

## ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

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

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

### CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Indicaciones y uso (1.2, 1.3)	04/2020
Dosis y administración (2)	04/2020
Advertencias y precauciones (5)	04/2020

### INDICACIONES Y USO

BRAFTOVI es un inhibidor de las cinasas indicado:

- en combinación con binimetinib, para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico con una mutación BRAF V600E o V600K según lo detectado por 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, según lo detectado por una prueba aprobada por la FDA, después de una terapia previa. (1.2, 2.1)

#### Limitaciones de uso

BRAFTOVI no está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma sin mutación BRAF ni CCR sin mutación BRAF. (1.3, 5.2)

### DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- Melanoma**
  - Confirme la presencia de una mutación BRAF V600E o V600K en las muestras de tumor 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 una mutación BRAF V600E en las muestras de tumor 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)
- Tome BRAFTOVI con o sin alimentos. (2.4)

### POSOLOGÍAS Y CONCENTRACIONES

Cápsulas: 75 mg. (3)

### CONTRAINDICACIONES

Ninguna. (4)

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Neoplasias malignas primarias nuevas, cutáneas y no cutáneas: se pueden producir. Controle para detectar neoplasias malignas y realice evaluaciones dermatológicas antes de la terapia, durante esta y después de la discontinuación del tratamiento. (5.1)
- Promoción tumoral en tumores sin mutación BRAF: se puede producir un aumento de la proliferación celular con inhibidores de BRAF. (5.2)
- Hemorragia: se pueden producir eventos hemorrágicos importantes. (5.3)
- Uveítis: realice una evaluación oftalmológica a intervalos regulares y en el caso de cualquier trastorno de la vista. (5.4)
- Prolongación del intervalo QT: controle los electrolitos antes del tratamiento y durante este. Corrija las anomalías electrolíticas y controle los factores de riesgo cardíaco para determinar la presencia de prolongación del intervalo QT. Suspnda BRAFTOVI en el caso de QTc de 500 ms o mayor. (5.5)
- Toxicidad embriofetal: puede producir daño fetal. Informe a las mujeres con potencial reproductivo del posible riesgo para el feto y que deben usar un método anticonceptivo no hormonal eficaz. (5.6, 8.1, 8.3)

### REACCIONES ADVERSAS

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

**CCR:** las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 25\%$ ) para BRAFTOVI, en combinación con cetuximab, son fatiga, náuseas, diarrea, dermatitis acneiforme, dolor abdominal, disminución del apetito, artralgia y erupción cutánea. (6.1)

**Para informar PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Array BioPharma al 1-844-792-7729 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o en [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

### INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Inhibidores potentes o moderados del CYP3A4: evitar la administración concomitante. Si no se puede evitar la administración concomitante, modifique la dosis de BRAFTOVI. (2.6, 7.1)
- Inductores potentes o moderados del CYP3A4: evitar la administración concomitante. (7.1)
- Sustratos sensibles del CYP3A4: la administración concomitante con BRAFTOVI puede aumentar la toxicidad o disminuir la eficacia de estos agentes. Evite la administración concomitante de BRAFTOVI con anticonceptivos hormonales. (7.2)

### USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Lactancia: recomiende no amamantar. (8.2)
- Hombres con potencial reproductivo: BRAFTOVI puede afectar la fertilidad. (8.3)

Consulte la página 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y la Guía del medicamento.

Revisado: 04/2020

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO\*

### 1 INDICACIONES Y USO

- Melanoma irreseccable o metastásico con una mutación BRAF V600E o V600K
- Cáncer colorrectal (CCR) metastásico con una mutación BRAF V600E
- Limitaciones de uso

### 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- Selección de pacientes
- Dosis recomendada para el melanoma irreseccable o metastásico con una mutación BRAF V600E o V600K
- Dosis recomendada para el cáncer colorrectal (CCR) metastásico con una mutación BRAF V600E
- Administración
- Modificaciones de la dosis para reacciones adversas
- Modificaciones de la dosis para la administración concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A4

### 3 POSOLOGÍAS Y CONCENTRACIONES

### 4 CONTRAINDICACIONES

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Neoplasias malignas primarias nuevas
- Promoción tumoral en tumores sin mutación BRAF
- Hemorragia
- Uveítis
- Prolongación del intervalo QT
- Toxicidad embriofetal
- Riesgos asociados con BRAFTOVI como agente único
- Riesgos asociados al tratamiento de combinación

### 6 REACCIONES ADVERSAS

- Experiencia en ensayos clínicos

### 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Efecto de otros fármacos en BRAFTOVI
- Efecto de BRAFTOVI en otros fármacos
- Fármacos que prolongan el intervalo QT

### 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo
- Lactancia
- Mujeres y hombres con potencial reproductivo
- Uso pediátrico
- Uso geriátrico
- Insuficiencia hepática
- Insuficiencia renal

### 10 SOBREDOSIS

### 11 DESCRIPCIÓN

### 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- Mecanismo de acción
- Farmacodinámica
- Farmacocinética

### 13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- Carcinogénesis, mutagénesis, afectación de la fertilidad
- Toxicología y/o farmacología animal

### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- Melanoma irreseccable o metastásico con una mutación BRAF V600E o V600K
- Cáncer colorrectal (CCR) metastásico con una mutación BRAF V600E

### 16 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

### 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

\*Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no aparecen en la lista.

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

### 1 INDICACIONES Y USO

#### 1.1 Melanoma irreseccable o metastásico con una mutación BRAF V600E o V600K

BRAFTOVI® está indicado, en combinación con binimetinib, para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico con una mutación BRAF V600E o V600K según lo detectado por una prueba aprobada por la FDA [consulte *Dosis y administración (2.1)*].

#### 1.2 Cáncer colorrectal (CCR) metastásico con una mutación 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, según lo detectado por una prueba aprobada por la FDA, después de una terapia previa [consulte *Dosis y administración (2.1)*].

#### 1.3 Limitaciones de uso

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

### 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

#### 2.1 Selección de pacientes

##### Melanoma irreseccable o metastásico con una mutación BRAF V600E o V600K

Confirme la presencia de una mutación BRAF V600E o V600K en las muestras de tumor antes del inicio de 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 el melanoma se encuentra disponible en: <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.

##### Cáncer colorrectal (CCR) metastásico con una mutación BRAF V600E

Confirme la presencia de una mutación BRAF V600E en las muestras de tumor antes del inicio de 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 el CCR se encuentra disponible en: <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.

#### 2.2 Dosis recomendada para el melanoma irreseccable o metastásico con una mutación BRAF V600E o V600K

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

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

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

#### 2.4 Administración

BRAFTOVI puede administrarse con o sin alimentos [consulte *Farmacología clínica (12.3)*]. No tome una dosis omitida de BRAFTOVI en el plazo de las 12 horas de la siguiente dosis de BRAFTOVI.

No tome una dosis adicional si tiene vómitos después de la administración de BRAFTOVI, sino que debe continuar con la siguiente dosis programada.

#### 2.5 Modificaciones de la dosis para reacciones adversas

##### Melanoma irreseccable o metastásico con una mutación BRAF V600E o V600K

Si se suspende binimetinib, reduzca BRAFTOVI a una dosis máxima de 300 mg (cuatro cápsulas de 75 mg) una vez al día hasta que reanude binimetinib [consulte *Advertencias y precauciones (5.7)*].

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

**Tabla 1: Reducciones de la dosis recomendadas para BRAFTOVI para reacciones adversas: melanoma**

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	Interrumpa la administración de manera permanente ante la incapacidad de tolerar 225 mg (tres cápsulas de 75 mg) de BRAFTOVI una vez al día

##### Cáncer colorrectal (CCR) metastásico con una mutación BRAF V600E

Si se interrumpe el cetuximab, interrumpa BRAFTOVI.

