

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar BRAFTOVI de manera segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de BRAFTOVI.

BRAFTOVI® (encorafenib) en cápsulas, para uso por vía oral
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2018

-----CAMBIOS RECIENTES MÁS IMPORTANTES-----

Indicaciones y uso (1.3, 1.4)	10/2023
Dosis y administración (2.1, 2.2, 2.5)	10/2023
Advertencias y precauciones (5.1, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8)	10/2023

-----INDICACIONES Y USO-----

BRAFTOVI es un inhibidor de la cinasa indicado:

- en combinación con binimetinib, para el tratamiento de pacientes con melanoma irrecesable o metastásico con una mutación BRAF V600E o V600K, detectado mediante una prueba aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA); (1.1, 2.1)
- en combinación con cetuximab, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal (CCR) metastásico con una mutación BRAF V600E, detectada mediante una prueba aprobada por la FDA, después de un tratamiento previo; (1.2, 2.1)
- en combinación con binimetinib, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico con una mutación BRAF V600E, detectado mediante una prueba aprobada por la FDA. (1.3, 2.1)

Limitaciones de uso

BRAFTOVI no está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma BRAF de tipo salvaje, CCR BRAF de tipo salvaje o CPCNP BRAF de tipo salvaje. (1.4, 5.2)

-----DOSIS Y ADMINISTRACIÓN-----

- Melanoma**
 - Confirme la presencia de la mutación BRAF V600E o V600K en muestras tumorales antes del inicio de BRAFTOVI. (2.1)
 - La dosis recomendada es de 450 mg por vía oral una vez al día en combinación con binimetinib. (2.2)
- CCR**
 - Confirme la presencia de la mutación BRAF V600E en muestras tumorales antes del inicio de BRAFTOVI. (2.1)
 - La dosis recomendada es de 300 mg por vía oral una vez al día en combinación con cetuximab. (2.3)
- CPCNP**
 - Confirme la presencia de la mutación BRAF V600E en muestras tumorales o de plasma antes del inicio de BRAFTOVI. (2.1)
 - La dosis recomendada es de 450 mg por vía oral una vez al día en combinación con binimetinib. (2.2)
- Tome BRAFTOVI con o sin alimentos. (2.4)

-----FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES-----

Cápsulas: 75 mg. (3)

-----CONTRAINDICACIONES-----

Ninguna. (4)

-----ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-----

- Nuevas malignidades primarias, cutáneas y no cutáneas:** pueden ocurrir. Supervisar las malignidades y realizar evaluaciones dermatológicas antes, durante el tratamiento y después de la interrupción del tratamiento. (5.1)
- Promotores tumorales en tumores BRAF de tipo salvaje:**

con los inhibidores de BRAF puede producirse un aumento de la proliferación celular. (5.2)

- Miocardiopatía:** evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) antes de iniciar el tratamiento con BRAFTOVI y binimetinib, y después de un mes de tratamiento, luego cada 2 a 3 meses a partir de entonces. No se ha establecido la seguridad de BRAFTOVI en combinación con binimetinib en pacientes con una FEVI inferior al 50 %. (5.3)
- Hepatotoxicidad:** supervisar las pruebas de la función hepática antes y durante el tratamiento con BRAFTOVI y binimetinib y según esté clínicamente indicado. (5.4)
- Hemorragia:** pueden producirse acontecimientos hemorrágicos graves en pacientes que reciben BRAFTOVI y binimetinib. (5.5)
- Uveítis:** realizar una evaluación oftalmológica a intervalos regulares y para detectar cualquier alteración visual. (5.6)
- Prolongación del intervalo QT:** controlar los electrolitos antes y durante el tratamiento. Corregir las anomalías electrolíticas y controlar los factores de riesgo cardíaco de prolongación del intervalo QT. Suspender BRAFTOVI para intervalo QT corregido (QTc) de 500 ms o más. (5.7)
- Toxicidad embriofetal:** puede causar daño fetal. Indicar a las mujeres con capacidad reproductiva de los posibles riesgos para el feto y usar un método anticonceptivo no hormonal eficaz. (5.8, 8.1, 8.3)
- Riesgos asociados con BRAFTOVI como agente único:** si binimetinib se interrumpe temporalmente o se interrumpe de forma permanente, reducir la dosis de BRAFTOVI según lo recomendado. (5.9)
- Riesgos asociados al tratamiento combinado:** BRAFTOVI está indicado para su uso como parte de un régimen en combinación con binimetinib o cetuximab. (5.10)

-----REACCIONES ADVERSAS-----

Melanoma: las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 25\%$) con BRAFTOVI, en combinación con binimetinib, son fatiga, náuseas, vómitos, dolor abdominal y artralgia. (6.1)

CCR: las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 25\%$) con BRAFTOVI, en combinación con cetuximab, son fatiga, náuseas, diarrea, dermatitis acneiforme, dolor abdominal, disminución del apetito, artralgia y erupción. (6.1) **CPCNP:** las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 25\%$) con BRAFTOVI, en combinación con binimetinib, son fatiga, náuseas, diarrea, dolor musculoesquelético, vómitos, dolor abdominal, discapacidad visual, estreñimiento, disnea, erupción cutánea y tos. (6.1)

Para notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, póngase en contacto con Pfizer Inc. al 1-800-438-1985, o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

-----INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS-----

- Inhibidores potentes o moderados del CYP3A4: evitar la administración conjunta. Si es inevitable, reducir la dosis de BRAFTOVI. (2.6, 7.1)
- Inductores potentes de CYP3A4: evitar la administración conjunta. (7.1)
- Sustratos sensibles de CYP3A4: evitar la administración conjunta con sustratos de CYP3A4 (incluidos los anticonceptivos hormonales), para lo cual una disminución de la concentración plasmática puede reducir la eficacia del sustrato. (7.2)
- Transportadores: pueden ser necesarias reducciones de la dosis de los fármacos que son sustratos del polipéptido transportador de aniones orgánicos (organic anion transporting polypeptide, OATP1B1, OATP1B3) o de la proteína de resistencia al cáncer de mama (breast cancer resistance protein, BCRP) cuando se utilizan de forma conjunta con BRAFTOVI. (7.2, 12.3)

-----USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS-----

- Lactancia:** Indicar no amamantar. (8.2)
- Hombres con capacidad reproductiva:** BRAFTOVI puede afectar a la fertilidad. (8.3)

Consulte la sección 17 para ver la INFORMACIÓN SOBRE EL ASESORAMIENTO AL PACIENTE y la Guía del medicamento.

Revisado: 10/2023

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Melanoma irresecable o metastásico con mutación positiva BRAF V600E o V600K
- 1.2 Cáncer colorrectal (CCR) metastásico con mutación positiva BRAF V600E
- 1.3 Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico con mutación positiva BRAF V600E
- 1.4 Limitaciones de uso

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Selección de pacientes
- 2.2 Dosis recomendada para el melanoma irresecable o metastásico con mutación positiva BRAF V600E o V600K y para el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico con mutación positiva BRAF V600E
- 2.3 Dosis recomendada para el cáncer colorrectal (CCR) metastásico con mutación positiva BRAF V600E
- 2.4 Administración
- 2.5 Modificaciones de la dosis por reacciones adversas
- 2.6 Modificaciones de la dosis para administración conjunta con inhibidores potentes o moderados de CYP3A4

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Nuevas malignidades primarias
- 5.2 Promotores tumorales en tumores BRAF de tipo salvaje
- 5.3 Miocardiopatía
- 5.4 Hepatotoxicidad
- 5.5 Hemorragia
- 5.6 Uveítis
- 5.7 Prolongación del intervalo QT
- 5.8 Toxicidad embriofetal
- 5.9 Riesgos asociados con BRAFTOVI como agente único

- 5.10 Riesgos asociados al tratamiento combinado

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Efecto de otros fármacos sobre BRAFTOVI
- 7.2 Efecto de BRAFTOVI sobre otros fármacos
- 7.3 Fármacos que prolongan el intervalo QT

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia hepática
- 8.7 Insuficiencia renal

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
- 13.2 Toxicología y/o farmacología en animales

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Melanoma irresecable o metastásico con mutación positiva BRAF V600E o V600K
- 14.2 Cáncer colorrectal (CCR) metastásico con mutación positiva BRAF V600E
- 14.3 CPCNP metastásico con mutación positiva BRAF V600E

16 SUMINISTRO, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

* No se incluyen las secciones ni las subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Melanoma irresecable o metastásico con mutación positiva BRAF V600E o V600K

BRAFTOVI está indicado, en combinación con binimetinib, para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico con una mutación BRAF V600E o V600K, detectado mediante una prueba aprobada por la FDA

[consulte *Dosis y administración (2.1)*].

1.2 Cáncer colorrectal (CCR) metastásico con mutación positiva BRAF V600E

BRAFTOVI está indicado, en combinación con cetuximab, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal (CCR) metastásico con una mutación BRAF V600E, detectada mediante una prueba aprobada por la FDA, después de un tratamiento previo [consulte *Dosis y administración (2.1)*].

1.3 Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico con mutación positiva BRAF V600E

BRAFTOVI está indicado, en combinación con binimetinib, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico con una mutación BRAF V600E, detectado mediante una prueba aprobada por la FDA [consulte *Dosis y administración (2.1)*].

1.4 Limitaciones de uso

BRAFTOVI no está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma BRAF de tipo salvaje, CCR BRAF de tipo salvaje o CPCNP BRAF de tipo salvaje [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)*].

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Selección de pacientes

Melanoma irresecable o metastásico con mutación positiva BRAF V600E o V600K

Confirmar la presencia de una mutación BRAF V600E o V600K en muestras tumorales antes de iniciar BRAFTOVI [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)*, *Estudios clínicos (14.1)*]. La información sobre las pruebas aprobadas por la FDA para la detección de mutaciones BRAF V600E y V600K en melanoma está disponible en <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.

Cáncer colorrectal (CCR) metastásico con mutación positiva BRAF V600E

Confirmar la presencia de una mutación BRAF V600E en muestras tumorales antes de iniciar BRAFTOVI [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)*, *Estudios clínicos (14.2)*]. La información sobre las pruebas aprobadas por la FDA para la detección de mutaciones BRAF V600E en CCR está disponible en <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico con mutación positiva BRAF V600E

Confirmar la presencia de una mutación BRAF V600E en muestras tumorales o de plasma antes de iniciar BRAFTOVI [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)*, *Estudios clínicos (14.3)*]. Si no se detecta ninguna mutación en una muestra de plasma, analizar el tejido tumoral. La información sobre las pruebas aprobadas por la FDA para la detección de mutaciones BRAF V600E en CPCNP está disponible en: <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.

2.2 Dosis recomendada para el melanoma irresecable o metastásico con mutación positiva BRAF V600E o V600K y para el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico con mutación positiva BRAF V600E

La dosis recomendada de BRAFTOVI es de 450 mg (seis cápsulas de 75 mg) por vía oral una vez al día en combinación con binimetinib hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Consulte la ficha técnica de binimetinib para ver la información de administración recomendada de binimetinib.

2.3 Dosis recomendada para el cáncer colorrectal (CCR) metastásico con mutación positiva BRAF V600E

La dosis recomendada de BRAFTOVI es de 300 mg (cuatro cápsulas de 75 mg) por vía oral una vez al día en combinación con cetuximab hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Consulte la ficha técnica de cetuximab para ver la información de administración recomendada de cetuximab.

2.4 Administración

BRAFTOVI puede tomarse con o sin alimentos [consulte *Farmacología clínica (12.3)*]. No tome la dosis omitida de BRAFTOVI dentro de las 12 horas posteriores a la siguiente dosis de BRAFTOVI.

No tome una dosis adicional si se producen vómitos después de la toma de BRAFTOVI, pero continúe con la siguiente dosis programada.

2.5 Modificaciones de la dosis por reacciones adversas

Melanoma irresecable o metastásico con mutación positiva BRAF V600E o V600K o CPCNP metastásico con mutación positiva BRAF V600E

Si se suspende binimetinib, reducir BRAFTOVI a una dosis máxima de 300 mg (cuatro cápsulas de 75 mg) una vez al día hasta que se reanude binimetinib [*consulte Advertencias y precauciones (5.9)*].

Las reducciones de la dosis para las reacciones adversas asociadas a BRAFTOVI se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Reducciones de dosis recomendadas para BRAFTOVI en caso de reacciones adversas: melanoma o CPCNP

Acción	Dosis recomendada
Primera reducción de la dosis	300 mg (cuatro cápsulas de 75 mg) por vía oral una vez al día
Segunda reducción de la dosis	225 mg (tres cápsulas de 75 mg) por vía oral una vez al día
Modificación posterior	Interrumpir de forma permanente si no se puede tolerar BRAFTOVI 225 mg (tres cápsulas de 75 mg) una vez al día

Cáncer colorrectal (CCR) metastásico con mutación positiva BRAF V600E

Si se interrumpe el cetuximab, interrumpir BRAFTOVI.

