

Braftovi[®]

Pfizer Brasil Ltda.

Cápsulas duras

50 mg e 75 mg



**Braftovi®
encorafenibe**

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Braftovi®

Nome genérico: encorafenibe

APRESENTAÇÕES

Braftovi® 50 mg em blister contendo 28 cápsulas duras (7 blisters com 4 cápsulas cada).

Braftovi® 75 mg em blister contendo 42 cápsulas duras (7 blisters com 6 cápsulas cada).

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL

USO ADULTO

CUIDADO: AGENTE FOTOTÓXICO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula dura de Braftovi® 50 mg contém 50 mg de encorafenibe.

Cada cápsula dura de Braftovi® 75 mg contém 75 mg de encorafenibe.

Excipientes: conteúdo da cápsula: copovidona, poloxâmer, celulose microcristalina, ácido succínico, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio. Cápsula: gelatina, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro preto. Tinta de impressão: goma-laca, óxido de ferro preto, propilenoglicol.



II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Braftovi® (encorafenibe) é indicado:

- em associação com Mektovi® (binimetinibe) para o tratamento de pacientes adultos com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600 (vide item 5. Advertências e Precauções).
- em associação com cetuximabe, para o tratamento de pacientes adultos com câncer colorretal metastático (CCRm) com mutação BRAF V600E, que receberam terapia sistêmica prévia (vide item 5. Advertências e Precauções).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia e segurança clínica

Melanoma Irressecável ou Metastático com mutação BRAF V600

A segurança e a eficácia do encorafenibe em combinação com o binimetinibe foram avaliadas em um estudo Fase III, randomizado (1:1:1), ativo-controlado, aberto, multicêntrico de 2 partes, em pacientes com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600E ou V600K (Estudo CMEK162B2301), detectada por um teste para mutação BRAF. Os pacientes possuíam melanoma primário cutâneo ou primário desconhecido confirmado histologicamente, porém aqueles que apresentavam melanoma uveal ou mucoso foram excluídos. Os pacientes foram autorizados a receber terapia prévia adjuvante e uma linha prévia de imunoterapia para doença irressecável localmente avançada ou metastática. O tratamento prévio com inibidores de BRAF/MEK não foi permitido.

Estudo CMEK162B2301, parte 1

Na parte 1, os pacientes do estudo foram randomizados para receber a combinação de encorafenibe 450 mg via oral diariamente e binimetinibe 45 mg via oral duas vezes ao dia (Combo 450, n=192), encorafenibe 300 mg via oral diariamente (Enco 300, n=194), ou vemurafenibe 960 mg via oral duas vezes ao dia (Vem, n=191). O tratamento se manteve contínuo até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. A randomização foi estratificada pela classificação do Comitê Conjunto Americano para Estadiamento do Câncer (AJCC, do inglês *American Joint Committee on Cancer*) (IIIB, IIIC, IVM1a ou IVM1b, vs IVM1c), escala de desempenho ECOG, do inglês *Eastern Cooperative Oncology Group* (0 versus 1) e imunoterapia prévia para doença irressecável ou metastática (sim versus não).

O desfecho primário de eficácia foi a sobrevida livre de progressão (PFS, do inglês *progression free survival*) do Combo 450 em comparação com o vemurafenibe, conforme avaliado por um comitê de revisão independente cego (BIRC, do inglês *blinded independent review committee*). A PFS avaliada pelos investigadores (avaliação do investigador) foi uma análise de apoio. Um desfecho secundário adicional incluiu a PFS do Combo 450 em comparação com o Enco 300. Outras comparações secundárias de eficácia entre o Combo 450 e o vemurafenibe ou o Enco 300 incluíram a sobrevida global (OS, do inglês *overall response rate*), taxa de resposta objetiva (ORR, do inglês *overall response rate*), duração da resposta (DoR, do inglês *duration of response*) e taxa de controle de doença (DCR, do inglês *disease control rate*) avaliadas pelo BIRC e pela avaliação do investigador.

A mediana de idade dos pacientes foi de 56 anos (variação de 20-89 anos), 58% eram do sexo masculino, 90% eram caucasianos e 72% tinham status de desempenho (ECOG) 0 no basal. A maioria dos pacientes tinha doença metastática (95%) e estágio IVM1c (64%); 27% apresentavam desidrogenase láctica (DHL) elevada, 45% tinham pelo menos 3 órgãos envolvidos no basal e 3,5% tinham metástases cerebrais. Vinte e sete pacientes (5%) receberam previamente inibidores de ponto de verificação (anti-PD1/PDL1 ou ipilimumabe) (8 pacientes no grupo Combo 450 (4%), 7 no braço do vemurafenibe (4%); 12 no braço do Enco 300mg (6%), incluindo 22 pacientes no estado metastático (6 pacientes no braço do Combo 450, 5 pacientes no braço vemurafenibe, 11 no braço Enco 300) e 5 pacientes cenário da adjuvância (2 no braço do Combo 450, 2 no braço vemurafenibe, 1 paciente no braço Enco 300).

A mediana de duração de exposição foi de 11,7 meses em pacientes tratados com Combo 450, 7,1 meses no braço Enco 300 e 6,2 meses em pacientes tratados com vemurafenibe. A mediana da intensidade da dose relativa (RDI do inglês *median relative dose intensity*) para o Combo 450 foi de 100% para o encorafenibe e 99,6% para o binimetinibe; 86,2% para o Enco 300 e 94,5% para o vemurafenibe.

A parte 1 do estudo CMEK162B2301 demonstrou uma melhora estatisticamente significativa na PFS nos pacientes tratados com Combo 450 em comparação com os pacientes tratados com vemurafenibe. A Tabela 1 e a Figura 1 resumem a PFS e outros resultados de eficácia baseados na revisão central dos dados por um comitê cego independente de radiologia.

Os resultados de eficácia baseados na avaliação do investigador foram consistentes com a avaliação central independente (BIRC). Análises não estratificadas de subgrupos demonstraram pontos de estimativas a favor do Combo 450, incluindo DHL basal, status de desempenho ECOG e estágio por AJCC.

Tabela 1: Estudo CMEK162B2301, parte 1: Sobrevida Livre de Progressão e resultados confirmados de resposta global pelo BIRC (revisão central independente)

	encorafenibe + binimetinibe N=192 (Combo450)	encorafenibe N=194 (Enco300)	vemurafenibe N=191 (Vem)
Data de corte: 19 de maio de 2016			
PFS (análise primária)			
Número de eventos (doença progressiva (DP) (%))	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Mediana, meses (IC 95%)	14,9 (11,0, 18,5)	9,6 (7,5, 14,8)	7,3 (5,6, 8,2)
Razão de Risco (Hazard ratio) (IC 95%) (vs Vem) valor-p (log-rank estratificado) ^b	0,54 (0,41, 0,71) <0,001		
Razão de Risco (Hazard ratio) (IC 95%) (vs Vem) valor-p nominal		0,68 (0,52, 0,90) 0,007	
Razão de Risco (Hazard ratio) (IC 95%) (vs Enco300) valor-p (log-rank estratificado) ^b	0,75 (0,56, 1,00) 0,051		
Respostas gerais confirmadas			
Taxa de respostas gerais, n (%) (IC 95%)	121 (63,0) (55,8, 69,9)	98 (50,5) (43,3, 57,8)	77 (40,3) (33,3, 47,6)
CR, n (%)	15 (7,8)	10 (5,2)	11 (5,8)
PR, n (%)	106 (55,2)	88 (45,4)	66 (34,6)
SD, n (%)	46 (24,0)	53 (27,3)	73 (38,2)
DCR, n (%) (IC 95%)	177 (92,2) (87,4, 95,6)	163 (84,0) (78,1, 88,9)	156 (81,7) (75,4, 86,9)
Duração da resposta			
Mediana, meses (IC 95%)	16,6 (12,2, 20,4)	14,9 (11,1, NE)	12,3 (6,9, 16,9)
Análise atualizada, data de corte: 07 de novembro de 2017			
PFS			
Número de eventos (doença progressiva) (%)	113 (58,9)	112 (57,7)	118 (61,8)
Mediana, meses (IC 95%)	14,9 (11,0, 20,2)	9,6 (7,4, 14,8)	7,3 (5,6, 7,9)
Razão de Risco (Hazard ratio) ^a (IC 95%) (vs Vem) valor-p nominal	0,51 (0,39, 0,67) <0,001		
Razão de Risco (Hazard ratio) ^a (IC 95%) (vs Vem) valor-p nominal		0,68 (0,52, 0,88) 0,0038	
Razão de Risco (Hazard ratio) ^a (IC 95%) (vs Enco300) valor-p nominal	0,77 (0,59, 1,00) 0,0498		

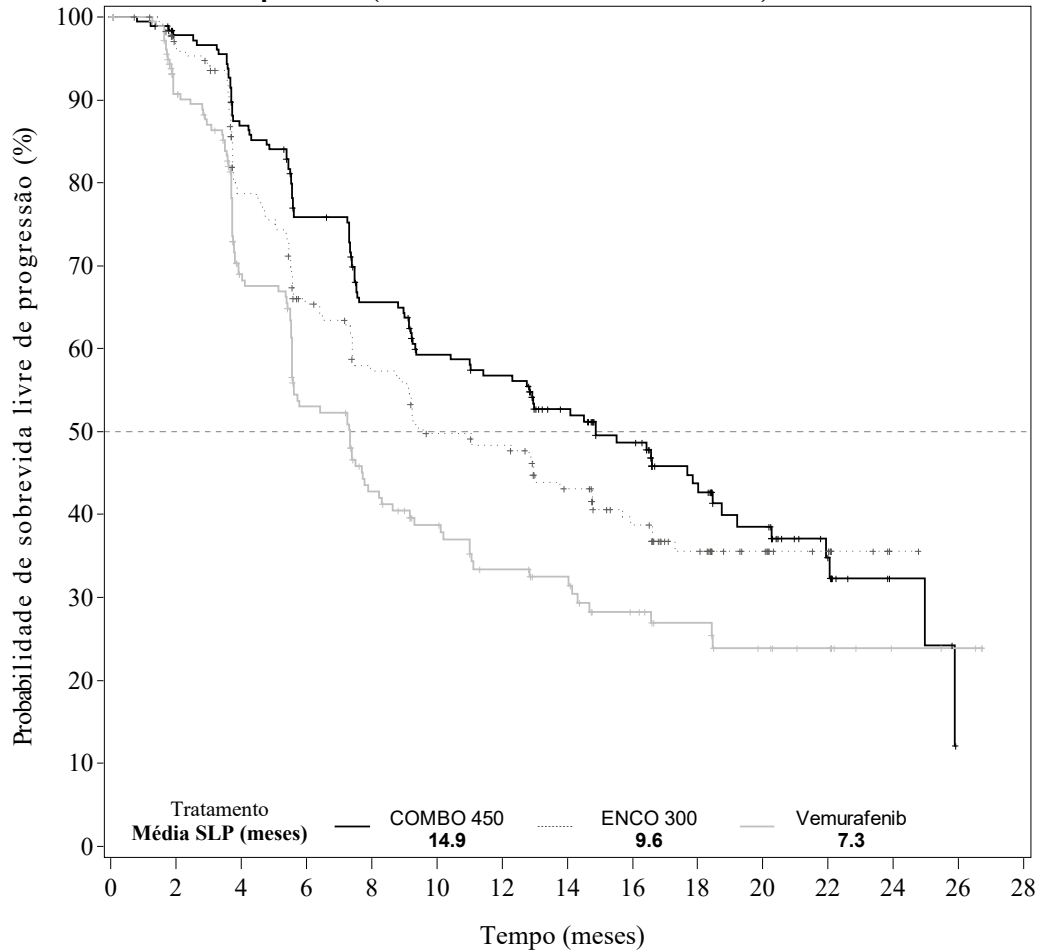
IC: intervalo de confiança; resposta completa (CR do inglês *complete response*); doença estável (SD, do inglês *stable disease*), taxa de controle de doença (DCR, do inglês *disease control rate*) = (CR+PR+SD+PD), aplica-se

apenas a pacientes sem uma lesão alvo que não atingiu CR ou tem PD); NE: não estimável; PFS: sobrevida livre de progressão; resposta parcial (PR, do inglês *partial response*); Vem: vemurafenibe.

