



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-5221-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Lunes 1 de Julio de 2019

Referencia: 1-0047-2001-000424-18-2

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000424-18-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones ROVAFARM ARGENTINA S.A. en representación de PIERRE FABRE MEDICAMENT solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 10/04/2019 15:26:56 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente

nro. EX-2018-67199637 APN-DGA#ANMAT .

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

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

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial BRAFTOVI y nombre/s genérico/s ENCORAFENIB , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma ROVAFARM ARGENTINA S.A. , representante de laboratorio PIERRE FABRE MEDICAMENT .

ARTICULO 2º: Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE VERSION01.PDF - 21/12/2018 10:03:41, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 12/02/2019 15:04:21, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 21/12/2018 10:03:41, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 21/12/2018 10:03:41, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION05.PDF / 0 - 12/02/2019 15:04:21, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION06.PDF / 0 - 12/02/2019 15:04:21 .

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...” , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma PIERRE FABRE MEDICAMENT representada por ROVAFARM ARGENTINA S.A. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años , a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000424-18-2

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.07.01 14:49:08 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 3071517564
Date: 2019.07.01 14:49:16 -0300

PROYECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

BRAFTOVI® ENCORAFENIB 50-75 MG CAPSULAS DURAS

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 o farmacéutico.

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

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas".

Fórmula:

Cada cápsula contiene:	x 50 mg	x 75 mg
Encorafenib	50,0 mg	75,0 mg
Excipientes:		
Copovidona (E1208)	149,6 mg	224,4 mg
Poloxamero 188	16,7 mg	25,1 mg
Celulosa microcristalina (E460i)	53,3 mg	80,0 mg
Ácido succínico (E363)	43,3 mg	65,0 mg
Crospovidona (E1202)	16,7 mg	25,1 mg
Sílice coloidal anhidro	1,7 mg	2,6 mg
Estearato de magnesio (E47b)	1,7 mg	2,6 mg

La cascarilla 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 BRAFOTVI® 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.

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, lea detenidamente el prospecto de binimetinib, además de 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 indíquelo 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, 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
- 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 se 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.

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.

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®?

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, de prisa 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® (y binimetinib) 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® (y binimetinib) 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

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)
- 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

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)
- 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)

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, 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®. También puede solicitar información a Laboratorios Rovafarm Argentina S.A. al teléfono (011) 4318-9600 o por email en la página web: www.pierre-fabre.com.ar

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

Aspecto del producto y contenido del envase

Braftovi 50 mg cápsulas duras

La cápsula dura (cápsula) tiene una tapa de la cápsula naranja opaca y un cuerpo de color carne opaco, con una "A" impresa en la tapa de la cápsula y "LGX 50 mg" impreso en el cuerpo.

Braftovi 50 mg se presenta en envases de 28 cápsulas (7 blísters de 4 cápsulas cada uno).

Braftovi 75 mg cápsulas duras

La cápsula dura (cápsula) tiene una tapa de la cápsula opaca de color carne y un cuerpo opaco de color blanco, con una "A" impresa en la tapa de la cápsula y "LGX 75 mg" impreso en el cuerpo.

Braftovi 75 mg se presenta en envases de 42 cápsulas (7 blísters de 6 cápsulas cada uno).

Recuerde, mantenga ésta y todas las otras medicinas fuera del alcance de los niños, no comparta nunca sus medicinas 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°:

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

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

Acondicionado Secundario ALMAC Pharma Services Limited, Seagoe Industrial Estate, Portadown, Craigavon BT63 5UA, Reino Unido y/o Pierre Fabre Medicament Production, Aquitaine Pharma International, Avenue du Bearn 64.320 Idrom . 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 : 12/2018



ROVAFARM ARGENTINA S.A.
CUIT 30504818825
PRESIDENCIA



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROSPECTO

BRAFTOVI®

ENCORAFENIB
50 mg- 75 mg

Cápsulas duras

Venta Bajo Receta archivada

COMPOSICION

Forma Farmacéutica: cápsula dura

Cada cápsula contiene:	x 50 mg	x 75 mg
Encorafenib	50,0 mg	75,0 mg
Excipientes:		
Copovidona	149,6 mg	224,4 mg
Poloxamero 188	16,7 mg	25,1 mg
Celulosa microcristalina (E460)	53,3 mg	80,0 mg
Acido 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 cascarilla de las cápsulas contienen 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: L01XE46.

Indicaciones: Encorafenib en combinación con binimetinib está indicado en adultos para el tratamiento del melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600.

