

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Braftovi 50 mg σκληρά καψάκια  
Braftovi 75 mg σκληρά καψάκια

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Braftovi 50 mg σκληρά καψάκια  
Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 50 mg encorafenib.

Braftovi 75 mg σκληρά καψάκια  
Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 75 mg encorafenib.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο (καψάκιο)

Braftovi 50 mg σκληρά καψάκια  
Αδιαφανές πορτοκαλί κάλυμμα και αδιαφανές ροδόχροο σώμα, με εντυπωμένο ένα τυποποιημένο "A" στο κάλυμμα και την ένδειξη "LGX 50mg" στο σώμα. Το μήκος του καψακίου είναι περίπου 22 mm.

Braftovi 75 mg σκληρά καψάκια  
Αδιαφανές ροδόχροο κάλυμμα και αδιαφανές λευκό σώμα, με εντυπωμένο ένα τυποποιημένο "A" στο κάλυμμα και την ένδειξη "LGX 75mg" στο σώμα. Το μήκος του καψακίου είναι περίπου 23 mm.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το encorafenib ενδείκνυται:

- σε συνδυασμό με binimetinib για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μη εξαιρέσιμο ή μεταστατικό μελάνωμα που φέρει μετάλλαξη BRAF V600 (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).
- σε συνδυασμό με cetuximab, για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο (CRC) που φέρει μετάλλαξη BRAF V600E, οι οποίοι έχουν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με encorafenib πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται υπό την ευθύνη ιατρού έμπειρου στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

#### Δοσολογία

##### Μελάνωμα

Η συνιστώμενη δόση encorafenib είναι 450 mg (έξι καψάκια των 75 mg) εφάπαξ ημερησίως, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με binimetinib.

### Ορθοκολικός καρκίνος

Η συνιστώμενη δόση encorafenib είναι 300 mg (τέσσερα καψάκια των 75 mg) εφάπαξ ημερησίως, όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με cetuximab.

### Τροποποίηση της δόσης

#### Μελάνωμα

Η αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να απαιτήσει μείωση της δόσης, προσωρινή διακοπή ή οριστική διακοπή της θεραπείας με encorafenib (βλ. Πίνακες 1, 3 και 4).

Για πληροφορίες σχετικά με τη δοσολογία και τις συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης του binimetinib, ανατρέξτε στην παράγραφο 4.2 της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) του binimetinib.

Οι συστάσεις μείωσης της δόσης για το encorafenib παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

**Πίνακας 1: Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για το encorafenib χορηγούμενο σε συνδυασμό με binimetinib για την ένδειξη του μελανώματος**

<b>Δοσολογικό επίπεδο</b>	<b>Δόση encorafenib</b> όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με binimetinib
Δόση έναρξης	Έξι καψάκια των 75 mg (450 mg) εφάπαξ ημερησίως
1 <sup>η</sup> μείωση της δόσης	Τέσσερα καψάκια των 75 mg (300 mg) εφάπαξ ημερησίως
2 <sup>η</sup> μείωση της δόσης	Τρία καψάκια των 75 mg (225 mg) εφάπαξ ημερησίως
Επόμενη τροποποίηση	Τα δεδομένα είναι περιορισμένα για μείωση της δόσης σε 100 mg εφάπαξ ημερησίως. Το encorafenib πρέπει να διακόπτεται οριστικά εάν ο ασθενής δεν μπορεί να ανεχθεί ημερήσια δόση 100 mg (δύο καψάκια των 50 mg).

Δεν συνιστάται η χορήγηση του encorafenib στη δόση των 450 mg εφάπαξ ημερησίως ως μονοθεραπεία. Εάν διακοπεί προσωρινά η χορήγηση του binimetinib, η δόση του encorafenib πρέπει να μειωθεί σε 300 mg εφάπαξ ημερησίως κατά τη διάρκεια της προσωρινής διακοπής της δόσης του binimetinib (βλ. παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ του binimetinib) καθώς το encorafenib δεν είναι καλά ανεκτό στη δόση των 450 mg ως μονοθεραπεία. Εάν η χορήγηση του binimetinib διακοπεί οριστικά, το encorafenib πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

Εάν το encorafenib διακοπεί προσωρινά (βλ. Πίνακες 3 και 4), το binimetinib πρέπει να διακοπεί προσωρινά. Εάν το encorafenib διακοπεί οριστικά, στην περίπτωση αυτή το binimetinib πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Εάν εμφανιστούν σχετιζόμενες με τη θεραπεία τοξικότητες, τότε το encorafenib και το binimetinib, πρέπει να χορηγηθούν σε μειωμένη δόση, να διακοπούν προσωρινά ή να διακοπούν οριστικά. Τροποποιήσεις της δόσης μόνο για το binimetinib (ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες κυρίως με το binimetinib) απαιτούνται για τις ακόλουθες: αποκόλληση του μελάγχρου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς (RPED), απόφραξη αμφιβληστροειδικής φλέβας (RVO), διάμεση πνευμονοπάθεια/πνευμονίτιδα, καρδιακή δυσλειτουργία, αύξηση της κρεατινοφωσφοκινάσης (CK) και ραβδομύλωση, και φλεβική θρομβοεμβολή (VTE).

Εάν εμφανιστεί μία από αυτές τις τοξικότητες, ανατρέξτε στην παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ του binimetinib για οδηγίες τροποποίησης της δόσης του binimetinib.

### Ορθοκολικός καρκίνος

Η αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να απαιτήσει μείωση της δόσης, προσωρινή διακοπή ή οριστική διακοπή της θεραπείας με encorafenib (βλ. Πίνακες 2, 3 και 4).

Για πληροφορίες σχετικά με τη δοσολογία και τις συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης του cetuximab, ανατρέξτε στην παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ του cetuximab.

Οι συστάσεις μείωσης της δόσης για το encorafenib παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

**Πίνακας 2: Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για το encorafenib χορηγούμενο σε συνδυασμό με cetuximab για την ένδειξη του ορθοκολικού καρκίνου**

Δοσολογικό επίπεδο	Δόση encorafenib όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με cetuximab
Δόση έναρξης	Τέσσερα καψάκια των 75 mg (300 mg) εφάπαξ ημερησίως
1 <sup>η</sup> μείωση της δόσης	Τρία καψάκια των 75 mg (225 mg) εφάπαξ ημερησίως
2 <sup>η</sup> μείωση της δόσης	Δύο καψάκια των 75mg (150 mg) εφάπαξ ημερησίως

Εάν το encorafenib διακοπεί οριστικά, το cetuximab πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Εάν το cetuximab διακοπεί οριστικά, το encorafenib πρέπει να διακοπεί οριστικά.

Μελάνωμα και ορθοκολικός καρκίνος

Οι τροποποιήσεις της δόσης σε περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών παρατίθενται παρακάτω και στους Πίνακες 3 και 4.

*Για νέες πρωτοπαθείς κακοήθειες του δέρματος:* Δεν απαιτούνται τροποποιήσεις της δόσης για το encorafenib.

*Για νέες πρωτοπαθείς μη δερματικές κακοήθειες θετικές στη μετάλλαξη RAS:* πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με encorafenib οριστικά.

**Πίνακας 3: Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για το encorafenib όταν χορηγείται σε συνδυασμό με binimetinib ή σε συνδυασμό με cetuximab για επιλεγμένες ανεπιθύμητες ενέργειες**

Βαρύτητα ανεπιθύμητης ενέργειας <sup>a</sup>	Encorafenib
<i>Δερματικές αντιδράσεις</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Βαθμού 2</li> </ul>	Η δόση του encorafenib πρέπει να διατηρηθεί. Εάν το εξάνθημα επιδεινωθεί ή δεν βελτιωθεί εντός 2 εβδομάδων θεραπείας, το encorafenib πρέπει να διακοπεί προσωρινά έως ότου υποχωρήσει σε Βαθμού 0 ή 1 και κατόπιν να επαναχορηγηθεί στην ίδια δόση.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Βαθμού 3</li> </ul>	Το encorafenib πρέπει να διακοπεί προσωρινά έως ότου βελτιωθεί σε Βαθμού 0 ή 1 και να επαναχορηγηθεί στην ίδια δόση εάν πρόκειται για πρωτοεμφανιζόμενο συμβάν, ή να επαναχορηγηθεί σε μειωμένη δόση εάν πρόκειται για επανεμφανιζόμενο συμβάν Βαθμού 3.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Βαθμού 4</li> </ul>	Το encorafenib πρέπει να διακοπεί οριστικά.
<i>Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας (PPES)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Βαθμού 2</li> </ul>	Η δόση του encorafenib πρέπει να διατηρηθεί και πρέπει να ξεκινήσουν υποστηρικτικά μέτρα όπως τοπική θεραπεία. Εάν δεν υπάρξει βελτίωση παρά την υποστηρικτική αγωγή εντός 2 εβδομάδων, το encorafenib πρέπει να διακοπεί προσωρινά έως ότου βελτιωθεί σε Βαθμού 0 ή 1 και η θεραπεία πρέπει να επαναχορηγηθεί στο ίδιο δοσολογικό επίπεδο ή σε μειωμένη δόση.

<b>Βαρύτητα ανεπιθύμητης ενέργειας<sup>a</sup></b>	<b>Encorafenib</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Βαθμού 3</li> </ul>	<p>Το encorafenib πρέπει να διακοπεί προσωρινά και πρέπει να ξεκινήσουν υποστηρικτικά μέτρα όπως τοπική θεραπεία και ο ασθενής πρέπει να επαναξιολογείται σε εβδομαδιαία βάση. Το encorafenib πρέπει να επαναχορηγηθεί στο ίδιο δοσολογικό επίπεδο ή σε μειωμένο δοσολογικό επίπεδο όταν βελτιωθεί σε Βαθμού 0 ή 1.</p>
<i>Ραγοειδίτιδα περιλαμβανομένων ιρίτιδας και ιριδοκυκλίτιδας</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Βαθμού 1-3</li> </ul>	<p>Εάν η ραγοειδίτιδα Βαθμού 1 ή 2 δεν ανταποκρίνεται σε ειδική (π.χ. τοπική) οφθαλμική θεραπεία ή για Βαθμού 3 ραγοειδίτιδα, το encorafenib πρέπει διακοπεί προσωρινά και πρέπει να επαναληφθεί οφθαλμολογικός έλεγχος εντός 2 εβδομάδων.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Εάν η ραγοειδίτιδα είναι Βαθμού 1 και βελτιωθεί σε Βαθμού 0, τότε η θεραπεία πρέπει να επαναχορηγηθεί στην ίδια δόση.</li> <li>Εάν η ραγοειδίτιδα είναι Βαθμού 2 ή 3 και βελτιωθεί σε Βαθμού 0 ή 1, τότε η θεραπεία πρέπει να επαναχορηγηθεί σε μειωμένη δόση.</li> <li>Εάν δεν βελτιωθεί εντός 6 εβδομάδων, πρέπει να επαναληφθεί ο οφθαλμολογικός έλεγχος και το encorafenib πρέπει να διακοπεί οριστικά.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Βαθμού 4</li> </ul>	<p>Το encorafenib πρέπει να διακοπεί οριστικά και πρέπει να διεξαχθεί περαιτέρω παρακολούθηση με οφθαλμολογικό έλεγχο.</p>
<i>Παράταση του QTc</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>QTcF &gt; 500 ms και μεταβολή ≤ 60 ms από την τιμή προ θεραπείας</li> </ul>	<p>Το encorafenib πρέπει να διακοπεί προσωρινά (βλ. παρακολούθηση στην παράγραφο 4.4). Το encorafenib πρέπει να επαναχορηγηθεί σε μειωμένη δόση όταν η τιμή του QTcF είναι ≤ 500 ms.</p> <p>Το encorafenib πρέπει να διακοπεί οριστικά εάν εμφανισθεί περισσότερες από μία φορές.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>QTcF &gt; 500 ms και αύξηση &gt; 60 ms από τις τιμές προ θεραπείας</li> </ul>	<p>Το encorafenib πρέπει να διακοπεί οριστικά (βλ. παρακολούθηση στην παράγραφο 4.4).</p>
<i>Παθολογικές ηπατικές δοκιμασίες</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Βαθμού 2 (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) ή αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) &gt; 3x ≤ 5x του ανώτερου φυσιολογικού ορίου (ULN))</li> </ul>	<p>Η δόση του encorafenib πρέπει να διατηρηθεί. Εάν δεν βελτιωθεί εντός 4 εβδομάδων, το encorafenib πρέπει να διακοπεί προσωρινά μέχρι να βελτιωθεί σε Βαθμού 0 ή 1 ή στα αρχικά επίπεδα προ θεραπείας και εν συνεχεία να επαναχορηγηθεί στην ίδια δόση.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Πρωτοεμφανιζόμενο συμβάν Βαθμού 3 (AST ή ALT &gt; 5x ULN και χολερυθρίνη αίματος &gt; 2x ULN)</li> </ul>	<p>Το encorafenib πρέπει να διακοπεί προσωρινά για διάστημα έως 4 εβδομάδων.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Εάν βελτιωθεί σε Βαθμού 0 ή 1 ή στα αρχικά επίπεδα, πρέπει να επαναχορηγηθεί σε μειωμένη δόση.</li> <li>Εάν δεν βελτιωθεί, το encorafenib πρέπει να διακοπεί οριστικά</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Πρωτοεμφανιζόμενο συμβάν Βαθμού 4 (AST ή ALT &gt; 20 ULN)</li> </ul>	<p>Το encorafenib πρέπει να διακοπεί προσωρινά για διάστημα έως 4 εβδομάδων</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Εάν βελτιωθεί σε Βαθμού 0 ή 1 ή στα αρχικά επίπεδα, πρέπει να επαναχορηγηθεί σε μειωμένο δοσολογικό επίπεδο.</li> </ul>

Βαρύτητα ανεπιθύμητης ενέργειας <sup>α</sup>	Encorafenib
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Εάν δεν βελτιωθεί, το encorafenib πρέπει να διακοπεί οριστικά.</li> </ul> <p>Ή, το encorafenib πρέπει να διακοπεί οριστικά.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Επανεμφανιζόμενο συμβάν Βαθμού 3 (AST ή ALT &gt; 5x ULN και χολερυθρίνη αίματος &gt; 2x ULN)</li> </ul>	Πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο να διακοπεί οριστικά το encorafenib.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Επανεμφανιζόμενο συμβάν Βαθμού 4 (AST ή ALT &gt; 20 ULN)</li> </ul>	Το encorafenib πρέπει να διακοπεί οριστικά.

<sup>α</sup> Κριτήρια Συνήθους Ορολογίας για τα Ανεπιθύμητα Συμβάντα του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου (NCI CTCAE) έκδοση 4.03

**Πίνακας 4: Συνιστώμενες τροποποιήσεις της δόσης για το encorafenib όταν χορηγείται σε συνδυασμό με binimetinib ή σε συνδυασμό με cetuximab για άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες**

Βαρύτητα ανεπιθύμητης ενέργειας	Encorafenib
<ul style="list-style-type: none"> <li>Επανεμφανιζόμενες ή μη ανεκτές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 2</li> <li>Πρωτοεμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3</li> </ul>	<p>Το encorafenib πρέπει να διακοπεί προσωρινά για διάστημα έως 4 εβδομάδων.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Εάν βελτιωθούν σε Βαθμού 0 ή 1 ή στα αρχικά επίπεδα, πρέπει να επαναχορηγηθεί σε μειωμένη δόση.</li> <li>Εάν δεν βελτιωθούν, το encorafenib πρέπει να διακοπεί οριστικά.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Οποιαδήποτε πρωτοεμφανιζόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια Βαθμού 4</li> </ul>	<p>Το encorafenib πρέπει να διακοπεί προσωρινά για διάστημα έως 4 εβδομάδων</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Εάν βελτιωθεί σε Βαθμού 0 ή 1 ή στα αρχικά επίπεδα, πρέπει να επαναχορηγηθεί σε μειωμένο δοσολογικό επίπεδο.</li> <li>Εάν δεν βελτιωθεί, το encorafenib πρέπει να διακοπεί οριστικά.</li> </ul> <p>Ή, το encorafenib πρέπει να διακοπεί οριστικά.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Επανεμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3</li> </ul>	Η οριστική διακοπή του encorafenib πρέπει να εξετάζεται ως ενδεχόμενο.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Επανεμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 4</li> </ul>	Το encorafenib πρέπει να διακοπεί οριστικά.

*Διάρκεια της θεραπείας*

Η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί έως ότου ο ασθενής δεν αποκομίζει πλέον όφελος ή έως την ανάπτυξη μη αποδεκτής τοξικότητας.

*Παραλειπόμενες δόσεις*

Εάν παραλειφθεί μία δόση του encorafenib, ο ασθενής πρέπει να λάβει τη δόση που παραλείφθηκε μόνον εάν μεσολαβούν περισσότερες από 12 ώρες έως την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

*Έμετος*

Σε περίπτωση εμέτου μετά τη χορήγηση του encorafenib, ο ασθενής δεν πρέπει να λάβει επιπλέον δόση και πρέπει να λάβει την επόμενη προγραμματισμένη δόση.

*Ειδικοί πληθυσμοί*

*Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 5.2).

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Οι ασθενείς με ήπια έως βαριά ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να έχουν αυξημένη έκθεση στο encorafenib (βλ. παράγραφο 5.2).

Η χορήγηση encorafenib πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή σε δόση των 300 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Στάδιο A).

Καμία δοσολογική σύσταση δεν μπορεί να γίνει για ασθενείς με μέτρια (Child-Pugh Στάδιο B) ή βαριά (Child-Pugh Στάδιο C) ηπατική δυσλειτουργία.

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία με βάση φαρμακοκινητική (ΦΚ) ανάλυση πληθυσμού. Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα με το encorafenib σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία. Ως εκ τούτου, δεν μπορεί να προσδιορισθεί ενδεχόμενη ανάγκη για προσαρμογή της δόσης. Το encorafenib πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του encorafenib δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί σε παιδιά και εφήβους. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

Το Braftoni προορίζεται για χρήση από του στόματος. Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό. Μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς φαγητό. Η ταυτόχρονη χορήγηση του encorafenib με χυμό γκρέιπφρουτ πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5)

## **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

## **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Το encorafenib προορίζεται για χορήγηση σε συνδυασμό με το binimetinib (για ασθενείς με μη εξαιρέσιμο ή μεταστατικό μελάνωμα που φέρει μετάλλαξη BRAF V600), ή σε συνδυασμό με cetuximab (για ασθενείς με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο που φέρει μετάλλαξη BRAF V600E). Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τις προειδοποιήσεις και τις προφυλάξεις που σχετίζονται με τη θεραπεία με binimetinib ή cetuximab, ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4 της ΠΧΠ του binimetinib ή της ΠΧΠ του cetuximab.

### Έλεγχος μεταλλάξεων του γονιδίου BRAF

Πριν από τη λήψη του encorafenib οι ασθενείς πρέπει να φέρουν μη εξαιρέσιμο ή μεταστατικό μελάνωμα που φέρει μετάλλαξη BRAF V600 ή μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο που φέρει μετάλλαξη BRAF V600E επιβεβαιωμένη με επικυρωμένη εξέταση. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του encorafenib έχουν τεκμηριωθεί μόνο σε ασθενείς με όγκους μελανώματος που εκφράζουν τις μεταλλάξεις BRAF V600E και V600K ή ορθοκολικούς όγκους που εκφράζουν την μετάλλαξη BRAF V600E. Το encorafenib δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με κακόηθες μελάνωμα που φέρει φυσικού τύπου BRAF ή με ορθοκολικό καρκίνο που φέρει φυσικού τύπου BRAF.

### Encorafenib σε συνδυασμό με binimetinib σε ασθενείς με εξέλιξη της νόσου υπό θεραπεία με αναστολέα του BRAF

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για τη χρήση του συνδυασμού encorafenib με binimetinib σε ασθενείς που έχουν παρουσιάσει εξέλιξη της νόσου υπό προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα του BRAF, χορηγούμενου για μη εξαιρέσιμο ή μεταστατικό μελάνωμα με μετάλλαξη BRAF V600. Τα

δεδομένα αυτά δείχνουν ότι η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού θα ήταν μειωμένη σε αυτούς τους ασθενείς.

### Encorafenib σε συνδυασμό με binimetinib σε ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα αποτελεσματικότητας για τον συνδυασμό encorafenib και binimetinib από ασθενείς με μελάνωμα θετικό στη μετάλλαξη BRAF V600 που έχει εγκεφαλικές μεταστάσεις (βλ. παράγραφο 5.1).

### Δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (LVD)

Δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, οριζόμενη ως συμπτωματικές ή ασυμπτωματικές μειώσεις του κλάσματος εξώθησης, έχει αναφερθεί κατά τη χρήση του encorafenib σε συνδυασμό με binimetinib. Συνιστάται αξιολόγηση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF) με υπερηχοκαρδιογράφημα ή ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία (MUGA) πριν από την έναρξη της θεραπείας με encorafenib και binimetinib, ένα μήνα μετά την έναρξη, και κατόπιν σε διαστήματα περίπου 3 μηνών ή συχνότερα, όταν ενδείκνυται κλινικά, κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας παρουσιασθεί LVD, ανατρέξτε στην παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ του binimetinib. Η ασφάλεια του encorafenib σε συνδυασμό με binimetinib δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με αρχική τιμή LVEF είτε κάτω του 50% ή κάτω από το οριζόμενο θεσμικά κατώτατο όριο του φυσιολογικού εύρους. Ως εκ τούτου, σε αυτούς τους ασθενείς το binimetinib πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή και για οποιαδήποτε συμπτωματική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, μείωση LVEF Βαθμού 3-4 ή απόλυτη μείωση του LVEF από την αρχική τιμή  $\geq 10\%$ , το binimetinib και το encorafenib πρέπει να διακόπτονται οριστικά και το LVEF πρέπει να αξιολογείται ανά 2 εβδομάδες έως την ανάκαμψη.

