



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-15761222-APN-DGA#ANMAT

VISTO el N° EX-2022-15761222-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L. solicita la aprobación de nuevos prospectos e información para el paciente y nueva indicación para la Especialidad Medicinal denominada BRAFTOVI / ENCORAFENIB; forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS DURAS / ENCORAFENIB 50 mg y CÁPSULAS DURAS / ENCORAFENIB 75 mg; aprobada por Certificado N° 58.996.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRÓNICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma PFIZER S.R.L. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada BRAFTOVI / ENCORAFENIB; forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS DURAS / ENCORAFENIB 50 mg y CÁPSULAS DURAS / ENCORAFENIB 75 mg; el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2022-6272224-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2022-62722356-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Autorízase a la firma mencionada en el artículo anterior propietaria de la Especialidad Medicinal denominada BRAFTOVI / ENCORAFENIB, la nueva indicación que en lo sucesivo será: Encorafenib en combinación con el cetuximab, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CRC) con una mutación BRAF V600E, que han recibido tratamiento sistémico previo.

ARTICULO 3º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica el Certificado actualizado N° 58.996, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

N° EX-2022-15761222-APN-DGA#ANMAT

mb

ab

PROYECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

BRAFTOVI ENCORAFENIB Cápsulas duras

“CONSULTE A SU MÉDICO”

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento.
Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

Composición

Cada cápsula dura contiene:

	Braftovi 50 mg	Braftovi 75 mg
Encorafenib	50 mg	75 mg
Excipientes:		
Copovidona	149,6 mg	224,4 mg
Poloxámero 188	16,7 mg	25,1 mg
Celulosa microcristalina	53,3 mg	80,0 mg
Ácido succínico	43,3 mg	65,0 mg
Crospovidona	16,7 mg	25,1 mg
Sílice coloidal anhidra	1,7 mg	2,6 mg
Estearato de magnesio	1,7 mg	2,6 mg

La cubierta de la cápsula contiene los siguientes ingredientes inactivos: gelatina, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro negro (E172). La tinta de impresión contiene: goma laca (*shellac*), óxido de hierro negro (E172), propilenglicol (E1520).

1. ¿QUÉ ES BRAFTOVI Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Braftovi es un medicamento contra el cáncer que contiene encorafenib como principio activo.

Se utiliza en adultos, combinado con otro medicamento que contiene binimetinib, para tratar un tipo de cáncer de piel llamado melanoma cuando:
presenta una alteración (mutación) específica en un gen responsable de producir una proteína denominada BRAF, y se ha extendido a otras partes del cuerpo o no se puede eliminar mediante cirugía.

Mutaciones en el gen BRAF pueden producir proteínas que causan el crecimiento del melanoma. Braftovi se dirige a las proteínas sintetizadas a partir de este gen BRAF modificado. Cuando Braftovi se utiliza en combinación con binimetinib, que se dirige a otra proteína que estimula el crecimiento de la célula cancerosa, la combinación enlentece o incluso detiene el crecimiento del cáncer.

LL-PLD_Encorafenib (Braftovi)_SmpC_09Nov2021

Página 37 de 47

Braftovi también se utiliza en combinación con otro medicamento cetuximab, para tratar a pacientes adultos con un tipo de cáncer del intestino grueso cuando se produce

- un cambio particular (mutación) en un gen responsable de producir una proteína llamada BRAF
- y se disemina a otras partes del cuerpo de pacientes que han sido tratados anteriormente con otros medicamentos anticancerígenos.

Cuando Braftovi se utiliza en combinación con cetuximab (que se une al receptor del factor de crecimiento epidérmico [EGFR]), una proteína en la superficie de ciertas células cancerígenas, la combinación disminuye o detiene el crecimiento de su cáncer.

2. ¿QUE NECESITA SABER ANTES DE COMENZAR A UTILIZAR BRAFTOVI ?

Antes de comenzar el tratamiento, su médico verificará la mutación de BRAF.

Puesto que Braftovi se utiliza en combinación con binimetinib para tratar el melanoma, lea detenidamente el prospecto de binimetinib, además de este prospecto. Como Braftovi se va a utilizar en combinación con cetuximab para tratar el cáncer de intestino grueso, lea detenidamente el prospecto de cetuximab, así como este prospecto.

No tome Braftovi si es alérgico a encorafenib o a alguno de los demás componentes de este medicamento.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Braftovi, e indíquele todos sus problemas de salud, en especial si tiene:

- problemas de corazón, como alteraciones de la actividad eléctrica cardíaca (prolongación del intervalo QT)
- problemas de sangrado o si está tomando algún medicamento que pueda provocar sangrados
- problemas en los ojos
- problemas de hígado o riñones

Informe a su médico si ha tenido algún otro cáncer distinto del melanoma o cáncer del intestino grueso, ya que Braftovi puede empeorar otros tipos de cáncer.

Póngase en contacto inmediatamente con su médico, farmacéutico o enfermero si sufre alguno de los siguientes trastornos mientras está tomando este medicamento:

- Problemas de corazón: Braftovi, cuando se toma con binimetinib, puede hacer que su corazón no funcione tan bien, alterar la actividad eléctrica cardíaca denominada "prolongación del intervalo QT", o hacer que empeoren otros problemas de corazón ya existentes. El médico comprobará que su corazón funciona correctamente antes, durante y después del tratamiento con estos medicamentos. Consulte inmediatamente a su médico si tiene algún síntoma de problema cardíaco como mareos, cansancio, aturdimiento, le falta el aire, si su corazón late con fuerza, se le acelera, late de forma irregular o si tiene hinchazón en las piernas.
- Problemas de sangrado: Braftovi puede causar problemas graves de sangrado. Consulte inmediatamente a su médico si tiene cualquier signo de sangrado como tos con sangre, coágulos de sangre, vómitos que contienen sangre o que parecen "café molido", heces rojas o negras, que parecen alquitrán, sangre en la orina, dolor de estómago (abdominal), sangrado vaginal inusual. También informe a su médico si tiene dolor de cabeza, mareos o debilidad.
- Problemas en los ojos: Braftovi, cuando se toma con binimetinib, puede causar problemas oculares graves. Consulte inmediatamente a su médico si tiene visión borrosa, pérdida de

visión u otros cambios en la visión (por ejemplo, ver puntos coloreados), halos (ver borrosos los contornos de los objetos). El médico le examinará los ojos para detectar cualquier problema de visión mientras esté tomando Braftovi.

- Cambios en la piel: Braftovi puede causar otros tipos de cáncer de piel, como el carcinoma de células escamosas de la piel. También se pueden producir nuevos melanomas mientras está tomando Braftovi. El médico le examinará la piel en busca de nuevos cánceres de piel antes del tratamiento, cada 2 semanas mientras dure el tratamiento y hasta 6 meses después de que haya dejado de tomar Braftovi. Consulte inmediatamente al médico si observa cambios en la piel durante el tratamiento y después del mismo, por ejemplo: nuevas verrugas, úlceras en la piel o bultos rojizos que sangran o no se curan, o cambios de tamaño o color de algún lunar. Además, el médico le examinará para detectar carcinoma de células escamosas de la piel en la cabeza, el cuello, la boca y los ganglios linfáticos, y se le realizará un TAC con regularidad. Esto es por precaución, en caso de que se desarrolle un nuevo carcinoma de células escamosas dentro de su cuerpo. También se recomiendan exploraciones genitales (en las mujeres) y anales, antes del tratamiento y al finalizar el mismo.
- Problemas de hígado: Braftovi puede causar anomalías en los análisis de sangre, relacionadas con el funcionamiento de su hígado (niveles elevados de enzimas hepáticas). El médico le pedirá que se haga análisis de sangre para controlar su hígado antes y durante el tratamiento.
- Problemas de riñón: Braftovi puede alterar la actividad de los riñones (a menudo manifestada por anomalías en los análisis de sangre y, más raramente, como deshidratación y vómitos). El médico le pedirá que se haga análisis de sangre para controlar la función renal antes y durante el tratamiento. Beba mucho líquido durante el tratamiento. Consulte inmediatamente al médico si sufre vómitos y se deshidrata.

Niños y adolescentes

Braftovi no se recomienda en niños y adolescentes menores de 18 años. Este medicamento no se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Braftovi

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Algunos medicamentos pueden influir en la forma que actúa Braftovi o aumentar el riesgo de efectos adversos.

En particular, consulte a su médico si está tomando algún medicamento de esta lista o cualquier otro:

- algunos medicamentos para tratar las infecciones por hongos (como itraconazol, posaconazol, fluconazol)
- algunos medicamentos para tratar las infecciones por bacterias (como rifampicina, claritromicina, telitromicina, eritromicina, penicilina)
- medicamentos usados de forma habitual para tratar la epilepsia (convulsiones) (como fenitoína, carbamazepina)
- medicamentos usados de forma habitual para tratar el cáncer (como metotrexato, imatinib)
- medicamentos utilizados de forma habitual para tratar el colesterol alto (como rosuvastatina, atorvastatina)
- un tratamiento herbal para la depresión: hierba de San Juan
- algunos medicamentos para el tratamiento del VIH (como ritonavir, amprenavir, raltegravir, dolutegravir).
- medicamentos anticonceptivos que contienen hormonas

LL-PLD_Encorafenib (Braftovi)_SmpC_09Nov2021

Página 39 de 47

- medicamentos utilizados de forma habitual para tratar la presión arterial alta (como diltiazem, bosentán, furosemida)
- un medicamento utilizado para tratar un latido cardíaco desigual: amiodarona.

Toma de Braftovi con alimentos y bebidas

No tome zumo de pomelo durante su tratamiento con Braftovi . Esto se debe a que podría aumentar los efectos secundarios de Braftovi.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Embarazo

No se recomienda utilizar Braftovi durante el embarazo. Puede causar daños al feto o defectos de nacimiento.

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tienen intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Si es usted mujer con posibilidad de quedarse embarazada, debe utilizar un método anticonceptivo fiable mientras esté tomando Braftovi, y debe continuar utilizándolo durante al menos 1 mes después de tomar la última dosis. Es posible que los medicamentos anticonceptivos que contienen hormonas (como las píldoras, inyecciones, parches, implantes y ciertos dispositivos intrauterinos (DIU) que liberan hormonas) no sean eficaces mientras esté tomando Braftovi. Se debe utilizar otro método anticonceptivo fiable, como un método de barrera (p. ej., preservativo) para no quedarse embarazada mientras esté tomando este medicamento. Consulte con su médico, farmacéutico o enfermero. Contacte inmediatamente con su médico si queda embarazada mientras está tomando Braftovi.

Lactancia

No se recomienda utilizar Braftovi durante la lactancia. Se desconoce si Braftovi pasa a la leche materna. Si está dando el pecho o tienen intención de dar el pecho, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Fertilidad

Braftovi puede reducir el número de espermatozoides, lo que podría afectar a su capacidad para engendrar. Consulte a su médico si esto le supone un problema.

Conducción y uso de máquinas

Braftovi puede afectar a su capacidad para conducir o utilizar máquinas. Evite conducir o utilizar máquinas si tiene problemas de visión o cualquier otro efecto adverso que pueda afectar a su capacidad para conducir o utilizar máquinas, mientras tome Braftovi. Consulte a su médico si no está seguro de poder conducir.

3. ¿CÓMO TOMAR BRAFTOVI ?

¿Cuánto debe tomar?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Para el tratamiento del melanoma

La dosis recomendada de Braftovi es de 6 cápsulas de 75 mg una vez al día (que corresponde a una dosis diaria de 450 mg). También recibirá tratamiento con otro medicamento, binimetinib.

Para el tratamiento del cáncer del intestino grueso

La dosis recomendada de Braftovi para tratar el cáncer del intestino grueso es de 4 cápsulas de 75 mg una vez al día (correspondiente a una dosis diaria de 300 mg). También recibirá tratamiento con otro

LL-PLD_Encorafenib (Braftovi)_SmpC_09Nov2021

medicamento cetuximab.

Si tiene problemas de hígado o riñón, su médico podría indicarle iniciar el tratamiento a una dosis menor.

Si sufre efectos adversos graves (como problemas de corazón, oculares o de sangrado) su médico podría bajarle la dosis o suspender el tratamiento de manera temporal o definitiva.

¿Cómo tomar Braftovi ?

Instrucciones para abrir el blíster:

- No presione la cápsula a través del blíster.
- Desprenda cuidadosamente la lámina del blíster, comenzando en la esquina etiquetada con una flecha.
- Retire suavemente la cápsula.

Trague las cápsulas enteras con agua. Braftovi se puede tomar con alimentos o entre comidas.

Si tiene vómitos

En caso de que vomite en cualquier momento después de tomar Braftovi, no tome una dosis adicional. Tome la siguiente dosis cuando lo tenía programado.

Si olvidó tomar Braftovi

Si ha olvidado tomar una dosis de Braftovi, tómela tan pronto como se dé cuenta. Sin embargo, si han pasado más de 12 horas desde el momento en que tenía que haber tomado la dosis olvidada, sáltesela y tome la siguiente dosis cuando lo tenía programado. Después, siga tomando las cápsulas de la forma habitual.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Braftovi

Es importante que tome Braftovi durante el tiempo que su médico le ha prescrito. No deje de tomar este medicamento a menos que su médico se lo indique.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. ¿QUE EFECTOS NO DESEADOS PUEDE PRODUCIR BRAFTOVI ?

Al igual que todos los medicamentos, BRAFTOVI puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Braftovi puede causar efectos adversos graves.

Consulte a su médico inmediatamente si tiene cualquiera de los siguientes efectos adversos por primera vez o si empeoran los ya existentes:

Problemas de corazón: Braftovi, cuando se toma con binimetinib, puede afectar a la forma de funcionar de su corazón (disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo); los signos y síntomas pueden ser:

- sentirse mareado, cansado o aturdido
- falta de aliento
- sentir que el corazón late con fuerza, deprisa o de manera irregular
- piernas hinchadas

Problemas en los ojos: Braftovi, cuando se toma con binimetinib, puede causar problemas oculares graves, como pérdida de líquido del ojo debajo de la retina, que puede ocasionar el desprendimiento de

algunas capas (desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano). Póngase inmediatamente en contacto con su médico si presenta los siguientes síntomas oculares:

- visión borrosa, pérdida de visión u otros cambios (como ver puntos coloreados)
- halos (ver borrosos los contornos de los objetos)
- dolor ocular, hinchazón o enrojecimiento

Problemas de sangrado: Braftovi puede causar graves problemas de sangrado. Consulte inmediatamente al médico si observa algún signo inusual de sangrado, como:

- dolores de cabeza, mareos o debilidad
- tos con sangre o coágulos
- vómitos que contienen sangre o con aspecto de "granos de café"
- heces rojas o negras con aspecto de alquitrán
- sangre en la orina
- dolor de estómago (abdominal)
- sangrado vaginal inusual

Problemas musculares: Braftovi, cuando se toma con binimetinib, puede provocar la destrucción de las fibras musculares (rabdomiólisis) que, a su vez, puede causar daño renal y llegar a ser mortal; los signos y síntomas pueden ser:

- dolor, calambres, rigidez o espasmos musculares
- orina de color oscuro

Otros cánceres de piel: el tratamiento con Braftovi puede causar otros tipos de cáncer de piel, como el carcinoma de células escamosas de la piel. Por lo general, estos cambios en la piel afectan a una pequeña área y se pueden eliminar con cirugía, y el tratamiento con Braftovi puede seguir sin interrupción. Algunas personas que toman Braftovi pueden también notar nuevos melanomas. Estos melanomas se suelen eliminar con cirugía, y el tratamiento con Braftovi puede seguir sin interrupción.

Otros efectos adversos

Además de los graves efectos adversos mencionados más arriba, las personas que toman Braftovi pueden sufrir también otros efectos adversos.