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*.

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 reseccable 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 reseccable 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 reseccable 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 de revisión independiente que desconocía la asignación al tratamiento. 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 (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.

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.

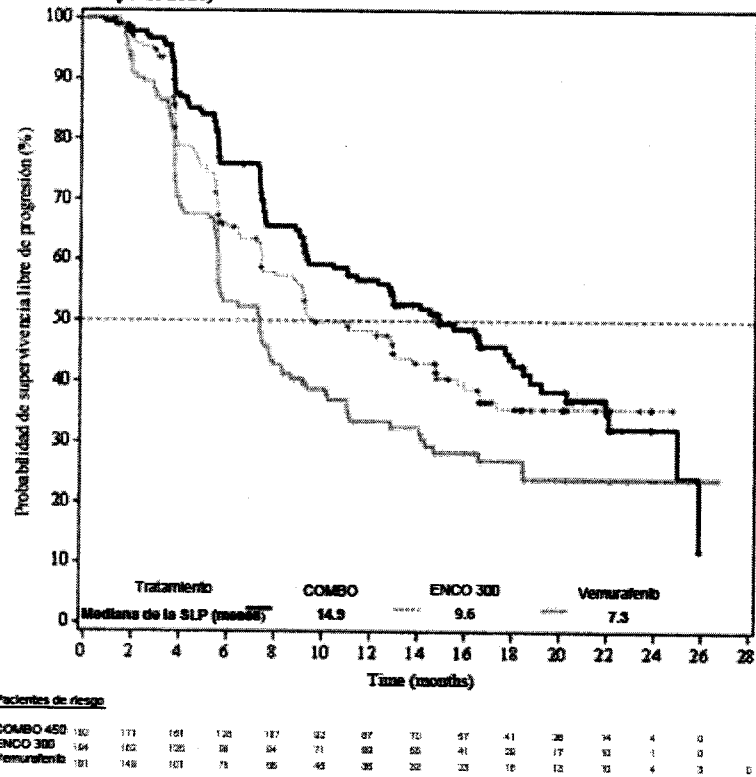
Tabla 1: Estudio CMEK162B2301, Parte 1: Resultados de supervivencia libre de progresión y respuesta global confirmada (análisis central independiente)

	Encorafenib + binimetinib N=192 (Combo 450)	Encorafenib N=194 (Enco 300)	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 95%)	14,9 (11,0 - 18,5)	9,6 (7,5 - 14,8)	7,3 (5,6 - 8,2)
HR ^a (IC 95%) (vs Vem) Valor de p (orden logarítmico estratificado) ^b	0,54 (0,41 - 0,71) <0,001		
HR ^a (IC 95%) (vs Vem) Valor de p nominal		0,68 (0,52 - 0,90) 0,007	
HR ^a (IC 95%) (vs Enco 300) Valor de p (orden logarítmico estratificado) ^b	0,75 (0,56 - 1,00) 0,051		
Respuestas globales confirmadas			
Tasa de respuesta global, n (%) (IC 95%)	121 (63,0) (55,8 - 69,9)	98 (50,5) (43,3 - 57,8)	77 (40,3) (33,3 - 47,6)
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 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 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			
Número de acontecimientos (enfermedad progresiva) (%)	113 (58,9)	112 (57,7)	118 (61,8)
Mediana, meses (IC 95%)	14,9 (11,0 - 20,2)	9,6 (7,4 - 14,8)	7,3 (5,6 - 7,9)
HR ^a (IC 95%) (vs Vem) Valor de p nominal	0,51 (0,39 - 0,67) <0,001		
HR ^a (IC 95%) (vs Vem) Valor de p nominal		0,68 (0,52 - 0,88) 0,0038	
HR ^a (IC 95%) (vs Enco 300) Valor de p nominal	0,77 (0,59 - 1,00) 0,0498		

IC=intervalo de confianza; RC=respuesta completa; TCE=tasa de control de la enfermedad (RC + RP + EE + no-RC/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)