### Αιμορραγία

Αιμορραγικά επεισόδια, περιλαμβανομένων επεισοδίων μείζονος αιμορραγίας, μπορεί να παρουσιασθούν κατά τη χορήγηση του encorafenib (βλ. παράγραφο 4.8). Ο αιμορραγικός κίνδυνος μπορεί να αυξηθεί με την ταυτόχρονη χρήση αντιπηκτικής και αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Η εκδήλωση αιμορραγικών επεισοδίων Βαθμού  $\geq 3$  πρέπει να αντιμετωπίζεται με προσωρινή διακοπή της δόσης ή οριστική διακοπή της θεραπείας (βλ. Πίνακα 4 στην παράγραφο 4.2) και όπως ενδείκνυται κλινικά.

### Οφθαλμικές τοξικότητες

Κατά τη χορήγηση του encorafenib μπορεί να εμφανισθούν οφθαλμικές τοξικότητες περιλαμβανομένων ραγοειδίτιδας, ιρίτιδας και ιριδοκυκλίτιδας. RPED έχει επίσης αναφερθεί σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με encorafenib σε συνδυασμό με binimetinib (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται σε κάθε επίσκεψη για συμπτώματα νεοεμφανιζόμενης ή επιδεινούμενης οπτικής διαταραχής. Εάν εντοπισθούν συμπτώματα νεοεμφανιζόμενων ή επιδεινούμενων οπτικών διαταραχών περιλαμβανομένων μειωμένης κεντρικής όρασης, θαμπής όρασης ή απώλειας της όρασης, συνιστάται άμεση οφθαλμολογική εξέταση.

Εάν, κατά τη διάρκεια της θεραπείας, εμφανιστεί ραγοειδίτιδα περιλαμβανομένων ιριδοκυκλίτιδας και ιρίτιδας, ανατρέξτε στην παράγραφο 4.2.

Εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας ο ασθενής παρουσιάσει RPED ή RVO, ανατρέξτε στην παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ του binimetinib για οδηγίες.

### Παράταση του διαστήματος QT

Παράταση του QT έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αναστολείς του BRAF. Δεν έχει διεξαχθεί διεξοδική μελέτη QT προκειμένου να αξιολογηθεί το δυναμικό παράτασης του διαστήματος QT από το encorafenib.

Συνολικά, τα αποτελέσματα δείχνουν ότι μονοθεραπεία με το encorafenib δύναται να προκαλέσει



ήπιες αυξήσεις στην καρδιακή συχνότητα. Σε συγκεντρωτικές μελέτες συνδυασμού encorafenib και binimetinib στις συνιστώμενες δόσεις και σε μια μελέτη μονοθεραπείας με encorafenib, τα αποτελέσματα δείχνουν ότι το encorafenib έχει το δυναμικό να επιφέρει μικρές αυξήσεις του διαστήματος QTc (βλ. παράγραφο 5.1).

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να αποκλειστεί μια κλινικά σημαντική παράταση του QT εξαρτώμενη από την έκθεση στο φάρμακο.

Λόγω του δυναμικού κινδύνου παράτασης του διαστήματος QT, συνιστάται διόρθωση των μη φυσιολογικών τιμών των ηλεκτρολυτών ορού, περιλαμβανομένων μαγνησίου και καλίου και έλεγχος των παραγόντων κινδύνου για παράταση του διαστήματος QT (π.χ. συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, βραδυαρρυθμίες) πριν από την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Συνιστάται αξιολόγηση ενός ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) πριν από την έναρξη του encorafenib, έναν μήνα μετά την έναρξη, και στη συνέχεια σε διαστήματα περίπου 3 μηνών ή συχνότερα όταν ενδείκνυται κλινικά, κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η παράταση του QTc μπορεί να αντιμετωπισθεί με μείωση της δόσης, προσωρινή ή οριστική διακοπή με διόρθωση των ηλεκτρολυτικών διαταραχών και έλεγχο των παραγόντων κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.2).

### Νέες πρωτοπαθείς κακοήθειες

Νέες πρωτοπαθείς κακοήθειες, δερματικές και μη δερματικές, έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με αναστολείς του BRAF και μπορούν να εμφανισθούν κατά τη χορήγηση του encorafenib (βλ. παράγραφο 4.8).

#### *Δερματικές κακοήθειες*

Δερματικές κακοήθειες όπως καρκίνωμα δέρματος από πλακώδες επιθήλιο (cuSCC) περιλαμβανομένου του κερατοακανθώματος έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αναστολείς του BRAF περιλαμβανομένου του encorafenib.

Έχει παρατηρηθεί νέο πρωτοπαθές μελάνωμα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς του BRAF περιλαμβανομένου του encorafenib (βλ. παράγραφο 4.8).

Δερματολογικές αξιολογήσεις πρέπει να διεξάγονται πριν από την έναρξη της θεραπείας με encorafenib, κάθε 2 μήνες κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Οι ύποπτες δερματικές βλάβες πρέπει να αντιμετωπίζονται με εκτομή και παθολογοανατομική αξιολόγηση της δερματικής βλάβης. Στους ασθενείς πρέπει να δίδεται η οδηγία να ενημερώνουν αμέσως τους γιατρούς τους εάν αναπτυχθούν νέες δερματικές βλάβες. Η θεραπεία με encorafenib πρέπει να συνεχιστεί χωρίς τροποποίηση της δόσης.

#### *Μη δερματικές κακοήθειες*

Με βάση τον μηχανισμό δράσης του, το encorafenib μπορεί να προάγει την εμφάνιση κακοηθειών που σχετίζονται με ενεργοποίηση του RAS μέσω μετάλλαξης ή άλλων μηχανισμών. Οι ασθενείς που λαμβάνουν encorafenib πρέπει να υποβληθούν σε εξέταση κεφαλής και τραχήλου, αξονική τομογραφία (CT) θώρακος/κοιλίας, εξέταση πρωκτού και πυέλου (για τις γυναίκες) και γενική εξέταση αίματος πριν από την έναρξη, κατά τη διάρκεια και κατά τη λήξη της θεραπείας, όπως ενδείκνυται κλινικά. Πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο οριστικής διακοπής του encorafenib σε ασθενείς που αναπτύσσουν θετικές στη μετάλλαξη RAS μη δερματικές κακοήθειες. Τα οφέλη και οι κίνδυνοι πρέπει να εξετασθούν προσεκτικά προτού χορηγηθεί το encorafenib σε ασθενείς με προγενέστερο ή συνυπάρχοντα καρκίνο σχετιζόμενο με μετάλλαξη στο γονίδιο RAS.

### Σύνδρομο λύσης όγκου (TLS)

Η εμφάνιση TLS, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα, έχει συσχετιστεί με τη χρήση του encorafenib σε συνδυασμό με το binimetinib (βλ. παράγραφο 4.8). Οι παράγοντες κινδύνου για TLS περιλαμβάνουν υψηλή επιβάρυνση όγκου, προϋπάρχουσα χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, oligουρία, αφυδάτωση, υπόταση και όξινα ούρα. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να αντιμετωπίζονται άμεσα όπως ενδείκνυται κλινικά και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προφυλακτικής ενυδάτωσης.

## Παθολογικές ηπατικές δοκιμασίες

Παθολογικές ηπατικές δοκιμασίες περιλαμβανομένων των αυξήσεων AST και ALT έχουν παρατηρηθεί με το encorafenib (βλ παράγραφο 4.8). Οι τιμές των ηπατικών δοκιμασιών πρέπει να παρακολουθούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας με encorafenib και τουλάχιστον σε μηνιαία βάση κατά τους 6 πρώτους μήνες της θεραπείας, ενώ στη συνέχεια όταν ενδείκνυται κλινικά. Οι παθολογικές ηπατικές δοκιμασίες πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσωρινή διακοπή της δόσης, μείωση της δόσης, ή οριστική διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

## Ηπατική δυσλειτουργία

Καθώς το encorafenib μεταβολίζεται και αποβάλλεται κυρίως μέσω του ήπατος, οι ασθενείς με ήπια έως βαριά ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να έχουν αυξημένη έκθεση στο encorafenib πάνω από το εύρος της διατομικής μεταβλητότητας της έκθεσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Ελλείψει κλινικών δεδομένων, το encorafenib δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ή βαριά ηπατική δυσλειτουργία.

Η χορήγηση του encorafenib πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή σε δόση 300 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Συνιστάται στενότερη παρακολούθηση τοξικοτήτων σχετιζόμενων με το encorafenib σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία, περιλαμβανομένων κλινικών εξετάσεων και των δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας με εκτίμηση των ΗΚΓ, όπως κρίνεται σκόπιμο από κλινικής πλευράς κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

## Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Το encorafenib πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία. Αύξηση της κρεατινίνης έχει αναφερθεί συχνά με το encorafenib χορηγούμενο ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με binimetinib ή cetuximab. Οι παρατηρούμενες περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας, περιλαμβανομένης της οξείας νεφρικής βλάβης και της νεφρικής δυσλειτουργίας συνδυάζονταν γενικά με έμετο και αφυδάτωση. Άλλοι συντελεστικοί παράγοντες συμπεριελάμβαναν τον διαβήτη και την υπέρταση. Η κρεατινίνη αίματος πρέπει να παρακολουθείται όπως ενδείκνυται κλινικά και η αύξηση κρεατινίνης να αντιμετωπίζεται με τροποποίηση ή διακοπή της δόσης (βλ. Πίνακα 4 στην παράγραφο 4.2). Οι ασθενείς πρέπει να διασφαλίζουν την επαρκή πρόσληψη υγρών κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

## Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο encorafenib.

Πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP3A κατά τη διάρκεια της θεραπείας με encorafenib. Εάν η ταυτόχρονη χρήση με ισχυρό αναστολέα του CYP3A είναι απαραίτητη, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για λόγους ασφάλειας (βλ. παράγραφο 4.5).

Συνιστάται προσοχή κατά τη συγχορήγηση μέτριας ισχύος αναστολέα του CYP3A με encorafenib.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο encorafenib

Το encorafenib μεταβολίζεται κυρίως μέσω του CYP3A4.

#### *Αναστολείς του CYP3A4*

Η συγχορήγηση μέτριας ισχύος (διλτιαζέμη) και ισχυρών (ποσακοναζόλη) αναστολέων του CYP3A4 με εφάπαξ δόσεις του encorafenib σε υγιείς εθελοντές οδήγησε σε αύξηση κατά 2 και 3 φορές της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (AUC) και αύξηση της μέγιστης συγκέντρωσης του encorafenib ( $C_{max}$ ) κατά 44,6% και 68,3% αντίστοιχα.

Προβλέψεις βασισμένες σε μοντέλο δείχνουν ότι η επίδραση της ποσακοναζόλης μετά τη χορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων θα μπορούσε να είναι παρεμφερής για την AUC (αύξηση κατά 3 φορές) και ελαφρώς υψηλότερη για τη  $C_{max}$  (αύξηση κατά 2,7 φορές). Προβλέψεις για την κετοκοναζόλη βασισμένες σε μοντέλο υποδεικνύουν αύξηση κατά περίπου 5 φορές για την AUC του encorafenib και 3 έως 4 φορές για τη  $C_{max}$  του encorafenib μετά από χορήγηση 450 και 300 mg encorafenib ημερησίως αντίστοιχα.

Συνεπώς, η ταυτόχρονη χορήγηση του encorafenib με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 πρέπει να αποφεύγεται (λόγω αυξημένης έκθεσης του encorafenib και πιθανής αύξησης της τοξικότητας, βλ. παράγραφο 5.2). Παραδείγματα ισχυρών αναστολέων του CYP3A4 περιλαμβάνουν, εκτός άλλων, τη ριτοναβίρη, την ιτρακοναζόλη, την κλαριθρομυκίνη, την τελιθρομυκίνη, την ποζακοναζόλη και τον χυμό γκρέιπφρουτ. Εάν η ταυτόχρονη χρήση ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A είναι αναπόφευκτη, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά από πλευράς ασφάλειας. Οι μέτριας ισχύος αναστολείς του CYP3A4 πρέπει να συγχορηγούνται με προσοχή. Παραδείγματα μέτριας ισχύος αναστολέων του CYP3A4 περιλαμβάνουν, εκτός άλλων, την αμιωδαρόνη, την ερυθρομυκίνη, τη φλουκοναζόλη, τη διλτιαζέμη, την αμπρεναβίρη και την ιματινίμη. Όταν το encorafenib συγχορηγείται με μέτριο αναστολέα του CYP3A, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά από πλευράς ασφάλειας.

#### *Επαγωγείς του CYP3A4*

Η συγχορήγηση του encorafenib με ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4 δεν έχει αξιολογηθεί σε κλινική μελέτη· ωστόσο, είναι πιθανή μια μείωση της έκθεσης του encorafenib και μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη αποτελεσματικότητα του encorafenib. Παραδείγματα ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, την καρβαμαζεπίνη, τη ριφαμπικίνη, τη φαινυτοΐνη και το βότανο Saint John's. Πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικοί παράγοντες με δυνητικά καθόλου έως μέτρια επαγωγή του CYP3A.

#### Επιδράσεις του encorafenib σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

##### *Υποστρώματα του CYP*

Το encorafenib είναι ισχυρός επαγωγέας του CYP3A4. Η ταυτόχρονη χρήση με παράγοντες που είναι υποστρώματα του CYP3A4 (π.χ. ορμονικά αντισυλληπτικά) μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια της αποτελεσματικότητας αυτών των παραγόντων. Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί η συγχορήγηση υποστρωμάτων CYP3A4 στενού θεραπευτικού δείκτη, προσαρμόστε τη δόση αυτών των υποστρωμάτων σύμφωνα με την εγκεκριμένη ΠΧΠ τους.

Το encorafenib είναι αναστολέας του UGT1A1. Οι συγχορηγούμενοι παράγοντες που είναι υποστρώματα του UGT1A1 (π.χ. ραλτεγκραβίρη, ατορβαστατίνη, ντολουτεγκραβίρη) μπορεί να έχουν αυξημένη έκθεση και ως εκ τούτου πρέπει να χορηγούνται με προσοχή.

##### *Επίδραση του encorafenib στο binimetinib*

Παρότι το encorafenib είναι σχετικά ισχυρός αναστρέψιμος αναστολέας του UGT1A1, δεν παρατηρήθηκαν κλινικά διαφορές στην έκθεση στο binimetinib όταν το binimetinib συγχορηγήθηκε με το encorafenib.

##### *Υποστρώματα μεταφορέων*

In vivo, το encorafenib είναι αναστολέας των OATP1B1, OATP1B3 και/ή BCRP. Η συγχορήγηση encorafenib με υποστρώματα OATP1B1, OATP1B3 ή BCRP (όπως ροσουβαστατίνη, ατορβαστατίνη, μεθοτρεξάτη) μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις (βλ. παράγραφο 5.2).

In vitro, το encorafenib αναστέλλει δυνητικά διάφορους άλλους μεταφορείς. Οι παράγοντες που είναι υποστρώματα των μεταφορέων OAT1, OAT3, OCT2 στους νεφρούς (όπως φουροσεμίδη, πενικιλίνη) ή παράγοντες που είναι υποστρώματα των μεταφορέων OCT1 στο ήπαρ (όπως βοσεντάνη) ή υποστρώματα της P-gp (π.χ. ποσακοναζόλη) μπορεί επίσης να έχουν αυξημένη έκθεση.

Ως εκ τούτου, αυτοί οι παράγοντες, υποστρώματα μεταφορέων, πρέπει να συγχορηγούνται με προσοχή.

## 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

### Γυναίκες αναπαραγωγικής ικανότητας / Αντισύλληψη στις γυναίκες

Οι γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με encorafenib και για διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα μετά την τελευταία δόση. Το encorafenib μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών (βλ. παράγραφο 4.5). Ως εκ τούτου, οι γυναίκες ασθενείς που χρησιμοποιούν ορμονική αντισύλληψη συνιστάται να χρησιμοποιούν μια επιπρόσθετη ή εναλλακτική μέθοδο όπως μια μέθοδο φραγμού (π.χ. προφυλακτικό) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με encorafenib και για διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα μετά την τελευταία δόση.

### Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τη χρήση του encorafenib σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Το encorafenib δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ικανότητας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη. Εάν το encorafenib χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή εάν η ασθενής καταστεί έγκυος ενόσω λαμβάνει encorafenib, η ασθενής πρέπει να ενημερώνεται σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το encorafenib ή οι μεταβολίτες του απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα νεογνίδια/βρέφη που θηλάζουν δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία με encorafenib, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη μητέρα.

### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα στον άνθρωπο σχετικά με τις επιδράσεις του encorafenib στη γονιμότητα. Με βάση ευρήματα σε ζώα, η χρήση του encorafenib μπορεί να επηρεάσει τη γονιμότητα σε άνδρες αναπαραγωγικής ικανότητας (βλ. παράγραφο 5.3). Δεδομένου ότι η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος παραμένει άγνωστη, οι άνδρες ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα διαταραχής της σπερματογένεσης.

## 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το encorafenib έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Διαταραχές της όρασης έχουν αναφερθεί σε ορισμένους ασθενείς που έλαβαν encorafenib κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών. Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευούνται να μην οδηγούν και να μην χειρίζονται μηχανήματα εάν παρουσιάζουν διαταραχές της όρασης ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητά τους για την οδήγηση και τον χειρισμό μηχανημάτων (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Η ασφάλεια του encorafenib (450 mg από του στόματος άπαξ ημερησίως) σε συνδυασμό με binimetinib (45 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως) αξιολογήθηκε σε 274 ασθενείς με μη εξαιρεσιμότητα ή μεταστατικό μελάνωμα θετικό στη μετάλλαξη BRAF V600 (εφεξής αναφερόμενοι ως συγκεντρωτικός πληθυσμός Combo 450), με βάση δύο μελέτες Φάσης II (CMEK162X2110 και CLGX818X2109) και μία μελέτη Φάσης III (CMEK162B2301, Περίοδος 1).

Στη συνιστώμενη δόση (n = 274) σε ασθενείς με μη εξαιρεσιμότητα ή μεταστατικό μελάνωμα, οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ( $\geq 25\%$ ) που εμφανίστηκαν σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με encorafenib χορηγούμενο με binimetinib ήταν κόπωση, ναυτία, διάρροια, έμετος,

αποκόλληση αμφιβληστροειδούς, κοιλιακό άλγος, αρθραλγία, αυξημένα επίπεδα CK στο αίμα και μυαλγία.

Η ασφάλεια του encorafenib (300 mg από του στόματος άπαξ ημερησίως) σε συνδυασμό με το binimetinib (45 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως) αξιολογήθηκε σε 257 ασθενείς με μη εξαιρεσιμότητα ή μεταστατικό μελάνωμα θετικό στη μετάλλαξη BRAF V600 (εφεξής αναφερόμενοι ως συγκεντρωτικός πληθυσμός Combo 300), με βάση τη μελέτη Φάσης III (CMEK162B2301, Περίοδος 2). Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (>25%) που εμφανίστηκαν σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν encorafenib 300 mg χορηγούμενο με το binimetinib ήταν κόπωση, ναυτία και διάρροια.

Το προφίλ ασφαλείας της μονοθεραπείας με encorafenib (300 mg από του στόματος άπαξ ημερησίως) βασίζεται σε δεδομένα από 217 ασθενείς με μη εξαιρεσιμότητα ή μεταστατικό μελάνωμα με μετάλλαξη BRAF V600 (εφεξής αναφερόμενοι ως συγκεντρωτικός πληθυσμός encorafenib 300 mg). Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) (≥25%) που αναφέρθηκαν με το encorafenib 300 ήταν υπερκεράτωση, αλωπεκία, PPES, κόπωση, εξάνθημα, αρθραλγία, ξηροδερμία, ναυτία, μυαλγία, κεφαλαλγία, έμετος και κνησμός.

Η ασφάλεια του encorafenib (300 mg από του στόματος άπαξ ημερησίως) σε συνδυασμό με το cetuximab (δοσολογία σύμφωνα με την ΠΧΠ του) αξιολογήθηκε σε 216 ασθενείς με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο που έφερε μετάλλαξη BRAF V600E, με βάση τη μελέτη Φάσης III ARRAY-818-302. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (>25%) που εμφανίστηκαν σε αυτό τον πληθυσμό ήταν: κόπωση, ναυτία, διάρροια, δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή, κοιλιακό άλγος, αρθραλγία/μυοσκελετικός πόνος, όρεξη μειωμένη, εξάνθημα και έμετος.

Το ποσοστό διακοπής, λόγω οποιασδήποτε ανεπιθύμητης αντίδρασης, σε όλες τις μελέτες ήταν 1,9% σε ασθενείς που έλαβαν encorafenib 300 mg σε συνδυασμό με cetuximab.