Las reducciones de la dosis para las reacciones adversas asociadas a BRAFTOVI se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2: Reducciones de dosis recomendadas para BRAFTOVI en caso de reacciones adversas: CCR

Acción	Dosis recomendada
Primera reducción de la dosis	225 mg (tres cápsulas de 75 mg) por vía oral una vez al día
Segunda reducción de la dosis	150 mg (dos cápsulas de 75 mg) por vía oral una vez al día
Modificación posterior	Interrumpir de forma permanente si no se puede tolerar BRAFTOVI 150 mg (dos cápsulas de 75 mg) una vez al día

Melanoma irresecable o metastásico con mutación positiva BRAF V600E o V600K, cáncer colorrectal (CCR) metastásico con mutación positiva BRAF V600E o CPCNP con mutación positiva BRAF V600E

Las modificaciones de la dosis para las reacciones adversas asociadas a BRAFTOVI se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3: Modificación de la dosis recomendada para BRAFTOVI para reacciones adversas

Gravedad de la reacción adversa*	Modificación de la dosis para BRAFTOVI
<i>Nuevas malignidades primarias [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]</i>	
Malignidades no cutáneas con mutación positiva de RAS	Interrumpir BRAFTOVI de forma permanente.
<i>Miocardopatía [consulte Advertencias y precauciones (5.3)]</i>	

<ul style="list-style-type: none"> Insuficiencia cardíaca congestiva sintomática o disminución absoluta de la FEVI superior al 20 % con respecto al inicio que también está por debajo del LIN. 	<p>Reducir BRAFTOVI en un nivel de dosis [<i>consulte Dosis y administración (2.3)</i>].</p> <ul style="list-style-type: none"> Si la FEVI mejora hasta al menos el LIN institucional y la disminución absoluta es inferior o igual al 10 % en comparación con el inicio, continuar con BRAFTOVI a la dosis reducida [<i>consulte Dosis y administración (2.3)</i>]. Si no hay mejoría, suspender BRAFTOVI hasta que mejore al menos hasta el LIN institucional y la disminución absoluta hasta un 10 % menor o igual en comparación con el inicio y, a continuación, reanudar a la dosis reducida o reducir la dosis un nivel de dosis adicional.
<p>Hepatotoxicidad [<i>consulte Advertencias y precauciones (5.4)</i>]</p>	
<ul style="list-style-type: none"> Aumento de AST o ALT de grado 2 	<p>Mantener la dosis de BRAFTOVI.</p> <ul style="list-style-type: none"> Si no se observa mejoría en el plazo de 4 semanas, suspender BRAFTOVI hasta que mejore a grado 0 o 1.

* Versión 4.03 de los Criterios comunes de terminología para eventos adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute, NCI).

† No se recomienda modificar la dosis de BRAFTOVI cuando se administra con binimetinib o con cetuximab para nuevas malignidades cutáneas primarias; acontecimientos oculares distintos de uveítis, iritis e iridociclitis; enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis; elevación de la creatina fosfocinasa (creatine phosphokinase, CPK); rabdomiólisis; y tromboembolia venosa.

Gravedad de la reacción adversa*	Modificación de la dosis para BRAFTOVI
	Tratamiento previo/niveles iniciales y luego reanudar a la misma dosis.
<ul style="list-style-type: none"> Aumento de AST o ALT de grado 3 o 4 	Ver <i>Otras reacciones adversas</i> .
<p>Uveítis [<i>consulte Advertencias y precauciones (5.6)</i>]</p>	
<ul style="list-style-type: none"> Grado 1–3 	<p>Si los grados 1 o 2 no responden al tratamiento ocular específico, o para la uveítis de grado 3, suspender BRAFTOVI durante un máximo de 6 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> Si mejoró, reanudar a la misma dosis o a una dosis reducida. Si no mejora, interrumpir de forma permanente BRAFTOVI.
<ul style="list-style-type: none"> Grado 4 	Interrumpir BRAFTOVI de forma permanente.
<p>Prolongación del intervalo QTc [<i>consulte Advertencias y precauciones (5.7)</i>]</p>	
<ul style="list-style-type: none"> QTcF superior a 500 ms e inferior o igual a 60 ms de aumento con respecto al inicio 	<p>Suspender BRAFTOVI hasta que el QTcF sea inferior o igual a 500 ms. Reanudar a dosis reducida.</p> <ul style="list-style-type: none"> Si hay más de una recurrencia, interrumpir de forma permanente BRAFTOVI.

<ul style="list-style-type: none"> • QTcF superior a 500 ms y superior a 60 ms de aumento con respecto al inicio 	Interrumpir BRAFTOVI de forma permanente.
<i>Dermatológico [excepto reacción cutánea mano-pie (Hand-foot Skin Reaction, HFSR)] [consulte Reacciones adversas (6.1)]</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Grado 2 	Si no se observa mejoría en el plazo de 2 semanas, suspender BRAFTOVI hasta grado 0–1. Reanudar a la misma dosis.
<ul style="list-style-type: none"> • Grado 3 	Suspender BRAFTOVI hasta grado 0–1. Reanudar a la misma dosis si es la primera vez que se produce o reducir la dosis si es recurrente.
<ul style="list-style-type: none"> • Grado 4 	Interrumpir BRAFTOVI de forma permanente.
<i>Otras reacciones adversas (incluida hemorragia) [consulte Advertencias y precauciones (5)] y HFSR [consulte Reacciones adversas (6.1)][†]</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Recurrente de grado 2 o • Primera aparición de cualquier grado 3 	<p>Suspender BRAFTOVI durante un máximo de 4 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si mejora a grado 0–1 o al nivel de pretratamiento/inicio, reanudar a una dosis reducida. • Si no mejora, interrumpir de forma permanente BRAFTOVI.
Gravedad de la reacción adversa*	Modificación de la dosis para BRAFTOVI
<ul style="list-style-type: none"> • Primera aparición de cualquier grado 4 	<p>Interrumpir de forma permanente BRAFTOVI o suspender BRAFTOVI durante un máximo de 4 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si mejora a grado 0–1 o al nivel de pretratamiento/inicio, entonces reanudar a una dosis reducida. • Si no mejora, interrumpir de forma permanente BRAFTOVI.
<ul style="list-style-type: none"> • Recurrente de grado 3 	Considerar la interrupción permanente de BRAFTOVI.
<ul style="list-style-type: none"> • Recurrente de grado 4 	Interrumpir BRAFTOVI de forma permanente.

* Versión 4.03 de los Criterios comunes de terminología para eventos adversos (CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI).

† No se recomienda modificar la dosis de BRAFTOVI cuando se administra con binimetinib o con cetuximab para nuevas malignidades cutáneas primarias; acontecimientos oculares distintos de uveítis, iritis e iridociclitis; enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis; elevación de la creatina fosfoquinasa (CPK); rabdomiólisis; y tromboembolia venosa.

Consulte la ficha técnica de binimetinib o cetuximab para ver las modificaciones de la dosis para las reacciones adversas asociadas con cada producto, según corresponda.

2.6 Modificaciones de la dosis para administración conjunta con inhibidores potentes o moderados de CYP3A4

Evitar la administración conjunta de BRAFTOVI con inhibidores potentes o moderados de CYP3A4. Si la administración conjunta es inevitable, reducir la dosis de BRAFTOVI de acuerdo con las recomendaciones de la Tabla 4. Después de suspender el inhibidor durante 3 a 5 vidas medias de eliminación, reanudar la dosis de BRAFTOVI que se tomó antes de iniciar el tratamiento con el inhibidor de CYP3A4 [consulte [Interacciones farmacológicas \(7.1\)](#), [Farmacología clínica \(12.3\)](#)].

Tabla 4: Reducciones de dosis recomendadas para BRAFTOVI para la administración conjunta con inhibidores potentes o moderados de CYP3A4

Dosis diaria actual*	Dosis para administración conjunta con inhibidores moderados de CYP3A4	Dosis para administración conjunta con inhibidores potentes de CYP3A4
450 mg	225 mg (tres cápsulas de 75 mg)	150 mg (dos cápsulas de 75 mg)
300 mg	150 mg (dos cápsulas de 75 mg)	75 mg
225 mg	75 mg	75 mg
150 mg	75 mg	75 mg [†]

* La dosis diaria actual se refiere a la dosis recomendada de BRAFTOVI en función de la indicación o las reducciones de las reacciones adversas en función de las recomendaciones de dosis de la Tabla 1 (melanoma) y la Tabla 2 (CCR).

† Se espera que la exposición a encorafenib con una dosis de 75 mg una vez al día de BRAFTOVI cuando se administra junto con un inhibidor potente de CYP3A4 sea mayor que con una dosis de 150 mg una vez al día en ausencia de un inhibidor de CYP3A4 y similar a la exposición con una dosis de 225 mg una vez al día en ausencia de un inhibidor de CYP3A4. Supervisar estrechamente a los pacientes en busca de reacciones adversas y usar juicio clínico cuando usen BRAFTOVI con inhibidores potentes de CYP3A4 al nivel de dosis de 150 mg.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Cápsulas: 75 mg, gelatina dura, “A” estilizada sobre tapa beige y “LGX 75 mg” sobre el cuerpo blanco.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Nuevas malignidades primarias

Se han observado nuevas malignidades primarias, cutáneas y no cutáneas, en pacientes tratados con inhibidores de BRAF y pueden producirse con BRAFTOVI.

Malignidades cutáneas

En COLUMBUS, el carcinoma cutáneo de células escamosas (CCE), incluido el queratoacantoma (QA), se produjo en el 2.6 % y el carcinoma de células basales se produjo en el 1.6 % de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con binimetinib. La mediana del tiempo hasta la primera aparición de CCE/QA fue de 5.8 meses (intervalo de 1 a 9 meses) [consulte [Reacciones adversas \(6.1\)](#)].

En el caso de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en monoterapia, se notificó CCE/QA en el 8 %, carcinoma basocelular en el 1 % y un nuevo melanoma primario en el 5 % de los pacientes.

En BEACON CRC, se produjo CCE/QA en el 1.4 % de los pacientes con CCR y se produjo un nuevo melanoma primario en el 1.4 % de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con cetuximab.

En PHAROS, el CCE y el papiloma cutáneo se produjeron en el 2 % de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con binimetinib.

Realizar evaluaciones dermatológicas antes de iniciar el tratamiento, cada 2 meses durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la interrupción del tratamiento. Tratar las lesiones cutáneas sospechosas mediante extirpación y evaluación dermatopatológica. No se recomienda modificar la dosis en caso de nuevas malignidades cutáneas primarias.

Malignidades no cutáneas

Sobre la base de su mecanismo de acción, BRAFTOVI puede promover malignidades asociadas a la activación del RAS a través de mutaciones u otros mecanismos [consulte [Advertencias y precauciones \(5.2\)](#)]. Supervisar a los pacientes que reciben BRAFTOVI para detectar signos y síntomas de malignidades no cutáneas. Interrumpir BRAFTOVI en caso de malignidades no cutáneas con mutación positiva de RAS [consulte [Dosis y administración \(2.5\)](#)].

5.2 Promotores tumorales en tumores BRAF de tipo salvaje

Los experimentos in vitro han demostrado una activación paradójica de la señalización de la MAP-kinasa y un aumento de la proliferación celular en células BRAF de tipo salvaje, que están expuestas a inhibidores de BRAF. Confirmar la evidencia de la mutación BRAF V600E o V600K antes de iniciar BRAFTOVI [consulte [Indicaciones y uso \(1\)](#), [Dosis y administración \(2.1\)](#)].

5.3 Miocardiopatía

Se ha notificado miocardiopatía, que se manifiesta como disfunción ventricular izquierda asociada a reducciones sintomáticas o asintomáticas de la fracción de eyección, en pacientes tratados con BRAFTOVI en combinación con binimetinib. En COLUMBUS, se produjeron indicios de miocardiopatía (disminución de la FEVI por debajo del límite inferior de la normalidad [LIN]) institucional con una disminución absoluta de la FEVI ≥ 10 % por debajo del valor inicial según se detectó mediante ecocardiografía o ventriculografía nuclear [multi-gated acquisition, MUGA]) en el 7 % de los pacientes que recibieron BRAFTOVI más binimetinib. Se produjo disfunción ventricular izquierda de grado 3 en el 1.6 % de los pacientes. La mediana del tiempo hasta la primera aparición de disfunción ventricular izquierda (cualquier grado) en pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con binimetinib fue de 3.6 meses (intervalo de 0 a 21 meses). La miocardiopatía se resolvió en el 87 % de los pacientes que recibieron BRAFTOVI más binimetinib.

En PHAROS, se produjeron indicios de miocardiopatía (disminución de la FEVI por debajo del LIN institucional con una disminución absoluta de la FEVI ≥ 10 % por debajo del valor inicial según se detectó mediante ecocardiografía o MUGA) en el 11 % de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con binimetinib. Se produjo disfunción ventricular izquierda de grado 3 en el 1 % de los pacientes. La miocardiopatía se resolvió en el 82 % de los pacientes que recibieron BRAFTOVI más binimetinib.

Evaluar la fracción de eyección mediante ecocardiograma o MUGA antes de iniciar el tratamiento, un mes después de iniciar el tratamiento y cada 2 o 3 meses durante el tratamiento. No se ha establecido la seguridad de BRAFTOVI en combinación con binimetinib en pacientes con fracción de eyección inicial inferior al 50 % o inferior al límite inferior de la normalidad (LIN) institucional. Los pacientes con factores de riesgo cardiovascular deben ser controlados estrechamente cuando reciban tratamiento con BRAFTOVI.

Suspender temporalmente, reducir la dosis o interrumpir de forma permanente en función de la gravedad de la reacción adversa [consulte [Dosis y administración \(2.3\)](#), [Reacciones adversas \(6.1\)](#)].

5.4 Hepatotoxicidad

Puede producirse hepatotoxicidad cuando BRAFTOVI se administra en combinación con binimetinib. En COLUMBUS, la incidencia de aumentos de grado 3 o 4 en las pruebas de laboratorio de la función hepática en pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con binimetinib fue del 6 % para la alanina aminotransferasa (ALT), del 2.6 % para la aspartato aminotransferasa (AST) y del 0.5 % para la fosfatasa alcalina. En PHAROS, la incidencia de aumentos de grado 3 o 4 en las pruebas de laboratorio de la función hepática en pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con binimetinib fue del 10 % para la AST, 9 % para la ALT y del 3.2 % para la fosfatasa alcalina.

Supervisar los análisis de laboratorio hepáticos antes de iniciar BRAFTOVI, mensualmente durante el tratamiento y según esté clínicamente indicado. Suspender temporalmente, reducir la dosis o interrumpir de forma permanente en función de la gravedad de la reacción adversa [consulte [Dosis y administración \(2.3\)](#), [Reacciones adversas \(6.1\)](#)].

5.5 Hemorragia

En COLUMBUS, se produjo hemorragia en el 19 % de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con binimetinib; se produjo hemorragia de grado 3 o superior en el 3.2 % de los pacientes. Los acontecimientos hemorrágicos más frecuentes fueron de tipo gastrointestinal, incluida hemorragia rectal (4.2 %), hematoquecia (3.1 %) y hemorragia hemorroidal (1 %). Se produjo hemorragia intracraneal mortal en el marco de metástasis cerebrales nuevas o progresivas en el 1.6 % de los pacientes.