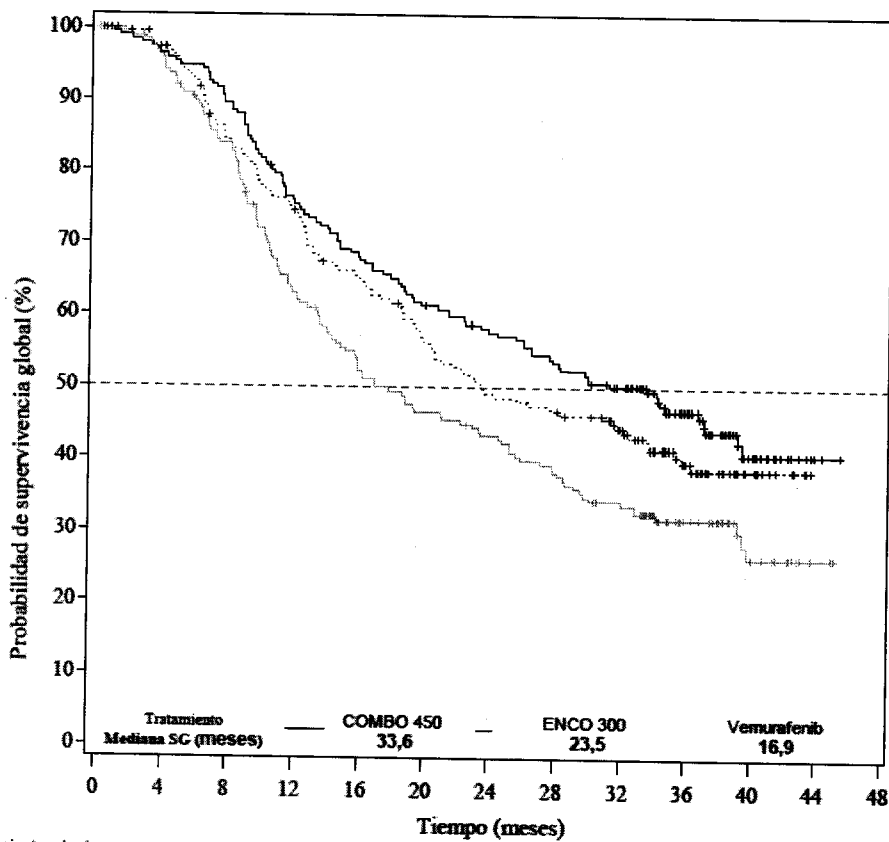
Un análisis interino de la SG de la parte 1 del estudio CMEK162B2301, (fecha de corte 07 de noviembre de 2017), demostró una mejora estadísticamente significativa de la SG del Combo 450 comparado con vemurafenib (ver Tabla 2 y Figura 2).

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).

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 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 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 95%)	57,6% (50,3 - 64,3)	49,1% (41,5 - 56,2)	43,2% (35,9 - 50,2)
HR (IC 95%) (vs Vem) Valor de p (orden logaritmico estratificado)	0,61 (0,47 - 0,79) <0,0001		
HR (IC 95%) (vs Enco 300) Valor de p (orden logaritmico estratificado)	0,81 (0,61 - 1,06) 0,061		

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



Pacientes de riesgo

COMBO 450	192	185	172	144	120	117	108	100	89	57	23	2	0
ENCO 300	194	178	151	133	115	98	86	82	67	40	16	0	0
Vemurafenib	191	176	155	115	94	84	77	68	59	30	14	2	0

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 (IC95 %: 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* y *advertencias*).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con encorafenib en uno o más grupos de la población pediátrica en el melanoma (ver sección *posología* para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Farmacocinética: La farmacocinética de encorafenib se estudió en voluntarios sanos y en pacientes con tumores sólidos, incluido el melanoma cutáneo avanzado y no reseccable o metastásico con mutación BRAF V600E o K. 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 (V_z/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 la administración oral 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 (T1/2) de encorafenib fue de 6,32 h (3,74 a 8,09 h).

Posología/ dosificación- Modo de administración:

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

Posología

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.

Dosis mínima: 100 mg por día

Dosis máxima: 450 mg por día

Modificación de la dosis

Para controlar las reacciones adversas puede ser necesario reducir la dosis, interrumpir temporalmente la administración o suspender el tratamiento (ver las tablas 3 y 4).

En la tabla 3 se indican las recomendaciones para la reducción de la dosis de encorafenib.

Tabla 3: Modificaciones de dosis recomendadas para encorafenib (cuando se utiliza en combinación con binimetinib)

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 *reacciones adversas* 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 4), se debe interrumpir también la de binimetinib. Si se suspende de forma permanente la administración de encorafenib, se debe suspender también la de binimetinib.

Para obtener más información sobre la posología y las modificaciones de dosis recomendadas de binimetinib, ver sección *reacciones adversas* del prospecto de binimetinib.

Para nuevas neoplasias malignas cutáneas primarias: No es necesario modificar la dosis de encorafenib.

