

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Braftovi 50 mg cápsulas duras

Braftovi 75 mg cápsulas duras

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Braftovi 50 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 50 mg de encorafenib.

Braftovi 75 mg cápsulas duras

Cada cápsula dura contiene 75 mg de encorafenib.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Cápsula dura (cápsula).

Braftovi 50 mg cápsulas duras

Tapa de la cápsula naranja opaca y cuerpo de color carne opaco, con una “A” impresa en la tapa de la cápsula y “LGX 50mg” impreso en el cuerpo. La longitud de la cápsula es de 22 mm, aproximadamente.

Braftovi 75 mg cápsulas duras

Tapa de la cápsula de color carne opaca y cuerpo blanco opaco, con una “A” impresa en la tapa y “LGX 75mg” impreso en el cuerpo. La longitud de la cápsula es de 23 mm, aproximadamente.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Encorafenib está indicado:

- en combinación con binimetinib en adultos para el tratamiento del melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600 (ver las secciones 4.4 y 5.1).
- en combinación con cetuximab, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) con mutación BRAF V600E, que han recibido terapia sistémica previa (ver las secciones 4.4 y 5.1).

### **4.2 Posología y forma de administración**

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

Posología

Melanoma

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

### Cáncer colorrectal

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

### *Modificación de la dosis*

#### Melanoma

Para controlar las reacciones adversas puede ser necesario reducir la dosis, interrumpir temporalmente la administración o suspender el tratamiento de encorafenib (ver las tablas 1, 3 y 4).

Para obtener información sobre la posología y las modificaciones de dosis recomendadas de binimetinib, consulte la sección 4.2 de la Ficha Técnica de binimetinib

En la tabla 1 se indican las recomendaciones para la reducción de la dosis de encorafenib.

**Tabla 1: Modificaciones de dosis recomendadas para encorafenib cuando se utiliza en combinación con binimetinib en la indicación de melanoma**

<b>Nivel de dosis</b>	<b>Dosis de encorafenib cuando se utiliza en combinación con binimetinib</b>
Dosis inicial	Seis cápsulas de 75 mg (450 mg) una vez al día
1ª reducción de la dosis	Cuatro cápsulas de 75 mg (300 mg) una vez al día
2ª reducción de la dosis	Tres cápsulas de 75 mg (225 mg) una vez al día
Modificaciones posteriores	Hay datos limitados para la reducción de dosis a 100 mg una vez al día. Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib si el paciente no puede tolerar 100 mg (dos cápsulas de 50 mg) una vez al día.

No se recomienda la administración de encorafenib a una dosis de 450 mg una vez al día en monoterapia. Si se interrumpe de manera temporal la administración de binimetinib, se debe reducir la dosis de encorafenib a 300 mg una vez al día mientras dure la interrupción de binimetinib (ver sección 4.2 de la Ficha Técnica de binimetinib), ya que encorafenib no se tolera bien a la dosis de 450 mg en monoterapia. Si se suspende de forma permanente la administración de binimetinib, se debe suspender el tratamiento con encorafenib.

Si se interrumpe de manera temporal la administración de encorafenib (ver tablas 3 y 4), se debe interrumpir también la de binimetinib. Si se suspende de forma permanente la administración de encorafenib, se debe suspender también la de binimetinib.

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

Si se produce una de estas toxicidades, ver sección 4.2 de la ficha técnica de binimetinib para obtener instrucciones sobre la modificación de la dosis de binimetinib.

### Cáncer colorrectal

El manejo de las reacciones adversas puede requerir reducir la dosis, interrumpir temporalmente la administración o suspender el tratamiento de encorafenib (ver las tablas 2, 3 y 4).

Para obtener información sobre la posología y las modificaciones de dosis recomendadas de cetuximab, consulte la sección 4.2 de la Ficha Técnica de cetuximab.

En la tabla 2 se indican las recomendaciones para la reducción de la dosis de encorafenib.

**Tabla 2: Modificaciones de dosis recomendadas para encorafenib cuando se utiliza en combinación con cetuximab en la indicación de CCRm**

Nivel de dosis	Dosis de encorafenib cuando se utiliza en combinación con cetuximab
Dosis inicial	Cuatro cápsulas de 75 mg (300 mg) una vez al día
1ª reducción de la dosis	Tres cápsulas de 75 mg (225 mg) una vez al día
2ª reducción de la dosis	Dos cápsulas de 75 mg (150 mg) una vez al día

Si se suspende de forma permanente la administración de encorafenib, se debe suspender también la de cetuximab.

Si se suspende de forma permanente la administración de cetuximab, se debe suspender también la de encorafenib.

### Melanoma y cáncer colorrectal

Las modificaciones de dosis en caso de reacciones adversas se indican a continuación y en las tablas 3 y 4.

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

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

**Tabla 3: Modificaciones de dosis recomendadas para encorafenib cuando se utiliza en combinación con binimetinib o en combinación con cetuximab para determinadas reacciones adversas**

Grado de la reacción adversa <sup>a</sup>	Encorafenib
<i>Reacciones cutáneas</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grado 2</li> </ul>	Se debe continuar con encorafenib. Si la erupción empeora o no mejora en el plazo de 2 semanas de tratamiento, se debe suspender la administración de encorafenib hasta que mejore a Grado 0 o 1 y, después, reanudarla a la misma dosis.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grado 3</li> </ul>	Se debe suspender la administración de encorafenib hasta que mejore a Grado 0 o 1 y reanudarla a la misma dosis en caso de ser el primer acontecimiento, o reanudarla a una dosis reducida si es de Grado 3 recurrente.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grado 4</li> </ul>	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.
<i>Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (EPP)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grado 2</li> </ul>	Se debe continuar la administración de encorafenib e instaurar medidas de soporte tales como tratamientos tópicos. Si, a pesar del tratamiento de soporte, no mejora en 2 semanas, se debe suspender la administración de encorafenib hasta que mejore a Grado 0 o 1 y reanudarse a la misma dosis o a una dosis reducida.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grado 3</li> </ul>	Se debe suspender la administración de encorafenib, instaurar medidas de soporte tales como tratamientos tópicos, y se debe examinar al paciente semanalmente. Encorafenib se debe reanudar a la misma dosis o a una dosis reducida cuando mejore a Grado 0 o 1.

Grado de la reacción adversa <sup>a</sup>	Encorafenib
<i>Uveítis, incluidas iritis e iridociclitis</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grado 1-3</li> </ul>	<p>En caso de uveítis de Grado 1 o 2 que no responde a tratamiento ocular específico (p. ej., tópico) o de uveítis de Grado 3, se debe suspender la administración de encorafenib y repetirse el control oftalmológico a las 2 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Si la uveítis es de Grado 1 y mejora a Grado 0, se debe reanudar el tratamiento a la misma dosis.</li> <li>Si la uveítis es de Grado 2 o 3 y mejora a Grado 0 o 1, se debe reanudar el tratamiento a dosis reducida.</li> <li>Si no mejora en 6 semanas, se debe repetir el control oftalmológico, y suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grado 4</li> </ul>	<p>Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib y realizar un seguimiento con control oftalmológico.</p>
<i>Prolongación del intervalo QTc</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>QTcF &gt;500 ms con una variación ≤60 ms respecto al valor previo al tratamiento.</li> </ul>	<p>Se debe suspender la administración de encorafenib (ver seguimiento en sección 4.4).</p> <p>Se debe reanudar el tratamiento con encorafenib a dosis reducida cuando el QTcF sea ≤500 ms.</p> <p>Se debe suspender la administración de encorafenib si se produce más de una recaída.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>QTcF &gt;500 ms con un aumento &gt;60 ms respecto al valor previo al tratamiento</li> </ul>	<p>Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib (ver seguimiento en sección 4.4).</p>
<i>Anomalías de las analíticas hepáticas</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grado 2 (aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) &gt;3 a ≤5 veces el límite superior normal (LSN))</li> </ul>	<p>Se debe continuar con encorafenib.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Si no se produce mejoría en 4 semanas, se debe suspender la administración de encorafenib hasta que mejore a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales o previos al tratamiento y, después, reanudarse el tratamiento a la misma dosis.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Primer acontecimiento de Grado 3 (AST o ALT &gt;5 veces el LSN y bilirrubina en sangre &gt;2 veces el LSN)</li> </ul>	<p>Se debe suspender la administración de encorafenib durante un máximo de 4 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Si mejora a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales, se debe reanudar el tratamiento a dosis reducida.</li> <li>Si no mejora, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Primer acontecimiento de Grado 4 (AST o ALT &gt;20 LSN)</li> </ul>	<p>Se debe suspender la administración de encorafenib durante un máximo de 4 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Si mejora a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales, se debe reanudar el tratamiento a dosis reducida.</li> <li>Si no mejora, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.</li> </ul> <p>O bien se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Acontecimiento recurrente de Grado 3 (AST o ALT &gt;5 veces el LSN y bilirrubina en</li> </ul>	<p>Se debe considerar suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.</p>

Grado de la reacción adversa <sup>a</sup>	Encorafenib
sangre >2 veces el LSN)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Acontecimiento recurrente de Grado 4 (AST o ALT &gt;20 LSN)</li> </ul>	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.

<sup>a</sup> Criterios Terminológicos Comunes para Acontecimientos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés) versión 4.03

**Tabla 4: Modificaciones de dosis recomendadas de encorafenib cuando se utiliza en combinación con binimetinib o en combinación con cetuximab para otras reacciones adversas**

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

#### *Duración del tratamiento*

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

#### *Dosis olvidadas*

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

#### *Vómitos*

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

#### *Poblaciones especiales*

##### *Pacientes de edad avanzada*

No son necesarios ajustes de la dosis para pacientes mayores de 65 años (ver sección 5.2).

##### *Insuficiencia hepática*

Los pacientes con insuficiencia hepática de leve a grave pueden presentar una mayor exposición a encorafenib (ver sección 5.2).

Se debe administrar encorafenib con precaución a dosis de 300 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A). No se puede hacer una recomendación posológica en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) o grave (Child-Pugh clase C).

#### *Insuficiencia renal*

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, según un análisis farmacocinético (FC) poblacional. No hay datos clínicos sobre el uso de encorafenib en pacientes con insuficiencia renal grave. Por consiguiente, no se puede determinar la posible necesidad de un ajuste de dosis. Encorafenib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (ver las secciones 4.4 y 5.2).

#### *Población pediátrica*

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

#### Forma de administración

Braftovi se toma vía oral. Las cápsulas deben tragarse enteras con agua. Pueden tomarse con o sin alimentos. Se debe evitar la administración de encorafenib con zumo de pomelo (ver las secciones 4.4 y 4.5)

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Encorafenib se debe administrar en combinación con binimetinib (para pacientes con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600), o en combinación con cetuximab (para pacientes con cáncer colorrectal metastásico con mutación BRAF V600E). Para obtener más información sobre las advertencias y precauciones relativas al tratamiento con binimetinib o cetuximab, ver sección 4.4 de la ficha técnica de binimetinib o de la ficha técnica de cetuximab.

#### Prueba de la mutación del gen BRAF

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

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

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

## Encorafenib combinado con binimetinib en pacientes con metástasis cerebrales

Hay datos sobre eficacia limitados relativos a la combinación de encorafenib y binimetinib en pacientes con melanoma con mutación BRAF V600 que presentan metástasis cerebrales (ver sección 5.1).

### Disfunción del ventrículo izquierdo (DVI)

Se ha notificado DVI, definida como una disminución sintomática o asintomática de la fracción de eyección, cuando se administra encorafenib en combinación con binimetinib.

Se recomienda evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) mediante ecocardiograma o ventriculografía con radionúclidos (MUGA) antes de comenzar el tratamiento con encorafenib y binimetinib, un mes después del inicio y luego cada 3 tres meses aproximadamente, o con más frecuencia si está clínicamente indicado, mientras dure el tratamiento. Si durante el tratamiento se produce DVI, ver sección 4.2 de la ficha técnica de binimetinib.