En BEACON CRC, se produjo hemorragia en el 19 % de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con cetuximab; se produjo hemorragia de grado 3 o superior en el 1.9 % de los pacientes, incluida hemorragia gastrointestinal mortal en el 0.5 % de los pacientes. Los acontecimientos hemorrágicos más frecuentes fueron epistaxis (6.9 %), hematoquecia (2.3 %) y hemorragia rectal (2.3 %).

En PHAROS, se produjo hemorragia en el 12 % de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con binimetinib incluida hemorragia intracraneal mortal (1 %); se produjo hemorragia de grado 3 o 4 en el 4.1 % de los pacientes. Los acontecimientos hemorrágicos más frecuentes fueron hemorragia anal y hemotórax (2 % cada uno).

Suspender temporalmente, reducir la dosis o interrumpir de forma permanente en función de la gravedad de la reacción adversa [*consulte Dosis y administración (2.5), Reacciones adversas (6.1)*].

5.6 Uveítis

Se ha notificado uveítis, incluida iritis e iridociclitis, en pacientes tratados con BRAFTOVI en combinación con binimetinib. En COLUMBUS, la incidencia de uveítis entre los pacientes tratados con BRAFTOVI en combinación con binimetinib fue del 4 %. En PHAROS, la incidencia de uveítis entre los pacientes tratados con BRAFTOVI en combinación con binimetinib fue del 1 %.

Evaluar los síntomas visuales en cada visita. Realizar una evaluación oftalmológica a intervalos regulares y para detectar alteraciones visuales nuevas o que empeoren, así como para seguir hallazgos oftalmológicos nuevos o persistentes. Suspender temporalmente, reducir la dosis o interrumpir de forma permanente en función de la gravedad de la reacción adversa [*consulte Dosis y administración (2.5), Reacciones adversas (6.1)*].

5.7 Prolongación del intervalo QT

BRAFTOVI se asocia con la prolongación del intervalo QTc dependiente de la dosis en algunos pacientes [*consulte Farmacología clínica (12.2)*]. En COLUMBUS, se midió un aumento del intervalo QTc mediante la fórmula de Fridericia (QTcF) a >500 ms en el 0.5 % (1/192) de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con binimetinib. En PHAROS, se midió un aumento del QTcF a >500 ms en el 2.1 % (2/95) de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con binimetinib.

Supervisar a los pacientes que ya tienen o que poseen un riesgo significativo de desarrollar prolongación del intervalo QTc, incluidos los pacientes con síndromes de QT largo conocidos, bradiarritmias clínicamente significativas, insuficiencia cardíaca grave o no controlada y aquellos que toman otros medicamentos asociados con la prolongación del intervalo QT. Corregir la hipopotasemia y la hipomagnesemia antes y durante la administración de BRAFTOVI. Suspender temporalmente, reducir la dosis o interrumpir permanentemente el QTc >500 ms [*consulte Dosis y administración (2.5), Reacciones adversas (6.1)*].

5.8 Toxicidad embriofetal

En función del mecanismo de acción, BRAFTOVI puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Encorafenib produjo cambios en el desarrollo embriofetal en ratas y conejos y fue un abortivo en conejos en dosis mayores o iguales a las que resultaron en exposiciones aproximadamente 26 (en la rata) y 178 (en el conejo) veces la exposición humana a la dosis recomendada de 450 mg, sin resultados claros en dosis más bajas.

Indicar a las mujeres embarazadas y aquellas con capacidad reproductiva sobre el posible riesgo para el feto. Indicar a las mujeres con capacidad reproductiva que utilicen un método anticonceptivo no hormonal eficaz, ya que BRAFTOVI puede hacer que los anticonceptivos hormonales sean ineficaces, durante el tratamiento y hasta 2 semanas después de la última dosis de BRAFTOVI [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)*].

5.9 Riesgos asociados con BRAFTOVI como agente único

BRAFTOVI cuando se usa como agente único se asocia con un mayor riesgo de ciertas reacciones adversas en comparación a BRAFTOVI usado en combinación con binimetinib. En COLUMBUS, se produjeron reacciones dermatológicas de grados 3 o 4 en el 21 % de los pacientes tratados con BRAFTOVI como agente único, en comparación con el 2 % de los pacientes tratados con BRAFTOVI en combinación con binimetinib [*consulte Advertencias y precauciones (5.1), Reacciones adversas (6.1)*].

Si binimetinib se interrumpe temporalmente o se interrumpe de forma permanente, reducir la dosis de BRAFTOVI según lo recomendado [*consulte Dosis y administración (2.5)*].

5.10 Riesgos asociados al tratamiento combinado

BRAFTOVI está indicado para su uso como parte de un régimen en combinación con binimetinib o cetuximab. Consulte la ficha técnica de binimetinib y cetuximab para obtener información adicional sobre los riesgos.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se describen en otra parte de la ficha técnica:

- Nuevas malignidades primarias [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Promoción tumoral en tumores BRAF de tipo salvaje [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Miocardiopatía [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*]
- Hepatotoxicidad [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*]
- Hemorragia [*consulte Advertencias y precauciones (5.5)*]
- Uveítis [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*]
- Prolongación del intervalo QT [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*]
- Toxicidad embriofetal [*consulte Advertencias y precauciones (5.8)*]
- Riesgos asociados a BRAFTOVI como agente único [*consulte Advertencias y precauciones (5.9)*]
- Riesgos asociados al tratamiento combinado [*consulte Advertencias y precauciones (5.10)*]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Melanoma irresecable o metastásico con mutación positiva BRAF V600E o V600K

La seguridad de BRAFTOVI en combinación con binimetinib se describe en 192 pacientes con melanoma irresecable o metastásico positivo para mutación BRAF V600 que recibieron BRAFTOVI (450 mg una vez al día) en combinación con binimetinib (45 mg dos veces al día) en un ensayo aleatorizado, abierto, con control activo (COLUMBUS).

El ensayo COLUMBUS [*consulte Estudios clínicos (14.1)*] excluyó a pacientes con antecedentes de síndrome de Gilbert, fracción de eyección ventricular izquierda anormal, QTc prolongado (>480 ms), hipertensión no controlada y antecedentes o indicios actuales de oclusión de la vena retiniana. La mediana de la duración de la exposición fue de 11.8 meses para los pacientes tratados con BRAFTOVI en combinación con binimetinib y de 6.2 meses para los pacientes tratados con vemurafenib.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 25 %) en pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con binimetinib fueron fatiga, náuseas, vómitos, dolor abdominal y artralgia.

Se produjeron reacciones adversas que provocaron interrupciones de la dosis de BRAFTOVI en el 30 % de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con binimetinib; los más frecuentes fueron náuseas (7 %), vómitos (7 %) y pirexia (4 %). Se produjeron reacciones adversas que dieron lugar a reducciones de dosis de BRAFTOVI en el 14 % de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con binimetinib; los más frecuentes fueron artralgia (2 %), fatiga (2 %) y náuseas (2 %). El cinco por ciento (5 %) de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con binimetinib experimentaron una reacción adversa que provocó la interrupción permanente de BRAFTOVI; los más frecuentes fueron hemorragia en el 2 % y cefalea en el 1 % de los pacientes.

La Tabla 5 y la Tabla 6 presentan reacciones adversas al fármaco y anomalías de laboratorio, respectivamente, identificadas en COLUMBUS. El ensayo COLUMBUS no se diseñó para demostrar una diferencia estadísticamente significativa en las tasas de reacciones adversas de BRAFTOVI en combinación con binimetinib, en comparación con vemurafenib, para cualquier reacción adversa específica enumerada en la Tabla 5.

Tabla 5: Reacciones adversas que se produjeron en ≥ 10 % de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con binimetinib en COLUMBUS*

Reacción adversa	BRAFTOVI con binimetinib N = 192		Vemurafenib N = 186	
	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 [†] (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 (%)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración				
Fatiga [‡]	43	3	46	6
Pirexia [‡]	18	4	30	0
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	41	2	34	2
Vómitos [‡]	30	2	16	1
Dolor abdominal [‡]	28	4	16	1
Estreñimiento	22	0	6	1
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo				
Artralgia [‡]	26	1	46	6
Miopatía [‡]	23	0	22	1
Dolor en las extremidades	11	1	13	1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Hiperqueratosis [‡]	23	1	49	1
Erupción cutánea [‡]	22	1	53	13
Piel seca [‡]	16	0	26	0
Alopecia [‡]	14	0	38	0
Prurito [‡]	13	1	21	1
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza [‡]	22	2	20	1
Mareos [‡]	15	3	4	0
Neuropatía periférica [‡]	12	1	13	2
Trastornos vasculares				
Hemorragia [‡]	19	3	9	2

* Grados según los CTCAE v4.03 del Instituto Nacional del Cáncer.

[†] Reacciones adversas de grado 4 limitadas a fatiga (n = 1), prurito (n = 1) y erupción cutánea (n = 1) en el grupo de BRAFTOVI con binimetinib.

[‡] Representa una combinación de términos preferidos múltiples relacionados.

BRAFTOVI cuando se usa como agente único aumenta el riesgo de ciertas reacciones adversas en comparación a BRAFTOVI combinado con binimetinib. En pacientes que reciben BRAFTOVI 300 mg por vía oral una vez al día como agente único, las siguientes reacciones adversas se observaron a una mayor tasa (≥ 5 %) en comparación con los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con binimetinib: síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (51 % frente al 7 %), hiperqueratosis (57 % frente al 23 %), piel seca (38 % frente a 16 %), eritema (16 % frente al 7 %), erupción cutánea (41 % frente a 22 %), alopecia (56 % frente al 14 %), prurito (31 % frente a 13 %), artralgia (44 % frente a 26 %), miopatía (33 % frente a 23 %), dolor de espalda (15 % frente a 9 %), disgeusia (13 % frente al 6 %) y dermatitis acneiforme (8 % frente al 3 %).

Otras reacciones adversas clínicamente importantes que se produjeron en <10 % de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con binimetinib fueron:

Trastornos del sistema nervioso: *paresia facial*

Trastornos gastrointestinales: *pancreatitis*

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: *paniculitis*

Trastornos del sistema inmunológico: *hipersensibilidad al fármaco*

Tabla 6: Anomalías de laboratorio que se produjeron en ≥ 10 % (todos los grados) de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con binimetinib en COLUMBUS*

Anomalía de laboratorio	BRAFTOVI con binimetinib* N = 192		Vemurafenib* N = 186	
	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 (%)
Hematología				
Anemia	36	3.6	34	2.2
Leucopenia	13	0	10	0.5
Linfocitopenia	13	2.1	30	7
Neutropenia	13	3.1	4.8	0.5
Bioquímica				
Aumento de la creatinina	93	3.6	92	1.1
Aumento de gamma glutamil transferasa	45	11	34	4.8
Aumento de ALT	29	6	27	2.2
Aumento de AST	27	2.6	24	1.6
Hiper glucemia	28	5	20	2.7
Aumento de la fosfatasa alcalina	21	0.5	35	2.2
Hiponatremia	18	3.6	15	0.5
Hipermagnesemia	10	1.0	26	0.5

* Grados según los CTCAE v4.03 del Instituto Nacional del Cáncer.

Cáncer colorrectal (CCR) metastásico con mutación positiva BRAF V600E

Se evaluó la seguridad de BRAFTOVI 300 mg una vez al día en combinación con cetuximab (dosis inicial de 400 mg/m², seguida de 250 mg/m² semanales) en 216 pacientes con CCR metastásico con mutación positiva BRAF V600E en un ensayo aleatorizado, abierto y controlado con principio activo (BEACON CRC). El ensayo BEACON CRC [consulte [Estudios clínicos \(14.2\)](#)] excluyó a pacientes con antecedentes de síndrome de Gilbert, fracción de eyección ventricular izquierda anormal, QTc prolongado (>480 ms), hipertensión no controlada y antecedentes o indicios actuales de oclusión de la vena retiniana. La mediana de la duración de la exposición fue de 4.4 meses para los pacientes tratados con BRAFTOVI en combinación con cetuximab y de 1.6 meses para los pacientes tratados con irinotecán o 5-fluorouracilo (5-FU)/ácido folínico (AF)/irinotecán (FOLFIRI) en combinación con cetuximab.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 25 %) en pacientes que recibieron BRAFTOVI, en combinación con cetuximab, fueron fatiga, náuseas, diarrea, dermatitis acneiforme, dolor abdominal, disminución del apetito, artralgia y erupción cutánea.

Se produjeron reacciones adversas que provocaron interrupciones de la dosis de BRAFTOVI en el 33 % de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con cetuximab; los más frecuentes fueron vómitos (4 %), fatiga (4 %), náuseas (4 %), pirexia (3 %) y diarrea (3 %). Se produjeron reacciones adversas que dieron lugar a reducciones de dosis de BRAFTOVI en el 9 % de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con cetuximab; los más

frecuentes fueron fatiga (2 %), artralgia (2 %) y neuropatía periférica (2 %). El diez por ciento (10 %) de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con cetuximab experimentaron una reacción adversa que provocó la interrupción permanente de BRAFTOVI. Ninguna de las reacciones adversas que provocaron la interrupción permanente de BRAFTOVI se produjo en más de un paciente (>0.5 %).

La Tabla 7 y la Tabla 8 presentan reacciones adversas al fármaco y anomalías de laboratorio, respectivamente, identificadas en BEACON CRC.

Tabla 7: Reacciones adversas que se produjeron en ≥ 10 % de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con cetuximab en BEACON CRC*

Reacción adversa	BRAFTOVI con cetuximab N = 216		Irinotecán con cetuximab o FOLFIRI con cetuximab N = 193	
	Todos los grados (%)	\geq Grado 3 [†] (%)	Todos los grados (%)	\geq Grado 3 (%)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración				
Fatiga [‡]	51	7	50	8
Pirexia [‡]	17	1	15	1
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	34	1	41	1
Diarrea [‡]	33	2	48	10
Dolor abdominal [‡]	30	4	32	5
Vómitos	21	1	29	3
Estreñimiento	15	0	18	1
Trastornos metabólicos y nutricionales				
Disminución del apetito	27	1	27	3
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo				
Artralgia [‡]	27	1	3	0
Miopatía [‡]	15	1	4	0
Dolor en las extremidades	10	0	1	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Dermatitis acneiforme [‡]	32	1	43	3
Erupción cutánea [‡]	26	0	26	2
Prurito [‡]	14	0	6	0
Nevo melanocítico	14	0	0	0
Piel seca [‡]	13	0	12	1
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza [‡]	20	0	3	0
Neuropatía periférica [‡]	12	1	6	0
Trastornos vasculares				
Hemorragia [‡]	19	2	9	0
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio [‡]	13	0	6	0

* Grados según los CTCAE v4.03 del Instituto Nacional del Cáncer.