Para nuevas neoplasias malignas no cutáneas primarias positivas para la mutación de RAS: se debe considerar suspender el tratamiento con encorafenib y binimetinib de forma permanente.

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 rabdomiolisis, y el tromboembolismo venoso (TEV).

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

Las modificaciones de dosis en caso de reacciones adversas se indican a continuación y en la tabla 4.

Tabla 4: Modificaciones de dosis recomendadas para encorafenib (utilizado en combinación con binimetinib) para determinadas reacciones adversas

Gravedad de la reacción adversa ^a	Encorafenib
<i>Reacciones cutáneas</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grado 2 	Se debe continuar con encorafenib. Si la erupción empeora o no mejora en el plazo de 2 semanas de tratamiento, se debe suspender la administración de encorafenib hasta que mejore a Grado 0 o 1 y, después, reanudarla a 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 reanudarla a la misma dosis en caso de ser el primer acontecimiento, o reanudarla a una dosis reducida si es de Grado 3 recurrente.
<ul style="list-style-type: none"> Grado 4 	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.
<i>Síndrome de eritrodismestesia palmoplantar (EPP)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grado 2 	Se debe continuar la administración de encorafenib e instaurar medidas de soporte tales como tratamientos tópicos. Si, a pesar del tratamiento de soporte, no mejora en 2 semanas, se debe suspender la administración de encorafenib hasta que mejore a Grado 0 o 1 y reanudarse a la misma dosis o a una dosis reducida.
<ul style="list-style-type: none"> Grado 3 	Se debe suspender la administración de encorafenib, instaurar medidas de soporte tales como tratamientos tópicos, y se debe examinar al paciente semanalmente. Encorafenib se debe reanudar a la misma dosis o a una dosis reducida cuando mejore a Grado 0 o 1.
<i>Uveítis, incluidas iritis e iridociclitis</i>	
<ul style="list-style-type: none"> Grado 1-3 	En caso de uveítis de Grado 1 o 2 que no responde a tratamiento ocular específico (p. ej., tópico) o de uveítis de Grado 3, se debe suspender la administración de encorafenib y repetirse el control oftalmológico a las 2 semanas. <ul style="list-style-type: none"> Si la uveítis es de Grado 1 y mejora a Grado 0, se debe reanudarse el tratamiento a la misma dosis. Si la uveítis es de Grado 2 o 3 y mejora a Grado 0 o 1, se debe reanudarse el tratamiento a dosis reducida. Si no mejora en 6 semanas, se debe repetir el control oftalmológico, y suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.
<ul style="list-style-type: none"> Grado 4 	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib y realizar un seguimiento con control oftalmológico.
<i>Prolongación del intervalo QTc</i>	
<ul style="list-style-type: none"> QTcF >500 ms con una variación ≤60 ms respecto al valor previo al tratamiento. 	Se debe suspender la administración de encorafenib (ver seguimiento en sección 4.4). Se debe reanudar el tratamiento con encorafenib a dosis reducida cuando el QTcF sea ≤500 ms. Se debe suspender la administración de encorafenib si se produce más de una recaída.

Gravedad de la reacción adversa ^a	Encorafenib
<ul style="list-style-type: none"> • QTcF >500 ms con un aumento >60 ms respecto al valor previo al tratamiento 	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib (ver seguimiento en sección 4.4).
<i>Anomalías de las analíticas hepáticas</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Grado 2 (aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a ≤5 veces el límite superior normal (LSN)) 	<p>Se debe continuar con encorafenib.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si no se produce mejoría en 4 semanas, se debe suspender la administración de encorafenib hasta que mejore a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales o previos al tratamiento y, después, reanudarse el tratamiento a la misma dosis.
<ul style="list-style-type: none"> • Primer acontecimiento de Grado 3 (AST o ALT >5 veces el LSN y bilirrubina en sangre >2 veces el LSN) 	<p>Se debe suspender la administración de encorafenib durante un máximo de 4 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si mejora a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales, se debe reanudarse el tratamiento a dosis reducida. • Si no mejora, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.
<ul style="list-style-type: none"> • Primer acontecimiento de Grado 4 (AST o ALT >20 LSN) 	<p>Se debe suspender la administración de encorafenib durante un máximo de 4 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si mejora a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales, se debe reanuda el tratamiento a dosis reducida. • Si no mejora, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib. <p>O bien se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Acontecimiento recurrente de Grado 3 (AST o ALT >5 veces el LSN y bilirrubina en sangre >2 veces el LSN) 	Se debe considerar suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.
<ul style="list-style-type: none"> • Acontecimiento recurrente de Grado 4 (AST o ALT >20 LSN) 	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.