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

### Hemorragia

La administración de encorafenib puede provocar hemorragias, incluidos acontecimientos hemorrágicos mayores (ver sección 4.8). El riesgo de hemorragia puede incrementarse con el uso concomitante de tratamientos anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios. Los acontecimientos hemorrágicos de Grado  $\geq 3$  se deben tratar mediante la interrupción de la administración de la dosis o la suspensión del tratamiento (ver tabla 4 en la sección 4.2) y como esté clínicamente indicado.

### Toxicidad ocular

La administración de encorafenib puede provocar reacciones adversas oculares como uveítis, iritis e iridociclitis. Se ha notificado también DEPR en pacientes tratados con encorafenib en combinación con binimetinib (ver sección 4.8).

Los pacientes deben ser evaluados en cada visita para detectar síntomas de posibles trastornos visuales nuevos o un empeoramiento de los ya existentes. Si se identifican síntomas de trastornos visuales nuevos o un empeoramiento de los ya existentes, como una disminución de la visión central, visión borrosa o la pérdida de visión, se recomienda realizar rápidamente una exploración oftalmológica. En caso de que se produzca un acontecimiento de uveítis, iridociclitis o iritis, durante el tratamiento, ver sección 4.2.

Si, durante el tratamiento, el paciente presenta DEPR u OVR, ver sección 4.2 de la ficha técnica de binimetinib para obtener orientación.

### Prolongación del intervalo QT

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

En general, los resultados del tratamiento con encorafenib en monoterapia indican que el fármaco puede provocar un leve aumento del ritmo cardiaco. Los resultados agrupados de los estudios de combinación de encorafenib con binimetinib a las dosis recomendadas, así como un estudio de encorafenib en monoterapia, indican que el fármaco puede provocar un ligero aumento del intervalo QTc (ver sección 5.1).

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

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

Se recomienda realizar un electrocardiograma (ECG) antes de comenzar el tratamiento con encorafenib, un mes después del inicio y luego cada 3 meses aproximadamente, o con más frecuencia si está clínicamente indicado, mientras dure el tratamiento. Si se produce una prolongación del intervalo QTc, se puede manejar con una reducción de la dosis, la interrupción o la suspensión del tratamiento, la corrección de las anomalías electrolíticas y el control de los factores de riesgo (ver sección 4.2).

### Nuevas neoplasias malignas primarias

Se han observado nuevas neoplasias malignas primarias, cutáneas y no cutáneas, en pacientes tratados con inhibidores de BRAF, las cuales también se pueden producir cuando se administra encorafenib (ver sección 4.8).

#### *Neoplasias malignas cutáneas*

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

Se han observado nuevos melanomas primarios en pacientes tratados con inhibidores de BRAF, como encorafenib (ver sección 4.8).

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

#### *Neoplasias malignas no cutáneas*

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

### Síndrome de lisis tumoral (SLT)

La aparición de SLT, que puede ser mortal, se ha asociado con el uso de encorafenib en asociación con binimetinib (ver sección 4.8). Los factores de riesgo del SLT incluyen una alta carga tumoral, insuficiencia renal crónica preexistente, oliguria, deshidratación, hipotensión y orina ácida. Estos pacientes deben ser vigilados estrechamente y tratados con rapidez según esté clínicamente indicado, y se debe considerar la hidratación profiláctica.

### Anomalías de las analíticas hepáticas

Se han observado anomalías de las analíticas hepáticas, como elevaciones de la AST y la ALT, durante el tratamiento con encorafenib (ver sección 4.8). Las anomalías analíticas hepáticas se deben vigilar antes de iniciar el tratamiento con encorafenib, al menos una vez al mes durante los primeros 6

meses de tratamiento y, posteriormente, cuando esté clínicamente indicado. Las anomalías analíticas hepáticas se deben controlar con una interrupción o reducción de la dosis, o la suspensión del tratamiento (ver sección 4.2).

#### Insuficiencia hepática

Dado que encorafenib se metaboliza y elimina principalmente por vía hepática, los pacientes con insuficiencia hepática de leve a grave pueden ver aumentada su exposición al fármaco por encima del intervalo de exposición de variabilidad interindividual (ver sección 5.2).

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

Encorafenib se debe administrar con precaución en dosis de 300 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver sección 4.2).

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

#### Insuficiencia renal

No hay datos disponibles de pacientes con insuficiencia renal grave (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Encorafenib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave. Se han notificado con frecuencia elevaciones de la creatinina durante el tratamiento con encorafenib en monoterapia o combinado con binimetinib o cetuximab. Los casos observados de fallo renal, como lesión renal aguda e insuficiencia renal, en general se asociaron a vómitos y deshidratación. Otros factores que contribuyen son la diabetes y la hipertensión. Se debe vigilar la creatinina en sangre cuando esté clínicamente indicado, y controlarse la elevación de la creatinina mediante modificaciones de la dosis o suspensión del tratamiento (ver tabla 4 en la sección 4.2). Los pacientes se deben asegurar de realizar una ingesta adecuada de líquidos durante el tratamiento.

#### Efectos de otros medicamentos sobre encorafenib

Se debe evitar el uso de inhibidores potentes del CYP3A durante el tratamiento con encorafenib. Si es necesario el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A, por seguridad se debe controlar de forma atenta a los pacientes (ver sección 4.5).

Se debe tener precaución si se administran de forma concomitante inhibidores moderados del CYP3A con encorafenib.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### Efectos de otros medicamentos sobre encorafenib

Encorafenib se metaboliza principalmente por la CYP3A4.

##### *Inhibidores de la CYP3A4*

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

Las predicciones basadas en modelos indican que el efecto de posaconazol tras la administración repetida puede ser similar para el AUC (aumento de 3 veces) y ligeramente mayor para la  $C_{m\acute{a}x}$  (aumento de 2,7 veces). Las predicciones basadas en modelos para ketoconazol sugieren un incremento de 5 veces para el AUC, aproximadamente, y de 3 a 4 veces para la  $C_{m\acute{a}x}$  de encorafenib después de la administración de encorafenib 450 y 300 mg CD, respectivamente.

Por consiguiente, se debe evitar la administración concomitante de encorafenib con inhibidores potentes de la CYP3A4 (debido al aumento de la exposición a encorafenib y el posible incremento de la toxicidad; ver sección 5.2). Algunos ejemplos de inhibidores potentes de la CYP3A4 incluyen, pero

no se limitan a, ritonavir, itraconazol, claritromicina, telitromicina, posaconazol y el zumo de pomelo. Si es inevitable el uso concomitante de inhibidores potentes del sistema enzimático CYP3A, por seguridad se debe controlar de manera atenta a los pacientes.

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

#### *Inductores de la CYP3A4*

La administración concomitante de encorafenib con un inductor potente de la CYP3A4 no se ha evaluado en ningún estudio clínico; sin embargo, es probable que la exposición a encorafenib se vea reducida y, por consiguiente, la eficacia de encorafenib puede resultar comprometida. Algunos ejemplos de inductores potentes de la CYP3A4 incluyen, pero no se limitan a, carbamazepina, rifampicina, fenitoína e hipérico (hierba de San Juan). Se debe considerar el uso de fármacos alternativos sin capacidad o con una capacidad moderada de inducir el CYP3A.

#### Efectos de encorafenib sobre otros medicamentos

##### *Sustratos del CYP*

Encorafenib es un potente inductor de la CYP3A4. El uso concomitante con fármacos que sean sustratos de la CYP3A4 (p. ej., anticonceptivos hormonales) puede restar eficacia a estos fármacos. Si no se puede evitar la coadministración de sustratos de CYP3A4 de índice terapéutico estrecho, ajuste la dosis de estos sustratos de acuerdo con su Ficha Técnica aprobada.

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

##### *Efecto de encorafenib sobre binimetinib*

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

##### *Sustratos transportadores*

*In vivo*, encorafenib es un inhibidor de OATP1B1, OATP1B3 y/o BCRP. La coadministración de encorafenib con sustratos de OATP1B1, OATP1B3 o BCRP (como rosuvastatina, atorvastatina, metotrexato) puede producir un aumento de las concentraciones (ver sección 5.2).

*In vitro*, encorafenib es un inhibidor potencial de cierto número de otros transportadores. Los fármacos que son sustratos de los transportadores renales OAT1, OAT3, OCT2 (como furosemida o penicilina) o sustratos de los transportadores hepáticos OCT1 (como bosentan) o sustratos de P-gp (p. ej., posaconazol) también pueden ver aumentada su exposición.

Por consiguiente, estos fármacos, sustratos de transportadores, se deben administrar con precaución.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres en edad fértil/anticoncepción femenina

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con encorafenib y hasta 1 mes después de la última dosis. Encorafenib puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales (ver sección 4.5). Por lo tanto, las pacientes que utilicen anticoncepción hormonal deben usar un método adicional o alternativo, como un método de barrera (p. ej., preservativo), durante el tratamiento con encorafenib y hasta 1 mes como mínimo tras finalizar el tratamiento.

## Embarazo

No hay datos relativos al uso de encorafenib en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

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

## Lactancia

Se desconoce si encorafenib o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con encorafenib tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

## Fertilidad

No existen datos relativos a los efectos de encorafenib sobre la fertilidad en humanos. En los estudios con animales se ha visto que el uso de encorafenib puede afectar a la fertilidad de los machos con capacidad reproductiva (ver sección 5.3). Puesto que se desconoce la relevancia clínica de estas observaciones, se debe informar a los pacientes del posible riesgo para la espermatogénesis.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de encorafenib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se han notificado alteraciones visuales en algunos pacientes tratados con encorafenib durante los estudios clínicos. Se debe indicar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si sufren alteraciones visuales o cualquier otra reacción adversa que pueda afectar a su capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver las secciones 4.4 y 4.8).

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de encorafenib (450 mg una vez al día por vía oral) en combinación con binimetinib (45 mg dos veces al día por vía oral) se evaluó en 274 pacientes con melanoma no resecable o metastásico y mutación BRAF V600 (en adelante, "población global con Combo 450"), en dos estudios de fase II (CMEK162X2110 y CLGX818X2109) y un estudio de fase III (CMEK162B2301, Parte 1). A la dosis recomendada (n = 274) en pacientes con melanoma no resecable o metastásico, las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 25\%$ ) en los pacientes tratados con encorafenib junto con binimetinib fueron: fatiga, náuseas, diarrea, vómitos, desprendimiento de retina, dolor abdominal, artralgia, elevación de la CK en sangre y mialgias.

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

El perfil de seguridad de encorafenib en monoterapia (300 mg una vez al día por vía oral) se basa en los datos de 217 pacientes con melanoma no resecable o metastásico y mutación BRAF V600 (en adelante, "población global de encorafenib 300"). Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas con más frecuencia ( $\geq 25\%$ ) con encorafenib 300 fueron: hiperqueratosis, alopecia, EPP, fatiga, erupción, artralgia, piel seca, náuseas, mialgias, cefalea, vómitos y prurito.

La seguridad de encorafenib (300 mg una vez al día por vía oral) en combinación con cetuximab (dosificado según su ficha técnica) se evaluó en 216 pacientes con cáncer colorrectal metastásico con mutación BRAF V600E, basado en el estudio de fase III ARRAY-818-302. Las reacciones adversas

más frecuentes (>25%) notificadas en esta población fueron: fatiga, náuseas, diarrea, dermatitis acneiforme, dolor abdominal, artralgia / dolor musculoesquelético, disminución del apetito, erupción cutánea y vómitos.

La tasa de interrupción de todos los fármacos del estudio debido a cualquier reacción adversa fue del 1,9% en pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab.