† Las reacciones adversas de grado 4-5 en el grupo de BRAFTOVI con cetuximab se limitaron a hemorragia de grado 5 (n = 1).

‡ Representa una combinación de términos preferidos múltiples relacionados.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes que se produjeron en <10 % de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con cetuximab fueron:

Trastornos gastrointestinales: *pancreatitis*

Tabla 8: Anomalías de laboratorio que se produjeron en ≥10 % (todos los grados) de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con cetuximab en BEACON CRC*

Anomalía de laboratorio [†]	BRAFTOVI con cetuximab		Irinotecán con cetuximab o FOLFIRI con cetuximab	
	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 (%)
Hematología				
Anemia	34	4	48	5
Linfocitopenia	24	7	35	5
Aumento del tiempo de tromboplastina parcial activada	13	1	7	1
Bioquímica				
Hipomagnesemia	19	0	22	1
Aumento de la fosfatasa alcalina	18	4	30	7
Aumento de ALT	17	0	29	3
Aumento de AST	15	1	22	2
Hipopotasemia	12	3	32	5
Hiponatremia	11	2	13	2

* Grados según los CTCAE v4.03 del Instituto Nacional del Cáncer.

† Según el número de pacientes con valores iniciales disponibles y al menos una prueba de laboratorio durante el tratamiento.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico con mutación positiva BRAF V600E

La seguridad de BRAFTOVI en combinación con binimetinib se evaluó en 98 pacientes con CPCNP metastásico positivo para mutación BRAF V600E que recibieron BRAFTOVI (450 mg una vez al día) en combinación con binimetinib (45 mg dos veces al día) en un ensayo abierto de un solo grupo (PHAROS).

El ensayo PHAROS [consulte *Estudios clínicos (14.3)*] excluyó a pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda anormal, QTc prolongado (>480 ms), hipertensión no controlada y antecedentes o indicios actuales de oclusión de la vena retiniana. La mediana de la duración del tratamiento con BRAFTOVI y binimetinib fue de 9.2 y 8.4 meses, respectivamente.

Las reacciones adversas más frecuentes (≥25 %) en pacientes que recibieron BRAFTOVI fueron fatiga, náuseas, diarrea, dolor musculoesquelético, vómitos, dolor abdominal, discapacidad visual, estreñimiento, disnea, erupción cutánea y tos.

Se produjeron reacciones adversas que provocaron interrupciones de la dosis de BRAFTOVI en el 59 % de los pacientes que recibieron BRAFTOVI; los más frecuentes (≥5 %) fueron diarrea (17 %); náuseas (13 %); dolor musculoesquelético, fatiga (8 % cada uno); aumento de AST (7 %); aumento de ALT, anemia, hemorragia, vómitos (6 % cada uno); y lesión renal aguda (5 %). Se produjeron reacciones adversas que provocaron reducciones de la dosis de BRAFTOVI en el 30 % de los pacientes que recibieron BRAFTOVI; los más frecuentes (≥5 %) fueron diarrea, náuseas (8 % cada uno); aumento de la AST y fatiga (5 % cada uno). Un total del 16 % de los pacientes que recibieron BRAFTOVI experimentaron una reacción adversa que provocó la interrupción permanente de BRAFTOVI; los más frecuentes (≥2 %) fueron diarrea, dolor musculoesquelético (3.1 % cada uno); fatiga, erupción cutánea, náuseas, discapacidad visual y vómitos (2 % cada uno). Ninguna de las otras reacciones adversas que provocaron la interrupción permanente de BRAFTOVI se produjeron en más de 1 paciente.

Se produjeron reacciones adversas graves en el 38 % de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación

con binimetinib. Las reacciones adversas graves que se produjeron en ≥ 2 % de los pacientes fueron hemorragia (6 %); diarrea (4.1 %); anemia, disnea, neumonía (3.1 % cada una); arritmia, infección relacionada con el dispositivo, edema, infarto de miocardio y derrame pleural (2 % cada una). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 2 % de los pacientes que recibieron BRAFTOVI (450 mg una vez al día) en combinación con binimetinib, incluido hemorragia intracraneal e infarto de miocardio (1 % cada uno).

La Tabla 9 y la Tabla 10 presentan reacciones adversas al fármaco y anomalías de laboratorio, respectivamente, identificadas en PHAROS.

Tabla 9: Reacciones adversas que se produjeron en ≥ 10 % de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con binimetinib en PHAROS*

Reacción adversa	BRAFTOVI con binimetinib N = 98	
	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 † (%)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración		
Fatiga [‡]	61	8
Edema [§]	23	1
Pirexia	22	0
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	58	3.1
Diarrea [¶]	52	7
Vómitos	37	1
Dolor abdominal [#]	32	1
Estreñimiento	27	0
Trastornos oculares		
Problemas visuales [♭]	29	2
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo		
Dolor musculoesquelético [♭]	48	4.1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción cutánea ^à	27	3.1
Prurito ^è	16	0
Piel seca	13	0
Alopecia	12	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Disnea ^ò	27	8
Tos ^ó	26	0
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos ^ý	17	1
Dolor de cabeza	11	0
Trastornos metabólicos y nutricionales		
Disminución del apetito	14	1
Trastornos vasculares		
Hemorragia ^{†è}	12	4.1
Hipertensión	10	5
Trastornos cardíacos		
Disfunción/miocardiopatía ventricular izquierda [¥]	11	1
Investigaciones		
Aumento de peso	11	1
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	10	0

* Grados según los CTCAE v4.03 del Instituto Nacional del Cáncer.

† Se produjo una reacción adversa de hemorragia de grado 5.

- ‡ La fatiga incluye fatiga, astenia.
- § El edema incluye edema periférico, edema generalizado, hinchazón, edema localizado, edema facial.
- ¶ La diarrea incluye diarrea, colitis.
- # El dolor abdominal incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, molestias abdominales, molestias epigástricas.
- ♢ La discapacidad visual incluye visión borrosa, discapacidad visual, moscas volantes, fotofobia, agudeza visual reducida, fotopsia.
- β El dolor musculoesquelético incluye dolor de espalda, artralgia, dolor en las extremidades, mialgia, dolor torácico musculoesquelético, dolor torácico no cardíaco, dolor cervical.
- à La erupción cutánea incluye erupción cutánea, erupción macular, erupción maculopapular, erupción papular, erupción pustular, dermatitis acneiforme, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, eccema, exfoliación de la piel.
- è El prurito incluye prurito, prurito genital.
- ð La disnea incluye disnea, disnea de esfuerzo.
- ∅ La tos incluye tos, tos productiva.
- ý Los mareos incluyen mareos, trastorno del equilibrio.
- £ La hemorragia incluye hemorragia anal, hemotórax, hemorragia gastrointestinal, hematoquecia, hematuria, hemoptisis, hemorragia intracraneal, hipema, hemorragia del intestino delgado, hemorragia gastrointestinal superior, hemorragia vaginal.
- ¥ La disfunción/miocardopatía del ventrículo izquierdo incluye disminución de la fracción de eyección, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva.

Otras reacciones adversas clínicamente importantes que se produjeron en <10 % de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con binimetinib fueron:

Trastornos del sistema nervioso: *Neuropatía periférica, disgeusia, paresia facial*

Trastornos gastrointestinales: *pancreatitis*

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: *hiperqueratosis, eritema*

Trastornos del sistema inmunológico: *hipersensibilidad al fármaco*

Tabla 10: Anomalías de laboratorio que se produjeron en ≥10 % (todos los grados) de los pacientes que recibieron BRAFTOVI con binimetinib*

Anomalía de laboratorio [†]	BRAFTOVI con binimetinib	
	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 (%)
Hematología		
Anemia	47	11
Linfocitopenia	24	6
Trombocitopenia	20	1.1
Leucopenia	12	0
Neutropenia	12	1.1
Bioquímica		
Aumento de la creatinina	91	3.2
Hiperglucemia	48	6
Aumento de la creatina cinasa	41	3.3
Aumento de la lipasa	40	14
Aumento de ALT	34	9
Hipoalbuminemia	32	0
Aumento de AST	31	10
Aumento de la fosfatasa alcalina	31	3.2

Hiperpotasemia	31	2.1
Hiponatremia	26	11
Aumento de la amilasa sérica	22	1.1
Hipocalcemia	12	2.1

* Grados según los CTCAE v4.03 del Instituto Nacional del Cáncer.

† Según el número de pacientes con valores iniciales disponibles y al menos una prueba de laboratorio durante el tratamiento.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Efecto de otros fármacos sobre BRAFTOVI

Inhibidores potentes o moderados del CYP3A4

La administración conjunta de BRAFTOVI con un inhibidor potente o moderado de CYP3A4 aumenta las concentraciones plasmáticas de encorafenib [*consulte Farmacología clínica (12.3)*] y puede aumentar las reacciones adversas a encorafenib. Evitar la administración conjunta de BRAFTOVI con inhibidores potentes o moderados de CYP3A4, incluido el jugo de pomelo. Si la administración conjunta es inevitable, reducir la dosis de BRAFTOVI [*consulte Dosis y administración (2.6)*].

Inductores potentes de CYP3A4

La administración conjunta de BRAFTOVI con un inductor potente de CYP3A4 puede disminuir las concentraciones plasmáticas de encorafenib [*consulte Farmacología clínica (12.3)*] y puede disminuir la eficacia de encorafenib. Evitar la administración conjunta de BRAFTOVI con inductores potentes de CYP3A4.

7.2 Efecto de BRAFTOVI sobre otros fármacos

Sustratos sensibles de CYP3A4

BRAFTOVI es un inductor potente de CYP3A4 en estado estable. El uso concomitante de BRAFTOVI reduce la concentración de plasma de sustratos de CYP3A4 (incluidos los anticonceptivos hormonales), [*consulte Farmacología clínica (12.3)*], lo que puede reducir la eficacia de estos sustratos. Evitar la administración conjunta de BRAFTOVI con sustratos de CYP3A4 para lo cual una disminución de la concentración plasmática puede reducir la eficacia del sustrato. Si no se puede evitar la administración conjunta, consulte la ficha técnica del sustrato de CYP3A4 para ver las recomendaciones.

Sustratos OATP1B1, OATP1B3 o BCRP

La administración conjunta de BRAFTOVI con sustratos OATP1B1, OATP1B3 o BCRP puede provocar un aumento de las concentraciones de los sustratos y puede aumentar la toxicidad de estos agentes. Cuando se utiliza en combinación, supervisar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de aumento de la exposición y considerar el ajuste de la dosis de estos sustratos [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

7.3 Fármacos que prolongan el intervalo QT

BRAFTOVI se asocia con la prolongación del intervalo QTc dependiente de la dosis [*consulte Advertencias y precauciones (5.7), Farmacología clínica (12.2)*]. Evitar la administración conjunta de BRAFTOVI con fármacos que se sabe que prolongan el intervalo QT/QTc.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

En función del mecanismo de acción, BRAFTOVI puede causar daños embriofetales cuando se administra a una mujer

embarazada [*consulte Farmacología clínica (12.1)*]. No hay datos clínicos disponibles sobre el uso de BRAFTOVI durante el embarazo. En estudios de reproducción animal, encorafenib produjo cambios en el desarrollo embriofetal en ratas y conejos y fue un abortivo en conejos en dosis mayores o iguales a las que resultaron en exposiciones aproximadamente 26 (en la rata) y 178 (en el conejo) veces la exposición humana a la dosis clínica de 450 mg, sin resultados claros en dosis más bajas (*ver Datos*). Indicar a las mujeres embarazadas y aquellas con capacidad reproductiva sobre el posible riesgo para el feto.

En la población general de los EE. UU., el riesgo general calculado de defectos congénitos importantes es del 2 % al 4 %, y de abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 15 % al 20 %.

Datos

Datos en animales

En estudios de toxicidad reproductiva, la administración de encorafenib a ratas durante el período de organogénesis dio lugar a toxicidad materna, disminución del peso fetal y aumento de la incidencia de variaciones esqueléticas totales a una dosis de 20 mg/kg/día (aproximadamente 26 veces la exposición en humanos según el área bajo la curva de concentración-tiempo [area under the curve, AUC] a la dosis clínica recomendada de 450 mg una vez al día). En conejas embarazadas, la administración de encorafenib durante el período de organogénesis dio lugar a toxicidad materna, disminución del peso fetal, aumento de la incidencia de variaciones esqueléticas totales y aumento de la pérdida postimplantación, incluida la pérdida total de la gestación a una dosis de 75 mg/kg/día (aproximadamente 178 veces la exposición en humanos según el AUC a la dosis clínica recomendada de 450 mg una vez al día). Aunque no se han realizado estudios formales de transferencia placentaria, la exposición al encorafenib en el plasma fetal de ratas y conejos fue de hasta el 1.7 % y el 0.8 %, respectivamente, de la exposición materna.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos sobre la presencia de encorafenib o sus metabolitos en la leche humana o los efectos de encorafenib en el lactante, ni los efectos en la producción de leche. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en bebés lactantes por BRAFTOVI, se debe indicar a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con BRAFTOVI y hasta 2 semanas después de la última dosis.

8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

BRAFTOVI puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Prueba para la detección del embarazo

Verificar el estado de embarazo en mujeres con capacidad reproductiva antes de iniciar el tratamiento con BRAFTOVI [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Anticoncepción

Mujeres

Indicar a las mujeres con capacidad reproductiva que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con BRAFTOVI y hasta 2 semanas después de la última dosis. Indicar a las pacientes que utilicen un método anticonceptivo no hormonal, ya que BRAFTOVI puede hacer que los anticonceptivos hormonales sean ineficaces [*consulte Interacciones farmacológicas 7.2*].

