftovi pode causar problemas hemorrágicos graves. Informe imediatamente o seu médico se tiver alguns sinais involuntários de sangramento, incluindo:

- dores de cabeça, tonturas ou fraqueza
- tosse com sangue ou com coágulos de sangue
- vômito contendo sangue ou que parece “borras de café”
- fezes vermelhas ou negras que parecem alcatrão
- sangue na urina
- dor de estômago (abdominal)
- hemorragia vaginal involuntária

Problemas musculares: Braftovi, quando tomado com binimetinib, pode causar destruição dos músculos (rabdomiólise) que pode levar a lesão nos rins e pode ser fatal; os sinais e sintomas podem incluir:

- dores musculares, câibras, rigidez ou espasmos
- urina escura

Outros cânceros da pele: O tratamento com Braftovi pode resultar num tipo de cancro da pele como o carcinoma cutâneo de células escamosas. Normalmente, estas alterações da pele (ver também a secção 2) são restritas a uma pequena área e podem ser removidas com cirurgia e o tratamento com Braftovi pode continuar sem interrupção. Algumas pessoas a tomar Braftovi também podem notar novos melanomas. Esses melanomas são normalmente removidos por cirurgia e o tratamento com Braftovi pode ser continuado sem interrupção.

Síndrome de lise tumoral: Braftovi pode causar uma rápida degradação das células cancerígenas, o que pode ser fatal em algumas pessoas. Os sintomas podem incluir náuseas, falta de ar, batimentos cardíacos irregulares, câibras musculares, convulsões, turvação da urina, diminuição da produção de urina e cansaço.

### **Outros efeitos indesejáveis**

Para além dos efeitos indesejáveis graves acima mencionados, as pessoas a tomar Braftovi também podem ter outros efeitos indesejáveis.

### **Efeitos indesejáveis quando Braftovi e binimetinib são tomados em conjunto para o tratamento do melanoma**

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- contagem de glóbulos vermelhos reduzida (anemia)
- problema com os nervos que resulta em dor, perda de sensibilidade ou formigamento nas mãos e nos pés
- dor de cabeça
- tonturas
- hemorragia em vários locais do corpo
- tensão arterial elevada
- problemas com a sua visão (compromisso visual)
- dor de estômago
- diarreia
- ficar enjoado (vômitos)
- sentir-se enjoado (náuseas)
- prisão de ventre
- comichão
- pele seca
- perda ou enfraquecimento do cabelo (alopecia)
- erupção cutânea (da pele) de vários tipos
- espessamento das camadas externas da pele
- dor nas articulações (artralgia)
- dor muscular, fraqueza ou espasmos
- dor nas costas

- dor nas extremidades
- febre
- inchaço das mãos ou dos pés (edema periférico), inchaço localizado
- fadiga
- resultados anormais nas análises ao sangue para a função do fígado
- resultados anormais nas análises ao sangue relacionados com a creatina quinase no sangue (uma enzima encontrada no sangue que pode indicar inflamação ou lesão nos músculos)

**Frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- alguns tipos de tumores da pele, tais como papiloma cutâneo e carcinoma das células basais
- reação alérgica que pode incluir inchaço da face e dificuldade em respirar
- alterações do paladar
- inflamação do olho (uveíte)
- coágulos de sangue
- inflamação do cólon (colite)
- vermelhidão, pele gretada
- inflamação da camada gorda por baixo da pele; os sintomas incluem nódulos na pele sensíveis
- erupção cutânea com uma zona lisa descolorada ou com altos tipo acne (dermatite acneiforme)
- vermelhidão, pele escamosa ou bolhas nas mãos e nos pés (chamado eritrodisestesia palmoplantar ou síndrome mão-pé)
- insuficiência renal
- resultados anormais nas análises ao rim (elevações da creatinina)
- resultados anormais nas análises ao sangue para a função do fígado (fosfatase alcalina no sangue)
- resultados anormais nas análises ao sangue para a função do pâncreas (amilase, lipase)
- aumento da sensibilidade da pele à luz solar

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- fraqueza e paralisia dos músculos da face
- inflamação do pâncreas (pancreatite) causando dor abdominal grave

**Efeitos indesejáveis quando Braftovi foi usado isoladamente em ensaios clínicos realizados em doentes com melanoma**

Se continuar a tomar Braftovi isoladamente enquanto o outro medicamento (binimetinib) for temporariamente interrompido, com base na decisão do seu médico, podem ocorrer alguns dos efeitos indesejáveis mencionados nas listas acima, embora a frequência possa variar (aumentar ou diminuir).

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- fadiga
- sentir-se enjoado (náuseas)
- ficar enjoado (vômitos)
- prisão de ventre
- erupção cutânea (da pele) de vários tipos
- vermelhidão, pele escamosa ou bolhas nas mãos e nos pés (chamado eritrodisestesia palmoplantar ou síndrome mão-pé)
- espessamento das camadas externas da pele (hiperqueratose)
- pele seca
- comichão
- perda ou enfraquecimento anormal do cabelo (alopecia)
- vermelhidão, pele gretada
- escurecimento da pele
- perda de apetite
- dificuldade em dormir (insónia)
- dor de cabeça

- problema com os nervos que pode causar dor, perda de sensibilidade ou formiguelo nas mãos e nos pés
- alterações do paladar
- dor nas articulações (artralgia)
- dor muscular, espasmos ou fraqueza
- dor nas extremidades
- dor nas costas
- febre
- alguns tipos de tumor da pele benigno, tais como nevos melanocíticos e papiloma cutâneo
- resultados anormais nas análises sanguíneas relacionadas com o fígado

**Frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- reação alérgica que pode incluir inchaço da face e dificuldade em respirar
- fraqueza e paralisia dos músculos da face
- batimento cardíaco acelerado
- erupção cutânea com uma zona lisa descolorada ou com altos tipo acne (dermatite acneiforme)
- pele escamosa ou a pelar
- inflamação das articulações (artrite)
- insuficiência renal
- resultados anormais nas análises ao rim (elevações da creatinina)
- aumento da sensibilidade da pele à luz solar
- resultados anormais nas análises ao sangue para a função do pâncreas (lipase)

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- tipo de cancro da pele como carcinoma das células basais
- inflamação do olho (uveíte)
- inflamação do pâncreas (pancreatite) causando dor abdominal grave
- resultados anormais nas análises ao sangue para a função do pâncreas (amilase)

**Efeitos indesejáveis quando Braftovi é tomado em conjunto com cetuximab para o tratamento do cancro do intestino grosso**

Para além dos efeitos indesejáveis graves acima mencionados, as pessoas a tomar Braftovi em conjunto com cetuximab também podem ter os seguintes efeitos indesejáveis.

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- novos sinais na pele chamados “nevos melanocíticos”
- perda de apetite
- dificuldade em dormir (insónia)
- problema com os nervos que resulta em dor, perda de sensibilidade ou formiguelo nas mãos e nos pés
- dor de cabeça
- hemorragia em vários locais do corpo
- diarreia
- dor de estômago
- sentir-se enjoado (náuseas)
- ficar enjoado (vómitos)
- prisão de ventre
- erupção cutânea com uma zona lisa descolorada ou com altos tipo acne (dermatite acneiforme)
- erupção cutânea (da pele) de vários tipos
- pele seca
- comichão
- dor nas articulações (artralgia) e dor nos músculos e/ou nos ossos (dor musculoesquelética)
- dor muscular, fraqueza ou espasmos
- dor nas extremidades
- dor nas costas
- fadiga
- febre

**Frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- alguns tipos de tumores da pele, tais como papiloma cutâneo
- reação alérgica que pode incluir inchaço da face e dificuldade em respirar
- tonturas
- alterações do paladar
- batimento cardíaco acelerado
- escurecimento da pele
- vermelhidão, pele escamosa ou bolhas nas mãos e nos pés (chamado eritrodisestesia palmoplantar ou síndrome mão-pé)
- espessamento das camadas externas da pele (hiperqueratose)
- vermelhidão, pele gretada
- perda ou enfraquecimento do cabelo (alopecia)
- insuficiência renal
- resultados anormais nas análises ao rim (elevações da creatinina)
- resultados anormais nas análises ao sangue para a função do fígado

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- alguns tipos de cancro da pele, tais como carcinoma das células basais
- inflamação do pâncreas (pancreatite) causando dor abdominal grave
- descamação da pele
- resultados anormais nas análises ao sangue para a função do pâncreas (amilase, lipase)

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

**5. Como conservar Braftovi**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

**6. Conteúdo da embalagem e outras informações****Qual a composição de Braftovi**

- A substância ativa é o encorafenib.  
Braftovi 50 mg cápsulas: Cada cápsula contém 50 mg de encorafenib.  
Braftovi 75 mg cápsulas: Cada cápsula contém 75 mg de encorafenib.
- Os outros componentes são:
  - Conteúdo da cápsula: copovidona (E1208), poloxamero 188, celulose microcristalina (E460i), ácido succínico (E363), crospovidona (E1202), sílica anidra coloidal (E551), estearato de magnésio (E470b)



- Revestimento da cápsula: gelatina (E441), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro negro (E172)
- Tinta de impressão: *goma laca* (E904), óxido de ferro negro (E172), propilenoglicol (E1520)

### **Qual o aspeto de Braftovi e conteúdo da embalagem**

#### **Braftovi 50 mg cápsulas**

A cápsula tem uma cabeça cor de laranja opaca e corpo cor bege rosada opaco, gravado com um “A” estilizado na cabeça e “LGX 50mg” impresso no corpo.

Braftovi 50 mg está disponível em embalagens de 28x1 cápsulas ou 112x1 cápsulas em blisters destacáveis para dose unitária. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **Braftovi 75 mg cápsulas**

A cápsula tem uma cabeça cor bege rosada opaca e corpo branco opaco, gravado com um “A” estilizado na cabeça e “LGX 75mg” impresso no corpo.

Braftovi 75 mg está disponível em embalagens de 42x1 ou 168x1 cápsulas em blisters destacáveis para dose unitária. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavour

França

### **Fabricante**

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Site Progipharm, Rue du Lycée

45500 GIEN

França

### **Este folheto informativo foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

**ANEXO IV**

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DA  
AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

## **Conclusões científicas**

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para o encorafenib, as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

Tendo em conta os dados disponíveis sobre a Síndrome de lise tumoral, tanto de casos de ensaios clínicos como de notificações espontâneas, incluindo em 3 casos uma relação temporal próxima e tendo em conta um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que uma relação causal entre o encorafenib e a Síndrome de lise tumoral é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento dos medicamentos que contêm encorafenib deve ser alterada em conformidade.

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e com os fundamentos da sua recomendação.

## **Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado**

Com base nas conclusões científicas relativas a binimetinib, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) encorafenib se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.