^aCriterios Terminológicos Comunes para Acontecimientos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés) versión 4.03

Tabla 5: Modificaciones de dosis recomendadas de encorafenib (utilizado en combinación con binimetinib) para otras reacciones adversas

Grado de la reacción adversa	Encorafenib
<ul style="list-style-type: none"> • Reacciones adversas recurrentes o intolerables de Grado 2 • Primer acontecimiento de reacciones adversas de Grado 3 	<p>Se debe suspender la administración de encorafenib durante un máximo de 4 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si mejora a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales, se debe reanudar el tratamiento a dosis reducida. • Si no mejora, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.

<ul style="list-style-type: none"> • Primer acontecimiento de cualquier reacción adversa de Grado 4 	<p>Se debe suspender la administración de encorafenib durante un máximo de 4 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si mejora a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales, se debe reanudar el tratamiento a dosis reducida. • Si no mejora, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib. <p>O bien se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Reacciones adversas recurrentes de Grado 3 	<p>Se debe considerar suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Reacciones adversas recurrentes de Grado 4 	<p>Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.</p>

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 mayores de 65 años.

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

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 zumo 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 obtener más información sobre las advertencias y precauciones relativas al tratamiento con binimetinib, ver sección *advertencias* del prospecto de binimetinib.

Prueba de la mutación del gen BRAF

Antes de iniciar el tratamiento con encorafenib en combinación con binimetinib, se debe confirmar que los pacientes presentan la mutación BRAF V600 mediante una prueba validada. La eficacia y seguridad de encorafenib solo se ha establecido en pacientes con tumores que expresan las mutaciones BRAF V600E y V600K. Encorafenib no se debe utilizar en pacientes con melanoma maligno sin mutación del gen BRAF.

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 *reacciones adversas* 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 ≥ 3 se deben tratar mediante la interrupción de la administración de la dosis o la suspensión del tratamiento (ver tabla 5 en la sección *posología*) 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.

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 *propiedades farmacodinámicas*).

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 en combinación con binimetinib, 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 y binimetinib 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 y binimetinib, 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.

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.

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

Encorafenib se debe administrar con precaución en dosis reducidas en pacientes con insuficiencia hepática leve.

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* y *propiedades farmacocinéticas*).

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. 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*). 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*).

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, aproximadamente, y de 3 a 4 veces para la C_{máx} de encorafenib.

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 *propiedades farmacocinéticas*). 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

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 OATP1B1, OATP1B3, OCT1 (como atorvastatina o bosentan) o sustratos de la BCRP (como metotrexato o rosuvastatina) o sustratos de P-gp (p. ej., posaconazol) pueden ver aumentada su exposición y, por consiguiente, se deben administrar 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*). 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 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 de 14 a 32 veces la exposición terapéutica humana.

En los estudios de toxicidad en monos de 4 semanas y 13 semanas de duración, se observaron acontecimientos aislados/espóricos 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 fovea 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 toxicidad subaguda de 28 días y subcrónica de 13 semanas en ratas, la administración de encorafenib a dosis de 20 mg/kg/d (8 veces la exposición humana a la dosis recomendada, aproximadamente) 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 reseccable 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 reseccable 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 reseccable 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 reseccable 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.

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 6: Reacciones adversas

Frecuencia	Encorafenib 300 mg en monoterapia (n = 217)	Encorafenib 450 mg en combinación con binimetinib (n = 274)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas		
Muy frecuentes	Papiloma de piel* Nevus melanocítico	
Frecuentes	CCEP* Nuevo melanoma primario*	CCEP* Carcinoma basocelular* Papiloma de piel*
Poco frecuentes	Carcinoma basocelular	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Muy frecuentes		Anemia
Trastornos del sistema inmunológico		
Frecuentes	Hipersensibilidad ^b	Hipersensibilidad ^b
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Muy frecuentes	Apetito disminuido	
Trastornos psiquiátricos		
Muy frecuentes	Insomnio	
Trastornos del sistema nervioso		
Muy frecuentes	Cefalea* Neuropatía periférica* Disgeusia*	Neuropatía periférica* Mareos* Cefalea*
Frecuentes	Paresis facial ^c	Disgeusia*
Poco frecuentes		Paresis facial ^c
Trastornos oculares		
Muy frecuentes		Alteración visual* DEPR*
Frecuentes		Uveítis*
Poco frecuentes	Uveítis*	
Trastornos cardíacos		
Frecuentes	Taquicardia supraventricular ^d	DVI ^h
Trastornos vasculares		
Muy frecuentes		Hemorragia ⁱ Hipertensión*
Frecuentes		TEV ^j
Trastornos gastrointestinales		
Muy frecuentes	Náuseas Vómitos* Estreñimiento	Náuseas Vómitos* Estreñimiento Dolor abdominal* Diarrea*
Frecuentes		Colitis ^k
Poco frecuentes	Pancreatitis*	Pancreatitis*