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

**Tabla 2: Reducciones de la dosis recomendadas para BRAFTOVI para 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	Interrumpa la administración de manera permanente ante la incapacidad de tolerar 150 mg (dos cápsulas de 75 mg) de BRAFTOVI una vez al día

Melanoma irreseccable o metastásico con mutación BRAF V600E o V600K y cáncer colorrectal (CCR) metastásico con mutación BRAF V600E

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

**Tabla 3: Modificaciones de la dosis recomendadas para BRAFTOVI para reacciones adversas**

Gravedad de la reacción adversa <sup>a</sup>	Modificación de la dosis para BRAFTOVI
<i>Neoplasias malignas primarias nuevas [consulte <i>Advertencias y precauciones (5.1)</i>]</i>	
Neoplasias malignas no cutáneas positivas para la mutación RAS	Interrumpa BRAFTOVI de manera permanente.
<i>Uveítis [consulte <i>Advertencias y precauciones (5.4)</i>]</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grado 1-3</li> </ul>	Si el evento de grado 1 o 2 no responde a una terapia ocular específica, o en el caso de uveítis de grado 3, suspenda BRAFTOVI durante un máximo de 6 semanas. <ul style="list-style-type: none"> <li>Si mejoró, reanude la administración a la misma dosis o a una dosis reducida.</li> <li>Si no mejoró, interrumpa BRAFTOVI de manera permanente.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grado 4</li> </ul>	Interrumpa BRAFTOVI de manera permanente.
<i>Prolongación del intervalo QTc [consulte <i>Advertencias y precauciones (5.5)</i>]</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Intervalo QTcF mayor a 500 ms y aumento inferior o igual a 60 ms con respecto al inicio</li> </ul>	Suspenda BRAFTOVI hasta que el intervalo QTcF sea inferior o igual a 500 ms. Reanude la administración a una dosis reducida. <ul style="list-style-type: none"> <li>Ante más de una recurrencia, interrumpa BRAFTOVI de manera permanente.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Intervalo QTcF mayor a 500 ms y aumento mayor a 60 ms con respecto al inicio</li> </ul>	Interrumpa BRAFTOVI de manera permanente.
<i>Hepatotoxicidad</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento de AST o ALT de grado 2</li> </ul>	Mantenga la dosis de BRAFTOVI. <ul style="list-style-type: none"> <li>Si no hay mejoría en un plazo de 4 semanas, suspenda BRAFTOVI hasta una mejoría a grado 0-1 o hasta los niveles previos al tratamiento/iniciales, y luego reanude la administración a la misma dosis.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumento de AST o ALT de grado 3 o 4</li> </ul>	Consulte <i>Otras reacciones adversas</i> .
<i>Eventos dermatológicos (que no sean reacción cutánea en manos y pies [RCMP])</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grado 2</li> </ul>	Si no hubo mejoría en un plazo de 2 semanas, suspenda BRAFTOVI hasta alcanzar un grado 0-1. Reanude la administración a la misma dosis.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grado 3</li> </ul>	Suspenda BRAFTOVI hasta alcanzar un grado 0-1. Reanude la administración a la misma dosis si se trata de la primera incidencia o reduzca la dosis en caso de recurrencia.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grado 4</li> </ul>	Interrumpa BRAFTOVI de manera permanente.
<i>Otras reacciones adversas (incluso: Hemorragia [consulte <i>Advertencias y precauciones (5.3)</i>] y RCMP)<sup>b</sup></i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Recurrente de grado 2, o</li> <li>Primera incidencia de cualquier evento de grado 3</li> </ul>	Suspenda BRAFTOVI durante un máximo de 4 semanas. <ul style="list-style-type: none"> <li>Si mejora a grado 0-1 o al nivel previo al tratamiento/inicial, reanude la administración a una dosis reducida.</li> <li>Si no hay mejoría, interrumpa BRAFTOVI de manera permanente.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Primera incidencia de cualquier evento de grado 4</li> </ul>	Interrumpa BRAFTOVI de manera permanente o suspenda BRAFTOVI durante un máximo de 4 semanas. <ul style="list-style-type: none"> <li>Si mejora a grado 0-1 o al nivel previo al tratamiento/inicial, entonces reanude la administración a una dosis reducida.</li> <li>Si no hay mejoría, interrumpa BRAFTOVI de manera permanente.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Recurrente de grado 3</li> </ul>	Considere la discontinuación permanente de BRAFTOVI.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Recurrente de grado 4</li> </ul>	Interrumpa BRAFTOVI de manera permanente.

<sup>a</sup> Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE), versión 4.03.

<sup>b</sup> No se recomienda la modificación de la dosis de BRAFTOVI cuando se administra con binimetinib o con cetuximab para neoplasias malignas cutáneas primarias nuevas, eventos oculares diferentes de uveítis, iritis e iridociclitis, enfermedad pulmonar intersticial/neumonía, disfunción cardíaca, elevación de creatina fosfoquinasa (creatine phosphokinase, CPK), rabdomiólisis y tromboembolia venosa.

Consulte la información de prescripción de binimetinib o de cetuximab para conocer las modificaciones de la dosis para las reacciones adversas asociadas a cada producto, según corresponda.

#### 2.6 Modificaciones de la dosis para la administración concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A4

Evite la coadministración de BRAFTOVI con inhibidores potentes o moderados del CYP3A4. Si la coadministración es inevitable, reduzca la dosis de BRAFTOVI, de acuerdo con las recomendaciones de la Tabla 4. Después de que se haya interrumpido la administración del inhibidor durante 3 a 5 semividas de eliminación, reanude la dosis de BRAFTOVI que recibía antes de iniciar el inhibidor del CYP3A4 [consulte *Interacciones farmacológicas (7.1)*, *Farmacología clínica (12.3)*].

**Tabla 4: Reducciones de la dosis recomendadas para BRAFOTOVI para la coadministración con inhibidores potentes o moderados del CYP3A4**

Dosis diaria actual <sup>a</sup>	Dosis para la coadministración con inhibidores moderados del CYP3A4	Dosis para la coadministración con inhibidores potentes del 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 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> La dosis diaria actual se refiere a la dosis recomendada de BRAFOTOVI basada en la indicación o a las reducciones para reacciones adversas basadas en las recomendaciones de administración de dosis de la Tabla 1 (Melanoma) y la Tabla 2 (CCR).

<sup>b</sup> Se espera que la exposición al encorafenib con la dosis de 75 mg una vez al día de BRAFOTOVI cuando se coadministra junto con un inhibidor potente del CYP3A4 sea superior que con la dosis de 150 mg una vez al día en ausencia de un inhibidor del CYP3A4 y similar a la exposición con la dosis de 225 mg una vez al día en ausencia de un inhibidor del CYP3A4. Controle atentamente a los pacientes para detectar reacciones adversas y use el criterio clínico al usar BRAFOTOVI con inhibidores potentes del CYP3A4 en el nivel de dosis de 150 mg.

### 3 POSOLOGÍAS Y CONCENTRACIONES

Cápsulas: 75 mg, gelatina dura, letra “A” estilizada en la tapa beige e inscripción “LGX 75 mg” en el cuerpo blanco.

### 4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 5.1 Neoplasias malignas primarias nuevas

Se han observado neoplasias malignas primarias nuevas, cutáneas y no cutáneas, en pacientes tratados con inhibidores de BRAF y estas se pueden producir con BRAFOTOVI.

##### Neoplasias malignas cutáneas

En COLUMBUS, se produjo carcinoma de células escamosas cutáneo (cutaneous squamous cell carcinoma, cuSCC), que incluye queratoacantoma (keratoacanthoma, KA), en el 2.6 % y carcinoma basocelular en el 1.6 % de los pacientes que recibieron BRAFOTOVI en combinación con binimetinib. La mediana de tiempo hasta la primera incidencia de cuSCC/KA fue de 5.8 meses (rango de 1 a 9 meses) [consulte *Reacciones adversas (6.1)*].

En el caso de los pacientes que recibieron BRAFOTOVI como agente único, se informaron cuSCC/KA en el 8 %, carcinoma basocelular en el 1 % y un melanoma primario nuevo en el 5 % de los pacientes.