Efectos adversos cuando Braftovi se toma junto con binimetinib para el tratamiento del melanoma

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- disminución del número de glóbulos rojos (anemia)
- problemas en los nervios, que causan dolor, pérdida de sensibilidad u hormigueo en manos y pies
- dolor de cabeza
- mareos
- sangrado en distintas partes del cuerpo
- hipertensión arterial
- problemas de visión (déficit visual)
- dolor de estómago
- diarrea
- vómitos
- náuseas
- estreñimiento
- picores
- piel seca
- pérdida o debilitamiento del cabello (alopecia)

LL-PLD_Encorafenib (Braftovi)_SmpC_09Nov2021

Página 42 de 47

- erupción cutánea de varios tipos
- engrosamiento de las capas externas de la piel
- dolor de las articulaciones (artralgia)
- dolor, debilidad o espasmos musculares
- dolor de espalda
- dolor en las extremidades
- fiebre
- hinchazón de las manos o los pies (edema periférico), hinchazón localizada
- cansancio
- resultados anómalos en los análisis de sangre de la función hepática
- resultados anómalos en los análisis de sangre relacionados con la creatinina cinasa, que indica daño en el corazón y el músculo

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- algunos tipos de tumores de piel, como el papiloma cutáneo y el carcinoma basocelular
- reacción alérgica que puede incluir hinchazón de la cara y dificultad para respirar
- cambios en el sentido del gusto
- inflamación del ojo (uveítis)
- coágulos sanguíneos
- inflamación del colon (colitis)
- enrojecimiento, agrietamiento o rotura de la piel
- inflamación de la capa grasa de debajo de la piel, con síntomas como nódulos blandos bajo la piel
- erupción cutánea con una zona con manchas planas o con protuberancias como en el acné (dermatitis acneiforme)
- enrojecimiento, descamación de la piel o ampollas en las manos y los pies (eritrodisestesia palmoplantar o síndrome mano-pie)
- fallo renal
- resultados anómalos en las pruebas de función renal (aumento de la creatinina)
- resultados anómalos en los análisis de sangre de la función hepática (fosfatasa alcalina)
- resultados anómalos en los análisis de sangre de la función del páncreas (amilasa, lipasa)
- aumento de la sensibilidad de la piel al sol.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- debilidad y parálisis de los músculos faciales
- inflamación del páncreas (pancreatitis) que causa un dolor abdominal intenso

Cuando se utilizó Braftovi solo en los ensayos clínicos realizados en pacientes con melanoma

Si continúa tomando Braftovi por sí solo mientras se interrumpe de forma temporal el otro medicamento (binimetinib), en base en la decisión de su médico, puede sufrir alguno de los efectos adversos que se indican a continuación, aunque la frecuencia puede cambiar (aumentar o disminuir).

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- cansancio
- malestar general (náuseas)
- vómitos
- estreñimiento
- erupción cutánea de varios tipos
- enrojecimiento, descamación de la piel o ampollas en las manos y los pies (llamada eritrodisestesia palmoplantar o síndrome mano-pie)
- engrosamiento de las capas externas de la piel (hiperqueratosis)

LL-PLD_Encorafenib (Braftovi)_SmpC_09Nov2021

- piel seca
- picores
- pérdida o debilitamiento anormal del cabello (alopecia)
- enrojecimiento, agrietamiento o rotura de la piel
- oscurecimiento de la piel
- pérdida de apetito
- dificultad para dormir (insomnio)
- dolor de cabeza
- problemas con los nervios, que pueden causar dolor, pérdida de sensibilidad u hormigueo en manos y pies
- cambios en el sentido del gusto
- dolor de las articulaciones (artralgia)
- dolor, espasmos o debilidad muscular
- dolor en las extremidades
- dolor de espalda
- fiebre
- algunos tipos de tumores benignos de la piel, como el nevus melanocítico y el papiloma cutáneo
- resultados anómalos en los análisis de sangre relacionados con el hígado

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- reacción alérgica que puede incluir hinchazón de la cara y dificultad para respirar
- debilidad y parálisis de los músculos faciales
- aumento de la frecuencia cardíaca
- erupción cutánea con una zona con manchas planas o con protuberancias como en el acné (dermatitis acneiforme)
- descamación de la piel
- inflamación de las articulaciones (artritis)
- fallo renal
- resultados anómalos en las pruebas de función renal (aumento de la creatinina)
- aumento de la sensibilidad de la piel al sol
- resultados anómalos en los análisis de sangre de la función del páncreas (lipasa)

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- tipos de cáncer de piel como carcinoma basocelular
- inflamación del ojo (uveítis)
- inflamación del páncreas (pancreatitis) que causa un dolor abdominal intenso
- resultados anómalos en los análisis de sangre de la función del páncreas (amilasa)

Efectos secundarios cuando se toma Braftovi junto con cetuximab para el tratamiento del cáncer del intestino grueso

Además de los efectos secundarios serios mencionados anteriormente, las personas que toman Braftovi junto con cetuximab también pueden presentar los siguientes efectos secundarios.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- nuevos lunares llamados “nevus melanocítico”;
- pérdida del apetito;
- problemas para dormir (insomnio);
- problema con los nervios que resulta en dolor, pérdida de sensación u hormigueo en manos y pies;
- dolor de cabeza;
- sangrado en varios lugares del cuerpo;
- diarrea;
- dolores estomacales;
- malestar (náuseas);
- vómitos;

LL-PLD_Encorafenib (Braftovi)_SmpC_09Nov2021

Página 44 de 47

- estreñimiento;
- erupción cutánea con un área plana decolorada o bultos elevados como acné (dermatitis acneiforme);
- erupción cutánea de varios tipos;
- piel seca;
- picazón;
- dolor articular (artralgia) y dolor muscular y/u óseo (dolor musculoesquelético);
- dolor muscular, debilidad o espasmos;
- dolor en las extremidades;
- dolor de espalda;
- fatiga;
- fiebre;

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- algunos tipos de tumores cutáneos, como papiloma cutáneo;
- reacción alérgica que puede incluir inflamación del rostro y dificultad para respirar; mareos;
- cambios en el sabor de las cosas;
- frecuencia cardíaca alta;
- oscurecimiento cutáneo;
- enrojecimiento, desprendimiento de la piel o ampollas en manos y pies (eritrodisestesia palmoplantar o síndrome mano-pie);
- engrosamiento de las capas superficiales de la piel (hiperqueratosis);
- enrojecimiento, picazón o agrietamiento de la piel;
- pérdida o adelgazamiento del cabello (alopecia);
- insuficiencia renal;
- resultados anormales de la prueba renal (aumentos de creatinina);
- resultados anormales del análisis de sangre para determinar la función hepática;

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas):

- algunos tipos de tumores cutáneos, como el carcinoma basocelular;
- inflamación del páncreas (pancreatitis) que causa dolor abdominal severo;
- descamación cutánea;
- resultados anormales del análisis de sangre para la función pancreática (amilasa, lipasa).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, hable con su médico o con su farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Esto también se aplica a cualquier efecto adverso que no haya sido mencionado en este prospecto. Usted también puede declarar efectos adversos directamente a través del sistema nacional de Farmacovigilancia ANMAT, Al informar los efectos adversos, usted contribuye a proporcionar más información sobre la seguridad del medicamento.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

5. ¿QUE DEBO HACER ANTE UNA SOBREDOSIS O SI TOMÉ MAS CANTIDAD DE LA NECESARIA?

Si toma más Braftovi del que debe

Si toma más cápsulas de las que debe, póngase inmediatamente en contacto con su médico,

LL-PLD_Encorafenib (Braftovi)_SmpC_09Nov2021

farmacéutico o enfermero. Algunos efectos adversos de Braftovi, como náuseas, vómitos, deshidratación y visión borrosa, pueden empeorar. Si es posible, muéstreles este prospecto y el envase del medicamento.

Ante una sobredosis accidental vaya centro de salud más cercano y consulte a un médico o llame por teléfono a un centro de intoxicaciones:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital de Niños Pedro Elizalde: (011) 4300-2115.

Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-3330-160

6. ¿COMO DEBE SER CONSERVADO BRAFTOVI ?

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el blíster. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 30 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

7. ¿DONDE PUEDO OBTENER MAS INFORMACIÓN SOBRE BRAFTOVI ?

Su médico le puede dar más información acerca de BRAFTOVI .

8. ¿COMO SE PRESENTA BRAFTOVI ?

El principio activo es encorafenib.

Braftovi 50 mg: cada cápsula dura contiene 50 mg de encorafenib

Braftovi 75 mg: cada cápsula dura contiene 75 mg de encorafenib

Braftovi 50 mg se presenta en envases de 28 cápsulas.

Braftovi 75 mg se presenta en envases de 42 cápsulas.

Recuerde, mantenga éste y otros medicamentos fuera del alcance de los niños, no comparta nunca sus medicamentos con otros y, use este medicamento sólo para la condición por la que fue recetada.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MEDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.Certificado N°: 58.996

Elaborado en: Catalent Pharma Solutions LLC, 14 Schoolhouse Road, Somerset, NJ 08873, Estados Unidos.

Acondicionamiento Primario en: ALMAC Pharma Services Limited, Seago Industrial Estate,

LL-PLD_Encorafenib (Braftovi)_SmpC_09Nov2021

Página 46 de 47

Portadown, Craigavon BT63 5UA, Reino Unido

Acondicionamiento Secundario en: ALMAC Pharma Services Limited, Seagoe Industrial Estate, Portadown, Craigavon BT63 5UA, Reino Unido y/o Pierre Fabre Médicament Production, Aquitaine Pharm International 1, Avenue du Béarn 64.320 Idron, Francia.

Titular de autorización de comercialización

Pierre Fabre Médicament 45, place Abel Gance
92100 Boulogne-Billancourt Francia

Representado en Argentina por Rovafarm Argentina S.A.

Brig. J. M. De Rosas 28385 – Virrey del Pino, Pcia. de Buenos Aires.

Administración: Bouchard 710– 11° Piso– Tel.: 4318-9600- C1106ABL - Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Dirección Técnica: Dr. Ruben Benelbas, Farmacéutico-Lic. Industrias Bioquímicas.

Fecha de última revisión: _____

LPD: Nov/2021



BENELBAS Ruben Alfredo
CUIL 20123152434

LL-PLD_Encorafenib (Braftovi)_SmpC_09Nov2021

Página 47 de 47



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INFORMACION PARA EL PACIENTE BRAFTOVI EX-2022-15761222- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.06.22 13:30:17 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.22 13:30:18 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

BRAFTOVI
ENCORAFENIB
Cápsulas duras

Venta bajo receta archivada

Industria Estadounidense

COMPOSICIÓN

Cada cápsula dura contiene:

	Braftovi 50 mg	Braftovi 75 mg
Encorafenib	50 mg	75 mg
Excipientes:		
Copovidona	149,6 mg	224,4 mg
Poloxámero 188	16,7 mg	25,1 mg
Celulosa microcristalina	53,3 mg	80,0 mg
Ácido succínico	43,3 mg	65,0 mg
Crospovidona	16,7 mg	25,1 mg
Sílice coloidal anhidra	1,7 mg	2,6 mg
Estearato de magnesio	1,7 mg	2,6 mg

La cubierta de la cápsula contiene los siguientes ingredientes inactivos: Gelatina, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro negro (E172). La tinta de impresión contiene: goma laca (shellac), óxido de hierro negro (E172), propilenglicol (E1520).

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Grupo farmacoterapéutico: antineoplásicos, inhibidores de la proteínquinasa; código ATC: L01EC03.

INDICACIONES

Se indica encorafenib:

- En combinación con binimetinib para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600.
- En combinación con cetuximab para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CRC) con una mutación BRAF V600E, que han recibido tratamiento sistémico previo.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

Combinación con binimetinib

Encorafenib y binimetinib (un inhibidor de MEK, ver sección propiedades farmacodinámicas del prospecto de binimetinib) inhiben la vía MAPK, dando como resultado una mayor actividad antitumoral. Además, la combinación de encorafenib y binimetinib impide la aparición de resistencia al tratamiento en xenoinjertos de melanoma humano con mutación BRAF V600E in vivo.

Combinación con cetuximab

LLD_Encorafenib (Braftovi)_SmpC_09Nov2021_v1

Página 2 de 47

Uno de los mecanismos principales de resistencia del CRC con mutación BRAF a los inhibidores de RAF se ha identificado como la reactivación de EGFR con transducción de señales de derivación a través de BRAF. Las combinaciones de un inhibidor de BRAF, p. ej. encorafenib y agentes dirigidos a EGFR, como cetuximab, han demostrado que mejoran la eficacia antitumoral en modelos no clínicos.

Eficacia clínica y seguridad

Melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600

La eficacia y seguridad de encorafenib en combinación con binimetinib se evaluaron en un estudio de fase III de 2 partes, aleatorizado (1:1:1), con control activo, abierto y multicéntrico, en pacientes con melanoma no resecable o metastásico y con mutación BRAF V600E o K detectada mediante una prueba específica para el gen BRAF (estudio CMEK162B2301). Los pacientes presentaban melanoma primario cutáneo o desconocido, confirmado histológicamente, pero se excluyeron aquellos con melanoma uveal o de mucosas. Se permitió a los pacientes recibir tratamiento adyuvante previo y una primera línea de inmunoterapia para el cáncer no resecable localmente avanzado o metastásico. No se permitió el tratamiento previo con inhibidores de BRAF/MEK.

Estudio CMEK162B2301, Parte 1

En la parte 1, los pacientes del estudio se aleatorizaron a recibir encorafenib 450 mg una vez al día por vía oral y binimetinib 45 mg dos veces al día por vía oral (Combo 450, n = 192), encorafenib 300 mg una vez al día por vía oral (Enco 300, n = 194) o vemurafenib 960 mg dos veces al día por vía oral (en adelante, Vem, n = 191). El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable. La aleatorización fue estratificada según el estadio del American Joint Committee on Cancer (AJCC) (IIIB, IIIC, IVM1a o IVM1b, respecto a IVM1c), el estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (0 respecto a 1) y la inmunoterapia previa para el cáncer no resecable o metastásico ("sí" respecto a "no").

La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) para Combo 450 comparado con vemurafenib, evaluada por un comité central de revisión independiente ciego. La SLP evaluada por los investigadores fue un análisis auxiliar. Otra variable secundaria fue la SLP para Combo 450 comparada con Enco 300. Otras comparaciones secundarias de la eficacia entre Combo 450 y vemurafenib o Enco 300 fueron la supervivencia global (SG), la tasa de respuesta global (TRG), la duración de la respuesta (DR) y la tasa de control de la enfermedad (TCE), evaluadas por el comité de revisión independiente y por los investigadores.

La mediana de edad de los pacientes fue de 56 años (intervalo, 20-89); el 58% eran varones, el 90% eran caucásicos y el 72% presentaban un estado funcional ECOG inicial de 0. La mayoría de los pacientes presentaban enfermedad metastásica (95%) en estadio IVM1c (64%); el 27% de los pacientes presentaban valores iniciales elevados de lactato deshidrogenasa (LDH) en suero, y el 45% tenían afectación tumoral en al menos 3 órganos en el momento inicial (un 3,5% tenían metástasis cerebrales). 27 pacientes (5%) habían recibido inhibidores del punto de control inmunitario previamente (anti-PD1/PDL1 o ipilimumab) (8 pacientes del grupo de Combo 450 (4%); 7 pacientes del grupo de vemurafenib (4%); 12 pacientes del grupo de Enco 300 (6%)) incluyendo 22 pacientes como tratamiento para la enfermedad metastásica (6 pacientes del grupo Combo 450; 5 pacientes del grupo vemurafenib; 11 pacientes del grupo Enco 300) y 5 pacientes como tratamiento adyuvante (2 pacientes del grupo Combo 450; 2 pacientes del grupo vemurafenib; 1 paciente del grupo Enco 300).