Infertilidad

Hombres

De acuerdo con los hallazgos en ratas machos a dosis aproximadamente 13 veces superiores a la exposición humana a la dosis clínica de 450 mg, el uso de BRAFTOVI puede afectar a la fertilidad en hombres [*ver Toxicología no clínica (13.1)*].

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de BRAFTOVI en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

De los 690 pacientes con melanoma con mutación positiva BRAF que recibieron BRAFTOVI en combinación con binimetinib en múltiples ensayos clínicos, el 20 % tenían entre 65 y 74 años y el 8 %, 75 años o más [*consulte Estudios clínicos (14.1)*].

De los 216 pacientes con CCR metastásico con mutación positiva BRAF V600E que recibieron BRAFTOVI en combinación con cetuximab, 62 (29 %) tenían entre 65 y 75 años de edad, mientras que 20 (9 %) tenían 75 años de edad y más [*consulte Estudios clínicos (14.2)*].

De los 98 pacientes con CPCNP metastásico con mutación positiva BRAF V600E que recibieron BRAFTOVI con binimetinib, 62 (63 %) tenían 65 años y más y 20 (20 %) tenían 75 años y más [*consulte Estudios clínicos (14.3)*].

No se observaron diferencias generales en la seguridad ni la eficacia de BRAFTOVI más binimetinib ni BRAFTOVI más cetuximab en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes más jóvenes.

8.6 Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis de BRAFTOVI en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) [*consulte Farmacología clínica (12.3)*]. No se ha establecido una dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) o grave (clase C de Child-Pugh).

8.7 Insuficiencia renal

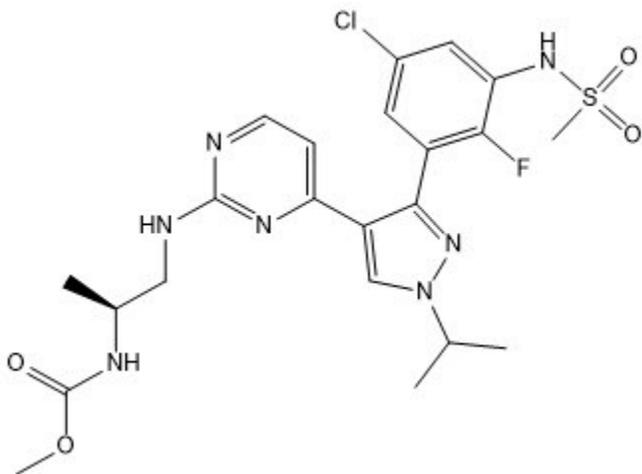
No se recomienda ajustar la dosis de BRAFTOVI en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de la creatinina [ACr] de 30 a <90 ml/min [*consulte Farmacología clínica (12.3)*]). No se ha establecido una dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal grave (ACr <30 ml/min).

10 SOBREDOSIS

Dado que encorafenib está unido en un 86 % a proteínas plasmáticas, es probable que la hemodiálisis no sea eficaz en el tratamiento de la sobredosis de BRAFTOVI.

11 DESCRIPCIÓN

Encorafenib es un inhibidor de cinasas. El nombre químico es metil *N*-{(2*S*)-1-[(4-{3-[5-cloro-2-fluoro-3-(metanosulfonamido)fenil]-1-(propan-2-il)-1*H*-carbamato de pirazol-4-il}pirimidin-2-il)amino]propan-2-il}. La fórmula molecular es C₂₂H₂₇ClFN₇O₄S y el peso molecular es 540 Da. La estructura química de encorafenib se muestra a continuación:



Encorafenib es un polvo de color blanco a casi blanco. En medios acuosos, encorafenib es ligeramente soluble en pH 1, muy ligeramente soluble en pH 2 e insoluble en pH 3 y superior.

Las cápsulas de BRAFTOVI (encorafenib) para administración oral contienen 75 mg de encorafenib con los siguientes ingredientes inactivos: copovidona, poloxámero 188, celulosa microcristalina, ácido succínico, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio (origen vegetal). La cubierta de la cápsula contiene gelatina, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, óxido ferrosférico, tinta de monograma (brillo farmacéutico, óxido ferrosférico, propilenglicol).

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Encorafenib es un inhibidor de la cinasa que se dirige a BRAF V600E, así como a BRAF y CRAF de tipo salvaje en ensayos in vitro sin células con valores de CI_{50} de 0.35, 0.47 y 0.3 nM, respectivamente. Las mutaciones en el gen BRAF, como BRAF V600E, pueden dar lugar a cinasas BRAF activadas de forma constitutiva que pueden estimular el crecimiento de las células tumorales. Encorafenib también pudo unirse a otras cinasas in vitro, incluidos JNK1, JNK2, JNK3, LIMK1, LIMK2, MEK4 y STK36, y reducir la unión de ligandos a estas cinasas a concentraciones clínicamente alcanzables ($\leq 0.9 \mu\text{M}$).

Encorafenib inhibió el crecimiento in vitro de líneas celulares tumorales que expresaban las mutaciones BRAF V600 E, D y K. En ratones con implante de células tumorales que expresaban BRAF V600E, las regresiones tumorales inducidas por encorafenib se asociaron con la supresión de la vía de RAF/MEK/ERK.

Encorafenib y binimetinib actúan sobre dos cinasas diferentes en la vía de RAS/RAF/MEK/ERK. En comparación con cualquiera de los fármacos solos, la administración conjunta de encorafenib y binimetinib dio lugar a una mayor actividad antiproliferativa in vitro en líneas celulares con mutación positiva de BRAF y una mayor actividad antitumoral con respecto a la inhibición del crecimiento tumoral en estudios de xenoinjertos de melanoma humano con mutación BRAF V600E en ratones. Además, la combinación de encorafenib y binimetinib retrasó la aparición de resistencia en los xenoinjertos de melanoma humano con mutación BRAF V600E en ratones en comparación con cualquiera de los fármacos en monoterapia. En un modelo de xenoinjerto derivado de pacientes con CPCNM con mutación BRAF V600E en ratones, la administración conjunta de encorafenib y binimetinib dio lugar a una mayor actividad antitumoral en comparación con binimetinib en monoterapia, con respecto a la inhibición del crecimiento tumoral. También se observó un aumento del retraso del crecimiento tumoral después de la interrupción de la administración con la administración conjunta en comparación con cualquiera de los fármacos en monoterapia.

En el contexto del CCR con mutación BRAF, la inducción de la activación de la vía MAPK mediada por EGFR se ha identificado como un mecanismo de resistencia a los inhibidores de BRAF. Se ha demostrado que las combinaciones de un inhibidor de BRAF y fármacos dirigidos al EGFR superan este mecanismo de resistencia en modelos no clínicos. La administración conjunta de encorafenib y cetuximab tuvo un efecto antitumoral mayor que cualquiera de los fármacos por sí solo, en un modelo de rata con cáncer colorrectal con mutación de BRAF V600E.

12.2 Farmacodinámica

Electrofisiología cardíaca

No se ha realizado un estudio específico para evaluar el potencial de prolongación del intervalo QT de BRAFTOVI. BRAFTOVI se asocia con la prolongación del intervalo QTc dependiente de la dosis. De acuerdo con un análisis de tendencia central del QTc en un estudio de pacientes adultos con melanoma que recibieron la dosis recomendada de BRAFTOVI en combinación con binimetinib, el cambio medio mayor (intervalo de confianza [IC] del 90 %) del QTcF desde el inicio (ΔQTcF) fue de 18 (14 a 22) ms [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*].

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de encorafenib se estudió en sujetos sanos y pacientes con tumores sólidos, incluido el melanoma cutáneo avanzado e irreseccable o metastásico con mutación BRAF V600E o V600K y CCR metastásico con mutación positiva BRAF V600E. Después de una dosis única, la exposición sistémica de encorafenib fue proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 50 mg a 700 mg (0.1 a 1.6 veces la dosis máxima recomendada de 450 mg). Después de una dosis diaria, la exposición sistémica de encorafenib fue menor que la dosis proporcional en el intervalo de dosis de 50 mg a 800 mg (0.1 a 1.8 veces la dosis máxima recomendada de 450 mg). El estado estacionario se alcanzó en el plazo de 15 días, con una exposición un 50 % menor en comparación con el día 1; la variabilidad entre sujetos (coeficiente de variación [CV] %) del AUC osciló entre el 12 % y el 69 %.

Absorción

La mediana de $T_{\text{máx}}$ de encorafenib es de 2 horas. Se absorbe al menos el 86 % de la dosis.

Efecto de los alimentos

Tras la administración de una dosis única de BRAFTOVI 100 mg (0.2 veces la dosis máxima recomendada de 450 mg) con una comida rica en grasas y calorías (consta de aproximadamente 150 calorías de proteína, 350 calorías de carbohidratos y 500 calorías de grasa), la concentración media máxima de encorafenib ($C_{\text{máx}}$) disminuyó en un 36 % y no hubo efecto sobre el AUC.

Distribución

La media geométrica (CV %) del volumen de distribución aparente es de 164 l (70 %). La unión a proteínas del encorafenib es del 86 % in vitro. El cociente de concentración en sangre y plasma es de 0.58.

Eliminación

La semivida terminal media (CV %) ($t_{1/2}$) de encorafenib es de 3.5 horas (17 %) y el aclaramiento aparente es de 14 l/h (54 %) en el día 1, y aumenta a 32 l/h (59 %) en estado estacionario a la dosis máxima recomendada de 450 mg.

Metabolismo

Encorafenib se metaboliza principalmente por CYP3A4 (83 %) y, en menor medida, por CYP2C19 (16 %) y CYP2D6 (1 %).

Excreción

Después de una única dosis radiomarcada de 100 mg de encorafenib, el 47 % (5 % sin cambios) de la dosis administrada se recuperó en las heces y el 47 % (2 % sin cambios) en la orina.

Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del encorafenib en función de la edad (de 19 a 94 años), el sexo, el peso corporal (de 34 a 168 kg), la insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) y la insuficiencia renal leve o moderada (ACr de 30 a <90 ml/min). No se ha estudiado el efecto de la raza o el origen étnico, la insuficiencia hepática moderada o grave (clase B o C de Child-Pugh) y la insuficiencia renal grave (ACr <30 ml/min) en la farmacocinética del encorafenib.

Estudios de interacción farmacológica

Estudios clínicos

Inhibidores de CYP3A4: la administración conjunta de posaconazol (inhibidor potente de CYP3A4) o diltiazem (inhibidor moderado de CYP3A4) aumentó el AUC de encorafenib en 3 veces y 2 veces, respectivamente, y aumentó el $C_{\text{máx}}$ en un 68 % y un 45 %, respectivamente, después de una dosis única de 50 mg de BRAFTOVI (0.1 veces la dosis máxima recomendada de 450 mg).

Inductores potentes de CYP3A4: no se ha estudiado el efecto de un inductor potente del CYP3A4 sobre la exposición a encorafenib [*consulte [Interacciones farmacológicas \(7.1\)](#)*].

Inductores moderados de CYP3A4: la administración de la dosis repetida de 450 mg de BRAFTOVI una vez al día y 45 mg de binimetinib dos veces al día con modafinilo, un inductor moderado del CYP3A4, redujo el AUC en estado estable de encorafenib en un 24 % y la $C_{\text{máx}}$ en un 20 %, en comparación con BRAFTOVI solo.

Efecto de encorafenib sobre los sustratos de CYP3A4: la administración de la dosis repetida de BRAFTOVI 450 mg una vez al día y binimetinib 45 mg dos veces al día con una dosis única de midazolam 2 mg, un sustrato sensible de CYP3A4, redujo el AUC de midazolam en un 82 % y $C_{\text{máx}}$ en un 74 % en relación con midazolam 2 mg en monoterapia.

Efecto de encorafenib sobre otros sustratos de CYP: no hubo ningún efecto clínicamente significativo de la administración de dosis repetidas de 450 mg de BRAFTOVI una vez al día y 45 mg de binimetinib dos veces al día sobre la exposición de sustratos de CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6.

Inhibidores de la bomba de protones: no se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del encorafenib cuando se administró de forma conjunta con rabeprazol.

Binimetinib: no se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de binimetinib (sustrato de UGT1A1) cuando se administró conjuntamente con BRAFTOVI (inhibidor de UGT1A1).

Cetuximab: no se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de encorafenib o cetuximab cuando la dosis recomendada de BRAFTOVI de 300 mg se administró junto con cetuximab.

Transportadores: la administración de dosis repetidas de BRAFTOVI 450 mg una vez al día y binimetinib 45 mg dos veces al día con una dosis única de rosuvastatina (un *sustrato sensible para* OATP1B1, OATP1B3 y BCRP) aumentó la $C_{m\acute{a}x}$ de rosuvastatina en 2.7 veces y el AUC en 1.6 veces.

Estudios in vitro

Enzimas CYP/UGT: el encorafenib es un inhibidor reversible de UGT1A1.

Transportadores: el encorafenib es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp) pero no de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), la proteína asociada a resistencia multifármaco 2 (multidrug resistance-associated protein 2, MRP2), el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP1B1, OATP1B3) o el transportador de cationes orgánicos (organic cation transporter, OCT1) a concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes.

El encorafenib es un inhibidor de la P-gp, BCRP, OCT2, transportador de aniones orgánicos (OAT1, OAT3), OATP1B1 y OATP1B3, pero no de OCT1 ni MRP2 a concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con encorafenib. El encorafenib no fue genotóxico en estudios que evaluaron mutaciones inversas en bacterias, aberraciones cromosómicas en células de mamíferos o micronúcleos en médula ósea de ratas.

No se realizaron estudios de fertilidad específicos con encorafenib en animales. En un estudio de toxicología general en ratas, se observó disminución del peso de los testículos y del epidídimo, degeneración tubular en los testículos y oligospermia en los epidídimos a dosis aproximadamente 13 veces la exposición humana a la dosis clínica de 450 mg según el AUC. No se observaron efectos sobre los órganos reproductivos en ninguno de los sexos en ninguno de los estudios de toxicidad en primates no humanos.