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan a continuación de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA y de acuerdo con su frecuencia, mediante la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes (de  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), raras (de  $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

**Tabla 5: Reacciones adversas**

Frecuencia	Encorafenib 300 mg en monoterapia (n = 217)	Encorafenib 450 mg en combinación con binimetinib (n = 274)	Encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab (n = 216)
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas</b>			
Muy frecuentes	Papiloma de piel* Nevus melanocítico		Nevus melanocítico
Frecuentes	CCEP <sup>a</sup> Nuevo melanoma primario*	CCEP <sup>a</sup> Carcinoma basocelular* Papiloma de piel*	CCEP <sup>a</sup> Papiloma de piel* Nuevo melanoma primario*
Poco frecuentes	Carcinoma basocelular		Carcinoma basocelular
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			
Muy frecuentes		Anemia	
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>			
Frecuentes	Hipersensibilidad <sup>b</sup>	Hipersensibilidad <sup>b</sup>	Hipersensibilidad <sup>b</sup>
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>			
Muy frecuentes	Apetito disminuido		Apetito disminuido
frecuencia no conocida		Síndrome de lisis tumoral	
<b>Trastornos psiquiátricos</b>			
Muy frecuentes	Insomnio		Insomnio
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
Muy frecuentes	Cefalea* Neuropatía periférica* Disgeusia*	Neuropatía periférica* Mareos* Cefalea*	Neuropatía periférica* Cefalea*
Frecuentes	Paresis facial <sup>c</sup>	Disgeusia*	Mareos* Disgeusia
Poco frecuentes		Paresis facial <sup>c</sup>	
<b>Trastornos oculares</b>			
Muy frecuentes		Alteración visual* DEPR*	

Frecuentes		Uveítis*	
Poco frecuentes	Uveítis*		
<b>Trastornos cardiacos</b>			
Frecuentes	Taquicardia supraventricular <sup>d</sup>	DVI <sup>h</sup>	Taquicardia supraventricular <sup>d</sup>
<b>Trastornos vasculares</b>			
Muy frecuentes		Hemorragia <sup>i</sup> Hipertensión*	Hemorragia <sup>i</sup>
Frecuentes		TEV <sup>j</sup>	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>			
Muy frecuentes	Náuseas Vómitos* Estreñimiento	Náuseas Vómitos* Estreñimiento Dolor abdominal* Diarrea*	Náuseas Vómitos Estreñimiento Dolor abdominal* Diarrea*
Frecuentes		Colitis <sup>k</sup>	
Poco frecuentes	Pancreatitis*	Pancreatitis*	Pancreatitis*
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>			
Muy frecuentes	EPP Hiperqueratosis* Erupción* Piel seca* Prurito* Alopecia* Eritema <sup>c</sup> Hiperpigmentación de la piel*	Hiperqueratosis* Erupción* Piel seca* Prurito* Alopecia*	Dermatitis acneiforme* Erupción* Piel seca* Prurito*
Frecuentes	Dermatitis acneiforme* Exfoliación de la piel <sup>f</sup> Fotosensibilidad*	Dermatitis acneiforme* EPP Eritema* Paniculitis* Fotosensibilidad*	Hiperpigmentación de la piel EPP Hiperqueratosis* Alopecia Eritema <sup>c</sup>
Poco frecuentes			Exfoliación de la piel <sup>f</sup>
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>			
Muy frecuentes	Artralgia* Mialgia <sup>g</sup> Dolor en las extremidades Dolor de espalda	Artralgia* Trastornos musculares/mialgia <sup>l</sup> Dolor en las extremidades Dolor de espalda	Artralgia/ Dolor musculoesquelético* Miopatía/ Trastornos musculares* Dolor en las extremidades Dolor de espalda
Frecuentes	Artritis*		
Poco frecuentes		Rabdomiolisis	
<b>Trastornos renales y urinarios</b>			
Frecuentes	Fallo renal*	Fallo renal*	Fallo renal*
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			
Muy frecuentes	Fatiga* Pirexia*	Fatiga* Pirexia* Edema periférico <sup>m</sup>	Fatiga* Pirexia*
<b>Exploraciones complementarias</b>			

Muy frecuentes	$\gamma$ -glutamyl transferasa (GGT) elevada*	Creatinfosfoquinasa en sangre elevada $\gamma$ -glutamyl transferasa (GGT) elevada* Transaminasas elevada*	
Frecuentes	Transaminasas elevadas* Creatinina en sangre elevada* Lipasa elevada	Fosfatasa alcalina (FA) en sangre Creatinina en sangre elevada* Amilasa elevada Lipasa elevada	Creatinina en sangre elevada* Transaminasas elevadas*
Poco frecuentes	Amilasa elevada		Amilasa elevada Lipasa elevada

\* términos compuestos que incluyen más de un término preferente.

<sup>a</sup> incluye, pero no limitado a, queratoacantoma y carcinoma de células escamosas.

<sup>b</sup> incluye, pero no limitado a, angioedema, hipersensibilidad a fármacos, hipersensibilidad, vasculitis por hipersensibilidad, urticaria y reacción anafiláctica.

<sup>c</sup> incluye trastorno del nervio facial, parálisis facial y paresis facial.

<sup>d</sup> incluye, pero no limitado a, extrasístoles y taquicardia sinusal.

<sup>e</sup> incluye eritema, eritema generalizado y eritema plantar.

<sup>f</sup> incluye dermatitis exfoliativa, exfoliación de la piel y erupción exfoliativa.

<sup>g</sup> incluye mialgia, fatiga muscular, lesión muscular, espasmo muscular y debilidad muscular.

<sup>h</sup> incluye disfunción del ventrículo izquierdo, disminución de la fracción de eyección, insuficiencia cardíaca y fracción de eyección anómala.

<sup>i</sup> incluye hemorragia en distintos órganos, como hemorragia cerebral.

<sup>j</sup> incluye, pero no limitado a, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, embolia, tromboflebitis, tromboflebitis superficial y trombosis.

<sup>k</sup> incluye colitis, colitis ulcerosa, enterocolitis y proctitis.

<sup>l</sup> incluye mialgia, debilidad muscular, espasmo muscular, lesión muscular, miopatía y miositis.

<sup>m</sup> incluye, pero no limitado a, retención de líquidos, edema periférico y edema localizado.

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

#### Descripción de determinadas reacciones adversas

##### Neoplasias malignas cutáneas

##### *Carcinoma de células escamosas de la piel*

##### Melanoma

En la población global con Combo 450, se observaron CCEP, incluyendo queratoacantomas, en el 3,3% (9/274) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta la aparición del primer acontecimiento de CCEP (de cualquier grado) fue de 6,5 meses (intervalo de 1,0 a 22,8 meses).

En la población global de encorafenib 300, se notificaron CCEP en el 7,4% (16/217) de los pacientes. En el caso de los pacientes del estudio de fase III (CMEK162B2301) que desarrollaron CCEP, la mediana del tiempo hasta la aparición del primer acontecimiento (de cualquier Grado) fue de 2,3 meses (intervalo de 0,3 a 12,0 meses).

##### Cáncer colorrectal

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

### *Nuevo melanoma primario*

#### *Melanoma*

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

#### *Cáncer colorrectal*

En pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab, se produjeron acontecimientos de nuevo melanoma primario en el 1,9% (4/216) de los pacientes, notificado como de Grado 2 en el 0,9% (2/216) de los pacientes y de Grado 3 en el 0,9% (2/216) de los pacientes.

### *Acontecimientos oculares*

#### *Melanoma*

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

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

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

#### *Disfunción del ventrículo izquierdo*

Se notificó DVI cuando se administró encorafenib en combinación con binimetinib en pacientes con melanoma (ver sección 4.8 de la ficha técnica de binimetinib).

### *Hemorragia*

#### *Melanoma*

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

Se notificó hemorragia cerebral en el 1,5% (4/274) de los pacientes, con resultado de muerte en 3 pacientes. Todos los acontecimientos se produjeron en el contexto de metástasis cerebrales nuevas o que progresaron.

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

#### *Cáncer colorrectal*

Se observaron acontecimientos hemorrágicos en el 21,3% (46/216) de los pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab; 1,4% (3/216) de pacientes fueron acontecimientos de Grado 3 y se notificó un caso mortal. Se requirió interrupción o reducciones de dosis en el 1,9% (4/216) de los pacientes. Los acontecimientos hemorrágicos obligaron a suspender el tratamiento en 1 paciente (0,5%).

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

#### Hipertensión

Se notificó hipertensión cuando se administró encorafenib en combinación con binimetinib en pacientes con melanoma (ver sección 4.8 de la ficha técnica de binimetinib).

#### Tromboembolismo venoso

Se notificó TEV cuando se administró encorafenib en combinación con binimetinib en pacientes con melanoma (ver sección 4.8 de la ficha técnica de binimetinib).

#### Pancreatitis

##### *Melanoma*

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

##### *Cáncer colorrectal*

En la población tratada con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab, se notificó pancreatitis de Grado 3 con elevaciones de la lipasa y la amilasa en 1 paciente (0,5%) y condujo a la interrupción de la dosis.

#### Reacciones dermatológicas

##### *Erupción*

##### *Melanoma*

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

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

##### *Cáncer colorrectal*

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

#### Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (EPP)

##### *Melanoma*

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

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

En la población conjunta de encorafenib 300, se notificó EPP en el 51,6% (112/217) de los pacientes. La mayoría de los acontecimientos fueron leves o moderados: de Grado 1 en el 12,4% (27/217) de los pacientes, de Grado 2 en el 26,7% (58/217) de los pacientes y de Grado 3 en el 12,4% (27/217) de los

pacientes. El EPP obligó a suspender el tratamiento en el 4,1% (9/217) de los pacientes y a interrumpir o modificar la dosis en el 23,0% (50/217) de los pacientes.

#### Cáncer colorrectal

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

#### *Dermatitis acneiforme*

##### Melanoma

Se notificó dermatitis acneiforme cuando se administró encorafenib en combinación con binimetinib (ver sección 4.8 de la ficha técnica de binimetinib).

#### Cáncer colorrectal

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

#### *Fotosensibilidad*

##### Melanoma

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

En la población conjunta de encorafenib 300, se notificó fotosensibilidad en el 4,1% (9/217) de los pacientes. Todos los acontecimientos fueron de Grado 1 o 2. Ningún acontecimiento requirió suspensión, modificación o interrupción de la dosis.

#### *Paresis facial*

##### Melanoma

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

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

#### *Elevación de la CK y rabdomiolisis*

Se notificó elevación de la CK y rabdomiolisis cuando se administró encorafenib en combinación con binimetinib en pacientes con melanoma (ver sección 4.8 de la ficha técnica de binimetinib).

#### *Disfunción renal*

##### Melanoma

En la población global con Combo 450, se observó un leve aumento asintomático de la creatinina en sangre, principalmente de Grado 1, en el 6,2% (17/274) de los pacientes que recibieron Combo 450 mg. La incidencia de elevaciones de Grado 3 o 4 fue del 0,7% (2/274). Se notificaron

acontecimientos de fallo renal, como lesión renal aguda e insuficiencia renal, en el 3,3% (9/274) de los pacientes tratados con la combinación de encorafenib y binimetinib, con acontecimientos de Grado 3 o 4 en el 2,2% (6/274) de los pacientes. El fallo renal fue por lo general reversible al interrumpir la administración del fármaco, rehidratar al paciente y adoptar otras medidas de soporte.

#### *Cáncer colorrectal*

Se notificó elevación de la creatinina en sangre en el 2,8% (6/216) de los pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab. Todos fueron leves, excepto un acontecimiento de Grado 4. Los acontecimientos de insuficiencia renal fueron de Grado 3 o 4 y se notificaron como lesión renal aguda en el 1,9% (4/216) de los pacientes y fallo renal en el 0,5% (1/216) de los pacientes.

#### Anomalías de las analíticas hepáticas

##### *Melanoma*

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

- Elevación de transaminasas: 15,7% (43/274) global; Grado 3 o 4: 5,5% (15/274)
- Elevación de la GGT: 14,6% (40/274) global; Grado 3 o 4: 8,4% (23/274)

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

- Elevación de transaminasas: 13,2% (34/257) global; Grado 3 o 4: 5,4% (14/257)
- Elevación de la GGT: 14,0% (36/257) global; Grado 3 o 4: 4,7% (12/257)

#### *Cáncer colorrectal*

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

#### Trastornos gastrointestinales

##### *Melanoma*

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

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

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

#### *Cáncer colorrectal*

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

Se notificó dolor abdominal en el 36,6% (79/216) de los pacientes que fue de grado 3 en el 5,1% (11/216) de los pacientes. Tuvieron náuseas el 38,0% (82/216) de los pacientes con acontecimientos de Grado 3 en el 0,5% (1/216) de los pacientes. Se produjeron vómitos en el 27,3% (59/216) de los pacientes con acontecimientos de Grado 3 en el 1,4% (3/216) de los pacientes. El estreñimiento apareció en el 18,1% (39/216) de los pacientes y fue de Grado 1 o 2.