^a Razão de Risco (HR, do inglês *hazard ratio*) baseado em um modelo de risco proporcional estratificado de Cox

^b Valor-p long-rank (2 lados)

Figura 1 Estudo CMEK162B2301, parte 1: Gráfico de Kaplan-Meier de Sobrevida Livre de Progressão por revisão central independente (data de corte: 19 de maio de 2016)



Pacientes em risco

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

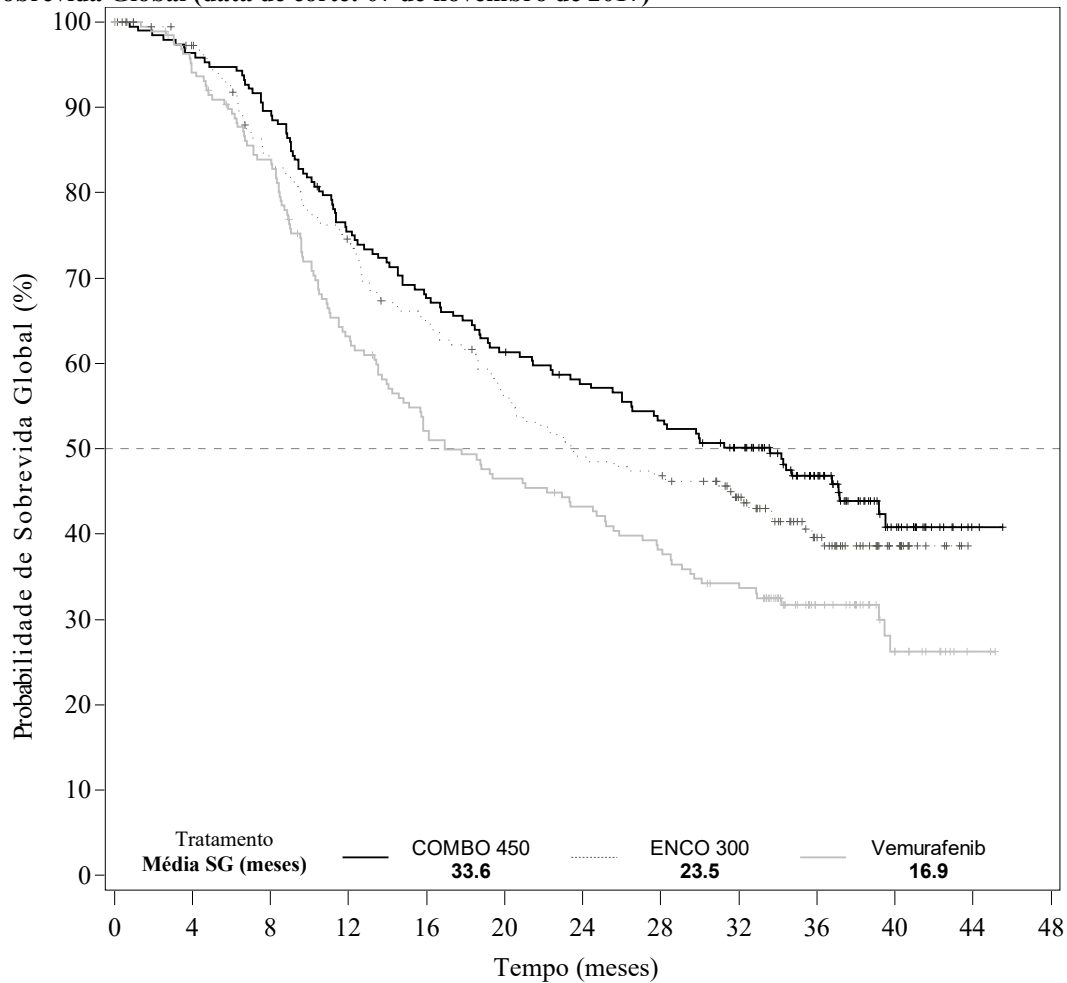
A análise preliminar da OS do Estudo CMEK162B2301 parte 1, (data de corte 07 de novembro de 2017) demonstrou aumento estatisticamente significativo na OS para o Combo 450 em comparação com o vemurafenibe (vide Tabela 2 e Figura 2).

Uma proporção similar de pacientes em cada grupo recebeu tratamento subsequente com inibidores de ponto de verificação, principalmente pembrolizumabe, nivolumabe e ipilimumabe (34,4% do braço do Combo 450, 36,1% do braço do encorafenibe, 39,8% do braço do vemurafenibe).

Tabela 2: Estudo CMEK162B2301, parte 1: Resultados preliminares de Sobrevida Global (data de corte: 07 de novembro de 2017)

	encorafenibe + binimetinibe N=192 (Combo 450)	encorafenibe N=194 (Enco 300)	vemurafenibe N=191 (Vem)
OS			
Número de evento (%)	105 (54,7)	106 (54,6)	127 (66,5)
Mediana, meses (IC 95%)	33,6 (24,4, 39,2)	23,5 (19,6, 33,6)	16,9 (14,0, 24,5)
Sobrevida aos 12 meses (IC 95%)	75,5% (68,8, 81,0)	74,6% (67,6, 80,3)	63,1% (55,7, 69,6)
Sobrevida aos 24 meses (IC 95%)	57,6% (50,3, 64,3)	49,1% (41,5, 56,2)	43,2% (35,9, 50,2)
Razão de risco (Hazard Ratio) (IC 95% CI) (vs Vem) valor-p (log-rank estratificado)	0,61 (0,47, 0,79) <0,0001		
Razão de risco (Hazard Ratio) (IC 95% CI) (vs Enco300) valor-p (log-rank estratificado)	0,81 (0,61,1,06) 0,061		

Figura 2 Estudo CMEK162B2301, parte 1: Gráfico de Kaplan-Meier dos resultados preliminares de Sobrevida Global (data de corte: 07 de novembro de 2017)



Pacientes em risco

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

Qualidade de Vida (QoL, do inglês *quality of life*) (data de corte: 19 de maio de 2016)

Para explorar as medidas de qualidade de vida relacionadas à saúde, status funcional, sintomas do melanoma, reações adversas relacionadas ao tratamento e os resultados relatados pelos pacientes (PRO, do inglês *patient response outcomes*), foram utilizados a Avaliação Funcional para Terapia de Câncer - Melanoma (FACT-M - *Functional Assessment of Cancer Therapy Melanoma*), o Questionário de Qualidade de Vida da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC QLQ-C30 - *European Organisation for Research and Treatment of Cancer's core quality of life questionnaire*) e o exame *EuroQoL-5dimensões- 5níveis* (EQ-5D-5L). Uma deterioração definitiva de 10% no FACT-M e no EORTC QLQ-C30 foi significativamente retardada nos pacientes tratados com Combo450 em relação a outros tratamentos. A mediana do tempo para a deterioração definitiva de 10% na escala FACT-M não foi atingida no braço do Combo 450 e foi de 22,1 meses (IC 95%: 15,2, NE) no braço do vemurafenibe com um HR para a diferença de 0.46 (IC 95%: 0.29, 0.72). A análise do tempo para deterioração definitiva de 10% na escala EORTC QLQ-C30 forneceu resultados semelhantes.

Os pacientes que receberam o Combo 450 não relataram mudança ou ligeira melhora na variação média em relação à pontuação basal da escala EQ-5D-5L em todas as consultas, enquanto os que receberam vemurafenibe ou encorafenibe referiram piora em todas as visitas (com diferenças estatisticamente significativas). Uma avaliação de mudança ao longo do tempo na pontuação acarretou a mesma tendência para o EORTC QLQ-C30 e em todas as visitas para o FACT-M.



Estudo CMEK162B2301, parte 2

A parte 2 do estudo CMEK162B2301 foi designada para avaliar a contribuição do binimetinibe para a combinação de encorafenibe e binimetinibe.

A PFS para o encorafenibe 300 mg via oral diariamente utilizada em combinação com o binimetinibe 45 mg via oral duas vezes ao dia (Combo 300, n=258) foi comparada com a PFS para o Enco 300 (n=280, incluindo 194 pacientes da parte 1 e 86 pacientes da parte 2). A inclusão na parte 2 iniciou após todos os pacientes da parte 1 serem randomizados.

Dados preliminares da parte 2, na data de corte de 09 de novembro de 2016, demonstraram a contribuição do binimetinibe com estimativa de mediana de PFS de 12,9 meses (IC 95%: 10.1, 14.0) para o Combo 300 em comparação com 9,2 meses (IC 95%: 7.4, 11.0) para o Enco 300 (partes 1 e 2) por revisão central independente (BIRC). Resultados similares foram observados pela avaliação do investigador.

A ORR confirmada por BIRC foi de 65,9% (IC 95%: 59.8, 71.1) para o Combo 300 e 50,4% (IC 95%: 44.3, 56.4) para o Enco 300 (partes 1 e 2). A mediana de DoR para respostas confirmadas pelo BIRC foi de 12,7 meses [IC 95%: 9.3, 15.1] para o Combo 300 e 12,9 meses [IC 95%: 8.9, 15.5] para o Enco 300. A mediana da duração do tratamento foi mais longa para o Combo 300 versus Enco 300, 52,1 semanas versus 31,5 semanas.

Eletrofisiologia Cardíaca

Na análise de segurança de estudos agrupados, a incidência de novo prolongamento de QTc>500ms foi de 0,7% (2/268) no grupo encorafenibe 450mg mais binimetinibe e de 2,5% (5/203) no grupo encorafenibe como agente único. O prolongamento de QTc>60ms comparado aos valores do pré-tratamento foi observado em 4,9% (13/268) dos pacientes no grupo encorafenibe mais binimetinibe e em 3,4% (7/204) no grupo encorafenibe como agente único.

Câncer Colorretal Metastático com Mutações BRAF V600E - Estudo ARRAY-818-302

O encorafenibe em associação com cetuximabe foi avaliado num ensaio multicêntrico, randomizado, aberto e controlado com comparador ativo (ARRAY 818-302, BEACON CRC). Os pacientes elegíveis deveriam apresentar câncer colorretal metastático com mutação BRAF V600E que tivessem progredido após 1 ou 2 regimes prévios. Os pacientes incluídos foram elegíveis para receber cetuximabe conforme localmente aprovado em relação ao status mutacional do gene RAS. Foi proibida a utilização prévia de inibidores RAF, inibidores MEK ou inibidores EGFR. A randomização foi estratificada pelo status de desempenho (ECOG), utilização prévia de irinotecano e formulação de cetuximabe.

Um total de 665 pacientes (1:1:1) foram randomizados para receber encorafenibe, 300 mg, por via oral, uma vez ao dia, em associação a cetuximabe na dose aprovada em bula (n=220), no grupo duplete, ou encorafenibe, 300 mg, por via oral, uma vez ao dia, em associação com binimetinibe, 45 mg, por via oral, duas vezes ao dia e cetuximabe na dose aprovada em bula (n=224), no grupo tripleto ou irinotecano mais cetuximabe ou irinotecano/5-fluorouracilo/ácido folínico (FOLFIRI) com cetuximabe, n= 221), no grupo controle. O tratamento foi mantido até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Os desfechos de eficácia avaliados incluíram a sobrevivência global (OS) e a taxa de resposta global (ORR) avaliadas por um BIRC, comparando encorafenibe 300 mg em associação a cetuximabe *versus* o grupo controle. As outras medidas de eficácia encontram-se resumidas na Tabela 3 abaixo.

A idade mediana dos pacientes foi de 61 anos (intervalo 26-91), 47% eram do sexo masculino e 83% caucasianos. Cinquenta e um por cento dos pacientes apresentavam um status de desempenho ECOG na linha basal de 0, 51% e haviam recebido irinotecano previamente; 46,8% dos pacientes tinham pelo menos 3 órgãos com envolvimento tumoral no basal.

A duração mediana da exposição foi de 3,2 meses nos pacientes tratados com encorafenibe 300 mg em associação com cetuximabe e 1,4 meses nos pacientes tratados com irinotecano/cetuximabe ou FOLFIRI/cetuximabe (braço controle). Nos pacientes tratados com a associação de encorafenibe 300 mg e cetuximabe, a mediana da intensidade da dose relativa (RDI) foi de 98% para encorafenibe e de 93,5% para cetuximabe. No braço controle, a mediana da RDI foi de 85,4% para cetuximabe, 75,7% para irinotecano e no subgrupo de pacientes que receberam ácido folínico e 5-FU, a mediana da RDI foi de 75,2% e 75%, respetivamente.

O grupo duplo de encorafenibe 300 mg em associação com cetuximabe demonstrou uma melhora estatisticamente significativa da OS, da ORR e da PFS em comparação ao controle. Os resultados de eficácia encontram-se resumidos na Tabela 3 e nas Figuras 3 e 4.

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

Tabela 3: Estudo ARRAY-818-302: Resultados de Eficácia

	encorafenibe com cetuximabe	Irinotecano com cetuximabe ou FOLFIRI com cetuximabe (Controle)
Data de corte: 11 de fevereiro de 2019 (Análise primária)		
OS		
Número de pacientes ^a	220	221
Número de eventos (%)	93 (42,3)	114 (51,6)
Mediana, meses (IC 95%)	8,4 (7,5-11,0)	5,4 (4,8; 6,6)
HR (IC 95%) ^{b,c} (vs. controle)	0,60 (0,41-0,88)	
Valor p ^{b,c}	0,0002	
Mediana da duração do seguimento, meses (IC 95%)	7,6 (6,4; 9,20)	7,2 (6,1; 8,1)
TRO (por BIRC)		
Número de pacientes ^c	113	107
TRO n (%) (IC 95%) ^f	23 (20,4) (13,4; 29,0)	2 (1,9) (0,2; 6,6)
Valor p ^{b,d,g}	<0,0001	
CR, n (%)	6 (5,3)	0
PR, n (%)	17 (15,0)	2 (1,9)
SD, n (%)	57 (50,4)	26 (24,3)
DCR, n (%) (IC 95%) ^f	84 (74,3) (65,3; 82,1)	33 (30,8) (22,3; 40,5)
PFS (por BIRC)		
Número de pacientes ^a	220	221
Número de acontecimentos (%)	133 (60,5)	128 (57,9)
PFS mediana, meses (IC 95%)	4,2 (3,7; 5,4)	1,5 (1,5; 1,7)
HR (IC 95%) ^{b,c}	0,40 (0,30; 0,55)	
Valor p ^{b,d}	< 0,0001	
Análise atualizada, data de corte: 15 de agosto de 2019		
OS		
Número de pacientes ^a	220	221
Número de eventos (%)	128 (58,2)	157 (71,0)
Mediana, meses (IC 95%)	9,3 (8,0; 11,3)	5,9 (5,1; 7,1)
HR (IC 95%) ^b (vs. controle)	0,61 (0,48; 0,77)	
Valor p ^{b,d,h}	< 0,0001	
Mediana da duração do seguimento, meses (IC 95%)	12,3 (11,1; 14,1)	12,9 (10,9; 14,6)
TRO (por BIRC)		
Número de pacientes ^a	220	221
TRO n (%) (IC 95%) ^f	43 (19,5) (14,5; 25,4)	4 (1,8) (0,5; 4,6)
Valor p ^{b,d,g,h}	<0,0001	
CR, n (%)	7 (3,2)	0
PR, n (%)	36 (16,4)	4 (1,8)
SD, n (%)	117 (53,2)	59 (26,7)
DCR, n (%) (IC 95%) ^f	167 (75,9) (69,7; 81,4)	69 (31,2) (25,2; 37,8)
PFS (por BIRC)		

Número de pacientes ^a	220	221
Número de acontecimentos (%)	167 (75,9)	147 (66,5)
PFS mediana, meses (IC 95%)	4,3 (4,1; 5,5)	1,5 (1,5; 1,9)
HR (IC 95%) ^b Valor p ^{b,d,h}	0,44 (0,35; 0,55) < 0,0001	

IC: intervalo de confiança; resposta completa (CR do inglês *complete response*); doença estável (SD, do inglês *stable disease*), taxa de controle de doença (DCR, do inglês *disease control rate*) = (CR+PR+SD+PD), aplica-se apenas a pacientes sem uma lesão alvo que não atingiu CR ou tem PD); NE: não estimável; PFS: sobrevida livre de progressão; resposta parcial (PR, do inglês *partial response*); Vem: vemurafenibe.