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία οργανικού συστήματος του σώματος κατά MedDRA και την ακόλουθη συνθήκη συχνότητας: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε κατηγοριοποίηση της συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

**Πίνακας 5: Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Συχνότητα	Μονοθεραπεία encorafenib 300 mg (n = 217)	Encorafenib 450 mg σε συνδυασμό με binimetinib (n = 274)	Encorafenib 300 mg σε συνδυασμό με cetuximab (n = 216)
<b>Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα</b>			
Πολύ συχνές	Θήλωμα του δέρματος* Μελανοκυτταρικός σπίλος		Μελανοκυτταρικός σπίλος
Συχνές	cuSCC <sup>α</sup> Νέο Πρωτοπαθές Μελάνωμα*	cuSCC <sup>α</sup> Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα* Θήλωμα του δέρματος*	cuSCC <sup>α</sup> Θήλωμα του δέρματος* Νέο Πρωτοπαθές Μελάνωμα*
Όχι συχνές	Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα		Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>			
Πολύ συχνές		Αναιμία	
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>			
Συχνές	Υπερευαισθησία <sup>β</sup>	Υπερευαισθησία <sup>β</sup>	Υπερευαισθησία <sup>β</sup>

<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>			
Πολύ συχνές	Μειωμένη όρεξη		Μειωμένη όρεξη
Μη γνωστή		Σύνδρομο λύσης όγκου	
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>			
Πολύ συχνές	Αϋπνία		Αϋπνία
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>			
Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία* Περιφερική νευροπάθεια* Δυσγευσία*	Περιφερική νευροπάθεια* Ζάλη* Κεφαλαλγία*	Περιφερική νευροπάθεια* Κεφαλαλγία*
Συχνές	Πάρεση προσώπου <sup>γ</sup>	Δυσγευσία*	Ζάλη* Δυσγευσία
Όχι συχνές		Πάρεση προσώπου <sup>γ</sup>	
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>			
Πολύ συχνές		Προβλήματα όρασης* RPED*	
Συχνές		Ραγοειδίτιδα*	
Όχι συχνές	Ραγοειδίτιδα*		
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>			
Συχνές	Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία <sup>δ</sup>	LVD <sup>η</sup>	Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία <sup>δ</sup>
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>			
Πολύ συχνές		Αιμορραγία <sup>θ</sup> Υπέρταση*	Αιμορραγία <sup>θ</sup>
Συχνές		VTE <sup>ι</sup>	
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>			
Πολύ συχνές	Ναυτία Έμετος* Δυσκοιλιότητα	Ναυτία Έμετος* Δυσκοιλιότητα Κοιλιακό άλγος* Διάρροια*	Ναυτία Έμετος Δυσκοιλιότητα Κοιλιακό άλγος* Διάρροια*
Συχνές		Κολίτιδα <sup>κ</sup>	
Όχι συχνές	Παγκρεατίτιδα*	Παγκρεατίτιδα*	Παγκρεατίτιδα*
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>			
Πολύ συχνές	PPES Υπερκεράτωση* Εξάνθημα* Ξηροδερμία* Κνησμός* Αλωπεκία* Ερύθημα <sup>ε</sup> Υπέρχρωση του δέρματος*	Υπερκεράτωση* Εξάνθημα* Ξηροδερμία* Κνησμός* Αλωπεκία*	Δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή* Εξάνθημα* Ξηροδερμία* Κνησμός*
Συχνές	Δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή* Αποφολίδωση του δέρματος <sup>στ</sup> Φωτοευαισθησία*	Δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή* PPES Ερύθημα* Υποδερματίτιδα* Φωτοευαισθησία*	Υπέρχρωση του δέρματος PPES Υπερκεράτωση* Αλωπεκία Ερύθημα <sup>ε</sup>
Όχι συχνές			Αποφολίδωση του δέρματος <sup>στ</sup>

<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>			
Πολύ συχνές	Αρθραλγία* Μυαλγία <sup>ς</sup> Πόνος των άκρων Οσφυαλγία	Αρθραλγία* Μυϊκές διαταραχές/Μυαλγία <sup>λ</sup> Πόνος των άκρων Οσφυαλγία	Αρθραλγία/Μυοσκελετικός πόνος* Μυοπάθεια/Μυϊκές διαταραχές* Πόνος των άκρων Οσφυαλγία
Συχνές	Αρθρίτιδα*		
Όχι συχνές		Ραβδομύλωση	
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>			
Συχνές	Νεφρική ανεπάρκεια*	Νεφρική ανεπάρκεια*	Νεφρική ανεπάρκεια*
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>			
Πολύ συχνές	Κόπωση* Πυρεξία*	Κόπωση* Πυρεξία* Περιφερικό οίδημα <sup>μ</sup>	Κόπωση* Πυρεξία*
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>			
Πολύ συχνές	γ-γλουταμυλτρανσφεράση (GGT) αυξημένη*	Κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση (GGT) αυξημένη* Τρανσαμινάσες αυξημένες	
Συχνές	Τρανσαμινάσες αυξημένες* Κρεατινίνη αίματος αυξημένη* Λιπάση αυξημένη	Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη Κρεατινίνη αίματος αυξημένη* Αμυλάση αυξημένη Λιπάση αυξημένη	Κρεατινίνη αίματος αυξημένη* Τρανσαμινάσες αυξημένες*
Όχι συχνές	Αμυλάση αυξημένη		Αμυλάση αυξημένη Λιπάση αυξημένη

\* σύνθετοι όροι που συμπεριέλαβαν περισσότερους από έναν προτιμώμενους όρους

<sup>α</sup> περιλαμβάνει, αλλά δεν περιορίζεται σε, κερατοακάνθωμα και καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο

<sup>β</sup> περιλαμβάνει, αλλά δεν περιορίζεται σε, αγγειοοίδημα, υπερευαισθησία στο φάρμακο, υπερευαισθησία, αγγειίτιδα υπερευαισθησίας, κνίδωση και αναφυλακτική αντίδραση

<sup>γ</sup> περιλαμβάνει διαταραχή προσωπικού νεύρου, παράλυση προσώπου, πάρεση προσώπου

<sup>δ</sup> περιλαμβάνει, αλλά δεν περιορίζεται σε, έκτακτες συστολές και φλεβοκομβική ταχυκαρδία

<sup>ε</sup> περιλαμβάνει ερύθημα, γενικευμένο ερύθημα, πελματιαίο ερύθημα

<sup>στ</sup> περιλαμβάνει αποφολιδωτική δερματίτιδα, αποφολίδωση του δέρματος, αποφολιδωτικό εξάνθημα

<sup>ς</sup> περιλαμβάνει μυαλγία, μυϊκή κόπωση, κάκωση μυός, μυϊκό σπασμό, μυϊκή αδυναμία

<sup>η</sup> περιλαμβάνει δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, κλάσμα εξώθησης μειωμένο, καρδιακή ανεπάρκεια και κλάσμα εξώθησης μη φυσιολογικό

<sup>θ</sup> περιλαμβάνει αιμορραγία σε διάφορες θέσεις περιλαμβανομένης της εγκεφαλικής αιμορραγίας

<sup>ι</sup> περιλαμβάνει, αλλά δεν περιορίζεται σε, πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, εμβολή, θρομβοφλεβίτιδα, επιπολής θρομβοφλεβίτιδα και θρόμβωση

<sup>κ</sup> περιλαμβάνει κολίτιδα, ελκώδη κολίτιδα, εντεροκολίτιδα και πρωκτίτιδα

<sup>λ</sup> περιλαμβάνει μυαλγία, μυϊκή αδυναμία, μυϊκό σπασμό, κάκωση μυός, μυοπάθεια, μυοσίτιδα

<sup>μ</sup> περιλαμβάνει, αλλά δεν περιορίζεται σε, κατακράτηση υγρών, περιφερικό οίδημα και εντοπισμένο οίδημα

Όταν το encorafenib χορηγήθηκε σε δόση 300 mg άπαξ ημερησίως σε συνδυασμό με binimetinib 45 mg δύο φορές ημερησίως (Combo 300) στη μελέτη CMEK162B2301-Περίοδος 2, η κατηγορία συχνότητας ήταν χαμηλότερη σε σύγκριση με τον συγκεντρωτικό πληθυσμό Combo 450 για τις

ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες: αναιμία, περιφερική νευροπάθεια, αιμορραγία, υπέρταση, κνησμός (συχνή) και κολίτιδα, αυξημένη αμυλάση και αυξημένη λιπάση (όχι συχνή).

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

#### Δερματικές κακοήθειες

*Καρκίνωμα δέρματος από πλακώδες επιθήλιο*

*Μελάνωμα*

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό Combo 450, cuSCC περιλαμβανομένων κερατοακανθωμάτων παρατηρήθηκε σε 3,3% (9/274) των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση του πρώτου συμβάντος cuSCC (όλων των βαθμών) ήταν 6,5 μήνες (εύρος 1,0 έως 22,8 μήνες).

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό encorafenib 300, cuSCC αναφέρθηκε σε 7,4% (16/217) των ασθενών. Για τους ασθενείς στη Φάσης III μελέτη (CMEK162B2301) που ανέπτυξαν cuSCC, ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση του πρώτου συμβάντος cuSCC (όλων των βαθμών) ήταν 2,3 μήνες (εύρος 0,3 έως 12,0 μήνες).

*Ορθοκολικός καρκίνος*

Σε ασθενείς υπό θεραπεία με encorafenib 300 mg σε συνδυασμό με cetuximab, cuSCC περιλαμβανομένων κερατοακανθωμάτων παρατηρήθηκε σε 1,4% (3/216) των ασθενών. Ο χρόνος έως την εμφάνιση του πρώτου συμβάντος cuSCC (όλων των βαθμών) ήταν 0,5, 0,6 και 3,6 μήνες για αυτούς τους 3 ασθενείς.

*Νέο πρωτοπαθές μελάνωμα*

*Μελάνωμα*

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό encorafenib 300, συμβάντα νέου πρωτοπαθούς μελανώματος εμφανίστηκαν σε 4,1% των ασθενών (9 /217) και αναφέρθηκαν ως Βαθμού 1 σε 1,4% (3/217) των ασθενών, Βαθμού 2 σε 2,1% (1/217) των ασθενών, Βαθμού 3 σε 0,5% (1/217) των ασθενών και Βαθμού 4 σε 0,5% των ασθενών.

*Ορθοκολικός καρκίνος*

Σε ασθενείς υπό θεραπεία με encorafenib 300 mg σε συνδυασμό με cetuximab, συμβάντα νέου πρωτοπαθούς μελανώματος εμφανίστηκαν σε 1,9% των ασθενών (4/216) και αναφέρθηκαν ως Βαθμού 2 σε 0,9% (2/216) των ασθενών και Βαθμού 3 σε 0,9% (2/216) των ασθενών.

#### Οφθαλμικά συμβάντα

*Μελάνωμα*

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό Combo 450, ραγοειδίτιδα αναφέρθηκε σε 4,4% (12/274) των ασθενών, και ήταν Βαθμού 1 σε 0,4% (1/274), Βαθμού 2 σε 3,6% (10/274) και Βαθμού 3 σε 0,4% (1/274). Προβλήματα όρασης, περιλαμβανομένων θαμπής όρασης και μειωμένης οπτικής οξύτητας, εμφανίστηκε σε 21,5% (59/274) των ασθενών. Η ραγοειδίτιδα και τα προβλήματα όρασης ήταν γενικά αναστρέψιμα.

RPED εμφανίστηκε σε 29,6% (81/274) των ασθενών, οι περισσότεροι είχαν συμβάντα Βαθμού 1-2 και 1,8% (5/274) είχαν συμβάντα Βαθμού 3.

Στη Μελέτη CMEK162B2301-Περίοδος 2, στο σκέλος Combo 300, RPED παρατηρήθηκε σε 12,5% (32/257) των ασθενών με Βαθμού 4 συμβάν σε 0,4% (1/257).

#### Δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας

LVD αναφέρθηκε κατά τη χρήση του encorafenib σε συνδυασμό με binimetinib σε ασθενείς με μελάνωμα (βλ. παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ του binimetinib).

#### Αιμορραγία

*Μελάνωμα*

Αιμορραγικά επεισόδια παρατηρήθηκαν σε 17,9% (49/274) των ασθενών στον συγκεντρωτικό πληθυσμό Combo 450. Η πλειονότητα των συμβάντων ήταν Βαθμού 1 ή 2 (14,6%) και το 3,3% ήταν



συμβάντα Βαθμού 3-4. Σε μικρό αριθμό ασθενών απαιτήθηκαν προσωρινές διακοπές ή μειώσεις της δόσης (0,7% ή 2/274). Τα αιμορραγικά επεισόδια οδήγησαν σε οριστική διακοπή της θεραπείας σε 1,1% (3/274) των ασθενών. Τα συχνότερα αιμορραγικά επεισόδια ήταν αιματουρία σε 3,3% (9/274) των ασθενών, αιμορραγία του ορθού σε 2,9% (8/274) και αιματοχεσία σε 2,9% (8/274) των ασθενών. Θανατηφόρος αιμορραγία από γαστρικό έλκος, με πολυοργανική ανεπάρκεια ως ταυτόχρονη αιτία θανάτου, επήλθε σε έναν ασθενή.

Εγκεφαλική αιμορραγία αναφέρθηκε σε 1,5% (4/274) των ασθενών, με θανατηφόρο έκβαση σε 3 ασθενείς. Όλα τα συμβάντα εκδηλώθηκαν επί εδάφους νεοεμφανιζόμενων ή εξελισσόμενων εγκεφαλικών μεταστάσεων.

Στη Μελέτη CMEK162B2301-Περίοδος 2, στο σκέλος Combo 300, αιμορραγικά επεισόδια εμφανίστηκαν σε 6,6% (17/257) των ασθενών και ήταν Βαθμού 3-4 σε 1,6% (4/257) των ασθενών.

#### *Ορθοκολικός καρκίνος*

Αιμορραγικά επεισόδια παρατηρήθηκαν σε 21,3% (46/216) των ασθενών υπό θεραπεία με encorafenib 300 mg σε συνδυασμό με cetuximab· σε 1,4% (3/216) των ασθενών ήταν συμβάντα Βαθμού 3 και αναφέρθηκε μια θανατηφόρος έκβαση. Απαιτήθηκαν προσωρινές διακοπές ή μειώσεις της δόσης σε 1,9% (4/216) των ασθενών. Τα αιμορραγικά επεισόδια οδήγησαν σε οριστική διακοπή της θεραπείας σε 1 ασθενή (0,5%).

Τα συχνότερα αιμορραγικά επεισόδια ήταν επίσταξη σε 6,9% (15/216) των ασθενών, αιματοχεσία σε 2,8% (6/216) των ασθενών, αιμορραγία του ορθού σε 2,8% (6/216) των ασθενών και αιματουρία σε 2,8% (6/216) των ασθενών.

#### *Υπέρταση*

Υπέρταση αναφέρθηκε όταν το encorafenib χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με binimetinib σε ασθενείς με μελάνωμα (βλ. παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ του binimetinib).

#### *Φλεβική θρομβοεμβολή*

VTE αναφέρθηκε όταν το encorafenib χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με binimetinib σε ασθενείς με μελάνωμα (βλ. παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ του binimetinib).

#### *Παγκρεατίτιδα*

##### *Μελάνωμα*

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό Combo 450 αναφέρθηκε αύξηση των παγκρεατικών ενζύμων, κυρίως ασυμπτωματική. Αναφέρθηκαν αυξήσεις των επιπέδων αμυλάσης και λιπάσης σε 3,3% (9/274) και 5,1% (14/274) των ασθενών, αντίστοιχα. Παγκρεατίτιδα αναφέρθηκε σε 0,7% (2/274) των ασθενών. Και οι δύο ασθενείς παρουσίασαν συμβάντα Βαθμού 3. Η παγκρεατίτιδα οδήγησε σε διακοπή της δόσης σε (0,4 %) 1/274 των ασθενών.

#### *Ορθοκολικός καρκίνος*

Στον πληθυσμό υπό θεραπεία με encorafenib 300 mg σε συνδυασμό με cetuximab, αναφέρθηκε περιστατικό παγκρεατίτιδας βαθμού 3 με αυξημένη λιπάση και αμυλάση σε 1 ασθενή (0,5%) και οδήγησε σε προσωρινή διακοπή της δόσης.

#### *Δερματικές αντιδράσεις*

##### *Εξάνθημα*

##### *Μελάνωμα*

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό Combo 450, εξάνθημα εμφανίστηκε σε 19,7% (54/274) των ασθενών. Τα περισσότερα συμβάντα ήταν ήπια, ενώ συμβάντα Βαθμού 3 ή 4 αναφέρθηκαν σε 0,7% (2/274) των ασθενών. Το εξάνθημα οδήγησε σε οριστική διακοπή σε 0,4% (1/274) των ασθενών και σε προσωρινή διακοπή ή τροποποίηση της δόσης σε 1,1% (3/274) των ασθενών.

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό encorafenib 300, εξάνθημα αναφέρθηκε σε 43,3% (94/217) των ασθενών. Τα περισσότερα συμβάντα ήταν ήπια, ενώ συμβάντα Βαθμού 3 ή 4 αναφέρθηκαν σε 4,6% (10/217) των ασθενών. Το εξάνθημα οδήγησε σε οριστική διακοπή σε 0,5% (1/217) των ασθενών και σε προσωρινή διακοπή ή τροποποίηση της δόσης σε 7,4% (16/217) των ασθενών.

#### *Ορθοκολικός καρκίνος*

Σε ασθενείς υπό θεραπεία με encorafenib 300 mg σε συνδυασμό με cetuximab, εμφανίστηκε εξάνθημα σε 30,6% (66/216) των ασθενών. Τα περισσότερα περιστατικά ήταν ήπια με συμβάν Βαθμού 3 να αναφέρεται σε 0,5% (1/216) των ασθενών. Το εξάνθημα οδήγησε σε προσωρινή διακοπή της δόσης σε 0,5% (1/216) των ασθενών.

#### *Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας (PPES)*

##### *Μελάνωμα*

PPES αναφέρθηκε σε 6,2% (17/274) των ασθενών του συγκεντρωτικού πληθυσμού Combo 450. Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες PPES ήταν Βαθμού 1 (3,3%) ή Βαθμού 2 (2,9%). Διακοπή της δόσης ή τροποποίηση της δόσης επήλθε σε 1,1% (3/274) των ασθενών.

Στο σκέλος Combo 300 της Περιόδου 2 τη κεντρικής μελέτης, PPES παρατηρήθηκε σε 3,9% (10/257) των ασθενών, με Βαθμού 3 συμβάν αναφερόμενο σε 0,4% (1/257) των ασθενών.

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό encorafenib 300, PPES αναφέρθηκε σε 51,6% (112/217) των ασθενών. Τα περισσότερα συμβάντα ήταν ήπια-μέτρια: Βαθμού 1 σε 12,4% (27/217) των ασθενών· Βαθμού 2 σε 26,7% (58/217) και Βαθμού 3 σε 12,4% (27/217) των ασθενών. Το PPES οδήγησε σε οριστική διακοπή σε 4,1% (9/217) των ασθενών και σε προσωρινή διακοπή ή τροποποίηση της δόσης σε 23,0% (50/217) των ασθενών.

#### *Ορθοκολικός καρκίνος*

Στον πληθυσμό υπό θεραπεία με encorafenib 300 mg σε συνδυασμό με cetuximab, αναφέρθηκε PPES σε 5,1% (11/216) των ασθενών. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες PPES ήταν Βαθμού 1 σε 3,7% (8/216). Βαθμού 2 περιστατικά αναφέρθηκαν σε 0,9% (2/216) των ασθενών και Βαθμού 3 σε 0,5% (1/216) των ασθενών. Δεν χρειάστηκε προσωρινή διακοπή της δόσης, τροποποίηση της δόσης ή οριστική διακοπή της θεραπείας.

#### *Δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή*

##### *Μελάνωμα*

Δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή αναφέρθηκε όταν το encorafenib χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με binimetinib (βλ. παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ του binimetinib).

#### *Ορθοκολικός καρκίνος*

Σε ασθενείς υπό θεραπεία με encorafenib 300 mg σε συνδυασμό με cetuximab, εμφανίστηκε δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή σε 33,3% (72/216) των ασθενών και ήταν κυρίως Βαθμού 1 (25,5% (55 /216) των ασθενών), ή 2 (6,9% (15 /216) των ασθενών). Αναφέρθηκε τροποποίηση της δόσης ή προσωρινή διακοπή σε 2,3% (5/216) των ασθενών. Δεν αναφέρθηκε οριστική διακοπή της θεραπείας. Η δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή ήταν γενικά αναστρέψιμη.

#### *Φωτοευαισθησία*

##### *Μελάνωμα*

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό Combo 450, παρατηρήθηκε φωτοευαισθησία σε 4,0% (11/274) των ασθενών. Τα περισσότερα συμβάντα ήταν Βαθμού 1-2, ενώ Βαθμού 3 αναφέρθηκε σε 0,4% (1/274) των ασθενών και κανένα συμβάν δεν προκάλεσε οριστική διακοπή. Προσωρινή διακοπή ή τροποποίηση της δόσης αναφέρθηκε σε 0,4% (1/274) των ασθενών.

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό encorafenib 300, παρατηρήθηκε φωτοευαισθησία σε 4,1% (9/217) των ασθενών. Όλα τα συμβάντα ήταν Βαθμού 1-2. Δεν υπήρξε οριστική διακοπή, τροποποίηση της δόσης ή προσωρινή διακοπή λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων.

#### *Πάρεση προσώπου*

##### *Μελάνωμα*

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό Combo 450, παρατηρήθηκε πάρεση προσώπου σε 0,7% (2/274) των ασθενών περιλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 0,4% (1/274) των ασθενών. Τα συμβάντα ήταν

αναστρέψιμα και κανένα συμβάν δεν προκάλεσε οριστική διακοπή. Προσωρινή διακοπή ή τροποποίηση της δόσης αναφέρθηκε σε 0,4% (1/274) των ασθενών.

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό encorafenib 300, παρατηρήθηκε πάρεση προσώπου σε 7,4% (16/217) των ασθενών. Τα περισσότερα συμβάντα ήταν ήπια-μέτρια: Βαθμού 1 σε 2,3% (5/217)· Βαθμού 2 σε 3,7% (8/217) και Βαθμού 3 σε 1,4% (3/217) των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος εμφάνισης του πρώτου περιστατικού πάρεσης προσώπου ήταν 0,3 μήνες (εύρος 0,1 έως 12,1 μήνες). Η πάρεση προσώπου ήταν γενικά αναστρέψιμη και οδήγησε σε οριστική διακοπή θεραπείας σε 0,9% (2/217) των ασθενών. Προσωρινή διακοπή ή τροποποίηση της δόσης αναφέρθηκε σε 3,7% (8/217) και συμπτωματική θεραπεία περιλαμβανομένων των κορτικοστεροειδών αναφέρθηκε στο 5,1% (11/217) των ασθενών.