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Muy frecuentes	EPP Hiperqueratosis* Erupción* Piel seca* Prurito* Alopecia* Eritema* Hiperpigmentación de la piel*	Hiperqueratosis* Erupción* Piel seca* Prurito* Alopecia*
Frecuentes	Dermatitis acneiforme* Exfoliación de la piel ^f Fotosensibilidad*	Dermatitis acneiforme* EPP Eritema* Paniculitis* Fotosensibilidad*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Muy frecuentes	Artralgia* Mialgia ^g Dolor en las extremidades Dolor de espalda	Artralgia* Trastornos musculares/mialgia ^h Dolor en las extremidades Dolor de espalda
Frecuentes	Artritis*	
Poco frecuentes		Rabdomiolisis
Trastornos renales y urinarios		
Frecuentes	Fallo renal*	Fallo renal*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Muy frecuentes	Fatiga* Pirexia*	Fatiga* Pirexia* Edema periférico ^m
Exploraciones complementarias		
Muy frecuentes	γ-glutamil transferasa (GGT) elevada*	Creatinfosfoquinasa en sangre elevada γ-glutamil transferasa (GGT) elevada* Transaminasas elevada*
Frecuentes	Transaminasas elevadas* Creatinina en sangre elevada* Lipasa elevada	Fosfatasa alcalina (FA) en sangre Creatinina en sangre elevada* Amilasa elevada Lipasa elevada
Poco frecuentes	Amilasa elevada	

* términos compuestos que incluyen más de un término preferente.

^a incluye queratoacantoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células escamosas labial y carcinoma de células escamosas de la piel.

^b incluye angioedema, hipersensibilidad a fármacos, hipersensibilidad, vasculitis por hipersensibilidad y urticaria.

^c incluye trastorno del nervio facial, parálisis facial y paresis facial.

^d incluye extrasístoles, taquicardia sinusal, extrasístoles supraventriculares, taquiarritmia y taquicardia.

^e incluye eritema, eritema generalizado y eritema plantar.

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

^g incluye mialgia, fatiga muscular, lesión muscular, espasmo muscular y debilidad muscular.

^h incluye disfunción del ventrículo izquierdo, disminución de la fracción de eyección, insuficiencia cardíaca y fracción de eyección anómala.

ⁱ incluye hemorragia en distintos órganos, como hemorragia cerebral.

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

^k incluye colitis, colitis ulcerosa, enterocolitis y proctitis.

^l incluye mialgia, debilidad muscular, espasmo muscular, lesión muscular, miopatía y miositis.

^m incluye 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

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).

Nuevo melanoma primario

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.

Acontecimientos oculares

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

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

Hemorragia

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.

Hipertensión

Se notificó hipertensión cuando se administró encorafenib en combinación con binimetinib (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

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.

Reacciones dermatológicas

Erupción

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 conjunta 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.

Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (EPP)

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 conjunta 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.

Dermatitis acneiforme

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

Fotosensibilidad

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 conjunta 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

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 conjunta 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 (ver sección *reacciones adversas* del prospecto de binimetinib).

Disfunción renal

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.

Anomalías de las analíticas hepáticas

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)

Trastornos gastrointestinales

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.

En general, los trastornos gastrointestinales se controlaron con el tratamiento habitual.

Anemia

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

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.

Fatiga

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.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En la población global 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 y 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. En el pequeño grupo de pacientes con ≥ 75 años (n=15), los pacientes fueron más propensos a experimentar efectos adversos graves y efectos adversos que condujeron a suspender el tratamiento

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.

Presentación

Braftovi 50 mg cápsulas duras

Cada envase contiene 28 cápsulas duras (7 blisters de Poliamida / PVC- Aluminio conteniendo cuatro cápsulas duras cada uno).

Braftovi 75 mg cápsulas duras

Cada envase contiene 42 cápsulas duras (7 blisters por 6 cápsulas duras cada uno).