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

#### Anemia

##### *Melanoma*

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

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

#### Dolor de cabeza

##### *Melanoma*

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

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

#### *Cáncer colorrectal*

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

#### Fatiga

##### *Melanoma*

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

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

#### *Cáncer colorrectal*

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

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada*

##### *Melanoma*

En la población global con Combo 450 (n = 274), 194 pacientes (70,8%) eran menores de 65 años, 65 pacientes (23,7%) tenían entre 65 y 74 años y 15 pacientes (5,5%) tenían más de 75 años. No se observaron diferencias globales en cuanto a seguridad y eficacia entre los pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años) y los más jóvenes.

Los pacientes de  $\geq 65$  años no experimentaron reacciones adversas más frecuentes que los pacientes más jóvenes.

##### *Cáncer colorrectal*

En pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab (n = 216), 134 pacientes (62%) tenían  $< 65$  años, 62 pacientes (28,7%) tenían 65-74 años y 20 pacientes (9,3%) tenían  $\geq 75$  años. Las reacciones adversas más comunes notificadas con una mayor incidencia en pacientes de  $\geq 65$  años en comparación con pacientes de  $< 65$  años incluyeron vómitos, dolor en las extremidades y mareos.

Tanto en las poblaciones de melanoma como de cáncer colorrectal, debido a un número muy pequeño de pacientes tratados en el subgrupo de edad de pacientes con edad  $\geq 75$  años, no se pudieron evaluar las diferencias en la incidencia de reacciones adversas en comparación con pacientes con edad  $<75$  años.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

### **4.9 Sobredosis**

#### Síntomas

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

#### Tratamiento

No existe un tratamiento específico para la sobredosis de encorafenib.

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

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteínquinasa, código ATC: L01EC03

#### Mecanismo de acción

Encorafenib es una pequeña molécula competitiva del ATP, inhibidora potente y altamente selectiva de la RAF-quinasa. La concentración inhibidora máxima media ( $IC_{50}$ ) de encorafenib frente a las enzimas BRAF V600E, BRAF y CRAF se ha calculado en 0,35, 0,47 y 0,30 nM, respectivamente. La semivida de disociación de encorafenib fue  $>30$  horas y dio lugar a una prolongada inhibición de la pERK. Encorafenib suprime la vía RAF/MEK/ERK en células tumorales que expresan diversas formas mutadas de BRAF cinasa (V600E, D y K). De forma específica, encorafenib inhibe *in vitro* e *in vivo* el crecimiento de las células del melanoma con mutación BRAF V600E, D y K y el crecimiento de las células del cáncer colorrectal con mutación BRAF V600E. Encorafenib no inhibe las vías RAF/MEK/ERK en células con BRAF no mutado.

#### *Combinación con binimetinib*

Encorafenib y binimetinib (un inhibidor de MEK, ver sección 5.1 de la ficha técnica de binimetinib) inhiben la vía MAPK, dando como resultado una mayor actividad antitumoral.

Además, la combinación de encorafenib y binimetinib impide la aparición de resistencia en xenoingertos de melanoma humano con mutación BRAF V600E *in vivo*.

#### *Combinación con cetuximab*

Se ha identificado la reactivación de EGFR como uno de los principales mecanismos de resistencia del CCR BRAF mutado a los inhibidores de BRAF a través de la transducción de señales vía BRAF. Las

combinaciones de un inhibidor de BRAF, por ejemplo encorafenib, y agentes dirigidos a EGFR, por ejemplo el cetuximab, han demostrado mejorar la eficacia antitumoral en modelos no clínicos.

### Eficacia clínica y seguridad

#### *Melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600*

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

#### Estudio CMEK162B2301, parte 1

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

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

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

La mediana de la duración de la exposición fue de 11,7 meses en los pacientes tratados con Combo 450, 7,1 meses en los pacientes tratados con Enco 300 y 6,2 meses en los pacientes tratados con vemurafenib. La mediana de la intensidad relativa de la dosis (IRD) para Combo 450 fue del 100% para encorafenib y del 99,6% para binimetinib; la mediana de la IRD fue del 86,2% para Enco 300 y del 94,5% para vemurafenib.

Parte 1 del estudio CMEK162B2301 demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP para los pacientes tratados con Combo 450, comparado con los pacientes tratados con vemurafenib. En la tabla 6 y la figura 1 se resumen la SLP y otros resultados de eficacia según el análisis central de los datos realizado por un comité de radiología central independiente que desconocía la asignación al tratamiento.

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

**Tabla 6: Estudio CMEK162B2301, Parte 1: Resultados de supervivencia libre de progresión y respuesta global confirmada (análisis central independiente)**

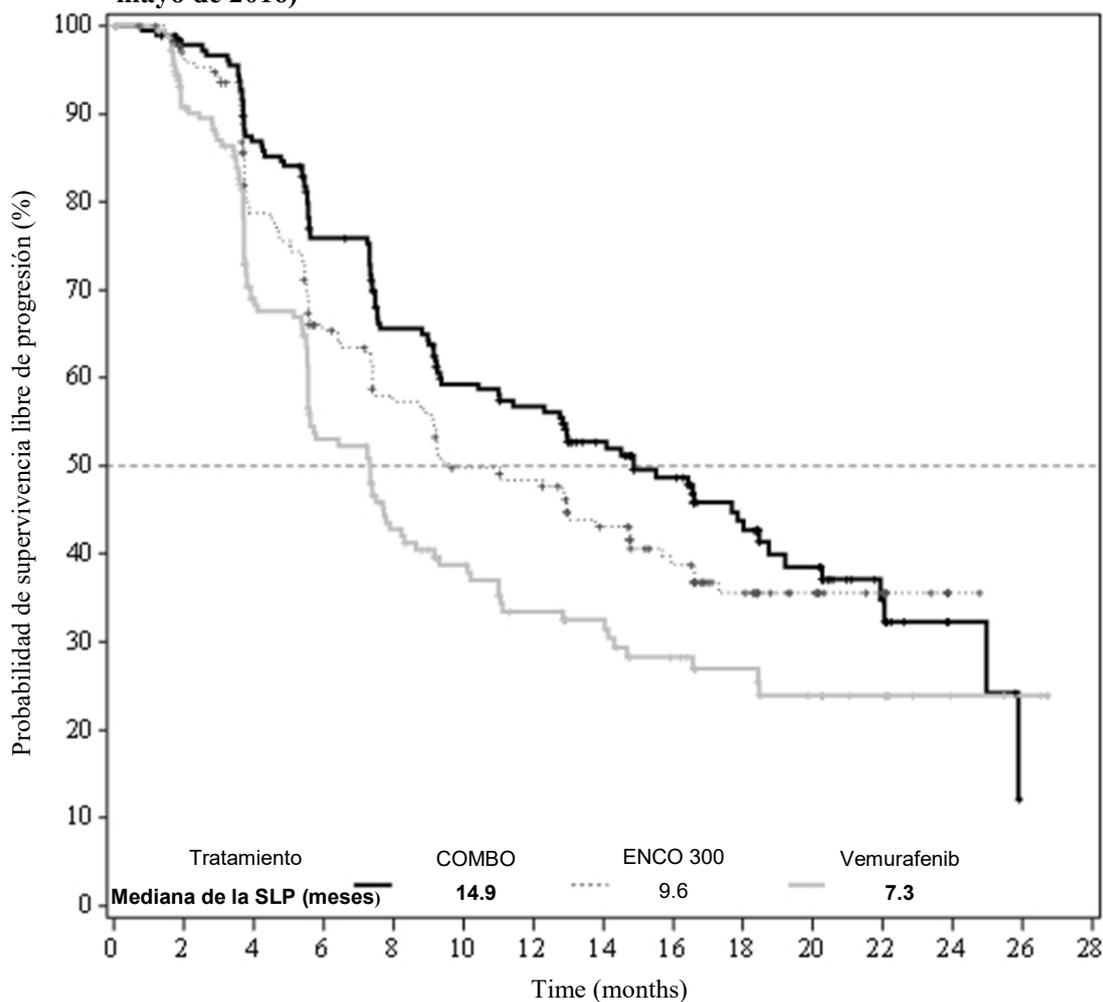
	<b>Encorafenib + binimetinib N=192 (Combo 450)</b>	<b>Encorafenib N=194 (Enco 300)</b>	<b>Vemurafenib N=191 (Vem)</b>
<b>Fecha de corte: 19 de mayo de 2016</b>			
<b>SLP (análisis principal)</b>			
Número de acontecimientos (progresión de la enfermedad (PE)) (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Mediana, meses (IC 95%)	14,9 (11,0 - 18,5)	9,6 (7,5 - 14,8)	7,3 (5,6 - 8,2)
HR <sup>a</sup> (IC 95%) (vs Vem) Valor de p (orden logarítmico estratificado) <sup>b</sup>	0,54 (0,41 - 0,71) <0,001		
HR <sup>a</sup> (IC 95%) (vs Vem) Valor de p nominal		0,68 (0,52 - 0,90) 0,007	
HR <sup>a</sup> (IC 95%) (vs Enco 300) Valor de p (orden logarítmico estratificado) <sup>b</sup>	0,75 (0,56 - 1,00) 0,051		
<b>Respuestas globales confirmadas</b>			
Tasa de respuesta global, n (%) (IC 95%)	121 (63,0) (55,8 - 69,9)	98 (50,5) (43,3 - 57,8)	77 (40,3) (33,3 - 47,6)
RC, n (%)	15 (7,8)	10 (5,2)	11 (5,8)
RP, n (%)	106 (55,2)	88 (45,4)	66 (34,6)
EE, n (%)	46 (24,0)	53 (27,3)	73 (38,2)
TCE, n (%) (IC 95%)	177 (92,2) (87,4 - 95,6)	163 (84,0) (78,1 - 88,9)	156 (81,7) (75,4 - 86,9)
<b>Duración de la respuesta</b>			
Mediana, meses (IC 95%)	16,6 (12,2 - 20,4)	14,9 (11,1- NE)	12,3 (6,9 - 16,9)
<b>Análisis actualizado, fecha de corte: 07 de noviembre de 2017</b>			
<b>SLP</b>			
Número de acontecimientos (enfermedad progresiva) (%)	113 (58,9)	112 (57,7)	118 (61,8)
Mediana, meses (IC 95%)	14,9 (11,0 - 20,2)	9,6 (7,4 - 14,8)	7,3 (5,6 - 7,9)
HR <sup>a</sup> (IC 95%) (vs Vem) Valor de p nominal	0,51 (0,39 - 0,67) <0,001		
HR <sup>a</sup> (IC 95%) (vs Vem) Valor de p nominal		0,68 (0,52 - 0,88) 0,0038	
HR <sup>a</sup> (IC 95%) (vs Enco 300) Valor de p nominal	0,77 (0,59 - 1,00) 0,0498		

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

<sup>a</sup> El Hazard ratio se basa en un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

<sup>b</sup> Valor de p de orden logarítmico (bilateral).