#### Αυξημένα επίπεδα CK και ραβδομύωση

Αύξηση των επιπέδων CK και ραβδομύωση εμφανίστηκαν όταν το encorafenib χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με binimetinib σε ασθενείς με μελάνωμα (βλ. παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ του binimetinib).

#### Νεφρική δυσλειτουργία

##### Μελάνωμα

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό Combo 450, ήπια, κυρίως Βαθμού 1, ασυμπτωματική αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης στο αίμα παρατηρήθηκε σε 6,2% (17/274) των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Combo 450 mg. Η συχνότητα εμφάνισης των αυξήσεων Βαθμού 3 ή 4 ήταν 0,7% (2/274). Συμβάντα νεφρικής ανεπάρκειας περιλαμβανομένων οξείας νεφρικής βλάβης και νεφρικής δυσλειτουργίας, αναφέρθηκαν σε 3,3% (9/274) των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με encorafenib και binimetinib με συμβάντα Βαθμού 3 ή 4 σε 2,2% (6/274) των ασθενών. Η νεφρική ανεπάρκεια ήταν γενικά αναστρέψιμη με προσωρινή διακοπή της δόσης, ενυδάτωση και άλλα γενικά υποστηρικτικά μέτρα.

##### Ορθοκολικός καρκίνος

Αναφέρθηκε αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης αίματος σε 2,8% (6/216) των ασθενών υπό θεραπεία με encorafenib 300 mg σε συνδυασμό με cetuximab. Όλα τα περιστατικά ήταν ήπια εκτός από ένα περιστατικό Βαθμού 4. Τα περιστατικά νεφρικής δυσλειτουργίας ήταν Βαθμού 3 ή 4 και αναφέρθηκαν ως οξεία νεφρική βλάβη στο 1,9% (4/216) των ασθενών και νεφρική ανεπάρκεια σε 0,5% (1/216) των ασθενών.

#### Παθολογικές ηπατικές δοκιμασίες

##### Μελάνωμα

Οι συχνότερες εμφάνισης παθολογικών ηπατικών δοκιμασιών που αναφέρθηκε στον συγκεντρωτικό πληθυσμό Combo 450 παρατίθεται παρακάτω:

- Αυξημένες τρανσαμινάσες: 15,7% (43/274) συνολικά – Βαθμού 3-4: 5,5% (15/274)
- Αυξημένη GGT: 14,6% (40/274) συνολικά – Βαθμού 3-4: 8,4% (23/274)

Στο σκέλος Combo 300 της Μελέτης CMEK162B2301-Περίοδος 2, η συχνότητα εμφάνισης παθολογικών ηπατικών δοκιμασιών ήταν:

- Αυξημένες τρανσαμινάσες: 13,2% (34/257) συνολικά – Βαθμού 3-4: 5,4% (14/257)
- Αυξημένη GGT: 14,0% (36/257) συνολικά – Βαθμού 3-4: 4,7% (12/257)

##### Ορθοκολικός καρκίνος

Η συχνότητα αυξημένων τρανσαμινάσων σε ασθενείς υπό θεραπεία με encorafenib 300 mg σε συνδυασμό με cetuximab ήταν σε 8,8% (19/216) των ασθενών, Βαθμού 3 σε 1,4% (3/216) των ασθενών.

#### Γαστρεντερικές διαταραχές

##### Μελάνωμα

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό Combo 450, διάρροια παρατηρήθηκε σε 38% (104/274) των ασθενών και ήταν Βαθμού 3-4 σε 3,3% (9/274) των ασθενών. Η διάρροια οδήγησε σε οριστική διακοπή της

θεραπείας σε 0,4% των ασθενών και σε προσωρινή διακοπή ή τροποποίηση της δόσης σε 4,4% των ασθενών.

Δυσκοιλιότητα εμφανίστηκε σε 24,1% (66/274) των ασθενών και ήταν Βαθμού 1 ή 2. Κοιλιακό άλγος αναφέρθηκε σε 27,4% (75/274) των ασθενών και ήταν Βαθμού 3 σε 2,6% (7/274) των ασθενών. Ναυτία εμφανίστηκε σε 41,6% (114/274) ενώ Βαθμού 3 ή 4 παρατηρήθηκε σε 2,6% (7/274) των ασθενών. Έμετος εμφανίστηκε σε 28,1% (77/274) των ασθενών ενώ Βαθμού 3 ή 4 αναφέρθηκε σε 2,2% (6/274) των ασθενών.

Στο σκέλος Combo 300 της Μελέτης CMEK162B2301-Περίοδος 2, ναυτία παρατηρήθηκε σε 27,2% (70/257) των ασθενών και ήταν Βαθμού 3 σε 1,6% (4/257) των ασθενών. Έμετος εμφανίστηκε σε 15,2% (39/257) των ασθενών, με Βαθμού 3 αναφερόμενο σε 0,4% (1/257) των ασθενών. Διάρροια εμφανίστηκε σε 28,4% (73/257) των ασθενών, με Βαθμού 3 αναφερόμενη σε 1,6% (4/257) των ασθενών.

#### *Ορθοκολικός καρκίνος*

Σε ασθενείς υπό θεραπεία με encorafenib 300 mg σε συνδυασμό με cetuximab, παρατηρήθηκε διάρροια στο 38,4% (83/216) των ασθενών και ήταν Βαθμού 3 σε 2,8% (6/216) των ασθενών. Η διάρροια οδήγησε σε οριστική διακοπή της δόσης σε 0,5% (1/216) των ασθενών και σε προσωρινή διακοπή ή τροποποίηση της δόσης σε 3,7% (8/216) των ασθενών.

Κοιλιακό άλγος αναφέρθηκε σε 36,6% (79/216) των ασθενών και ήταν Βαθμού 3 σε 5,1% (11/216) των ασθενών. Ναυτία εμφανίστηκε σε 38,0% (82/216) ασθενείς με Βαθμού 3 να παρατηρείται σε 0,5% (1/216) των ασθενών. Έμετος εμφανίστηκε σε 27,3% (59/216) των ασθενών με Βαθμού 3 να αναφέρεται σε 1,4% (3/216) των ασθενών. Δυσκοιλιότητα εμφανίστηκε σε 18,1% (39/216) των ασθενών και ήταν Βαθμού 1 ή 2.

Οι γαστρεντερικές διαταραχές αντιμετωπίστηκαν συνήθως με καθιερωμένη θεραπεία.

#### *Αναιμία*

##### *Μελάνωμα*

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό Combo 450, αναιμία αναφέρθηκε σε 19,7% (54/274) των ασθενών 4,7% (13/274) των ασθενών εμφάνισαν συμβάντα Βαθμού 3 ή 4. Κανένας ασθενής δεν διέκοψε οριστικά τη θεραπεία λόγω αναιμίας, το 1,5% (4/274) απαίτησαν προσωρινή διακοπή ή τροποποίηση της δόσης.

Στο σκέλος Combo 300 της Μελέτης CMEK162B2301-Περίοδος 2, αναιμία παρατηρήθηκε σε 9,7% (25/257) των ασθενών, με Βαθμού 3-4 αναφερόμενη σε 2,7% (7/257) των ασθενών.

#### *Κεφαλαλγία*

##### *Μελάνωμα*

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό Combo 450, κεφαλαλγία αναφέρθηκε σε 21,5% (59/274) των ασθενών, περιλαμβανομένου Βαθμού 3 σε 1,5% (4/274) των ασθενών.

Στο σκέλος Combo 300 της Μελέτης CMEK162B2301-Περίοδος 2, κεφαλαλγία αναφέρθηκε σε 12,1% (31/257) των ασθενών και ήταν Βαθμού 3 σε 0,4% (1/257) των ασθενών.

#### *Ορθοκολικός καρκίνος*

Σε ασθενείς υπό θεραπεία με encorafenib 300 mg σε συνδυασμό με cetuximab, κεφαλαλγία αναφέρθηκε σε 20,4% (44/216) των ασθενών και ήταν Βαθμού 1 ή 2.

#### *Κόπωση*

##### *Μελάνωμα*

Στον συγκεντρωτικό πληθυσμό Combo 450, κόπωση εμφανίστηκε σε 43,8% (120/274) των ασθενών, περιλαμβανομένου Βαθμού 3 σε 2,9% (8/274) των ασθενών.

Στο σκέλος Combo 300 της Μελέτης CMEK162B2301-Περίοδος 2, κόπωση παρατηρήθηκε σε 33,5% (86/257) των ασθενών, όπου συμβάντα Βαθμού 3-4 ήταν 1,6% (4/257).

#### *Ορθοκολικός καρκίνος*

Σε ασθενείς υπό θεραπεία με encorafenib 300 mg σε συνδυασμό με cetuximab, αναφέρθηκε κόπωση σε 56,9% (123/216) των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων Βαθμού 3 σε 7,9% (17/216) των ασθενών.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### Ηλικιωμένοι

##### Μελάνωμα

Στους ασθενείς που έλαβαν Combo 450 (n = 274), 194 ασθενείς (70,8%) ήταν <65 ετών, 65 ασθενείς (23,7%) ήταν 65 -74 ετών και 15 ασθενείς (5,5%) ήταν ηλικίας > 75 ετών. Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα μεταξύ ηλικιωμένων ασθενών (≥ 65) και ασθενών νεότερης ηλικίας.

Ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών δεν παρουσίασαν συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από ασθενείς νεότερης ηλικίας.

#### *Ορθοκολικός καρκίνος*

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με encorafenib 300 mg σε συνδυασμό με cetuximab (n=216), 134 ασθενείς (62%) ήταν <65 ετών, 62 ασθενείς (28,7%) ήταν 65 -74 ετών και 20 ασθενείς (9,3%) ήταν ηλικίας ≥ 75 ετών. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών σε σύγκριση με ασθενείς ηλικίας < 65 ετών περιλάμβαναν έμετο, πόνο στα άκρα και ζάλη.

Και στους δύο πληθυσμούς, του μελανώματος και του ορθοκολικού καρκίνου, λόγω του μικρού αριθμού ασθενών στην υποομάδα ηλικίας ≥ 75 ετών που λαμβάνουν θεραπεία, οι διαφορές στη συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με ασθενείς ηλικίας < 75 ετών δεν μπόρεσαν να αξιολογηθούν.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

### Συμπτώματα

Σε δόσεις του encorafenib μεταξύ 600 και 800 mg άπαξ ημερησίως, νεφρική δυσλειτουργία (Βαθμού 3 υπερκρεατιναιμία) παρατηρήθηκε σε 3 από τους 14 ασθενείς. Η υψηλότερη χορηγηθείσα δόση αφορούσε σε λανθασμένη δοσολόγηση σε έναν ασθενή που έλαβε encorafenib στη δόση των 600 mg δύο φορές ημερησίως για 1 ημέρα (συνολική δόση 1200 mg). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από τον εν λόγω ασθενή ήταν Βαθμού 1 συμπτώματα ναυτίας, εμέτου και θαμπής όρασης· ακολούθως όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες εξαλείφθηκαν.

### Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία της υπερδοσολογίας.

Δεδομένου ότι το encorafenib συνδέεται σε μέτριο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, η αιμοκάθαρση είναι πιθανό να είναι αναποτελεσματική για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας με encorafenib. Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για το encorafenib. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η θεραπεία με encorafenib πρέπει να διακόπτεται και η νεφρική λειτουργία να παρακολουθείται καθώς και οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Πρέπει να παρέχεται συμπτωματική θεραπεία και υποστηρικτική αγωγή, ανάλογα με τις ανάγκες.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01EC03

#### Μηχανισμός δράσης

Το encorafenib είναι ένας ισχυρός και υψηλά εκλεκτικός, ανταγωνιστικός του ATP μικρομοριακός αναστολέας της κινάσης RAF. Η ημίσεια μέγιστη ανασταλτική συγκέντρωση (IC<sub>50</sub>) του encorafenib έναντι των ενζύμων BRAF V600E, BRAF και CRAF προσδιορίστηκε ότι είναι 0,35, 0,47 και 0,30 nM, αντίστοιχα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής αποσύνδεσης του encorafenib ήταν > 30 ώρες και είχε ως αποτέλεσμα παρατεταμένη αναστολή της κινάσης pERK. Το encorafenib αναστέλλει την οδό RAF/MEK/ERK στα νεοπλασματικά κύτταρα, τα οποία εκφράζουν αρκετές μεταλλαγμένες μορφές της κινάσης BRAF (V600E, D και K). Συγκεκριμένα, το encorafenib αναστέλλει *in vitro* και *in vivo* την ανάπτυξη μελανωματικών κυττάρων που φέρουν μετάλλαξη BRAF V600E, D και K και την ανάπτυξη κυττάρων ορθοκολικού καρκίνου που φέρουν μετάλλαξη BRAF V600E. Το encorafenib δεν αναστέλλει τη σηματοδότηση RAF/MEK/ERK σε κύτταρα που εκφράζουν φυσικού τύπου BRAF.

#### Συνδυασμός με binimetinib

Το encorafenib και το binimetinib (αναστολέας MEK, βλ. παράγραφο 5.1 της ΠΧΠ του binimetinib) αναστέλλουν αμφότερα την οδό MAPK, με αποτέλεσμα υψηλότερη αντινεοπλασματική δραστηριότητα.

Επιπροσθέτως, ο συνδυασμός encorafenib και binimetinib παρεμπόδισε την εμφάνιση αντίστασης σε ξενομοσχεύματα ανθρώπινου μελανώματος που έφεραν μετάλλαξη BRAF V600E *in vivo*.

#### Συνδυασμός με cetuximab

Ως ένας από τους κύριους μηχανισμούς αντίστασης του BRAF-μεταλλαγμένου CRC σε αναστολείς RAF, έχει αναγνωριστεί η επανενεργοποίηση του EGFR με παράκαμψη της μεταγωγής του σήματος μέσω BRAF. Οι συνδυασμοί ενός αναστολέα BRAF, π.χ. encorafenib και παραγόντων που στοχεύουν τον EGFR, π.χ. cetuximab έχουν δείξει ότι βελτιώνουν την αντικαρκινική αποτελεσματικότητα σε μη κλινικά μοντέλα.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

##### Μη Εξαιρέσιμο ή Μεταστατικό Μελάνωμα με Μετάλλαξη BRAF V600

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του encorafenib σε συνδυασμό με binimetinib αξιολογήθηκαν σε μια 2 περιόδων Φάσης III, τυχαιοποιημένη (1:1:1) ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη σε ασθενείς με μη εξαιρέσιμο ή μεταστατικό μελάνωμα με μετάλλαξη V600 E ή K στο γονίδιο BRAF (Μελέτη CMEK162B2301), που ανιχνεύτηκε μέσω ελέγχου του BRAF. Οι ασθενείς είχαν ιστολογικά επιβεβαιωμένο μελάνωμα του δέρματος ή μελάνωμα αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας, ωστόσο αποκλείστηκαν εκείνοι με μελάνωμα του ραγοειδούς χιτώνα ή των βλεννογόνων. Οι ασθενείς επιτράπηκε να λάβουν προηγούμενη επικουρική θεραπεία και μία προηγούμενη γραμμή ανοσοθεραπείας για μη εξαιρέσιμη τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο. Δεν επιτράπηκε θεραπεία με BRAF/MEK αναστολείς.

##### Μελέτη CMEK162B2301, περίοδος 1

Στην Περίοδο 1, οι ασθενείς της μελέτης τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη encorafenib 450 mg από του στόματος άπαξ ημερησίως και binimetinib 45 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως (Combo 450, n = 192), encorafenib 300 mg από του στόματος άπαξ ημερησίως (Enco 300, n = 194) ή βεμουραφενίμπη 960 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως (σκέλος εφεξής αναφερόμενο ως Vem, n = 191). Η θεραπεία συνεχίστηκε έως την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Η διαστρωμάτωση της τυχαιοποίησης έγινε με βάση το Στάδιο (IIIB, IIIC, IVM1a ή IVM1b, έναντι IVM1c) κατά AJCC (Αμερικανική Κοινή Επιτροπή για τον Καρκίνο) και την

κατάσταση λειτουργικής ικανότητας κατά ECOG (Συνεργατική Ομάδα Ογκολογίας Ανατολικών Πολιτειών) (0 έναντι 1) και την προηγούμενη ανοσοθεραπεία για μη εξαιρέσιμη ή μεταστατική νόσο (ναι έναντι όχι).

Το πρωτεύον μέτρο έκβασης για την αποτελεσματικότητα ήταν η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) στο σκέλος Combo 450 συγκριτικά με τη βεμουραφενίμπη σύμφωνα με την αξιολόγηση μιας τυφλοποιημένης ανεξάρτητης επιτροπής αξιολόγησης (BIRC). Η PFS όπως αξιολογήθηκε από τους ερευνητές (αξιολόγηση ερευνητή) συνιστούσε υποστηρικτική ανάλυση. Ένα επιπρόσθετο δευτερεύον τελικό σημείο συμπεριελάμβανε την PFS στο σκέλος Combo 450 συγκριτικά με το σκέλος Enco 300. Άλλες δευτερεύουσες συγκρίσεις αποτελεσματικότητας μεταξύ των σκελών Combo 450 και βεμουραφενίμπης ή Enco 300 συμπεριείλαβαν τη συνολική επιβίωση (OS), το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR), τη διάρκεια ανταπόκρισης (DoR) και το ποσοστό ελέγχου της νόσου (DCR) όπως αξιολογήθηκαν από την BIRC και τον ερευνητή.

Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 56 έτη (εύρος 20-89), 58% ήταν άνδρες, 90% ήταν Καυκάσιοι, και 72% των ασθενών είχαν αρχική βαθμολογία στην κλίμακα λειτουργικής ικανότητας κατά ECOG 0. Η πλειονότητα των ασθενών είχαν μεταστατική νόσο (95%) και νόσο Σταδίου IVM1c (64%): το 27% των ασθενών είχαν αυξημένα αρχικά επίπεδα γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) στον ορό, και το 45% των ασθενών είχαν τουλάχιστον 3 όργανα με διήθηση όγκου κατά την έναρξη και το 3,5% είχαν εγκεφαλικές μεταστάσεις. 27 ασθενείς (5%) είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αναστολείς των σημείων ελέγχου (αντι-PD1/PDL1 αντισώματα ή ιπιλιμουμάμπη) (8 ασθενείς στο σκέλος Combo 450 (4%): 7 ασθενείς στο σκέλος της βεμουραφενίμπης (4%): 12 ασθενείς στο σκέλος Enco 300 (6%)) περιλαμβανομένων 22 ασθενών επί εδάφους μεταστάσεων (6 ασθενείς στο σκέλος Combo 450: 5 ασθενείς στο σκέλος της βεμουραφενίμπης: 11 ασθενείς στο σκέλος Enco 300) και 5 ασθενείς σε καθεστώς επικουρικής θεραπείας (2 ασθενείς στο σκέλος Combo 450: 2 ασθενείς στο σκέλος της βεμουραφενίμπης: 1 ασθενής στο σκέλος Enco 300).

Η διάμεση διάρκεια της έκθεσης ήταν 11,7 μήνες για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Combo 450, 7,1 μήνες για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Enco 300 και 6,2 μήνες για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με βεμουραφενίμπη. Η διάμεση σχετική ένταση της δόσης (RDI) για το σκέλος Combo 450 ήταν 100% για το encorafenib και 99,6% για το binimetinib: η διάμεση RDI ήταν 86,2% για το σκέλος Enco 300 και 94,5% για τη βεμουραφενίμπη.

Η Περίοδος 1 της Μελέτης CMEK162B2301 κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση της PFS στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Combo 450 συγκριτικά με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με βεμουραφενίμπη. Ο Πίνακας 6 και το Σχήμα 1 συνοψίζουν τα αποτελέσματα για την PFS και άλλες εκβάσεις αποτελεσματικότητας με βάση την κεντρική αξιολόγηση των δεδομένων από μια τυφλοποιημένη ανεξάρτητη επιτροπή ακτινολόγων.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας με βάση την αξιολόγηση του ερευνητή ήταν συμβατά με την ανεξάρτητη κεντρική αξιολόγηση. Μη στρωματοποιημένες αναλύσεις υποομάδων κατέδειξαν σημειακές εκτιμήσεις υπέρ του Combo 450, περιλαμβανομένων της LDH κατά τη έναρξη, της κατάστασης λειτουργικής ικανότητας κατά ECOG και του σταδίου AJCC.