^a Fase 3, randomizado, Conjunto de Análise Completo

^b Estratificado por Índice de Desempenho ECOG, formulação de cetuximabe, e uso prévio de irinotecano no momento da randomização

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

^d Unilateral

^e Entre os primeiros 331 pacientes randomizados

^f Método de Clopper-Pearson

^g Teste Cochran Mantel-Haenszel

^h Valor p nominal

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

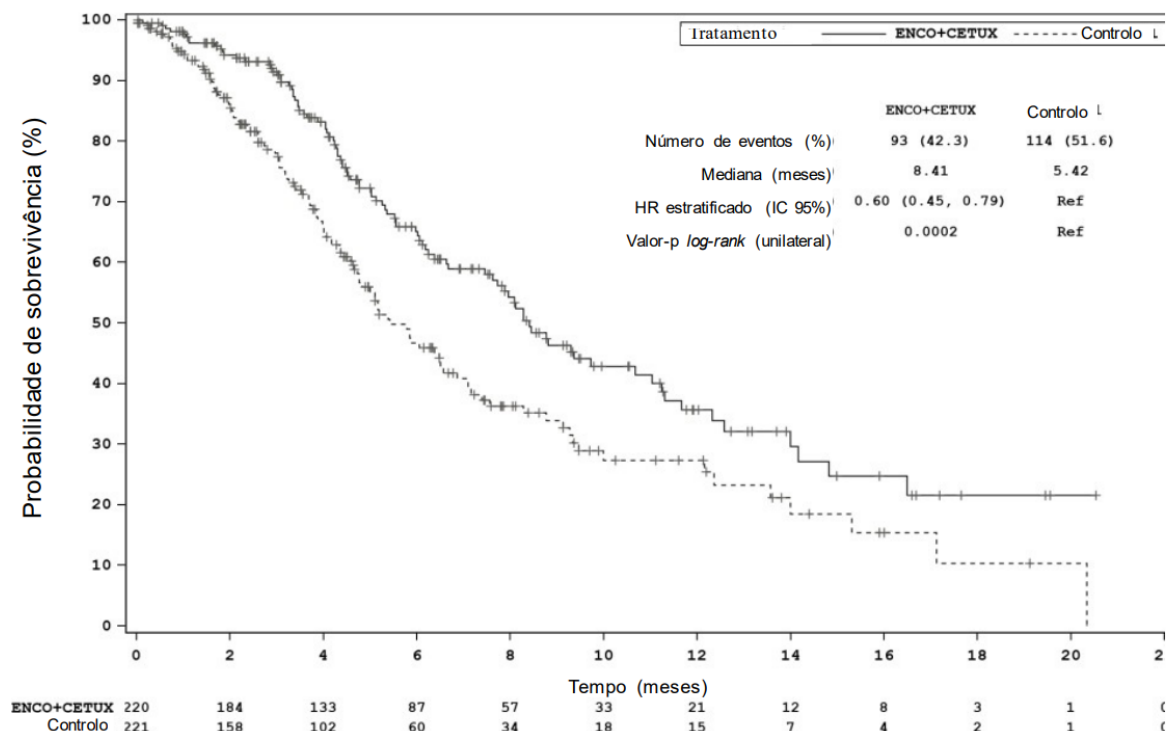
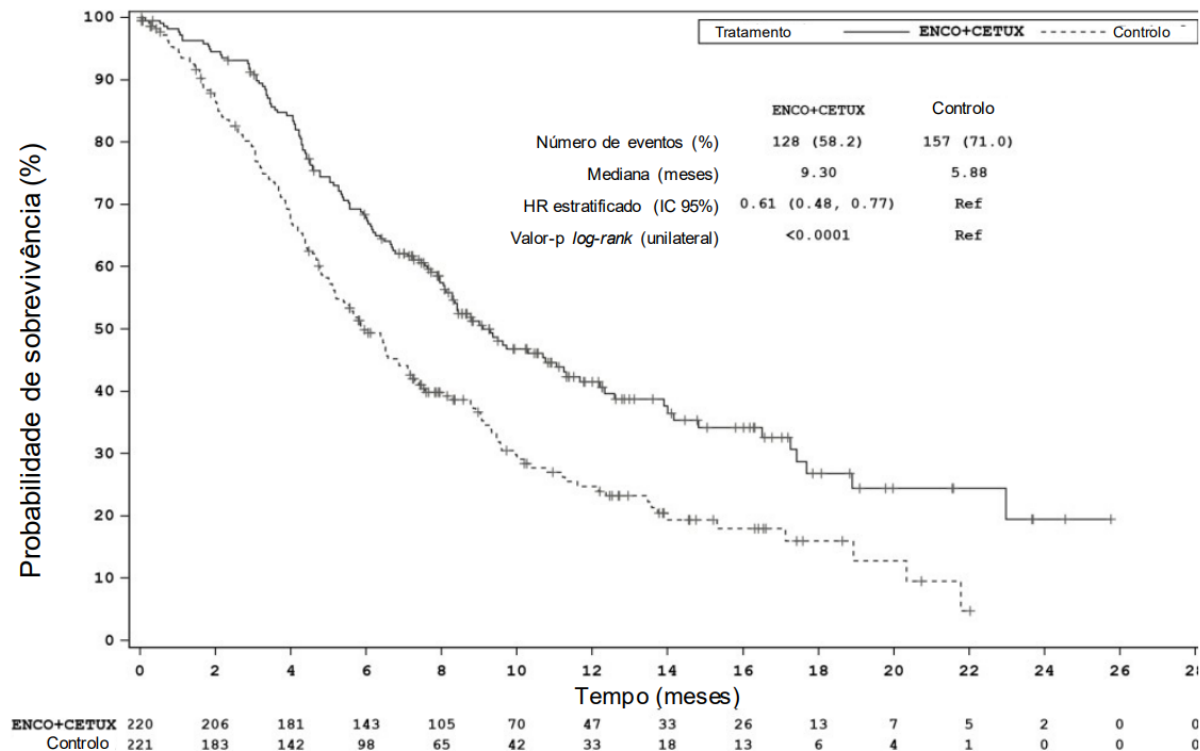


Figura 4: Estudo ARRAY-818-302: Curva de Kaplan-Meier da Sobrevida Global (data de corte: 15 de agosto de 2019)



Eletrofisiologia Cardíaca

Na análise de segurança do conjunto de segurança de Fase 3 (ARRAY-818-302) na indicação CCRm, a incidência de novo prolongamento do QTcF >500 ms foi de 3,2% (7/216) e o prolongamento QTcF >60 ms em comparação com os valores pré-tratamento foi observado em 8,8% (19/216) dos pacientes do braço encorafenibe + cetuximabe (vide item 8. Posologia e Modo de usar e item 5. Advertências e Precauções).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com encorafenibe em um ou mais subgrupos da população pediátrica no melanoma (vide item 8. Posologia e Modo de usar para informação sobre utilização pediátrica).

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com encorafenibe em todos os subgrupos da população pediátrica no carcinoma colorretal (vide item 8. Posologia e Modo de usar para informação sobre utilização pediátrica).

Referências Bibliográficas

1. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(5):603-615. doi:10.1016/S1470-2045(18)30142-6;
2. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Oct;19(10):1315-1327.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agente antineoplásico, inibidor de cinase de proteína, código ATC: L01XE46

Mecanismo de ação

O encorafenibe é uma pequena molécula, inibidora potente e altamente seletiva da cinase RAF por competição com o ATP.



A metade da concentração inibitória máxima (CI50) do encorafenibe contra as enzimas BRAF V600E, BRAF e CRAF foi determinada como sendo 0.35, 0.47 e 0.30 nM, respectivamente. A meia-vida da dissociação do encorafenibe foi >30 horas e resultou em inibição prolongada de pERK. O encorafenibe suprime a via RAF/MEK/ERK em células tumorais que expressam várias formas mutadas de cinase BRAF (V600E, D e K). Especificamente, o encorafenibe inibe in vitro e in vivo o crescimento de células de melanoma com mutação BRAF V600E, D e K. O encorafenibe não inibe a sinalização RAF/MEK/ERK em células que expressam BRAF do tipo selvagem.

Combinação com binimetinibe

O encorafenibe e o binimetinibe (um inibidor de MEK, vide item 3. Características Farmacológicas da bula do Mektovi®) inibem a via MAPK, resultando em alta atividade antitumoral.

Adicionalmente, a combinação de encorafenibe e binimetinibe preveniu o aparecimento de resistência in vivo nos xenoenxertos de melanoma humano com mutação BRAF V600E.

Associação com cetuximabe

Um dos principais mecanismos de resistência de pacientes com CCRm com mutação BRAF, em relação aos inibidores RAF, tem sido a identificação da reativação do EGFR com desvio da transdução de sinal via BRAF. As associações de um inibidor BRAF, por exemplo, encorafenibe, e agentes dirigidos ao EGFR, por exemplo, cetuximabe, têm demonstrado uma melhora da eficácia antitumoral em modelos não clínicos.

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética do encorafenibe foi estudada em indivíduos saudáveis e em pacientes com tumores sólidos, incluindo melanoma avançado e irressecável ou metastático, portador de mutação BRAF V600E ou K e em pacientes adultos com câncer colorretal metastático com uma mutação BRAF V600E. A farmacocinética do encorafenibe demonstrou ter dose aproximada linear após doses únicas e múltiplas. Após a repetição de dose uma vez ao dia, as condições de estabilidade foram atingidas em 15 dias. A taxa de acumulação de, aproximadamente, 0,5 é, provavelmente, devida à indução automática do CYP3A4. A variabilidade inter- indivíduos (CV%) da área sobre a curva (AUC, do inglês *área under curve*) varia entre 12,3% e 68,9%.

Absorção

Após a administração oral, o encorafenibe é rapidamente absorvido com um Tmax médio de 1,5 a 2 horas. Em seguida a uma dose oral única de 100 mg [¹⁴C] de encorafenibe em indivíduos saudáveis, pelo menos 86% da dose de encorafenibe é absorvida. A administração de uma dose única de 100 mg de encorafenibe com uma refeição rica em gordura e elevado teor calórico diminuiu a Cmax em 36%, enquanto a AUC permaneceu inalterada. Um estudo de interação medicamentosa em indivíduos saudáveis indicou que a extensão da exposição do encorafenibe não foi alterada na presença de um agente que altere o pH gástrico(rabeprazol).

Distribuição

O encorafenibe é moderadamente (86,1%) ligado a proteínas plasmáticas humanas in vitro. Após uma dose oral única de 100 mg [¹⁴C] de encorafenibe em indivíduos saudáveis, a média do desvio padrão (SD, do inglês *standard deviation*) da relação entre a concentração sanguínea e a plasmática é de 0,58 (0,02) e a média (CV%) do volume aparente de distribuição (Vz/F) do encorafenibe é de 226 L (32,7%).

Biotransformação

O metabolismo é a principal via de depuração do encorafenibe (aproximadamente 88% da dose radioativa recuperada), após uma dose oral única de 100 mg [¹⁴C]. A reação de biotransformação predominante do encorafenibe foi a N-desalquilação. Outras vias metabólicas envolvem hidroxilação, hidrólise carbamato, glucuronidação indireta e formação de glicose conjugada.

Eliminação

Após uma dose oral única de 100 mg [¹⁴C] de encorafenibe em indivíduos saudáveis, a radioatividade foi eliminada igualmente tanto nas fezes como na urina (média de 47,2%). Na urina, 1,8% da radioatividade foi eliminada com encorafenibe. A depuração aparente (CL/F) média (CV%) do encorafenibe foi de 27,9 L/h (9,15%). A mediana (variação) da meia-vida terminal do encorafenibe foi de 6,32h (3,74 a 8,09h).