La mediana de la duración de la exposición fue de 11,7 meses en los pacientes tratados con Combo 450, 7,1 meses en los pacientes tratados con Enco 300 y 6,2 meses en los pacientes tratados con vemurafenib. La mediana de la intensidad relativa de la dosis (IRD) para Combo

450 fue del 100% para encorafenib y del 99,6% para binimetinib; la mediana de la IRD fue del 86,2% para Enco 300 y del 94,5% para vemurafenib.

En la Parte 1 del estudio CMEK162B2301 demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP para los pacientes tratados con Combo 450, comparado con los pacientes tratados con vemurafenib. En la Tabla 1 y la Figura 1 se resumen la SLP y otros resultados de eficacia según el análisis central de los datos realizado por un comité de radiología independiente que desconocía la asignación al tratamiento.

Los resultados de eficacia basados en la evaluación de los investigadores coincidieron con los del análisis central independiente. El análisis no estratificado de subgrupos demostró la estimación puntual a favor de Combo 450, incluido el valor de LDH basal, el estado funcional ECOG y el estadio AJCC.

Tabla 1: Estudio CMEK162B2301, Parte 1: Resultados de supervivencia libre de progresión y respuesta global confirmada (análisis central independiente)

	Encorafenib + binimetinib N = 192 (Combo 450)	Encorafenib N = 194 (Enco300)	Vemurafenib N = 191 (Vem)
Fecha de corte: 19 de mayo de 2016			
SLP (análisis principal)			
Número de acontecimientos (progresión de la enfermedad (PE)) (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Mediana, meses (IC del 95%)	14,9 (11,0; 18,5)	9,6 (7,5; 14,8)	7,3 (5,6; 8,2)
HR ^a (IC del 95%) (vs Vem) Valor de p (orden logarítmico estratificado) ^b	0,54 (0,41, 0,71) <0,001		
HRa (IC 95%) (vs Vem) Valor de p nominal		0,68 (0,52, 0,90) 0,007	
HR ^a (IC 95%) (vs Enco 300) Valor p (orden logarítmico estratificado) ^b	0,75 (0,56; 1,00) 0,051		
Respuestas globales confirmadas			
Tasa de respuesta global, n (%) (IC del 95%)	121 (63,0) (55,8; 69,9)	98 (50,5) (43,3; 57,8)	77 (40,3) (33,3; 47,6)
RC, n (%)	15 (7,8)	10 (5,2)	11 (5,8)
RP, n (%)	106 (55,2)	88 (45,4)	66 (34,6)
EE, n (%)	46 (24,0)	53 (27,3)	73 (38,2)
TCE, n (%) (IC del 95%)	177 (92,2) (87,4; 95,6)	163 (84,0) (78,1; 88,9)	156 (81,7) (75,4; 86,9)
Duración de la respuesta			
Mediana, meses (IC del 95%)	16,6 (12,2; 20,4)	14,9 (11,1; NE)	12,3 (6,9; 16,9)
Análisis actualizado, fecha de corte: 07 de noviembre de 2017			
SLP			
Numero de acontecimientos (progresión de la enfermedad) (%)	113 (58,9)	112 (57,7)	118 (61,8)
Mediana, meses (IC del 95%)	14,9 (11,0; 20,2)	9,6 (7,4; 14,8)	7,3 (5,6; 7,9)
HR ^a (IC del 95%) (vs Vem)	0,51 (0,39, 0,67)		

LLD_Encorafenib (Braftovi)_SmpC_09Nov2021_v1

Página 4 de 47

Valor de p nominal	<0,001		
HR ^a (IC del 95%) (vs Vem)		0,68 (0,52, 0,88)	
Valor de p nominal		0,0038	
HR ^a (IC del 95%) (vs Enco 300)	0,77 (0,59; 1,00)		
Valor de p nominal	0,0498		

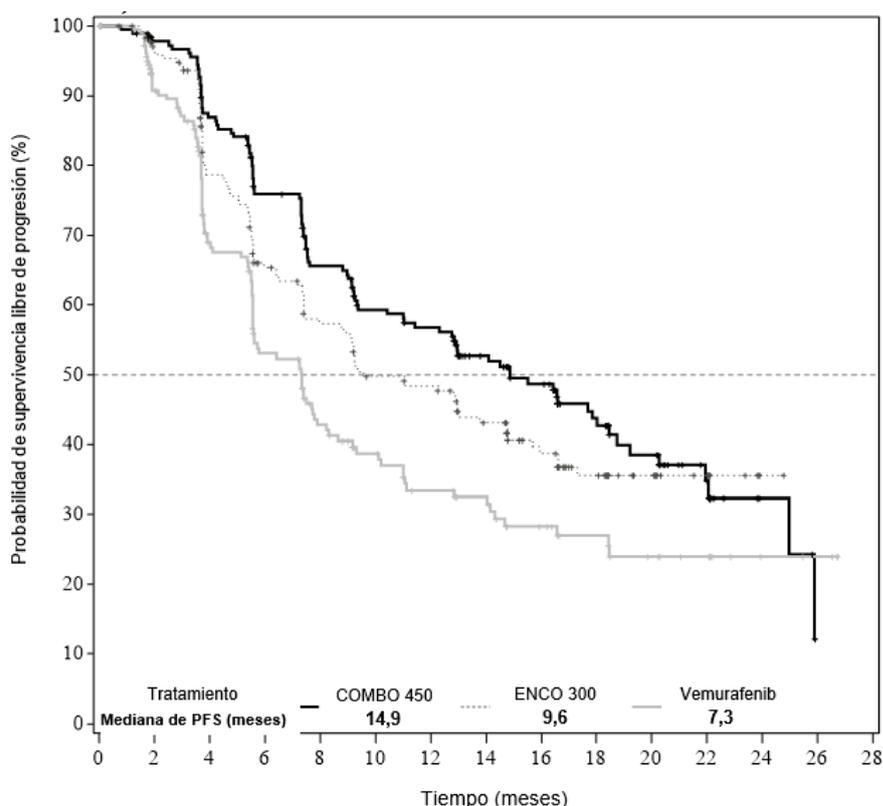
IC=intervalo de confianza; RC=respuesta completa; TCE=tasa de control de la enfermedad (RC + RP + EE + noRC/no-PE; no-RC/no-PE se aplica solo a los pacientes sin una lesión diana que no alcanzan RC o sufren PE); HR=Hazard ratio; NE=no estimable; SLP=supervivencia libre de progresión; RP=respuesta parcial; EE=enfermedad estable.

Vem=vemurafenib.

^a El Hazard ratio se basa en un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

^b Valor de p de orden logarítmico (bilateral).

Figura 1: Estudio CMEK162B2301, Parte 1: Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión según el análisis central independiente (fecha de corte: 19 de mayo de 2016)



Pacientes en riesgo

COMBO 450	192	171	151	128	107	92	81	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

Un análisis interino de la SG de la parte 1 del estudio CMEK162B2301, (fecha de corte 07 de noviembre de 2017), demostró una mejora estadísticamente significativa de la SG del Combo 450 comparado con vemurafenib (ver Tabla 2 y Figura 2).

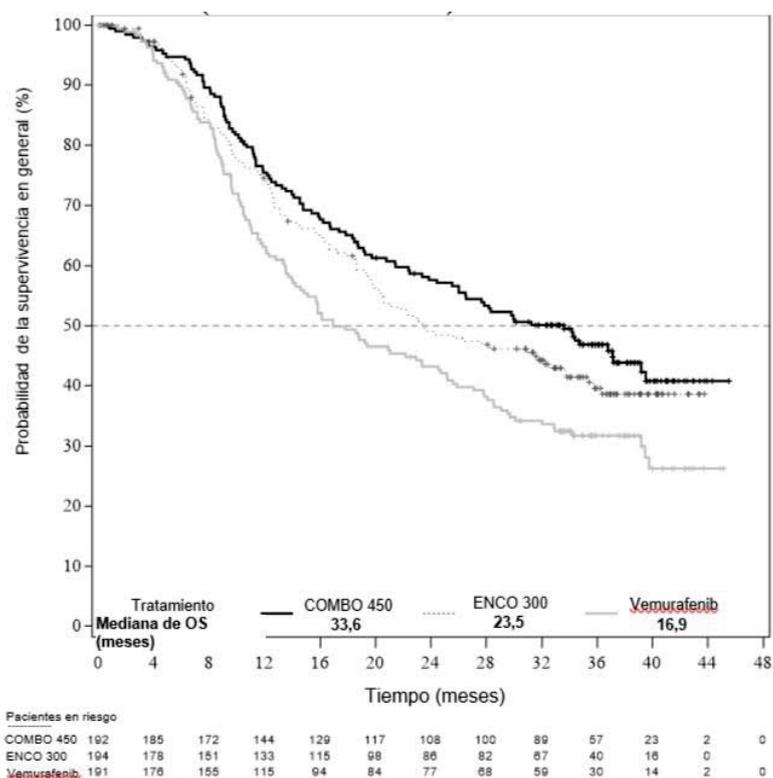
Una proporción similar de pacientes en cada grupo de tratamiento recibieron a posteriori inhibidores del punto de control inmunitario, principalmente pembrolizumab, nivolumab e ipilimumab (34,4% en el grupo del Combo 450, 36,1% en el grupo de encorafenib y 39,8% en el grupo de vemurafenib).

LLD_Encorafenib (Braftovi)_SmpC_09Nov2021_v1

Tabla 2: Estudio CMEK162B2301, Parte 1: Resultados provisionales de supervivencia global (fecha de corte: 7 de noviembre 2017)

	Encorafenib + binimetinib N = 192 (Combo 450)	Encorafenib N = 194 (Enco 300)	Vemurafenib N = 191 (Vem)
SG			
Número de acontecimientos (%)	105 (54,7)	106 (54,6)	127 (66,5)
Mediana, meses (IC del 95%)	33,6 (24,4; 39,2)	23,5 (19,6; 33,6)	16,9 (14,0; 24,5)
Supervivencia a los 12 meses (IC del 95%)	75,5% (68,8; 81,0)	74,6% (67,6; 80,3)	63,1% (55,7; 69,6)
Supervivencia a los 24 meses (IC del 95%)	57,6% (50,3; 64,3)	49,1% (41,5; 56,2)	43,2% (35,9; 50,2)
HR (IC del 95%) (frente al Vem) Valor de p (orden logarítmico estratificado)	0,61 (0,47, 0,79) <0,0001		
HR (IC del 95%) (frente al Enco 300) Valor de p (orden logarítmico estratificado)	0,81 (0,61; 1,06) 0,061		

Figura 2: Estudio CMEK162B2301, Parte 1: Gráfico Kaplan-Meier de la supervivencia global provisional (fecha de corte: 7 noviembre 2017)



Calidad de vida (CdV) (fecha de corte: 19 de mayo de 2016)

Para explorar los resultados percibidos por el paciente (RPP) respecto a la calidad de vida relacionada con la salud, el estado funcional, los síntomas del melanoma y las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, se utilizaron la Evaluación Funcional para el Tratamiento del Cáncer - Melanoma (FACT-M), el cuestionario de calidad de vida de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30) y el cuestionario de cinco dimensiones y tres niveles del Grupo EuroQoL (EQ-5D-5L). Hubo un retraso significativo hasta el deterioro definitivo del 10% en el FACT-M y el EORTC QLQ-C30 en los pacientes que recibieron Combo 450, respecto a los otros tratamientos. La mediana del tiempo hasta el deterioro definitivo del 10% en la puntuación del FACT-M no se alcanzó en el grupo de Combo 450 y fue de 22,1 meses (IC 95%: 15,2 - NE) en el grupo de vemurafenib, con una HR para la diferencia de 0,46 (IC 95 %: 0,29 - 0,72). Un análisis del tiempo hasta el deterioro definitivo del 10% en la puntuación EORTC QLQ-C30 aportó resultados similares.

En los pacientes que recibieron Combo 450 no hubo cambios o bien hubo una leve mejora en el cambio medio respecto a la puntuación inicial del índice EQ-5D-5L en todas las visitas, mientras que en los pacientes tratados con vemurafenib o encorafenib se observaron disminuciones en todas las visitas (con diferencias estadísticamente significativas). Una evaluación del cambio de puntuación a lo largo del tiempo indicó la misma tendencia para EORTC QLQ-C30 y en todas las visitas para FACT-M.

Parte 2 del estudio CMEK162B2301:

La parte 2 del estudio CMEK162B2301 fue diseñada para evaluar la contribución de binimetinib a la combinación de encorafenib y binimetinib.

La SLP de encorafenib 300 mg orales diarios en combinación con binimetinib 45 mg orales dos veces al día (Combo 300, n = 258) se comparó con la SLP de Enco 300 (n = 280, incluyendo 194 pacientes de la parte 1 y 86 pacientes de la parte 2). El reclutamiento de la parte 2 se inició tras la aleatorización de todos los pacientes de la parte 1.

Los datos preliminares de la parte 2 a la fecha de corte del 9 de noviembre de 2016, demostraron la contribución de binimetinib con una mejora de la mediana de SLP estimada de 12,9 meses (IC 95%: 10,1 - 14,0) para el Combo 300 comparado con los 9,2 meses (IC 95%: 7,4 - 11,0) para Enco 300 (Partes 1 y 2) según el análisis central independiente. Se observaron resultados similares en el análisis por el Investigador.

La TRG confirmada por el análisis central independiente fue del 65,9% (IC 95%: 59,8 - 71,7) para el Combo 300 y del 50,4% (IC 95%: 44,3 - 56,4) para Enco 300 (Partes 1 y 2). La mediana de DR de las respuestas confirmadas por el análisis central independiente fue de 12,7 meses [IC 95%: 9,3 - 15,1] para el Combo 300 y 12,9 meses [IC 95%: 8,9 - 15,5] para Enco 300. La mediana de duración del tratamiento fue superior para el Combo 300 vs Enco 300, 52,1 semanas vs 31,5 semanas.

Electrofisiología cardíaca

En el análisis de seguridad de los estudios agrupados, la incidencia de nuevas prolongaciones del intervalo QTc >500 ms fue del 0,7% (2/268) en el grupo de encorafenib 450 mg más binimetinib, y del 2,5% (5/203) en el grupo de encorafenib en monoterapia. Se observaron prolongaciones del intervalo QTc >60 ms, comparado con los valores previos al tratamiento, en el 4,9% (13/268) de los pacientes del grupo de encorafenib más binimetinib, y del 3,4% (7/204) en el grupo de encorafenib en monoterapia (ver las secciones Posología / dosificación – Modo de administración y advertencias y precauciones de empleo).

Cáncer Colorrectal Metastásico con Mutación BRAF V600E: Estudio ARRAY-818-302

Se evaluó Encorafenib en combinación con cetuximab en un ensayo multicéntrico aleatorizado, controlado por principio activo y abierto (ARRAY 818-302 BEACON CRC). Los pacientes elegibles debían tener cáncer colorrectal metastásico con mutación BRAF V600E que hubiera progresado después de 1 o 2 regímenes anteriores. Los pacientes inscritos eran elegibles para recibir cetuximab según el prospecto aprobado localmente con respecto al estado RAS del tumor. Se prohibió el uso previo de inhibidores de RAF, inhibidores de MEK o inhibidores de EGFR. La aleatorización se estratificó según la Escala de estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), la administración previa de irinotecán y la fuente de cetuximab.

Un total de 665 pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) para recibir encorafenib 300 mg diarios por vía oral en combinación con cetuximab según su prospecto aprobado (n = 220), o encorafenib 300 mg diarios por vía oral en combinación con binimetinib 45 mg por vía oral dos veces al día y cetuximab según su prospecto aprobado (n = 224) o Control (irinotecán con cetuximab o irinotecán/5-fluorouracilo/ácido folínico (FOLFIRI) con cetuximab, n = 221). El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Los resultados de eficacia fueron la supervivencia en general (SG) y la tasa de respuesta global (ORR) evaluadas por un comité central de revisión independiente ciego (BIRC), comparando con encorafenib 300 mg en combinación con el cetuximab frente al Control. Otros resultados de eficacia se resumen en la Tabla 3.