En el ensayo BEACON CRC sobre CCR, se produjo cuSCC/KA 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 BRAFOTOVI en combinación con cetuximab.

Realice evaluaciones dermatológicas antes de iniciar el tratamiento, cada 2 meses durante el tratamiento y durante un máximo de 6 meses después de la discontinuación del tratamiento. Controle las lesiones cutáneas sospechosas con excisión y evaluación dermatopatológica. No se recomienda la modificación de la dosis para las neoplasias malignas cutáneas primarias nuevas.

##### Neoplasias malignas no cutáneas

Sobre la base de su mecanismo de acción, BRAFOTOVI puede generar neoplasias malignas asociadas a la activación de RAS a través de mutación u otros mecanismos [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)*]. Controle a los pacientes que reciben BRAFOTOVI para detectar signos y síntomas de neoplasias malignas no cutáneas. Interrumpa la administración de BRAFOTOVI para neoplasias malignas no cutáneas positivas para la mutación RAS [consulte *Dosis y administración (2.5)*].

#### 5.2 Promoción tumoral en tumores sin mutación BRAF

Una serie de experimentos in vitro han demostrado la activación paradójica de la señalización de las cinasas MAP y el aumento de la proliferación celular en células sin mutación BRAF que están expuestas a inhibidores de BRAF. Confirme la evidencia de mutación BRAF V600E o V600K antes de iniciar BRAFOTOVI [consulte *Indicaciones y uso (1)*, *Dosis y administración (2.1)*].

#### 5.3 Hemorragia

En COLUMBUS, se produjo hemorragia en el 19 % de los pacientes que recibieron BRAFOTOVI en combinación con binimetinib; se produjo hemorragia de grado 3 o mayor en el 3.2 % de los pacientes. Los eventos hemorrágicos más frecuentes fueron gastrointestinales, e incluyeron hemorragia rectal (4.2 %), hematoquecia (3.1 %) y hemorragia hemorroidal (1 %). Se produjo hemorragia intracraneal mortal en el entorno 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 BRAFOTOVI en combinación con cetuximab; se produjo hemorragia de grado 3 o mayor en el 1.9 % de los pacientes, incluida hemorragia gastrointestinal mortal en el 0.5 % de los pacientes. Los eventos hemorrágicos más frecuentes fueron epistaxis (6.9 %), hematoquecia (2.3 %) y hemorragia rectal (2.3 %).

Suspenda, reduzca la dosis o interrumpa de manera permanente sobre la base de la gravedad de la reacción adversa [consulte *Dosis y administración (2.5)*, *Reacciones adversas (6.1)*].

#### 5.4 Uveítis

Se ha informado uveítis, lo que incluye iritis e iridociclitis, en pacientes tratados con BRAFOTOVI en combinación con binimetinib. En COLUMBUS, la incidencia de uveítis entre los pacientes tratados con BRAFOTOVI en combinación con binimetinib fue del 4 %.

Evalúe la presencia de síntomas visuales en cada visita. Realice una evaluación oftalmológica a intervalos regulares, para detectar trastornos visuales nuevos o con empeoramiento, y para realizar un seguimiento a los hallazgos oftalmológicos nuevos o persistentes. Suspenda, reduzca la dosis o interrumpa de manera permanente sobre la base de la gravedad de la reacción adversa [consulte *Dosis y administración (2.5)*, *Reacciones adversas (6.1)*].

### 5.5 Prolongación del intervalo QT

BRAFOTOVI está asociado a la prolongación del intervalo QTc dependiente de la dosis en algunos pacientes [consulte *Farmacología clínica (12.2)*]. En COLUMBUS, se midió un aumento en el intervalo QTcF a >500 ms en el 0.5 % (1/192) de los pacientes que recibieron BRAFOTOVI en combinación con binimetinib.

Controle a los pacientes que ya tienen o corren un riesgo significativo de desarrollar prolongación del intervalo QTc, lo que incluye a los pacientes con síndromes de intervalo QT prolongado conocidos, bradiarritmias clínicamente significativas, insuficiencia cardíaca grave o no controlada, y aquellos que reciben otros productos medicinales asociados a la prolongación del intervalo QT. Corrija la hipopotasemia e hipomagnesemia antes de la administración de BRAFOTOVI y durante esta. Suspenda, reduzca la dosis o interrumpa de manera permanente en el caso de un intervalo QTc >500 ms [consulte *Dosis y administración (2.5)*, *Reacciones adversas (6.1)*].

### 5.6 Toxicidad embriofetal

Sobre la base de su mecanismo de acción, BRAFOTOVI puede producir daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Encorafenib produjo cambios en el desarrollo embriofetal en ratas y conejas, y fue abortivo en conejas a dosis mayores o iguales a aquellas que derivan en exposiciones aproximadamente 26 (en la rata) y 178 (en la coneja) veces la exposición humana a la dosis recomendada de 450 mg, sin hallazgos claros a dosis más bajas.

Informe a las mujeres sobre el posible riesgo para un feto. Recomiende a las mujeres con potencial reproductivo que usen un método anticonceptivo no hormonal eficaz, dado que BRAFOTOVI puede hacer que los anticonceptivos hormonales sean ineficaces, durante el tratamiento y por 2 semanas después de la dosis final de BRAFOTOVI [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)*].

### 5.7 Riesgos asociados con BRAFOTOVI como agente único

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

Si binimetinib se suspende de manera temporal o se interrumpe de manera permanente, reduzca la dosis de BRAFOTOVI según las recomendaciones [consulte *Dosis y administración (2.5)*].

### 5.8 Riesgos asociados al tratamiento de combinación

BRAFOTOVI está indicado para el uso como parte de un régimen en combinación con binimetinib o cetuximab. Consulte la información de prescripción 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 etiqueta:

- Neoplasias malignas primarias nuevas [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Hemorragia [consulte *Advertencias y precauciones (5.3)*]
- Uveítis [consulte *Advertencias y precauciones (5.4)*]
- Prolongación del intervalo QT [consulte *Advertencias y precauciones (5.5)*]

#### 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variadas, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con los índices de los ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen los índices observados en la práctica.

##### Melanoma irreseccable o metastásico con una mutación BRAF V600E o V600K

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

En el ensayo COLUMBUS [consulte *Estudios clínicos (14.1)*], se excluyó a los pacientes con antecedentes de síndrome de Gilbert, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo anormal, prolongación del intervalo QTc (>480 ms), hipertensión no controlada, y antecedentes o evidencia actual de oclusión de la vena retiniana. La mediana de la duración de la exposición fue 11.8 meses para los pacientes tratados con BRAFOTOVI en combinación con binimetinib y 6.2 meses para los pacientes tratados con vemurafenib.

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

Las reacciones adversas que derivaron en interrupciones de la dosis de BRAFOTOVI se produjeron en el 30 % de los pacientes que recibieron BRAFOTOVI en combinación con binimetinib; las más frecuentes fueron náuseas (7 %), vómitos (7 %) y pirexia (4 %). Las reacciones adversas que derivaron en reducciones de la dosis de BRAFOTOVI se produjeron en el 14 % de los pacientes que recibieron BRAFOTOVI en combinación con binimetinib; las más frecuentes fueron artralgia (2 %), fatiga (2 %) y náuseas (2 %). Un cinco por ciento (5 %) de los pacientes que recibieron BRAFOTOVI en combinación con binimetinib presentaron una reacción adversa que derivó en la discontinuación permanente de BRAFOTOVI; las más frecuentes fueron hemorragia en el 2 % y dolor de cabeza en el 1 % de los pacientes.

En la Tabla 5 y la Tabla 6, se presentan las reacciones adversas al fármaco y las anomalías de laboratorio, respectivamente, identificadas en COLUMBUS. El ensayo COLUMBUS no se diseñó para demostrar una diferencia estadísticamente significativa en los índices de reacciones adversas para BRAFOTOVI en combinación con binimetinib, en comparación con vemurafenib, para ninguna reacción adversa específica incluida 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<sup>a</sup>**

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

<sup>a</sup> Grados conforme a los CTCAE del Instituto Nacional del Cáncer v4.03.