**Πίνακας 6: Μελέτη CMEK162B2301, Περίοδος 1: Αποτελέσματα επιβίωσης χωρίς εξέλιξη νόσου και επιβεβαιωμένης συνολικής ανταπόκρισης (ανεξάρτητη κεντρική αξιολόγηση)**

	Encorafenib + binimetinib n=192 (Combo 450)	Encorafenib n=194 (Enco 300)	Βεμουραφενίμπη n=191 (Vem)
<b>Ημερομηνία αποκοπής δεδομένων: 19 Μαΐου 2016</b>			
<b>PFS (κύρια ανάλυση)</b>			
Αριθμός συμβάντων (προϊούσα νόσος (PD)) (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Διάμεσος, μήνες (95 % ΔΕ)	14,9 (11,0, 18,5)	9,6 (7,5, 14,8)	7,3 (5,6, 8,2)
HR <sup>a</sup> (95 % ΔΕ) (έναντι Vem) Τιμή p (στρωματοποιημένος έλεγχος λογαριθμικής κατάταξης) <sup>b</sup>	0,54 (0,41, 0,71) <0,001		
HR <sup>a</sup> (95 % ΔΕ) (έναντι Vem) Ονομαστική τιμή p		0,68 (0,52, 0,90) 0,007	
HR <sup>a</sup> (95 % ΔΕ) (έναντι Enco 300) Τιμή p (στρωματοποιημένος έλεγχος λογαριθμικής κατάταξης) <sup>b</sup>	0,75 (0,56, 1,00) 0,051		
<b>Επιβεβαιωμένες συνολικές ανταποκρίσεις</b>			
Ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης, n (%) (95 % ΔΕ)	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 (%) (95 % ΔΕ)	177 (92,2) (87,4, 95,6)	163 (84,0) (78,1, 88,9)	156 (81,7) (75,4, 86,9)
<b>Διάρκεια Ανταπόκρισης</b>			
Διάμεσος, μήνες (95 % ΔΕ)	16,6 (12,2, 20,4)	14,9 (11,1, NE)	12,3 (6,9, 16,9)
<b>Επικαιροποιημένη ανάλυση, ημερομηνία αποκοπής δεδομένων: 07 Νοεμβρίου 2017</b>			
<b>PFS</b>			
Αριθμός συμβάντων (προϊούσα νόσος) (%)	113 (58,9)	112 (57,7)	118 (61,8)
Διάμεσος, μήνες (95% ΔΕ)	14,9 (11,0, 20,2)	9,6 (7,4, 14,8)	7,3 (5,6, 7,9)
HR <sup>a</sup> (95% ΔΕ) (έναντι Vem) Ονομαστική τιμή p	0,51 (0,39, 0,67) <0,001		
HR <sup>a</sup> (95% ΔΕ) (έναντι Vem) Ονομαστική τιμή p		0,68 (0,52, 0,88) 0,0038	
HR <sup>a</sup> (95% ΔΕ) (έναντι Enco 300) Ονομαστική τιμή p	0,77 (0,59, 1,00) 0,0498		

ΔΕ=διάστημα εμπιστοσύνης· CR=πλήρης ανταπόκριση· DCR=ποσοστό ελέγχου της νόσου (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD· οι ανταποκρίσεις Non-CR/Non-PD ισχύουν μόνο για ασθενείς χωρίς βλάβη-στόχο που δεν πέτυχαν

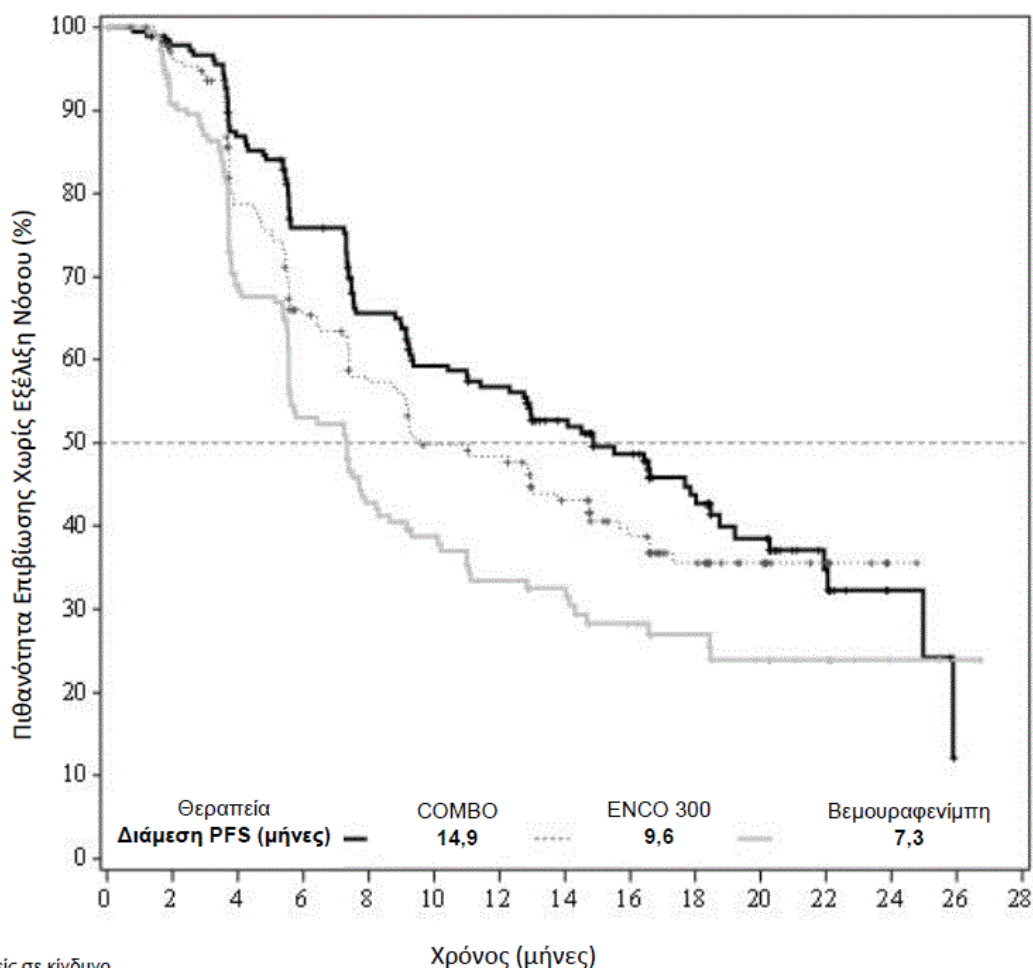


CR ή δεν εμφάνισαν PD): HR=λόγος κινδύνου· NE=δεν μπορεί να εκτιμηθεί· PFS=επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου· PR=μερική ανταπόκριση· SD=σταθερή νόσος. Vem=βεμουραφενίμη.

<sup>α</sup> Λόγος κινδύνου βασισμένος σε στρωματοποιημένο μοντέλο αναλογικών κινδύνων του Cox

<sup>β</sup> Τιμή p στρωματοποιημένου ελέγχου λογαριθμικής κατάταξης (αμφίπλευρου)

**Σχήμα 1: Μελέτη CMEK162B2301, Περίοδος 1: Διάγραμμα Kaplan-Meier της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη νόσου από ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης (ημερομηνία αποκοπής δεδομένων 19 Μαΐου 2016)**



Ασθενείς σε κίνδυνο

	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	
Βεμουραφενίμη	191	149	101	75	58	45	36	32	23	18	13	10	4	3	0

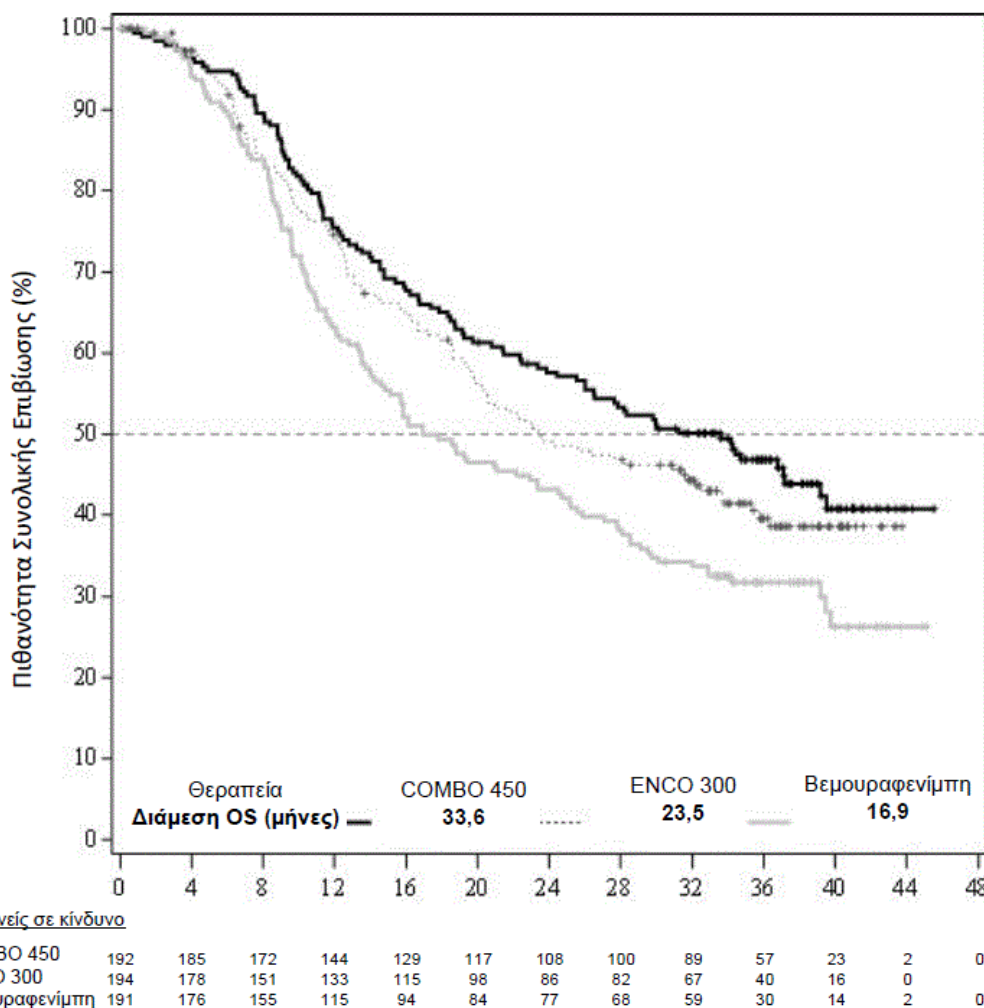
Μια ενδιάμεση ανάλυση OS της Περιόδου 1 της Μελέτης CMEK162B2301 (ημερομηνία αποκοπής δεδομένων 07 Νοεμβρίου 2017), κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση της OS για το Combo 450 συγκριτικά με τη βεμουραφενίμη (βλ. Πίνακα 7 και Σχήμα 2).

Παρεμφερής αναλογία ασθενών σε κάθε σκέλος θεραπείας έλαβε επόμενη θεραπεία με αναστολείς των σημείων ελέγχου, κυρίως πεμπρολιζουμάμη, νιβολουμάμη, και ιπιλιμουμάμη (34,4% σκέλος Combo 450, 36,1% σκέλος encorafenib, 39,8% σκέλος βεμουραφενίμης).

**Πίνακας 7: Μελέτη CMEK162B2301, Περίοδος 1: Ενδιάμεσα αποτελέσματα συνολικής επιβίωσης (ημερομηνία αποκοπής δεδομένων: 7 Νοεμβρίου 2017)**

	<b>Encorafenib + binimetinib n=192 (Combo 450)</b>	<b>Encorafenib n=194 (Enco 300)</b>	<b>Βεμουραφενίμπη n=191 (Vem)</b>
<b>OS</b>			
Αριθμός συμβάντων (%)	105 (54,7)	106 (54,6)	127 (66,5)
Διάμεσος, μήνες (95% ΔΕ)	33,6 (24,4, 39,2)	23,5 (19,6, 33,6)	16,9 (14,0, 24,5)
Επιβίωση στους 12 μήνες (95% CI)	75,5% (68,8, 81,0)	74,6% (67,6, 80,3)	63,1% (55,7, 69,6)
Επιβίωση στους 24 μήνες (95% CI)	57,6% (50,3, 64,3)	49,1% (41,5, 56,2)	43,2% (35,9, 50,2)
HR <sup>a</sup> (95% ΔΕ) (έναντι Vem) Τιμή p (στρωματοποιημένος έλεγχος λογαριθμικής κατάταξης)	0,61 (0,47, 0,79)  <0,0001		
HR <sup>a</sup> (95% ΔΕ) (έναντι Enco 300) Τιμή p (στρωματοποιημένος έλεγχος λογαριθμικής κατάταξης)	0,81 (0,61, 1,06)  0,061		

**Σχήμα 2** Μελέτη CMEK162B2301, Περίοδος 1: Διάγραμμα Kaplan-Meier ενδιάμεσων αποτελεσμάτων της συνολικής επιβίωσης (ημερομηνία αποκοπής δεδομένων: 7 Νοεμβρίου 2017)



**Ποιότητα Ζωής (QoL)** (ημερομηνία αποκοπής δεδομένων: 19 Μαΐου 2016)

Χρησιμοποιήθηκαν τα ερωτηματολόγια (Λειτουργική Αξιολόγηση της Αντικαρκινικής Θεραπείας-Μελάνωμα (FACT-M), το βασικό ερωτηματολόγιο για την ποιότητα ζωής του Ευρωπαϊκού Οργανισμού για την Έρευνα και Θεραπεία του Καρκίνου (EORTC QLQ-C30) και το ερωτηματολόγιο 5 Διαστάσεων, 5 Επιπέδων (EQ-5D-5L) της ομάδας EuroQoL για τη διερεύνηση των μέτρων των αναφερόμενων από τους ασθενείς εκβάσεων (PRO) της σχετιζόμενης με την υγεία Ποιότητας Ζωής, της λειτουργικότητας, των συμπτωμάτων του μελανώματος, και των σχετιζόμενων με τη θεραπεία ανεπιθύμητων ενεργειών. Η κατά 10% σαφής επιδείνωση του FACT-M και του EORTC QLQ-C30 ήταν σημαντικά καθυστερημένη στους ασθενείς υπό θεραπεία με Combo 450 σε σχέση με άλλες θεραπείες. Ο διάμεσος χρόνος έως τη σαφή επιδείνωση κατά 10% στη βαθμολογία του FACT-M δεν επιτεύχθηκε στο σκέλος Combo 450 και ήταν 22,1 μήνες (95% ΔΕ 15,2, NE) στο σκέλος της βεμουραφενίμης με λόγο κινδύνου (HR) για τη διαφορά 0,46 (95% ΔΕ 0,29, 0,72). Μία ανάλυση του χρόνου έως τη σαφή επιδείνωση κατά 10% στη βαθμολογία του EORTC QLQ-C30 παρείχε παρεμφερή αποτελέσματα.

Οι ασθενείς που έλαβαν Combo 450 ανέφεραν απουσία μεταβολής ή ελαφρά βελτίωση στη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή της βαθμολογίας του δείκτη EQ-5D-5L σε όλες τις επισκέψεις, ενώ οι ασθενείς που έλαβαν βεμουραφενίμπη ή encorafenib ανέφεραν μειώσεις σε όλες τις επισκέψεις (με στατιστικά σημαντικές διαφορές). Μια αξιολόγηση της διαχρονικής μεταβολής στη βαθμολογία έδειξε την ίδια τάση για το EORTC QLQ-C30 και σε όλες τις επισκέψεις για το FACT-M.

### Μελέτη CMEK162B2301, περίοδος 2

Η Περίοδος 2 της μελέτης CMEK162B2301 σχεδιάστηκε προκειμένου να εκτιμηθεί η συμβολή του binimetinib στον συνδυασμό encorafenib και binimetinib.

Η PFS για το encorafenib 300 mg από του στόματος άπαξ ημερησίως χορηγούμενο σε συνδυασμό με binimetinib 45 mg από του στόματος δύο φορές ημερησίως (Combo 300, n = 258), συγκρίθηκε με την PFS για το Epc 300 (n = 280, περιλαμβανομένων 194 ασθενών της Περιόδου 1 και 86 ασθενών της Περιόδου 2). Η ένταξη στην Περίοδο 2 άρχισε μετά την τυχαιοποίηση όλων των ασθενών της Περιόδου 1.

Τα προκαταρκτικά δεδομένα της Περιόδου 2 με ημερομηνία αποκοπής 9 Νοεμβρίου 2016 κατέδειξαν τη συμβολή του binimetinib με βελτιωμένη διάμεση εκτίμηση PFS 12,9 μηνών (95% ΔΕ: 10,1, 14,0) για το Combo 300 συγκριτικά με 9,2 μηνών (95% ΔΕ: 7,4, 11,0) για το Epc 300 (Περίοδοι 1 και 2) από την ανεξάρτητη κεντρική αξιολόγηση (BIRC). Παρεμφερή αποτελέσματα παρατηρήθηκαν από την αξιολόγηση του ερευνητή.

Το επιβεβαιωμένο ποσοστό ORR από την BIRC ήταν 65,9% (95% ΔΕ: 59,8, 71,7) για το Combo 300 και 50,4% (95% ΔΕ: 44,3, 56,4) για το Epc 300 (Περίοδοι 1 και 2). Η διάμεση DOR για τις επιβεβαιωμένες ανταποκρίσεις από την BIRC ήταν 12,7 μήνες [95% ΔΕ: 9,3, 15,1] για το Combo 300 και 12,9 μήνες [95% ΔΕ: 8,9, 15,5] για το Epc 300. Η διάμεση διάρκεια της θεραπείας ήταν μεγαλύτερη για το Combo 300 έναντι του Epc 300, 52,1 εβδομάδες έναντι 31,5 εβδομάδες.

### *Ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος της Καρδιάς*

Στην ανάλυση ασφάλειας των συγκεντρωτικών μελετών, η συχνότητα εμφάνισης νέας παράτασης του QTcF >500 ms ήταν 0,7% (2/268) στην ομάδα encorafenib 450 mg σε συνδυασμό με binimetinib, και 2,5% (5/203) στην ομάδα της μονοθεραπείας με encorafenib. Παράταση του QTcF > 60 ms συγκριτικά με τις τιμές προ θεραπείας παρατηρήθηκε σε 4,9% (13/268) των ασθενών στην ομάδα του συνδυασμού encorafenib και binimetinib, και σε 3,4% (7/204) στην ομάδα της μονοθεραπείας με encorafenib (βλ. Παραγράφους 4.2 και 4.4).

### Μεταστατικός ορθοκολικός καρκίνος με Μετάλλαξη BRAF V600 – Μελέτη ARRAY-818-302

Το encorafenib σε συνδυασμό με το cetuximab αξιολογήθηκε σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με ενεργό παράγοντα, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη (ARRAY 818-302 BEACON CRC). Οι επιλέξιμοι ασθενείς έπρεπε να έχουν μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο με μετάλλαξη BRAF V600E με εξέλιξη νόσου μετά από 1 ή 2 προηγούμενα θεραπευτικά σχήματα. Οι ενταγμένοι ασθενείς ήταν επιλέξιμοι να λάβουν cetuximab σύμφωνα με την τοπικά εγκεκριμένη επισήμανση αναφορικά με το καθεστώς RAS του όγκου Η προηγούμενη χρήση αναστολέων RAF, αναστολέων MEK ή αναστολέων EGFR απαγορευόταν. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε σύμφωνα με την κατάσταση λειτουργικής ικανότητας κατά τη Συνεργατική Ομάδα Ογκολογίας Ανατολικών Πολιτειών (ECOG), την προηγούμενη θεραπεία εκκίνησης ιρινοτεκάνης και την προέλευση του cetuximab.

Συνολικά 665 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1: 1: 1) για να λάβουν encorafenib 300 mg από του στόματος άπαξ ημερησίως σε συνδυασμό με cetuximab, που χορηγήθηκε σύμφωνα με την εγκεκριμένη του ΠΧΠ (n=220) ή encorafenib 300 mg από του στόματος άπαξ ημερησίως σε συνδυασμό με binimetinib 45 mg δύο φορές ημερησίως και cetuximab που χορηγήθηκε σύμφωνα με την εγκεκριμένη του ΠΧΠ (n=224) ή την ομάδα Ελέγχου (ιρινοτεκάνη με cetuximab ή ιρινοτεκάνη / 5-φθοροουρακίλη / φολινικό οξύ (FOLFIRI) με cetuximab, n= 221). Η θεραπεία συνεχίστηκε έως την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

Τα μέτρα έκβασης για την αποτελεσματικότητα ήταν η συνολική επιβίωση (OS) και το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR), όπως αξιολογήθηκαν από μια τυφλοποιημένη ανεξάρτητη επιτροπή αξιολόγησης (BIRC), συγκρίνοντας το encorafenib 300 mg σε συνδυασμό με το cetuximab έναντι της ομάδας Ελέγχου. Άλλα μέτρα αποτελεσματικότητας συνοψίζονται στον Πίνακα 8 παρακάτω.

Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 61 έτη (εύρος 26-91), 47% ήταν άνδρες και 83% ήταν λευκοί. Το 51% των ασθενών είχαν αρχική βαθμολογία στην κλίμακα λειτουργικής ικανότητας κατά ECOG 0 και 51% έλαβαν προηγουμένως ιρινοτεκάνη. Το 46,8% των ασθενών είχαν τουλάχιστον 3 όργανα με εμπλοκή όγκου κατά την έναρξη.

Η διάμεση διάρκεια της έκθεσης ήταν 3,2 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν encorafenib 300 mg σε συνδυασμό με cetuximab και 1,4 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ιρινοτεκάνη / cetuximab ή FOLFIRI / cetuximab (βραχίονας Ελέγχου). Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τον συνδυασμό encorafenib 300 mg και cetuximab, η διάμεση σχετική ένταση δόσης (RDI) ήταν 98% για το encorafenib και 93,5% για το cetuximab. Στον βραχίονα ελέγχου, η διάμεση τιμή RDI ήταν 85,4% για το cetuximab, 75,7% για την ιρινοτεκάνη και στο υποσύνολο των ασθενών που έλαβαν Φολινικό οξύ και 5-FU, η διάμεση τιμή RDI ήταν 75,2% και 75% αντίστοιχα.

Το encorafenib 300 mg σε συνδυασμό με το cetuximab κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση σε OS, ORR και PFS συγκριτικά με την ομάδα Ελέγχου. Ο Πίνακας 8 και τα Σχήματα 3 και 4 συνοφίζουν τις εκβάσεις αποτελεσματικότητας.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας με βάση την αξιολόγηση του ερευνητή ήταν συμβατά με την ανεξάρτητη κεντρική αξιολόγηση.