La mediana de edad de los pacientes fue de 61 años (rango 26-91), el 47% eran hombres y el 83% eran de raza blanca. El 51% de los pacientes tenía una valoración funcional ECOG inicial de 0, y el 51% recibió irinotecán previamente. El 46,8% de los pacientes tenía al menos 3 órganos con afectación tumoral en el periodo inicial.

La duración media de la exposición fue de 3,2 meses en los pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con el cetuximab, y de 1,4 meses en los pacientes tratados con irinotecán/cetuximab o FOLFIRI/cetuximab (grupo de Control). En los pacientes tratados con la

combinación de encorafenib 300 mg y cetuximab, la mediana de la intensidad de dosis relativa (RDI) fue del 98% para encorafenib y del 93,5% para cetuximab. En el grupo de control, la mediana de la RDI fue del 85,4% para cetuximab, del 75,7% para irinotecán y en el subconjunto de pacientes que recibieron ácido folínico y 5-FU, la mediana de la RDI fue del 75,2% y del 75%, respectivamente.

Encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab demostró una mejora de importancia estadística en la OS, la ORR y la PFS en comparación con el Control. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 3 y las Figuras 3 y 4.

Los resultados de eficacia basados en la evaluación del investigador fueron coherentes con la evaluación central independiente.

Tabla 3: Estudio ARRAY-818-302: Resultados de Eficacia

	Encorafenib con el Cetuximab	Irinotecán con el Cetuximab o FOLFIRI con el Cetuximab (Control)
Fecha de Corte: 2019-02-11 (análisis primario)		
OS		
Cantidad de pacientes ^a	220	221
Cantidad de eventos (%)	93 (42,3)	114 (51,6)
Mediana, meses (IC del 95%)	8,4 (7,5-11,0)	5,4 (4,8, 6,6)
HR (IC del 95%) ^{b,c} (frente al Control)	0,60 (0,41-0,88)	
Valor p ^{b,c}	0,0002	
Mediana de la duración del seguimiento, meses (IC del 95%)	7,6 (6,4; 9,20)	7,2 (6,1; 8,1)
ORR (según el BIRC)		
Cantidad de pacientes ^e	113	107
ORR n (%) (IC del 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 (%)	84 (74,3)	33 (30,8)

(IC del 95%) ^f	(65,3; 82,1)	(22,3; 40,5)
PFS (según el BIRC)		
Cantidad de pacientes ^a	220	221
Cantidad de eventos (%)	133 (60,5)	128 (57,9)
Mediana de PFS, meses (IC del 95 %)	4,2 (3,7, 5,4)	1,5 (1,5, 1,7)
HR (IC del 95%) ^{b,c}	0,40 (0,30, 0,55)	
Valor p ^{b,d}	<0,0001	
Análisis Actualizado, Fecha de Corte: 2019-08-15		
OS		
Cantidad de pacientes ^a	220	221
Cantidad de eventos (%)	128 (58,2)	157 (71,0)
Mediana, meses (IC del 95%)	9,3 (8,0, 11,3)	5,9 (5,1, 7,1)
HR (IC del 95%) ^b (frente al Control)	0,61 (0,48, 0,77)	
Valor p ^{b,d,h}	<0,0001	
Mediana de la duración del seguimiento, meses	12,3	12,9
(IC del 95%)	(11,1; 14,1)	(10,9; 14,6)
ORR (según el BIRC)		
Cantidad de pacientes ^a	220	221
ORR n (%)	43 (19,5)	4 (1,8)
(IC del 95%) ^f	(14,5; 25,4)	(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 (%)	167 (75,9)	69 (31,2)
(IC del 95%) ^f	(69,7; 81,4)	(25,2; 37,8)
PFS (según el BIRC)		

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

IC = intervalo de confianza; CR = respuesta completa; HR = cociente de riesgos instantáneos; ORR = tasa de respuesta global; OS = supervivencia en general; PR = respuesta parcial; SD = enfermedad estable, DCR: tasa de control de la enfermedad (CR+PR+SD+No-CR/No-PD; No-CR/No-PD se aplica solamente a pacientes con una enfermedad no medible que no alcanzaron la CR o tienen PD)

- ^a Fase 3 Aleatoria, Conjunto de Análisis Completo
- ^b Estratificado por PS ECOG, fuente del cetuximab y administración previa del irinotecán en la aleatorización
- ^c IC repetido derivado utilizando los límites de Lan DeMets O'Brien-Fleming asociados a la fracción de información observada en el análisis intermedio
- ^d unilateral
- ^e Entre los primeros 331 pacientes aleatorizados
- ^f Método de Clopper-Pearson
- ^g Prueba de Cochran Mantel-Haenszel
- ^h Valor p nominal

Figura 3: Estudio ARRAY-818-302: Gráfico de Kaplan-Meier de la Supervivencia en General (fecha de corte: 11 de febrero de 2019)

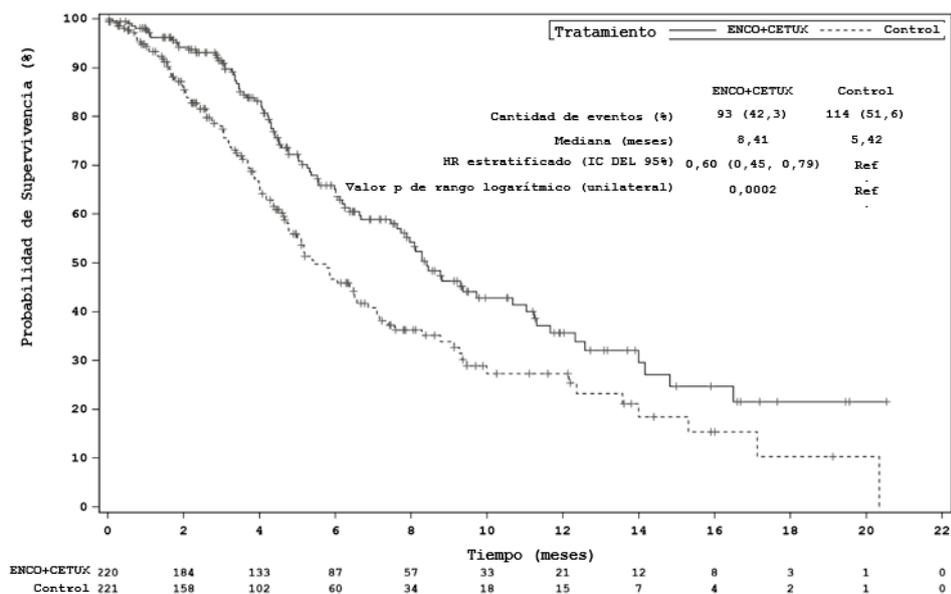
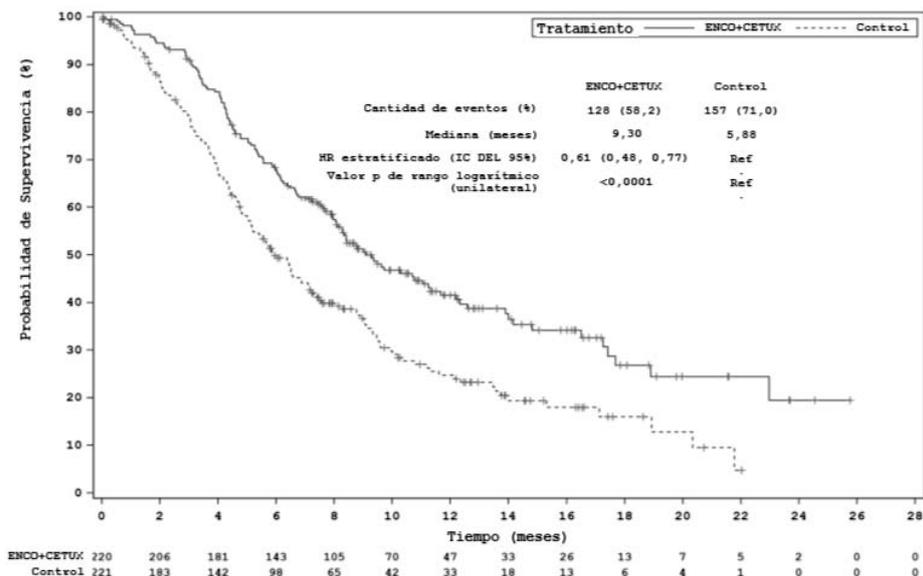


Figura 4: Estudio ARRAY-818-302: Gráfico de Kaplan-Meier de la Supervivencia en General (fecha de corte: 15 de agosto de 2019)



Electrofisiología Cardíaca

En el análisis de seguridad del conjunto de seguridad de Fase 3 (ARRAY-818-302) en la indicación colorrectal, la incidencia de una nueva prolongación del intervalo QTcF >500 ms fue del 3,2% (7/216) y se observó una prolongación del intervalo QTcF de >60 ms en comparación con los valores previos al tratamiento en el 8,8% (19/216) de los pacientes del grupo de encorafenib + cetuximab (consulte las secciones Posología / dosificación – Modo de administración y Advertencias y Precauciones de empleo).

Farmacocinética: La farmacocinética de encorafenib se estudió en voluntarios sanos y en pacientes con tumores sólidos, incluido el melanoma cutáneo avanzado y no resecable o metastásico con mutación BRAF V600E o mutación K, y en pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico con una mutación BRAF V600E. La farmacocinética de encorafenib ha demostrado ser aproximadamente lineal tras una o varias dosis. Tras la administración repetida una vez al día, se alcanzó la situación de equilibrio a los 15 días. Es probable una tasa de acumulación de aproximadamente 0,5 debido a la autoinducción de la CYP3A4. La variabilidad interindividual (% de CV) en la AUC oscila entre el 12,3% y el 68,9%.

Absorción

Tras la administración oral, encorafenib se absorbe rápidamente, con una mediana de T_{máx} de 1,5 a 2 horas. Después de la administración oral de una sola dosis de 100 mg de [¹⁴C] encorafenib a voluntarios sanos, se absorbió el 86% de la misma. La administración de una dosis de 100 mg de encorafenib junto con una comida con alto contenido en grasas y calorías, hizo que la C_{máx} disminuyera en un 36%, aunque el AUC no cambió. En un estudio de interacciones farmacológicas con voluntarios sanos se determinó que el grado de exposición a encorafenib no se alteraba en presencia de un inhibidor de la bomba de protones (rabeprazol).

Distribución

Encorafenib se une moderadamente (86,1%) a proteínas plasmáticas humanas in vitro. Después de la administración oral de una sola dosis de 100 mg de [¹⁴C] encorafenib a voluntarios sanos,

la tasa media (DE) de concentración en sangre/plasma es de 0,58 (0,02) y el volumen aparente de distribución (Vz/F) medio (% de CV) de encorafenib es de 226 litros (32,7%).

Biotransformación

Después de la administración oral de una sola dosis de 100 mg de [¹⁴C] encorafenib a voluntarios sanos, se observó que la vía de eliminación principal del fármaco es el metabolismo (el 88% de la dosis radiactiva recuperada, aproximadamente). La principal reacción de biotransformación de encorafenib fue la N-desalquilación. Otras rutas metabólicas importantes implicadas son la hidroxilación, la hidrólisis del carbamato, la glucuronidación indirecta y la formación de conjugados con glucosa.

Eliminación

Después de una dosis oral única de 100 mg de [¹⁴C] encorafenib a voluntarios sanos, la radiactividad se eliminó de forma equivalente a través de las heces y de la orina (media del 47,2 %). En la orina, el 1,8% de la radiactividad se excretó como encorafenib. El aclaramiento aparente (CL/F) medio (% de CV) de encorafenib fue de 27,9 l/h (9,15%). La mediana (intervalo) de la semivida de eliminación (T_{1/2}) de encorafenib fue de 6,32 h (3,74 a 8,09 h).

Interacciones Medicamentosas

No se evidenció ninguna interacción medicamentosa entre encorafenib y cetuximab.

Efecto de las Enzimas CYP sobre Encorafenib

Encorafenib es metabolizado por CYP3A4, CYP2C19 y CYP2D6. In vitro, se predijo que el CYP3A4 era la principal enzima que contribuía al aclaramiento oxidativo total de encorafenib en los microsomas del hígado humano (~83,3%), seguido del CYP2C19 y el CYP2D6 (~16,0% y 0,71%, respectivamente).

Efecto de Encorafenib sobre los Sustratos del CYP

Los experimentos in vitro indican que encorafenib es un inhibidor reversible relativamente potente de UGT1A1, CYP2B6, CYP2C9 y CYP3A4/5, así como un inhibidor dependiente del tiempo de CYP3A4. Encorafenib indujo el CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 y CYP3A4 en hepatocitos primarios humanos. Las simulaciones de 450 mg de encorafenib administrado de forma simultánea con sustratos de sonda para CYP2B6, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6 el Día 1 y el Día 15 indicaron que no se esperan interacciones clínicamente relevantes. Para la administración de forma simultánea con sustratos de CYP3A4 y UGT1A1 que sufren extracción intestinal, se espera una interacción de menor a moderada. Aunque binimetinib es un sustrato de la UGT1A1, no sufre extracción intestinal y, por lo tanto, no se espera una DDI con encorafenib. Además, no se han observado diferencias en la exposición clínica cuando binimetinib se administra de forma simultánea con encorafenib.

Efecto de los Transportadores sobre encorafenib

Se ha descubierto que encorafenib es un sustrato de los transportadores de la glucoproteína P (P-gp). Es poco probable que la inhibición de la P-gp provoque un aumento de importancia clínica de las concentraciones de encorafenib, ya que este presenta una elevada permeabilidad intrínseca. Se investigó la participación de varias familias de transportadores de captación (OCT1, OATP1B1, OATP1B3 y OATPB1) in vitro utilizando inhibidores de transportadores relevantes. Los datos indican que los transportadores de captación hepática no participan en la distribución de encorafenib en los hepatocitos humanos primarios.

Efecto de Encorafenib en los Transportadores

La administración repetida de encorafenib 450 mg una vez al día y binimetinib 45 mg dos veces al día con una dosis única de rosuvastatina (un sustrato de OATP1B1, OATP1B3 y BCRP) aumentó

la C_{máx} de rosuvastatina en 2,7 veces y el AUC en 1,6 veces, lo que indica una ligera inhibición de los transportadores OATP1B1, OATP1B3 y/o BCRP.

In vitro, encorafenib inhibió el transportador hepático OCT1, pero es poco probable que sea un inhibidor eficaz desde el punto de vista clínico. Basándose en estudios in vitro, existe la posibilidad de que encorafenib inhiba los transportadores renales OCT2, OAT1, OAT3 en concentraciones clínicas. Además, encorafenib puede inhibir la P-gp en el intestino en las concentraciones clínicas previstas.

Poblaciones Especiales

Edad

Basándose en un análisis farmacocinético poblacional, se encontró que la edad es una covariable significativa en el volumen de distribución de encorafenib, pero con una alta variabilidad. Dada la pequeña magnitud de estos cambios y la alta variabilidad, es poco probable que sean de importancia clínica, y no es necesario ajustar la dosis en los pacientes ancianos.

Sexo

Basándose en un análisis farmacocinético poblacional, no se encontró que el sexo fuera una covariable significativa del modelo con respecto a la depuración o el volumen de distribución. En consecuencia, no se esperan cambios importantes en la exposición a encorafenib en función del sexo.

Peso corporal

Basándose en un análisis farmacocinético de la población, se encontró que el peso corporal era una covariable significativa del modelo con respecto a la depuración y el volumen de distribución. Sin embargo, dada la pequeña magnitud del cambio en la depuración y la alta variabilidad en el volumen de distribución previsto en el modelo, es poco probable que el peso tenga una influencia clínicamente relevante en la exposición a encorafenib.