<sup>b</sup> Las reacciones adversas de grado 4 se limitaron a fatiga (n = 1), prurito (n = 1) y erupción (n = 1) en el grupo de BRAFTOVI con binimetinib.

<sup>c</sup> Representa un compuesto de términos preferidos relacionados múltiples.

BRAFTOVI cuando se usa como agente único aumenta el riesgo de que se produzcan ciertas reacciones adversas en comparación con BRAFTOVI en combinación con binimetinib. En los pacientes que recibieron 300 mg de BRAFTOVI por vía oral una vez al día como agente único, se observaron las siguientes reacciones adversas a un índice más alto (≥ 5 %) en comparación con los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con binimetinib: síndrome de eritrodismesia palmoplantar (51 % frente a 7 %), hiperqueratosis (57 % frente a 23 %), piel seca (38 % frente a 16 %), eritema (16 % frente a 7 %), erupción (41 % frente a 22 %), alopecia (56 % frente a 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 a 6 %) y dermatitis acneiforme (8 % frente a 3 %).

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

Trastornos del sistema nervioso: *parálisis facial*

Trastornos gastrointestinales: *pancreatitis*

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

Trastornos del sistema inmunitario: *hipersensibilidad al fármaco*

**Tabla 6: Anormalidades de laboratorio que se produjeron en ≥ 10 % (todos los grados) de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con binimetinib en COLUMBUS<sup>a</sup>**

Anormalidad de laboratorio	BRAFTOVI con binimetinib <sup>a</sup> N = 192		Vemurafenib <sup>a</sup> N = 186	
	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 (%)
<b>Hematología</b>				
Anemia	36	3.6	34	2.2
Leucopenia	13	0	10	0.5
Linfopenia	13	2.1	30	7
Neutropenia	13	3.1	4.8	0.5
<b>Bioquímica</b>				
Aumento del nivel de creatinina	93	3.6	92	1.1
Aumento del nivel de gammaglutamil transferasa	45	11	34	4.8
Aumento del nivel de ALT	29	6	27	2.2
Aumento del nivel de AST	27	2.6	24	1.6
Hiperglucemia	28	5	20	2.7
Aumento del nivel de fosfatasa alcalina	21	0.5	35	2.2
Hiponatremia	18	3.6	15	0.5
Hipermagnesemia	10	1.0	26	0.5

<sup>a</sup> Grados conforme a los CTCAE del Instituto Nacional del Cáncer v4.03.

**Cáncer colorrectal (CCR) metastásico con una mutación BRAF V600E**

La seguridad de BRAFTOVI 300 mg una vez al día en combinación con cetuximab (400 mg/m<sup>2</sup> dosis inicial, seguida de 250 mg/m<sup>2</sup> semanalmente) se evaluó en 216 pacientes con CCR metastásico con una mutación BRAF V600E en un ensayo aleatorizado, abierto y controlado con tratamiento activo (BEACON CRC). En el ensayo BEACON CRC [consulte *Estudios clínicos (14.2)*], se excluyó a los pacientes con antecedentes de síndrome de Gilbert, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo anormal, prolongación del intervalo QTc (>480 ms), hipertensión no controlada, y antecedentes o evidencia actual de oclusión de la vena retiniana. La mediana de la duración de la exposición fue 4.4 meses para los pacientes tratados con BRAFTOVI en combinación con cetuximab y 1.6 meses para los pacientes tratados con irinotecán o con infusión de 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.

Las reacciones adversas que derivaron en interrupciones de la dosis de BRAFTOVI se produjeron en el 33 % de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con cetuximab; las más frecuentes fueron vómitos (4 %), fatiga (4 %), náuseas (4 %), pirexia (3 %) y diarrea (3 %). Las reacciones adversas que derivaron en reducciones de la dosis de BRAFTOVI se produjeron en el 9 % de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con cetuximab; las más frecuentes fueron fatiga (2 %), artralgia (2 %) y neuropatía periférica (2 %). Un diez por ciento (10 %) de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con cetuximab presentaron una reacción adversa que derivó en la discontinuación permanente de BRAFTOVI. Ninguna de las reacciones adversas que provocaron la discontinuación permanente de BRAFTOVI se produjo en más de un paciente (>0.5 %).

En la Tabla 7 y la Tabla 8, se presentan las reacciones adversas al fármaco y las 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<sup>a</sup>**

Reacción adversa	BRAFTOVI con cetuximab N = 216		Irinotecán con cetuximab o FOLFIRI con cetuximab N = 193	
	Todos los grados (%)	≥ grado 3 <sup>b</sup> (%)	Todos los grados (%)	≥ grado 3 (%)
<b>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</b>				
Fatiga <sup>c</sup>	51	7	50	8
Pirexia <sup>c</sup>	17	1	15	1
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Náuseas	34	1	41	1
Diarrea <sup>c</sup>	33	2	48	10
Dolor abdominal <sup>c</sup>	30	4	32	5
Vómitos	21	1	29	3
Estreñimiento	15	0	18	1

**Tabla 7: Reacciones adversas que se produjeron en ≥ 10 % de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con cetuximab en BEACON CRC<sup>a</sup> (cont.)**

Reacción adversa	BRAFTOVI con cetuximab N = 216		Irinotecán con cetuximab o FOLFIRI con cetuximab N = 193	
	Todos los grados (%)	≥ grado 3 <sup>b</sup> (%)	Todos los grados (%)	≥ grado 3 (%)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>				
Disminución del apetito	27	1	27	3
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>				
Artralgia <sup>c</sup>	27	1	3	0
Miopatía <sup>c</sup>	15	1	4	0
Dolor en las extremidades	10	0	1	0
<b>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</b>				
Dermatitis acneiforme <sup>c</sup>	32	1	43	3
Erupción <sup>c</sup>	26	0	26	2
Prurito <sup>c</sup>	14	0	6	0
Nevo melanocítico	14	0	0	0
Piel seca <sup>c</sup>	13	0	12	1
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Dolor de cabeza <sup>c</sup>	20	0	3	0
Neuropatía periférica <sup>c</sup>	12	1	6	0
<b>Trastornos vasculares</b>				
Hemorragia <sup>c</sup>	19	2	9	0
<b>Trastornos psiquiátricos</b>				
Insomnio <sup>c</sup>	13	0	6	0

<sup>a</sup> Grados conforme a los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) v4.03 del Instituto Nacional del Cáncer.

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

<sup>c</sup> Representa un compuesto de términos preferidos relacionados múltiples.

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

Trastornos gastrointestinales: *pancreatitis*

**Tabla 8: Anormalidades de laboratorio que se produjeron en ≥ 10 % (todos los grados) de los pacientes que recibieron BRAFTOVI en combinación con cetuximab en BEACON CRC<sup>a</sup>**

Anormalidad de laboratorio <sup>b</sup>	BRAFTOVI con cetuximab		Irinotecán con cetuximab o FOLFIRI con cetuximab	
	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 (%)	Todos los grados (%)	Grados 3 y 4 (%)
<b>Hematología</b>				
Anemia	34	4	48	5
Linfopenia	24	7	35	5
Aumento del tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT)	13	1	7	1
<b>Bioquímica</b>				
Hipomagnesemia	19	0	22	1
Aumento del nivel de fosfatasa alcalina	18	4	30	7
Aumento del nivel de ALT	17	0	29	3
Aumento del nivel de AST	15	1	22	2
Hipopotasemia	12	3	32	5
Hiponatremia	11	2	13	2

<sup>a</sup> Grados conforme a los CTCAE del Instituto Nacional del Cáncer v4.03.

<sup>b</sup> En función del número de pacientes con valores iniciales y al menos una prueba de laboratorio durante el tratamiento disponibles.