13.2 Toxicología y/o farmacología en animales

Se produjeron hallazgos adversos histopatológicos de hiperplasia e hiperqueratosis en el estómago de ratas a dosis de encorafenib de 20 mg/kg/día (aproximadamente 14 veces la exposición humana a la dosis clínica de 450 mg basada en el AUC) o superiores, en estudios de 4 y 13 semanas.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Melanoma irreseccable o metastásico con mutación positiva BRAF V600E o V600K

BRAFTOVI en combinación con binimetinib se evaluó en un ensayo aleatorizado, con control activo, abierto y multicéntrico (COLUMBUS; NCT01909453). Los pacientes aptos debían tener melanoma irreseccable o metastásico con la mutación positiva BRAF V600E o V600K, según se detectó mediante el análisis bioMerieux THxID™BRAF. Se permitió a los pacientes haber recibido inmunoterapia en el contexto adyuvante y una línea previa de inmunoterapia para la enfermedad irreseccable localmente avanzada o metastásica. Se prohibió el uso previo de inhibidores de BRAF o de MEK. La aleatorización se estratificó según el estadio (IIIB, IIIC, IVM1a o IVM1b, frente a IVM1c) del Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (American Joint Committee on Cancer, AJCC), el estado funcional (0 frente a 1) del Grupo Cooperativo de Oncología Oriental (Grupo Cooperativo de Oncología Oriental, ECOG) y la inmunoterapia previa para la enfermedad irreseccable o metastásica (sí frente a no).

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) para recibir BRAFTOVI 450 mg una vez al día en combinación con binimetinib 45 mg dos veces al día (BRAFTOVI en combinación con binimetinib), BRAFTOVI 300 mg una vez al día o vemurafenib 960 mg dos veces al día. El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. A continuación, solo se describen los resultados de la administración aprobada (BRAFTOVI 450 mg en combinación con binimetinib 45 mg).

La principal medida de resultado de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP), según la evaluación de una

revisión central independiente y ciega, para comparar BRAFTOVI en combinación con binimetinib con vemurafenib. Las medidas de resultado de eficacia adicionales incluyeron la supervivencia general (SG), así como la tasa de respuesta objetiva (TRO) y la duración de la respuesta (DR) que se evaluaron mediante revisión central.

Se aleatorizó a un total de 577 pacientes, 192 al grupo de BRAFTOVI en combinación con el grupo de binimetinib, 194 al grupo de BRAFTOVI y 191 al grupo de vemurafenib. De los 383 pacientes aleatorizados al grupo BRAFTOVI en combinación con binimetinib o vemurafenib, la mediana de edad fue de 56 años (de 20 a 89 años), el 59 % eran varones, el 91 % eran blancos y el 72 % presentaban un estado funcional inicial ECOG de 0. El noventa y cinco por ciento (95 %) presentaba enfermedad metastásica, el 65 % presentaba enfermedad metastásica en estadio IVM1c y el 4 % había recibido previamente anticuerpos dirigidos contra CTLA-4, PD-1 o PD-L1. El veintiocho por ciento (28 %) presentaba elevación de la lactato deshidrogenasa (LDH) sérica inicial elevada, el 45 % presentaba ≥ 3 órganos con afectación tumoral al inicio y el 3 % presentaba metástasis cerebrales. Según las pruebas centralizadas, el 100 % de los tumores de los pacientes dieron positivo para las mutaciones positiva de BRAF; BRAF V600E (88 %), BRAF V600K (11 %) o ambas (<1 %).

BRAFTOVI en combinación con binimetinib demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP en comparación con vemurafenib. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 11 y la Figura 1.

Tabla 11: Resultados de eficacia de COLUMBUS

	BRAFTOVI con binimetinib N = 192	Vemurafenib N = 191
Supervivencia sin progresión		
Cantidad de eventos (%)	98 (51)	106 (55)
Progresión de la enfermedad	88 (46)	104 (54)
Muerte	10 (5)	2 (1)
Mediana de SLP, meses (IC del 95 %)	14.9 (11, 18.5)	7.3 (5.6, 8.2)
CR (IC del 95 %)*	0.54 (0.41, 0.71)	
Valor de P†	<0.0001	
Supervivencia general‡		
Cantidad de eventos (%)	105 (55)	127 (67)
Mediana de SG, meses (IC del 95 %)	33.6 (24.4, 39.2)	16.9 (14.0, 24.5)
CR (IC del 95 %)*	0.61 (0.47, 0.79)	
Tasa de respuesta general		
TRG (IC del 95 %)	63 % (56 %, 70 %)	40 % (33 %, 48 %)
RC	8 %	6 %
RP	55 %	35 %
Duración de la respuesta		
Mediana de DR, meses (IC del 95 %)	16.6 (12.2, 20.4)	12.3 (6.9, 16.9)

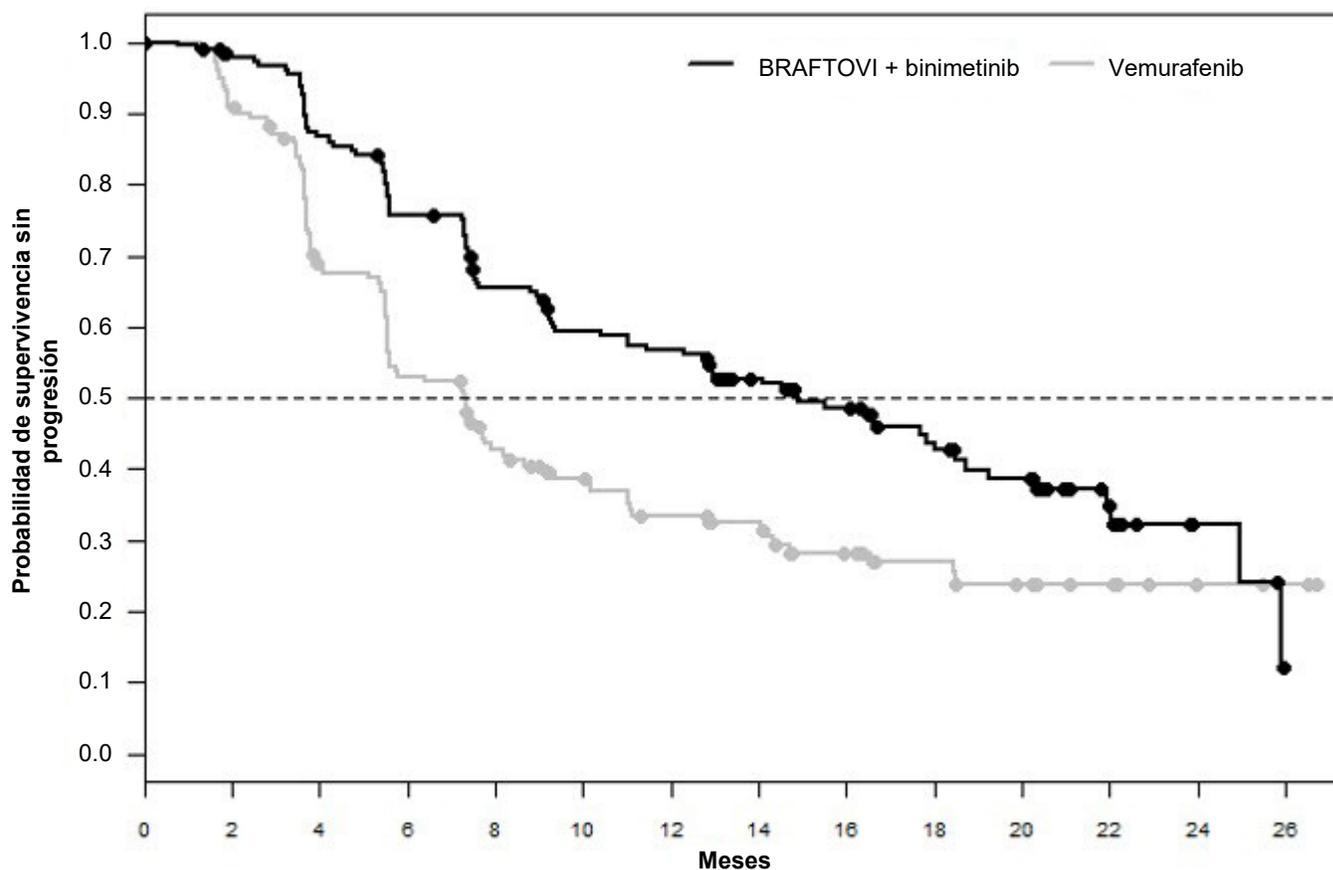
IC = intervalo de confianza; RC = respuesta completa; DR = duración de la respuesta; CR = cociente de riesgo; NE = no estimable; TRG = tasa de respuesta general; SG = supervivencia general; SLP = supervivencia libre de progresión; RP = respuesta parcial.

* Estimación con el modelo de riesgos proporcionales de Cox ajustado por los siguientes factores de estratificación: estadio (IIIB, IIIC, IVM1a o IVM1b, frente a IVM1c) del Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (American Joint Committee on Cancer, AJCC) y estado funcional (0 frente a 1) del Grupo Cooperativo de Oncología Oriental (Grupo Cooperativo de Oncología Oriental, ECOG).

† Prueba del orden logarítmico ajustada por los mismos factores de estratificación.

‡ Basado en una fecha de corte de 17.6 meses después de la fecha del análisis de la SLP.

Figura 1: curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia sin progresión en COLUMBUS



Número de pacientes en riesgo

BRAFTOVI + binimetinib	192	171	151	128	107	92	87	70	57	41	28	14	4	0
vemurafenib	191	149	101	75	58	45	36	32	23	18	13	10	4	3

14.2 Cáncer colorrectal (CCR) metastásico con mutación positiva BRAF V600E

BRAFTOVI en combinación con cetuximab se evaluó en un ensayo aleatorizado, con control activo, abierto y multicéntrico (BEACON CRC; NCT02928224). Los pacientes aptos debían tener cáncer colorrectal (CCR) metastásico con mutación positiva BRAF V600E, detectado mediante el kit de reacción en cadena de la polimerasa (polymerase chain reaction, PCR) BRAF V600E RGQ de Qiagen theascreen, con progresión de la enfermedad después de 1 o 2 regímenes previos. Otros criterios de aptitud clave fueron la ausencia de tratamiento previo con un inhibidor RAF, MEK o EGFR, la idoneidad para recibir cetuximab según la ficha técnica local con respecto al estado RAS del tumor y el estado funcional (EF) ECOG de 0 a 1. La aleatorización se estratificó según el estado funcional del Grupo Cooperativo de Oncología Oriental (ECOG) (0 frente a 1), el uso previo de irinotecán (sí frente a no) y el uso del producto cetuximab (autorizado en EE. UU. frente a aprobado en la UE).

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 a uno de los siguientes grupos de tratamiento:

- BRAFTOVI 300 mg por vía oral una vez al día en combinación con cetuximab (grupo de BRAFTOVI/cetuximab).
- BRAFTOVI 300 mg por vía oral una vez al día en combinación con binimetinib y cetuximab.
- Irinotecán con cetuximab o FOLFIRI con cetuximab (grupo de control).

La dosis de cetuximab en todos los pacientes fue de 400 mg/m² por vía intravenosa durante la primera dosis, seguida de 250 mg/m² por semana.

Los pacientes del grupo de control recibieron cetuximab con irinotecán 180 mg/m² por vía intravenosa los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días o FOLFIRI por vía intravenosa (irinotecán 180 mg/m² los días 1 y 15; ácido folínico 400 mg/m² los días 1 y 15; luego fluorouracilo 400 mg/m² en bolo los días 1 y 15 seguido de fluorouracilo 2400 mg/m² mediante infusión continua durante 2 días).

El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. A continuación, solo se describen los resultados del régimen aprobado (BRAFTOVI en combinación con cetuximab).

El criterio de valoración mayor fue la supervivencia general (SG). Los criterios de valoración de la eficacia adicionales incluyeron la supervivencia libre de progresión (SLP), la tasa de respuesta general (TRG) y la duración de la respuesta (DR) según lo evaluado mediante una revisión central independiente ciega (blinded independent central review, BICR). Se evaluaron la SG y la SLP en todos los pacientes aleatorizados. La TRG y la DR se evaluaron en el subconjunto de los primeros 220 pacientes incluidos en la parte aleatorizada del grupo de BRAFTOVI/cetuximab y en el grupo de control del estudio.

Se aleatorizó a un total de 220 pacientes al grupo de BRAFTOVI/cetuximab y a 221 al grupo de control. De estos 441 pacientes, la mediana de edad fue de 61 años; el 53 % eran mujeres; el 80 % eran blancos y el 15 %, asiáticos. El cincuenta por ciento (50 %) tenía un estado funcional ECOG inicial de 0; el 66 % recibió 1 tratamiento previo y el 34 % recibió 2; el 93 % recibió oxaliplatino previo y el 52 % recibió irinotecán previamente.

BRAFTOVI en combinación con cetuximab demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG, la TRG y la SLP en comparación con el comparador activo. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 12 y la Figura 2.

Tabla 12: Resultados de eficacia de BEACON CRC

	BRAFTOVI con cetuximab N = 220	Irinotecán con cetuximab o FOLFIRI con cetuximab N = 221
Supervivencia general		
Cantidad de eventos (%)	93 (42)	114 (52)
Mediana de SG, meses (IC del 95 %)	8.4 (7.5, 11.0)	5.4 (4.8, 6.6)
CR (IC del 95 %) ^{*,†}	0.60 (0.45, 0.79)	
Valor de P ^{*,‡}	0.0003	
Tasa de respuesta general (según BICR)		
TRG (IC del 95 %) [§]	20 % (13 %, 29 %)	2 % (0 %, 7 %)
RC	5 %	0 %
RP	15 %	2 %
Valor de P ^{*,¶}	<0.0001	
Mediana de DR, meses (IC del 95 %)	6.1 (4.1, 8.3)	NA (2.6, NA)
Supervivencia sin progresión (según BICR)		
Cantidad de eventos (%)	133 (60)	128 (58)
Progresión de la enfermedad	110 (50)	101 (46)

IC = intervalo de confianza; RC = respuesta completa; DR = duración de la respuesta; CR = cociente de riesgo; NA = no alcanzado; TRG = tasa de respuesta general; SG = supervivencia general; SLP = supervivencia libre de progresión; RP = respuesta parcial.