Raza

No hay diferencias clínicamente relevantes en la FC de encorafenib entre asiáticos y no asiáticos. No hay datos suficientes para evaluar las posibles diferencias en la exposición de encorafenib en otras razas o etnias.

Deterioro Hepático

Los resultados de un estudio clínico específico indican una exposición total a encorafenib un 25% mayor en pacientes con deterioro hepático leve (Child Pugh Clase A) en comparación con sujetos con función hepática normal. Esto se traduce en un aumento del 55% de la exposición a encorafenib no unido.

La farmacocinética de encorafenib no se ha evaluado clínicamente en pacientes con deterioro hepático moderado (Child Pugh Clase B) o grave (Child Pugh Clase C). Dado que encorafenib se metaboliza y elimina principalmente por vía hepática, según los modelos de PBPK, los pacientes con deterioro hepático moderado o severo pueden tener un mayor aumento de la exposición que los pacientes con deterioro hepático leve. No se puede hacer ninguna recomendación de dosificación en pacientes con deterioro hepático moderado o severo (consulte las secciones Posología / dosificación – Modo de administración y Advertencias y Precauciones de empleo).

Deterioro Renal

Encorafenib tiene una eliminación renal mínima. No se ha realizado ningún estudio clínico formal para evaluar el efecto del deterioro renal en la farmacocinética de encorafenib.

En un análisis farmacocinético poblacional, no se observó una tendencia clara en la CL/F de encorafenib en pacientes con deterioro renal leve (eGFR de 60 mL/min/1,73 m² a 90

mL/min/1,73 m²) o moderada (eGFR de 30 mL/min/1,73 m² a 59 mL/min/1,73 m²) en comparación con sujetos con función renal normal (eGFR \geq 90 mL/min/1,73 m²). Se predijo una pequeña disminución de la CL/F (\leq 5%) en los pacientes con deterioro renal leve y moderado, que probablemente no sea clínicamente relevante. La farmacocinética de encorafenib no se ha estudiado en pacientes con deterioro renal severo.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN:

El tratamiento con encorafenib se debe iniciar y supervisar bajo la responsabilidad de un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Posología

Melanoma

La dosis recomendada de encorafenib es de 450 mg (seis cápsulas de 75 mg) una vez al día, cuando se utiliza en combinación con binimetinib.

Cáncer Colorrectal

La dosis recomendada de encorafenib es de 300 mg (cuatro cápsulas de 75 mg) una vez al día, cuando se administra en combinación con cetuximab.

Modificación de la dosis

Melanoma

Para controlar las reacciones adversas puede ser necesario reducir la dosis, interrumpir temporalmente la administración o suspender el tratamiento (ver las tablas 4, 5 y 6)

Para obtener información sobre la posología y las modificaciones de dosis recomendadas de binimetinib, consulte la sección Posología del prospecto de binimetinib.

En la tabla 4 se indican las recomendaciones para la reducción de la dosis de encorafenib.

Tabla 4: Modificaciones de dosis recomendadas para encorafenib (cuando se utiliza en combinación con binimetinib en indicación de melanoma)

Nivel de Dosis	Dosis de encorafenib cuando se utiliza en combinación con binimetinib
Dosis Inicial	450 mg una vez al día
1ª reducción de la dosis	300 mg una vez al día
2ª reducción de la dosis	200 mg una vez al día
Modificaciones posteriores	Hay datos limitados para la reducción de dosis a 100 mg una vez al día. Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib si el paciente no puede tolerar 100 mg una vez al día.

No se recomienda la administración de encorafenib a una dosis de 450 mg una vez al día en monoterapia. Si se interrumpe de manera temporal la administración de binimetinib, se debe reducir la dosis de encorafenib a 300 mg una vez al día mientras dure la interrupción de binimetinib (ver sección posología del prospecto de binimetinib), ya que encorafenib no es bien tolerado a la dosis de 450 mg en monoterapia. Si se suspende de forma permanente la administración de binimetinib, se debe suspenderse el tratamiento con encorafenib.

Si se interrumpe de manera temporal la administración de encorafenib (ver tabla 5 y 6), se debe interrumpir también la de binimetinib. Si se suspende de forma permanente la administración de encorafenib, se debe suspender también la de binimetinib.

Si se produce toxicidad relacionada con el tratamiento, entonces la dosis de encorafenib y binimetinib se debe reducir, interrumpir o suspender de manera simultánea. Las excepciones en las que solo es necesario modificar la dosis de binimetinib (reacciones adversas relacionadas principalmente con binimetinib) son: el desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR), la oclusión venosa retiniana (OVR), la enfermedad pulmonar intersticial/ neumonitis, la disfunción cardíaca, el aumento de la creatinfosfoquinasa (CK, por sus siglas en inglés) y la rhabdomiólisis, y el tromboembolismo venoso (TEV).

Si se produce una de estas toxicidades, ver sección posología del prospecto de binimetinib para obtener instrucciones sobre la modificación de la dosis de binimetinib.

Cáncer Colorrectal

El manejo terapéutico de las reacciones adversas puede requerir la reducción de la dosis, la interrupción temporal o permanente del tratamiento con encorafenib (consulte las Tablas 5, 6 y 7).

Para obtener información sobre la posología y las modificaciones de dosis recomendadas del cetuximab, consulte el prospecto de cetuximab.

Las recomendaciones de reducción de dosis para el encorafenib se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5. Modificaciones de dosis recomendadas para encorafenib cuando se usa en combinación con cetuximab en la indicación de CCR

Nivel de dosis	Dosis de encorafenib administrado en combinación con el cetuximab
Dosis Inicial	300 mg una vez al día
1ª reducción de la dosis	225 mg una vez al día
2ª reducción de la dosis	150 mg una vez al día

Si se interrumpe de forma permanente el tratamiento con encorafenib, se debe interrumpir el tratamiento con el cetuximab.

Si se interrumpe de forma permanente el tratamiento con el cetuximab, se debe interrumpir el tratamiento con encorafenib.

Melanoma y Cáncer Colorrectal

Las modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas se proporcionan a continuación y en las tablas 6 y 7.

Para neoplasias malignas cutáneas primarias nuevas: No se requieren modificaciones de la dosis para encorafenib.

Para nuevas neoplasias malignas primarias no cutáneas con mutación positiva de RAS: se debe considerar la interrupción permanente del tratamiento con encorafenib.

Tabla 6: Modificaciones de Dosis Recomendadas para encorafenib cuando se Administra en Combinación con binimetinib o en Combinación con el Cetuximab para Reacciones Adversas Seleccionadas

Severidad de la Reacción Adversa ^a	Encorafenib
<i>Reacciones Cutáneas</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grado 2 	Se debe mantener el tratamiento con encorafenib. Si la erupción empeora o no mejora en el plazo de 2 semanas con el tratamiento, se debe suspender el tratamiento con encorafenib hasta el Grado 0 o 1 y luego se debe reanudar con la misma dosis.
<ul style="list-style-type: none"> Grado 3 	Se debe suspender la administración de encorafenib hasta que mejore a Grado 0 o 1 y se reanude con la misma dosis si aparece por primera vez, o se reanude con una dosis reducida si el Grado 3 es recurrente.
<ul style="list-style-type: none"> Grado 4 	Se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento con encorafenib.
<i>Síndrome de Eritrodisestesia Palmoplantar (PPE)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grado 2 	Se debe mantener encorafenib y se deben establecer medidas de respaldo tales como el tratamiento tópico. Si no mejora a pesar del tratamiento de respaldo en el plazo de 2 semanas, se debe suspender la administración de encorafenib hasta que mejore a Grado 0 o 1 y se debe reanudar el tratamiento con el mismo nivel de dosis o con una dosis reducida.
<ul style="list-style-type: none"> Grado 3 	Se debe suspender el tratamiento con encorafenib y se deben establecer medidas de respaldo como el tratamiento tópico y se debe reevaluar al paciente semanalmente. Se debe reanudar el tratamiento con encorafenib en el mismo nivel de dosis o en un nivel de dosis reducido cuando mejora a Grado 0 o 1.
<i>Uveítis Incluidas Iritis e Iridociclitis</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grado 1-3 	Si la uveítis de Grado 1 o 2 no responde al tratamiento ocular específico (p. ej., tópico) o a la uveítis de Grado 3, se debe suspender el tratamiento con encorafenib y se debe repetir el monitoreo oftálmico en el plazo de 2 semanas. Si la uveítis es de Grado 1 y mejora a Grado 0, entonces se debe reanudar el tratamiento con la misma dosis. Si la uveítis es de Grado 2 o 3 y mejora a Grado 0 o 1, entonces se debe reanudar el tratamiento con una dosis reducida. Si no mejora en el plazo de 6 semanas, se debe repetir el monitoreo oftálmico y se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento con encorafenib.
<ul style="list-style-type: none"> Grado 4 	Se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento con encorafenib y se debe realizar un seguimiento con monitoreo oftalmológico.

Severidad de la Reacción Adversa ^a	Encorafenib
<i>Prolongación del Intervalo QTc</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • QTcF >500 ms y cambio ≤60 ms respecto del valor previo al tratamiento 	<p>Se debe suspender el tratamiento con encorafenib (consulte el monitoreo en la sección Advertencias y Precauciones de empleo). Se debe reanudar el tratamiento con encorafenib en una dosis reducida cuando QTcF ≤500 ms.</p> <p>Se debe interrumpir el tratamiento con encorafenib si hay más de una recurrencia.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • QTcF >500 ms y aumento >60 ms respecto de los valores previos al tratamiento 	<p>Se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento con encorafenib (consulte el monitoreo en la sección Advertencias y Precauciones de empleo).</p>
<i>Alteraciones en los Resultados de Laboratorio sobre el Hígado</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Grado 2 (aspartato aminotransferasa [AST] o alanina aminotransferasa [ALT] >3 veces ≤5 veces el límite superior de la normalidad [LSN]) 	<p>Se debe mantener el tratamiento con encorafenib.</p> <p>Si no hay mejora en el plazo de 4 semanas, se debe suspender la administración de encorafenib hasta que mejore a Grado 0 o 1 o a los niveles previos al tratamiento/iniciales y luego se debe reanudar con la misma dosis.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Primera aparición de Grado 3 (AST o ALT >5 veces el LSN y bilirrubina en sangre >2 veces el LSN) 	<p>Se debe suspender el tratamiento con encorafenib por hasta 4 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si mejora a Grado 0 o 1 o a los niveles iniciales, se debe reanudar con una dosis reducida. • Si no mejora, se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con encorafenib
<ul style="list-style-type: none"> • Primera aparición de Grado 4 (AST o ALT >20 LSN) 	<p>Se debe suspender el tratamiento con encorafenib por hasta 4 semanas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si mejora a Grado 0 o 1 o a los niveles iniciales, entonces se debe reanudar a un nivel de dosis reducido. • Si no mejora, se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento con encorafenib. <p>O bien, se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento con encorafenib.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Grado 3 recurrente (AST o ALT >5 veces el LSN y bilirrubina en sangre >2 veces el LSN) 	<p>Se debe considerar la interrupción permanente del tratamiento con encorafenib.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Grado 4 recurrente (AST o ALT >20 veces el LSN) 	<p>Se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento con encorafenib.</p>

^a Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional contra el Cáncer (CTCAE del NCI), Versión 4.03

Tabla 7: Modificaciones de Dosis Recomendadas para encorafenib cuando se Administra en Combinación con binimetinib o en Combinación con el Cetuximab para otras Reacciones Adversas

Severidad de la Reacción Adversa	Encorafenib
<ul style="list-style-type: none"> Reacciones adversas de Grado 2 recurrentes o intolerables Primera aparición de reacciones adversas de Grado 3 	<p>Se debe suspender el tratamiento con encorafenib por hasta 4 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> Si mejoró a Grado 0 o 1 o a los niveles iniciales, se debe reanudar con una dosis reducida. Si no mejora, se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con encorafenib
<ul style="list-style-type: none"> Primera aparición de cualquier reacción adversa de Grado 4 	<p>Se debe suspender el tratamiento con encorafenib por hasta 4 semanas</p> <ul style="list-style-type: none"> Si mejora a Grado 0 o 1 o a los niveles iniciales, entonces se debe reanudar a un nivel de dosis reducido. Si no mejora, se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento con encorafenib. <p>O bien, se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento con encorafenib.</p>
<ul style="list-style-type: none"> Reacciones adversas recurrentes de Grado 3 	Se debe considerar la interrupción permanente de encorafenib.
<ul style="list-style-type: none"> Reacciones adversas recurrentes de Grado 4 	Se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento con encorafenib.

Duración del tratamiento

El tratamiento se continuará hasta que el paciente deje de obtener beneficios del mismo o hasta la aparición de toxicidad inaceptable.

Dosis olvidadas

Si el paciente olvida tomar una dosis de encorafenib, solo debe tomar la dosis olvidada en caso de que falten más de 12 horas hasta la siguiente dosis programada.

Vómitos

Si el paciente sufre vómitos tras la administración de encorafenib, no debe tomar una dosis adicional, sino esperar hasta la siguiente dosis programada.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No son necesarios ajustes de la dosis para pacientes de 65 años y mayores.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática de leve a grave pueden presentar una mayor exposición a encorafenib. Se debe administrar encorafenib con precaución a dosis reducida de 300 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A).

No se puede hacer una recomendación posológica en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) o grave (Child-Pugh clase C).

Insuficiencia renal

LLD_Encorafenib (Braftovi)_SmpC_09Nov2021_v1

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, según un análisis farmacocinético (FC) poblacional. No hay datos clínicos sobre el uso de encorafenib en pacientes con insuficiencia renal grave. Por consiguiente, no se puede determinar la posible necesidad de un ajuste de dosis. Encorafenib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de binimetinib en niños y adolescentes. No se dispone de datos.

Forma de administración

Braftovi es para vía oral. Las cápsulas deben tragarse enteras con agua. Pueden tomarse con o sin alimentos. Se debe evitar la administración de encorafenib con jugo de pomelo.

CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO:

Encorafenib se debe administrar en combinación con binimetinib (para pacientes con melanoma metastásico o irreseccable mutante BRAF V600), o en combinación con cetuximab (para pacientes con cáncer colorrectal metastásico mutante BRAF V600E). Para obtener información adicional sobre las advertencias y precauciones asociadas con el tratamiento con binimetinib o cetuximab, consulte la sección advertencias y precauciones del prospecto de binimetinib o de cetuximab.

Prueba de la mutación del gen BRAF

Antes de iniciar el tratamiento con encorafenib, se debe confirmar que los pacientes presentan melanoma irreseccable o metastásico con mutación BRAF V600 o cáncer colorrectal metastásico con mutación BRAF V600 confirmado mediante una prueba validada. La eficacia y seguridad de encorafenib solo se ha establecido en pacientes con tumores de melanoma que expresan mutaciones BRAF V600E y V600K o tumores colorrectales que expresan mutaciones BRAF V600E. Encorafenib no se debe utilizar en pacientes con melanoma maligno BRAF de tipo "salvaje" o cáncer colorrectal BRAF de tipo "salvaje".

Encorafenib combinado con binimetinib en pacientes cuya enfermedad ha progresado a un inhibidor del gen BRAF

Hay datos limitados relativos al uso de la combinación de encorafenib con binimetinib en pacientes cuya enfermedad ha progresado a un inhibidor de BRAF previo administrado para el tratamiento de melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600. Estos datos muestran que la eficacia de la combinación sería menor en estos pacientes.

Encorafenib combinado con binimetinib en pacientes con metástasis cerebrales

Hay datos sobre eficacia limitados relativos a la combinación de encorafenib y binimetinib en pacientes con melanoma con mutación BRAF V600 que presentan metástasis cerebrales.