Interações medicamentosas



Efeito da enzima CYP no encorafenibe

O encorafenibe é metabolizado pela CYP3A4, CYP2C19 e CYP2D6. In vitro, previa-se que a CYP3A4 fosse a principal enzima que contribui para a depuração oxidativa total do encorafenibe em microsomas hepáticos humanos (~83,3%), seguido por CYP2C19 e CYP2D6 (~16,0% e 0,71%, respectivamente).

O efeito da coadministração de um indutor forte da CYP3A4 sobre a exposição ao encorafenibe não foi estudado em um ensaio específico. A administração de doses repetidas de encorafenibe 450 mg uma vez ao dia e binimetinibe 45 mg duas vezes ao dia em pacientes com melanoma com modafinila, um indutor moderado da CYP3A4, diminuiu a AUC no estado de equilíbrio do encorafenibe em 24% e a $C_{\text{máx}}$ em 20%, em comparação com o encorafenibe isoladamente.

Efeito do encorafenibe nos substratos de CYP

Experimentos in vitro indicam que o encorafenibe é um inibidor reversível relativamente potente de UGT1A1, CYP2B6, CYP2C9 e CYP3A4/5, bem como um inibidor tempo dependente de CYP3A4. O encorafenibe induziu CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 e CYP3A4 em hepatócitos primários humanos.

A administração de doses repetidas de 450 mg de encorafenibe uma vez ao dia e 45 mg de binimetinibe duas vezes ao dia em pacientes com melanoma com uma dose única de coquetel de substrato com sonda CYP reduziu a AUC em 82% e a $C_{\text{máx}}$ em 74% de midazolam 2 mg (substrato da CYP3A4). Diminuiu a AUC em 17% e não alterou a $C_{\text{máx}}$ do omeprazol 20 mg (substrato da CYP2C19) e aumentou a AUC em 27% e a $C_{\text{máx}}$ em 13% da cafeína 50 mg (substrato da CYP1A2). Diminuiu a razão das concentrações do metabólito de losartana E3174 e losartana (substrato da CYP2C9) na urina em 28% e não alterou a razão das concentrações do metabólito de dextrometorfano (dextrorfano) e dextrometorfano (substrato da CYP2D6) na urina. Estes resultados indicam uma indução forte da CYP3A4, inibição leve da CYP1A2 e nenhum impacto na farmacocinética dos substratos da CYP2C19. A partir dos dados urinários, a potência inibitória sobre a CYP2C9 e CYP2D6 não pode ser finalmente concluída. Não existem dados disponíveis para metabolizadores fracos da CYP2D6.

Uma dose única de 450 mg de encorafenibe e 45 mg de binimetinibe reduziu a AUC e a $C_{\text{máx}}$ da bupropiona 75 mg (substrato da CYP2B6) em $\leq 25\%$. A administração repetida de 450 mg de encorafenibe diariamente e 45 mg de binimetinibe duas vezes ao dia reduziu a AUC e a $C_{\text{máx}}$ da bupropiona em $\leq 26\%$ e aumentou a AUC do metabólito ativo hidroxibupropiona em 49%, indicando indução leve.

Para a coadministração com substratos de UGT1A1, que são submetidos à extração intestinal, espera-se uma interação menor a moderada. Embora o binimetinibe seja um substrato de UGT1A1, ele não é submetido à extração intestinal e, portanto, não é esperado nenhuma interação medicamentosa com o encorafenibe. Além disso, não foram observadas diferenças na exposição clinicamente quando binimetinibe é coadministrado com encorafenibe.

Efeito dos transportadores no encorafenibe

Constatou-se que o encorafenibe é um substrato de transportadores de glicoproteína P (P-gp). É improvável que a inibição da P-gp resulte em um aumento clinicamente relevante nas concentrações de encorafenibe, uma vez que este exibe uma elevada permeabilidade intrínseca. O envolvimento de diversas famílias de transportadores de captação (OCT1, OATP1B1, OATP1B3 e OATPB1) foi investigado in vitro utilizando inibidores de transportadores relevantes. Os dados sugerem que os transportadores de captação hepática não estão envolvidos na distribuição do encorafenibe nos hepatócitos humanos primários.

Efeito do encorafenibe nos transportadores

A administração repetida de encorafenibe 450 mg uma vez ao dia e binimetinibe 45 mg duas vezes ao dia com uma dose única de rosuvastatina (um substrato OATP1B1, OATP1B3 e BCRP) aumentou a C_{max} da rosuvastatina em 2,7 vezes e a AUC em 1,6 vezes, indicando uma inibição leve de OATP1B1, OATP1B3 e/ou transportadores BCRP.

In vitro, o encorafenibe inibiu o transportador hepático OCT1, porém é improvável que seja um inibidor eficaz clinicamente. Com base em estudos in vitro, existe o potencial do encorafenibe inibir os transportadores renais OCT2, OAT1, OAT3 em concentrações clínicas. Ademais, o encorafenibe pode inibir o P-gp no intestino nas concentrações clínicas esperadas.

Populações especiais

População pediátrica

A segurança e eficácia do encorafenibe ainda não foram estabelecidas em crianças e adolescentes. Não há dados disponíveis.

Idade



Com base em uma análise farmacocinética populacional, verificou-se que a idade é uma covariável no volume de distribuição do encorafenibe, porém com alta variabilidade. Dada à pequena magnitude dessas alterações e a alta variabilidade, é pouco provável que sejam clinicamente relevantes, e nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes idosos.

Gênero

Baseado em uma análise farmacocinética populacional, o gênero não foi considerado um modelo relevante de covariável na depuração ou no volume de distribuição. Como resultado, nenhuma alteração importante na exposição do encorafenibe é esperada com base no gênero.

Peso corporal

Com base em uma análise farmacocinética populacional, o peso corporal foi considerado um modelo relevante de covariável na depuração e no volume de distribuição. No entanto, devido à pequena magnitude da alteração na depuração e a alta variabilidade no volume de distribuição previsto no modelo, é improvável que o peso tenha uma influência clinicamente relevante na exposição do encorafenibe.

Etnia

Não há dados suficientes para avaliar potenciais diferenças na exposição do encorafenibe devido à raça ou etnia.

Insuficiência hepática

Os resultados de um estudo clínico específico indicam uma exposição total ao encorafenibe, 25% mais elevada em pacientes com insuficiência hepática leve (Classe A de Child-Pugh) em comparação com indivíduos com função hepática normal. Isso se traduz em um aumento de 55% do encorafenibe não ligado.

A farmacocinética do encorafenibe não foi clinicamente avaliada em pacientes com insuficiência hepática moderada (Classe B de Child-Pugh) ou grave (Classe C de Child-Pugh). Como o encorafenibe é principalmente metabolizado e eliminado por via hepática, com base no modelo PBPK, os pacientes com insuficiência hepática moderada a grave podem apresentar maiores aumentos na exposição do que aqueles com insuficiência leve. Não há como fazer qualquer recomendação posológica em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (vide item 3. Características Farmacológicas e item 5. Advertências e Precauções).

Insuficiência renal

O encorafenibe sofre mínima eliminação renal. Nenhum estudo clínico formal foi realizado para avaliar o efeito da insuficiência renal na farmacocinética do encorafenibe.

Em uma análise farmacocinética populacional, não se observou uma tendência clara na CL/F do encorafenibe nos pacientes com insuficiência renal leve (eGFR 60 a 90 mL/min/1.73m²) ou moderada (eGFR 30 a 59 mL/min/1.73m²) em comparação com indivíduos com função renal normal (eGFR ≥ 90 mL/min/1.73m²). Foi prevista uma pequena diminuição na CL/F (≤5%) para pacientes com insuficiência renal leve e moderada, o que, provavelmente, não é clinicamente relevante. A farmacocinética do encorafenibe não foi estudada em pacientes com insuficiência renal grave.

Dados de segurança pré-clínica

Nos estudos de toxicidade em ratos, com duração de 4 semanas e 13 semanas, observou-se sinais clínicos, redução do peso corporal, redução dos epidídimos e do peso da próstata, além de achados microscópicos nos testículos, epidídimos, estômago e pele. A reversibilidade parcial desses achados foi observada após um período de recuperação de quatro semanas.

Adicionalmente, no estudo de 13 semanas observaram-se alterações patológicas reversíveis em doses ≥100mg/kg/d. Nenhum nível sem efeitos adversos observáveis (NOEL, do inglês *no observed effect level*) pode ser estabelecido para o estudo de 4 semanas. O NOEL para o estudo de 13 semanas foi mais de 10 vezes a exposição terapêutica humana.

No estudo de toxicidade em macacos, com duração de 4 semanas e 13 semanas, observaram-se episódios isolados/espóricos de emese e diarreia, bem como lesões oftálmicas, ligeiramente acima das exposições terapêuticas humanas. As lesões oftálmicas eram parcialmente reversíveis e consistiam em uma separação ou descolamento na retina entre as hastas externas e a camada de cones e o epitélio pigmentar da retina na mácula



central na fóvea. Essa observação foi semelhante à descrita em humanos como coriorretinopatia serosa central ou retinopatia serosa central.

O encorafenibe não é genotóxico.

Não foram conduzidos estudos de fertilidade com o encorafenibe. Nos estudos de toxicologia em ratos de 13 semanas, o tratamento com encorafenibe a 6 mg/kg/d (nível de dose mais de 5 vezes a exposição humana na dose terapêutica) resultou em diminuição do peso dos testículos e epidídimo com degeneração tubular e oligospermia. No estudo de 13 semanas, a reversibilidade parcial foi observada no nível de dose mais alto (60 mg/kg/d).

O estudo de desenvolvimento embrionário-fetal em ratos indicou que o encorafenibe induziu toxicidade fetal com pesos fetais mais baixos e atraso no desenvolvimento esquelético.

O mesmo tipo de estudo em coelhos indicou que o encorafenibe induziu toxicidade fetal com menores pesos fetais e alterações transitórias no desenvolvimento esquelético. Observou-se dilatação do arco aórtico em alguns fetos.

O encorafenibe foi fototóxico em um Teste de Captura de Vermelho Neutro 3T3 in vitro. O encorafenibe não foi um sensibilizante no ensaio de sensibilização em camundongo in vivo. Coletivamente, esses dados indicam que o encorafenibe tem risco de potencial fototóxico e risco mínimo de sensibilização em doses terapêuticas em pacientes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O encorafenibe deve ser administrado em associação com binimetinibe (para pacientes com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600) ou em associação com cetuximabe (para pacientes com câncer colorretal metastático com mutação BRAF V600E). Para informação adicional sobre advertências e precauções associadas ao tratamento com binimetinibe ou cetuximabe, vide item 5. Advertências e Precauções da bula do Mektovi® (binimetinibe) ou do cetuximabe.

Teste de mutação BRAF

Antes de tomar encorafenibe, os pacientes devem ter confirmação de melanoma metastático ou irressecável com mutação BRAF V600 ou câncer colorretal metastático com mutação BRAF V600E utilizando um teste validado. A eficácia e segurança do encorafenibe foram estabelecidas apenas em pacientes com melanomas com mutações BRAF V600E e V600K ou tumores colorretal que expressam mutação BRAF V600E. O encorafenibe não deve ser utilizado em pacientes com melanoma BRAF tipo selvagem. O encorafenibe não deve ser usado em pacientes com melanoma maligno BRAF tipo selvagem ou câncer colorretal BRAF tipo selvagem.

O encorafenibe em combinação com binimetinibe em pacientes que progrediram com um inibidor BRAF

Há uma limitação de dados para uso da combinação de encorafenibe e binimetinibe em pacientes que progrediram após a utilização prévia de inibidor de BRAF para o tratamento de melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600. Esses dados mostram que a eficácia da combinação é menor nestes pacientes.

O encorafenibe em combinação com binimetinibe em pacientes com metástases cerebrais

Os dados de eficácia da combinação de encorafenibe e binimetinibe em pacientes com melanoma com mutação BRAF V600 e metástases cerebrais são limitados. (vide item 2. Resultados de Eficácia).

Disfunção ventricular esquerda (LVD, do inglês *left ventricular dysfunction*)

A LVD definida como reduções sintomáticas ou assintomáticas na fração de ejeção foi relatada quando o encorafenibe é utilizado em combinação com o binimetinibe. Recomenda-se que a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (LVEF, do inglês *left ventricular ejection fraction*) seja avaliada por ecocardiograma ou ventriculografia radioisotópica (MUGA, do inglês *multi-gated acquisition*) antes do início do encorafenibe e binimetinibe, um mês após o início e depois trimestralmente, aproximadamente, ou com mais frequência, conforme indicação clínica durante o tratamento. Se, durante o tratamento, a LVD ocorrer, vide item 8. Posologia e Modo de usar da bula do Mektovi®.



A segurança do encorafenibe em combinação com o binimetinibe não foi estabelecida em pacientes com LVEF basal abaixo de 50% ou abaixo dos limites institucionais inferiores do normal. Portanto, nesses pacientes, o binimetinibe deve ser utilizado com cautela e para qualquer disfunção ventricular esquerda sintomática, LVEF grau 3-4 ou redução absoluta da LVEF basal $\geq 10\%$, o binimetinibe e o encorafenibe devem ser descontinuados e a LVEF deve ser avaliada a cada 2 semanas até a recuperação.

Hemorragia

Hemorragias, incluindo os principais eventos hemorrágicos, podem ocorrer com o encorafenibe (vide item 9. Reações Adversas). O risco de hemorragia pode aumentar com o uso concomitante de anticoagulante e terapia antiplaquetária. A ocorrência de eventos hemorrágicos grau 3 deve ser controlada com interrupção da dose ou descontinuação do tratamento (vide Tabela 5 em Posologia e Modo de usar) e conforme clinicamente indicado.