* Estratificado según el EF de ECOG, la fuente de cetuximab (con licencia para los EE. UU. frente a la aprobada por la UE) y el uso previo de irinotecán en la aleatorización.

† Modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

‡ Prueba del orden logarítmico estratificada, analizada a un nivel alfa de 0.0084.

§ Grupo de BRAFTOVI/cetuximab (n = 113) y grupo de control (n = 107).

¶ Prueba de Cochran-Mantel-Haenszel; se analizó con un nivel alfa de 0.05.

Prueba del orden logarítmico estratificada, analizada a un nivel alfa de 0.0234.

	BRAFTOVI con cetuximab N = 220	Irinotecán con cetuximab o FOLFIRI con cetuximab N = 221
Muerte	23 (10)	27 (12)
Mediana de SLP, meses (IC del 95 %)	4.2 (3.7, 5.4)	1.5 (1.4, 1.7)
CR (IC del 95 %)*,†	0.40 (0.31, 0.52)	
Valor de P*,#	<0.0001	

IC = intervalo de confianza; RC = respuesta completa; DR = duración de la respuesta; CR = cociente de riesgo; NA = no alcanzado; TRG = tasa de respuesta general; SG = supervivencia general; SLP = supervivencia libre de progresión; RP = respuesta parcial.

* Estratificado según el EF de ECOG, la fuente de cetuximab (con licencia para los EE. UU. frente a la aprobada por la UE) y el uso previo de irinotecán en la aleatorización.

† Modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

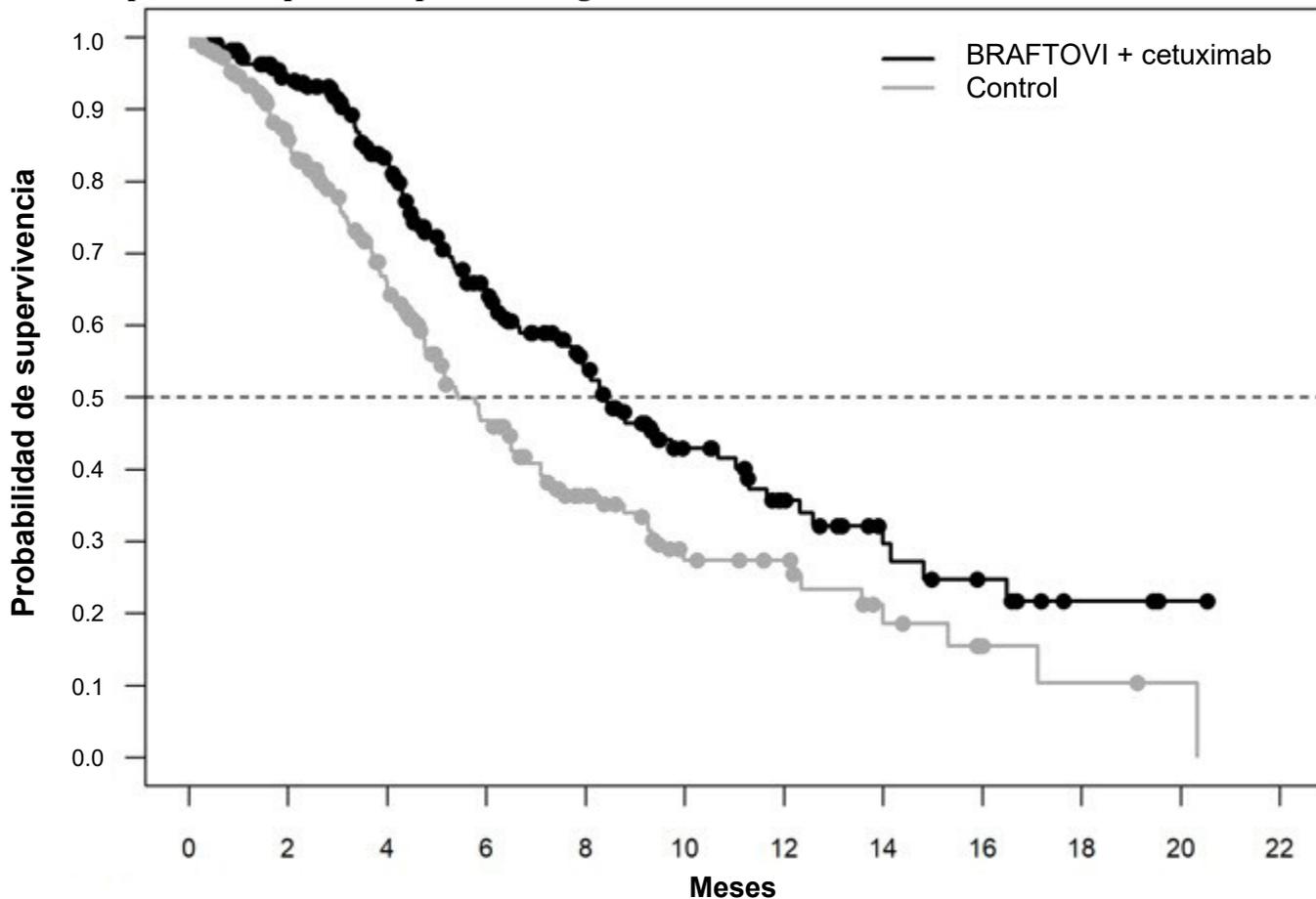
‡ Prueba del orden logarítmico estratificada, analizada a un nivel alfa de 0.0084.

§ Grupo de BRAFTOVI/cetuximab (n = 113) y grupo de control (n = 107).

¶ Prueba de Cochran-Mantel-Haenszel; se analizó con un nivel alfa de 0.05.

Prueba del orden logarítmico estratificada, analizada a un nivel alfa de 0.0234.

Figura 2: curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia general en BEACON CRC



Número de pacientes en riesgo

BRAFTOVI + cetuximab	220	184	133	87	57	33	21	12	8	3	1	0
Control	221	158	102	60	34	18	15	7	4	2	1	0

14.3 CPCNP metastásico con mutación positiva BRAF V600E

Se evaluó BRAFTOVI en combinación con binimetinib en un estudio abierto, multicéntrico y de un solo grupo en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) metastásico con mutación positiva BRAF V600E

(PHAROS; NCT03915951). Los pacientes aptos tenían un diagnóstico de CPCNM metastásico confirmado histológicamente con mutación BRAF V600E positiva que no habían recibido tratamiento o que habían sido tratados previamente con 1 línea previa de terapia sistémica en el entorno metastásico (quimioterapia basada en platino o terapias anti-PD-1/PD-L1), de 18 años o más, estado funcional (EF) del Grupo Cooperativo de Oncología Oriental (ECOG) de 0 o 1, y enfermedad medible según los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) v1.1. No estuvo permitido el uso previo de inhibidores de BRAF o de MEK.

Los pacientes recibieron BRAFTOVI 450 mg una vez al día y binimetinib 45 mg por vía oral dos veces al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los principales criterios de valoración de la eficacia fueron la tasa de respuesta objetiva (TRO) según los criterios RECIST v1.1 y la duración de la respuesta (DR) evaluada por el comité de revisión independiente (CRI).

En la población de eficacia, el estado de mutación BRAF V600E se determinó mediante análisis prospectivos locales con muestras de tejido tumoral (78 %) o sangre (22 %). De los 98 pacientes con la mutación BRAF V600E, 6 pacientes se inscribieron en el ensayo basándose en el análisis de sus muestras de tejido tumoral con la prueba de tejido de FoundationOne CDx. De los 92 pacientes restantes inscritos en función de las pruebas locales, a 68 pacientes se les confirmó de forma retrospectiva que sus muestras de tejido tumoral tenían un estado positivo para BRAF V600E mediante la prueba de tejido de FoundationOne CDx. El resto de los pacientes presentaban estado negativo para BRAF V600E (n = 5) o presentaban resultados no evaluables (n = 19) según la prueba de tejido de FoundationOne CDx. Además, se analizaron retrospectivamente muestras de plasma de 81 de 98 pacientes utilizando el análisis FoundationOne Liquid CDx. De los 81 pacientes, 48 dieron positivo confirmado para BRAF V600E, mientras que 33 pacientes dieron negativo para la mutación BRAF V600E mediante el análisis FoundationOne Liquid CDx. Las 17 muestras restantes tuvieron resultados no evaluables con el ensayo FoundationOne Liquid CDx.

La población de eficacia incluyó 59 pacientes sin tratamiento previo y 39 pacientes tratados previamente. Entre estos 98 pacientes, la mediana de edad fue de 70 años (intervalo: 47 a 86); el 53 % eran mujeres; el 88 % eran blancas, el 7 %, asiáticas, el 3 %, negras o afroamericanas, y el 1 % eran indias americanas o nativas de Alaska; el 99 % no eran hispanos ni latinos; el 13 % eran fumadores actuales y el 57 % exfumadores; el 73 % tenían EF ECOG de 1; y el 97 % tenían adenocarcinoma. Todos los pacientes tenían enfermedad metastásica y el 8 % metástasis cerebrales al inicio.

Los resultados de eficacia en pacientes con CPCNM metastásico con mutación positiva BRAF V600E se resumen en la Tabla 13.

Tabla 13: Resultados de eficacia de PHAROS

Parámetro de eficacia	BRAFTOVI con binimetinib	
	Sin tratamiento previo (N = 59)	Con tratamiento previo (N = 39)
Tasa de respuesta objetiva*		
TRG (IC del 95 %)	75 % (62, 85)	46 % (30, 63)
RC	15 %	10 %
RP	59 %	36 %
Duración de la respuesta*	N = 44	N = 18
Mediana de DR, meses (IC del 95 %)	NE (23.1, NE)	16.7 (7.4, NE)
% con DR ≥6 meses	75 %	67 %
% con DR ≥12 meses	59 %	33 %

IC = intervalo de confianza; RC = respuesta completa; DR = duración de la respuesta; N = número de pacientes; NE = no estimable; TRO = tasa de respuesta objetiva; RP = respuesta parcial.

* Evaluado mediante revisión central independiente (RCI).

16 SUMINISTRO, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

BRAFTOVI (encorafenib) se suministra en forma de cápsulas de gelatina dura de 75 mg.

75 mg: “A” estilizado en la tapa beige y “LGX 75 mg” en el cuerpo blanco, disponible en cajas (NDC 70255-025-01) que contienen dos frascos de 90 cápsulas cada uno (NDC 70255-025-02) y cajas (NDC 70255-025-03) que contienen dos frascos de 60 cápsulas cada uno (NDC 70255-025-04).

Conservar entre 20 °C y 25 °C (entre 68 °F y 77 °F); se permiten oscilaciones entre 15 °C y 30 °C (entre 59 °F y 86 °F) [consulte temperatura ambiente controlada de USP]. No lo utilice si falta un sello de seguridad bajo la tapa o si está roto. Dispensar en el frasco original. No retirar el desecante. Proteger de la humedad. Mantener el recipiente bien cerrado.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Indicar al paciente que lea el etiquetado para el paciente aprobado por la FDA (Guía del medicamento).

Informar a los pacientes de lo siguiente:

Nuevas malignidades primarias

Indicar a los pacientes que BRAFTOVI aumenta el riesgo de desarrollar nuevas malignidades cutáneas y no cutáneas primarias. Indicar a los pacientes que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica inmediatamente para el cambio o el desarrollo de nuevas lesiones cutáneas [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*].

Promotores tumorales en tumores BRAF de tipo salvaje

Indicar a los pacientes la necesidad de confirmar la mutación BRAF V600E o V600K antes de iniciar BRAFTOVI [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)*].

Miocardopatía

Indicar a los pacientes que notifiquen cualquier síntoma de insuficiencia cardíaca a su proveedor de atención médica [consulte *Advertencias y precauciones (5.3)*].

Hepatotoxicidad

Indicar a los pacientes que se recomienda realizar pruebas seriadas de pruebas hepáticas en suero (ALT, AST, bilirrubina) durante el tratamiento con BRAFTOVI. Indicar a los pacientes que notifiquen síntomas de disfunción hepática, incluidos ictericia, orina oscura, náuseas, vómitos, pérdida de apetito, fatiga, hematomas o hemorragia [consulte *Advertencias y precauciones (5.4)*].

Hemorragia

Indicar a los pacientes que notifiquen inmediatamente a su proveedor de atención médica cualquier síntoma que sugiera hemorragia, como hemorragias inusuales [consulte *Advertencias y precauciones (5.5)*].

Uveítis

Indicar a los pacientes que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica si tienen algún cambio en la visión [consulte *Advertencias y precauciones (5.6)*].

Prolongación del intervalo QT

Indicar a los pacientes que BRAFTOVI puede provocar prolongación del intervalo QTc e informar al proveedor de atención médica si presentan algún síntoma de prolongación del intervalo QTc, como síncope [consulte *Advertencias y precauciones (5.7)*].

Toxicidad embriofetal

- Indicar a las mujeres con capacidad reproductiva sobre el posible riesgo para el feto. Indicar a las mujeres que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica si quedan embarazadas, o si se sospecha de un embarazo, durante el tratamiento con BRAFTOVI [*consulte Advertencias y precauciones (5.8), Uso en poblaciones específicas (8.1)*].
- Indicar a las mujeres con capacidad reproductiva que usen métodos anticonceptivos no hormonales eficaces durante el tratamiento con BRAFTOVI y hasta 2 semanas después de la última dosis [*Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

Lactancia

Indicar a las mujeres que no amamanten durante el tratamiento con BRAFTOVI y hasta 2 semanas después de la última dosis [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.2)*].