Disfunción del ventrículo izquierdo (DVI)

Se ha notificado DVI, definida como una disminución sintomática o asintomática de la fracción de eyección, cuando se administra encorafenib en combinación con binimetinib. Se recomienda evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) mediante ecocardiograma o ventriculografía con radionúclidos (MUGA) antes de comenzar el tratamiento con encorafenib y binimetinib, un mes después del inicio y luego cada 3 tres meses aproximadamente, o con más frecuencia si está clínicamente indicado, mientras dure el tratamiento. Si durante el tratamiento se produce DVI, ver sección Posología del prospecto de binimetinib.

No se ha establecido la seguridad de encorafenib en combinación con binimetinib en pacientes con una FEVI basal por debajo del 50% o bien por debajo del límite inferior normal institucional. Por consiguiente, binimetinib se debe utilizar con precaución en estos pacientes; se suspenderá el tratamiento con binimetinib y encorafenib ante una disfunción sintomática del ventrículo izquierdo, una disfunción de la FEVI de Grado 3 o 4 o un descenso absoluto de la FEVI \geq 10% respecto al valor inicial, y se evaluará la FEVI cada 2 semanas hasta la recuperación.

Hemorragia

La administración de encorafenib puede provocar hemorragias, incluidos acontecimientos hemorrágicos mayores. El riesgo de hemorragia puede incrementarse con el uso concomitante de tratamientos anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios. Los acontecimientos hemorrágicos de Grado \geq 3 se deben tratar mediante la interrupción de la administración de la dosis o la suspensión del tratamiento (ver tabla 6 en la sección Posología / dosificación – Modo de administración) y como esté clínicamente indicado.

Toxicidad ocular

La administración de encorafenib puede provocar reacciones adversas oculares como uveítis, iritis e iridociclitis. Se ha notificado también DEPR en pacientes tratados con encorafenib en combinación con binimetinib.

Los pacientes deben ser evaluados en cada visita para detectar síntomas de posibles trastornos visuales nuevos o un empeoramiento de los ya existentes. Si se identifican síntomas de trastornos visuales nuevos o un empeoramiento de los ya existentes, como una disminución de la visión central, visión borrosa o la pérdida de visión, se recomienda realizar rápidamente una exploración oftalmológica.

Si se produce uveítis incluyendo iridociclitis e iritis durante el tratamiento, ver Posología.

Si durante el tratamiento el paciente desarrolla DEPR o OVR, consulte la sección posología del prospecto de binimetinib para obtener orientación.

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado la prolongación del intervalo QT en pacientes tratados con inhibidores de BRAF. No se ha realizado ningún estudio exhaustivo para evaluar el potencial de prolongación del intervalo QT de encorafenib.

En general, los resultados del tratamiento con encorafenib en monoterapia indican que el fármaco puede provocar un leve aumento del ritmo cardiaco. Los resultados agrupados de los estudios de combinación de encorafenib con binimetinib a las dosis recomendadas, así como un estudio de encorafenib en monoterapia, indican que el fármaco puede provocar un ligero aumento del intervalo QTc (ver sección Características farmacológicas / Propiedades).

No hay datos suficientes para excluir una exposición clínicamente significativa dependiente de la prolongación del intervalo QT.

Debido al posible riesgo de prolongación del intervalo QTc, se recomienda corregir las anomalías electrolíticas en suero, incluidos los niveles de magnesio y potasio, y controlar los factores de riesgo de prolongación del intervalo QTc (p. ej., insuficiencia cardiaca congestiva, bradiarritmias) antes de comenzar el tratamiento y durante el tratamiento.

Se recomienda realizar un electrocardiograma (ECG) antes de comenzar el tratamiento con encorafenib, un mes después del inicio y luego cada 3 tres meses aproximadamente, o con más frecuencia si está clínicamente indicado, mientras dure el tratamiento. Si se produce una prolongación del intervalo QTc, se puede manejar con una reducción de la dosis, la interrupción o la suspensión del tratamiento, la corrección de las anomalías electrolíticas y el control de los factores de riesgo.

Nuevas neoplasias malignas primarias

Se han observado nuevas neoplasias malignas primarias cutáneas y no cutáneas, en pacientes tratados con inhibidores del gen BRAF, las cuales también se pueden producir cuando se administra encorafenib.

Neoplasias malignas cutáneas

En pacientes tratados con inhibidores del gen BRAF, como encorafenib, se han observado neoplasias malignas cutáneas como el carcinoma de células escamosas de la piel (CCEP), incluido el queratoacantoma.

Se han observado nuevos melanomas primarios en pacientes tratados con inhibidores del gen BRAF, como encorafenib (ver sección Reacciones adversas).

Se debe realizar una evaluación dermatológica previa al inicio del tratamiento con encorafenib, cada 2 meses mientras dure el tratamiento y hasta 6 meses después de la suspensión del mismo. Las lesiones sospechosas se deben tratar mediante resección dermatológica y evaluación anatomopatológica. Se debe indicar a los pacientes que informen inmediatamente al médico si observan cualquier lesión cutánea nueva. El tratamiento con encorafenib debe continuar sin ninguna modificación de la dosis.

Neoplasias malignas no cutáneas

Teniendo en cuenta su mecanismo de acción, encorafenib puede promover el desarrollo de neoplasias malignas relacionadas con la activación del oncogen RAS por mutación u otros mecanismos. Los pacientes que reciben encorafenib se deben someter a una exploración de cabeza y cuello, una tomografía computarizada (TC) de tórax/abdomen, exámenes anales, y pélvicos (en el caso de las mujeres) y hemograma completo, antes del inicio, durante y al final del tratamiento, cuando esté clínicamente indicado. Se debe considerar la suspensión permanente del tratamiento con encorafenib en pacientes que desarrollen neoplasias malignas no cutáneas positivas para mutaciones de RAS. Se debe evaluar con precaución la relación beneficio-riesgo antes de administrar encorafenib a pacientes con un cáncer previo o simultáneo relacionado con una mutación de RAS.

Anomalías de las analíticas hepáticas

Se han observado anomalías de las analíticas hepáticas, como elevaciones de la AST y la ALT, durante el tratamiento con encorafenib (ver sección reacciones adversas). Las anomalías analíticas hepáticas se deben vigilar antes de iniciar el tratamiento con encorafenib, al menos una vez al mes durante los primeros 6 meses de tratamiento y, posteriormente, cuando esté clínicamente indicado. Las anomalías analíticas hepáticas se deben controlar con una interrupción o reducción de la dosis, o la suspensión del tratamiento. (ver Posología / dosificación – Modo de administración).

Insuficiencia hepática

Dado que encorafenib se metaboliza y elimina principalmente por vía hepática, los pacientes con insuficiencia hepática de leve a grave pueden ver aumentada su exposición al fármaco por encima del intervalo de exposición de variabilidad interindividual. (ver Características farmacológicas / Propiedades)

En ausencia de datos clínicos, no se recomienda encorafenib en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Encorafenib se debe administrar con precaución a una dosis de 300 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver Posología / dosificación – Modo de administración).

Se recomienda un control más exhaustivo de las toxicidades relacionadas con encorafenib en pacientes con insuficiencia hepática leve, que incluya reconocimiento clínico y pruebas de función hepática y realizar ECG cuando esté clínicamente indicado durante el tratamiento.

Insuficiencia renal

No hay datos disponibles de pacientes con insuficiencia renal grave (ver las secciones Posología / dosificación – Modo de administración y Características farmacológicas / Propiedades). Encorafenib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave. Se han notificado con frecuencia elevaciones de la creatinina durante el tratamiento con encorafenib en monoterapia o combinado con binimetinib o cetuximab. Los casos observados de fallo renal, como lesión renal aguda e insuficiencia renal, en general se asociaron a vómitos y deshidratación. Otros factores que contribuyen son la diabetes y la hipertensión. Se debe vigilar la creatinina en sangre cuando esté clínicamente indicado, y controlarse la elevación de la creatinina mediante modificaciones de la dosis o suspensión del tratamiento (ver tabla 5 en la sección Posología / dosificación – Modo de administración). Los pacientes se deben asegurar de realizar una ingesta adecuada de líquidos durante el tratamiento.

Efectos de otros medicamentos sobre encorafenib

Se debe evitar el uso de inhibidores potentes del CYP3A durante el tratamiento con encorafenib. Si es necesario el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A, por seguridad se debe controlar de forma atenta a los pacientes (ver sección Interacciones con otros medicamentos). Se debe tener precaución si se administran de forma concomitante inhibidores moderados del CYP3A con encorafenib.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS:

Efectos de otros medicamentos sobre encorafenib

Encorafenib se metaboliza principalmente por la CYP3A4.

Inhibidores de la CYP3A4

La administración concomitante de inhibidores moderados (diltiazem) y potentes (posaconazol) de la CYP3A4 con dosis únicas de encorafenib en voluntarios sanos provocó un incremento de 2 y 3 veces del área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC), respectivamente, y un aumento del 44,6% y 68,3% en la concentración máxima de encorafenib (C_{máx}), respectivamente.

Las predicciones basadas en modelos indican que el efecto de posaconazol tras la administración repetida puede ser similar para el AUC (aumento de 3 veces) y ligeramente mayor para la C_{máx} (aumento de 2,7 veces). Las predicciones basadas en modelos para ketoconazol sugieren un incremento de 5 veces para el AUC de encorafenib, aproximadamente, y de 3 a 4 veces para la C_{máx} de encorafenib después de la administración de encorafenib 450 y 300 mg una vez al día, QD, respectivamente. Por consiguiente, se debe evitar la administración concomitante de encorafenib con inhibidores potentes de la CYP3A4 (debido al aumento de la exposición a encorafenib y el posible incremento de la toxicidad; ver sección Características farmacológicas / Propiedades). Algunos ejemplos de inhibidores potentes de la CYP3A4 incluyen, pero no se limitan a, ritonavir, itraconazol, claritromicina, telitromicina, posaconazol y el zumo de pomelo. Si es inevitable el uso concomitante de inhibidores potentes del sistema enzimático CYP3A, por seguridad se debe controlar de manera atenta a los pacientes.

La administración concomitante de inhibidores moderados de la CYP3A4 debe hacerse con precaución. Algunos ejemplos de inhibidores moderados de la CYP3A4 son, entre otros: amiodarona, eritromicina, fluconazol, diltiazem, amprenavir e imatinib. Cuando se administra de forma concomitante encorafenib con un inhibidor moderado del CYP3A, por seguridad se debe controlar de manera atenta a los pacientes.

Inductores de la CYP3A4

La administración concomitante de encorafenib con un inductor de la CYP3A4 no se ha evaluado en ningún estudio clínico; sin embargo, es probable que la exposición a encorafenib se vea reducida y, por consiguiente, su eficacia puede resultar comprometida. Algunos ejemplos de

inductores moderados o potentes de la CYP3A4 incluyen, pero no se limitan a, carbamazepina, rifampicina, fenitoína e hipérico (hierba de san Juan). Se debe considerar el uso de fármacos alternativos sin capacidad o con una capacidad mínima de inducir el CYP3A.

Efectos de encorafenib sobre otros medicamentos

Sustratos del CYP

Encorafenib es tanto inductor como inhibidor de la CYP3A4. El uso concomitante con fármacos que sean sustratos de la CYP3A4 (p. ej., anticonceptivos hormonales) puede aumentar la toxicidad o restar eficacia a estos fármacos. La administración concomitante de fármacos que sean sustratos de la CYP3A4 se debe hacer con precaución.

Encorafenib es un inhibidor de la UGT1A1. El uso concomitante de fármacos que sean sustratos de la UGT1A1 (p. ej., raltegravir, atorvastatina y dolutegravir) puede aumentar su exposición y, por consiguiente, se deben administrar con precaución.

Efecto de encorafenib sobre binimetinib

Aunque encorafenib es un inhibidor reversible relativamente potente de la UGT1A1, no se han observado diferencias clínicas en la exposición a binimetinib cuando este se administra de forma concomitante con encorafenib.

Sustratos transportadores

In vivo, encorafenib es un inhibidor de OATP1B1, OATP1B3 y/o BCRP. La administración concomitante de encorafenib con sustratos de OATP1B1, OATP1B3 o BCRP (como rosuvastatina, atorvastatina, metotrexato) puede aumentar las concentraciones (ver Farmacocinética).

In vitro, Encorafenib es un inhibidor potencial de cierto número de transportadores. Los fármacos que son sustratos de los transportadores renales OAT1, OAT3, OCT2 (como furosemida o penicilina) o sustratos de los transportadores hepáticos OCT1 (como bosentan) o sustratos de P-gp (por ejemplo, posaconazol) también pueden tener una mayor exposición y, por consiguiente, se deben coadministrar con precaución.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción femenina

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con encorafenib y hasta 1 mes después de la última dosis. Encorafenib puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales (ver sección Interacciones con otros medicamentos).

Por lo tanto, las pacientes que utilicen anticoncepción hormonal deben usar un método adicional o alternativo, como un método de barrera (p. ej., preservativo), durante el tratamiento con encorafenib y hasta 1 mes como mínimo tras finalizar el tratamiento.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de encorafenib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

No se recomienda utilizar encorafenib durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Si la paciente utiliza encorafenib durante el embarazo o se queda embarazada durante el tratamiento, debe ser informada de los daños potenciales para el feto.

Lactancia

Se desconoce si encorafenib o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia

LLD_Encorafenib (Braftovi)_SmpC_09Nov2021_v1

Página 24 de 47

o interrumpir el tratamiento con encorafenib tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No existen datos relativos a los efectos de encorafenib sobre la fertilidad en humanos. En los estudios con animales se ha visto que el uso de encorafenib puede afectar a la fertilidad de los machos con capacidad reproductiva. Puesto que se desconoce la relevancia clínica de estas observaciones, se debe informar a los pacientes del posible riesgo para la espermatogénesis.

Efectos sobre la aptitud para conducir vehículos y para utilizar máquinas:

La influencia de encorafenib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se han notificado alteraciones visuales en algunos pacientes tratados con encorafenib durante los estudios clínicos. Se debe indicar

a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sufren alteraciones visuales o cualquier otra reacción adversa que pueda afectar a su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS:

Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios de toxicidad en ratas de 4 y 13 semanas de duración, se observaron signos clínicos de disminución del peso corporal y reducción del peso de los epidídimos y la próstata, y hallazgos microscópicos en testículos, epidídimos, estómago y piel. Estas manifestaciones revirtieron parcialmente tras un periodo de recuperación de 4 semanas. Además, en el estudio de toxicidad en ratas de 13 semanas de duración, se observaron cambios clínicos patológicos reversibles en dosis ≥ 100 mg/kg/d. No se pudo establecer el NOAEL para el estudio de 4 semanas. El NOAEL para el estudio de 13 semanas fue superior a 10 veces la exposición terapéutica humana.

En los estudios de toxicidad en monos de 4 semanas y 13 semanas de duración, se observaron acontecimientos aislados/espórados de emesis y diarrea, así como lesiones oftálmicas, ligeramente por encima de las exposiciones terapéuticas en humanos. Las lesiones oftálmicas fueron parcialmente reversibles y consistían en una separación o desprendimiento de la retina entre la capa exterior de conos y bastones y el epitelio pigmentario retiniano, en la fóvea central de la mácula. Esta observación fue similar a la descrita en humanos como coriorretinopatía serosa central o retinopatía serosa central.

Encorafenib no tuvo efectos genotóxicos.

No se han realizado estudios de fertilidad con encorafenib. En los estudios de toxicología en ratas de 13 semanas, el tratamiento con encorafenib a 6 mg/kg/d (nivel de dosis más de 5 veces la exposición humana a la dosis terapéutica provocó una reducción del peso de los testículos y epidídimos, con degeneración tubular y oligospermia. En el estudio de 13 semanas, se observó una reversibilidad parcial a las dosis más altas (60 mg/kg/d).