Toxicidades oculares

As toxicidades oculares, incluindo uveíte, irite e iridociclite, podem ocorrer quando o encorafenibe é administrado. O descolamento do epitélio pigmentar da retina (DEPR) também foi relatado em pacientes tratados com encorafenibe em combinação com binimetinibe (vide item 9. Reações Adversas).

Os pacientes devem ser avaliados em cada visita para sintomas novos ou agravamento de comprometimento visual. Se forem identificados novos sintomas ou agravamento de comprometimento visual, incluindo visão central diminuída, visão turva ou perda de visão, recomenda-se um exame oftalmológico imediato.

Se ocorrer uveíte, incluindo iridociclite e irite, durante o tratamento, vide item 9. Reações Adversas.

Se, durante o tratamento, o paciente desenvolver distrofia epitelial pigmentar da retina (RPED, do inglês *retinal pigment epithelial dystrophy*) ou oclusão da veia central da retina (RVO, do inglês *retinal vein occlusion*), vide item 8. Posologia e Modo de usar da bula do Mektovi[®] para orientação.

Prolongamento do intervalo QT

O prolongamento do intervalo QT foi observado em pacientes tratados com inibidores de BRAF. Um estudo minucioso do intervalo QT para se avaliar o potencial prolongamento do intervalo QT associado ao encorafenibe não foi realizado.

No geral, os resultados sugerem que o encorafenibe como agente único tem o potencial de causar leves aumentos na frequência cardíaca. Através de estudos combinados de encorafenibe e binimetinibe na posologia recomendada e em um estudo do encorafenibe como agente único, os resultados sugerem que o encorafenibe tem o potencial de resultar em pequenos aumentos no intervalo QTc (vide item 2. Resultados de Eficácia).

Não existem dados suficientes para excluir um prolongamento do intervalo QT dependente da exposição clinicamente significativo. Devido ao potencial risco de prolongamento do intervalo QT, recomenda-se que as anomalias dos eletrólitos séricos, incluindo magnésio e potássio, sejam corrigidas e os fatores de risco para o prolongamento do intervalo QT (por exemplo, insuficiência cardíaca congestiva, bradiarritmias) controlados antes do início do tratamento e durante o mesmo.

Recomenda-se que o eletrocardiograma (ECG) seja avaliado antes do início do encorafenibe, um mês após o início e depois trimestralmente, aproximadamente, ou com maior frequência, conforme clinicamente indicado durante o tratamento. A ocorrência do prolongamento do intervalo QTc pode ser controlada com a diminuição da dose, interrupção ou descontinuação com a correção de eletrólitos anormais e controle dos fatores de risco (vide item 8. Posologia e Modo de usar).

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que pode aumentar o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo "torsades de pointes".

Novos tumores primários

Novos tumores primários, cutâneos e não cutâneos, foram observados em pacientes tratados com inibidores de BRAF e podem ocorrer quando o encorafenibe é administrado (vide item 9. Reações Adversas).

Tumores cutâneos



Tumores cutâneos, como o carcinoma de células escamosas cutâneo (cSCC), incluindo queratoacantoma, foram observados em pacientes tratados com inibidores de BRAF, incluindo o encorafenibe.

Um novo melanoma primário foi observado em pacientes tratados com inibidores de BRAF, incluindo o encorafenibe (vide item 9. Reações Adversas).

Avaliações dermatológicas devem ser realizadas previamente ao início do tratamento com o encorafenibe em combinação com o binimetinibe, bimestralmente durante o tratamento e por até 6 meses após a descontinuação da combinação. Lesões cutâneas suspeitas devem ser tratadas com excisão dermatológica e avaliação dermatológica. Os pacientes devem ser instruídos a informar imediatamente seus médicos caso novas lesões de pele se desenvolvam. O encorafenibe deve ser continuado sem qualquer modificação na posologia.

Tumores não cutâneos

Com base em seu mecanismo de ação, o encorafenibe pode promover tumores associados à ativação de RAS por meio de mutações ou outros mecanismos. Os pacientes em tratamento com encorafenibe devem ser submetidos a um exame de cabeça e pescoço, tomografia computadorizada (TC) de tórax/abdome, exames anais e pélvicos (para mulheres) e contagem completa de células sanguíneas previamente ao início, durante e ao final do tratamento, conforme clinicamente apropriado. Deve-se considerar descontinuar permanentemente o encorafenibe em pacientes que desenvolvam tumores não cutâneos positivos para a mutação RAS. Os benefícios e riscos devem ser cuidadosamente considerados antes da administração de encorafenibe para pacientes com um câncer prévio ou concomitante associado à mutação RAS.

Síndrome da lise tumoral (SLT)

A ocorrência de SLT, que pode ser fatal, tem sido associada à utilização de encorafenibe em associação com binimetinibe (vide item 9. Reações Adversas). Os fatores de risco para SLT incluem carga tumoral elevada, insuficiência renal crônica pré-existente, oligúria, desidratação, hipotensão e urina ácida. Esses pacientes devem ser cuidadosamente monitorados e tratados imediatamente, conforme clinicamente indicado, e hidratação profilática deve ser considerada.

Anormalidades laboratoriais hepáticas

Anormalidades laboratoriais hepáticas, incluindo elevações de alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST), foram observadas com o encorafenibe (vide item 9. Reações Adversas). Alterações laboratoriais hepáticas devem ser tratadas com interrupção da dose, redução ou descontinuação do tratamento (vide item 8. Posologia e Modo de usar).

Este medicamento pode causar anomalias laboratoriais hepáticas. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática previamente ao início do encorafenibe e binimetinibe e, pelo menos, mensalmente durante os 6 primeiros meses de tratamento, depois conforme clinicamente indicado.

Insuficiência hepática

Como o encorafenibe é principalmente metabolizado e eliminado por via hepática, pacientes com insuficiência hepática leve a grave podem ter aumento da exposição ao encorafenibe ao longo do intervalo de exposição à variabilidade individual (vide item 3. Características Farmacológicas).

Na ausência de dados clínicos, o encorafenibe não é recomendado em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave.

A administração do encorafenibe deve ser realizada com cautela na dose de 300 mg uma vez ao dia em pacientes com insuficiência hepática leve (vide item 8. Posologia e Modo de usar).

Recomenda-se monitoramento mais atento das toxicidades relacionadas ao encorafenibe em pacientes com insuficiência hepática leve, incluindo exame clínico e testes de função hepática, com avaliação dos ECGs, conforme clinicamente apropriado durante o tratamento.

Insuficiência renal

Não existem dados disponíveis em pacientes com insuficiência renal grave (vide item 3. Características Farmacológicas e item 8. Posologia e Modo de usar).



O encorafenibe deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência renal grave. A elevação de creatinina tem sido comumente relatada com o encorafenibe como agente único ou em combinação com o binimetinibe ou cetuximabe. Os casos observados de falência renal, incluindo lesão renal aguda e insuficiência renal, foram geralmente associados a vômitos e desidratação. Outros fatores contribuintes incluem diabetes e hipertensão. A creatinina sanguínea deve ser monitorada conforme clinicamente indicado e a elevação da creatinina controlada com alteração de dose ou descontinuação (vide Tabela 5 em Posologia e Modo de usar). Os pacientes devem ser orientados quanto a ingestão adequada de líquidos durante o tratamento.

Efeitos de outros medicamentos sobre o encorafenibe

O uso concomitante de inibidores fortes de CYP3A durante o tratamento com encorafenibe deve ser evitado. Se for necessário o uso concomitante com um inibidor forte de CYP3A, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados por segurança (vide item 5. Advertências e Precauções).

Deve-se ter cuidado caso um inibidor moderado de CYP3A for coadministrado com o encorafenibe.

Sensibilidade à luz solar

Apesar do risco de fototoxicidade ser mínimo com encorafenibe, é recomendado o uso de roupas adequadas para se proteger do sol e a aplicação de filtro solar antes de sair ao ar livre.

Mulheres em idade fértil / Contraceção em mulheres

As mulheres em idade fértil devem utilizar método de contracepção eficaz durante o tratamento com encorafenibe e durante, pelo menos, um mês após a última dose. O encorafenibe pode diminuir a eficácia de contraceptivos hormonais (vide item 5. Advertências e Precauções). Assim sendo, pacientes do sexo feminino que utilizam métodos contraceptivos hormonais são aconselhadas a utilizar um método adicional ou alternativo, como um método de barreira (por exemplo, preservativo) durante o tratamento com encorafenibe e durante, pelo menos, um mês após a última dose.

Fertilidade

Não existem dados a respeito dos efeitos do encorafenibe sobre a fertilidade em humanos. Com base nos resultados em animais, a utilização do encorafenibe pode impactar na fertilidade de machos com potencial reprodutivo (vide item 3. Características Farmacológicas). Como a relevância clínica deste é desconhecida, os pacientes do sexo masculino devem ser informados sobre o potencial risco de espermatogênese prejudicada.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de encorafenibe em gestantes. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (vide item 3. Características Farmacológicas).

O encorafenibe não é recomendado durante a gestação e em mulheres em idade fértil que não utilizam método contraceptivo. Se o encorafenibe for utilizado durante a gestação ou se a paciente engravidar durante o tratamento, esta deve ser informada do potencial risco para o feto.

Braftovi® (encorafenibe) é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez: os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação do médico ou cirurgião-dentista.

Lactação

É desconhecido se o encorafenibe ou os seus metabólitos são excretados no leite em humanos. Um risco para os recém-nascidos/bebês amamentados não pode ser excluído. Deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou da terapia com encorafenibe, ponderando o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mãe.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

O encorafenibe tem menor influência na capacidade de dirigir ou operar máquinas. Foram relatados distúrbios visuais em alguns pacientes tratados com encorafenibe durante os estudos clínicos. Os pacientes devem ser



aconselhados a não dirigir ou operar máquinas se apresentarem distúrbios visuais ou qualquer reação adversa que possa afetar a sua habilidade para fazê-los (vide item 5. Advertências e Precauções e item 9. Reações Adversas).

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro preto que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de outros medicamentos sobre encorafenibe

O encorafenibe é metabolizado, principalmente, pela CYP3A4.

Inibidores de CYP3A4

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

As previsões baseadas em modelos indicam que o efeito do posaconazol, após repetidas administrações, pode ser semelhante para a AUC (aumento de 3 vezes) e ligeiramente maior para a C_{max} (aumento de 2,7 vezes). As previsões baseadas em modelos para cetoconazol sugerem um aumento de, aproximadamente, 5 vezes para a AUC e 3 a 4 vezes para a C_{max} do encorafenibe, após a administração de encorafenibe 450 e 300 mg Dose Diária, respectivamente.

Sendo assim, a administração concomitante do encorafenibe com inibidores fortes de CYP3A4 deve ser evitada (devido ao aumento da exposição ao encorafenibe e ao potencial aumento de toxicidade, vide item 3. Características Farmacológicas). Exemplos de inibidores fortes de CYP3A4 incluem, mas não se limitam a, ritonavir, itraconazol, claritromicina, telitromicina, posaconazol e suco de toranja (grapefruit). Se o uso concomitante de um inibidor forte de CYP3A4 for inevitável, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados por segurança.

Os inibidores moderados de CYP3A4 devem ser coadministrados com cautela. Exemplos de inibidores moderados de CYP3A4 incluem, mas não se limitam a, amiodarona, eritromicina, fluconazol, diltiazem, amprenavir e imatinibe. Quando o encorafenibe é coadministrado com um inibidor moderado de CYP3A4, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados por segurança.

Indutores de CYP3A4

A coadministração de encorafenibe com um indutor de CYP3A4 não foi avaliada em um estudo clínico, no entanto, uma redução na exposição ao encorafenibe é provável e pode resultar em comprometimento da eficácia de encorafenibe. Exemplos de indutores fortes de CYP3A4 incluem, mas não se limitam a, carbamazepina, rifampicina, fenitoína e erva de São João. Devem ser considerados agentes alternativos com potencial de indução de CYP3A nulo a moderado.

Efeitos do encorafenibe sobre outros medicamentos

Substratos CYP

O encorafenibe é um indutor forte de CYP3A4. A utilização concomitante com agentes que são substratos da CYP3A4 (por exemplo, contraceptivos hormonais) pode resultar em aumento da toxicidade ou perda da eficácia destes agentes. Os agentes que são substratos do CYP3A4 devem ser coadministrados com cautela.

O encorafenibe é um inibidor de UGT1A1. Os agentes concomitantes que são substratos de UGT1A1 (por exemplo, raltegravir, atorvastatina, dolutegravir) podem ter um aumento na exposição e devem, portanto, ser administrados com cautela.

Efeito do encorafenibe sobre o binimetinibe

Enquanto o encorafenibe é um inibidor reversível relativamente potente de UGT1A1, não foram observadas diferenças na exposição ao binimetinibe quando este foi coadministrado com o encorafenibe.

Substratos do transportador



In vivo, o encorafenibe é um inibidor de OATP1B1, OATP1B3 e/ou BCRP. A coadministração de encorafenibe com substratos OATP1B1, OATP1B3 ou BCRP (tais como rosuvastatina, atorvastatina, metotrexato) pode resultar em concentrações aumentadas (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas).