**Πίνακας 8: Μελέτη ARRAY-818-302: Εκβάσεις Αποτελεσματικότητας**

	<b>Encorafenib με cetuximab</b>	<b>Ιρινοτεκάνη με cetuximab ή FOLFIRI με cetuximab (ομάδα Ελέγχου)</b>
<b>Ημερομηνία αποκοπής δεδομένων: 11 Φεβρουαρίου 2019 (Κύρια ανάλυση)</b>		
<b>OS</b>		
Αριθμός ασθενών <sup>α</sup>	220	221
Αριθμός συμβάντων (%)	93 (42,3)	114 (51,6)
Διάμεσος, μήνες (95% ΔΕ)	8,4 (7,5-11,0)	5,4 (4,8, 6,6)
HR (95% ΔΕ) <sup>β, γ</sup> (έναντι ομάδας Ελέγχου)	0,60 (0,41-0,88)	
Τιμή p <sup>β, γ</sup>	0,0002	
Διάμεση διάρκεια παρακολούθησης, μήνες (95% ΔΕ)	7,6 (6,4, 9,20)	7,2 (6,1, 8,1)
<b>ORR (κατά BIRC)</b>		
Αριθμός ασθενών <sup>ε</sup>	113	107
ORR n (%) (95% ΔΕ) <sup>στ</sup>	23 (20,4) (13,4, 29,0)	2 (1,9) (0,2, 6,6)
Τιμή p <sup>β, δ, ζ</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 (%) (95% ΔΕ) <sup>στ</sup>	84 (74,3) (65,3, 82,1)	33 (30,8) (22,3, 40,5)
<b>PFS (κατά BIRC)</b>		
Αριθμός ασθενών <sup>α</sup>	220	221
Αριθμός συμβάντων (%)	133 (60,5)	128 (57,9)
Διάμεση PFS, μήνες (95% ΔΕ)	4,2 (3,7, 5,4)	1,5 (1,5, 1,7)
HR (95% ΔΕ) <sup>β, γ</sup> (έναντι ομάδας Ελέγχου)	0,40 (0,30, 0,55)	
Τιμή p <sup>β, δ</sup>	< 0,0001	

<b>Επικαιροποιημένη ανάλυση, ημερομηνία αποκοπής δεδομένων: 15 Αυγούστου 2019</b>		
<b>OS</b>		
Αριθμός ασθενών <sup>α</sup>	220	221
Αριθμός συμβάντων (%)	128 (58,2)	157 (71,0)
Διάμεσος, μήνες (95% ΔΕ)	9,3 (8,0, 11,3)	5,9 (5,1, 7,1)
HR (95% ΔΕ) <sup>β</sup> (έναντι ομάδας Ελέγχου) Τιμή p <sup>β,δ,η</sup>	0,61 (0,48, 0,77) < 0,0001	
Διάμεση διάρκεια παρακολούθησης, μήνες (95% ΔΕ)	12,3 (11,1, 14,1)	12,9 (10,9, 14,6)
<b>ORR (κατά BIRC)</b>		
Αριθμός ασθενών <sup>α</sup>	220	221
ORR n (%) (95% ΔΕ) <sup>ε</sup>	43 (19,5) (14,5, 25,4)	4 (1,8) (0,5, 4,6)
Τιμή p <sup>β,δ,ζ,η</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 (%) (95% ΔΕ) <sup>στ</sup>	167 (75,9) (69,7, 81,4)	69 (31,2) (25,2, 37,8)
<b>PFS (κατά BIRC)</b>		
Αριθμός ασθενών <sup>α</sup>	220	221
Αριθμός συμβάντων (%)	167 (75,9)	147 (66,5)
Διάμεση PFS, μήνες (95% ΔΕ)	4,3 (4,1, 5,5)	1,5 (1,5, 1,9)
HR (95% ΔΕ) <sup>β</sup> Τιμή p <sup>β,δ,η</sup>	0,44 (0,35, 0,55) < 0,0001	

ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης· CR = πλήρης ανταπόκριση· HR = λόγος κινδύνου· ORR = ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης· OS = συνολική επιβίωση· PR = μερική ανταπόκριση· SD = σταθερή νόσος, DCR = ποσοστό ελέγχου της νόσου (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD· οι ανταποκρίσεις Non-CR/Non-PD ισχύουν μόνο σε ασθενείς με μη μετρήσιμη ασθένεια που δεν επιτεύχθηκε CR ή προέκυψε PD)

<sup>α</sup> Τυχαιοποιημένη Φάση 3, Πλήρες Σύνολο Ανάλυσης

<sup>β</sup> Στρωματοποιημένο κατά ECOG PS, θεραπεία εκκίνησης cetuximab, και προηγηθείσα χρήση ιρινοτεκάνης κατά την τυχαιοποίηση

<sup>γ</sup> Επαναλαμβανόμενο ΔΕ που προέκυψε χρησιμοποιώντας όρια Lan DeMets O'Brien-Fleming που σχετίζονται με το παρατηρούμενο κλάσμα πληροφοριών κατά την ενδιάμεση ανάλυση

<sup>δ</sup> Μονόπλευρη

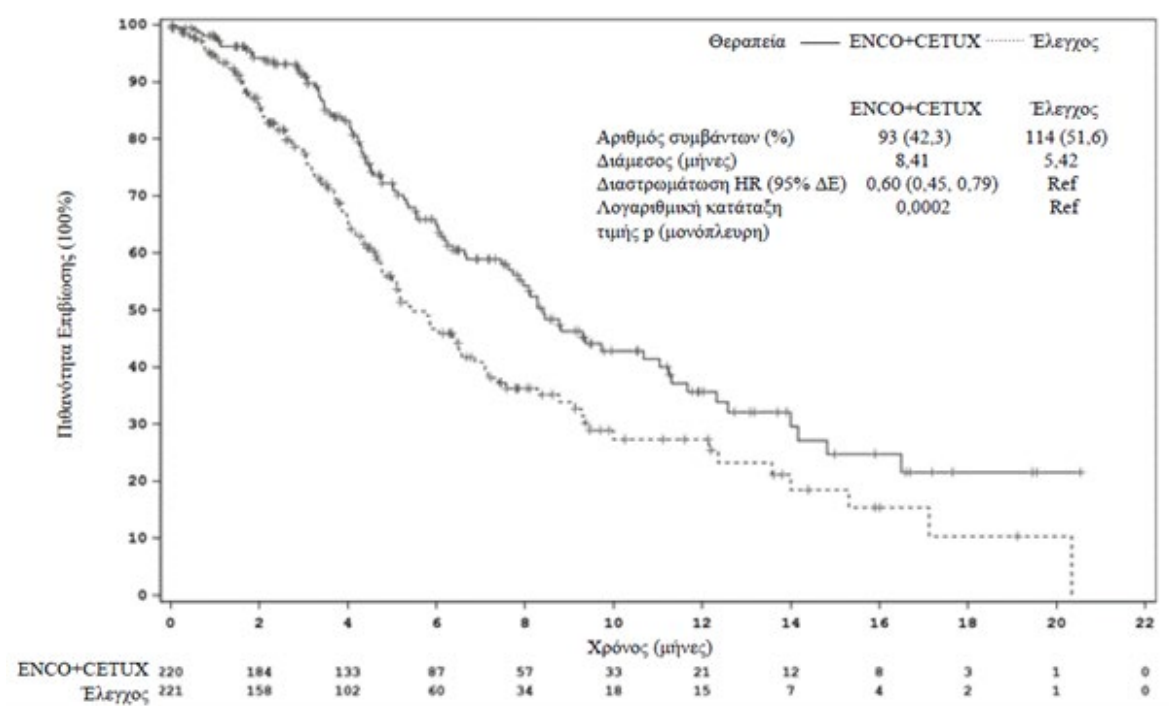
<sup>ε</sup> Από τους πρώτους 331 τυχαιοποιημένους ασθενείς

<sup>στ</sup> Μέθοδος Clopper-Pearson

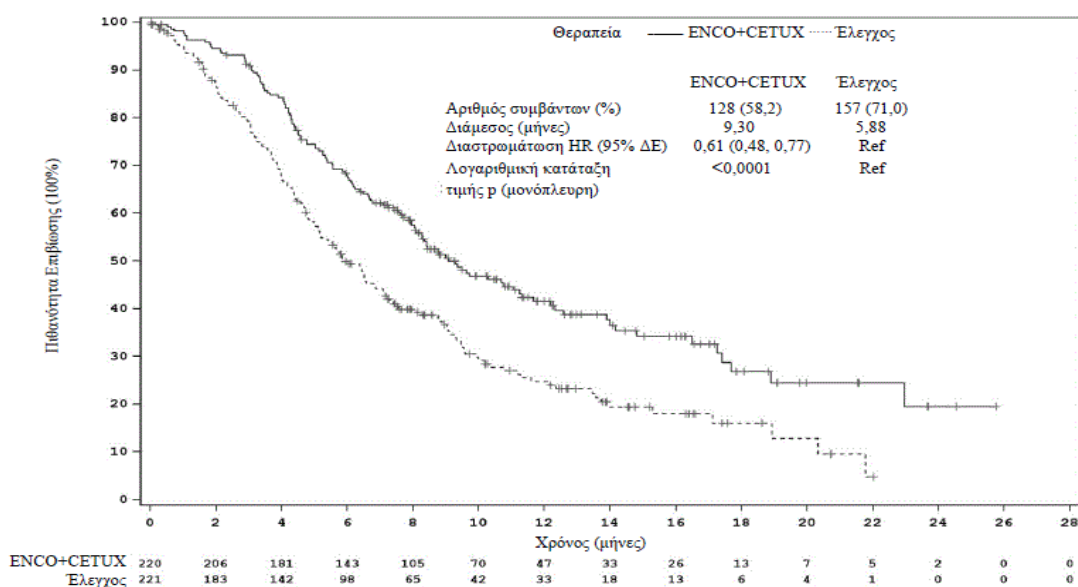
<sup>ζ</sup> Έλεγχος Cochran Mantel-Haenszel

<sup>η</sup> Ονομαστική τιμή p

**Σχήμα 3: Μελέτη ARRAY-818-302: Διάγραμμα Kaplan-Meier Συνολικής Επιβίωσης (ημερομηνία αποκοπής δεδομένων: 11 Φεβρουαρίου 2019)**



**Σχήμα 4: Μελέτη ARRAY-818-302: Διάγραμμα Kaplan-Meier Συνολικής Επιβίωσης (ημερομηνία αποκοπής δεδομένων: 15 Αυγούστου 2019)**



**Ηλεκτροφυσιολογικός Έλεγχος της Καρδιάς**

Στην ανάλυση ασφάλειας της μελέτης Φάσης 3 των δεδομένων ασφάλειας της μελέτης Φάσης 3 (ARRAY-818-302) στην ένδειξη του ορθοκολικού καρκίνου, η συχνότητα εμφάνισης νέας παράτασης του QTcF > 500 ms ήταν 3,2% (7/216) και παράταση του QTcF > 60 ms συγκριτικά με τις τιμές προ θεραπείας, παρατηρήθηκε στο 8,8% (19/216) των ασθενών του βραχίονα encorafenib + cetuximab. (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

## Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με encorafenib σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στο μελάνωμα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με encorafenib σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στον ορθοκολικό καρκίνο (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η φαρμακοκινητική του encorafenib μελετήθηκε σε υγιή άτομα και ασθενείς με συμπαγείς όγκους, περιλαμβανομένου του προχωρημένου και μη εξαιρεσίμου ή μεταστατικού δερματικού μελανώματος που φέρει μετάλλαξη V600E ή K στο γονίδιο BRAF και σε ενήλικες ασθενείς με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο με μετάλλαξη V600E στο γονίδιο BRAF. Η φαρμακοκινητική του encorafenib έχει δείχθει ότι είναι κατά προσέγγιση γραμμική ως προς τη δόση μετά τη χορήγηση μίας ή πολλαπλών δόσεων. Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση άπαξ ημερησίως, συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης επιτεύχθηκαν εντός 15 ημερών. Ο λόγος συσσώρευσης κατά προσέγγιση 0,5 είναι πιθανόν να οφείλεται σε αυτόματη επαγωγή του CYP3A4. Η διατομική μεταβλητότητα (CV%) της AUC κυμαίνεται από 12,3% έως 68,9%.

### Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση, το encorafenib απορροφάται ταχέως με διάμεσο  $T_{max}$  1,5 έως 2 ωρών. Μετά την από του στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης 100 mg [ $^{14}C$ ] encorafenib σε υγιή άτομα, απορροφήθηκε τουλάχιστον το 86% της δόσης του encorafenib. Η χορήγηση εφάπαξ δόσης των 100 mg encorafenib μαζί με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά και υψηλής θερμιδικής αξίας μείωσε τη  $C_{max}$  κατά 36%, ενώ η AUC παρέμεινε αμετάβλητη. Μια μελέτη φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων σε υγιή άτομα έδειξε ότι ο βαθμός έκθεσης στο encorafenib δεν μεταβάλλεται παρουσία παράγοντα που μεταβάλλει το γαστρικό pH (ραμπεπραζόλη).

### Κατανομή

Το encorafenib συνδέεται σε μέτριο βαθμό (86,1%) με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος *in vitro*. Μετά την από του στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης των 100 mg [ $^{14}C$ ] encorafenib σε υγιή άτομα, ο μέσος (SD) λόγος της συγκέντρωσης στο αίμα προς το πλάσμα είναι 0,58 (0,02) και ο μέσος (CV%) φαινόμενος όγκος κατανομής (Vz/F) του encorafenib είναι 226 L (32,7%).

### Βιομετασχηματισμός

Μετά την από του στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης των 100 mg [ $^{14}C$ ] encorafenib σε υγιή άτομα, ο μεταβολισμός βρέθηκε ότι είναι η κύρια οδός κάθαρσης για το encorafenib (περίπου το 88% της ανακτηθείσας ραδιενεργού δόσης). Η κυρίαρχη αντίδραση βιομετασχηματισμού του encorafenib ήταν η N-απακετυλίωση. Άλλες κύριες μεταβολικές οδοί συμπεριέλαβαν την υδροξυλίωση, την υδρόλυση του καρβαμικού εστέρα, την έμμεση γλυκουρονιδίωση και τον σχηματισμό συζεύγματος γλυκόζης.

### Αποβολή

Μετά τη χορήγηση από του στόματος εφάπαξ δόσης των 100 mg [ $^{14}C$ ] encorafenib σε υγιή άτομα, η ραδιενέργεια αποβλήθηκε εξίσου στα κόπρανα και στα ούρα (μέση ανάκτηση 47,2%). Στα ούρα, το 1,8% της ραδιενέργειας απεκκρίθηκε ως encorafenib. Η μέση (CV%) φαινόμενη κάθαρση (CL/F) του encorafenib ήταν 27,9 L/h (9,15%). Ο διάμεσος (εύρος) χρόνος ημίσειας ζωής του encorafenib ( $T_{1/2}$ ) ήταν 6,32 ώρες (3,74 έως 8,09 ώρες).



## Αλληλεπιδράσεις του φαρμακευτικού προϊόντος

Δεν καταδείχθηκε φαρμακευτική αλληλεπίδραση μεταξύ του encorafenib και του cetuximab.

### *Επίδραση των ενζύμων του κυτοχρώματος (CYP) στο encorafenib*

Το encorafenib μεταβολίζεται από τα ισοένζυμα CYP3A4, CYP2C19 και CYP2D6. *In vitro*, το CYP3A4 προβλέφθηκε ότι είναι το κύριο ένζυμο που συμβάλλει στη συνολική οξειδωτική κάθαρση του encorafenib σε μικροσωμάτια ανθρώπινου ήπατος (~83,3%), ακολουθούμενο από τα ισοένζυμα CYP2C19 και CYP2D6 (~16,0% και 0,71%, αντίστοιχα).

Η επίδραση της συγχορήγησης ενός ισχυρού επαγωγέα του CYP3A4 στην έκθεση στο encorafenib δεν έχει μελετηθεί σε ειδική μελέτη. Επαναλαμβανόμενη χορήγηση encorafenib 450 mg μία φορά την ημέρα και binimetinib 45 mg δύο φορές ημερησίως σε ασθενείς με μελάνωμα με modafinil, έναν μέτριο επαγωγέα του CYP3A4, μείωσε την AUC σταθερής κατάστασης του encorafenib κατά 24% και τη C<sub>max</sub> κατά 20%, σε σύγκριση με το encorafenib μόνο.

### *Επίδραση του encorafenib στα υποστρώματα του κυτοχρώματος (CYP)*

*In vitro* πειράματα δείχνουν ότι το encorafenib είναι ένας σχετικά ισχυρός αναστρέψιμος αναστολέας του UGT1A1, και των ισοενζύμων CYP2B6, CYP2C9 και CYP3A4/5, και χρονοεξαρτώμενος αναστολέας του CYP3A4. Το encorafenib ήταν επαγωγέας των ισοενζύμων CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 και CYP3A4 σε πρωτογενή ανθρώπινα ηπατοκύτταρα

Η χορήγηση επαναλαμβανόμενης δόσης encorafenib 450 mg μία φορά την ημέρα και binimetinib 45 mg δύο φορές ημερησίως σε ασθενείς με μελάνωμα με μία εφάπαξ δόση κοκτέιλ ιχνηθέτη υποστρώματος CYP, μείωσε την AUC της μιδαζολάμης 2 mg (υπόστρωμα CYP3A4) κατά 82% και τη C<sub>max</sub> κατά 74 %. Μείωσε την AUC της ομεπραζόλης 20 mg (υπόστρωμα CYP2C19) κατά 17 % και δεν άλλαξε τη C<sub>max</sub> και αύξησε την AUC της καφεΐνης 50 mg (υπόστρωμα CYP1A2) κατά 27 % και τη C<sub>max</sub> κατά 13 %. Μείωσε την αναλογία των συγκεντρώσεων του μεταβολίτη λοσαρτάνης E3174 προς τις συγκεντρώσεις λοσαρτάνης (υπόστρωμα CYP2C9) στα ούρα κατά 28% και δεν άλλαξε την αναλογία των συγκεντρώσεων του μεταβολίτη δεξτρομεθορφάνης (δεξτρορφάνη) προς τις συγκεντρώσεις δεξτρομεθορφάνης (υπόστρωμα CYP2D6) στα ούρα. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ισχυρή επαγωγή του CYP3A4, ήπια αναστολή του CYP1A2 και καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική των υποστρωμάτων CYP2C19. Από τα δεδομένα ούρων, η ανασταλτική ισχύς στο CYP2C9 και στο CYP2D6 δεν μπορεί να εξαχθεί οριστικά. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για άτομα με φτωχό μεταβολισμό στο CYP2D6.

Μία εφάπαξ δόση encorafenib 450 mg και binimetinib 45 mg μείωσε την AUC και τη C<sub>max</sub> της βουπροπιόνης 75 mg (υπόστρωμα CYP2B6) κατά ≤ 25%. Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση encorafenib 450 mg ημερησίως και binimetinib 45 mg δύο φορές την ημέρα μείωσε την AUC και τη C<sub>max</sub> της βουπροπιόνης κατά ≤ 26 % και αύξησε την AUC του ενεργού μεταβολίτη υδροξυβουπροπιόνη κατά 49%, υποδηλώνοντας ήπια επαγωγή.

Για τη συγχορήγηση με υποστρώματα του ισοενζύμου UGT1A1 που αποβάλλονται μέσω του εντέρου, αναμένεται μικρή έως μέτρια αλληλεπίδραση. Παρότι το binimetinib είναι υπόστρωμα του UGT1A1, δεν απομακρύνεται μέσω του εντέρου και ως εκ τούτου δεν αναμένεται καμία αλληλεπίδραση με το encorafenib. Επιπροσθέτως, δεν έχουν παρατηρηθεί διαφορές στην έκθεση όταν το binimetinib συγχορηγείται με το encorafenib.

### *Επίδραση των μεταφορέων στο encorafenib*

Το encorafenib διαπιστώθηκε ότι είναι υπόστρωμα των μεταφορέων της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp). Η αναστολή της P-gp είναι απίθανο να οδηγήσει σε κλινικά σημαντική αύξηση των συγκεντρώσεων του encorafenib καθώς το encorafenib παρουσιάζει υψηλή εγγενή διαπερατότητα. Η συμμετοχή αρκετών οικογενειών μεταφορέων πρόσληψης (OCT1, OATP1B1, OATP1B3 και OATP1B1) διερευνήθηκε *in vitro* χρησιμοποιώντας σχετικούς αναστολείς μεταφορέων. Τα δεδομένα δείχνουν ότι οι μεταφορείς

πρόσληψης στο ήπαρ δεν συμμετέχουν στην κατανομή του encorafenib στα πρωτογενή ανθρώπινα ηπατοκύτταρα.

#### *Επίδραση του encorafenib στους μεταφορείς*

Επαναλαμβανόμενη χορήγηση encorafenib 450 mg μία φορά ημερησίως και binimetinib 45 mg δύο φορές ημερησίως με μία εφάπαξ δόση ροσουβαστατίνης (υπόστρωμα OATP1B1, OATP1B3 και BCRP) αύξησε το C<sub>max</sub> της ροσουβαστατίνης κατά 2,7 φορές και το AUC κατά 1,6 φορές, υποδηλώνοντας ήπια αναστολή των μεταφορών OATP1B1, OATP1B3 και/ή BCRP.

*In vitro*, το encorafenib αναστέλλει τον μεταφορέα OCT1 που εντοπίζεται στο ήπαρ, ωστόσο είναι απίθανο να είναι αποτελεσματικός αναστολέας κλινικά. Με βάση *in vitro* μελέτες, το encorafenib έχει δυνατότητα να αναστέλλει τους μεταφορείς OCT2, OAT1, OAT3 που εντοπίζονται στους νεφρούς σε κλινικές συγκεντρώσεις. Επιπροσθέτως, το encorafenib μπορεί να αναστέλλει την P-gp στο έντερο στις αναμενόμενες κλινικές συγκεντρώσεις.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ηλικία*

Με βάση μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, η ηλικία διαπιστώθηκε ότι είναι σημαντική συμμεταβλητή για τον όγκο κατανομής του encorafenib, αλλά με υψηλή μεταβλητότητα. Δεδομένου του μικρού μεγέθους αυτών των μεταβολών και της υψηλής μεταβλητότητας, δεν είναι πιθανό να έχουν κλινική σημασία και δεν απαιτούνται προσαρμογές της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς.