## 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

### 7.1 Efecto de otros fármacos en BRAFTOVI

#### Inhibidores potentes o moderados del CYP3A4

La coadministración de BRAFTOVI con un inhibidor potente o moderado del CYP3A4 aumenta las concentraciones plasmáticas de encorafenib [consulte *Farmacología clínica (12.3)*] y puede incrementar las reacciones adversas de encorafenib. Evite la administración concomitante de BRAFTOVI con inhibidores potentes o moderados del CYP3A4, lo que incluye zumo de pomelo. Si no se puede evitar la coadministración, reduzca la dosis de BRAFTOVI [consulte *Dosis y administración (2.6)*].

#### Inductores potentes o moderados del CYP3A4

La coadministración de BRAFTOVI con un inductor potente o moderado del CYP3A4 puede disminuir las concentraciones plasmáticas de encorafenib [consulte *Farmacología clínica (12.3)*] y puede reducir la eficacia de encorafenib. Evite la coadministración de BRAFTOVI con inductores potentes o moderados del CYP3A4.

### 7.2 Efecto de BRAFTOVI en otros fármacos

#### Sustratos sensibles del CYP3A4

La administración concomitante de BRAFTOVI con sustratos sensibles del CYP3A4 puede incrementar las reacciones adversas o disminuir la eficacia de estos agentes.

La administración concomitante de BRAFTOVI con anticonceptivos hormonales (sustratos del CYP3A4) puede derivar en concentraciones reducidas y pérdida de la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Evite la administración concomitante de BRAFTOVI con anticonceptivos hormonales [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

### 7.3 Fármacos que prolongan el intervalo QT

BRAFTOVI está asociado a la prolongación del intervalo QTc dependiente de la dosis [consulte *Advertencias y precauciones (5.5)*, *Farmacología clínica (12.2)*]. Evite la administración concomitante de BRAFTOVI con fármacos que se sabe prolongan el intervalo QT/QTc.

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 Embarazo

#### Resumen de riesgos

Sobre la base de su mecanismo de acción, BRAFTOVI puede producir daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [consulte *Farmacología clínica (12.1)*]. No existen datos clínicos disponibles sobre el uso de BRAFTOVI durante el embarazo. En estudios de reproducción en animales, encorafenib produjo cambios en el desarrollo embrionario en ratas y conejas, y fue abortivo en conejas a dosis mayores o iguales a aquellas que derivan en exposiciones aproximadamente 26 (en la rata) y 178 (en la coneja) veces la exposición humana a la dosis de 450 mg, sin hallazgos claros a dosis más bajas [consulte *Datos*]. Informe a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para un feto.

En la población general de los EE. UU., el riesgo hereditario estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

#### Datos

##### Datos de animales

En estudios de toxicidad reproductiva, la administración de encorafenib a ratas durante el período de organogénesis derivó en toxicidad materna, disminución de los pesos fetales y aumento de la incidencia de variaciones esqueléticas totales a una dosis de 20 mg/kg/día (aproximadamente 26 veces la exposición humana sobre la base del área bajo la curva de concentración en función del tiempo [área under the concentration-time curve, AUC] a la dosis clínica recomendada de 450 mg una vez al día). En conejas preñadas, la administración de encorafenib durante el período de organogénesis derivó en toxicidad materna, disminución de los pesos corporales fetales, aumento de la incidencia de variaciones esqueléticas totales y aumento en la pérdida posterior a la implantación, lo que incluye la pérdida total del embarazo a una dosis de 75 mg/kg/día (aproximadamente 178 veces la exposición humana sobre la base del AUC a la dosis clínica recomendada de 450 mg una vez al día). Si bien no se han realizado estudios formales sobre transferencia placentaria, la exposición a encorafenib en el plasma fetal tanto de ratas como de conejos fue de hasta un 1.7 % y un 0.8 %, respectivamente, de la exposición materna.

### 8.2 Lactancia

#### Resumen de riesgos

No existen datos sobre la presencia de encorafenib o sus metabolitos en la leche humana, ni sobre los efectos de encorafenib en un lactante o en la producción de la leche. A causa del potencial de reacciones adversas serias debido a BRAFTOVI en los lactantes, recomiende a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con BRAFTOVI y por 2 semanas después de la dosis final.

### 8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo

#### Prueba para la detección del embarazo

Verifique el estado de embarazo de las mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar BRAFTOVI [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

#### Anticoncepción

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

#### Mujeres

Recomiende a las mujeres con potencial reproductivo que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con BRAFTOVI y por 2 semanas después de la dosis final. Aconseje a las pacientes que usen un método anticonceptivo no hormonal dado que BRAFTOVI tiene el potencial de hacer que los anticonceptivos hormonales sean ineficaces [consulte *Interacciones farmacológicas (7.2)*].

#### Infertilidad

##### Hombres

Sobre la base de hallazgos en ratas macho a dosis aproximadamente 13 veces la exposición humana a la dosis clínica de 450 mg, el uso de BRAFTOVI puede afectar la fertilidad en los hombres [consulte *Toxicología preclínica (13.1)*].

### 8.4 Uso pediátrico

La seguridad y la efectividad de BRAFTOVI no se han establecido en pacientes pediátricos.

### 8.5 Uso geriátrico

De los 690 pacientes con melanoma positivo para la mutación BRAF que recibieron BRAFTOVI a dosis de entre 300 mg y 600 mg una vez al día en combinación con binimetinib (45 mg dos veces al día) en múltiples ensayos clínicos, un 20 % tenía entre 65 y 74 años de edad y un 8 % tenía 75 años y más [consulte *Estudios clínicos (14.1)*].

De los 216 pacientes con CCR metastásico con una mutación BRAF V600E que recibieron BRAFTOVI 300 mg una vez al día en combinación con cetuximab, 62 (29 %) tenían entre 65 años y 75 años, mientras que 20 (9 %) tenían 75 años y más [consulte [Estudios clínicos \(14.2\)](#)].

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

### 8.6 Insuficiencia hepática

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

### 8.7 Insuficiencia renal

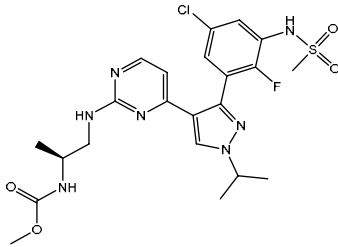
No se recomienda un ajuste de la dosis de BRAFTOVI en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (Clcr 30 a <90 ml/min) [consulte [Farmacología clínica \(12.3\)](#)]. No se ha establecido una dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal grave (Clcr <30 ml/min).

## 10 SOBREDOSIS

Dado que encorafenib presenta una unión a proteínas plasmáticas del 86 %, es probable que la hemodiálisis sea ineficaz en el tratamiento de la sobredosis con BRAFTOVI.

## 11 DESCRIPCIÓN

Encorafenib es un inhibidor de las cinasas. El nombre químico es metil *N*-{[2*S*]-1-[[4-{3-[5-cloro-2-fluoro-3-(metanesulfonamido)fenil]-1-(propano-2-il)-1*H*-pirazol-4-il] pirimidina-2-il]amino]propano-2-il]carbamato. La fórmula molecular es C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>ClFN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S y el peso molecular es 540 daltonios. 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 a un pH de 1, muy ligeramente soluble a un pH de 2 e insoluble a un pH de 3 y más.

BRAFTOVI (encorafenib), cápsulas para uso oral contiene 75 mg de encorafenib con los siguientes ingredientes inactivos: copovidona, poloxámero 188, celulosa microcristalina, ácido succínico, crospovidona, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio (origen vegetal). La cubierta de la cápsula contiene gelatina, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, óxido ferroso férrico, tinta para monogramas (glaseado farmacéutico, óxido ferroso férrico, propilenglicol).