In vitro, o encorafenibe inibe potencialmente vários outros transportadores. Agentes que são substratos de transportadores renais OAT1, OAT3, OCT2 (como furosemida, penicilina) ou agentes que são substratos de transportadores hepáticos OCT1 (como bosentano) ou substratos da P-gp (por exemplo, posaconazol) também podem ter uma exposição aumentada.

Portanto, estes agentes, substratos ou transportadores devem ser coadministrados com cautela.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Braftovi® deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). Proteger da umidade.

Este medicamento tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Braftovi® 50 mg cápsulas duras: Tampa laranja opaca e corpo bege opaco, impresso com um “A” estilizado na capa e “LGX 50 mg” no corpo. O comprimento da cápsula é de aproximadamente 22 mm. Blister de poliamida/alumínio/ PVC/ alumínio contendo 4 cápsulas. Cada embalagem contém 28 cápsulas duras.

Braftovi® 75 mg cápsulas duras: Tampa bege opaca e corpo branco opaco, impresso com um “A” estilizado na tampa e “LGX 75 mg” no corpo. O comprimento da cápsula é de aproximadamente 23 mm. Blister de poliamida/alumínio/ PVC/ alumínio contendo 6 cápsulas. Cada embalagem contém 42 cápsulas duras.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Método de administração

O Braftovi® é para uso oral. As cápsulas devem ser engolidas inteiras com água. Elas podem ser tomadas com ou sem comida. A administração concomitante de encorafenibe com suco de toranja (grapefruit) deve ser evitada (vide item 5. Advertências e Precauções).

O tratamento de encorafenibe deve ser iniciado e supervisionado sob a responsabilidade de um médico com experiência no uso de medicamentos antineoplásicos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

Posologia

Melanoma:

A dose recomendada de encorafenibe é de 450 mg (seis cápsulas de 75 mg) uma vez ao dia, quando usada em combinação com o binimetinibe. Caso seja necessário, a dose de encorafenibe poderá ser ajustada para 225 mg (três cápsulas de 75 mg) ou 300 mg (seis cápsulas de 50 mg ou quatro cápsulas de 75 mg).

Câncer colorretal:

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

Alteração de posologia

Melanoma:

O manejo de reações adversas pode requerer redução da dose, interrupção temporária ou descontinuação do tratamento (vide Tabelas 4 e 5).

As recomendações de redução de dose para o encorafenibe são apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4: Alterações de posologia recomendadas para o encorafenibe (quando usado em combinação com o binimetinibe) na indicação de melanoma.

Nível de dose	Dose de encorafenibe
	quando usada em combinação com o binimetinibe



Dose inicial	450 mg uma vez ao dia (nove cápsulas de 50 mg ou seis cápsulas de 75 mg)
1ª redução da dose	300 mg uma vez ao dia (seis cápsulas de 50 mg ou quatro cápsulas de 75 mg)
2ª redução da dose	225 mg (três cápsulas de 75 mg) uma vez ao dia
Alterações subsequentes	Descontinuar permanentemente se incapaz de tolerar Braftovi® 225 mg (três cápsulas de 75 mg) uma vez ao dia.

A administração de dose de 450 mg uma vez ao dia de encorafenibe como um agente único não é recomendada. Se o binimetinibe for temporariamente interrompido, o encorafenibe deve ser reduzido a 300 mg uma vez ao dia durante o período de interrupção da dose de binimetinibe (vide item 8. Posologia e Modo de usar da bula do Mektovi®), uma vez que o encorafenibe não é bem tolerado na dose de 450 mg como um agente único. Caso o binimetinibe seja permanentemente descontinuado, o encorafenibe deve ser descontinuado.

Se o encorafenibe for temporariamente interrompido (vide Tabela 5), o binimetinibe deve ser interrompido. Se o encorafenibe for descontinuado permanentemente, então o binimetinibe deve ser descontinuado.

Se ocorrerem toxicidades relacionadas ao tratamento, as doses de encorafenibe e binimetinibe devem ser reduzidas simultaneamente, interrompidas ou descontinuadas. Exceções, onde alterações de posologia são necessárias apenas para o binimetinibe (reações adversas relacionadas principalmente ao binimetinibe), são: descolamento do epitélio pigmentar da retina (RPED), oclusão veia central da retina (RVO), doença pulmonar intersticial/pneumonite, disfunção cardíaca, elevação da creatina fosfoquinase (CPK) e rabdomiólise, e Tromboembolismo venoso (VTE, do inglês *venous thromboembolism*).

Se uma dessas toxicidades ocorrer, vide item 8. Posologia e Modo de usar da bula do Mektovi® para instruções de alteração de posologia do binimetinibe.

Para informação sobre a posologia e as alterações de posologia recomendadas do binimetinibe, vide item 8. Posologia e Modo de usar da bula do Mektovi®.

Câncer colorretal:

O controle de reações adversas poderá requerer a redução da dose, interrupção temporária ou descontinuação do tratamento com encorafenibe (ver Tabelas 4, 5 e 6).

Para informação sobre a posologia e alterações da dose recomendada de cetuximabe, vide a bula do cetuximabe.

A Tabela 5 mostra as recomendações para redução da dose de encorafenibe.

Tabela 5: Alterações da dose recomendada de encorafenibe quando usado em associação com cetuximabe na indicação câncer colorretal metastático (CCRm).

Nível da dose	Dose de encorafenibe quando usado em associação com cetuximabe
Dose inicial	300 mg uma vez por dia
1ª redução da dose	225 mg uma vez por dia
2ª redução da dose	150 mg uma vez por dia

Se encorafenibe for descontinuado de forma permanente, cetuximabe deve ser descontinuado.

Se cetuximabe for descontinuado de forma permanente, encorafenibe deve ser descontinuado.

Melanoma e Câncer colorretal:

Alterações de posologia em caso de reações adversas são fornecidas abaixo na Tabela 6.

Para novas malignidades cutâneas primárias: Nenhuma alteração de posologia é necessária para o encorafenibe.

Para novas malignidades não cutâneas primárias com mutação RAS positiva: Deve ser considerado descontinuar o encorafenibe permanentemente.

Tabela 6: Alterações de posologia recomendadas para o encorafenibe (usado em combinação com o binimetinibe ou cetuximabe) para reações adversas selecionadas

Gravidade da reação adversa ^a	encorafenibe
Reações cutâneas	
<ul style="list-style-type: none"> • Grau 2 	O encorafenibe deve ser mantido. Se a erupção cutânea piorar ou não melhorar dentro de 2 semanas com o tratamento, o encorafenibe deve ser suspenso até o grau 0 ou 1 e, em seguida, retomado com a mesma dose.
<ul style="list-style-type: none"> • Grau 3 	O encorafenibe deve ser suspenso até a melhora para grau 0 ou 1 e retomado com a mesma dose, caso seja a primeira ocorrência, ou retomado com dose reduzida, se recorrente grau 3
<ul style="list-style-type: none"> • Grau 4 	O encorafenibe deve ser descontinuado permanentemente.
Eritrodisestesia palmo-plantar (PPES)	
<ul style="list-style-type: none"> • Grau 2 	O encorafenibe deve ser mantido e medidas de suporte, como terapia tópica, devem ser instituídas. Se não houver melhora com a terapia de suporte dentro de 2 semanas, o encorafenibe deve ser suspenso até evoluir para grau 0 ou 1 e o tratamento deve ser retomado na mesma dose ou em uma dose reduzida.
<ul style="list-style-type: none"> • Grau 3 	O encorafenibe deve ser suspenso, medidas de suporte, como a terapia tópica, devem ser instituídas e o paciente deve ser reavaliado semanalmente. O encorafenibe deve ser retomado na mesma dose ou em uma dose reduzida quando houver melhora para grau 0 ou 1.
Uveítes incluindo irite e iridociclite	
<ul style="list-style-type: none"> • Grau 1-3 	Se a uveíte grau 1 ou 2 não responder à terapia ocular específica (por exemplo, tópica) ou para uveíte grau 3, o encorafenibe deve ser suspenso e o monitoramento oftálmico deve ser repetido dentro de 2 semanas. Se a uveíte for grau 1 e houver melhora para grau 0, o tratamento deve ser retomado na mesma dose. Se a uveíte for grau 2 ou 3 e houver melhora para grau 0 ou 1, o tratamento deve ser retomado em uma dose reduzida. Se não houver melhora dentro de 6 semanas, o monitoramento oftálmico deve ser repetido e o encorafenibe deve ser permanentemente descontinuado.
<ul style="list-style-type: none"> • Grau 4 	O encorafenibe deve ser permanentemente descontinuado e um acompanhamento com monitoramento oftalmológico deve ser realizado.
Prolongamento do intervalo QTc	
<ul style="list-style-type: none"> • QTcF > 500 ms e alteração ≤ 60 ms do valor de pré-tratamento 	O encorafenibe deve ser suspenso (vide o monitoramento em Advertências e Precauções). O encorafenibe deve ser retomado com uma dose reduzida quando o QTcF ≤ 500ms. O encorafenibe deve ser descontinuado se houver mais de uma recorrência
<ul style="list-style-type: none"> • QTcF > 500 ms e aumentado em > 60 ms dos valores pré-tratamento 	O encorafenibe deve ser permanentemente descontinuado (vide o monitoramento em Advertências e Precauções).

Gravidade da reação adversa ^a	encorafenibe
Anormalidades laboratoriais hepáticas	
<ul style="list-style-type: none"> • Grau 2 (aspartato aminotransferase (AST) ou alanina aminotransferase (ALT) >3x - ≤5x ao limite superior da normalidade (LSN) 	<p>O encorafenibe deve ser mantido.</p> <p>Se não houver melhora dentro de 4 semanas, o encorafenibe deve ser suspenso até evoluir para grau 0 ou 1 ou para níveis de pré-tratamento/basais e depois retomados na mesma dose.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Primeira ocorrência de grau 3 (AST ou ALT >5x LSN e bilirrubina sanguínea >2x LSN) 	<p>O encorafenibe deve ser suspenso por até 4 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se houver melhora para grau 0 ou 1 ou a níveis basais, deve ser retomado em uma dose reduzida. • Se não houver melhora, o encorafenibe deve ser permanentemente descontinuado.
<ul style="list-style-type: none"> • Primeira ocorrência de grau 4 (AST ou ALT >20 LSN) 	<p>O encorafenibe deve ser suspenso por até 4 semanas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se houver melhora para grau 0 ou 1 ou para níveis basais, deve ser retomado em uma dose reduzida. • Se não houver melhora, o encorafenibe deve ser permanentemente descontinuado. <p>Ou o encorafenibe deve ser permanentemente descontinuado.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Recorrência de grau 3 (AST ou ALT >5x LSN e bilirrubina sanguínea >2x LSN) 	Deve ser considerado descontinuar permanentemente o encorafenibe
<ul style="list-style-type: none"> • Recorrência de grau 4 (AST ou ALT >20 LSN)) 	O encorafenibe deve ser permanentemente descontinuado

^a Critério Comum de Terminologia para Eventos Adversos do Instituto Nacional do Câncer (NCI CTCAE - National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) versão 4.03

Tabela 7: Alterações de posologia recomendadas para o encorafenibe (usado em combinação com o binimetinibe ou cetuximabe) para outras reações adversas

Gravidade da reação adversa	encorafenibe
<ul style="list-style-type: none"> • Reações adversas de grau 2 recorrentes ou intoleráveis • Primeira ocorrência de reações adversas de grau 3 	<p>O encorafenibe deve ser suspenso por até 4 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se houver melhora para grau 0 ou 1 ou a níveis basais, deve ser retomado em uma dose reduzida. • Se não houver melhora, o encorafenibe deve ser permanentemente descontinuado
<ul style="list-style-type: none"> • Primeira ocorrência de qualquer reação adversa grau 4 	<p>O encorafenibe deve ser suspenso por até 4 semanas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se houver melhora para grau 0 ou 1 ou a níveis basais, deve ser retomado em uma dose reduzida. • Se não houver melhora, o encorafenibe deve ser permanentemente descontinuado. <p>Ou o encorafenibe deve ser permanentemente descontinuado.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Recorrência de reação adversa grau 3 	Deve ser considerado descontinuar permanentemente o encorafenibe.
<ul style="list-style-type: none"> • Recorrência de reação adversa grau 4 	O encorafenibe deve ser permanentemente descontinuado.

Duração do tratamento

O tratamento deve continuar até que o paciente não mais obtenha benefícios ou até o desenvolvimento de toxicidade inaceitável.

Doses perdidas

Se uma dose de encorafenibe for perdida, o paciente deve tomá-la apenas se o intervalo para a próxima dose programada for maior que 12 horas.

Vômitos

Em caso de vômito após a ingestão do encorafenibe, o paciente não deve tomar uma dose adicional e deve tomar a próxima dose programada.



USO EM IDOSOS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Pacientes idosos

Nenhum ajuste é necessário na posologia para pacientes com 65 anos ou mais (vide item 3. Características Farmacológicas).

Insuficiência hepática

Pacientes com insuficiência hepática leve a grave podem ter a exposição ao encorafenibe aumentada (vide item 3. Características Farmacológicas).

A administração do encorafenibe deve ser realizada com precaução em pacientes com insuficiência hepática leve (Classe A de Child-Pugh). com dose reduzida para 300 mg uma vez ao dia.

Nenhuma recomendação posológica pode ser realizada para pacientes com insuficiência hepática moderada (Classe B de Child Pugh) ou grave (Classe C de Child Pugh).