Infertilidad

Indicar a los hombres con capacidad reproductiva que BRAFTOVI puede afectar la fertilidad [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

Inductores o inhibidores potentes o moderados de CYP3A

La administración conjunta de BRAFTOVI con un inhibidor potente o moderado de CYP3A puede aumentar las concentraciones de encorafenib; la administración conjunta de BRAFTOVI con un inductor potente o moderado de CYP3A puede disminuir las concentraciones de encorafenib. Indicar a los pacientes que es posible que tengan que evitar ciertos medicamentos mientras toman BRAFTOVI e informar al proveedor de atención médica de todos los medicamentos concomitantes, incluidos los medicamentos con receta, los medicamentos de venta sin receta, las vitaminas y los productos a base de hierbas. Indicar a los pacientes que eviten el pomelo y el jugo de pomelo mientras estén tomando BRAFTOVI [*consulte Interacciones farmacológicas (7.1)*].

Almacenamiento

BRAFTOVI es sensible a la humedad. Indicar a los pacientes que conserven BRAFTOVI en el frasco original con desecante y que mantengan el tapón del frasco bien cerrado. No retirar los desecantes del frasco.

Es posible que el etiquetado de este fármaco se haya actualizado. Para ver la información de prescripción más reciente, visite www.pfizer.com.

Distribuido por:
Array BioPharma Inc., una subsidiaria de propiedad total de Pfizer Inc.
3200 Walnut Street
Boulder, CO 80301

© 2023 Array BioPharma Inc. Todos los derechos reservados.
BRAFTOVI® es una marca comercial registrada de Array Biopharma Inc. en los Estados Unidos y varios otros países.
LAB-1428-3.0

GUÍA DEL MEDICAMENTO
BRAFTOVI®
(encorafenib)
cápsulas

Información importante: BRAFTOVI se utiliza con otros medicamentos, ya sea binimetinib o cetuximab. Lea la Guía del medicamento que viene con binimetinib si se usa con binimetinib y hable con su proveedor de atención médica sobre cetuximab si se usa con cetuximab.

¿Qué es lo más importante que debo saber sobre BRAFTOVI?

BRAFTOVI podría causar efectos secundarios graves, como los siguientes:

- **Riesgo de nuevos cánceres de piel.** BRAFTOVI, cuando se usa solo o con binimetinib o cetuximab, puede causar cánceres de piel llamados carcinoma cutáneo de células escamosas o carcinoma de células basales. Hable con su proveedor de atención médica sobre el riesgo de padecer estos cánceres. Revise su piel e informe a su proveedor de atención médica de inmediato sobre cualquier cambio en la piel, incluidos:
 - o nueva verruga;
 - o llaga en la piel o bulto rojizo que sangra o no cicatriza;
 - o cambio en el tamaño o color de un lunar.

Su proveedor de atención médica debe revisar su piel antes del tratamiento con BRAFTOVI, cada 2 meses durante el tratamiento y hasta 6 meses después de que suspenda el tratamiento con BRAFTOVI para buscar nuevos cánceres de piel.

Su proveedor de atención médica también debe examinar si hay presencia de cánceres que no se producen en la piel. Informe a su proveedor de atención médica sobre cualquier síntoma nuevo que surja durante el tratamiento con BRAFTOVI.

Consulte “**¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de BRAFTOVI?**” para obtener más información sobre los efectos secundarios.

¿Qué es BRAFTOVI?

BRAFTOVI es un medicamento con receta utilizado:

- en combinación con un medicamento llamado binimetinib para tratar a personas con un tipo de cáncer de piel llamado melanoma:
 - o que se haya extendido a otras partes del cuerpo o que no pueda extirparse mediante cirugía, y
 - o que tiene un determinado tipo de gen “BRAF” anómalo.
- en combinación con un medicamento llamado cetuximab para el tratamiento de adultos con cáncer de colon o de recto (cáncer colorrectal):
 - o que ha sido tratado previamente, y
 - o que se ha extendido a otras partes del cuerpo, y
 - o que tiene un determinado tipo de gen “BRAF” anómalo.
- en combinación con un medicamento llamado binimetinib para tratar a adultos con un tipo de cáncer de pulmón llamado cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNM):

- o que se ha extendido a otras partes del cuerpo, y
- o que tiene un determinado tipo de gen “BRAF” anómalo.

BRAFTOVI no se debe utilizar para tratar a personas con melanoma BRAF de tipo salvaje, cáncer colorrectal BRAF de tipo salvaje o CPCNP BRAF de tipo salvaje. Su proveedor de atención médica realizará una prueba para asegurarse de que BRAFTOVI sea adecuado para usted.

Se desconoce si BRAFTOVI es seguro y eficaz en niños.

Antes de tomar BRAFTOVI, informe a su proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones médicas, incluido si usted:

- Ha tenido problemas de sangrado.
- Tiene problemas oculares.
- Tiene problemas cardíacos, incluida una afección llamada síndrome del QT largo.
- Le han dicho que tiene niveles bajos de potasio, calcio o magnesio en sangre.
- Tiene problemas hepáticos o renales.
- Está embarazada o planifica quedar embarazada. BRAFTOVI puede dañar a su bebé en gestación.
 - o Las mujeres que puedan quedar embarazadas deben utilizar métodos anticonceptivos no hormonales eficaces (anticoncepción) durante el tratamiento con BRAFTOVI y hasta 2 semanas después de la última dosis de BRAFTOVI. Los métodos anticonceptivos que contengan hormonas (como las píldoras anticonceptivas, inyecciones o sistemas transdérmicos) podrían no funcionar bien durante el tratamiento con BRAFTOVI.
 - o Hable con su proveedor de atención médica sobre posibles opciones de anticoncepción que sean adecuadas para usted en este momento.
 - o Su proveedor de atención médica realizará una prueba para la detección del embarazo antes de que empiece a tomar BRAFTOVI. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si queda embarazada o cree que podría quedar embarazada durante el tratamiento con BRAFTOVI.
- Está amamantando o planifica amamantar. Se desconoce si BRAFTOVI pasa a la leche materna. No amamante durante el tratamiento con BRAFTOVI ni hasta 2 semanas luego de la última dosis de BRAFTOVI. Hable con su proveedor de atención médica sobre la mejor forma de alimentar a su bebé durante este tiempo.

Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma, incluidos los medicamentos de venta con receta y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

BRAFTOVI y algunos otros medicamentos pueden afectarse entre sí y causar efectos secundarios o alterar la forma en que actúa BRAFTOVI o los otros medicamentos.

Conozca los medicamentos que usa. Lleve una lista de ellos para mostrarle a su proveedor de atención médica y farmacia cuando reciba un nuevo medicamento.

¿Cómo debo tomar BRAFTOVI?

- Tome BRAFTOVI exactamente como le indique su proveedor de atención médica. No cambie su dosis ni deje de tomar BRAFTOVI a menos que su proveedor de atención médica se lo indique.
- Para el melanoma y el CPCNM, BRAFTOVI se administra en combinación con binimetinib. Tome BRAFTOVI por vía oral una vez al día.
- Para el cáncer colorrectal, tome BRAFTOVI por vía oral una vez al día. También recibirá cetuximab a través de una vena del brazo (por vía intravenosa) administrada por su proveedor de atención médica.
- BRAFTOVI puede tomarse con o sin alimentos.
- Evitar el pomelo durante el tratamiento con BRAFTOVI. Los productos con pomelo pueden aumentar la cantidad de BRAFTOVI en su cuerpo.
- Si omite una dosis de BRAFTOVI, tómela en cuanto se acuerde. Si es dentro de las 12 horas de su próxima dosis programada, tome su siguiente dosis a la hora habitual. No compense ninguna dosis omitida.
- No tome una dosis adicional si vomita después de tomar la dosis programada. Tome la siguiente dosis a su hora habitual.
- Si suspende el tratamiento con binimetinib o cetuximab, hable con su proveedor de atención médica sobre su tratamiento con BRAFTOVI. Es posible que sea necesario cambiar o interrumpir su dosis de BRAFTOVI.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de BRAFTOVI?

BRAFTOVI podría causar efectos secundarios graves, como los siguientes:

Ver “[¿Qué es lo más importante que debo saber sobre BRAFTOVI?](#)”

Esta Guía del medicamento ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

Revisado: 10/2023

- **Problemas cardíacos, incluida la insuficiencia cardíaca.** BRAFTOVI, cuando se toma con binimetinib, puede causar problemas cardíacos. Su proveedor de atención médica controlará su función cardíaca antes y durante el tratamiento con BRAFTOVI. Informe a su proveedor de atención médica inmediatamente si presenta alguno de los siguientes signos y síntomas de un problema cardíaco:
 - o sensación de que el corazón late rápido o que tiene palpitaciones;
 - o falta de aire;
 - o hinchazón de las manos, los tobillos, las piernas o los pies;
 - o sensación de desmayo o vahídos.
- **Problemas hepáticos.** BRAFTOVI, cuando se toma con binimetinib, puede causar problemas hepáticos. Su proveedor de atención médica realizará análisis de sangre para controlar la función del hígado antes y durante el tratamiento con BRAFTOVI. Informe a su proveedor de atención médica si presenta alguno de los siguientes signos y síntomas de un problema hepático:
 - o coloración amarillenta en la piel o los ojos;
 - o orina oscura o marrón (de color té);
 - o náuseas o vómitos;
 - o pérdida del apetito;
 - o cansancio;
 - o moretones;
 - o sangrado.
- **Problemas de sangrado.** BRAFTOVI, cuando se toma con binimetinib o cetuximab, puede causar problemas graves de hemorragia, como en el estómago o en el cerebro, que pueden provocar la muerte. Informe a su proveedor de atención médica y busque ayuda médica de inmediato si presenta algún signo de sangrado, incluidos los siguientes:
 - o dolores de cabeza, mareos o sensación de debilidad;
 - o tos con sangre o coágulos de sangre;
 - o vómitos con sangre o vómitos con aspecto similar a los “granos de café”;
 - o heces rojas o negras que parecen alquitrán.
- **Problemas oculares.** BRAFTOVI, cuando se toma con binimetinib, puede causar problemas oculares. Su proveedor de atención médica debe realizarle un examen ocular regularmente. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta algún síntoma nuevo o empeoramiento de los problemas oculares, incluidos los siguientes:
 - o visión borrosa, pérdida de visión u otros cambios en la visión;
 - o ver puntos de color;
 - o ver halos (círculo de luz difusa alrededor de los objetos);
 - o dolor, hinchazón o enrojecimiento ocular.
- **Cambios en la actividad eléctrica del corazón llamada prolongación del intervalo QT.** La prolongación del intervalo QT puede causar latidos cardíacos irregulares que pueden ser potencialmente mortales. Su proveedor de atención médica debe hacerle pruebas antes de empezar a tomar BRAFTOVI con binimetinib o cetuximab y durante el tratamiento para revisar sus sales corporales (electrolitos). Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene sensación de desmayo, vahídos, mareos o sensación de latidos cardíacos irregulares o rápidos durante el tratamiento con BRAFTOVI y binimetinib o cetuximab. Estos síntomas pueden estar relacionados con la prolongación del intervalo QT.

Su proveedor de atención médica puede cambiar la dosis, o interrumpir el tratamiento con BRAFTOVI de forma temporal o permanente si usted tiene determinados efectos secundarios.

Los efectos secundarios más frecuentes de BRAFTOVI cuando se toma en combinación con binimetinib para el melanoma incluyen:

- fatiga;
- náuseas;

- vómitos;
- dolor abdominal;
- dolor o hinchazón de las articulaciones (artralgia).

Los efectos secundarios más frecuentes de BRAFTOVI cuando se toma en combinación con cetuximab para el cáncer colorrectal incluyen:

- fatiga;
- náuseas;
- diarrea;
- erupción similar al acné (dermatitis acneiforme);
- dolor en el área estomacal (abdominal);
- disminución del apetito;
- dolor o hinchazón de las articulaciones (artralgia);
- erupción.

Los efectos secundarios más frecuentes de BRAFTOVI cuando se toma en combinación con binimetinib para el CPCNP incluyen:

- fatiga;
- náuseas;
- diarrea;
- dolor muscular o articular;
- vómitos;
- dolor en el área estomacal (abdominal);
- visión borrosa, pérdida de visión u otros cambios en la visión;
- estreñimiento;
- falta de aire;
- erupción cutánea;
- tos.

BRAFTOVI puede causar problemas de fertilidad en los hombres. Hable con su proveedor de atención médica si esto le preocupa.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de BRAFTOVI.

Llame a su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios. Puede notificar efectos secundarios a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) llamando al 1-800-FDA-1088.

También puede notificar efectos secundarios a Pfizer Inc. llamando al 1-800-438-1985.

¿Cómo debo almacenar BRAFTOVI?

- Almacene BRAFTOVI a temperatura ambiente, entre 68 °F y 77 °F (entre 20 °C y 25 °C).
- Conserve BRAFTOVI en el frasco original.
- Mantenga el frasco de BRAFTOVI bien cerrado y protéjalo de la humedad.
- BRAFTOVI incluye un paquete desecante en el frasco para ayudar a proteger el medicamento de la humedad. No retirar el paquete desecante del frasco.

Mantenga el BRAFTOVI y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de BRAFTOVI.

A veces, los medicamentos se recetan para otros fines distintos de los indicados en la Guía del medicamento. No utilice BRAFTOVI para una afección para la que no se haya recetado. No comparta BRAFTOVI con otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Puede causarles un daño. Puede pedirle a su proveedor de atención médica o farmacéutico más información sobre BRAFTOVI redactada para profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de BRAFTOVI?

Ingrediente activo: encorafenib

Ingredientes inactivos: copovidona, poloxámero 188, celulosa microcristalina, ácido succínico, crospovidona, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio de origen vegetal

Cubierta de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, óxido ferrosférico, tinta de monograma (brillo farmacéutico, óxido ferrosférico, propilenglicol).

Distribuido por: Array BioPharma Inc., una subsidiaria de propiedad total de Pfizer Inc. Boulder, Colorado 80301.

BRAFTOVI® es una marca comercial registrada de Array Biopharma Inc. en los Estados Unidos y varios otros países.

LAB-1429-3.0

Para obtener más información, visite www.BRAFTOVIMEKTOVI.com o llame al 1-844-792-7729.

© 2022 Array BioPharma Inc. Todos los derechos reservados.