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



Pacientes de riesgo

COMBO 450	192	171	151	128	107	92	87	70	57	41	28	14	4	0
ENCO 300	194	162	125	98	84	71	68	55	41	28	17	10	1	0
Vemurafenib	191	149	101	75	56	45	36	32	23	18	13	10	4	3

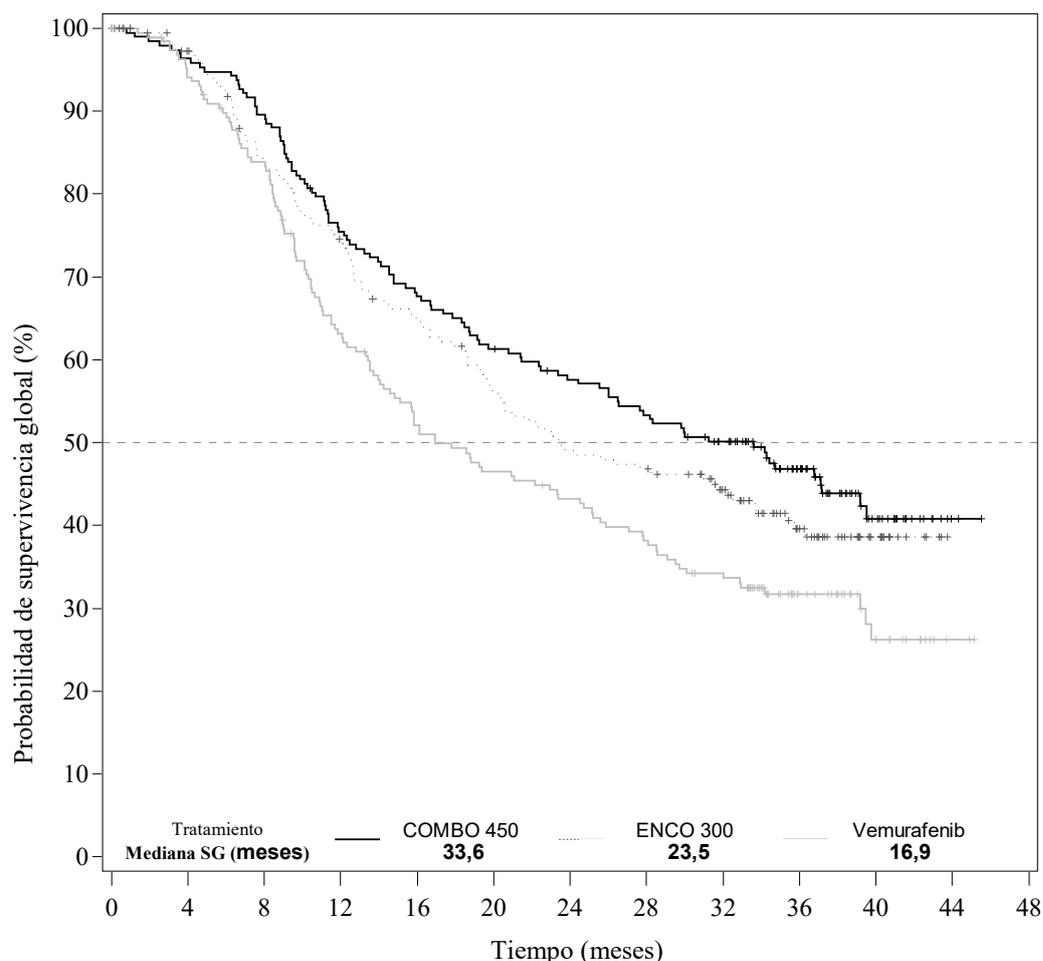
Un análisis interino de la SG de la parte 1 del estudio CMEK162B2301, (fecha de corte 07 de noviembre de 2017), demostró una mejora estadísticamente significativa de la SG del Combo 450 comparado con vemurafenib (ver Tabla 7 y Figura 2).

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

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

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

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



**Pacientes de riesgo**

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

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

Para explorar los resultados percibidos por el paciente (RPP) respecto a la calidad de vida relacionada con la salud, el estado funcional, los síntomas del melanoma y las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento, se utilizaron la Evaluación Funcional para el Tratamiento del Cáncer - Melanoma (FACT-M), el cuestionario de calidad de vida de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30) y el cuestionario de cinco dimensiones y tres niveles del Grupo EuroQoL (EQ-5D-5L). Hubo un retraso significativo hasta el deterioro definitivo del 10% en el FACT-M y el EORTC QLQ-C30 en los pacientes que recibieron Combo 450, respecto a los otros tratamientos. La mediana del tiempo hasta el deterioro definitivo del 10% en la puntuación del FACT-M no se alcanzó en el grupo de Combo 450 y fue de 22,1 meses (IC 95%: 15,2 - NE) en el grupo de vemurafenib, con una HR para la diferencia de 0,46 (IC95 %: 0,29 - 0,72). Un análisis del tiempo hasta el deterioro definitivo del 10% en la puntuación EORTC QLQ-C30 aportó resultados similares. En los pacientes que recibieron Combo 450 no hubo cambios o bien hubo una leve mejora en el cambio medio respecto a la puntuación inicial del índice EQ-5D-5L en todas las visitas, mientras que en los pacientes tratados con vemurafenib o encorafenib se observaron disminuciones en todas las visitas (con diferencias estadísticamente significativas). Una evaluación del cambio de puntuación a lo largo del tiempo indicó la misma tendencia para EORTC QLQ-C30 y en todas las visitas para FACT-M.

**Parte 2 del estudio CMEK162B2301:**

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

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

Los datos preliminares de la parte 2 a la fecha de corte del 9 de noviembre de 2016, demostraron la contribución de binimetinib con una mejora de la mediana de SLP estimada de 12,9 meses (IC 95%: 10,1 - 14,0) para el Combo 300 comparado con los 9,2 meses (IC 95%: 7,4 - 11,0) para Enco 300 (Partes 1 y 2) según el análisis central independiente. Se observaron resultados similares en el análisis por el investigador. La TRG confirmada por el análisis central independiente fue del 65,9% (IC 95%: 59,8 - 71,7) para el Combo 300 y del 50,4% (IC 95%: 44,3 - 56,4) para Enco 300 (Partes 1 y 2). La mediana de DR de las respuestas confirmadas por el análisis central independiente fue de 12,7 meses [IC 95%: 9,3 - 15,1] para el Combo 300 y 12,9 meses [IC 95%: 8,9 - 15,5] para Enco 300. La mediana de duración del tratamiento fue superior para el Combo 300 vs Enco 300, 52,1 semanas vs 31,5 semanas.

#### *Electrofisiología cardíaca*

En el análisis de seguridad de los estudios agrupados, la incidencia de nuevas prolongaciones del intervalo QTc >500 ms fue del 0,7% (2/268) en el grupo de encorafenib 450 mg más binimetinib, y del 2,5% (5/203) en el grupo de encorafenib en monoterapia. Se observaron prolongaciones del intervalo QTc >60 ms, comparado con los valores previos al tratamiento, en el 4,9% (13/268) de los pacientes del grupo de encorafenib más binimetinib, y del 3,4% (7/204) en el grupo de encorafenib en monoterapia (ver las secciones 4.2 y 4.4).

#### *Cáncer colorrectal metastásico con mutación BRAF V600E - Estudio ARRAY-818-302*

Encorafenib en combinación con cetuximab se evaluó en un ensayo aleatorizado, controlado de forma activa, abierto, multicéntrico (ARRAY 818-302 BEACON CRC). Los pacientes elegibles debían tener cáncer colorrectal metastásico con mutación BRAF V600E que había progresado después de 1 o 2 terapias sistémicas previas. Los pacientes reclutados eran tributarios de recibir cetuximab por aprobación a nivel local en relación al estado RAS tumoral. Se prohibió el uso previo de inhibidores RAF, inhibidores MEK o inhibidores EGFR. La aleatorización fue estratificada según el estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), el uso previo de irinotecan y la fuente de cetuximab.

Un total de 665 pacientes se aleatorizaron (1: 1: 1) para recibir encorafenib 300 mg por vía oral una vez al día en combinación con cetuximab dosificado según su ficha técnica aprobada (n = 220), o encorafenib 300 mg por vía oral una vez al día en combinación con binimetinib 45 mg por vía oral dos veces al día y cetuximab dosificado según su ficha técnica aprobada (n = 224) o Control (irinotecan con cetuximab o irinotecan / 5-fluorouracil / ácido folínico (FOLFIRI) con cetuximab, n = 221). El tratamiento continuó hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Las variables principales de eficacia fueron la supervivencia global (SG) y la tasa de respuesta global (TRG) evaluada por un comité de revisión central independiente que desconocía la asignación al tratamiento, comparando encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab versus control. Otras medidas de eficacia se resumen en la Tabla 8 a continuación.

La mediana de edad de los pacientes fue de 61 años (intervalo 26-91), 47% eran varones y 83% eran blancos. El 51% de los pacientes presentaban un estado funcional ECOG inicial de 0, y el 51% recibió previamente irinotecán. El 46,8% de los pacientes tenían afectación tumoral en al menos 3 órganos en el momento inicial del estudio.

La mediana de la duración de la exposición fue de 3,2 meses en pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab, y 1,4 meses en pacientes tratados con irinotecan /cetuximab o FOLFIRI / cetuximab (grupo de control). En pacientes tratados con la combinación de encorafenib 300 mg y cetuximab, la mediana de la intensidad relativa de la dosis (IRD) fue del 98% para encorafenib y del 93,5% para cetuximab. En el grupo de control, la mediana de la IRD fue del 85,4%

para cetuximab, del 75,7% para irinotecán y en el subgrupo de pacientes que recibieron ácido fólico y 5-FU, la mediana de la IRD fue del 75,2% y 75% respectivamente.

Encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab demostró una mejora estadísticamente significativa en SG, TRG y SLP en comparación con el grupo de control. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 8 y las Figuras 3 y 4.

Los resultados de eficacia basados en la evaluación de los investigadores coincidieron con los del análisis central independiente.

**Tabla 8: Estudio ARRAY-818-302: Resultados de eficacia**

	<b>Encorafenib con cetuximab</b>	<b>Irinotecan con cetuximab o FOLFIRI con cetuximab (Control)</b>
<b>Fecha de corte: 11 de febrero 2019 (Análisis primario)</b>		
<b>SG</b>		
Número de pacientes <sup>a</sup>	220	221
Número de acontecimientos (%)	93 (42,3)	114 (51,6)
Mediana, meses (IC 95%)	8,4 (7,5-11,0)	5,4 (4,8- 6,6)
HR (IC 95%) <sup>b,c</sup> (vs Control) valor de p <sup>b,c</sup>	0,60 (0,41-0,88) 0,0002	
Mediana de la duración del seguimiento, meses (IC 95%)	7,6 (6,4 – 9,20)	7,2 (6,1 – 8,1)
<b>TRG (por comité de revisión central independiente)</b>		
Número de pacientes <sup>c</sup>	113	107
TRG n (%) (IC 95%) <sup>f</sup>	23 (20,4) (13,4 – 29,0)	2 (1,9) (0,2 – 6,6)
Valor de p <sup>b,d,g</sup>	<0,0001	
RC, n (%)	6 (5,3)	0
RP, n (%)	17 (15,0)	2 (1,9)
EE, n (%)	57 (50,4)	26 (24,3)
TCE, n (%) (IC 95%) <sup>f</sup>	84 (74,3) (65,3 – 82,1)	33 (30,8) (22,3 – 40,5)
<b>SLP (por comité de revisión central independiente)</b>		
Número de pacientes <sup>a</sup>	220	221
Número de acontecimientos (%)	133 (60,5)	128 (57,9)
Mediana SLP, meses (IC 95%)	4,2 (3,7 – 5,4)	1,5 (1,5 – 1,7)
HR (IC 95%) <sup>b,c</sup> Valor de p <sup>b,d</sup>	0,40 (0,30 – 0,55) < 0,0001	
<b>Análisis actualizado, fecha de corte: 15 de agosto de 2019</b>		
<b>SG</b>		
Número de pacientes <sup>a</sup>	220	221
Número de acontecimientos (%)	128 (58,2)	157 (71,0)
Mediana, meses (IC 95%)	9,3 (8,0 – 11,3)	5,9 (5,1 – 7,1)
HR (IC 95%) <sup>b</sup> (vs Control) Valor de p <sup>b,d,h</sup>	0,61 (0,48 – 0,77) < 0,0001	