##### *Φύλο*

Με βάση μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, το φύλο δεν βρέθηκε να είναι σημαντική συμμεταβλητή στο μοντέλο για την κάθαρση ή τον όγκο κατανομής. Ως εκ τούτου, δεν αναμένονται σημαντικές μεταβολές στην έκθεση στο encorafenib με βάση το φύλο.

##### *Σωματικό βάρος*

Με βάση μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, το σωματικό βάρος διαπιστώθηκε ότι είναι σημαντική συμμεταβλητή στο μοντέλο για τη κάθαρση και τον όγκο κατανομής. Ωστόσο, δεδομένων του μικρού μεγέθους της μεταβολής στην κάθαρση και της υψηλής μεταβλητότητας στον προβλεπόμενο όγκο κατανομής στο μοντέλο, το βάρος δεν είναι πιθανό να έχει κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στο encorafenib.

##### *Φυλή*

Δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του encorafenib μεταξύ ασθενών Ασιατικής και μη Ασιατικής καταγωγής. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την αξιολόγηση πιθανών διαφορών στην έκθεση στο encorafenib σε άλλες φυλές ή εθνότητες.

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Τα αποτελέσματα από μια ειδική κλινική μελέτη δείχνουν υψηλότερες κατά 25% συνολικές εκθέσεις στο encorafenib σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh Στάδιο A) σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Αυτό μεταφράζεται σε αύξηση κατά 55% της έκθεσης στο μη δεσμευμένο encorafenib.

Η φαρμακοκινητική του encorafenib δεν έχει αξιολογηθεί κλινικά σε ασθενείς με μέτρια (Child-Pugh Στάδιο B) ή βαριά (Child-Pugh Στάδιο C) ηπατική δυσλειτουργία. Καθώς το encorafenib μεταβολίζεται και αποβάλλεται κυρίως μέσω του ήπατος, βάση υποδείγματος φαρμακοκινητικής βασισμένο στη φυσιολογία οι ασθενείς με μέτρια έως βαριά ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να έχουν μεγαλύτερες αυξήσεις στην έκθεση σε σχέση με ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία. Δεν μπορούν να γίνουν δοσολογικές συστάσεις για ασθενείς με μέτρια ή βαριά ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Το encorafenib αποβάλλεται ελάχιστα μέσω των νεφρών. Δεν έχει διεξαχθεί επίσημη κλινική μελέτη για την αξιολόγηση της επίδρασης της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του encorafenib.

Σε μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, δεν παρατηρήθηκε σαφής τάση στη φαινόμενη κάθαρση (CL/F) του encorafenib σε ασθενείς με ήπια (eGFR 60 έως 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ή μέτρια (eGFR 30 έως 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) νεφρική δυσλειτουργία συγκριτικά με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (eGFR ≥90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Μια μικρή μείωση της CL/F (≤5%) προβλέφθηκε για ασθενείς με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, η οποία δεν είναι πιθανό να είναι κλινικά σημαντική. Η φαρμακοκινητική του encorafenib δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Στις μελέτες τοξικότητας 4 και 13 εβδομάδων σε επίμυες, παρατηρήθηκαν κλινικά σημεία, μειωμένο σωματικό βάρος, μειωμένα βάρη επιδιδυμίδας και προστάτη και σημειώθηκαν μικροσκοπικά ευρήματα στους όρχεις, την επιδιδυμίδα, τον στόμαχο και το δέρμα. Η μερική αναστρεψιμότητα αυτών των ευρημάτων σημειώθηκε μετά από περίοδο ανάκαμψης 4 εβδομάδων. Επιπλέον, στη μελέτη τοξικότητας 13 εβδομάδων σε αρουραίους παρατηρήθηκαν αναστρέψιμες κλινικοπαθολογικές μεταβολές σε δόσεις ≥ 100 mg/kg/ημέρα. Δεν ήταν δυνατό να καθοριστεί επίπεδο μη παρατηρούμενης ανεπιθύμητης ενέργειας (NOAEL) για τη μελέτη 4 εβδομάδων. Η NOAEL που προσδιορίστηκε στη μελέτη 13 εβδομάδων ήταν περισσότερο από 10 φορές υψηλότερη από την έκθεση του ανθρώπου στη θεραπευτική δόση.

Στη μελέτη τοξικότητας 4 και 13 εβδομάδων σε πιθήκους, παρατηρήθηκαν μεμονωμένα/σποραδικά επεισόδια εμέτου και διάρροιας καθώς επίσης και οφθαλμικών βλαβών, σε εκθέσεις ελαφρώς άνω των θεραπευτικών για τον άνθρωπο. Οι οφθαλμικές βλάβες ήταν μερικώς αναστρέψιμες και συνίστανται σε διαχωρισμό ή αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς μεταξύ της εξωτερικής στιβάδας ραβδίων και κωνίων και του μελάγχρου επιθηλίου στο κεντρικό βοθρίο στο κέντρο της ωχράς. Αυτή η παρατήρηση ήταν παρεμφερής με εκείνη που περιγράφηκε στον άνθρωπο ως κεντρική ορώδης χοριοαμφιβληστροειδοπάθεια ή κεντρική ορώδης αμφιβληστροειδοπάθεια.

Το encorafenib δεν ήταν γονοτοξικό.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες γονιμότητας με το encorafenib. Στις μελέτες τοξικότητας 13 εβδομάδων σε επίμυες, η θεραπεία με encorafenib στη δόση των 6 mg/kg/ημέρα (δοσολογικό επίπεδο περισσότερο από το 5 πλάσιο της έκθεσης του ανθρώπου στη συνιστώμενη δόση) προκάλεσε μειωμένο βάρος όρχεων και επιδιδυμίδας με σωληναριακή εκφύλιση και ολιγοσπερμία. Στη μελέτη 13 εβδομάδων, παρατηρήθηκε μερική αναστρεψιμότητα στο υψηλότερο δοσολογικό επίπεδο (60 mg/kg/ημέρα).

Η μελέτη εμβρυικής ανάπτυξης σε επίμυες έδειξε ότι το encorafenib προκάλεσε εμβρυοτοξικότητα σε χαμηλότερα βάρη εμβρύων και καθυστερήσεις στην ανάπτυξη του σκελετού.

Η μελέτη εμβρυικής ανάπτυξης σε κονίκλους έδειξε ότι το encorafenib προκάλεσε εμβρυοτοξικότητα με χαμηλότερα βάρη εμβρύου και παροδικές μεταβολές στην ανάπτυξη του σκελετού. Διάταση του αορτικού τόξου παρατηρήθηκε σε ορισμένα έμβρυα.

Το encorafenib ήταν φωτοτοξικό στην *in vitro* δοκιμή φωτοτοξικότητας με τη μέθοδο εκτίμησης της πρόσληψης της χρωστικής ουδέτερου ερυθρού (3T3). Το encorafenib δεν είχε ευαισθητοποιό δράση στην *in vivo* δοκιμασία ευαισθητοποίησης σε ποντίκια. Συλλογικά, αυτά τα δεδομένα δείχνουν ότι το encorafenib ενέχει τον κίνδυνο ενδεχόμενης πρόκλησης φωτοτοξικότητας και ελάχιστο κίνδυνο ευαισθητοποίησης σε θεραπευτικές δόσεις σε ασθενείς.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

#### Περιεχόμενο καψακίου

Κοποβιδόνη (E1208)

Πολοξαμερές 188  
Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E460i)  
Ηλεκτρικό οξύ (E363)  
Κροσποβιδόνη (E1202)  
Πυρίτιο κolloειδές άνυδρο (E551)  
Στεατικό μαγνήσιο (E470b)

#### Περίβλημα (κέλυφος) καψακίου

Ζελατίνη (E441)  
Διοξείδιο τιτανίου (E171)  
Κόκκινο οξείδιο του σιδήρου (E172)  
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)  
Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172)

#### Μελάνι εκτύπωσης

Κόμμεα λάκκας (E904)  
Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172)  
Προπυλενογλυκόλη (E1520)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C στην αρχική συσκευασία για προστασία από την υγρασία.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

#### Braftoni 50 mg σκληρά καψάκια

Κάθε συσκευασία περιέχει είτε 28x1 ή 112x1 σκληρά καψάκια σε διάτρητο blister μονάδων δόσης πολυαμιδίου/αλουμινίου/PVC/αλουμινίου/PET/χάρτου.  
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### Braftoni 75 mg σκληρά καψάκια

Κάθε συσκευασία περιέχει είτε 42x1 ή 168x1 σκληρά καψάκια σε διάτρητο blister μονάδων δόσης πολυαμιδίου/αλουμινίου/PVC/αλουμινίου/PET/χάρτου.  
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavour  
Γαλλία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Braftovi 50 mg σκληρά καψάκια

EU/1/18/1314/001 28x1 σκληρά καψάκια  
EU/1/18/1314/003 112x1 σκληρά καψάκια

Braftovi 75 mg σκληρά καψάκια

EU/1/18/1314/002 42x1 σκληρά καψάκια  
EU/1/18/1314/004 168x1 σκληρά καψάκια

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Σεπτεμβρίου 2018  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Ιουνίου 2023

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Braftoni 50 mg σκληρά καψάκια  
encorafenib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 50 mg encorafenib.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

28 x 1 σκληρά καψάκια  
112 x 1 σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.**  
Χρήση από του στόματος

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C. Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για προστασία από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavaur  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/18/1314/001 28x1 σκληρά καψάκια  
EU/1/18/1314/003 112x1 σκληρά καψάκια

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

braftovi 50 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΥΨΕΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Braftovi 50 mg καψάκια  
encorafenib

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Pierre Fabre Médicament

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΧΑΡΤΙΝΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Braftoni 75 mg σκληρά καψάκια  
encorafenib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 75 mg encorafenib.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

42 x 1 σκληρά καψάκια  
168 x 1 σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.**  
Χρήση από του στόματος

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C. Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για προστασία από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavaur  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/18/1314/002 42x1 σκληρά καψάκια  
EU/1/18/1314/004 168x1 σκληρά καψάκια

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

braftovi 75 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΥΨΕΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Braftovi 75 mg καψάκια  
encorafenib

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Pierre Fabre Médicament

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**



## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

**Braftovi® 50 mg σκληρά καψάκια**  
**Braftovi 75 mg σκληρά καψάκια**  
encorafenib

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Braftovi και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Braftovi
3. Πώς να πάρετε το Braftovi
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Braftovi
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Braftovi και ποια είναι η χρήση του

Το Braftovi είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο που περιέχει τη δραστική ουσία encorafenib. Οι αλλαγές (μεταλλάξεις) του γονιδίου BRAF δύνανται να παράγουν πρωτεΐνες που προκαλούν την ανάπτυξη του καρκίνου. Το Braftovi στοχεύει πρωτεΐνες που παράγονται από αυτό το αλλαγμένο γονίδιο BRAF.

Χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ένα άλλο φάρμακο που περιέχει binimetinib για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με έναν τύπο καρκίνου του δέρματος που ονομάζεται μελάνωμα όταν έχει

- μία συγκεκριμένη αλλαγή (μετάλλαξη) σε ένα γονίδιο υπεύθυνο για την παραγωγή μιας πρωτεΐνης που ονομάζεται BRAF και
- εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος, ή δεν μπορεί να αφαιρεθεί χειρουργικά

Όταν το Braftovi χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με binimetinib, το οποίο στοχεύει άλλη πρωτεΐνη που διεγείρει την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων, ο συνδυασμός επιβραδύνει ή σταματά την ανάπτυξη του καρκίνου σας.

Το Braftovi χρησιμοποιείται επίσης σε συνδυασμό με ένα άλλο φάρμακο, το cetuximab, για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με έναν τύπο καρκίνου του παχέος εντέρου όταν έχει

- μία συγκεκριμένη αλλαγή (μετάλλαξη) σε ένα γονίδιο υπεύθυνο για την παραγωγή μιας πρωτεΐνης που ονομάζεται BRAF και
- εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος ασθενών που έχουν λάβει προηγούμενη αντικαρκινική θεραπεία

Όταν το Braftovi χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με το cetuximab (που συνδέεται στον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR), μια πρωτεΐνη στην επιφάνεια ορισμένων καρκινικών κυττάρων), ο συνδυασμός επιβραδύνει ή σταματά την ανάπτυξη του καρκίνου σας.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Braftovi

Πριν από την έναρξη της θεραπείας ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει έλεγχο για την παρουσία της μετάλλαξης BRAF.

Καθώς το Braftoni πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με binimetinib για τη θεραπεία μελανώματος, διαβάστε προσεκτικά το φύλλο οδηγιών χρήσης του binimetinib καθώς και το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

Καθώς το Braftoni πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με cetuximab για τη θεραπεία καρκίνου του παχέος εντέρου, διαβάστε προσεκτικά το φύλλο οδηγιών χρήσης του cetuximab καθώς και το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης.

### **Μην πάρετε το Braftoni**

- σε περίπτωση αλλεργίας στο encorafenib ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Braftoni, σχετικά με όλες τις ιατρικές παθήσεις που αντιμετωπίζετε, ιδιαίτερα οποιαδήποτε από τις παρακάτω:

- καρδιακά προβλήματα περιλαμβανομένης αλλαγής στην ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς σας (παράταση του διαστήματος QT)
- αιμορραγικά προβλήματα ή εάν παίρνετε φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν αιμορραγία
- οφθαλμικά προβλήματα
- ηπατικά ή νεφρικά προβλήματα

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είχατε ένα διαφορετικό τύπο καρκίνου εκτός του μελανώματος ή του παχέος εντέρου, καθώς το Braftoni μπορεί να επιδεινώσει ορισμένους άλλους τύπους καρκίνου.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν εμφανίσετε τα ακόλουθα ενόσω λαμβάνετε αυτό το φάρμακο:

- **Καρδιακά προβλήματα:** Το Braftoni όταν λαμβάνεται με το binimetinib μπορεί να κάνει την καρδιά σας να λειτουργεί λιγότερο καλά, να αλλάξει την ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς σας που ονομάζεται "παράταση του διαστήματος QT" ή να επιδεινώσει υφιστάμενα καρδιακά προβλήματα. Ο γιατρός σας θα ελέγξει εάν η καρδιά σας λειτουργεί σωστά πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με αυτά τα φάρμακα. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν έχετε οποιαδήποτε συμπτώματα καρδιακών προβλημάτων όπως αίσθημα ζάλης, κόπωσης, τάση λιποθυμίας, εάν λαχανιάζετε, εάν αισθάνεστε ότι η καρδιά σας χτυπάει δυνατά, πολύ γρήγορα, ακανόνιστα ή εάν έχετε πρήξιμο στα κάτω άκρα.
- **Αιμορραγικά προβλήματα:** Το Braftoni μπορεί να προκαλέσει σοβαρά αιμορραγικά προβλήματα. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν έχετε οποιαδήποτε συμπτώματα αιμορραγικών προβλημάτων όπως αποβολή αίματος ή θρόμβων αίματος με τον βήχα, εμετό που περιέχει αίμα ή που μοιάζει με "κόκκους καφέ", κόκκινα ή μαύρα κόπρανα που φαίνονται σαν πίσσα, διέλευση αίματος στα ούρα, πόνο στο στομάχι (στην κοιλιακή χώρα), ασυνήθιστη κοιλιακή αιμορραγία. Ενημερώστε επίσης τον γιατρό σας εάν έχετε πονοκέφαλο, ζάλη ή αδυναμία.
- **Οφθαλμικά προβλήματα:** Το Braftoni, όταν λαμβάνεται με το binimetinib, μπορεί να προκαλέσει σοβαρά οφθαλμικά προβλήματα. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε θαμπή όραση, απώλεια της όρασης, ή άλλες μεταβολές της όρασης (όπως χρωματιστές κουκίδες στο οπτικό σας πεδίο), οπτική άλω (θαμπό περίγραμμα γύρω από τα αντικείμενα). Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει οφθαλμολογική εξέταση για οποιαδήποτε προβλήματα με την όρασή σας ενόσω λαμβάνετε το Braftoni.
- **Αλλαγές στο δέρμα:** Το Braftoni μπορεί να προκαλέσει και άλλες μορφές καρκίνου του δέρματος, όπως καρκίνωμα δέρματος από πλακώδες επιθήλιο. Μπορεί επίσης να εμφανιστούν νέα μελανώματα κατά τη λήψη του Braftoni. Ο γιατρός σας θα εξετάσει το δέρμα σας για την παρουσία οποιοδήποτε νέου καρκίνου του δέρματος πριν από την έναρξη της θεραπείας, κάθε

2 μήνες κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα έως 6 μηνών μετά τη διακοπή της λήψης του Braftoni. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν διαπιστώσετε αλλαγές στο δέρμα κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία, όπως: νέα μυρμηγκιά, πληγή στο δέρμα ή κοκκινωπό εξόγκωμα που αιμορραγεί ή δεν επουλώνεται, ή μια μεταβολή στο μέγεθος ή στο χρώμα μιας ελίας. Επιπροσθέτως, ο γιατρός σας πρέπει να πραγματοποιήσει έλεγχο της κεφαλής, του λαιμού, της στοματικής κοιλότητας και των λεμφαδένων σας για την παρουσία καρκινώματος από πλακώδες επιθήλιο και θα πραγματοποιείτε τακτικά αξονικές τομογραφίες. Πρόκειται για μέτρο προφύλαξης για την περίπτωση που αναπτυχθεί μέσα στον οργανισμό σας καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο. Συνιστάται επίσης εξέταση των γεννητικών οργάνων (για γυναίκες) και του πρωκτού πριν από την έναρξη και με τη λήξη της θεραπείας σας.

- **Ηπατικά προβλήματα:** Το Braftoni μπορεί να προκαλέσει μη φυσιολογικές αιματολογικές εξετάσεις σχετικές με το πως λειτουργεί το ήπαρ σας (αυξημένα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων). Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει εξετάσεις αίματος για τον έλεγχο του ήπατός σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας.
- **Νεφρικά προβλήματα:** Το Braftoni μπορεί να μεταβάλλει τη δραστηριότητα των νεφρών σας (συνήθως μη φυσιολογικές αιματολογικές εξετάσεις, σπανίως αφυδάτωση και εμετός). Ο γιατρός σας θα πραγματοποιήσει αιματολογικές εξετάσεις για να ελέγξει τους νεφρούς σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Πίνετε άφθονα υγρά κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν κάνετε έμετο κι εάν έχετε αφυδατωθεί.

Εάν εμφανίσετε τα ακόλουθα συμπτώματα, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας καθώς αυτό μπορεί να είναι μια απειλητική για τη ζωή κατάσταση: ναυτία, δύσπνοια, ακανόνιστος καρδιακός παλμός, μυϊκές κράμπες, επιληπτικές κρίσεις, θολά ούρα, μείωση της παραγωγής ούρων και κόπωση. Αυτά μπορεί να προκληθούν από μια ομάδα μεταβολικών επιπλοκών που μπορεί να εμφανιστούν κατά τη θεραπεία του καρκίνου που προκαλούνται από τα προϊόντα διάσπασης των καρκινικών κυττάρων που πεθαίνουν (σύνδρομο λύσης όγκου (TLS)) και μπορεί να οδηγήσουν σε αλλαγές στη νεφρική λειτουργία (βλ. επίσης παράγραφο 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες).

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Braftoni δεν συνιστάται για παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών. Αυτό το φάρμακο δεν έχει μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

### **Άλλα φάρμακα και Braftoni**

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο δράσης του Braftoni ή να αυξήσουν την πιθανότητα να εμφανίσετε ανεπιθύμητες ενέργειες.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα αναφερόμενα στον κατάλογο ή οποιαδήποτε άλλα φάρμακα:

- ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία μυκητιασικών μολύνσεων (όπως η ιτρακοναζόλη, η ποσακοναζόλη, η φλουκοναζόλη)
- ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία βακτηριακών μολύνσεων (όπως η ριφαμπικίνη, η κλαριθρομυκίνη, η τελιθρομυκίνη, η ερυθρομυκίνη, η πενικιλίνη)
- φάρμακα που κατά κανόνα χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της επιληψίας (σπασμοί) (όπως η φαινοβαρβιτάλη, η καρβαμαζεπίνη)
- φάρμακα που κατά κανόνα χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου (όπως η μεθοτρεξάτη, η ιματινίμπη)
- φάρμακο που κατά κανόνα χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της υψηλής χοληστερόλης, όπως η ροσουβαστατίνη, η ατορβαστατίνη)
- μια φυτική θεραπεία για την κατάθλιψη: βαλσαμόχορτο (βότανο St. John's)
- ορισμένα φάρμακα για τη θεραπεία του ιού HIV όπως η ριτοναβίρη, η αμπρεναβίρη, η ραλτεγκραβίρη, η ντολουτεγκραβίρη
- αντισυλληπτικά φάρμακα που περιέχουν ορμόνες

- φάρμακα που κατά κανόνα χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υψηλής πίεσης (όπως η διλτιαζέμη, η βοσεντάνη, η φουροσεμίδα)
- ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ανομοιόμορφου καρδιακού παλμού: η αμιοδαρόνη.

### **Braftoni με τροφή και ποτό**

Μην πιείτε χυμό γκρέιπφρουτ κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Braftoni. Αυτό συμβαίνει επειδή θα μπορούσε να αυξήσει τις παρενέργειες του Braftoni.

### **Κύηση**

Το Braftoni δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Μπορεί να προκαλέσει μόνιμη βλάβη ή συγγενείς διαμαρτίες στο αγέννητο μωρό.