Insuficiência renal

Nenhum ajuste é necessário para pacientes com insuficiência renal leve ou moderada com base em uma análise farmacocinética populacional (PK). Não existem dados clínicos com o encorafenibe em pacientes com insuficiência renal crônica. Portanto, a necessidade potencial de ajuste de dose não pode ser determinada. O encorafenibe deve ser utilizado com precaução em pacientes com insuficiência renal crônica (vide item 5. Advertências e Precauções e item 3. Características Farmacológicas).

População pediátrica

A segurança e eficácia do encorafenibe ainda não foram estabelecidas em crianças e adolescentes. Não há dados disponíveis.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

A segurança do encorafenibe (450 mg via oral uma vez ao dia) em combinação com o binimetinibe (45 mg via oral duas vezes ao dia) foi avaliada em 274 pacientes com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600 (Combo 450 agrupada), com base em dois estudos Fase II (CMEK162X2110 e CLGX818X2109) e um estudo Fase III (CMEK162B2301, parte 1).

Na dose recomendada (n = 274), em pacientes com melanoma irressecável ou metastático, as reações adversas mais comuns ($\geq 25\%$) ocorridas em pacientes tratados com encorafenibe em combinação com binimetinibe foram fadiga, náusea, diarreia, vômito, descolamento de retina, dor abdominal, aumento sanguíneo de creatinofosfoquinase (CPK) e mialgia.

A segurança do encorafenibe (300 mg via oral uma vez ao dia) em combinação com o binimetinibe (45 mg via oral duas vezes ao dia) foi avaliada em 257 pacientes com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600 (Combo 300), com base no estudo Fase III (CMEK162B2301, parte 2). As reações adversas mais comuns ($\geq 25\%$) ocorridas em pacientes tratados com encorafenibe 300 mg em combinação com binimetinibe foram fadiga, náusea e diarreia.

O perfil de segurança do encorafenibe como agente único (300 mg via oral uma vez ao dia) é baseado nos dados de 217 pacientes com melanoma irressecável ou metastático com mutação BRAF V600 (encorafenibe 300). As reações adversas a medicamentos (ADRs, do inglês *adverse drug reaction*) mais comuns relatadas com encorafenibe 300 foram hiperqueratose, alopecia, Síndrome da eritrodisestesia palmo plantar (PPES, do inglês *Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome*), fadiga, erupção cutânea, artralgia, pele seca, náusea, mialgia, dor de cabeça, vômito e prurido.

A segurança de encorafenibe (300 mg por via oral uma vez por dia) em associação com cetuximabe (na dose recomendada em bula) foi avaliada em 216 pacientes com câncer colorretal metastático com mutação BRAF V600E, com base no estudo de fase III ARRAY-818-302. As reações adversas a medicamentos (ADRs) mais frequentes ($>25\%$) notificadas nesta população foram: fadiga, náuseas, diarreia, dermatite acneiforme, dor abdominal, artralgia/dor musculoesquelética, diminuição do apetite, erupção cutânea e vômitos.

A taxa de descontinuação de todos os fármacos do estudo devido a qualquer reação adversa foi de 1,9% nos

pacientes tratados com encorafenibe 300 mg em associação com cetuximabe.

Tabela de reações adversas

As reações adversas estão listadas abaixo por classe de sistemas de órgãos MedDRA e pela seguinte convenção de frequência: muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raro ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 6 Reações adversas

Frequência	encorafenibe como agente único 300 mg (n=217)	encorafenibe 450 mg em combinação com binimetinibe (n=274)	encorafenibe 300 mg em combinação com cetuximabe (n=216)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas			
Muito comum	Papiloma de pele* Nevo melanocítico		Nevo melanocítico
Comum	Carcinoma cutâneo de células escamosas (cSCC) ^a Novo melanoma primário*	Carcinoma cutâneo de células escamosas (cSCC) ^a Carcinoma basocelular* Papiloma de pele*	Carcinoma cutâneo de células escamosas (cSCC) ^a Papiloma da pele* Novo melanoma primário*
Incomum	Carcinoma basocelular		Carcinoma basocelular
Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático			
Muito comum		Anemia	
Distúrbios do sistema imunológico			
Comum	Hipersensibilidade ^b	Hipersensibilidade ^b	Hipersensibilidade ^b
Distúrbios de metabolismo e nutrição			
Muito comum	Diminuição do apetite		Diminuição do apetite
Desconhecida		Síndrome da lise tumoral	
Distúrbios psiquiátricos			
Muito comum	Insônia		Insônia
Distúrbios do sistema nervoso			
Muito comum	Dor de cabeça* Neuropatia periférica* Disgeusia*	Neuropatia periférica* Tontura* Dor de cabeça*	Neuropatia periférica* Dor de cabeça*
Comum	Paresia facial ^c	Disgeusia*	Tonturas* Disgeusia
Incomum		Paresia facial ^c	
Distúrbios oculares			
Muito comum		Deficiência visual* Descolamento epitélio pigmentar da retina (RPED)*	
Comum		Uveíte*	
Incomum	Uveíte*		
Distúrbios cardíacos			
Comum	Taquicardia supraventricular ^d	Disfunção ventricular esquerda (LVD) ^h	Taquicardia supraventricular ^d
Distúrbios vasculares			
Muito comum		Hemorragia ⁱ Hipertensão*	Hemorragia ⁱ
Comum		Tromboembolismo venoso (VTE) ^j	

Distúrbios gastrointestinais			
Muito comum	Náusea Vômito* Constipação	Náusea Vômito* Constipação Dor abdominal* Diarreia*	Náusea Vômito* Constipação Dor abdominal* Diarreia*
Comum		Colite ^k	
Incomum	Pancreatite*	Pancreatite*	Pancreatite*
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo			
Muito comum	PPES Hiperqueratose* Erupção cutânea* Pele seca* Prurido* Alopecia* Eritema* Hiperpigmentação da pele*	Hiperqueratose* Erupção cutânea* Pele seca* Prurido* Alopecia*	Dermatite acneiforme* Erupção cutânea* Pele seca* Prurido*
Comum	Dermatite acneiforme* Esfoliação da pele ^f Fotossensibilidade*	Dermatite acneiforme* Eritrodiestesia palmo-plantar (PPES) Eritema* Paniculite* Fotossensibilidade*	Hiperpigmentação cutânea Eritrodiestesia palmo-plantar (PPES) Hiperqueratose Alopecia Eritema ^c
Incomum			Esfoliação da pele ^f
Distúrbios musculoesqueléticos e tecido conjuntivo			
Muito comum	Artralgia* Mialgia ^g Dor em extremidade Dorsalgia	Artralgia* Desordens musculares/mialgia ^l Dor em extremidade Dorsalgia	Artralgia/Dor musculoesquelética Desordens musculares/miopatia Dor em extremidade Dor nas costas
Comum	Artrite*		
Incomum		Rabdomiólise	
Distúrbios renais e urinários			
Comum	Falência renal*	Falência renal*	Falência renal*
Distúrbios gerais e condições do local de administração			
Muito comum	Fadiga* Pirexia*	Fadiga* Pirexia* Edema periférico ^m	Fadiga* Pirexia*
Exames laboratoriais			
Muito comum	Gama-glutamil-transferase (GGT) aumentada*	Creatina fosfoquinase sérica aumentada Gama-glutamil-transferase (GGT) aumentada* Transaminase aumentada*	
Comum	Transaminase aumentada* Creatinina sérica aumentada* Lipase aumentada	Fosfatase alcalina sérica aumentada Creatinina sérica aumentada* Amilase aumentada Lipase aumentada	Creatinina sérica aumentada* Transaminase aumentada*
Incomum	Amilase aumentada		Amilase aumentada Lipase aumentada

*termos compostos que incluíram mais de um termo preferencial

^a inclui queratoacantoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma epidermoide do lábio e carcinoma espinocelular da pele



^b inclui angioedema, hipersensibilidade a fármacos, hipersensibilidade, vasculite de hipersensibilidade, urticária, e reação anafilática

^c inclui distúrbios do nervo facial, paralisia facial, paresia facial

^d inclui extrassístole, taquicardia sinusal, extrassístoles supraventriculares, taquiarritmia, taquicardia

^e inclui eritema, eritema generalizado, eritema plantar

^f inclui dermatite esfoliativa, esfoliação da pele, erupção esfoliativa

^g inclui mialgia, fadiga muscular, lesão muscular, espasmo muscular, fraqueza muscular

^h inclui disfunção ventricular esquerda, fração de ejeção diminuída, insuficiência cardíaca e fração de ejeção anormal

ⁱ inclui hemorragia em vários locais, incluindo hemorragia cerebral

^j inclui embolia pulmonar, Trombose venosa profunda, embolia, Tromboflebite, Tromboflebite superficial e Trombose

^k inclui colite, colite ulcerativa, enterocolite e proctite

^l inclui mialgia, fraqueza muscular, espasmo muscular, lesão muscular, miopatia, miosite

^m inclui retenção de líquidos, edema periférico, edema localizado

Quando o encorafenibe foi utilizado em uma dose de 300 mg uma vez ao dia em combinação com o binimetinibe 45 mg duas vezes ao dia (Combo 300) no estudo CMEK162B2301 - parte 2, a categoria de frequência foi inferior comparada à população agrupada Combo 450 para as seguintes reações adversas:

anemia, neuropatia periférica, hemorragia, hipertensão, prurido (comum); e colite, amilase aumentada e lipase aumentada (incomum).

Descrição de reações adversas selecionadas

Neoplasias cutâneas

Carcinoma cutâneo de células escamosas

Melanoma:

Na população agrupada Combo 450, observou-se carcinoma cutâneo de células escamosas (cSCC), incluindo queratoacantomas, em 3,3% (9/274) dos pacientes. O tempo médio para o início do primeiro evento de cSCC (todos os graus) foi de 6,5 meses (variação de 1,0 a 22,8 meses).

Na população agrupada encorafenibe 300, cSCC foi relatado em 7,4% (16/217) pacientes. Para os pacientes no estudo Fase III (CMEK162B2301) que desenvolveram cSCC, o tempo médio para o início do primeiro evento de cSCC (todos os graus) foi de 2,3 meses (variação de 0,3 a 12,0 meses).

Câncer colorretal:

Nos pacientes tratados com encorafenibe 300 mg em associação com cetuximabe, foi observado Carcinoma cutâneo de células escamosas (cSCC) incluindo queratoacantoma em 1,4% (3/216) dos pacientes. O tempo até ao primeiro acontecimento de cSCC (qualquer grau) foi de 0,5; 0,6 e 3,6 meses para estes 3 pacientes.

Novo melanoma primário

Melanoma:

Na população agrupada encorafenibe 300, novos eventos de melanoma primário ocorreram em 4,1% dos pacientes (9/217) e foi relatado como grau 1 em 1,4% (3/217), grau 2 em 2,1% (4/217), grau 3 em 0,5% (1/217) e grau 4 em 0,5% (1/217) dos pacientes.

Câncer colorretal

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

Eventos oculares

Melanoma:

Na população agrupada Combo 450, a uveíte foi relatada em 4,4% (12/274) dos pacientes, sendo grau 1 em 0,4% (1/274), grau 2 em 3,6% (10/274) e grau 3 em 0,4% (1/274). O comprometimento visual, incluindo visão turva e redução da acuidade visual, ocorreu em 21,5% (59/274) dos pacientes. A uveíte e a deficiência visual foram, geralmente, reversíveis.



O descolamento do epitélio pigmentar da retina (RPED) ocorreu em 29,6% (81/274) dos pacientes, a maioria teve evento grau 1-2 e 1,8% (5/274) grau 3.

No estudo CMEK162B2301- parte 2, no braço do Combo 300, o RPED foi observado em 12,5% (32/257) dos pacientes com evento grau 4 em 0,4% (1/257).

Disfunção ventricular esquerda (LVD)

A LVD foi relatada quando o encorafenibe foi utilizado em combinação com o binimetinibe (vide item 9. Reações Adversas da bula do Mektovi[®]).

Hemorragia

Melanoma:

Eventos hemorrágicos foram observados em 17,9% (49/274) dos pacientes na população agrupada Combo 450. A maioria dos eventos foi de grau 1 ou 2 (14,6%) e 3,3% foram de grau 3-4. Poucos pacientes necessitaram interromper a dose ou reduzi-la (0,7% ou 2/274). Os eventos hemorrágicos levaram à descontinuação do tratamento em 1,1% (3/274) dos pacientes. Os eventos hemorrágicos mais frequentes foram a hematúria em 3,3% (9/274), a hemorragia retal em 2,9% (8/274) e a hematoquezia 2,9% (8/274) dos pacientes. Hemorragia de úlcera gástrica fatal, com falência de múltiplos órgãos como causa simultânea da morte, ocorreu em um paciente. Hemorragia cerebral foi relatada em 1,5% (4/274) dos pacientes, com desfecho fatal em três. Todos os eventos ocorreram no cenário de metástases cerebrais novas ou progressivas.

No estudo CMEK162B2301- parte 1, no braço do Combo 300, eventos hemorrágicos foram observados em 6,6% (17/257) dos pacientes, sendo grau 3-4 em 1,6% (4/257).

Câncer colorretal

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

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

Hipertensão

Hipertensão foi relatada quando o encorafenibe foi utilizado em combinação com o binimetinibe (vide item 9. Reações Adversas da bula do Mektovi[®]).

Tromboembolismo venoso

O VTE foi relatado quando o encorafenibe foi utilizado em combinação com o binimetinibe (vide item 9. Reações Adversas da bula do Mektovi[®]).