Mediana de la duración del seguimiento, meses (IC 95%)	12,3 (11,1 – 14,1)	12,9 (10,9 – 14,6)
<b>TRG (por comité de revisión central independiente)</b>		
Número de pacientes <sup>a</sup>	220	221
TRG n (%) (IC 95%) <sup>f</sup>	43 (19,5) (14,5 – 25,4)	4 (1,8) (0,5 – 4,6)
Valor de p <sup>b,d,g,h</sup>	<0,0001	
RC, n (%)	7 (3,2)	0
RP, n (%)	36 (16,4)	4 (1,8)
EE, n (%)	117 (53,2)	59 (26,7)
TCE, n (%) (IC 95%) <sup>f</sup>	167 (75,9) (69,7 – 81,4)	69 (31,2) (25,2 – 37,8)
<b>SLP (por comité de revisión central independiente)</b>		
Número de pacientes <sup>a</sup>	220	221
Número de acontecimientos (%)	167 (75,9)	147 (66,5)
Mediana SLP, meses (IC 95%)	4,3 (4,1 – 5,5)	1,5 (1,5 – 1,9)
HR (IC 95%) <sup>b</sup> Valor de p <sup>b,d,h</sup>	0,44 (0,35 – 0, 55) < 0,0001	

IC=intervalo de confianza; RC=respuesta completa; HR=Hazard ratio; TRG= tasa de respuesta global; SG= supervivencia global; RP=respuesta parcial; EE=enfermedad estable; TCE=tasa de control de la enfermedad (RC + RP + EE + no-RC/no-PE; no-RC/no-PE se aplica solo a pacientes con enfermedades no medibles que no alcanzan RC o sufren PE)

<sup>a</sup> fase 3 aleatorizado, conjunto de análisis completo

<sup>b</sup> Estratificado por ECOG PS, fuente de cetuximab y uso previo de irinotecán en la aleatorización

<sup>c</sup> IC repetido derivado usando los límites de Lan DeMets O'Brien-Fleming asociados con la fracción de información observada en el análisis intermedio

<sup>d</sup> 1 lado

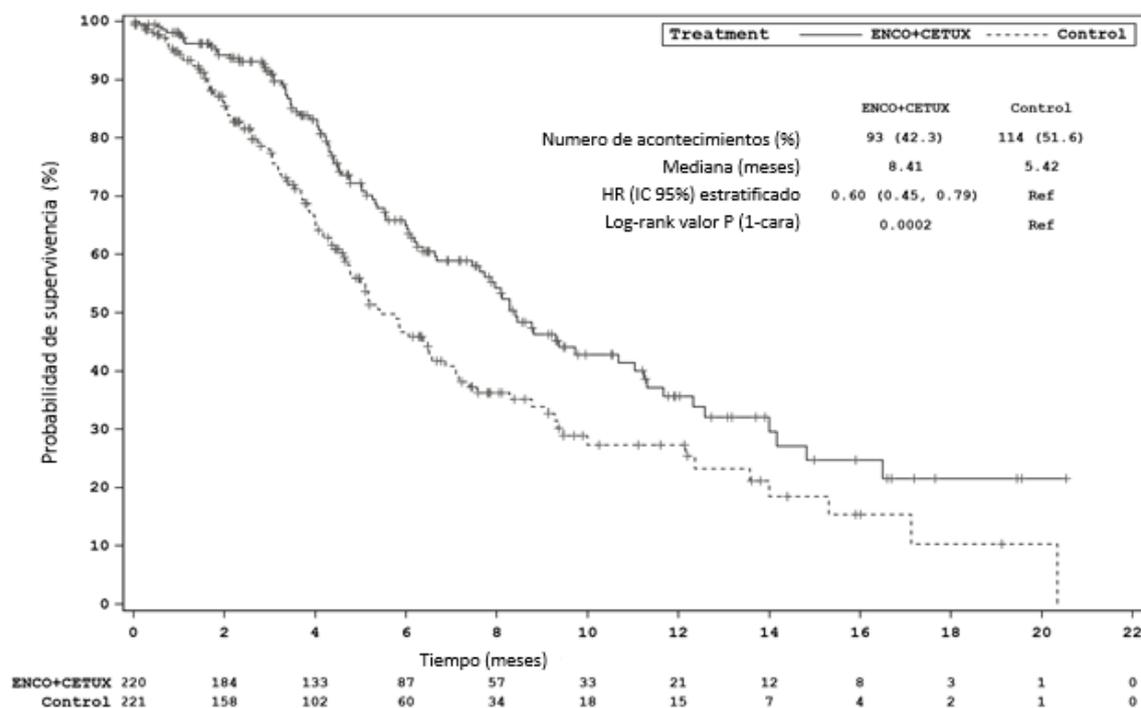
<sup>e</sup> Entre los primeros 331 pacientes aleatorizados

<sup>f</sup> Método de Clopper-Pearson

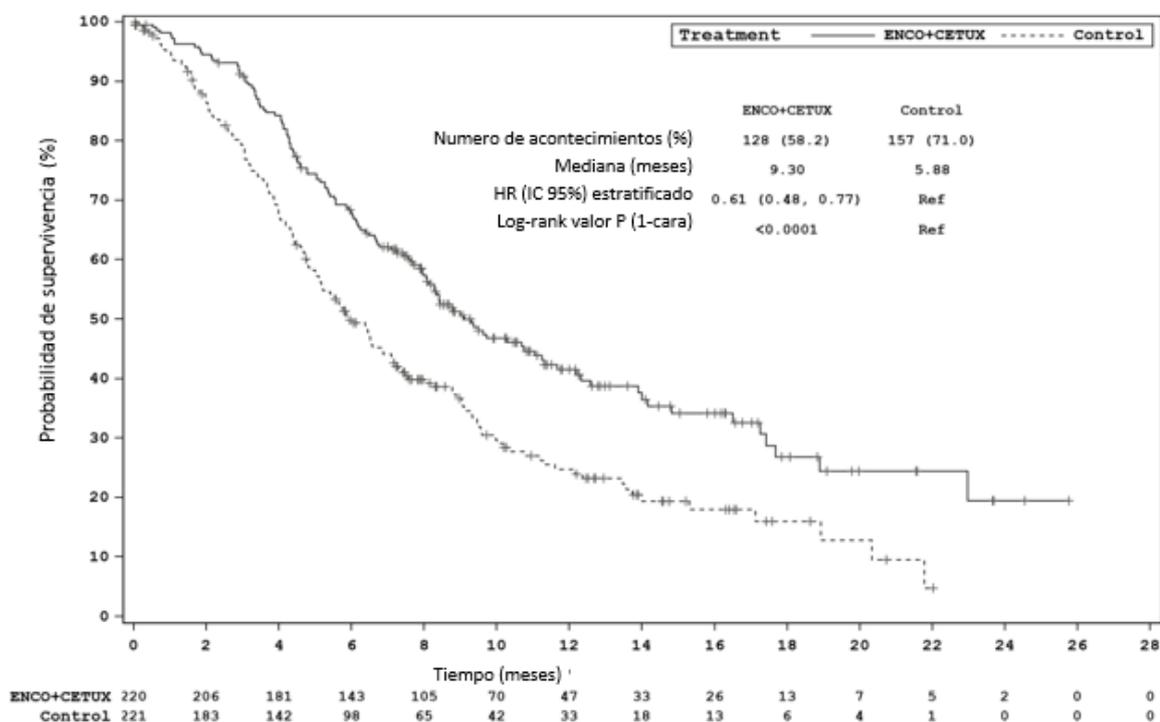
<sup>g</sup> Test Cochran Mantel-Haenszel

<sup>h</sup> Valor p nominal

**Figura 3: Estudio ARRAY-818-302: Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia global (fecha de corte: 11 de febrero 2019)**



**Figura 4: Estudio ARRAY-818-302: Gráfico de Kaplan-Meier de supervivencia global (fecha de corte: 15 de agosto 2019)**



*Electrofisiología cardíaca*

En el análisis de seguridad del Fase 3 (ARRAY-818-302), la incidencia de la nueva prolongación del intervalo QTcF > 500 ms fue del 3,2% (7/216) y la prolongación del intervalo QTcF > 60 ms,

comparado con los valores previos al tratamiento, fue del 8,8% (19/216) en el grupo de seguridad del grupo que recibió encorafenib en combinación con cetuximab (ver las secciones 4.2 y 4.4).

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con encorafenib en uno o más grupos de la población pediátrica en el melanoma (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con encorafenib en todos los grupos de la población pediátrica en carcinoma colorrectal (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

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

### Absorción

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

### Distribución

Encorafenib se une moderadamente (86,1%) a proteínas plasmáticas humanas *in vitro*. Después de la administración oral de una sola dosis de 100 mg de [ $^{14}\text{C}$ ] encorafenib a voluntarios sanos, la tasa media (DE) de concentración en sangre/plasma es de 0,58 (0,02) y el volumen aparente de distribución ( $V_z/F$ ) medio (% de CV) de encorafenib es de 226 litros (32,7%).

### Biotransformación

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

### Eliminación

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

## Interacciones farmacológicas

No se evidenció interacción farmacológica entre encorafenib y cetuximab.

### *Efecto de las isoenzimas del CYP sobre encorafenib*

Encorafenib se metaboliza por acción de las enzimas CYP3A4, CYP2C19 y CYP2D6. *In vitro*, la CYP3A4 realizó la principal contribución enzimática a la eliminación oxidativa total de encorafenib en microsomas hepáticos humanos (aprox. 83,3%), seguida de la CYP2C19 y la CYP2D6 (aprox. 16,0% y 0,71%, respectivamente).

El efecto de la coadministración de un inductor potente de CYP3A4 sobre la exposición a encorafenib no se ha estudiado en un ensayo específico. La administración repetida de dosis de 450 mg de encorafenib una vez al día y 45 mg de binimetinib dos veces al día en pacientes con melanoma con modafinilo, un inductor moderado de CYP3A4, disminuyó el AUC en estado estacionario de encorafenib en un 24% y la  $C_{m\acute{a}x}$  en un 20%, en comparación con encorafenib solo.

### *Efecto de encorafenib sobre los sustratos del CYP*

*In vitro*, encorafenib se muestra como un inhibidor reversible relativamente potente de la UGT1A1, CYP2B6, CYP2C9 y CYP3A4/5, así como un inhibidor dependiente del tiempo de CYP3A4. Encorafenib indujo la CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 y CYP3A4 en hepatocitos primarios humanos. La administración repetida de dosis de encorafenib 450 mg una vez al día y binimetinib 45 mg dos veces al día en pacientes con melanoma con una dosis única de cóctel de sustrato sonda CYP redujo el AUC de midazolam 2 mg (sustrato de CYP3A4) en un 82 % y la  $C_{m\acute{a}x}$  en un 74 %. Disminuyó el AUC de omeprazol 20 mg (sustrato de CYP2C19) en un 17 % y no cambió la  $C_{m\acute{a}x}$  y aumentó el AUC de cafeína 50 mg (sustrato de CYP1A2) en un 27 % y la  $C_{m\acute{a}x}$  en un 13 %. Disminuyó la proporción del metabolito de losartán E3174 a las concentraciones de losartán (sustrato de CYP2C9) en la orina en un 28 % y no cambió la proporción de las concentraciones del metabolito de dextrometorfano (dextrorfano) a las de dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) en la orina. Estos resultados indican una inducción potente de CYP3A4, una inhibición leve de CYP1A2 y ningún impacto en la farmacocinética de los sustratos de CYP2C19. A partir de los datos urinarios, no se puede concluir definitivamente sobre la potencia inhibidora de CYP2C9 y CYP2D6. No hay datos disponibles para los metabolizadores lentos de CYP2D6.

Una dosis única de encorafenib 450 mg y binimetinib 45 mg redujo el AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  de bupropion 75 mg (sustrato CYP2B6) en  $\leq 25\%$ . La administración repetida de encorafenib 450 mg al día y binimetinib 45 mg dos veces al día redujo el AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  de bupropion en  $\leq 26\%$ , y aumentó el AUC del metabolito activo hidroxibupropión en un 49%, lo que indica inducción leve.

Para la administración concomitante con sustratos de la UGT1A1 sometidos a extracción intestinal, se puede esperar una interacción mínima a moderada. Aunque binimetinib es un sustrato de la UGT1A1, no está sometido a extracción intestinal y, por consiguiente, no se prevén interacciones farmacológicas con encorafenib. Además, no se han observado diferencias clínicas en cuanto a la exposición cuando binimetinib se administra conjuntamente con encorafenib.

### *Efecto de los transportadores sobre encorafenib*

Se ha constatado que encorafenib es un sustrato de los transportadores de la glucoproteína P (gp-P). Es improbable que la inhibición de la gp-P provoque un aumento clínicamente importante de las concentraciones de encorafenib, ya que encorafenib tiene una elevada permeabilidad intrínseca. Se investigó *in vitro* la implicación de varias familias de transportadores de captación (OCT1, OATP1B1, OATP1B3 y OATPB1) utilizando inhibidores apropiados de los transportadores. Los datos indican que los transportadores de captación hepática no están implicados en la distribución de encorafenib en los hepatocitos humanos primarios.

### *Efecto de encorafenib sobre los transportadores*

La administración repetida de 450 mg de encorafenib una vez al día y 45 mg de binimetinib dos veces al día con una dosis única de rosuvastatina (un sustrato de OATP1B1, OATP1B3 y BCRP) aumentó la  $C_{m\acute{a}x}$  de rosuvastatina en 2,7 veces y el AUC en 1,6 veces, lo que indica una inhibición leve de OATP1B1, OATP1B3 y/o transportadores BCRP

*In vitro*, encorafenib inhibió el transportador hepático OCT1, pero no es probable que sea un inhibidor clínicamente efectivo. Conforme a los estudios *in vitro*, encorafenib tendría la capacidad de inhibir los

transportadores renales OCT2, OAT1 y OAT3 a concentraciones clínicas. Además, encorafenib podría inhibir la P-gp en el intestino a las concentraciones clínicas previstas.

### Poblaciones especiales

#### *Edad*

Según un análisis farmacocinético poblacional, la edad del paciente sería una covariable significativa para el volumen de distribución de encorafenib, aunque con una alta variabilidad. Dada la pequeña magnitud de estos cambios y su elevada variabilidad, no es probable que sean clínicamente significativos, por lo que en pacientes de edad avanzada no son necesarios ajustes de dosis.

#### *Sexo*

Según un análisis farmacocinético poblacional, el sexo del paciente no sería una covariable significativa para la eliminación o el volumen de distribución. Por lo tanto, no se prevén cambios importantes en la exposición a encorafenib en función del sexo.

#### *Peso corporal*

Según un análisis farmacocinético poblacional, el peso corporal del paciente sería una covariable significativa para la eliminación o el volumen de distribución. Sin embargo, dada la pequeña magnitud del cambio en la eliminación y la elevada variabilidad en el volumen de distribución previstas en el modelo no es probable que el peso ejerza una influencia clínicamente relevante sobre la exposición a encorafenib.

#### *Etnia*

No existen diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de encorafenib entre asiáticos y no asiáticos. No se dispone de datos suficientes para evaluar las posibles diferencias en la exposición a encorafenib entre otras etnias.

#### *Insuficiencia hepática*

Los resultados de un estudio clínico específico indican que existe un 25 % más de exposición total a encorafenib en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) comparado con los que tienen una función hepática normal. Esto se traduce en un aumento del 55 % en la exposición a encorafenib libre.

La farmacocinética de encorafenib no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) o grave (Child-Pugh clase C). Puesto que encorafenib se metaboliza y elimina principalmente por vía hepática, según el modelo PBPK los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave pueden presentar un mayor grado de exposición que aquellos que tienen una insuficiencia hepática leve. No se puede hacer una recomendación posológica en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver las secciones 4.2 y 4.4).

#### *Insuficiencia renal*

La eliminación renal de encorafenib es mínima. No se han realizado estudios específicos para evaluar los efectos de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de encorafenib.

En un análisis farmacocinético poblacional, no se observó una tendencia clara en el CL/F de encorafenib en pacientes con insuficiencia renal leve (velocidad de filtración glomerular estimada (VFG<sub>e</sub>) 60 a 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o moderada (VFG<sub>e</sub> 30 a 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en comparación con aquellos cuya función renal era normal (VFG<sub>e</sub> ≥90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). En los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada se ha previsto una pequeña disminución del CL/F (≤5 %), probablemente sin relevancia clínica. No se ha estudiado la farmacocinética de encorafenib en pacientes con insuficiencia renal grave.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

En los estudios de toxicidad en ratas de 4 y 13 semanas de duración, se observaron signos clínicos de disminución del peso corporal y reducción del peso de los epidídimos y la próstata, y hallazgos microscópicos en testículos, epidídimos, estómago y piel. Estas manifestaciones revirtieron parcialmente tras un periodo de recuperación de 4 semanas. Además, en el estudio de toxicidad en

ratas de 13 semanas de duración, se observaron cambios clínicos patológicos reversibles en dosis  $\geq 100$  mg/kg/d. No se pudo establecer el NOAEL para el estudio de 4 semanas. El NOAEL determinado en el estudio de 13 semanas fue de más de 10 veces la exposición terapéutica humana.

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

Encorafenib no tuvo efectos genotóxicos.

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

El estudio de desarrollo embrionario en ratas puso de manifiesto que encorafenib induce toxicidad fetal, con disminución del peso del feto y retraso en el desarrollo óseo.

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

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

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

#### Contenido de la cápsula

Copovidona (E1208)  
Poloxámero 188  
Celulosa microcristalina (E460i)  
Ácido succínico (E363)  
Crospovidona (E1202)  
Sílice coloidal anhidra (E551)  
Estearato de magnesio (E470b)

#### Cubierta de la cápsula

Gelatina (E441)  
Dióxido de titanio (E171),  
Óxido de hierro rojo (E172)  
Óxido de hierro amarillo (E172)  
Óxido de hierro negro (E172)

#### Tinta de impresión

Goma laca (E904)  
Óxido de hierro negro (E172)

Propilenglicol (E1520)

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

3 años.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar por debajo de 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

### Braftovi 50 mg cápsulas duras

Cada envase contiene 28x1 o 112x1 cápsulas duras en blíster precortado unidosis de poliamida/aluminio/PVC/aluminio/PET /papel.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### Braftovi 75 mg cápsulas duras

Cada envase contiene 42x1 o 168x1 cápsulas duras en blíster precortado unidosis de poliamida/aluminio/PVC/aluminio/PET /papel.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavour

Francia

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### Braftovi 50 mg cápsulas duras

EU/1/18/1314/001 28x1 cápsulas duras

EU/1/18/1314/003 112x1 cápsulas duras

### Braftovi 75 mg cápsulas duras

EU/1/18/1314/002 42x1 cápsulas duras

EU/1/18/1314/004 168x1 cápsulas duras

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 20/Septiembre/2018.

Fecha de la última renovación: 23/junio/2023

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

**A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE  
LOS LOTES**

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE  
COMERCIALIZACIÓN**

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA  
UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION  
Site Progipharm, rue du Lycée  
45500 GIEN  
Francia

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2)

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR  
CARTONAJE EXTERIOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Braftovi 50 mg cápsulas duras  
encorafenib

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura contiene 50 mg de encorafenib.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

28 x 1 cápsulas duras  
112 x 1 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

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

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavour  
Francia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/18/1314/001 28x1 cápsulas duras  
EU/1/18/1314/003 112x1 cápsulas duras

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

braftovi 50 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Braftovi 50 mg cápsulas  
encorafenib

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pierre Fabre Médicament

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**ENVASE DE CARTÓN**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Braftovi 75 mg cápsulas duras  
encorafenib

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula dura contiene 75 mg de encorafenib.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

42 x 1 cápsulas duras  
168 x 1 cápsulas duras

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía oral

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

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

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavour  
Francia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/18/1314/002 42x1 cápsulas duras  
EU/1/18/1314/004 168x1 cápsulas duras

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

braftovi 75 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTER**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Braftovi 75 mg cápsulas  
encorafenib

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pierre Fabre Médicament

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el paciente

**Braftovi 50 mg cápsulas duras**

**Braftovi 75 mg cápsulas duras**

encorafenib

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

### Contenido del prospecto

1. Qué es Braftovi y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Braftovi
3. Cómo tomar Braftovi
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Braftovi
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Braftovi y para qué se utiliza

Braftovi es un medicamento contra el cáncer que contiene encorafenib como principio activo. Cambios (mutaciones) en el gen BRAF pueden producir proteínas que causan el crecimiento del melanoma. Braftovi se dirige a las proteínas sintetizadas a partir de este gen BRAF modificado.

Se utiliza en combinación con otro medicamento que contiene binimetinib, para tratar pacientes adultos con un tipo de cáncer de piel llamado melanoma cuando:

- presenta una alteración (mutación) específica en un gen responsable de producir una proteína denominada BRAF, y
- se ha extendido a otras partes del cuerpo o no se puede eliminar mediante cirugía.

Cuando Braftovi se utiliza en combinación con binimetinib, que se dirige a otra proteína que estimula el crecimiento de la célula cancerosa, la combinación enlentece o incluso detiene el crecimiento del cáncer.

Braftovi también se utiliza en combinación con otro medicamento que contiene cetuximab, para tratar pacientes adultos con un tipo de cáncer colorrectal cuando:

- presenta una alteración (mutación) específica en un gen responsable de producir una proteína llamada BRAF, y
- se ha extendido a otras partes del cuerpo de los pacientes que han sido tratados previamente con otros medicamentos contra el cáncer.

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

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Braftovi

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

Puesto que Braftovi se utiliza en combinación con binimetinib para tratar el melanoma, lea detenidamente el prospecto de binimetinib, además de este prospecto.

Puesto que Braftovi se utiliza en combinación con cetuximab para tratar el cáncer colorrectal, lea detenidamente el prospecto de cetuximab, además de este prospecto.

### **No tome Braftovi**

- si es alérgico a encorafenib o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

### **Advertencias y precauciones**

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

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

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

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

- **Problemas de corazón:** Braftovi, cuando se toma con binimetinib, puede hacer que su corazón no funcione tan bien, alterar la actividad eléctrica cardíaca denominada "prolongación del intervalo QT", o hacer que empeoren otros problemas de corazón ya existentes. El médico comprobará que su corazón funciona correctamente antes, durante y después del tratamiento con estos medicamentos. Consulte inmediatamente a su médico si tiene algún síntoma de problema cardíaco como mareos, cansancio, aturdimiento, le falta el aire, si su corazón late con fuerza, se le acelera, late de forma irregular o si tiene hinchazón en las piernas.
- **Problemas de sangrado:** Braftovi puede causar problemas graves de sangrado. Consulte inmediatamente a su médico si tiene cualquier signo de sangrado como tos con sangre, coágulos de sangre, vómitos que contienen sangre o que parecen "café molido", heces rojas o negras, que parecen alquitrán, sangre en la orina, dolor de estómago (abdominal), sangrado vaginal inusual. También informe a su médico si tiene dolor de cabeza, mareos o debilidad.
- **Problemas en los ojos:** Braftovi, cuando se toma con binimetinib, puede causar problemas oculares graves. Consulte inmediatamente a su médico si tiene visión borrosa, pérdida de visión u otros cambios en la visión (por ejemplo, ver puntos coloreados), halos (ver borrosos los contornos de los objetos). El médico le examinará los ojos para detectar cualquier problema de visión mientras esté tomando Braftovi.
- **Cambios en la piel:** Braftovi puede causar otros tipos de cáncer de piel, como el carcinoma de células escamosas de la piel. También se pueden producir nuevos melanomas mientras está tomando Braftovi. El médico le examinará la piel en busca de nuevos cánceres de piel antes del tratamiento, cada 2 semanas mientras dure el tratamiento y hasta 6 meses después de que haya dejado de tomar Braftovi. Consulte inmediatamente al médico si observa cambios en la piel durante el tratamiento y después del mismo, por ejemplo: nuevas verrugas, úlceras en la piel o bultos rojizos que sangran o no se curan, o cambios de tamaño o color de algún lunar. Además, el médico le examinará para detectar carcinoma de células escamosas de la piel en la cabeza, el cuello, la boca y los ganglios linfáticos, y se le realizará un TAC con regularidad. Esto es por precaución, en caso de que se desarrolle un nuevo carcinoma de células escamosas dentro de su cuerpo. También se recomiendan exploraciones genitales (en las mujeres) y anales, antes del tratamiento y al finalizar el mismo.