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Εάν είστε γυναίκα που μπορεί να μείνει έγκυος, πρέπει να χρησιμοποιείτε αξιόπιστη αντισύλληψη ενόσω λαμβάνετε το Braftoni και πρέπει να συνεχίσετε τη χρήση αξιόπιστης αντισύλληψης για διάστημα τουλάχιστον 1 μήνα μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης σας. Τα αντισυλληπτικά φάρμακα που περιέχουν ορμόνες (όπως χάπια, ενέσεις, επιθέματα, εμφυτεύματα και ορισμένα ενδομήτρια σπειράματα (IUDs) που αποδεσμεύουν ορμόνες) μπορεί να μην έχουν την αναμενόμενη αποτελεσματικότητα ενόσω λαμβάνετε το Braftoni. Πρέπει να χρησιμοποιήσετε μια άλλη αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης όπως η μέθοδος φραγμού (π.χ. προφυλακτικό) για να μην μείνετε έγκυος ενόσω λαμβάνετε αυτό το φάρμακο. Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας.

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε το Braftoni.

### **Θηλασμός**

Το Braftoni δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Δεν είναι γνωστό εάν το Braftoni περνά στο μητρικό γάλα. Εάν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

### **Γονιμότητα**

Το Braftoni μπορεί να μειώσει τον αριθμό σπερματοζωαρίων στους άνδρες. Αυτό θα μπορούσε να επηρεάσει την ικανότητα τεκνοποίησης. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν αυτό σας ανησυχεί.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Braftoni μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας για οδήγηση ή χειρισμό μηχανημάτων. Αποφεύγετε την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων εάν έχετε προβλήματα με την όραση σας, ή έχετε οποιαδήποτε άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια που μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα (βλ. παράγραφο 4), ενόσω λαμβάνετε Braftoni. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε αμφιβολίες κατά πόσο μπορείτε να οδηγήσετε.

## **3. Πώς να πάρετε το Braftoni**

### **Πόσο να πάρετε**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### Για τη θεραπεία του μελανώματος

Η συνιστώμενη δόση Braftoni για τη θεραπεία του μελανώματος είναι 6 καψάκια των 75 mg μία φορά ημερησίως (αντιστοιχούν σε ημερήσια δόση των 450 mg). Θα λάβετε επίσης θεραπεία με ένα άλλο φάρμακο, το binimetinib.

#### Για τη θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου

Η συνιστώμενη δόση Braftoni για τη θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου είναι 4 καψάκια των 75 mg μία φορά ημερησίως (αντιστοιχούν σε ημερήσια δόση των 300 mg). Θα λάβετε επίσης θεραπεία με ένα άλλο φάρμακο, το cetuximab.

Εάν έχετε ηπατικά ή νεφρικά προβλήματα, ο γιατρός σας μπορεί να ξεκινήσει τη θεραπεία σας σε χαμηλότερη δόση.

Εάν εμφανίσετε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (όπως καρδιακά, οφθαλμικά ή αιμορραγικά προβλήματα) ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση ή να διακόψει προσωρινά ή οριστικά τη θεραπεία.

### **Πώς να πάρετε το Braftoni**



Οδηγίες για το άνοιγμα του blister:

- Μην σπρώξετε το καψάκιο μέσα από το blister.  
Διαχωρίστε ένα «κελί» της κυψέλης (blister) κάμπτοντάς το και σκίζοντας απαλά τις διατρήσεις γύρω από αυτό.
- Ξεφλουδίστε προσεκτικά το φύλλο του blister αρχίζοντας από τη γωνία που φέρει το βέλος.
- Αφαιρέστε απαλά το καψάκιο.

Να καταπίνετε τα καψάκια ολόκληρα με νερό.

Το Braftoni μπορεί να λαμβάνεται με τροφή ή μεταξύ των γευμάτων.

### **Εάν έχετε αδιαθεσία**

Εάν κάνετε εμετό οποιαδήποτε στιγμή μετά τη λήψη του Braftoni, μην πάρετε επιπλέον δόση. Να πάρετε την επόμενη δόση στην προγραμματισμένη ώρα.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Braftoni από τη κανονική**

Εάν πάρετε περισσότερα καψάκια από τα κανονικά, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Ανεπιθύμητες ενέργειες του Braftoni όπως ναυτία, έμετος, αφυδάτωση και θαμπή όραση μπορεί να εμφανισθούν ή να επιδεινωθούν. Εάν είναι δυνατόν, δείξτε τους το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης και τη συσκευασία του φαρμάκου.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Braftoni**

Εάν παραλείψετε μια δόση του Braftoni, πάρτε την αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Ωστόσο εάν έχουν παρέλθει περισσότερες από 12 ώρες από τη δόση που παραλείψατε, παραλείψτε τη συγκεκριμένη δόση και πάρτε την επόμενη δόση σας τη συνηθισμένη ώρα. Κατόπιν συνεχίστε να παίρνετε τα καψάκιά σας στις τακτικές ώρες όπως συνήθως.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Braftoni**

Είναι σημαντικό να παίρνετε το Braftoni για όσο διάστημα σας το συνταγογραφεί ο γιατρός σας. Μην σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

### **Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες**

**Το Braftoni μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν έχετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είτε για πρώτη φορά είτε εάν επιδεινωθούν (βλέπε επίσης παράγραφο 2):**

**Καρδιακά προβλήματα:** Το Braftoni όταν λαμβάνεται με binimetinib μπορεί να επηρεάσει πόσο καλά λειτουργεί η καρδιά σας (μείωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας): τα σημεία και συμπτώματα περιλαμβάνουν:

- αίσθημα ζάλης, κόπωσης ή τάση λιποθυμίας
- δυσκολία στην αναπνοή
- αίσθημα ότι η καρδιά σας χτυπάει δυνατά, γρήγορα ή ακανόνιστα
- πρήξιμο των κάτω άκρων

**Οφθαλμικά προβλήματα:** Το Braftoni, όταν λαμβάνεται με binimetinib, μπορεί να προκαλέσει σοβαρά οφθαλμικά προβλήματα όπως διαρροή υγρού κάτω από τον αμφιβληστροειδή στον οφθαλμό, επιφέροντας την αποκόλληση διαφορετικών στιβάδων στο μάτι (αποκόλληση του μελάγχρου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς). Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε αυτά τα συμπτώματα οφθαλμολογικών προβλημάτων:

- θαμπή όραση, απώλεια της όρασης, ή άλλες μεταβολές της όρασης (όπως χρωματιστές κουκίδες στο οπτικό σας πεδίο)
- οπτική άλω (θαμπό περίγραμμα γύρω από τα αντικείμενα)
- πόνο, οίδημα ή ερυθρότητα στο μάτι

**Αιμορραγικά προβλήματα:** Το Braftoni μπορεί να προκαλέσει σοβαρά αιμορραγικά προβλήματα.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν έχετε ασυνήθιστα σημεία αιμορραγίας όπως:

- πονοκέφαλους, ζάλη ή αδυναμία
- αποβολή αίματος ή θρόμβων αίματος με τον βήχα
- εμετό που περιέχει αίμα ή που μοιάζει με "κόκκους καφέ"
- κόκκινα ή μαύρα κόπρανα που φαίνονται σαν πίσσα
- διέλευση αίματος στα ούρα
- πόνο στο στομάχι (στην κοιλιακή χώρα)
- ασυνήθιστη κολπική αιμορραγία

**Μυϊκά προβλήματα:** Το Braftoni, όταν λαμβάνεται με binimetinib, μπορεί να προκαλέσει αποδόμηση των μυών (ραβδομυόλυση) η οποία μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική βλάβη και μπορεί να αποβεί θανατηφόρος: τα σημεία και συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:

- μυϊκός πόνο, κράμπες, δυσκαμψία ή σπασμός
- σκουρόχρωμα ούρα

**Άλλοι καρκίνοι του δέρματος:** Η θεραπεία με Braftoni μπορεί να αναπτύξει κάποιον τύπο καρκίνου του δέρματος, όπως το καρκίνωμα του δέρματος από πλακώδες επιθήλιο. Συνήθως, αυτές οι δερματικές αλλοιώσεις (βλ. επίσης παράγραφο 2) είναι περιορισμένες σε μια μικρή περιοχή, και μπορούν να αφαιρεθούν με χειρουργική επέμβαση και η θεραπευτική αγωγή με Braftoni μπορεί να συνεχιστεί χωρίς διακοπή. Ορισμένα άτομα που λαμβάνουν Braftoni μπορεί επίσης να παρατηρήσουν την εμφάνιση νέων μελανωμάτων. Αυτά τα μελανώματα αφαιρούνται συνήθως με χειρουργική επέμβαση και η θεραπεία με Braftoni μπορεί να συνεχίσει χωρίς διακοπή.

**Σύνδρομο λύσης όγκου:** Το Braftoni μπορεί να προκαλέσει ταχεία διάσπαση των καρκινικών κυττάρων που σε ορισμένα άτομα μπορεί να είναι θανατηφόρα. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν ναυτία, δύσπνοια, ακανόνιστο καρδιακό παλμό, μυϊκές κράμπες, επιληπτικές κρίσεις, θόλωση των ούρων, μείωση της παραγωγής ούρων και κόπωση.

### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες**

Εκτός από τις προαναφερόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, τα άτομα που λαμβάνουν Braftoni μπορεί επίσης να εμφανίσουν άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.

### **Ανεπιθύμητες ενέργειες όταν το Braftoni λαμβάνεται μαζί με binimetinib για τη θεραπεία του μελανώματος**

**Πολύ συχνές** (μπορεί να εμφανισθούν σε περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- μειωμένος αριθμός ερυθροκυττάρων (αναιμία)

- νευρολογικό πρόβλημα που προκαλεί πόνο, απώλεια της αισθητικότητας ή μυρμηγκιασμα στα χέρια και τα πόδια
- πονοκέφαλος
- ζάλη
- αιμορραγία σε διάφορα σημεία του σώματος
- υψηλή αρτηριακή πίεση
- προβλήματα με την όραση σας (δυσλειτουργία της όρασης)
- πόνος στο στομάχι
- διάρροια
- αδιαθεσία (εμετός)
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- δυσκοιλιότητα
- φαγούρα
- ξηροδερμία
- απώλεια ή αραίωση των τριχών (αλωπεκία)
- δερματικό εξάνθημα διαφόρων τύπων
- πάχυνση των εξωτερικών στιβάδων του δέρματος
- πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)
- πόνος, αδυναμία ή σπασμός των μυών
- οσφυαλγία
- πόνος στα άκρα
- πυρετός
- πρήξιμο των χεριών και των ποδιών (περιφερικό οίδημα), εντοπισμένο οίδημα
- κόπωση
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων του ήπατος
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων που σχετίζονται με τα επίπεδα της κρεατινικής κινάσης στο αίμα (ένα ένζυμο που βρίσκεται στο αίμα και μπορεί να υποδεικνύει μυϊκή φλεγμονή ή βλάβη)

#### **Συχνές** (μπορεί να εμφανισθούν σε έως 1 στα 10 άτομα)

- ορισμένοι τύποι όγκων του δέρματος όπως δερματικό θήλωμα και το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα
- αλλεργική αντίδραση που μπορεί να περιλαμβάνει πρήξιμο του προσώπου και δυσκολία στην αναπνοή
- αλλοίωση στην αντίληψη της γεύσης
- φλεγμονή του οφθαλμού (ραγοειδίτιδα)
- θρόμβοι αίματος
- φλεγμονή του παχέος εντέρου (κολίτιδα)
- ερυθρότητα, σκασίματα ή ρωγμές του δέρματος
- φλεγμονή του λιπώδους ιστού κάτω από το δέρμα, τα συμπτώματα περιλαμβάνουν ευαίσθητα δερματικά οζίδια
- δερματικό εξάνθημα με επίπεδη αποχρωματισμένη περιοχή ή επηρμένες βλάβες που μοιάζουν με ακμή (δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή)
- ερυθρότητα, ξεφλούδισμα του δέρματος ή φυσαλίδες στα χέρια και τα πόδια (παλαμο-πελματιαία ερυθροδυσαισθησία ή σύνδρομο χειρός-ποδός)
- νεφρική ανεπάρκεια
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα των εξετάσεων των νεφρών (αυξήσεις κρεατινίνης)
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα των αιματολογικών εξετάσεων της ηπατικής λειτουργίας (αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος)
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα των αιματολογικών εξετάσεων της λειτουργίας του παγκρέατος (αμυλάση, λιπάση)
- αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στο ηλιακό φως

#### **Όχι συχνές** (μπορεί να εμφανισθούν σε έως 1 στα 100 άτομα)

- αδυναμία και παράλυση των μυών του προσώπου
- φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα) που προκαλεί έντονο κοιλιακό πόνο

## **Ανεπιθύμητες ενέργειες όταν το Braftonί χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία στις κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν σε ασθενείς με μελάνωμα**

Εάν συνεχίσετε το Braftonί μόνο του, ενώ το άλλο φάρμακο (binimetinib) έχει διακοπεί προσωρινά σύμφωνα με την απόφαση του γιατρού σας, μπορεί να εμφανίσετε κάποιες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται στους ανωτέρω καταλόγους, μολονότι η συχνότητα μπορεί να αλλάξει (αύξηση ή μείωση).

### **Πολύ συχνές** (μπορεί να εμφανισθούν σε περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- κόπωση
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- αδιαθεσία (εμετός)
- δυσκοιλιότητα
- δερματικό εξάνθημα διαφόρων τύπων
- ερυθρότητα, ξεφλούδισμα του δέρματος ή φυσαλίδες στα χέρια και τα πόδια (παλαμο-πελματιαία ερυθροδυσαισθησία ή σύνδρομο χειρός-ποδός)
- πάχυνση των εξωτερικών στιβάδων του δέρματος (υπερκεράτωση)
- ξηροδερμία
- φαγούρα
- μη φυσιολογική απώλεια ή αραίωση των τριχών (αλωπεκία)
- ερυθρότητα, σκασίματα ή ρωγμές του δέρματος
- δέρμα που σκουρένει
- μειωμένη όρεξη
- δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)
- πονοκέφαλος
- νευρολογικά προβλήματα που μπορεί να προκαλέσουν πόνο, απώλεια της αισθητικότητας ή μυρμήγκιασμα στα χέρια και τα πόδια
- αλλοίωση στην αντίληψη της γεύσης
- πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)
- πόνος, σπασμός ή αδυναμία των μυών
- πόνος στα άκρα
- οσφυαλγία
- πυρετός
- ορισμένοι τύποι καλοήθων όγκων του δέρματος όπως μελανοκυτταρικός σπίλος και δερματικό θήλωμα
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων που σχετίζονται με το ήπαρ

### **Συχνές** (μπορεί να εμφανισθούν σε έως 1 στα 10 άτομα)

- αλλεργική αντίδραση που μπορεί να περιλαμβάνει πρήξιμο του προσώπου και δυσκολία στην αναπνοή
- αδυναμία και παράλυση των μυών του προσώπου
- γρήγορος καρδιακός παλμός
- δερματικό εξάνθημα με επίπεδη αποχρωματισμένη περιοχή ή επηρμένες βλάβες που μοιάζουν με ακμή (δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή)
- ξεφλούδισμα ή δέρμα με λέπια
- φλεγμονή των αρθρώσεων (αρθρίτιδα)
- νεφρική ανεπάρκεια
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα των εξετάσεων των νεφρών (αυξήσεις κρεατινίνης)
- αυξημένη ευαισθησία του δέρματος στο ηλιακό φως
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα των αιματολογικών εξετάσεων της λειτουργίας του παγκρέατος (λιπάση)

### **Όχι συχνές** (μπορεί να εμφανισθούν σε έως 1 στα 100 άτομα)

- τύπος καρκίνου του δέρματος όπως το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα
- φλεγμονή του οφθαλμού (ραγοειδίτιδα)
- φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα) που προκαλεί έντονο κοιλιακό πόνο



- μη φυσιολογικά αποτελέσματα των αιματολογικών εξετάσεων της λειτουργίας του παγκρέατος (αμυλάση)

### **Ανεπιθύμητες ενέργειες όταν το Braftoni λαμβάνεται μαζί με cetuximab για τη θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου**

Εκτός από τις προαναφερόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, τα άτομα που λαμβάνουν Braftoni με cetuximab μπορεί επίσης να εμφανίσουν τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες.

#### **Πολύ συχνές** (μπορεί να εμφανισθούν σε περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- νέους σπύλους που ονομάζονται "μελανοκυτταρικοί σπύλοι"
- μειωμένη όρεξη
- δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)
- νευρολογικό πρόβλημα που προκαλεί πόνο, απώλεια της αισθητικότητας ή μυρμήγκιασμα στα χέρια και τα πόδια
- πονοκέφαλος
- αιμορραγία σε διάφορα σημεία του σώματος
- διάρροια
- πόνος στο στομάχι
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- αδιαθεσία (εμετός)
- δυσκοιλιότητα
- δερματικό εξάνθημα με επίπεδη αποχρωματισμένη περιοχή ή επηρμένες βλάβες που μοιάζουν με ακμή (δερματίτιδα ομοιάζουσα με ακμή)
- δερματικό εξάνθημα διαφόρων τύπων
- ξηροδερμία
- φαγούρα
- πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία) και/ή πόνος στα οστά (μυοσκελετικός πόνος)
- πόνος, αδυναμία ή σπασμός των μυών
- πόνος στα άκρα
- οσφυαλγία
- πυρετός
- κόπωση

#### **Συχνές** (μπορεί να εμφανισθούν σε έως 1 στα 10 άτομα)

- ορισμένοι τύποι όγκων του δέρματος όπως δερματικό θήλωμα.
- αλλεργική αντίδραση που μπορεί να περιλαμβάνει πρήξιμο του προσώπου και δυσκολία στην αναπνοή
- ζάλη
- αλλοίωση στην αντίληψη της γεύσης
- γρήγορος καρδιακός παλμός
- δέρμα που σκουραίνει
- ερυθρότητα, ξεφλούδισμα του δέρματος ή φυσαλίδες στα χέρια και τα πόδια (παλαμο-πελματιαία ερυθροδυσαισθησία ή σύνδρομο χειρός-ποδός)
- πάχυνση των εξωτερικών στιβάδων του δέρματος (υπερκεράτωση)
- ερυθρότητα, σκασίματα ή ρωγμές του δέρματος
- απώλεια ή αραίωση των τριχών (αλωπεκία)
- νεφρική ανεπάρκεια
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα των εξετάσεων των νεφρών (αυξησεις κρεατινίνης)
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα αιματολογικών εξετάσεων του ήπατος

#### **Όχι συχνές** (μπορεί να εμφανισθούν σε έως 1 στα 100 άτομα)

- ορισμένοι τύποι όγκων του δέρματος όπως το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα
- φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα) που προκαλεί έντονο κοιλιακό πόνο
- ξεφλούδισμα του δέρματος
- μη φυσιολογικά αποτελέσματα των αιματολογικών εξετάσεων της λειτουργίας του παγκρέατος (αμυλάση, λιπάση)

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το Braftovi**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και τη συσκευασία blister μετά το EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C. Φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία για προστασία από την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το Braftovi**

- Η δραστική ουσία είναι το encorafenib.  
Braftovi 50 mg σκληρά καψάκια: Κάθε καψάκιο σκληρό περιέχει 50 mg encorafenib.  
Braftovi 75 mg σκληρά καψάκια: Κάθε καψάκιο σκληρό περιέχει 75 mg encorafenib.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
  - Περιεχόμενα καψακίων: κοποβιδόνη (E1208), πολοξαμερές 188, κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (E460i), ηλεκτρικό οξύ (E363), κροσποβιδόνη (E1202), πυρίτιο κολλοειδές άνυδρο (E551), στεατικό μαγνήσιο (E470b)
  - Κέλυφος καψακίου: ζελατίνη (E441), διοξείδιο τιτανίου (E171), κόκκινο οξείδιο του σιδήρου (E172), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172), μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172)
  - Μελάνι εκτύπωσης: κόμμεα λάκκας (E904), μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172), προπυλενογλυκόλη (E1520)

#### **Εμφάνιση του Braftovi και περιεχόμενα της συσκευασίας**

##### Braftovi 50 mg σκληρά καψάκια

Το σκληρό καψάκιο (καψάκιο) έχει αδιαφανές κάλυμμα χρώματος πορτοκαλί και αδιαφανές ροδόχροο σώμα, με εντυπωμένο ένα τυποποιημένο "A" στο κάλυμμα και την ένδειξη "LGX 50mg" στο σώμα.

Το Braftovi 50 mg διατίθεται σε συσκευασίες των 28x1 καψακίων ή 112x1 καψακίων σε διάτρητο blister μονάδων δόσης. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

##### Braftovi 75 mg σκληρά καψάκια

Το σκληρό καψάκιο (καψάκιο) έχει αδιαφανές ροδόχροο κάλυμμα και αδιαφανές λευκό σώμα, με εντυπωμένο ένα τυποποιημένο "A" στο κάλυμμα και την ένδειξη "LGX 75mg" στο σώμα.

Το Braftovi 75 mg διατίθεται σε συσκευασίες των 42x1 καψακίων ή 168x1 καψακίων σε διάτρητο blister μονάδων δόσης. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavour  
Γαλλία

**Παρασκευαστής**  
PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION  
Site ProgiPharm, rue du Lycée  
45500 GIEN  
Γαλλία

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV**

### **ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

## **Επιστημονικά πορίσματα**

Λαμβάνοντας υπόψη την Έκθεση Αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την PSUR(s) για το encoferanib, τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC είναι τα εξής:

Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα για το σύνδρομο λύσης όγκου τόσο από περιπτώσεις των κλινικών μελετών όσο και από αυθόρμητες αναφορές, συμπεριλαμβανομένων σε 3 περιπτώσεις στενής χρονικής σχέσης και εν όψει ενός εύλογου μηχανισμού δράσης, η PRAC θεωρεί ότι η αιτιολογική σχέση μεταξύ του encoferanib και του συνδρόμου λύσης όγκου είναι τουλάχιστον μια λογική πιθανότητα. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν encoferanib πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Η CHMP, αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC, συμφώνησε με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους διατύπωσης της σύστασης.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων Άδειας(-ών) Κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την encoferanib, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) encoferanib παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.