Pancreatite

Melanoma:

A elevação de enzimas pancreáticas, principalmente assintomática, foi relatada na população agrupada Combo 450. Aumentos de amilase e lipase foram relatados em 3,3% (9/274) e 5,1% (14/274) dos pacientes, respectivamente. A pancreatite foi relatada em 0,7% (2/274). Ambos os pacientes apresentaram eventos de grau 3. A pancreatite levou à interrupção da dose ou ajuste em 0,4% (1/274) dos pacientes.

Câncer colorretal

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

Reações dermatológicas

Erupção cutânea

Melanoma:

Na população agrupada Combo 450, a erupção cutânea ocorreu 19,7% (54/274) dos pacientes. A maioria dos eventos foi leve, sendo grau 3 ou 4 relatado em 0,7% (2/274). A erupção cutânea levou à descontinuação em 0,4% (1/274) e à interrupção ou ajuste da dose em 1,1% (3/274) dos pacientes.



Na população agrupada encorafenibe 300, a erupção cutânea foi relatada em 43,3% (94/217) dos pacientes. A maioria dos eventos foi leve, sendo grau 3 ou 4 relatado em 4,6% (10/217). A erupção cutânea levou à descontinuação em 0,5% (1/217) e à interrupção ou ajuste da dose em 7,4% (16/217) dos pacientes.

Câncer colorretal

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

Síndrome da eritrodisestesia palmo-plantar (PPES, do inglês *Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome*)

Melanoma:

A PPES foi relatada em 6,2% (17/274) dos pacientes da população agrupada Combo 450. Todas as reações adversas da PPES foram grau 1 (3,3%) ou grau 2 (2,9%). A interrupção ou ajuste da dose ocorreu em 1,1% (3/274) dos pacientes.

No braço do Combo 300- parte 2 do estudo principal, a PPES foi observada em 3,9% (10/257) dos pacientes sendo grau 3 em 0,4% (1/257).

Na população agrupada encorafenibe 300, a PPES foi relatada em 51,6% (112/217) dos pacientes. A maioria dos eventos foi leve a moderado: grau 1 em 12,4% (27/217), grau 2 em 26,7% (58/217) e grau 3 em 12,4% (27/217) dos pacientes. A PPES conduziu à descontinuação em 4,1% (9/217) e a interrupção ou ajuste da dose ocorreu em 23,0% (50/217).

Câncer colorretal

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

Dermatite acneiforme

Melanoma:

A dermatite acneiforme foi relatada quando o encorafenibe é utilizado em combinação com o binimetinibe (vide REAÇÕES ADVERSAS da bula do Mektovi[®]).

Câncer colorretal

Nos pacientes tratados com encorafenibe 300 mg em associação com cetuximabe, ocorreu dermatite acneiforme em 33,3% (72/216) dos pacientes, sendo a maioria de Grau 1 (25,5% (55/216) dos pacientes) ou 2 (6,9% (15/216) dos pacientes). Foi notificada interrupção ou redução da dose em 2,3% (5/216) dos pacientes. Não foi notificada descontinuação do tratamento. A dermatite acneiforme foi, de um modo geral, reversível.

Fotossensibilidade

Melanoma:

Na população agrupada Combo 450, a fotossensibilidade foi observada em 4,0% (11/274) dos pacientes. A maioria dos eventos foi grau 1-2, sendo grau 3 relatado em 0,4% (1/274) e nenhum evento levou à descontinuação. A interrupção ou ajuste da dose foi relatada em 0,4% (1/274) dos pacientes.

Na população agrupada encorafenibe 300, a fotossensibilidade foi relatada em 4,1% (9/217) dos pacientes. Todos os eventos foram de grau 1-2. Nenhum evento levou à descontinuação, interrupção ou ajuste da dose.

Paresia facial

Melanoma:

Na população agrupada Combo 450, a paresia facial ocorreu em 0,7% (2/274) dos pacientes, incluindo grau 3 em 0,4% (1/274). Os eventos foram reversíveis e nenhum levou à interrupção do tratamento. A interrupção ou ajuste da dose foi relatada em 0,4% (1/274) dos pacientes.

Na população agrupada encorafenibe 300, a paresia facial foi observada em 7,4% (16/217) dos pacientes. A maioria dos eventos foram leves a moderados: grau 1 em 2,3% (5/217), grau 2 em 3,7% (8/217) e grau 3 em 1,4%



(3/217). O tempo médio para o início do primeiro evento foi de 0,3 meses (variação de 0,1 a 12,1 meses). A paresia facial foi, geralmente, reversível e levou à interrupção do tratamento em 0,9% (2/217). A interrupção ou ajuste da dose foi relatada em 3,7% (8/217) e o tratamento sintomático, incluindo corticosteroides, foi relatado em 5,1% (11/217) dos pacientes.

Elevação de creatinofosfoquinase (CPK) e rabdomiólise

A elevação de CPK e a rabdomiólise ocorreram quando o encorafenibe é utilizado em combinação com o binimetinibe (vide item 9. Reações Adversas da bula do Mektovi®).

Disfunção renal

Melanoma:

Na população agrupada Combo 450, observou-se elevação discreta da creatinina sérica assintomática, em sua maioria grau 1, em 6,2% (17/274) dos pacientes tratados com o Combo 450 mg. A incidência de elevação grau 3 ou 4 foi de 0,7% (2/274). Os eventos de insuficiência renal, incluindo lesão renal aguda e insuficiência renal, foram relatados em 3,3% (9/274) dos pacientes tratados com encorafenibe e binimetinibe, com eventos grau 3 ou 4 em 2,2% (6/274). A insuficiência renal foi, geralmente, reversível com interrupção da dose, reidratação e outras medidas gerais de suporte.

Câncer colorretal

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

Anormalidade laboratorial hepática

Melanoma:

As incidências de anormalidades laboratoriais hepáticas relatadas na população agrupada Combo 450 estão listadas abaixo:

- Transaminases aumentadas: 15,7% (43/274) no geral - grau 3-4: 5,5% (15/274)
- GGT aumentada: 14,6% (40/274) no geral - grau 3-4: 8,4% (23/274)

No estudo CMEK162B2301- parte 2, no braço do Combo 300, a incidência de anormalidades laboratoriais hepáticas foi:

- Transaminases aumentadas: 13,2% (34/257) no geral - grau 3-4: 5,4% (14/257)
- GGT aumentada: 14,0% (36/257) no geral - grau 3-4: 4,7% (12/257)

Câncer colorretal

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

Distúrbios gastrointestinais

Melanoma:

Na população agrupada Combo 450, a diarreia foi observada em 38% (104/274) dos pacientes, sendo grau 3-4 em 3,3% (9/274). A diarreia levou à descontinuação da dose em 0,4% e à interrupção ou ajuste da dose em 4,4%.

A constipação ocorreu em 24,1% (66/274) dos pacientes, sendo grau 1 ou 2. A dor abdominal foi relatada em 27,4% (75/274) dos pacientes, sendo grau 3 em 2,6% (7/274). A náusea ocorreu em 41,6% (114/274), com grau 3 ou 4 observada em 2,6% (7/274). Vômitos ocorreram em 28,1% (77/274) dos pacientes, com grau 3 ou 4 relatados em 2,2% (6/274).

No estudo CMEK162B2301- parte 2, no braço do Combo 300, a náusea foi observada em 27,2% (70/257) dos pacientes, sendo grau 3 em 1,6% (4/257). Vômitos ocorreram em 15,2% (39/257) dos pacientes, com grau 3 relatados em 0,4% (1/257). Diarreia ocorreu em 28,4% (73/257), com grau 3 em 1,6% (4/257).

Os distúrbios gastrointestinais foram tipicamente tratados com terapia padrão.

Câncer colorretal



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

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

As perturbações gastrointestinais foram geralmente tratadas com terapêutica convencional.

Anemia

Melanoma:

Na população agrupada Combo 450, a anemia foi relatada em 19,7% (54/274) dos pacientes; 4,7% (13/274) tiveram grau 3 ou 4. Nenhum paciente descontinuou o tratamento devido à anemia, em 1,5% (4/274) foi necessário a interrupção ou ajuste da dose.

No estudo CMEK162B2301- parte 2, no braço do Combo 300, a anemia foi observada em 9,7% (25/257) dos pacientes, com grau 3-4 relatado em 2,7% (7/257).

Dor de cabeça

Melanoma:

Na população agrupada Combo 450, a dor de cabeça ocorreu em 21,5% (59/274) dos pacientes, incluindo grau 3 em 1,5% (4/274).

No estudo CMEK162B2301- parte 2, no braço do Combo 300, a dor de cabeça foi relatada em 12,1% (31/257) dos pacientes, sendo grau 3 em 0,4% (1/257).

Câncer colorretal

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

Fadiga

Melanoma:

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

No estudo CMEK162B2301- parte 2, no braço do Combo 300, a fadiga foi observada em 33,5% (86/257) dos pacientes, com eventos grau 3-4 em 1,6% (4/257).

Câncer colorretal

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

Populações especiais

Idosos

Melanoma:

Dentre os pacientes tratados com o Combo 450 (n=274), 194 (70,8%) tinham <65 anos, 65 (23,7%) tinham entre 65-74 anos e 15 pacientes (5,5%) tinham >75 anos. Não foram observadas diferenças gerais na segurança ou eficácia entre pacientes idosos (≥ 65 anos) e pacientes mais jovens. As proporções de pacientes com eventos adversos (AE) e eventos adversos graves (SAEs) foram semelhantes em pacientes com idade <65 anos e aqueles com idade ≥ 65 anos. Os AEs mais comuns relatados com maior incidência em pacientes com idade ≥ 65 anos, em comparação com pacientes com idade <65 anos, incluíam diarreia, prurido, elevação de GGT e fosfatase alcalina sérica. No pequeno grupo com idade ≥ 75 anos (n=15), os pacientes tinham maior probabilidade de apresentar eventos adversos graves e eventos adversos que levaram à descontinuação do tratamento.

Câncer colorretal



Dos pacientes tratados com encorafenibe 300 mg em associação com cetuximabe (n = 216), 134 pacientes (62%) tinham < 65 anos, 62 pacientes (28,7%) tinham 65-74 anos e 20 pacientes (9,3%) tinham ≥ 75 anos. Os eventos adversos mais frequentes notificados com uma maior incidência nos pacientes com idade ≥ 65 anos em comparação com os pacientes com idade < 65 anos, incluíram anemia, astenia, diminuição do apetite e dispneia.

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

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas

Nas doses entre 600 e 800 mg de encorafenibe uma vez ao dia, observou-se disfunção renal (hipercreatinemia grau 3) em 3 dos 14 pacientes. A dose administrada mais elevada ocorreu como um erro de posologia em um paciente que tomou o encorafenibe 600 mg duas vezes ao dia durante um dia (totalizando 1200 mg). As reações adversas relatadas por este paciente foram eventos grau 1 de náusea, vômito e visão turva, posteriormente resolvidos.

Conduta

Não há tratamento específico para superdosagem.

Uma vez que o encorafenibe está moderadamente ligado às proteínas plasmáticas, a hemodiálise é, provavelmente, ineficaz no tratamento da superdosagem. Não existe antídoto conhecido para o encorafenibe.

Em caso de superdosagem, o tratamento com encorafenibe deve ser interrompido e a função renal deve ser monitorada, bem como as reações adversas. O tratamento sintomático e cuidados de suporte devem ser fornecidos conforme necessário.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.



III – DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2110.0483

Produzido por:
Catalent Pharma Solutions LLC
New Jersey - Estados Unidos da América

Importado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5
CEP 06696-000 – Itapevi – SP

Registrado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1.860
CEP 04717-904 – São Paulo – SP
CNPJ nº 61.072.393/0001-33

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

BRACAP_09

Fale | **0800-7701575**
Pfizer | www.pfizer.com.br





HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações relacionadas
20/06/2024		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/06/2024		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? • DIZERES LEGAIS 	VP/VPS	50 MG CAP DURA CT BL AL AL X 28 75 MG CAP DURA CT BL AL AL X 42
27/05/2024	0705258246	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	05/08/2022	4512021/22-8	11118 RDC 73/2016 - NOVO - Alteração de Posologia	29/04/2024	<ul style="list-style-type: none"> • COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? • POSOLOGIA E MODO DE USAR 	VP/VPS	50 MG CAP DURA CT BL AL AL X 28 75 MG CAP DURA CT BL AL AL X 42
18/04/2024	0493896244	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/04/2024	0493896244	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> • O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? • QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • REAÇÕES ADVERSAS • DIZERES LEGAIS 	VP/VPS	50 MG CAP DURA CT BL AL AL X 28 75 MG CAP DURA CT BL AL AL X 42
29/02/2024	0247780243	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/02/2024	0247780243	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> • CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS • ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES • INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 	VP/VPS	50 MG CAP DURA CT BL AL AL X 28 75 MG CAP DURA CT BL AL AL X 42
08/02/2023	0129184233	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	08/02/2023	0129184233	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		<ul style="list-style-type: none"> • DIZERES LEGAIS 	VP/VPS	50 MG CAP DURA CT BL AL AL X 28 75 MG CAP DURA CT BL AL AL X 42



04/08/2022	4508920225	10458 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/03/2022	0770202225	11200 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	04/07/2022	• VERSÃO INICIAL	VP/VPS	50 MG CAP DURA CT BL AL AL X 28 75 MG CAP DURA CT BL AL AL X 42
------------	------------	--	------------	------------	--	------------	------------------	--------	--