- Problemas de hígado: Braftovi puede causar anomalías en los análisis de sangre, relacionadas con el funcionamiento de su hígado (niveles elevados de enzimas hepáticas). El médico le pedirá que se haga análisis de sangre para controlar su hígado antes y durante el tratamiento.
- Problemas de riñón: Braftovi puede alterar la actividad de los riñones (a menudo manifestada por anomalías en los análisis de sangre y, más raramente, como deshidratación y vómitos). El médico le pedirá que se haga análisis de sangre para controlar la función renal antes y durante el tratamiento. Beba mucho líquido durante el tratamiento. Consulte inmediatamente al médico si sufre vómitos y se deshidrata.

Si experimenta los siguientes síntomas, comuníquese con su médico de inmediato, ya que puede ser un trastorno potencialmente mortal: náuseas, dificultad para respirar, latidos cardíacos irregulares, calambres musculares, convulsiones, orina turbia, disminución de la producción de orina y cansancio. Estos pueden ser causados por un grupo de complicaciones metabólicas que pueden ocurrir durante el tratamiento del cáncer y que son causadas por los productos de descomposición de las células cancerosas moribundas (síndrome de lisis tumoral (SLT)) y pueden provocar cambios en la función renal (ver también la sección 4: Posibles efectos secundarios).

### **Niños y adolescentes**

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

### **Otros medicamentos y Braftovi**

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

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

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

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

### **Toma de Braftovi con alimentos y bebidas**

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

### **Embarazo**

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

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

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

### **Lactancia**

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

### **Fertilidad**

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

### **Conducción y uso de máquinas**

Braftovi puede afectar a su capacidad para conducir o utilizar máquinas. Evite conducir o utilizar máquinas si tiene problemas de visión o cualquier otro efecto adverso que pueda afectar a su capacidad para conducir o utilizar máquinas (ver sección 4), mientras tome Braftovi. Consulte a su médico si no está seguro de poder conducir.

## **3. Cómo tomar Braftovi**

### **Cuánto debe tomar**

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

#### Para tratamiento del melanoma

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

#### Para el tratamiento del cáncer colorrectal

La dosis recomendada de Braftovi para tratar el cáncer colorrectal es de 4 cápsulas de 75 mg una vez al día (que corresponde a una dosis diaria de 300 mg). También recibirá tratamiento con otro medicamento, cetuximab.

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

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

### **Cómo tomar Braftovi**



- Instrucciones para abrir el blíster:
- No presione la cápsula a través del blíster.
  - Separe una de las unidades del blíster doblándola y rompiéndola suavemente por la línea perforada.
  - Despegue con cuidado la lámina del blíster comenzando por la esquina marcada con una flecha.
  - Retire con cuidado la cápsula.

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

**Si tiene vómitos**

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

**Si toma más Braftovi del que debe**

Si toma más cápsulas de las que debe, póngase inmediatamente en contacto con su médico, farmacéutico o enfermero. Algunos efectos adversos de Braftovi, como náuseas, vómitos, deshidratación y visión borrosa, pueden empeorar. Si es posible, muéstreles este prospecto y el envase del medicamento.

**Si olvidó tomar Braftovi**

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

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

**Si interrumpe el tratamiento con Braftovi**

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

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

**4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Efectos adversos graves**

**Braftovi puede causar efectos adversos graves. Consulte a su médico inmediatamente** si tiene cualquiera de los siguientes efectos adversos por primera vez o si empeoran los ya existentes (ver también la sección 2):

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

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

Problemas en los ojos: Braftovi, cuando se toma con binimetinib, puede causar problemas oculares graves, como pérdida de líquido del ojo debajo de la retina, que puede ocasionar el desprendimiento de algunas capas (desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano). Póngase inmediatamente en contacto con su médico si presenta los siguientes síntomas oculares:

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

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

- dolores de cabeza, mareos o debilidad
- tos con sangre o coágulos

- vómitos que contienen sangre o con aspecto de "granos de café"
- heces rojas o negras con aspecto de alquitrán
- sangre en la orina
- dolor de estómago (abdominal)
- sangrado vaginal inusual

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

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

Otros cánceres de piel: el tratamiento con Braftovi puede causar otros tipos de cáncer de piel, como el carcinoma de células escamosas de la piel. Por lo general, estos cambios en la piel (ver también la sección 2) afectan a una pequeña área y se pueden eliminar con cirugía, y el tratamiento con Braftovi puede seguir sin interrupción. Algunas personas que toman Braftovi pueden también presentar nuevos melanomas. Estos melanomas se suelen eliminar con cirugía, y el tratamiento con Braftovi puede seguir sin interrupción.

Síndrome de lisis tumoral: Braftovi puede provocar una rápida descomposición de las células cancerosas que en algunas personas puede ser mortal. Los síntomas pueden incluir náuseas, dificultad para respirar, latidos cardíacos irregulares, calambres musculares, convulsiones, orina turbia, disminución de la producción de orina y cansancio.

### **Otros efectos adversos**

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

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

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

- disminución del número de glóbulos rojos (anemia)
- problemas en los nervios, que causan dolor, pérdida de sensibilidad u hormigueo en manos y pies
- dolor de cabeza
- mareos
- sangrado en distintas partes del cuerpo
- hipertensión arterial
- problemas de visión (déficit visual)
- dolor de estómago
- diarrea
- vómitos
- náuseas
- estreñimiento
- picores
- piel seca
- pérdida o debilitamiento del cabello (alopecia)
- erupción cutánea de varios tipos
- engrosamiento de las capas externas de la piel
- dolor de las articulaciones (artralgia)
- dolor, debilidad o espasmos musculares
- dolor de espalda
- dolor en las extremidades
- fiebre
- hinchazón de las manos o los pies (edema periférico), hinchazón localizada
- cansancio

- resultados anómalos en los análisis de sangre de la función hepática
- resultados anómalos en los análisis de sangre relacionados con la creatina cinasa (una enzima que se encuentra en la sangre que puede indicar inflamación o daño muscular)

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

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

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

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

**Efectos adversos cuando se utilizó Braftovi solo en los ensayos clínicos realizados en pacientes con melanoma**

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

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

- cansancio
- malestar general (náuseas)
- vómitos
- estreñimiento
- erupción cutánea de varios tipos
- enrojecimiento, descamación de la piel o ampollas en las manos y los pies (llamada eritrodisestesia palmoplantar o síndrome mano-pie)
- engrosamiento de las capas externas de la piel (hiperqueratosis)
- piel seca
- picores
- pérdida o debilitamiento anormal del cabello (alopecia)
- enrojecimiento, agrietamiento o rotura de la piel
- oscurecimiento de la piel
- pérdida de apetito
- dificultad para dormir (insomnio)
- dolor de cabeza
- problemas con los nervios, que pueden causar dolor, pérdida de sensibilidad u hormigueo en manos y pies
- cambios en el sentido del gusto
- dolor de las articulaciones (artralgia)
- dolor, espasmos o debilidad muscular

- dolor en las extremidades
- dolor de espalda
- fiebre
- algunos tipos de tumores benignos de la piel, como el nevus melanocítico y el papiloma cutáneo
- resultados anómalos en los análisis de sangre relacionados con el hígado

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

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

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

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

**Efectos adversos cuando Braftovi se toma junto con cetuximab para el tratamiento del cáncer colorrectal**

Además de los efectos adversos graves mencionados anteriormente, las personas que toman Braftovi junto con cetuximab también pueden sufrir los siguientes efectos adversos.

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

- nuevos lunares llamados "nevus melanocítico"
- pérdida de apetito
- dificultad para dormir (insomnio)
- problemas en los nervios, que causan dolor, pérdida de sensibilidad u hormigueo en manos y pies.
- dolor de cabeza
- sangrado en distintas partes del cuerpo
- diarrea
- dolor de estómago
- malestar general (náuseas)
- vómitos
- estreñimiento
- erupción cutánea con una zona con manchas planas o con protuberancias como en el acné (dermatitis acneiforme)
- erupción cutánea de varios tipos
- piel seca
- picores
- dolor de las articulaciones (artralgia) y dolor muscular y/o óseo (dolor musculoesquelético)
- dolor, debilidad o espasmos musculares
- dolor en las extremidades
- dolor de espalda
- cansancio
- fiebre

**Frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- algunos tipos de tumores de la piel, como el papiloma cutáneo.
- reacción alérgica que puede incluir hinchazón de la cara y dificultad para respirar

- mareos
- cambios en el sentido del gusto
- aumento de la frecuencia cardíaca
- oscurecimiento de la piel
- enrojecimiento, descamación de la piel o ampollas en las manos y los pies (eritrodisestesia palmoplantar o síndrome mano-pie)
- engrosamiento de las capas externas de la piel (hiperqueratosis)
- enrojecimiento, agrietamiento o rotura de la piel
- pérdida o debilitamiento del cabello (alopecia)
- fallo renal
- resultados anómalos en las pruebas de función renal (aumento de la creatinina)
- resultados anómalos en los análisis de sangre relacionados con el hígado

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

- algunos tipos de tumores de piel como el carcinoma basocelular
- inflamación del páncreas (pancreatitis) que causa dolor abdominal intenso
- descamación de la piel
- resultados anómalos de análisis de sangre de la función del páncreas (amilasa, lipasa)

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Braftovi**

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

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

Conservar por debajo de 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

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

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Braftovi**

- El principio activo es encorafenib.  
Braftovi 50 mg cápsulas duras: cada cápsula dura contiene 50 mg de encorafenib  
Braftovi 75 mg cápsulas duras: cada cápsula dura contiene 75 mg de encorafenib
- Los demás componentes son:
  - Contenido de la cápsula: copovidona (E1208), poloxámero 188, celulosa microcristalina (E460i), ácido succínico (E363), crospovidona (E1202), sílice coloidal anhidra (E551), estearato de magnesio (E470b).
  - Cubierta de la cápsula: gelatina (E441), dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro negro (E172).
  - Tinta de impresión: goma laca (E904), óxido de hierro negro (E172), propilenglicol (E1520).

## **Aspecto del producto y contenido del envase**

### Braftovi 50 mg cápsulas duras

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

Braftovi 50 mg se presenta en envases de 28x1 cápsulas o 112x1 cápsulas en blíster precortado unidosis. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### Braftovi 75 mg cápsulas duras

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

Braftovi 75 mg se presenta en envases de 42x1 cápsulas o 168x1 cápsulas en blíster precortado unidosis. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **Titular de la autorización de comercialización**

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Francia

## **Responsable de la fabricación**

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Site Progipharm, Rue du Lycée

45500 GIEN

Francia

## **Fecha de la última revisión de este prospecto:**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO IV**

### **CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

## **Conclusiones científicas**

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para encorafenib, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre el síndrome de lisis tumoral tanto de casos de ensayos clínicos como de notificaciones espontáneas que incluyen en 3 casos una estrecha relación temporal y en vista de un mecanismo de acción plausible, el PRAC considera, una posibilidad razonable, que existe al menos una relación causal entre encorafenib y el síndrome de lisis tumoral. El PRAC concluyó que la información sobre los productos que contienen encorafenib debe modificarse en consecuencia.

Tras revisar la recomendación del PRAC, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos de la recomendación.

## **Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización**

De acuerdo con las conclusiones científicas para encorafenib, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) encorafenib no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.