El estudio de desarrollo embrionario en ratas puso de manifiesto que encorafenib induce toxicidad fetal, con disminución del peso del feto y retraso en el desarrollo óseo. El estudio de desarrollo embrionario en conejos puso de manifiesto que encorafenib induce toxicidad fetal, con disminución del peso del feto y cambios transitorios en el desarrollo óseo. En algunos fetos se observó dilatación del arco aórtico.

Encorafenib tuvo efectos fototóxicos en un ensayo in vitro de captación del rojo neutro (3T3 NRU). Encorafenib no tuvo efectos sensibilizantes en un ensayo in vivo de sensibilización en ratones. En conjunto, estos datos indican que encorafenib presenta un riesgo potencial fototóxico y un riesgo mínimo de sensibilización a dosis terapéuticas en los pacientes.

Acción farmacológica: Encorafenib es una pequeña molécula competitiva del ATP, inhibidora potente y altamente selectiva de la RAF-quinasa. La concentración inhibidora máxima media

(IC50) de encorafenib frente a las enzimas BRAFV600E, BRAF y CRAF se ha calculado en 0,35, 0,47 y 0,30 nM, respectivamente. La semivida de disociación de encorafenib fue >30 horas y dio lugar a una prolongada inhibición de la pERK. Encorafenib suprime la vía RAF/MEK/ERK en células tumorales que expresan diversas formas mutadas de BRAF cinasa (V600E, D y K). De forma específica, encorafenib inhibe in vitro e in vivo el crecimiento de las células del melanoma con mutación BRAF V600E, D y K. Encorafenib no inhibe las vías RAF/MEK/ERK en células con BRAF no mutado.

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de encorafenib (450 mg una vez al día por vía oral) en combinación con binimetinib (45 mg dos veces al día por vía oral) se evaluó en 274 pacientes con melanoma no resecable o metastásico y mutación BRAF V600 (en adelante, «población global con Combo 450»), en dos estudios de fase II (CMEK162X2110 y CLGX818X2109) y un estudio de fase III (CMEK162B2301, Parte 1).

A la dosis recomendada (n = 274) en pacientes con melanoma no resecable o metastásico, las reacciones adversas más frecuentes (>25 %) en los pacientes tratados con encorafenib junto con binimetinib fueron: fatiga, náuseas, diarrea, vómitos, desprendimiento de retina, dolor abdominal, artralgia, elevación de la CK en sangre y mialgias.

La seguridad de encorafenib (300 mg una vez al día por vía oral) en combinación con binimetinib (45 mg dos veces al día por vía oral) se evaluó en 257 pacientes con melanoma no resecable o metastásico y mutación BRAF V600 (en adelante, «población global con Combo 300»), en el estudio de fase III (CMEK162B2301, Parte 2). Las reacciones adversas más frecuentes (>25%) en los pacientes tratados con encorafenib 300 mg administrado junto con binimetinib fueron fatiga, náuseas y diarrea.

El perfil de seguridad de encorafenib en monoterapia (300 mg una vez al día por vía oral) se basa en los datos de 217 pacientes con melanoma no resecable o metastásico y mutación BRAF V600 (en adelante, «población global de encorafenib 300»). Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas con más frecuencia (>25 %) con encorafenib 300 fueron: hiperqueratosis, alopecia, EPP, fatiga, erupción, artralgia, piel seca, náuseas, mialgias, cefalea, vómitos y prurito. Se evaluó la seguridad de encorafenib (300 mg por vía oral una vez al día) en combinación con cetuximab (dosificado según su prospecto) en 216 pacientes con cáncer colorrectal metastásico con mutación BRAF V600E, basado en el estudio de fase III ARRAY-818-302. Las RAM más comunes (>25%) informadas en esta población fueron: fatiga, náuseas, diarrea, dermatitis acneiforme, dolor abdominal, artralgia/dolor musculoesquelético, disminución del apetito, erupción y vómitos.

La tasa de todas las interrupciones del medicamento del estudio debido a cualquier reacción adversa fue del 1,9% en pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab.

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se presentan las reacciones adversas clasificadas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y de acuerdo con su frecuencia, mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 8: Reacciones adversas

LLD_Encorafenib (Braftovi)_SmpC_09Nov2021_v1

Página 26 de 47

Frecuencia	Encorafenib como Agente Único 300 mg (n = 217)	Encorafenib 450 mg en Combinación con binimetinib (n = 274)	Encorafenib 300 mg en Combinación con el Cetuximab (n = 216)
Neoplasias Benignas, Malignas y sin Especificar			
Muy frecuente	Papiloma cutáneo* Nevus melanocítico		Nevus melanocítico
Frecuente	cuSCC ^a Nuevo melanoma primario*	cuSCC ^a Carcinoma basocelular* Papiloma cutáneo*	cuSCC ^a Papiloma cutáneo* Nuevo melanoma primario*
Poco frecuente	Carcinoma basocelular		Carcinoma basocelular
Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático			
Muy frecuente		Anemia	
Trastornos del Sistema Inmunitario			
Frecuente	Hipersensibilidad ^b	Hipersensibilidad ^b	Hipersensibilidad ^b
Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición			
Muy frecuente	Disminución del apetito		Disminución del apetito
Trastornos Psiquiátricos			
Muy frecuente	Insomnio		Insomnio
Trastornos del Sistema Nervioso			
Muy frecuente	Cefalea* Neuropatía periférica* Disgeusia*	Neuropatía periférica* Mareos* Cefalea*	Neuropatía periférica* Cefalea*
Frecuente	Paresia facial ^c	Disgeusia*	Mareos* Disgeusia
Poco frecuente		Paresia facial ^c	
Trastornos Oculares			
Muy frecuente		Deterioro de la visión* RPED*	
Frecuente		Uveítis*	
Poco frecuente	Uveítis*		
Trastornos Cardíacos			
Frecuente	Taquicardia supraventricular ^d	DVI ^h	Taquicardia supraventricular ^d
Trastornos Vasculares			
Muy frecuente		Hemorragia ⁱ Hipertensión*	Hemorragia ⁱ
Frecuente		TEV ^j	
Trastornos Gastrointestinales			
Muy frecuente	Náuseas Vómitos* Estreñimiento	Náuseas Vómitos* Estreñimiento Dolor abdominal* Diarrea*	Náuseas Vómitos Estreñimiento Dolor abdominal* Diarrea*
Frecuente		Colitis ^k	
Poco frecuente	Pancreatitis*	Pancreatitis*	Pancreatitis*
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo			
Muy frecuente	PPE Hiperqueratosis* Erupción* Piel seca* Prurito* Alopecia* Eritema ^e	Hiperqueratosis* Erupción* Piel seca* Prurito* Alopecia*	Dermatitis acneiforme* Erupción* Piel seca* Prurito*

	Hiperpigmentación de la piel*		
Frecuente	Dermatitis acneiforme* Exfoliación de la piel ^f Fotosensibilidad*	Dermatitis acneiforme* PPE Eritema* Paniculitis* Fotosensibilidad*	Hiperpigmentación de la piel PPE Hiperqueratosis* Alopecia Eritema ^e
Poco frecuente			Exfoliación de la piel ^f
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo			
Muy frecuente	Artralgia* Mialgia ^g Dolor en las extremidades Dolor de espalda	Artralgia* Trastornos musculares/mialgia ^l Dolor en las extremidades Dolor de espalda	Artralgia/dolor musculoesquelético* Miopatía/trastorno muscular* Dolor en las extremidades Dolor de espalda
Frecuente	Artritis*		
Poco frecuente		Rabdomiólisis	
Trastornos Renales y Urinarios			
Frecuente	Insuficiencia renal*	Insuficiencia renal*	Insuficiencia renal*
Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de la Administración			
Muy frecuente	Fatiga* Pirexia*	Fatiga* Pirexia* Edema periférico ^m	Fatiga* Pirexia*
Pruebas Complementarias			
Muy frecuente	Aumento de Gamma glutamil transferasa (GGT)*	Aumento de la creatina fosfoquinasa en la sangre Aumento de Gamma glutamil transferasa (GGT)* Aumento de las transaminasas*	
Frecuente	Aumento de las transaminasas* Aumento de la creatinina en sangre* Aumento de la lipasa	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre Aumento de la creatinina en sangre* Aumento de la amilasa Aumento de la lipasa	Aumento de la creatinina en sangre* Aumento de las transaminasas*
Poco frecuente	Aumento de la amilasa		Aumento de la amilasa Aumento de la lipasa

* términos compuestos que incluyeron más de un término preferente

^a incluye, entre otros, queratoacantoma y carcinoma de células escamosas

^b incluye, entre otros, angioedema, hipersensibilidad al medicamento, hipersensibilidad, vasculitis por hipersensibilidad, urticaria y reacción anafiláctica

^c incluye trastorno del nervio facial, parálisis facial, paresia facial

^d incluye, entre otros, extrasístoles y taquicardia sinusal

^e incluye eritema, eritema generalizado, eritema plantar

^f incluye dermatitis exfoliativa, exfoliación de la piel, erupción exfoliativa

^g incluye mialgia, fatiga muscular, lesión muscular, espasmos musculares, debilidad muscular

^h incluye disfunción ventricular izquierda, disminución de la fracción de eyección, insuficiencia cardíaca y fracción de eyección anormal

ⁱ incluye hemorragia en varios lugares, incluida hemorragia cerebral

^j incluye, entre otros, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, embolia, tromboflebitis, tromboflebitis superficial y trombosis

^k incluye colitis, colitis ulcerosa, enterocolitis y proctitis

^l incluye mialgia, debilidad muscular, espasmos musculares, lesión muscular, miopatía, miositis

^m incluye, entre otros, retención de líquidos, edema periférico y edema localizado

Cuando encorafenib se utilizó a una dosis de 300 mg una vez al día en combinación con binimetinib 45 mg dos veces al día (Combo 300) en el estudio CMEK162B2301-Parte 2, la categoría frecuencia fue inferior comparado con la población global con Combo 450 para las siguientes reacciones adversas: anemia, neuropatía periférica, hemorragia, hipertensión, prurito (frecuente); y colitis, amilasa elevada y lipasa elevada (poco frecuente).

Descripción de determinadas reacciones adversas:

Neoplasias malignas cutáneas

Carcinoma de células escamosas de la piel

Melanoma

En la población global con Combo 450, se observaron CCEP, incluyendo queratoacantomas, en el 3,3% (9/274) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta la aparición del primer acontecimiento de CCEP (de cualquier Grado) fue de 6,5 meses (intervalo de 1,0 a 22,8 meses). En la población global de encorafenib 300, se notificaron CCEP en el 7,4% (16/217) de los pacientes. En el caso de los pacientes del estudio de fase III (CMEK162B2301) que desarrollaron CCEP, la mediana del tiempo hasta la aparición del primer acontecimiento (de cualquier Grado) fue de 2,3 meses (intervalo de 0,3 a 12,0 meses).

Cáncer Colorrectal

En pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con el cetuximab, se observó un cuSCC, incluido queratoacantoma, en el 1,4% (3/216) de los pacientes. Los tiempos hasta el primer evento de cuSCC (todos los grados) fueron de 0,5; 0,6 y 3,6 meses para estos 3 pacientes.

Nuevo melanoma primario

Melanoma

En la población global de encorafenib 300, se produjeron acontecimientos de nuevo melanoma primario en el 4,1% (9/217) de los pacientes, notificado como de Grado 1 en el 1,4% (3/217) de los pacientes, de Grado 2 en el 2,1% (4/217) de los pacientes, de Grado 3 en el 0,5% (1/217) de los pacientes y de Grado 4 en el 0,5% (1/217) de los pacientes.

Cáncer Colorrectal

En pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con el cetuximab, ocurrieron nuevos eventos primarios de melanoma en el 1,9% de los pacientes (4/216) y se informaron como de Grado 2 en el 0,9% (2/216) de los pacientes y de Grado 3 en el 0,9% (2/216) de los pacientes.

Acontecimientos oculares

Melanoma

En la población global con Combo 450, se notificó uveítis en el 4,4% (12/274) de los pacientes, siendo de Grado 1 en el 0,4% (1/274) de los pacientes, de Grado 2 en el 3,6% (10/274) de los pacientes y de Grado 3 en el 0,4% (1/274) de los pacientes. Se notificó alteración visual, como visión borrosa y disminución de la agudeza visual, en el 21,5% (59/274) de los pacientes. La uveítis y la alteración visual fueron por lo general reversibles.

Se produjo DEPR en el 29,6% (81/274) de los pacientes, la mayoría de ellos presentaron Grado 1-2 y un 1,8% (5/274) presentaron Grado 3.

En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se observó DEPR en el 12,5% (32/257) de los pacientes, con Grado 4 en el 0,4% (1/257) de los pacientes.

Disfunción del ventrículo izquierdo

LLD_Encorafenib (Braftovi)_SmpC_09Nov2021_v1

Se notificó DVI cuando se administró encorafenib en combinación con binimetinib.

Hemorragia

Melanoma

Se observaron acontecimientos hemorrágicos en el 17,9% (49/274) de los pacientes en la población global con Combo 450. La mayoría de los acontecimientos fueron de Grado 1 o 2 (14,6%), y el 3,3% fueron de Grado 3 o 4. En unos pocos pacientes (0,7% o 2/274) fue necesario interrumpir el tratamiento o reducir la dosis. Los acontecimientos hemorrágicos obligaron a suspender el tratamiento en el 1,1% (3/274) de los pacientes. Los acontecimientos hemorrágicos más frecuentes fueron hematuria en el 3,3% (9/274) de los pacientes, hemorragia rectal en el 2,9% (8/274) de los pacientes y hematoquecia en el 2,9% (8/274) de los pacientes. Un paciente sufrió una úlcera hemorrágica mortal con fallo multiorgánico. Se notificó hemorragia cerebral en el 1,5% (4/274) de los pacientes, con resultado de muerte en 3 pacientes. Todos los acontecimientos se produjeron en el contexto de metástasis cerebrales nuevas o que progresaron.

En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se observaron acontecimientos hemorrágicos en un 6,6% (17/257) de los pacientes, que fueron de Grado 3-4 en un 1,6% (4/257) de los pacientes.

Cáncer Colorrectal

Se observaron eventos hemorrágicos en el 21,3% (46/216) de los pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab; el 1,4% (3/216) de los pacientes presentaron eventos de Grado 3 y se informó un caso mortal. Se requirieron interrupciones o reducciones de la dosis en el 1,9% (4/216) de los pacientes. Los eventos hemorrágicos llevaron a la interrupción del tratamiento en 1 paciente (el 0,5%).

Los eventos hemorrágicos más frecuentes fueron epistaxis en el 6,9% (15/216) de los pacientes, hematoquecia en el 2,8% (6/216), hemorragia rectal en el 2,8% (6/216) de los pacientes y hematuria en el 2,8% (6/216) de los pacientes.

Hipertensión

Se notificó hipertensión cuando se administró encorafenib en combinación con binimetinib en pacientes con melanoma (ver sección reacciones adversas de la ficha técnica de binimetinib).

Tromboembolismo venoso

Se notificó TEV cuando se administró encorafenib en combinación con binimetinib (ver sección reacciones adversas del prospecto de binimetinib).

Pancreatitis

Melanoma

En la población global con Combo 450, se observó elevación de las enzimas pancreáticas, la mayoría de las veces asintomática. Se notificaron elevaciones de la amilasa y la lipasa en el 3,3% (9/274) y el 5,1% (14/274) de los pacientes, respectivamente. Se notificó pancreatitis en el 0,7% (2/274) de los pacientes. Ambos pacientes sufrieron acontecimientos de Grado 3. La pancreatitis obligó a interrumpir la administración del fármaco o a ajustar la dosis en el 0,4% (1/274) de los pacientes.

Cáncer Colorrectal

En la población tratada con encorafenib 300 mg en combinación con el cetuximab, se informaron eventos de pancreatitis de Grado 3 con aumento de la lipasa y la amilasa en 1 paciente (el 0,5%), lo que provocó la interrupción de la dosis.