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

Encorafenib es un inhibidor de las cinasas que se dirige a BRAF V600E, como también a CRAF y BRAF sin mutación en análisis de células libres in vitro con valores de  $IC_{50}$  de 0.35, 0.47 y 0.3 nM, respectivamente. Las mutaciones en el gen BRAF, como BRAF V600E, pueden derivar en cinasas BRAF activadas de manera constitutiva que pueden estimular la proliferación de las células tumorales. Encorafenib también se pudo unir a otras cinasas in vitro, incluso JNK1, JNK2, JNK3, LIMK1, LIMK2, MEK4 y STK36, y reducir la unión de ligandos a estas cinasas a concentraciones que se pueden alcanzar clínicamente ( $\leq 0.9 \mu M$ ).

Encorafenib inhibió la proliferación in vitro de estirpes celulares de tumores que expresaban mutaciones BRAF V600 E, D y K. En ratones implantados con células tumorales que expresan BRAF V600E, encorafenib indujo regresiones de tumor asociadas a la supresión de la vía RAF/MEK/ERK.

Encorafenib y binimetinib se dirigen a dos cinasas diferentes en la vía RAS/RAF/MEK/ERK. En comparación con cada fármaco solo, la administración concomitante de encorafenib y binimetinib derivó en mayor actividad antiproliferativa in vitro en estirpes celulares positivas para la mutación BRAF y en mayor actividad antitumoral con respecto a la inhibición del crecimiento del tumor en estudios de xenoinjerto en melanoma humano con mutación BRAF V600 realizados en ratones. Además, la combinación de encorafenib y binimetinib retrasó la emergencia de resistencia en xenoinjertos de melanoma humano con mutación BRAF V600E en ratones en comparación con cualquiera de los fármacos solos.

En el entorno del CCR con mutación BRAF, se ha identificado la inducción de la activación de la vía MAPK mediada por EGFR como mecanismo de resistencia a los inhibidores de BRAF. Se ha demostrado que las combinaciones de un inhibidor de BRAF y de fármacos que actúan selectivamente sobre EGFR superan este mecanismo de resistencia en modelos preclínicos. La coadministración de encorafenib y cetuximab tuvo un efecto antitumoral mayor que cualquiera de los dos fármacos solos, en un modelo murino de cáncer colorrectal con BRAF V600E mutado.

### 12.2 Farmacodinámica

#### Electrofisiología cardíaca

No se ha realizado un estudio dedicado para evaluar el potencial de prolongación del intervalo QT de BRAFTOVI. BRAFTOVI está asociado a la prolongación del intervalo QTc dependiente de la dosis. Sobre la base de un análisis de tendencia central de QTc en un estudio de pacientes adultos con melanoma que recibieron la dosis recomendada de BRAFTOVI en combinación con binimetinib, el cambio medio más prolongado (IC del 90 %) en QTcF con respecto al inicio ( $\Delta QTcF$ ) fue de 18 (14 a 22) ms [consulte [Advertencias y precauciones \(5.5\)](#)].

### 12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de encorafenib se estudió en sujetos sanos y pacientes con tumores sólidos, lo que incluyó melanoma cutáneo avanzado e irreseccable o metastásico que alberga una mutación BRAF V600E o V600K y CCR metastásico con una mutación BRAF V600. Después de una dosis única, la exposición sistémica de encorafenib fue proporcional a la dosis en el rango de dosis de 50 mg a 700 mg (0.1 a 1.6 veces la dosis máxima recomendada de 450 mg). Después de la administración de dosis una vez al día, la exposición sistémica de encorafenib fue menos que proporcional a la dosis en el rango de dosis de 50 mg a 800 mg (0.1 a 1.8 veces la

dosis máxima recomendada de 450 mg). El equilibrio estacionario se alcanzó en un plazo de 15 días, con una exposición un 50 % más baja en comparación con el día 1; la variabilidad intersujeto (CV%) del AUC osciló entre el 12 % y el 69 %.

### Absorción

La mediana de la  $T_{max}$  de encorafenib es de 2 horas. Al menos, un 86 % de la dosis se absorbe.

### Efecto de los alimentos

Luego de la administración de una dosis única de 100 mg de BRAFTOVI (0.2 veces la dosis máxima recomendada de 450 mg) con una comida con alto contenido de grasas y alto contenido de calorías (que consistió en aproximadamente 150 calorías de proteínas, 350 calorías de carbohidratos y 500 calorías de grasas) la concentración máxima media ( $C_{max}$ ) de encorafenib disminuyó en un 36 % y no hubo ningún efecto en el AUC.

### Distribución

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

### Eliminación

La media (CV%) de la semivida terminal ( $t_{1/2}$ ) de encorafenib es de 3.5 horas (17 %) y la depuración aparente es de 14 l/h (54 %) en el día 1, con un incremento a 32 l/h (59 %) en equilibrio estacionario con 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

Luego de una dosis oral única radiomarcada de 100 mg de encorafenib, un 47 % (5 % inalterada) de la dosis administrada se recuperó en las heces y un 47 % (2 % inalterada) se recuperó en la orina.

### Poblaciones específicas

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

### Estudios de interacción farmacológica

#### Estudios clínicos

**Inhibidores del CYP3A4:** la administración concomitante de posaconazol (inhibidor potente del CYP3A4) o diiltiazem (inhibidor moderado del CYP3A4) aumentó el AUC de encorafenib en 3 y 2 veces, respectivamente, e incrementó la  $C_{max}$  en un 68 % y un 45 %, respectivamente, luego de una dosis única de 50 mg de BRAFTOVI (0.1 veces la dosis máxima recomendada de 450 mg).

**Inductores de CYP3A4:** no se ha estudiado el efecto de un inductor del CYP3A4 en la exposición a encorafenib. Sin embargo, las exposiciones a encorafenib (inductor del CYP3A4 in vitro) fueron más bajas en equilibrio estacionario en comparación con la primera dosis en estudios clínicos, lo que sugiere la autoinducción de CYP3A4.

**Inhibidores de la bomba de protones:** no se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de encorafenib cuando se coadministró con rabeprazol.

**Binimetinib:** no se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de binimetinib (sustrato de UGT1A1) cuando se coadministró 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 coadministró con cetuximab.

#### Estudios in vitro

**Enzimas de CYP/UGT:** encorafenib es un inhibidor reversible de UGT1A1, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8/9, CYP2D6 y CYP3A, y un inhibidor dependiente del tiempo del CYP3A4 a concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes. Encorafenib es un inductor de CYP2B6, CYP2C9 y CYP3A4 a concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes.

**Sistemas transportadores:** encorafenib es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp) pero no de la proteína de resistencia del cáncer de mama (breast cancer resistance protein, BCRP), la proteína asociada a resistencia a múltiples fármacos 2 (multidrug resistance-associated protein 2, MRP2), el polipéptido transportador de aniones orgánicos (organic anion transporting polypeptide, OATP1B1, OATP1B3) ni el transportador de cationes orgánicos 1 (organic cation transporter 1, OCT1) a concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes.

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

## 13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, afectación de la fertilidad

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

No se realizaron estudios de fertilidad dedicados con encorafenib en animales. En un estudio de toxicología general en ratas, se observaron disminución de los pesos de los testículos y los epidídimos, degeneración tubular en los testículos y oligospermia en los epidídimos a dosis de aproximadamente 13 veces la exposición humana a la dosis clínica de 450 mg sobre la base del AUC. No se observaron efectos en los órganos reproductivos de ningún sexo en ninguno de los estudios de toxicidad no humanos realizados en primates.

### 13.2 Toxicología y/o farmacología animal

Se presentaron hallazgos de histopatología adversos 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 sobre la base del AUC) o mayor en estudios de 4 y 13 semanas.

### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

#### 14.1 Melanoma irreseccable o metastásico con una mutación BRAF V600E o V600K

BRAFTOVI en combinación con binimetinib se evaluó en un ensayo aleatorizado, controlado con tratamiento activo, abierto, multicéntrico (COLUMBUS; NCT01909453). Los pacientes elegibles debían presentar melanoma irreseccable o metastásico positivo para la mutación BRAF V600E o V600K, según lo detectado con el análisis THxID™BRAF de bioMérieux. Se permitió que los pacientes hayan recibido inmunoterapia en el entorno adyuvante y una línea previa de inmunoterapia para la enfermedad metastásica o irreseccable localmente avanzada. Se prohibió el uso previo de inhibidores de BRAF o inhibidores de MEK. La aleatorización se estratificó en función del estadio del Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (American Joint Committee on Cancer, AJCC) (IIIB, IIIC, IVM1a o IVM1b frente a IVM1c), el estado general según el Grupo Oncológico Cooperativo del Este (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) (0 frente a 1) y la administración de inmunoterapia previa para enfermedad irreseccable o metastásica (sí frente a no).

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

La medida de resultado de eficacia principal fue la supervivencia sin progresión (progression-free survival, PFS), según lo evaluado mediante una revisión central independiente a ciego, para comparar BRAFTOVI en combinación con binimetinib con vemurafenib. Las medidas adicionales de resultados de eficacia incluyeron supervivencia general (overall survival, OS), así como tasa de respuesta objetiva (objective response rate, ORR) y duración de la respuesta (duration of response, DoR), que fueron evaluadas mediante revisión central.

Se aleatorizó a un total de 577 pacientes: 192 al grupo de BRAFTOVI en combinación con binimetinib, 194 al grupo de BRAFTOVI y 191 al grupo de vemurafenib. De los 383 pacientes aleatorizados a los grupos de BRAFTOVI en combinación con binimetinib o de vemurafenib, la mediana de edad fue de 56 años (20 a 89 años), un 59 % eran hombres, un 91 % eran blancos y un 72 % presentaban un estado general según el ECOG inicial de 0. Un noventa y cinco por ciento (95 %) presentaban enfermedad metastásica, un 65 % presentaban estadio IVM1c y un 4 % habían recibido previamente anticuerpos dirigidos a CTLA-4, PD-1 o PD-L1. Un veintiocho por ciento (28 %) presentaban niveles iniciales elevados de lactato deshidrogenasa (LDH) en suero, un 45 % tenía ≥ 3 órganos con afectación tumoral en el inicio y un 3 % tenía metástasis cerebrales. Sobre la base del análisis centralizado, el 100 % de los tumores de los pacientes arrojaron un resultado positivo en el análisis para mutaciones BRAF: BRAF V600E (88 %), BRAF V600K (11 %) o ambas (<1 %).

BRAFTOVI en combinación con binimetinib demostró una mejoría estadísticamente significativa en la PFS en comparación con vemurafenib. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 9 y la Figura 1.

**Tabla 9: Resultados de eficacia para COLUMBUS**

	<b>BRAFTOVI con binimetinib N = 192</b>	<b>Vemurafenib N = 191</b>
<b>Supervivencia sin progresión</b>		
Cantidad de eventos (%)	98 (51)	106 (55)
Enfermedad progresiva	88 (46)	104 (54)
Muerte	10 (5)	2 (1)
Mediana de la PFS, meses (IC del 95 %)	14.9 (11, 18.5)	7.3 (5.6, 8.2)
HR (IC del 95 %) <sup>a</sup>	0.54 (0.41, 0.71)	
Valor de P <sup>b</sup>	<0.0001	
<b>Supervivencia general<sup>c</sup></b>		
Cantidad de eventos (%)	105 (55)	127 (67)
Mediana de la OS, meses (IC del 95 %)	33.6 (24.4, 39.2)	16.9 (14.0, 24.5)
HR (IC del 95 %) <sup>a</sup>	0.61 (0.47, 0.79)	
<b>Tasa de respuesta general</b>		
ORR (IC del 95 %)	63 % (56 %, 70 %)	40 % (33 %, 48 %)
CR	8 %	6 %
PR	55 %	35 %
<b>Duración de la respuesta</b>		
Mediana de DoR, meses (IC del 95 %)	16.6 (12.2, 20.4)	12.3 (6.9, 16.9)

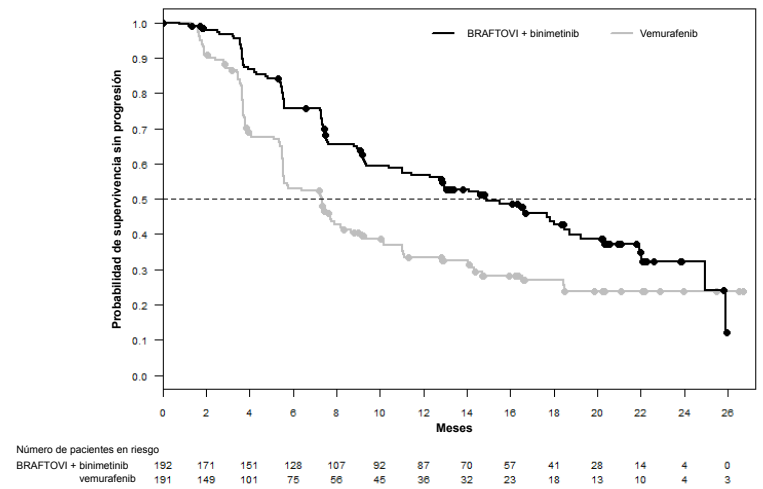
IC = intervalo de confianza; CR = respuesta completa (Complete response); DoR = duración de la respuesta (Duration of response); HR = cociente de riesgos (Hazard ratio); NE = no estimable; ORR = tasa de respuesta general (Overall response rate); OS = supervivencia general (Overall survival); PFS = supervivencia sin progresión; PR = respuesta parcial (Partial response).

<sup>a</sup> Estimado con un modelo de riesgos proporcionales de Cox ajustado mediante los siguientes factores de estratificación: estadio del Comité Conjunto Americano sobre el Cáncer (AJCC) (IIIB, IIIC, IVM1a o IVM1b frente a IVM1c) y el estado general según el Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) (0 frente a 1).

<sup>b</sup> Prueba del orden logarítmico ajustada conforme a los mismos factores de estratificación.

<sup>c</sup> Basada en una fecha de corte 17.6 meses después de la fecha de análisis de PFS.

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



#### 14.2 Cáncer colorrectal (CCR) metastásico con una mutación BRAF V600E

BRAFTOVI en combinación con cetuximab se evaluó en un ensayo aleatorizado, controlado con tratamiento activo, abierto, multicéntrico (BEACON CRC; NCT02928224). Los pacientes elegibles debían presentar cáncer colorrectal (CCR) metastásico positivo para la mutación BRAF V600E, según lo detectado mediante el kit theascreen RGQ PCR BRAF V600E de Qiagen, con evolución de la enfermedad después de 1 o 2 pautas previas. Otros criterios clave de elegibilidad fueron la ausencia de tratamiento previo con un inhibidor de RAF, MEK o EGFR, la elegibilidad para recibir cetuximab según el etiquetado local con respecto al estado de RAS del tumor y un estado general (PS) según la escala ECOG de 0-1. La aleatorización se estratificó en función del estado general del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) (0 frente a 1), el uso previo de irinotecán (sí frente a no) y el producto cetuximab usado (autorizado en EE. UU. frente a aprobado en la UE).

Se aleatorizó a los pacientes 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/m<sup>2</sup> por vía intravenosa durante la primera dosis, seguida de 250 mg/m<sup>2</sup> semanalmente.

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

El tratamiento continuó hasta la evolución de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. A continuación, solo se describen los resultados de la pauta aprobada (BRAFTOVI en combinación con cetuximab).

La medida de resultado de eficacia principal fue la supervivencia general (OS). Las medidas adicionales de resultados de eficacia incluyeron supervivencia sin progresión (PFS), la tasa de respuesta general (ORR) y la duración de la respuesta (DoR), que fueron evaluadas mediante revisión central independiente a ciego (BICR). Se evaluaron la OS y la PFS en todos los pacientes aleatorizados. La ORR y la DoR se evaluaron en el subgrupo de los primeros 220 pacientes incluidos en la parte aleatorizada del grupo de BRAFTOVI/cetuximab y de control del estudio.