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

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

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

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

BRAF 01/18/126622 FUR 02-19

Fecha de última revisión : 02/2019



BENELBAS Ruben Alfredo



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

ENVASE PRIMARIO

Texto impreso en aluminio de los blisters

BRAFTOVI® 50 mg
Cápsulas
Encorafenib
Pierre Fabre Medicament

Lote **Vencimiento**



ROVAFARM ARGENTINA S.A.
CUIT 30504818825
PRESIDENCIA



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

ENVASE PRIMARIO

Texto impreso en aluminio de los blisters

BRAFTOVI® 75 mg
Cápsulas
Encorafenib
Pierre Fabre Medicament

Lote **Vencimiento**



ROVAFARM ARGENTINA S.A.
CUIT 30504818825
PRESIDENCIA



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

ROTULO SECUNDARIO

BRAFTOVI ENCORAFENIB 50 mg Cápsulas Duras

Venta bajo receta archivada

Contenido Neto: 28 Cápsulas

Cada cápsula contiene

ENCORAFENIB 50 mg

Excipientes: Copovidona, Poloxámero 188, Celulosa microcristalina (E460), Ácido succínico, Crospovidona, Sílice coloidal anhidra, Estearato de magnesio.

La cascarilla de las cápsulas contienen 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).

Posología: Ver prospecto interno

Condiciones de conservación y almacenamiento:

Conservar por debajo de 30 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. No utilizar después de la fecha de vencimiento.

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

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

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.

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

Lote:

Vencimiento:



BENELBAS Ruben Alfredo



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

ROTULO SECUNDARIO

BRAFTOVI ENCORAFENIB 75 mg Cápsulas Duras

Venta bajo receta archivada

Contenido Neto: 42 Cápsulas

Cada cápsula contiene

ENCORAFENIB 75 mg

Excipientes: Copovidona, Poloxámero 188, Celulosa microcristalina (E460), Ácido succínico, Crospovidona, Sílice coloidal anhidra, Estearato de magnesio.

La cascarilla de las cápsulas contienen 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).

Posología: Ver prospecto interno

Condiciones de conservación y almacenamiento:

Conservar por debajo de 30 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad. No utilizar después de la fecha de vencimiento.

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°:

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

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

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

Lote:

Vencimiento:



BENELBAS Ruben Alfredo



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



5 de julio de 2019

DISPOSICIÓN N° 5221

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58996**TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000424-18-2**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
ENCORAFENIB 50 mg - CAPSULA DURA	656939
ENCORAFENIB 75 mg - CAPSULA DURA	656942



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelen
CUIL 27319639956

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Buenos Aires, 01 DE JULIO DE 2019.-

DISPOSICIÓN N° 5221

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58996

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: PIERRE FABRE MEDICAMENT

Representante en el país: ROVAFARM ARGENTINA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6823

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: BRAFTOVI

Nombre Genérico (IFA/s): ENCORAFENIB

Concentración: 75 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

ENCORAFENIB 75 mg

Excipiente (s)

COPOVIDONA 224,4 mg POLVO
 POLOXAMERO 188 25,1 mg POLVO
 CELULOSA MICROCRISTALINA 80 mg POLVO
 ACIDO SUCCINICO 65 mg POLVO
 CROSPROVIDONA 25,1 mg POLVO
 SILICE COLOIDAL ANHIDRA 2,6 mg POLVO
 ESTEARATO DE MAGNESIO 2,6 mg POLVO
 OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E172) 0,03 % CAPSULA DURA
 OXIDO DE HIERRO NEGRO (E172) 0,01 % CAPSULA DURA
 OXIDO DE HIERRO NEGRO (E172) 23,4 g% TINTA DE IMPRESION
 DIOXIDO DE TITANIO E 171 4,7 % CAPSULA DURA
 OXIDO DE HIERRO ROJO E172 0,08 % CAPSULA DURA
 GELATINA CSP 100 % CAPSULA DURA
 SHELLAC (GOMA LACA) 44,5 g% TINTA DE IMPRESION
 PROPILENGLICOL (E1520) 2 g% TINTA DE IMPRESION

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER PA/ALU/PVC-ALU

Contenido por envase primario: 6 CAPSULAS DURAS

Contenido por envase secundario: 7 BLISTER CONTENIENDO 6 CAPSULAS DURAS CADA UNO

Presentaciones: 42

Período de vida útil: 27 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR POR DEBAJO DE 30 °C.
 CONSERVAR EN EL EMBALAJE ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA HUMEDAD.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