Reacciones dermatológicas

LLD_Encorafenib (Braftovi)_SmpC_09Nov2021_v1

Erupción

Melanoma

En la población global con Combo 450, se produjo erupción en el 19,7% (54/274) de los pacientes. La mayoría de los casos fueron leves, y se notificaron acontecimientos de Grado 3 o 4 en el 0,7% (2/274) de los pacientes. El exantema obligó a suspender el tratamiento en el 0,4% (1/274) de los pacientes, y a interrumpir la administración del fármaco o modificar la dosis en el 1,1% (3/274) de los pacientes.

En la población global de encorafenib 300, se notificó erupción en el 43,3% (94/217) de los pacientes. La mayoría de los casos fueron leves, y se notificaron acontecimientos de Grado 3 o 4 en el 4,6% (10/217) de los pacientes. La erupción obligó a suspender el tratamiento en el 0,5% (1/217) de los pacientes y a interrumpir la administración del fármaco o modificar la dosis en el 7,4% (16/217) de los pacientes.

Cáncer Colorrectal

En los pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab, se produjo erupción en el 30,6% (66/216) de los pacientes. La mayoría de los eventos fueron leves, con eventos de Grado 3 informados en el 0,5% (1/216) de los pacientes. La erupción llevó a la interrupción de la dosis en el 0,5% (1/216) de los pacientes.

Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (EPP)

Melanoma

Se notificó EPP en el 6,2% (17/274) de los pacientes en la población global con Combo 450. Todas las reacciones adversas de EPP fueron de Grado 1 (3,3%) o Grado 2 (2,9%). Se tuvo que interrumpir o modificar la dosis en el 1,1% (3/274) de los pacientes.

En el grupo de Combo 300 en la Parte 2 del estudio pivotal, se observó EPP en el 3,9% (10/257) de los pacientes, que fue de Grado 3 en el 0,4% (1/257) de los pacientes.

En la población global de encorafenib 300, se notificó EPP en el 51,6% (112/217) de los pacientes. La mayoría de los acontecimientos fueron leves o moderados: de Grado 1 en el 12,4% (27/217) de los pacientes, de Grado 2 en el 26,7% (58/217) de los pacientes y de Grado 3 en el 12,4% (27/217) de los pacientes. El EPP obligó a suspender el tratamiento en el 4,1% (9/217) de los pacientes y a interrumpir o modificar la dosis en el 23,0% (50/217) de los pacientes.

Cáncer Colorrectal

En la población tratada con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab, se informó PPE en el 5,1% (11/216) de los pacientes. La mayoría de las reacciones adversas de PPE fueron de Grado 1 en el 3,7% (8/216). Se informaron eventos de Grado 2 en el 0,9% (2/216) de los pacientes y de Grado 3 en el 0,5% (1/216) de los pacientes. No se requirió la interrupción de la dosis, la modificación de la dosis ni la suspensión del tratamiento.

Dermatitis acneiforme

Melanoma

Se notificó dermatitis acneiforme cuando se administró encorafenib en combinación con binimetinib (ver sección reacciones adversas del prospecto de binimetinib).

Cáncer Colorrectal

En pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con el cetuximab, se produjo dermatitis acneiforme en el 33,3% (72/216) de los pacientes y fue en su mayoría de Grado 1 (el 25,5% [55/216] de los pacientes), o 2 (el 6,9% [15/216] de los pacientes). Se informó la interrupción o reducción de la dosis en el 2,3% (5/216) de los pacientes. No se informó ninguna interrupción del tratamiento. La dermatitis acneiforme fue generalmente reversible.

Fotosensibilidad

Melanoma

En la población global con Combo 450, se observó fotosensibilidad en el 4,0% (11/274) de los pacientes. La mayoría de los acontecimientos fueron de Grado 1-2, se notificaron acontecimientos de Grado 3 en el 0,4% (1/274) de los pacientes y ningún acontecimiento obligó a suspender el tratamiento. Se notificó la interrupción o modificación de la dosis en el 0,4% (1/274) de los pacientes.

En la población global de encorafenib 300, se notificó fotosensibilidad en el 4,1% (9/217) de los pacientes.

Todos los acontecimientos fueron de Grado 1 o 2. Ningún acontecimiento requirió suspensión, modificación o interrupción de la dosis.

Paresis facial

Melanoma

En la población global con Combo 450, se produjo paresis facial en el 0,7% (2/274) de los pacientes, incluido el Grado 3 en el 0,4% (1/274) de los pacientes. Los acontecimientos fueron reversibles y ningún acontecimiento dio lugar a la suspensión del tratamiento. Se notificó interrupción o modificación de la dosis en el 0,4% (1/274) de los pacientes.

En la población global de encorafenib 300, se observó paresis facial en el 7,4% (16/217) de los pacientes. La mayoría de los acontecimientos fueron leves o moderados: Grado 1 en 2,3% (5/217); Grado 2 en 3,7% (8/217) y Grado 3 en 1,4% (3/217) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio del primer evento de paresis facial fue de 0,3 meses (rango de 0,1 a 12,1 meses). La paresis facial, en general, fue reversible y obligó a la suspensión del tratamiento en el 0,9% (2/217). Se notificó interrupción o modificación de la dosis en 3,7% (8/217) y se notificó tratamiento sintomático que incluía corticosteroides en 5,1% (11/217) de los pacientes.

Elevación de la CK y rabdomiolisis

Se notificó elevación de la CK y rabdomiolisis cuando se administró encorafenib en combinación con binimetinib en pacientes con melanoma (ver sección reacciones adversas del prospecto de binimetinib).

Disfunción renal

Melanoma

En la población global con Combo 450, se observó un leve aumento asintomático de la creatinina en sangre, principalmente de Grado 1, en el 6,2% (17/274) de los pacientes que recibieron Combo 450 mg. La incidencia de elevaciones de Grado 3 o 4 fue del 0,7% (2/274). Se notificaron acontecimientos de fallo renal, como lesión renal aguda e insuficiencia renal, en el 3,3% (9/274) de los pacientes tratados con la combinación de encorafenib y binimetinib, con acontecimientos de Grado 3 o 4 en el 2,2% (6/274) de los pacientes. El fallo renal fue por lo general reversible al interrumpir la administración del fármaco, rehidratar al paciente y adoptar otras medidas de soporte.

Cáncer Colorrectal

Se informó aumento de la creatinina en sangre en el 2,8% (6/216) de los pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con el cetuximab. Todos fueron leves, excepto un evento de Grado 4. Los eventos de insuficiencia renal fueron de Grados 3 o 4 y se informaron como lesión renal aguda en el 1,9% (4/216) de los pacientes e insuficiencia renal en el 0,5% (1/216) de los pacientes.

Anomalías de las analíticas hepáticas

Melanoma

LLD_Encorafenib (Braftovi)_SmpC_09Nov2021_v1

Las incidencias de anomalías de las analíticas hepáticas en la población global con Combo 450 se indican a continuación:

Elevación de transaminasas: 15,7% (43//274) global; Grado 3 o 4: 5,5% (15/274)

Elevación de la GGT: 14,6% (40/274) global; Grado 3 o 4: 8,4% (23/274)

En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, la incidencia de anomalías de las analíticas hepáticas fue:

Elevación de transaminasas: 13,2% (34/257) global; Grado 3 o 4: 5,4% (14/257)

Elevación de la GGT: 14,0% (36/257) global; Grado 3 o 4: 4,7% (12/257)

Cáncer Colorrectal

La incidencia del aumento de transaminasas en pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con el cetuximab fue del 8,8% (19/216) de los pacientes, con Grado 3 en el 1,4% (3/216) de los pacientes.

Trastornos gastrointestinales

Melanoma

En la población global con Combo 450, se observó diarrea en el 38% (104/274) de los pacientes, que fue de Grado 3 o 4 en el 3,3% (9/274) de los pacientes. La diarrea obligó a suspender el tratamiento en el 0,4% de los pacientes y a interrumpir la administración o modificar la dosis en el 4,4% de los pacientes.

Se produjo estreñimiento en el 24,1% (66/274) de los pacientes, que fue de Grado 1 o 2. Se notificó dolor abdominal en el 27,4% (75/274) de los pacientes, que fue de Grado 3 en el 2,6% (7/274) de los pacientes. Sufrieron náuseas el 41,6% (114/274) de los pacientes, con acontecimientos de Grado 3 o 4 en el 2,6% (7/274) de los pacientes. Sufrieron vómitos el 28,1% (77/274) de los pacientes, con acontecimientos de Grado 3 o 4 en el 2,2% (6/274) de los pacientes.

En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se observaron náuseas en el 27,2% (70/257) de los pacientes, que fueron de Grado 3 en el 1,6% (4/257) de los pacientes. Se produjeron vómitos en el 15,2% (39/257) de los pacientes, que fueron de Grado 3 en el 0,4% (1/257) de los pacientes. Se produjo diarrea en el 28,4% (73/257) de los pacientes, que fue de Grado 3 en el 1,6% (4/257) de los pacientes.

Cáncer Colorrectal

En pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con el cetuximab, se observó diarrea en el 38,4% (83/216) de los pacientes y fue de Grado 3 en el 2,8% (6/216) de los pacientes. La diarrea llevó a la interrupción del tratamiento en el 0,5% (1/216) de los pacientes y a la interrupción o modificación de la dosis en el 3,7% (8/216) de los pacientes.

Se informó dolor abdominal en el 36,6% (79/216) de los pacientes y fue de Grado 3 en el 5,1% (11/216) de los pacientes. Se produjeron náuseas en el 38,0% (82/216) de los pacientes con Grado 3 observado en el 0,5% (1/216) de los pacientes. Se produjeron vómitos en el 27,3% (59/216) de los pacientes con Grado 3 informado en el 1,4% (3/216) de los pacientes. Se produjo estreñimiento en el 18,1% (39/216) de los pacientes y fue de Grados 1 o 2.

Normalmente, los trastornos gastrointestinales tuvieron un manejo terapéutico estándar.

Anemia

Melanoma

En la población global con Combo 450, se notificó anemia en el 19,7% (54/274) de los pacientes, con Grado 3 o 4 en el 4,7% (13/274) de los pacientes. Ningún paciente tuvo que suspender el tratamiento debido a la anemia, aunque en el 1,5% (4/274) fue necesario interrumpir la administración o modificar la dosis.

En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se observó anemia en el 9,7% (25/257) de los pacientes, que fue de Grado 3-4 en el 2,7% (7/257) de los pacientes.

Dolor de cabeza

Melanoma

En la población global con Combo 450, se produjo dolor de cabeza en el 21,5% (59/274) de los pacientes, que fue de Grado 3 en el 1,5% (4/274) de los pacientes.

En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se notificó dolor de cabeza en un 12,1% (31/257) de los pacientes, que fue de Grado 3 en el 0,4% (1/257) de los pacientes.

Cáncer Colorrectal

En pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab, se produjo cefalea en el 20,4% (44/216) de los pacientes y fue de Grados 1 o 2.

Fatiga

Melanoma

En la población global con Combo 450, se produjo fatiga en el 43,8% (120/274) de los pacientes, que fue de Grado 3 en el 2,9% (8/274) de los pacientes.

En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se observó fatiga en un 33,5% (86/257) de los pacientes, con acontecimientos de Grado 3-4 en el 1,6% (4/257) de los pacientes.

Cáncer Colorrectal

En pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con el cetuximab, se informó fatiga en el 56,9% (123/216) de los pacientes, incluido el Grado 3 en el 7,9% (17/216) de los pacientes.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Melanoma

En pacientes tratadas con Combo 450 (n = 274), 194 pacientes (70,8%) eran menores de 65 años, 65 pacientes (23,7%) tenían entre 65 y 74 años y 15 pacientes (5,5%) tenían más de 75 años. No se observaron diferencias globales en cuanto a seguridad o eficacia entre los pacientes ancianos (≥ 65 años) y los más jóvenes. La proporción de pacientes que experimentó un efecto adverso (EA) y un efecto adverso grave (EAG) fue similar en pacientes con < 65 años y en aquellos con ≥ 65 años. Los EAs más comunes registrados con mayor incidencia en pacientes con ≥ 65 años en comparación con los pacientes de < 65 años incluyeron la diarrea, el prurito, y la elevación de la GGT y la fosfatasa alcalina.

Cáncer Colorrectal

En pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab (n = 216), 134 pacientes (el 62%) tenían < 65 años, 62 pacientes (el 28,7%) tenían entre 65 y 74 años, y 20 pacientes (el 9,3%) tenían ≥ 75 años. Entre los EA más comunes informados con una mayor incidencia en pacientes ≥ 65 años en comparación con pacientes < 65 años se incluyeron anemia, astenia, disminución del apetito y disnea.

Tanto en la población con melanoma como en la población con cáncer colorrectal, debido a una cantidad muy pequeña de pacientes tratados en el subgrupo etario de pacientes ≥ 75 años, no se pudieron evaluar las diferencias en la incidencia de EA en comparación con los pacientes < 75 años.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, hable con su médico o con su farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Usted también puede

declarar efectos adversos directamente a través del sistema nacional de Farmacovigilancia ANMAT, al informar los efectos adversos, usted contribuye a proporcionar más información sobre la seguridad del medicamento.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Síntomas

Con dosis de encorafenib comprendidas entre 600 y 800 mg una vez al día, se observó disfunción renal (hipercreatinemia de Grado 3) en 3 de 14 pacientes. La administración más alta de encorafenib se debió a un error posológico en un paciente, que tomó 600 mg dos veces al día durante 1 día (dosis total de 1200 mg). Las reacciones adversas comunicadas por este paciente fueron acontecimientos de Grado 1 de náuseas, vómitos y visión borrosa, que se resolvieron a posteriori.

Tratamiento

No existe un tratamiento específico para la sobredosis de encorafenib.

Puesto que encorafenib se une moderadamente a las proteínas plasmáticas, es probable que la hemodiálisis no sea eficaz para el tratamiento de la sobredosis. No hay un antídoto conocido para encorafenib. En caso de sobredosis, se debe interrumpir la administración de encorafenib y vigilar la función renal y las posibles reacciones adversas. Si es necesario, se administrará tratamiento sintomático y de soporte.

Ante la eventualidad de una sobredosificación o ingestión, concurrir al Hospital más próximo o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Forma de conservación: Conservar por debajo de 30 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Este Medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 58.996.

Presentación

Braftovi 50 mg cápsulas duras

Cada envase contiene 28 cápsulas duras

Braftovi 75 mg cápsulas duras

Cada envase contiene 42 cápsulas duras

Titular de autorización de comercialización: Pierre Fabre Médicament, 45, place Abel Gance 92100 Boulogne-Billancourt, Francia.

Representado en Argentina por Rovafarm Argentina S.A.

Brig. J. M. De Rosas 28385 - Virrey del Pino, Pcia. de Buenos Aires.

LLD_Encorafenib (Braftovi)_SmpC_09Nov2021_v1

Página 35 de 47

Administración: Bouchard 710 – 11° Piso - Tel.: 4318-9600- C1106ABL, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Dirección Técnica: Dr. Ruben Benelbas, Farmacéutico-Lic. Industrias Bioquímicas.

Elaborado en: Catalent Pharma Solutions LLC, 14 Schoolhouse Road, Somerset, NJ 08873, Estados Unidos.

Acondicionamiento Primario en: ALMAC Pharma Services Limited, Seagoe Industrial Estate, Portadown, Craigavon BT63 5UA, Reino Unido.

Acondicionamiento Secundario en: ALMAC Pharma Services Limited, Seagoe Industrial Estate, Portadown, Craigavon BT63 5UA, Reino Unido y/o Pierre Fabre Médicament Production, Aquitaine Pharm International 1, Avenue du Béarn 64320 Idron, Francia.

Fecha de última revisión: _____

LPD: Nov/2021



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROYECTO DE PROSPECTO BRAFTOVI EX-2022-15761222- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 35 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.06.22 13:30:06 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.06.22 13:30:06 -03:00