Se aleatorizó a un total de 220 pacientes al grupo de BRAFTOVI/cetuximab y 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 % eran asiáticos. El cincuenta por ciento (50 %) presentaba un estado general según ECOG al inicio de 0; el 66 % recibió 1 terapia previa y el 34 % recibió 2; el 93 % recibió tratamiento previo con oxaliplatino y el 52 % recibió tratamiento previo con irinotecán.

BRAFTOVI en combinación con cetuximab demostró una mejoría estadísticamente significativa en la OS, ORR y la PFS en comparación con el comparador activo. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 10 y la Figura 2.

Tabla 10: Resultados de eficacia de BEACON CRC

	BRAFTOVI con cetuximab N = 220	Irinotecán con cetuximab o FOLFIRI con cetuximab N = 221
<b>Supervivencia general</b>		
Cantidad de eventos (%)	93 (42)	114 (52)
Mediana de la OS, meses (IC del 95 %)	8.4 (7.5, 11.0)	5.4 (4.8, 6.6)
HR (IC del 95 %) <sup>ab</sup>	0.60 (0.45, 0.79)	
Valor de p <sup>ac</sup>	0.0003	
<b>Tasa de respuesta general (según la BICR)</b>		
ORR (IC del 95 %) <sup>d</sup>	20 % (13 %, 29 %)	2 % (0 %, 7 %)
CR	5 %	0 %
PR	15 %	2 %
Valor de p <sup>ae</sup>	<0.0001	
Mediana de DoR, meses (IC del 95 %)	6.1 (4.1, 8.3)	NR (2.6, NR)
<b>Supervivencia sin progresión (según la BICR)</b>		
Cantidad de eventos (%)	133 (60)	128 (58)
Enfermedad progresiva	110 (50)	101 (46)
Muerte	23 (10)	27 (12)
Mediana de la PFS, meses (IC del 95 %)	4.2 (3.7, 5.4)	1.5 (1.4, 1.7)
HR (IC del 95 %) <sup>ab</sup>	0.40 (0.31, 0.52)	
Valor de p <sup>af</sup>	<0.0001	

IC = intervalo de confianza; CR = respuesta completa (Complete response); DoR = duración de la respuesta (Duration of response); HR = cociente de riesgos (Hazard ratio); NR = no alcanzado (Not reached); ORR = tasa de respuesta general (Overall response rate); OS = supervivencia general (Overall survival); PFS = supervivencia sin progresión; PR = respuesta parcial (Partial response).

<sup>a</sup> Estratificado según el estado general del ECOG, fuente de cetuximab (autorizado en EE. UU. frente a aprobado en la UE) y uso previo de irinotecán en la aleatorización.

<sup>b</sup> Modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

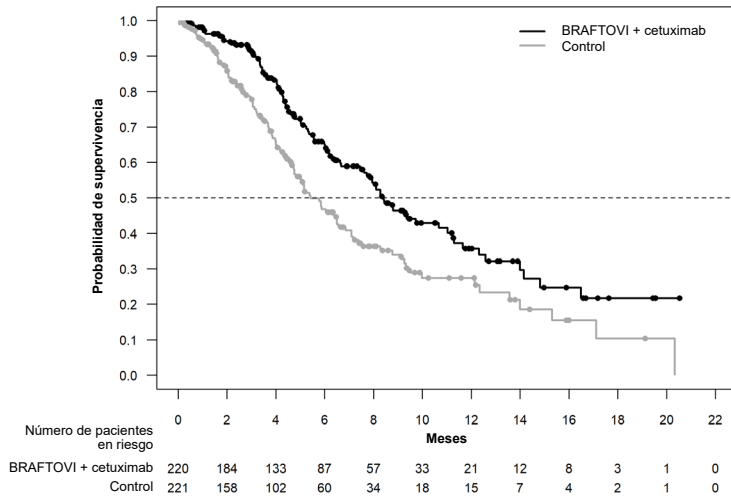
<sup>c</sup> Prueba del orden logarítmico estratificada, probado a un nivel alfa de 0.0084.

<sup>d</sup> Grupo de BRAFTOVI/cetuximab (n = 113) y grupo de control (n = 107).

<sup>e</sup> Prueba de Cochran-Mantel-Haenszel; probado a un nivel alfa de 0.05.

<sup>f</sup> Prueba del orden logarítmico estratificada, probado a un nivel alfa de 0.0234.

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



16 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

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

75 mg; letra "A" estilizada en la tapa beige e inscripción "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).

Almacénelo entre 20 °C y 25 °C (68 °F y 77 °F); se permiten oscilaciones de entre 15 °C y 30 °C (59 °F y 86 °F) [consulte Temperatura ambiente controlada por la Farmacopea de Estados Unidos (United States Pharmacopeia, USP)]. No lo use si el sello de seguridad que se encuentra debajo de la tapa está roto o no está presente. Entréguelo en el frasco original. No retire el paquete secante. Protéjalo de la humedad. Mantenga el recipiente cerrado herméticamente.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Recomiende al paciente que lea la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Guía del medicamento).

Informe a los pacientes lo siguiente:

Neoplasias malignas cutáneas primarias nuevas

Recomiende a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica de inmediato ante cualquier cambio en las lesiones cutáneas o el desarrollo de lesiones cutáneas nuevas [consulte *Advertencias y precauciones* (5.1)].

Hemorragia

Recomiende a los pacientes que notifiquen a su proveedor de atención médica de inmediato ante cualquier síntoma que sugiera hemorragia, como sangrado inusual [consulte *Advertencias y precauciones* (5.3)].

Uveítis

Recomiende a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si presentan algún cambio en la vista [consulte *Advertencias y precauciones* (5.4)].

Prolongación del intervalo QT

Indique a los pacientes que BRAFTOVI puede producir prolongación del intervalo QTc y que informen a su médico si presentan algún síntoma de prolongación del intervalo QTc, como síncope [consulte *Advertencias y precauciones* (5.5)].

Toxicidad embriofetal

- Informe a las mujeres con potencial reproductivo del posible riesgo para el feto. Recomiende a las mujeres que se comuniquen con su proveedor de atención médica si quedan embarazadas o si sospechan de un embarazo durante el tratamiento con BRAFTOVI [consulte *Advertencias y precauciones* (5.6), *Uso en poblaciones específicas* (8.1)].

- Recomiende a las mujeres con potencial reproductivo que usen métodos anticonceptivos no hormonales eficaces durante el tratamiento con BRAFTOVI y por 2 semanas después de la dosis final [Uso en poblaciones específicas (8.3)].

Lactancia

Recomiende a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con BRAFTOVI y por 2 semanas después de la dosis final [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.2)].

Infertilidad

Informe a los hombres con potencial reproductivo que BRAFTOVI puede afectar la fertilidad [consulte *Uso en poblaciones específicas* (8.3)].

Inductores o inhibidores potentes o moderados del CYP3A

La administración concomitante de BRAFTOVI con un inhibidor potente o moderado del CYP3A puede aumentar las concentraciones de encorafenib, en tanto que la administración concomitante de BRAFTOVI con un inductor potente o moderado del CYP3A puede reducir las concentraciones de encorafenib. Indique a los pacientes que deben evitar ciertos medicamentos mientras reciben BRAFTOVI y que deben informar a su proveedor de atención médica acerca de todos los medicamentos concomitantes, incluidos los medicamentos recetados, los fármacos de venta libre, las vitaminas y los productos a base de hierbas. Recomiende a los pacientes que eviten el pomelo o el zumo de pomelo mientras reciban BRAFTOVI [consulte *Interacciones farmacológicas* (7.1)].

Almacenamiento

BRAFTOVI es sensible a la humedad. Recomiende a los pacientes que almacenen BRAFTOVI en el frasco original con el paquete secante y que mantengan la tapa del frasco herméticamente cerrada. No retire los paquetes secantes del frasco.

Distribuido por:

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

© 2020 Array BioPharma Inc. Todos los derechos reservados.

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