Sede Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE

Acción terapéutica: antineoplásicos, inhibidores de la proteínquinasa

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Encorafenib en combinación con binimetinib está indicado en adultos para el tratamiento del melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
CATALENT PHARMA SOLUTIONS LLC	14 SCHOOLHOUSE ROAD SOMERSET NEW JERSEY 08873	NEW JERSEY	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ALMAC PHARMA SERVICES LIMITED	SEAGOE INDUSTRIAL ESTATE PORTADOWN CRAIGAVON	CRAIGAVON	GRAN BRETAÑA (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ALMAC PHARMA SERVICES LIMITED	SEAGOE INDUSTRIAL ESTATE PORTADOWN CRAIGAVON	CRAIGAVON	GRAN BRETAÑA (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)
PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION AQUITAINE PHARM INTERNATIONALE 1	AVENUE DU BEARN 64320 IDRON	IDRON	FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
ROVAFARM ARGENTINA SA	4932	BRIGADIER GENERAL JUAN M DE ROSAS 28385 VIRREY DEL PINO PARTIDO DE LA MATANZA	BARRIO COLONIA SAN LORENZO - BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de elaboración: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de origen: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de procedencia del producto: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

Nombre comercial: BRAFTOVI

Nombre Genérico (IFA/s): ENCORAFENIB

Concentración: 50 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DURA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
--

ENCORAFENIB 50 mg

Excipiente (s)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

OXIDO DE HIERRO AMARILLO (E172) 0,03 % CAPSULA DURA
OXIDO DE HIERRO NEGRO (E172) 0,01 % CAPSULA DURA
OXIDO DE HIERRO NEGRO (E172) 23,4 g% TINTA DE IMPRESION
DIOXIDO DE TITANIO E 171 3,8 % CAPSULA DURA
OXIDO DE HIERRO ROJO E172 0,48 % CAPSULA DURA
GELATINA CSP 100 % CAPSULA DURA
SHELLAC (GOMA LACA) 44,5 g% TINTA DE IMPRESION
PROPILENGLICOL (E1520) 2 g% TINTA DE IMPRESION
COPOVIDONA 149,6 mg POLVO
POLOXAMERO 188 16,7 mg POLVO
CELULOSA MICROCRISTALINA (E460) 53,3 mg POLVO
ACIDO SUCCINICO 43,3 mg POLVO
CROPOVIDONA 16,7 mg POLVO
SILICE COLOIDAL ANHIDRA 1,7 mg POLVO
ESTEARATO DE MAGNESIO 1,7 mg POLVO

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER PA/ALU/PVC-ALU

Contenido por envase primario: 4 CAPSULAS DURAS

Contenido por envase secundario: 7 BLISTERS CONTENIENDO 4 CAPSULAS DURAS CADA UNO

Presentaciones: 28

Período de vida útil: 27 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR POR DEBAJO DE 30 °C.
CONSERVAR EN EL EMBALAJE ORIGINAL PARA PROTEGERLO DE LA HUMEDAD.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XE

Acción terapéutica: antineoplásicos, inhibidores de la proteínquinasa

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Encorafenib en combinación con binimetinib está indicado en adultos para el tratamiento del melanoma no reseccable o metastásico con mutación BRAF V600

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
CATALENT PHARMA SOLUTIONS LLC	14 SCHOOLHOUSE ROAD SOMERSET, NEW JERSEY 08873	NEW JERSEY	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ALMAC PHARMA SERVICES LIMITED	SEAGOE INDUSTRIAL ESTATE PORTADOWN CRAIGAVON BT63 5UA	CRAIGAVON	GRAN BRETAÑA (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ALMAC PHARMA SERVICES LIMITED	SEAGOE INDUSTRIAL ESTATE PORTADOWN CRAIGAVON BT63 5AU	CRAIGAVON	GRAN BRETAÑA (REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE)
PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION AQUITAINE PHARM INTERNATIONAL 1	AVENUE DU BEARN 64320 IDRON	IDRON	FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

d) Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
--------------	-----------------------------------	------------------------	-----------	------

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



Secretaría de
Gobierno de Salud



Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

ROVAFARM ARGENTINA SA	4932	BRIGADIER GENERAL JUAN M DE ROSAS 28385 VIRREY DEL PINO PARTIDO DE LA MATANZA	BARRIO COLONIA SAN LORENZO - BUENOS AIRES	ARGENTINA
--------------------------	------	---	---	-----------

País de elaboración: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de origen: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de procedencia del producto: FRANCIA (REPÚBLICA FRANCESA)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2001-000424-18-2



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA