

**ANNES I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Braftovi 50 mg kapsuli iebsin

Braftovi 75 mg kapsuli iebsin

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Braftovi 50 mg kapsuli iebsin

Kull kapsula iebsa fiha 50 mg encorafenib.

Braftovi 75 mg kapsuli iebsin

Kull kapsula iebsa fiha 75 mg encorafenib.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

**Kapsula iebsa (kapsula).**

Braftovi 50 mg kapsuli iebsin

Għatu opak oranġjo u korp opak kulur il-ġilda, stampat b'"A" distinta fuq l-għatu u "LGX 50mg" fuq il-korp. It-tul tal-kapsula hu ta' madwar 22 mm.

Braftovi 75 mg kapsuli iebsin

Għatu opak kulur il-ġilda u korp opak abjad, stampat b'"A" distinta fuq l-għatu u "LGX 75mg" fuq il-korp. It-tul tal-kapsula hu ta' madwar 23 mm.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Encorafenib hu indikat:

- flimkien ma' binimetinib għat-trattament ta' pazjenti adulti b'melanoma li ma tistax titneħħa jew metastatika b'mutazzjoni tal-BRAF V600 (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).
- flimkien ma' cetuximab, għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer metastatiku tal-kolon u tar-rektum (colorectal cancer, CRC) b'mutazzjoni tal-BRAF V600E, li jkunu rċewew terapija sistemika fil-passat (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'encorafenib għandu jinbeda u jiġi ssorveljat taħt ir-responsabbiltà ta' tabib esperjenzat fl-użu ta' prodotti mediċinali ta' kontra l-kanċer.

## Požoloġija

### Melanoma

Id-doża rakkomandata ta' encorafenib hi ta' 450 mg (sitt kapsuli ta' 75 mg) darba kuljum, meta jintuża flimkien ma' binimetinib.

### Kanċer tal-kolon u tar-rektum

Id-doża rakkomandata ta' encorafenib hi ta' 300 mg (erba' kapsuli ta' 75 mg) darba kuljum, meta jintuża flimkien ma' cetuximab.

### Modifika fid-doża

#### Melanoma

Il-ġestjoni tar-reazzjonijiet avversi tista' tkun teħtieġ tnaqqis tad-doża, interruzzjoni temporanja jew waqfien tat-trattament ta' encorafenib (ara t-Tabelli 1, 3 u 4).

Għal informazzjoni dwar il-pożoloġija u l-modifika fid-doża rakkomandata ta' binimetinib, ara sezzjoni 4.2 tal-SmPC ta' binimetinib.

Ir-rakkomandazzjonijiet għat-tnaqqis tad-doża għal encorafenib huma pprezentati fit-Tabella 1.

**Tabella 1: Modifika fid-doża rakkomandata għal encorafenib meta jintuża flimkien ma' binimetinib fl-indikazzjoni tal-melanoma**

<b>Livell tad-doża</b>	<b>Doża ta' encorafenib meta jintuża flimkien ma' binimetinib</b>
Doża tal-bidu	Sitt kapsuli ta' 75 mg (450 mg) darba kuljum
Tnaqqis tal-ewwel doża	Erba' kapsuli ta' 75 mg (300 mg) darba kuljum
Tnaqqis tat-tieni doża	Tliet kapsuli ta' 75 mg (225 mg) darba kuljum
Modifika sussegwenti	Hemm data limitata għal doża mnaqqsqa għal 100 darba kuljum. Encorafenib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti jekk il-pazjent ma jkunx qed jittollera 100 mg (żewġ kapsuli ta' 50 mg) darba kuljum.

L-amministrazzjoni ta' encorafenib f'doża ta' 450 mg darba kuljum bħala aġent wiehed mhix rakkomandata. Jekk binimetinib jitwaqqaf temporanjament, encorafenib għandu jitnaqqas għal 300 mg darba kuljum matul iż-żmien tal-interruzzjoni tad-doża ta' binimetinib (ara sezzjoni 4.2 tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott [SmPC]) ta' binimetinib peress li encorafenib mhux tollerat sew bid-doża ta' 450 mg bħala aġent uniku. Jekk binimetinib jitwaqqaf b'mod permanenti, encorafenib għandu jitwaqqaf.

Jekk encorafenib jitwaqqaf b'mod temporanju (ara t-Tabelli 3 u 4), binimetinib għandu jkun interrott. Jekk encorafenib jitwaqqaf b'mod permanenti, imbagħad binimetinib għandu jitwaqqaf.

Jekk it-tossiċitajiet relatati mat-trattament iseħħu, allura encorafenib u binimetinib għandhom titnaqqsilhom id-doża, jiġu interrotti jew jitwaqqfu. Il-modifika tad-doża huma neċessarji għal binimetinib biss (reazzjonijiet avversi primarjament relatati ma' binimetinib) għal dawn li ġejjin: distakkament tal-epitilju pigmentali retinali (retinal pigment epithelial detachment, RPED), okklużjoni tal-vina retinali (retinal vein occlusion, RVO), marda tal-pulmun interstizjali/pulmonite, disfunzjoni kardijaka, elevazzjoni tal-fosfokinasi tal-kreatina (creatine phosphokinase, CK) u rabdomjolisi, u tromboemboliżmu venuż (venous thromboembolism, VTE).

Jekk isseħħ waħda minn dawn it-tossiċitajiet, ara sezzjoni 4.2 tal-SmPC ta' binimetinib għal istruzzjonijiet dwar il-modifika tad-doża għal binimetinib.

### Kanċer tal-kolon u tar-rektum

Il-ġestjoni tar-reazzjonijiet avversi tista' tkun teħtieġ tnaqqis tad-doża, interruzzjoni temporanja jew waqfien tat-trattament ta' encorafenib (ara t-Tabelli 2, 3 u 4).

Għal informazzjoni dwar il-pożoloġija u l-modifika fid-doża rakkomandata ta' cetuximab, ara sezzjoni 4.2 tal-SmPC ta' cetuximab.

Ir-rakkomandazzjonijiet għat-tnaqqis tad-doża għal encorafenib huma pprezentati fit-Tabella 2.

**Tabella 2: Modifiki fid-doża rakkomandata għal encorafenib meta jintuża flimkien ma' cetuximab fl-indikazzjoni tas-CRC**

Livell tad-doża	Doża ta' encorafenib meta jintuża flimkien ma' cetuximab
Doża tal-bidu	Erba' kapsuli ta' 75 mg (300 mg) darba kuljum
Tnaqqis tal-ewwel doża	Tliet kapsuli ta' 75 mg (225 mg) darba kuljum
Tnaqqis tat-tieni doża	Żewġ kapsuli ta' 75 mg (150 mg) darba kuljum

Jekk encorafenib jitwaqqaf b'mod permanenti, cetuximab għandu jitwaqqaf.

Jekk cetuximab jitwaqqaf b'mod permanenti, encorafenib għandu jitwaqqaf.

Melanoma u kanċer tal-kolon u tar-rektum

Il-modifiki fid-doża f'każ ta' reazzjonijiet avversi huma pprovduti hawn taht u fit-Tabelli 3 u 4.

*Għal malinni kutanji primarji godda:* Ma hi meħtieġa ebda modifika tad-doża għal encorafenib.

*Għal malinni pożittivi għall-mutazzjoni tal-RAS mhux kutanji primarji godda:* wiehed għandu jikkunsidra l-waqfien b'mod permanenti ta' encorafenib.

**Tabella 3: Modifiki fid-doża rakkomandata għal encorafenib meta jintuża flimkien ma' binimetinib jew flimkien ma' cetuximab għal reazzjonijiet avversi partikolari**

Severità tar-reazzjoni avversa <sup>a</sup>	Encorafenib
<i>Reazzjonijiet kutanji</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grad 2</li> </ul>	Encorafenib għandu jitkompla. Jekk ir-raxx jaqleb għall-agħar jew ma jaqlibx għall-aħjar fi żmien ġimagħtejn (2) bit-trattament, encorafenib għandu jitwaqqaf sa ma jintlaħaq il-Grad 0 jew 1 u mbagħad għandu jitkompla bl-istess doża.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grad 3</li> </ul>	Encorafenib għandu jitwaqqaf sakemm isir titjib sal-Grad 0 jew 1 u titkompla bl-istess doża jekk din tkun l-ewwel darba, jew titkompla b'doża mnaqqsa jekk il-Grad 3 ikun rikorrenti.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grad 4</li> </ul>	Encorafenib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.
<i>Sindrome tal-eritrodisesteżija palmari-plantari</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grad 2</li> </ul>	Encorafenib għandu jitkompla u għandhom ikunu introdotti miżuri ta' appoġġ bħal terapija topikali. Jekk ma jseħx titjib minkejja t-terapija ta' appoġġ fi żmien ġimghatejn (2), encorafenib għandu jitwaqqaf sakemm isir titjib sal-Grad 0 jew 1 u għandu jitkompla t-trattament fl-istess livell tad-doża jew b'doża mnaqqsa.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grad 3</li> </ul>	Encorafenib għandu jitwaqqaf, għandhom ikunu introdotti miżuri ta' appoġġ bħal terapija topikali u għandha ssir valutazzjoni mill-ġdid tal-pazjent kull ġimgha. Encorafenib għandu jitkompla bl-istess livell tad-doża jew b'livell imnaqqas tad-doża meta jsir titjib sal-Grad 0 jew 1.

Severità tar-reazzjoni avversa <sup>a</sup>	Encorafenib
<i>Uveite li tinkludi irite u iridoċiklite</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grad 1- 3</li> </ul>	<p>Jekk l-uveite tal-Grad 1 jew 2 ma tirrispondix għal terapija okulari (eż. topika) speċifika jew għal uveite tal-Grad 3, encorafenib għandu jitwaqqaf u l-monitoraġġ oftalmiku għandu jkun irrepertut fi żmien ġimgħatejn.</p> <p>Jekk l-uveite hi tal-Grad 1 u titjeb għall-Grad 0, it-trattament għandu jitkompla bl-istess doża.</p> <p>Jekk l-uveite hi tal-Grad 2 jew 3 u titjeb għall-Grad 0 jew 1, it-trattament għandu jitkompla b' doża mnaqqsa.</p> <p>Jekk ma jsehhx titjeb fi żmien 6 ġimgħat, il-monitoraġġ oftalmiku għandu jkun irrepertut u encorafenib u binimetinib għandhom jitwaqqfu b' mod permanenti.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grad 4</li> </ul>	<p>Encorafenib għandu jitwaqqaf b' mod permanenti u għandu jitwettaq segwitu b' monitoraġġ oftalmologiku.</p>
<i>Titwil tal-QTc</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>QTcF &gt;500 ms u biddel ≤ 60 ms mill-valur ta' qabel it-trattament</li> </ul>	<p>Encorafenib għandu jitwaqqaf (ara l-monitoraġġ fis-sezzjoni 4.4).</p> <p>Encorafenib għandu jitkompla b' doża mnaqqsa meta QTcF ≤ 500 ms.</p> <p>Encorafenib għandu jitwaqqaf jekk issehh rikorrenza aktar minn darba.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>QTcF &gt;500 ms u zieda minn &gt;60 ms mill-valuri ta' qabel it-trattament</li> </ul>	<p>Encorafenib għandu jitwaqqaf b' mod permanenti (ara l-monitoraġġ fis-sezzjoni 4.4).</p>
<i>Anormalitajiet fil-fwied fil-laboratorju</i>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grad 2 (aspartataminotrasferazi (AST) jew alanina aminotrasferazi (ALT) &gt;3x ≤ 5x il-limitu superjuri tan-normal (ULN))</li> </ul>	<p>Encorafenib għandu jitkompla.</p> <p>Jekk ma jsehh ebda titjeb fi żmien 4 ġimgħat, encorafenib għandu jitwaqqaf sakemm isir titjeb sal-Grad 0 jew 1 jew sal-livelli ta' qabel it-trattament/baži u mbagħad għandu jitkompla bl-istess doża.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>L-ewwel okkorrenza tal-Grad 3 (AST jew ALT &gt;5x ULN u bilirubina fid-demmm &gt;2x ULN)</li> </ul>	<p>Encorafenib għandu jitwaqqaf għal massimu ta' 4 ġimgħat.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Jekk issehh titjeb sal-Grad 0 jew 1 jew sal-livelli baži, imbagħad għandu jitkompla b' doża mnaqqsa.</li> <li>Jekk ma jsehhx titjeb, encorafenib għandu jitwaqqaf b' mod permanenti</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>L-ewwel okkorrenza tal-Grad 4 (AST jew ALT &gt;20 ULN)</li> </ul>	<p>Encorafenib għandu jitwaqqaf għal massimu ta' 4 ġimgħat</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Jekk issehh titjeb sal-Grad 0 jew 1 jew sal-livelli baži, imbagħad għandu jitkompla b' livell tad-doża mnaqqsa.</li> <li>Jekk ma jsehhx titjeb, encorafenib għandu jitwaqqaf b' mod permanenti.</li> </ul> <p>Jew, encorafenib għandu jitwaqqaf b' mod permanenti.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grad 3 rikorrenti (AST jew ALT &gt; 5x ULN u bilirubina fid-demmm &gt; 2x ULN)</li> </ul>	<p>Għandu jkun ikkunsidrat it-twaqqif b' mod permanenti ta' encorafenib.</p>

Severità tar-reazzjoni avversa <sup>a</sup>	Encorafenib
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grad 4 rikorrenti (AST jew ALT &gt; 20 ULN)</li> </ul>	Encorafenib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

<sup>a</sup> Common Terminology Criteria for Adverse Events tan-National Cancer Institute (NCI CTCAE) verżjoni 4.03

**Tabella 4: Modifiki fid-doża rakkomandata għal encorafenib meta jintuża flimkien ma' binimetinib jew flimkien ma' cetuximab għal reazzjonijiet avversi oħra**

Severità tar-reazzjoni avversa	Encorafenib
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reazzjonijiet avversi tal-Grad 2 rikorrenti jew intollerabbli</li> <li>• L-ewwel okkorrenza tar-reazzjonijiet avversi tal-Grad 3</li> </ul>	<p>Encorafenib għandu jitwaqqaf għal massimu ta' 4 ġimgħat.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jekk isehh titjib sal-Grad 0 jew 1 jew sal-livelli bażi, Għandu jitkompla b'doża mnaqqsa.</li> <li>• Jekk ma jsehħx titjib, encorafenib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• L-ewwel okkorrenza ta' kwalunkwe reazzjoni avversa tal-Grad 4</li> </ul>	<p>Encorafenib għandu jitwaqqaf għal massimu ta' 4 ġimgħat</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jekk isehh titjib sal-Grad 0 jew 1 jew sal-livelli bażi, imbagħad għandu jitkompla b'livell tad-doża mnaqqsa.</li> <li>• Jekk ma jsehħx titjib, encorafenib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.</li> </ul> <p>Jew, encorafenib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reazzjonijiet avversi tal-Grad 3 rikorrenti</li> </ul>	Għandu jkun ikkunsidrat it-twaqqif b'mod permanenti ta' encorafenib.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reazzjonijiet avversi tal-Grad 4 rikorrenti</li> </ul>	Encorafenib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

#### *Durata tat-trattament*

It-trattament għandu jitkompla sakemm il-pazjent ma jibqax jikseb benefiċċju jew jiżviluppa tossiċità inaċċettabbli.

#### *Doži maqbużin*

Jekk jaqbeż doża ta' encorafenib, il-pazjent għandu jiehu d-doża maqbuża biss jekk ikun għad fadal 12-il siegħa għad-doża skedata li jmiss.

#### *Remettar*

F'każ ta' remettar wara l-amministrazzjoni ta' encorafenib, il-pazjent m'għandux jiehu doża addizzjonali u għandu jiehu d-doża skedata li jmiss.

#### *Popolazzjonijiet speċjali*

##### *Pazjenti anzjani*

Ma hu meħtieġ ebda aġġustament tad-doża għal pazjenti ta' 65 sena u aktar (ara sezzjoni 5.2).

##### *Indeboliment tal-fwied*

Pazjenti b'indeboliment epatiku hafif sa sever jista' jkollhom esponiment akbar għal encorafenib (ara sezzjoni 5.2).

L-amministrazzjoni ta' encorafenib għandha ssir b'attenzjoni b'doża ta' 300 mg darba kuljum f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif (Klassi A Child-Pugh).

L-ebda rakkomandazzjoni ta' doża ma tista' tingħata f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat (Klassi B Child-Pugh) jew indeboliment epatiku sever (Klassi C Child-Pugh).

##### *Indeboliment tal-kliwi*

Ma hu meħtieġ ebda aġġustament tad-doża għal pazjenti b'indeboliment renali hafif jew moderat fuq il-baži tal-analizi tal-farmakokinetika (PK) tal-popolazzjoni. Ma hemm ebda data klinika b'encorafenib f'pazjenti b'indeboliment renali sever. Għaldaqstant, il-htieġa potenzjali għal

aġġustament tad-doża ma tistax tiġi ddeterminata. Encorafenib għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment renali sever (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' encorafenib għadhom ma ġewx determinati s'issa fit-tfal u fl-adoloxxenti. M'hemm l-ebda data disponibbli.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Braftovi huwa għal użu orali. Il-kapsuli għandhom jinbelghu shaħ mal-ilma. Jistgħu jittiehdu mal-ikel jew mingħajr. L-amministrazzjoni konkomitanti ta' encorafenib mal-meraq tal-grapefruit għandha tiġi evitata (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5)

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

Encorafenib għandu jingħata flimkien ma' binimetinib (għal pazjenti b'melanoma mutanti tal-BRAF V600 li ma tistax titneħha jew metastatika), jew flimkien ma' cetuximab (għal pazjenti b'kanċer metastatiku tal-kolon u tar-rektum bil-mutazzjoni tal-BRAF V600E). Għal informazzjoni addizzjonali dwar twissijiet u prekawzjonijiet assoċjati mat-trattament b'binimetinib jew cetuximab, ara sezzjoni 4.4 tal-SmPC ta' binimetinib jew l-SmPC ta' cetuximab.

#### Ittestjar għall-mutazzjoni tal-BRAF

Qabel ma jiehdu encorafenib, il-pazjenti jrid isir ilhom test validat li jikkonferma melanoma metastatika jew li ma tistax titneħha bil-mutazzjoni tal-BRAF V600 jew kanċer metastatiku tal-kolon u tar-rektum bil-mutazzjoni tal-BRAF V600E. L-effikaċja u s-sikurezza ta' encorafenib ġew stabbiliti biss f'pazjenti b'tumuri tal-melanoma li jesprimu mutazzjonijiet tal-BRAF V600E u V600K jew tumuri tal-kolon u tar-rektum li jesprimu mutazzjoni tal-BRAF V600E. Encorafenib m'għandux jintuża f'pazjenti b'melanoma malinna tal-BRAF ta' tip selvaġġ (wild type) jew kanċer tal-kolon u tar-rektum tal-BRAF ta' tip selvaġġ.

#### Encorafenib flimkien ma' binimetinib f'pazjenti li pprogressaw b'inibitur tal-BRAF

Hemm data limitata għall-użu tal-għoti ta' encorafenib flimkien ma' binimetinib fil-pazjenti li pprogressaw b'inibitur preċedenti tal-BRAF mgħoti għat-trattament ta' melanoma metastatika jew li ma tistax titneħha bil-mutazzjoni tal-BRAF V600. Din id-data turi li l-effikaċja tal-għoti flimkien se tkun aktar baxxa f'dawn il-pazjenti.

#### Encorafenib flimkien ma' binimetinib f'pazjenti b'metastazijiet fil-moħħ

Hemm data limitata dwar l-effikaċja bl-għoti ta' encorafenib flimkien ma' binimetinib f'pazjenti b'melanoma mutanti tal-BRAF V600 li kellhom metastazi fil-moħħ (ara sezzjoni 5.1).

## Disfunzjoni ventrikolari tax-xellug (LVD)

LVD definit bħala tnaqqis sintomatiku jew asintomatiku fil-frazzjoni tat-tfigħ 'il barra ("ejection fraction") giet irrapportata meta encorafenib jintuża flimkien ma' binimetinib. Huwa rakkomandat li l-frazzjoni ta' tfigħ 'il barra ventrikolari tax-xellug (left ventricular ejection fraction, LVEF) tiġi vvalutata b'ekokardjogramma jew b'multi-gated acquisition (MUGA) scan qabel ma jinbdew encorafenib u binimetinib, xahar wara l-bidu, u mbaġħad f'intervalli ta' madwar 3 xhur jew aktar spiss kif jiġi indikat klinikament, matul it-trattament. Jekk matul it-trattament isseħħ LVD, ara sezzjoni 4.2 tal-SmPC ta' binimetinib.

Is-sikurezza ta' encorafenib flimkien ma' binimetinib ma gietx stabbilita f'pazjenti b'LVEF fil-linja bazi li hi anqas minn 50% jew anqas mil-limiti inferjuri istituzzjonali tan-normal. Għaldaqstant, f'dawn il-pazjenti, binimetinib għandu jintuża b'attenzjoni u għal kwalunkwe disfunzjoni sintomatika ventrikolari tax-xellug, għal tnaqqis fl-LVEF tal-Grad 3-4 jew għal tnaqqis assolut fl-LVEF mil-linja bazi ta'  $\geq 10\%$ , binimetinib u encorafenib għandhom jitwaqqafu u l-LVEF għandu jiġi evalwat kull gimghatejn sal-irkupru.

## Emorraġija

Emorraġiji, li jinkludu avvenimenti emorraġiċi kbar, jistgħu jseħħu b'encorafenib (ara sezzjoni 4.8). Ir-riskju ta' emorraġija jista' jiżdied b'uzu konkomitanti ta' terapija antikoagulanti u antipjastri. L-okkorrenza ta' avvenimenti emorraġiċi tal-Grad  $\geq 3$  għandha tiġi ġestita b'interruzzjoni tad-doża jew bi twaqqif tat-trattament (ara t-Tabella 4 fis-sezzjoni 4.2) u kif indikat klinikament.

## Tossiċitajiet okulari

Jistgħu jseħħu tossiċitajiet okulari li jinkludu l-uveite, l-irite, u l-iridoċiklite meta jiġi amministrat encorafenib. RPED ġie rrapportat ukoll f'pazjenti ttrattati b'encorafenib flimkien ma' binimetinib (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu vvalutati f'kull żjara għal sintomi ta' disturb fil-vista ġdid jew li jaqleb għall-aġħar. Jekk jiġu identifikati sintomi ta' disturb fil-vista ġodda jew li qed jaqilbu għall-aġħar, inkluzi vista ċentrali mnaqsa, vista mċajpra jew telf tad-dawl, hu rakkomandat li ssir eżaminazzjoni oftalmoloġika minnufih.

Jekk matul it-trattament isseħħ uveite li tinkludi iridoċiklite u irite, ara sezzjoni 4.2.

Jekk matul it-trattament il-pazjent jiżviluppa RPED jew RVO, ara sezzjoni 4.2 tal-SmPC ta' binimetinib għal gwida.

## Titwil tal-QT

It-titwil tal-QT ġie osservat f'pazjenti ttrattati b'inibituri tal-BRAF. Ma sarx studju dettaljat tal-QT biex jiġi evalwat il-potenzjal ta' titwil tal-QT ta' encorafenib.

B'mod ġenerali, ir-riżultati jissuġġerixxu li encorafenib bħala aġent uniku għandu l-potenzjal li jikkawża żidiet ħfief fir-rata ta' taħbit tal-qalb. Fi hdan l-istudji akkumulati ta' għoti ta' encorafenib flimkien ma' binimetinib bid-doži rakkomandati u fi studju ta' encorafenib bħala aġent uniku, ir-riżultati jissuġġerixxu li encorafenib għandu l-potenzjal li jirriżulta f'żidiet ħfief fl-intervall tal-QTc (ara sezzjoni 5.1).

Ma hemmx biżżejjed data biex ikun eskluż titwil tal-QT klinikament sinifikanti li jiddependi fuq l-esponiment.

Minħabba r-riskju potenzjali għal titwil tal-QT, hu rakkomandat li l-anormalitajiet fl-elettroliti tas-serum li jinkludu l-manjeżju u l-potassju jiġu kkoreġuti u li l-fatturi tar-riskju għat-titwil tal-QT jiġu kkontrollati (eż. insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, bradiaritmiji) qabel ma jinbeda t-trattament u waqt it-trattament.



Hu rakkomandat li elettrokardjogramma (ECG) tiġi vvalutata qabel ma jinbeda encorafenib, xahar wara l-bidu, u mbagħad f'intervalli ta' madwar 3 xhur jew aktar spiss kif jiġi indikat klinikament, matul it-trattament. L-okkorrenza ta' titwil tal-QTc tista' tiġi ġestita bi tnaqqis, b'interruzzjoni jew b'waqfien tad-doża b'korrezzjoni tal-elettroliti anormali u b'kontroll tal-fatturi ta' riskju (ara sezzjoni 4.2).

### Malinni primarji ġodda

Malinni primarji ġodda, kutanji u mhux kutanji, ġew osservati f'pazjenti ttrattati b'inibituri tal-BRAF u jistgħu jsehhu meta jiġi amministrat encorafenib (ara sezzjoni 4.8).

#### *Malinni kutanji*

Malinni kutanji bħal karċinoma kutanja taċ-ċelloli tat-tip skwamuż (cutaneous squamous cell carcinoma, cuSCC) inkluża keratokantoma ġew osservati f'pazjenti ttrattati b'inibituri tal-BRAF inkluż encorafenib.

Melanoma primarja ġdida ġiet osservata f'pazjenti ttrattati b'inibituri tal-BRAF inkluż encorafenib (ara sezzjoni 4.8).

Għandhom isiru evalwazzjonijiet dermatoloġiċi qabel ma tinbeda t-terapija b'encorafenib, kull xahrejn waqt li tkun qed issir it-terapija u sa 6 xhur wara l-waqfien tat-trattament. Leżjonijiet suspettużi fuq il-ġilda għandhom jiġu ġestiti bi qtugħ dermatoloġiku u b'evalwazzjoni dermatopatoloġika. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex jinformaw minnufih lit-tobba tagħhom jekk jiżviluppaw leżjonijiet ġodda fuq il-ġilda. Encorafenib għandu jitkompli mingħajr ebda modifika fid-doża.

#### *Malinni mhux kutanji*

Fuq il-baži tal-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu, encorafenib jista' jippromwovi malinni assoċjati mal-attivazzjoni tal-RAS permezz ta' mutazzjoni jew permezz ta' mekkaniżmi oħra. Il-pazjenti li jirċievu encorafenib għandu jsirulhom eżaminazzjoni tar-ras u tal-għonq, scan b'tomografija kompjuterizzata (CT) tas-sider/tal-addome, eżaminazzjonijiet anali u pelviċi (għan-nisa) u għadd shih taċ-ċelloli tad-demem qabel ma jinbeda, matul u fi tmiem it-trattament kif ikun klinikament xieraq. Għandu jkun ikkunsidrat il-waqfien ta' encorafenib b'mod permanenti f'pazjenti li jiżviluppaw malinni mhux kutanji pożittivi għall-mutazzjoni tal-RAS. Il-benefiċċji u r-riskji għandhom ikunu kkunsidrati b'attenzjoni qabel ma jiġi amministrat encorafenib lil pazjenti li kellhom kanċer fl-imghoddi jew li għandhom kanċer konkurrenti assoċjat ma' mutazzjoni tal-RAS.

### Anormalitajiet fil-fwied fil-laboratorju

Anormalitajiet fil-fwied fil-laboratorju li jinkludu elevazzjonijiet tal-AST u tal-ALT ġew osservati b'encorafenib (ara sezzjoni 4.8). Il-valuri tal-fwied fil-laboratorju għandhom jiġu ssorveljati qabel ma jinbeda encorafenib u jiġu ssorveljati tal-anqas ta' kull xahar matul l-ewwel 6 xhur tat-trattament, imbagħad kif jiġi indikat klinikament. L-anormalitajiet fil-fwied fil-laboratorju għandhom ikunu kkontrollati b'interruzzjoni tad-doża, bi tnaqqis jew b'waqfien tat-trattament (ara sezzjoni 4.2).

### Indeboliment tal-fwied

Peress li encorafenib primarjament jiġi metabolizzat u eliminat permezz tal-fwied, il-pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif sa sever jista' jkollhom esponiment miżjud għal encorafenib tul il-medda ta' esponiment tal-varjabbiltà bejn l-individwi (ara sezzjoni 5.2).

Fin-nuqqas ta' data klinika, encorafenib mhuwiex rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat jew sever.

L-amministrazzjoni ta' encorafenib għandha ssehh b'kawtela b'doża ta' 300 mg darba kuljum f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif (ara sezzjoni 4.2).

Hu rakkomandat monitoraġġ aktar mill-qrib ta' tossiċitajiet relatati ma' encorafenib f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif li jinkludi eżaminazzjoni klinika u testijiet tal-funzjoni tal-fwied, b'evalwazzjoni ta' ECGs kif ikun klinikament xieraq matul it-trattament.

## Indeboliment tal-kliewi

Ma hemm ebda data disponibbli f' pazjenti b' indeboliment renali sever (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Encorafenib għandu jintuża b' attenzjoni f' pazjenti b' indeboliment renali sever. L-elevazzjoni tal-kreatinina għet irrapportata ta' spiss b' encorafenib mogħti bħala aġent uniku jew flimkien ma' binimetinib jew cetuximab. Każijiet osservati ta' insuffiċjenza renali li tinkludi korriment akut tal-kliewi u indeboliment renali ġeneralment ġew assoċjati ma' remettar u deidratazzjoni. Fatturi kontributuri oħrajn inkludew id-dijabete u l-pessjoni għolja. Il-kreatinina fid-demm għandha tiġi ssorveljata kif jiġi indikat klinikament u l-elevazzjoni tal-kreatinina tiġi ġestita b' modifika jew b' waqfien fid-doża (ara t-Tabella 4 fis-sezzjoni 4.2). Il-pazjenti għandhom jaraw li jixorbu biżżejjed fluwidi matul it-trattament.

### Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq encorafenib.

L-użu konkurrenti ta' inibituri b' saħħithom tas-CYP3A matul it-trattament b' encorafenib għandhom jiġu evitati. Jekk l-użu konkurrenti b' inibitur b' saħħtu tas-CYP3A hu neċessarju, il-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati b' attenzjoni għal raġunijiet ta' sikurezza (ara sezzjoni 4.5). Għandha tiġi eżerċitata attenzjoni jekk jiġi koamministrat inibitur moderat tas-CYP3A ma' encorafenib.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

### Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq encorafenib

Encorafenib primarjament jiġi metabolizzat minn CYP3A4.

#### *Inibituri ta' CYP3A4*

Il-koamministrazzjoni ta' inibituri ta' CYP3A4 moderati (diltiazem) u b' saħħithom (posaconazole) b' doži uniċi ta' encorafenib f' voluntiera b' saħħithom wasslet għal żieda tripla jew doppja fl-esponiment ġenerali fl-erja taħt il-kurva ta' koncentrazzjoni u żmien (AUC), rispettivament u f' 44.6 % u 68.3 % żieda fil-koncentrazzjoni massima ta' encorafenib ( $C_{max}$ ) rispettivament. Previżjonijiet ibbażati fuq mudelli jindikaw li l-effett ta' posaconazole wara amministrazzjonijiet ripetuti jista' jkun simili għall-AUC (żieda tripla) u flit aktar b' saħħtu għas- $C_{max}$  (żieda għal 2.7 darbiet). Previżjonijiet ibbażati fuq mudelli għal ketoconazole jissuggerixxu żieda ta' madwar 5 darbiet għall-AUC ta' encorafenib u żieda ta' 3 sa 4 darbiet għas- $C_{max}$  ta' encorafenib wara l-għoti ta' encorafenib 450 u 300 mg QD, rispettivament.

Għaldaqstant, l-amministrazzjoni konkurrenti ta' encorafenib ma' inibituri b' saħħithom ta' CYP3A4 għandha tiġi evitata (minhabba ż-żieda fl-esponiment ta' encorafenib u ż-żieda potenzjali fit-tossicità, ara sezzjoni 5.2). Eżempji ta' inibituri b' saħħithom ta' CYP3A4 jinkludu, iżda mhumiex limitati għal, ritonavir, itraconazole, clarithromycin, telithromycin, posaconazole u meraq tal-grapefruit. Jekk l-użu konkurrenti ta' inibitur b' saħħtu tas-CYP3A hu inevitabbli, il-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati b' attenzjoni għal raġunijiet ta' sikurezza.

L-inibituri moderati ta' CYP3A4 għandhom jiġu koamministrati b' attenzjoni. Eżempji ta' inibituri moderati ta' CYP3A4 jinkludu, iżda mhumiex limitati għal, amiodarone, erythromycin, fluconazole, diltiazem, amprenavir u imatinib. Meta encorafenib jiġi koamministrat ma' inibitur moderat ta' CYP3A, il-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati b' attenzjoni għal raġunijiet ta' sikurezza.

#### *Indutturi ta' CYP3A4*

Il-koamministrazzjoni ta' encorafenib ma' induttur ta' CYP3A4 ma għetx ivvalutata fi studju kliniku; madankollu, tnaqqis fl-esponiment ta' encorafenib hu probabbli u jista' jwassal għal effikaċja kompromessa. Eżempji ta' indutturi moderati jew b' saħħithom ta' CYP3A4 jinkludu, iżda mhumiex limitati għal, carbamazepine, rifampicin, phenytoin u St. John's Wort. Aġenti alternattivi b' ebda induzzjoni ta' CYP3A jew b' induzzjoni minima ta' CYP3A għandhom jiġu kkunsidrati.

## L-effetti ta' encorafenib fuq prodotti mediċinali oħra

### *Substrati ta' CYP*

Encorafenib hu inibitur kif ukoll induttur ta' CYP3A4. L-użu konkomitanti ma' aġenti li huma substrati ta' CYP3A4 (eż. kontraċettivi ormonali) jista' jirriżulta f'tossicità oghla jew f'telf ta' effikaċja ta' dawn l-aġenti. L-aġenti li huma substrati ta' CYP3A4 għandhom jiġu koamministrati b'attenzjoni.

Encorafenib hu inibitur ta' UGT1A1. L-aġenti konkomitanti li huma substrati ta' UGT1A1 (eż. raltegravir, atorvastatin, dolutegravir) jista' jkollhom esponiment miżjud u għalhekk għandhom jiġu amministrati b'attenzjoni.

### *L-effett ta' encorafenib fuq binimetinib*

Filwaqt li encorafenib hu inibitur reversibbli relattivament potenti ta' UGT1A1, klinikament ma għet osservata ebda differenza fl-esponiment ta' binimetinib meta binimetinib ġie koamministrat ma' encorafenib.

### *Substrati tat-trasportatur*

*In vivo*, encorafenib hu inibitur ta' OATP1B1, OATP1B3 u/jew BCRP. L-għoti ta' encorafenib flimkien ma' substrati ta' OATP1B1, OATP1B3 jew BCRP (bħal rosuvastatin, atorvastatin, methotrexate) jista' jirriżulta f'konċentrazzjonijiet oghla (ara sezzjoni 5.2).

*In vitro*, encorafenib potenzjalment jinibixxi numru ta' trasportaturi oħrajn. L-aġenti li huma substrati tat-trasportaturi renali OAT1, OAT3, OCT2 (bħal furosemide, penicillin) jew l-aġenti li huma substrati tat-trasportaturi epatiċi OCT1 (bħal bosentan) jew substrati ta' P-gp (eż. posaconazole) jista' jkollhom ukoll esponiment miżjud.

Għalhekk, dawn l-aġenti u substrati tat-trasportaturi għandhom jiġu koamministrati b'attenzjoni.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### Nisa li jistgħu joħorġu tqal / Kontraċezzjoni fin-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-ttrattament b'encorafenib u sa xahar wara l-aħħar doża. Encorafenib jista' jnaqqas l-effikaċja tal-kontraċettivi ormonali (ara sezzjoni 4.5). Għaldaqstant, pazjenti nisa li jużaw kontraċezzjoni ormonali huma rakkomandati li jużaw metodu addizzjonali jew alternattiv bħal metodu ta' lqugħ (eż. kondom) matul it-ttrattament b'encorafenib u għal tal-anqas xahar wara l-aħħar doża.

### Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' encorafenib f'nisa tqal. Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Encorafenib mhuwiex rakkomandat matul it-tqala u f'nisa li jistgħu joħorġu tqal u li ma jużawx kontraċezzjoni. Jekk encorafenib jintuża matul it-tqala jew jekk il-pazjenta toħroġ tqila waqt li tkun qed tiegħu encorafenib, il-pazjenta għandha tiġi informata bil-periklu potenzjali għall-fetu.

### Treddigh

Mhux magħruf jekk encorafenib jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi mhux eskluż. Trid tittiehed deċiżjoni dwar jekk jitwaqqafx it-treddigh jew titwaqqafx it-terapija b'encorafenib b'kunsiderazzjoni tal-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u tal-benefiċċju tat-terapija għall-omm.

## Fertilità

M'hemm ebda data dwar l-effetti ta' encorafenib fuq il-fertilità fil-bniedem. Fuq il-bażi tas-sejbiet fl-annimali, l-uż ta' encorafenib jista' jhalli mpatt fuq il-fertilità fl-irġiel b'potenzjal riproduttiv (ara sezzjoni 5.3). Peress li r-rilevanza klinika ta' dan mhix magħrufa, il-pazjenti rġiel għandhom jiġu informati bir-riskji potenzjali ta' spermatogenesis indebolita.

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Encorafenib għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Ġew irrapportati disturbi fil-vista f'xi pazjenti ttrattati b'encorafenib matul il-provi kliniċi. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex ma jsuqux u ma jużawx magni jekk jesperjenzaw disturbi fil-vista jew xi reazzjoni avversa oħra li tista' taffettwa l-hila tagħhom li jsuqu u jużaw magni (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' encorafenib (450 mg oralment darba kuljum) flimkien ma' binimetinib (45 mg oralment darbtejn kuljum) ġiet evalwata f'274 pazjent b'melanoma mutanti tal-BRAF V600 (minn hawn 'il quddiem imsejha l-popolazzjoni raggruppata Combo 450) li ma tistax titneħħa jew metastatika fuq il-bażi ta' żewġ studji tal-Fażi II (CMEK162X2110 u CLG818X2109) u studju wiehed tal-Fażi III (CMEK162B2301, Parti 1).

Bid-doża rakkomandata (n = 274) f'pazjenti b'melanoma li ma tistax titneħħa jew metastatika, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni ( $\geq 25\%$ ) li sehħew f'pazjenti ttrattati b'encorafenib amministrata flimkien ma' binimetinib kienu għeja, nawsja, dijarea, remettar, distakkament retinali, uġiġh fl-addome, artralġja, zieda tas-CK fid-dem u mijalġija.

Is-sigurtà ta' encorafenib (300 mg oralment darba kuljum) flimkien ma' binimetinib (45 mg oralment darbtejn kuljum) ġiet evalwata f'257 pazjent b'melanoma mutanti tal-BRAF V600 (minn hawn 'il quddiem imsejha l-popolazzjoni raggruppata Combo 300) li ma tistax titneħħa, jew metastatika, fuq il-bażi tal-Istudju tal-Fażi II (CMEK162B2301, Parti 2). L-aktar avvenimenti avversi komuni ( $\geq 25\%$ ) li sehħew f'pazjenti ttrattati b'encorafenib 300 mg mogħti flimkien ma' binimetinib kienu għeja, nawsja u dijarea.

Il-profil tas-sigurtà ta' encorafenib bħala aġent uniku (300 mg b'mod orali darba kuljum) hu bbażat fuq data minn 217-il pazjent b'melanoma tal-BRAF V600 (minn hawn 'il quddiem imsejha l-popolazzjoni raggruppata ta' encorafenib 300) li ma tistax titneħħa mutanti jew metastatika. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni (ADRs) ( $\geq 25\%$ ) irrapportati b'encorafenib 300 kienu iperkeratożi, alopeċja, PPES, għeja, raxx, artralġja, ġilda xotta, nawsja, mijalġija, uġiġh ta' ras, remettar u prurite.

Is-sigurtà ta' encorafenib (300 mg oralment darba kuljum) flimkien ma' cetuximab (bid-doża skont l-SmPC tiegħu) ġiet evalwata f'216-il pazjent b'kanċer metastatiku tal-kolon u tar-rektum bil-mutazzjoni tal-BRAF V600E, ibbażata fuq l-istudju ta' fażi III ARRAY-818-302. L-aktar ADRs (adverse drug reactions - reazzjonijiet avversi għall-medicina) komuni ( $> 25\%$ ) irrappurtati f'din il-popolazzjoni kienu: għeja, nawsja, dijarea, dermatite akneiforme, uġiġh fl-addome, artralġja/uġiġh muskuloskeletal, tnaqqis fl-aptit, raxx u remettar.

Ir-rata ta' waqfien tal-medicini kollha tal-istudju minhabba kwalunkwe reazzjoni avversa kienet ta' 1.9 % f'pazjenti ttrattati b'encorafenib 300 mg flimkien ma' cetuximab.

#### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati hawn taħt skont is-sistema tal-klassifika tal-organi tal-ġisem MedDRA u l-konvenzjoni tal-frekwenza li ġejja: komuni hafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari hafna ( $< 1/10,000$ ), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati f'ordni tal-aktar serju l-ewwel segwit minn dawk anqas serji.

**Tabella 5: Reazzjonijiet avversi**

Frekwenza	Encorafenib aġent uniku 300 mg (n = 217)	Encorafenib 450 mg flimkien ma' binimetinib (n = 274)	Encorafenib 300 mg flimkien ma' cetuximab (n = 216)
<b>Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati</b>			
Komuni ħafna	Papilloma tal-ġilda* Nevus melanoċitiku		Nevus melanoċitiku
Komuni	cuSCC <sup>a</sup> Melanoma Primarja Ġdida*	cuSCC <sup>a</sup> Karċinoma taċ-ċelloli bażali* Papilloma tal-ġilda*	cuSCC <sup>a</sup> Papilloma tal-ġilda* Melanoma Primarja Ġdida*
Mhux komuni	Karċinoma taċ-ċelloli bażali		Karċinoma taċ-ċelloli bażali
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>			
Komuni ħafna		Anemija	
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>			
Komuni	Sensittività eċċessiva <sup>b</sup>	Sensittività eċċessiva <sup>b</sup>	Sensittività eċċessiva <sup>b</sup>
<b>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni</b>			
Komuni ħafna	Tnaqqis fl-aptit		Tnaqqis fl-aptit
<b>Disturbi psikjatriċi</b>			
Komuni ħafna	Insomnja		Insomnja
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>			
Komuni ħafna	Uġiġh ta' ras* Newropatija periferali* Disġewżja*	Newropatija periferali* Sturdament* Uġiġh ta' ras*	Newropatija periferali* Uġiġh ta' ras*
Komuni	Pareżi tal-wiċċ <sup>c</sup>	Disġewżja*	Sturdament* Disġewżja
Mhux komuni		Pareżi tal-wiċċ <sup>c</sup>	
<b>Disturbi fl-ġhajnejn</b>			
Komuni ħafna		Indeboliment tal-vista* RPED*	
Komuni		Uveite*	
Mhux komuni	Uveite*		
<b>Disturbi fil-qalb</b>			
Komuni	Takikardija supraventrikolari <sup>d</sup>	LVD <sup>h</sup>	Takikardija supraventrikolari <sup>d</sup>
<b>Disturbi vaskulari</b>			
Komuni ħafna		Emorraġija <sup>i</sup> Pressjoni għolja*	Emorraġija <sup>i</sup>
Komuni		VTE <sup>j</sup>	
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>			
Komuni ħafna	Nawsja Remettar* Stitikezza	Nawsja Remettar* Stitikezza Uġiġh fl-addome* Dijarea*	Nawsja Remettar Stitikezza Uġiġh fl-addome* Dijarea*
Komuni		Kolite <sup>k</sup>	
Mhux komuni	Pankreatite*	Pankreatite*	Pankreatite*

Frekwenza	Encorafenib aġent uniku 300 mg (n = 217)	Encorafenib 450 mg flimkien ma' binimetinib (n = 274)	Encorafenib 300 mg flimkien ma' cetuximab (n = 216)
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>			
Komuni ħafna	PPES Iperkeratozi* Raxx* Ġilda xotta* Prurite* Alopeċja* Eritema <sup>c</sup> Iperpigmentazzjoni tal-ġilda	Iperkeratozi* Raxx* Ġilda xotta* Prurite* Alopeċja*	Dermatite akneiforme* Raxx* Ġilda xotta* Prurite*
Komuni	Dermatite akneiforme* Esofoljazzjoni tal-ġilda <sup>f</sup> Sensittività għad-dawl*	Dermatite akneiforme* PPES Eritema* Pannikulite* Sensittività għad-dawl*	Iperpigmentazzjoni tal-ġilda PPES Iperkeratozi* Alopeċja Eritema <sup>c</sup>
Mhux komuni			Esofoljazzjoni tal-ġilda <sup>f</sup>
<b>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</b>			
Komuni ħafna	Artralġja* Mijalġja <sup>g</sup> Ugħigh fl-estrematijiet Ugħigh fid-dahar	Artralġja* Disturbi muskolari/Mijalġja <sup>l</sup> Ugħigh fl-estrematijiet Ugħigh fid-dahar	Artralġja/Ugħigh muskoloskeletal* Mijopatija/Disturbi muskolari* Ugħigh fl-estrematijiet Ugħigh fid-dahar
Komuni	Artrite*		
Mhux komuni		Rabdomijolizi	
<b>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja</b>			
Komuni	Insuffiċjenza renali*	Insuffiċjenza renali*	Insuffiċjenza renali*
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</b>			
Komuni ħafna	Gheja* Deni*	Gheja* Deni* Edema periferali <sup>m</sup>	Gheja* Deni*
<b>Investigazzjonijiet</b>			
Komuni ħafna	Żieda fil-gamma-glutamyl transferase (GGT)*	Żieda fil-creatine phosphokinase fid-demmm Żieda fil-gamma-glutamyl transferase (GGT)* Żieda fit-transaminase*	
Komuni	Żieda fit-transaminase* Żieda fil-kreatinina fid-demmm* Żieda fil-lipaži	Żieda fil-fosfataži alkalina tad-demmm Żieda fil-kreatinina fid-demmm* Żieda fl-amilaži Żieda fil-lipaži	Żieda fil-kreatinina fid-demmm* Żieda fit-transaminase*
Mhux komuni	Żieda fl-Amilaži		Żieda fl-amilaži Żieda fil-lipaži

\*termini komposti li inkludew aktar minn terminu ppreferut wiehed

<sup>a</sup> inkluzi, iżda mhux limitati għal, keratoakantoma u karċinoma taċ-ċelloli tat-tip skwamuż

<sup>b</sup> inkluzi, iżda mhux limitati għal, angjoedema, sensittività eċċessiva għall-medicina, sensittività eċċessiva, vaskulite ipersensittiva, urtikarja u reazzjoni anafilattika

<sup>c</sup> inkluzi disturb tan-nervituri tal-wiċċ, paralizi tal-wiċċ, pareži tal-wiċċ

- <sup>d</sup> inkluzi, iżda mhux limitati għal, extrasistoli u takikardija tas-sinus
- <sup>e</sup> inkluzi eritema, eritema ġeneralizzata, eritema plantari
- <sup>f</sup> inkluzi dermatite esflojattiva, esflojazzjoni tal-ġilda, raxx esfoljattiv
- <sup>g</sup> inkluzi mijalġja, għeja fil-muskoli, korriment fil-muskoli, spażmu tal-muskoli, dgħjufija tal-muskoli
- <sup>h</sup> tinkludi disfunzjoni ventrikolari tax-xellug, frazzjoni mnaqqsa tat-tfiġh 'il barra, insuffiċjenza kardijaka u frazzjoni anormali tat-tfiġh 'il barra
- <sup>i</sup> inkluzi emorraġija f' diversi siti inkluzi emorraġija ċerebrali
- <sup>j</sup> inkluzi, iżda mhux limitati għal, emboliżmu pulmonari, trombozi tal-vini fondi, emboliżmu, tromboflebite, tromboflebite superficjali u trombozi
- <sup>k</sup> inkluzi kolite, kolite ulċerattiva, enterokolite u proktite
- <sup>l</sup> inkluzi mijalġja, dgħjufija muskolari, spażmu tal-muskoli, korriment fil-muskoli, mijopatija, mijosite
- <sup>m</sup> inkluzi, iżda mhux limitati għal, ritenzjoni tal-fluwidi, edema periferali u edema lokalizzata

Meta encorafenib intuża f' doża ta' 300 mg darba kuljum flimkien ma' binimetinib 45 mg darbtejn kuljum (Combo 300) fi studju CMEK162B2301-Parti 2, il-kategorija ta' frekwenza kienet aktar baxxa meta mqabbla mal-popolazzjoni raggrupjata ta' Combo 450 għar-reazzjonijiet avversi li ġejjin: anemija, newropatija periferali, emorraġija, pressjoni għolja, ħakk (komuni); u kolite, zieda f'amilaži u zieda f'lipaži (mhux komuni).

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi partikolari

##### *Malinni kutanji*

##### *Karċinoma taċ-ċelloli tat-tip skwamuż tal-ġilda*

##### *Melanoma*

Fil-popolazzjoni raggrupjata Combo 450, cuSCC li tinkludi keratoakantomi ġiet osservata fi 3.3 % (9/274) tal-pazjenti. Iż-żmien medjan sal-bidu tal-ewwel avveniment ta' cuSCC (il-grad kollha) kien ta' 6.5 xhur u nofs (medda ta' xahar (1) sa 22.8 xahar).

Fil-popolazzjoni raggrupjata ta' encorafenib 300, cuSCC ġiet irrapportata f' 7.4% (16/217) tal-pazjenti. Għall-pazjenti kollha fl-istudju tal-Fażi III (CMEK162B2301) li żviluppaw cuSCC, iż-żmien medjan sal-bidu tal-ewwel avveniment ta' cuSCC (il-grad kollha) kien ta' 2.3 xhur (medda ta' 0.3 xhur sa 12.0-il xahar).

##### *Kanċer tal-kolon u tar-rektum*

Fil-pazjenti ttrattati b'encorafenib 300 mg flimkien ma' cetuximab, cuSCC li tinkludi keratoakantoma ġiet osservata f' 1.4% (3/216) tal-pazjenti. Iż-żminijiet għall-ewwel avveniment ta' cuSCC (il-grad kollha) kienu 0.5, 0.6 u 3.6 xhur għal dawn it-3 pazjenti.

##### *Melanoma primarja ġdida*

##### *Melanoma*

Fil-popolazzjoni raggrupjata ta' encorafenib 300, l-avvenimenti ta' melanoma primarja ġdida seħhew f' 4.1 % tal-pazjenti (9/217) u ġew irrapportati bħala Grad 1 f' 1.4 % (3/217) tal-pazjenti, Grad 2 fi 2.1 % (4/217) tal-pazjenti, Grad 3 f' 0.5 % (1/217) tal-pazjenti u Grad 4 f' 0.5 % (1/217) tal-pazjenti.

##### *Kanċer tal-kolon u tar-rektum*

F'pazjenti ttrattati b'encorafenib 300 mg flimkien ma' cetuximab, l-avvenimenti ta' melanoma primarja ġdida seħhew f' 1.9% tal-pazjenti (4/216) u ġew irrapportati bħala Grad 2 f' 0.9% (2/216) tal-pazjenti u Grad 3 f' 0.9% (2/216) tal-pazjenti.

### *Avvenimenti okulari*

#### Melanoma

Fil-popolazzjoni raggrupjata Combo 450, l-uveite giet irrapportata f'4.4 % (12/274) tal-pazjenti, u kienet tal-Grad 1 f'0.4 % (1/274), tal-Grad 2 fi 3.6 % (10/274) u tal-Grad 3 f'0.4 % (1/274). Indeboliment fil-vista, inklużi vista m'cajpra u akutezza tal-vista mnaqqsa, sehħ f'21.5 % (59/274) tal-pazjenti. L-uveite u l-indeboliment fil-vista generalment kienu reversibbli. RPED sehħ f'29.6% (81/274) tal-pazjenti, li l-biċċa l-kbira tagħhom kellhom avvenimenti ta' Grad 1-2, u 1.8% (5/274) kellhom avvenimenti ta' Grad 3.

Fi Studju CMEK162B2301-Parti 2, fil-parti tal-istudju Combo 300, RPED gie osservat fi 12.5% (32/257) tal-pazjenti, b'0.4% (1/257) b'avveniment ta' Grad 4.

### *Disfunzjoni ventrikolari tax-xellug*

LVD giet irrapportata meta encorafenib jintuża flimkien ma' binimetinib f'pazjenti b'melanoma (ara sezzjoni 4.8 tal-SmPC ta' binimetinib).

### *Emorraġija*

#### Melanoma

Avvenimenti emorraġiċi ġew osservati fi 17.9 % (49/274) tal-pazjenti fil-popolazzjoni raggrupjata Combo 450. Ħafna mill-avvenimenti kienu ta' Grad 1 jew 2 (14.6%) u 3.3 % kienu tal-Grad 3-4. Ftit pazjenti kienu jeħtieġu interruzzjonijiet tad-doża jew tnaqqis tad-doża (0.7 % jew 2/274). L-avvenimenti emorraġiċi wasslu għal waqfien tat-trattament f'1.1 % (3/274) tal-pazjenti. L-aktar avvenimenti emorraġiċi frekwenti kienu ematurja fi 3.3 % (9/274) tal-pazjenti, emorraġija mir-rektum fi 2.9 % (8/274) u ematokeżja fi 2.9 % (8/274) tal-pazjenti. Emorraġija fatali tal-ulċera gastrika, b'insuffiċjenza ta' diversi organi bhala kawża konkurrenti tal-mewt, sehħet f'pazjent wiehed.

Emorraġija ċerebrali giet irrapportata f'1.5 % (4/274) tal-pazjenti, b'eżitu fatali fi 3 pazjenti. L-avvenimenti kollha sehħew fil-kuntest ta' metastazijiet godda jew progressivi fil-moħħ.

Fi studju CMEK162B2301-Parti 2, fil-parti tal-istudju Combo 300, avvenimenti emorraġiċi ġew osservati fi 6.6% (17/257) tal-pazjenti, b'1.6% (4/257) tal-pazjenti b'avvenimenti ta' Grad 3-4.

### *Kanċer tal-kolon u tar-rektum*

L-avvenimenti emorraġiċi ġew osservati f'21.3% (46/216) tal-pazjenti ttrattati b'encorafenib 300 mg flimkien ma' cetuximab; 1.4% (3/216) tal-pazjenti kellhom avveniment ta' Grad 3 u gie rrapportat każ wiehed fatali. Interruzzjonijiet tad-doża jew tnaqqis tad-doża kienu meħtieġa f'1.9% (4/216) tal-pazjenti. L-avvenimenti emorraġiċi wasslu għal waqfien tat-trattament f'pazjent wiehed (0.5%). L-aktar avvenimenti emorraġiċi frekwenti kienu epistassi f'6.9% (15/216) tal-pazjenti, ematokeżja fi 2.8% (6/216), emorraġija mir-rektum fi 2.8% (6/216) tal-pazjenti u ematurija fi 2.8% (6/216) tal-pazjenti.

### *Pressjoni għolja*

Il-pessjoni għolja giet irrapportata meta encorafenib jintuża flimkien ma' binimetinib f'pazjenti b'melanoma (ara sezzjoni 4.8 tal-SmPC ta' binimetinib).

### *Tromboemboliżmu venuż*

VTE gie rrapportat meta encorafenib jintuża flimkien ma' binimetinib f'pazjenti b'melanoma (ara sezzjoni 4.8 tal-SmPC ta' binimetinib).

### *Pankreatite*

#### Melanoma

Fil-popolazzjoni raggrupjata Combo 450, elevazzjoni tal-enzimi pankreatiċi, fil-parti l-kbira tagħha asintomatika, kienet irrapportata. Elevazzjonijiet tal-amilażi u tal-lipaži kienu rrapportati fi 3.3 % (9/274) u f'5.1 % (14/274) tal-pazjenti, rispettivament. Pankreatite giet irrapportata f'0.7 % (2/274) tal-pazjenti. Iż-żewġ pazjenti esperjenzaw avvenimenti tal-Grad 3. Il-pankreatite wasslet għal interruzzjoni tad-doża f'0.4 % (1/274) tal-pazjenti.



### Kanċer tal-kolon u tar-rektum

Fil-popolazzjoni ttrattata b'encorafenib 300 mg flimkien ma' cetuximab, avvenimenti ta' pankreatite ta' grad 3 b'żieda fil-lipaži u fl-amilaži kienu rrapportati f'pazjent wiehed (0.5%) u wasslu għal interruzzjoni tad-doża.

### Reazzjonijiet dermatologiċi

#### Raxx

#### Melanoma

Fil-popolazzjoni raggrupata Combo 450, raxx seħħ fi 19.7 % (54/274) tal-pazjenti. Il-parti l-kbira tal-avvenimenti kienu ħfief, b'avvenimenti tal-Grad 3 jew 4 irrapportati f'0.7 % (2/274) tal-pazjenti. Ir-raxx wassal għal waqfien f'0.4 % (1/274) tal-pazjenti u għal interruzzjoni tad-doża jew għal modifika tad-doża f'1.1 % (3/274) tal-pazjenti.

Fil-popolazzjoni raggrupata encorafenib 300, raxx ġie rrapportat fi 43.3% (94/217) tal-pazjenti. Il-parti l-kbira tal-avvenimenti kienu ħfief, b'avvenimenti tal-Grad 3 jew 4 irrapportati f'4.6% (10/217) tal-pazjenti. Ir-raxx wassal għal waqfien f'0.5% (1/217) tal-pazjenti u għal interruzzjoni tad-doża jew għal modifika tad-doża f'7.4% (16/217) tal-pazjenti.

### Kanċer tal-kolon u tar-rektum

F'pazjenti ttrattati b'encorafenib 300 mg flimkien ma' cetuximab, raxx seħħ f'30.6% (66/216) tal-pazjenti. Il-parti l-kbira tal-avvenimenti kienu ħfief, b'avveniment ta' Grad 3 irrapportat f'0.5% (1/216) tal-pazjenti. Ir-raxx wassal għal interruzzjoni tad-doża f'0.5% (1/216) tal-pazjenti.

### Sindrome tal-eritrodisesteżija palmari-plantari (PPES)

#### Melanoma

PPES ġie rrapportat f'6.2% (17/274) tal-pazjenti fil-popolazzjoni raggrupata Combo 450. Ir-reazzjonijiet avversi kollha tal-PPES kienu tal-Grad 1 (3.3 %) jew tal-Grad 2 (2.9 %). Interruzzjoni tad-doża jew modifika tad-doża seħħew f'1.1% (3/274) tal-pazjenti.

Fil-parti tal-istudju Combo 300 f'Parti 2 tal-istudju importanti ħafna, PPES ġie osservat fi 3.9% (10/257) tal-pazjenti, bi Grad 3 irrapportat f'0.4% (1/257) tal-pazjenti.

Fil-popolazzjoni raggrupata encorafenib 300, PPES ġie rrapportat f'51.6% (112/217) tal-pazjenti. Il-parti l-kbira tal-avvenimenti kienu ħfief-moderati: Grad 1 fi 12.4% (27/217) tal-pazjenti, Grad 2 f'26.7% (58/217) u Grad 3 fi 12.4% (27/217) tal-pazjenti. Il-PPES wassal għal waqfien fi 4.1% (9/217) tal-pazjenti u għal interruzzjoni tad-doża jew għal modifika tad-doża fi 23.0% (50/217) tal-pazjenti.

### Kanċer tal-kolon u tar-rektum

Fil-popolazzjoni ttrattata b'encorafenib 300 mg flimkien ma' cetuximab, PPES ġie rrapportat f'5.1% (11/216) tal-pazjenti. Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet avversi tal-PPES kienu tal-Grad 1 fi 3.7% (8/216). Avvenimenti tal-Grad 2 ġew irrapportati f'0.9% (2/216) tal-pazjenti u dawk ta' Grad 3 f'0.5% (1/216) tal-pazjenti. Ma kienu meħtieġa l-ebda interruzzjoni tad-doża, modifika tad-doża jew twaqqif tat-trattament.

### Dermatite akneiforme

#### Melanoma

Dermatite akneiforme ġiet irrapportata meta encorafenib jintuża flimkien ma' binimetinib (ara sezzjoni 4.8 tal-SmPC ta' binimetinib).

### Kanċer tal-kolon u tar-rektum

F'pazjenti ttrattati b'encorafenib 300 mg flimkien ma' cetuximab, dermatite akneiforme seħħet f'33.3% (72/216) tal-pazjenti u fil-biċċa l-kbira kienet ta' Grad 1 (25.5% (55/216) tal-pazjenti, jew 2 (6.9% (15/216) tal-pazjenti. Tnaqqis jew interruzzjoni tad-doża ġew irrapportati f'2.3% (5/216) tal-pazjenti. Ma ġie rrapportat l-ebda twaqqif tat-trattament. Dermatite akneiforme kienet ġeneralment riversibbli.

### Sensittività għad-dawl

#### Melanoma

Fil-popolazzjoni raggrupata Combo 450, is-sensittività għad-dawl kienet osservata f'4.0 % (11/274) tal-pazjenti. Il-parti l-kbira ta' dawn l-avvenimenti kienu avvenimenti tal-Grad 1-2, bil-Grad 3 irrapportati f'0.4% (1/274) tal-pazjenti u l-ebda avveniment ma wassal għall-waqfien. L-interruzzjoni tad-doża jew il-modifika fid-doża kienu rrapportati f'0.4% (1/274) tal-pazjenti.

Fil-popolazzjoni raggrupata encorafenib 300, is-sensittività għad-dawl kienet irrapportata f'4.1% (9/217) tal-pazjenti. L-avvenimenti kollha kienu tal-Grad 1-2. L-ebda avveniment ma kien jeħtieg waqfien, modifika jew interruzzjoni fid-doża.

#### Pareži tal-wiċċ

##### Melanoma

Fil-popolazzjoni raggrupata Combo 450, il-pareži tal-wiċċ seħhet f'0.7% (2/247) tal-pazjenti inkluż Grad 3 f'0.4% (1/274) tal-pazjenti. L-avvenimenti kienu riversibbli u l-ebda avveniment ma wassal għall-waqfien tat-trattament. Interruzzjoni jew modifika fid-doża ġew irrapportati f'0.4% (1/274) tal-pazjenti.

Fil-popolazzjoni raggrupata encorafenib 300, il-pareži tal-wiċċ kienet osservata f'7.4% (16/217) tal-pazjenti. Il-parti l-kbira tal-avvenimenti kienu ħfief għal moderati: Grad 1 f'2.3% (5/217); tal-pazjenti; Grad 2 f'3.7% (8/217) u Grad 3 f'1.4% (3/217) tal-pazjenti. Iż-żmien medjan sal-bidu tal-ewwel avveniment ta' pareži tal-wiċċ kien ta' 0.3 xhur (medda ta' 0.1 sa 12.1-il xahar). Il-pareži tal-wiċċ kienet ġeneralment riversibbli u wasslet għall-waqfien tat-trattament f'0.9% (2/217). Interruzzjoni tad-doża jew modifika tad-doża ġew irrapportati f'3.7% (8/217) u trattament sintomatiku li kien jinkludi kortikosteroidji ġie rrapportat f'5.1% (11/217) tal-pazjenti.

#### Elevazzjoni tas-CK u rabdomijolizi

Elevazzjoni tas-CK u rabdomijolizi seħhew meta encorafenib jintuza flimkien ma' binimetinib f'pazjenti b'melanoma (ara sezzjoni 4.8 tal-SmPC ta' binimetinib).

#### Disfunzjoni renali

##### Melanoma

Fil-popolazzjoni raggrupata Combo 450, elevazzjoni asintomatika ħafifa, primarjament tal-Grad 1, fil-kreatinina fid-demem ġiet osservata f'6.2% (17/274) tal-pazjenti ttrattati bil-Combo 450 mg. L-inċidenza tal-elevazzjoni tal-Grad 3 jew 4 kienet ta' 0.7% (2/274). L-avvenimenti ta' insuffiċjenza renali li jinkludu korriment akut tal-kliwi u indeboliment renali, ġew irrapportati fi 3.3% (9/274) tal-pazjenti ttrattati b'encorafenib u b'binimetinib b'avvenimenti tal-Grad 3 jew 4 fi 2.2% (6/274) tal-pazjenti. L-insuffiċjenza renali ġeneralment kienet riversibbli b'interruzzjoni tad-doża, b'reidratazzjoni u b'miżuri ġenerali ohra ta' appoġġ.

#### Kanċer tal-kolon u tar-rektum

Elevazzjoni fil-kreatinina fid-demem ġiet irrapportata fi 2.8% (6/216) tal-pazjenti ttrattati b'encorafenib 300 mg flimkien ma' cetuximab. Kollha kienu ħfief hliet avveniment wieħed ta' Grad 4. L-avvenimenti ta' insuffiċjenza renali kienu ta' Grad 3 jew 4 u kienu rrapportati bhala korriment akut tal-kliwi f'1.9 % (4/216) tal-pazjenti u insuffiċjenza renali f'0.5% (1/216) tal-pazjenti.

#### Anormalità fil-fwied fil-laboratorju

##### Melanoma

L-inċidenzi ta' anormalitajiet fil-fwied fil-laboratorju rrapportata fil-popolazzjoni raggrupata Combo 450 mg huma elenkati hawn taħt:

- Żieda fit-transaminases: 15.7% (43/274) b'mod ġenerali - Grad 3-4: 5.5% (15/274)
- Żieda fi GGT: 14.6% (40/274) b'mod ġenerali - Grad 3-4: 8.4% (23/274)

Fi Studju CMEK162B2301-Parti 2, fil-parti tal-istudju Combo 300, l-inċidenza ta' anormalitajiet tal-laboratorju tal-fwied kienet:

- Żieda fit-transaminases: 13.2% (34/257) b'mod ġenerali – Grad 3-4: 5.4% (14/257)
- Żieda fi GGT: 14.0% (36/257) b'mod ġenerali - Grad 3-4: 4.7% (12/257)

### Kanċer tal-kolon u tar-rektum

L-inċidenza ta' zieda fit-transaminases f'pazjenti ttrattati b'encorafenib 300 mg flimkien ma' cetuximab kienet ta' 8.8% (19/216) tal-pazjenti, tal-Grad 3 f'1.4% (3/216) tal-pazjenti.

### Disturbi gastro-intestinali

#### Melanoma

Fil-popolazzjoni raggruppata b'Combo ta' 450, dijarea ġiet osservata fi 38% (104/274) tal-pazjenti u kienet tal-Grad 3-4 fi 3.3% (9/274) tal-pazjenti. Id-dijarea wasslet għal waqfien tat-trattament f'0.4% tal-pazjenti u għal interruzzjoni tad-doża jew għal modifika tad-doża f'4.4% tal-pazjenti.

Stitikezza seħħet f'24.1% (66/274) tal-pazjenti u kienet tal-Grad 1 jew 2. Uġiġh fl-addome ġie rrapportat f'27.4% (75/274) tal-pazjenti u kien tal-Grad 3 fi 2.6% (7/274) tal-pazjenti. Nawsja seħħet f'41.6% (114/274) bil-Grad 3 jew 4 osservat fi 2.6% (7/274) tal-pazjenti. Remettar seħħ fi 28.1% (77/274) tal-pazjenti bil-Grad 3 jew 4 irrapportat fi 2.2% (6/274) tal-pazjenti.

Fi Studju CMEK162B2301-Parti 2, fil-parti tal-istudju Combo 300, in-nawsja ġiet osservata fi 27.2% (70/257) tal-pazjenti, u kien ta' Grad 3 f'1.6% (4/257) tal-pazjenti. Ir-rimettar seħħ fi 15.2% (39/257) tal-pazjenti, bi Grad 3 irrapportat f'0.4% (1/257) tal-pazjenti. Id-dijarea seħħet fi 28.4% (73/257) tal-pazjenti, bi Grad 3 irrapportat f'1.6% (4/257) tal-pazjenti.

### Kanċer tal-kolon u tar-rektum

F'pazjenti ttrattati b'encorafenib 300 mg flimkien ma' cetuximab, dijarea ġie osservata fi 38.4% (83/216) tal-pazjenti u kienet tal-Grad 3 fi 2.8% (6/216) tal-pazjenti. Id-dijarea wasslet għal waqfien tat-trattament f'0.5% (1/216) tal-pazjenti u għal interruzzjoni tad-doża jew għal modifika tad-doża fi 3.7% (8/216) tal-pazjenti.

Uġiġh fl-addome ġie rrapportat f'36.6% (79/216) tal-pazjenti u kien tal-Grad 3 f'5.1% (11/216) tal-pazjenti. Nawsja seħħet f'38.0% (82/216) tal-pazjenti bil-Grad 3 osservat f'0.5% (1/216) tal-pazjenti. Remettar seħħ f'27.3% (59/216) tal-pazjenti bil-Grad 3 irrapportati f'1.4% (3/216) tal-pazjenti. Stitikezza seħħet fi 18.1% (39/216) tal-pazjenti u kienet tal-Grad 1 jew 2.

Id-disturbi gastrointestinali normalment ġew ġestiti b'terapija standard.

### Anemija

#### Melanoma

Fil-popolazzjoni raggruppata 450 mg, anemija ġiet irrapportata fi 19.7% (54/274) tal-pazjenti; 4.7% (13/274) tal-pazjenti kellhom Grad 3 jew 4. Ebda pazjent ma waqqaf it-trattament minhabba anemija, 1.5% (4/274) kienu jehtiegu interruzzjoni tad-doża jew modifika tad-doża.

Fi Studju CMEK162B2301-Parti 2, fil-parti tal-istudju Combo 300, l-anemija ġiet osservat f'9.7% (25/257) tal-pazjenti, bi Grad 3-4 irrapportat fi 2.7% (7/257) tal-pazjenti.

### Uġiġh ta' ras

#### Melanoma

Fil-popolazzjoni raggruppata Combo 450, l-uġiġh ta' ras seħħ f'21.5% (59/274) tal-pazjenti, li jinkludi Grad 3 irrapportat f'1.5% (4/274) tal-pazjenti.

Fi Studju CMEK162B2301-Parti 2, fil-parti tal-istudju Combo 300, l-uġiġh ta' ras ġie osservat fi 12.1% (31/257) tal-pazjenti, u kien ta' Grad 3 f'0.4% (1/257) tal-pazjenti.

### Kanċer tal-kolon u tar-rektum

F'pazjenti ttrattati b'encorafenib 300 mg flimkien ma' cetuximab, l-uġiġh ta' ras seħħ f'20.4% (44/216) tal-pazjenti u kienu ta' Grad 1 jew 2.

## *Gheja*

### Melanoma

Fil-popolazzjoni raggruppata Combo 450, l-gheja sehhet fi 43.8% (120/274) tal-pazjenti, li tinkludi Grad 3 irrappurtat fi 2.9% (8/274) tal-pazjenti.

Fi Studju CMEK162B2301-Parti 2, fil-parti tal-istudju Combo 300, l-gheja giet osservata fi 33.5% (86/257) tal-pazjenti, b'1.6% (4/257) b'avvenimenti ta' Grad 3-4.

### Kancer tal-kolon u tar-rektum

F'pazjenti ttrattati b'encorafenib 300 mg flimkien ma' cetuximab, l-gheja giet irrappurtata f'56.9% (123/216) tal-pazjenti, li tinkludi Grad 3 f'7.9% (17/216) tal-pazjenti.

## Popolazzjonijiet speċjali

### *Anzjani*

#### Melanoma

F'pazjenti ttrattati b'Combo 450 (n = 274), 194 pazjent (70.8%) kellhom <65 sena, 65 pazjent (23.7%) kellhom 65 -74 sena u 15-il pazjent (5.5%) kellhom > 75 sena. Ma giet osservata ebda differenza generali fis-sigurtà jew fl-effikaċja bejn il-pazjenti anzjani ( $\geq 65$ ) u dawk iżgħar. Il-proporzjonijiet ta' pazjenti li kellhom avvenimenti avversi (AE - *adverse events*) u avvenimenti avversi serji (SAE - *serious adverse events*) kienu simili f'pazjenti li kellhom < 65 sena u dawk li kellhom  $\geq 65$  sena. L-AEs l-aktar komuni rrapportati b'incidenza oghla f'pazjenti li kellhom  $\geq 65$  sena meta mqabbla ma' pazjenti li kellhom < 65 sena kienu jinkludu dijarea, prurite, zieda fil-GGT u fil-fosfatazi alkalina tad-demmm.

#### Kancer tal-kolon u tar-rektum

F'pazjenti ttrattati b'encorafenib 300 mg flimkien ma' cetuximab (n=216), 134 pazjent (62%) kellhom < 65 sena, 62 pazjent (28.7%) kellhom bejn 65-74 sena u 20 pazjent (9.3%) kellhom  $\geq 75$  sena. L-AEs l-aktar komuni rrapportati b'incidenza oghla f'pazjenti li kellhom  $\geq 65$  sena meta mqabbla ma' pazjenti li kellhom < 65 sena kienu jinkludu anemija, astenija, tnaqqis fl-aptit u qtugh ta' nifs.

Fil-popolazzjonijiet kemm tal-melanoma kif ukoll tal-kanċer tal-kolon u tar-rektum, minhabba numru żgħir hafna ta' pazjenti li ġew ittrattati fis-sottogrupp ta' pazjenti b'età ta'  $\geq 75$  sena, id-differenzi fl-incidenza tal-AEs meta mqabbla ma' pazjenti b'età ta' < 75 sena ma setgħux jiġu vvalutati.

## Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#).

## **4.9 Doża eċċessiva**

### Sintomi

F'doži ta' encorafenib bejn 600 u 800 mg darba kuljum, disfunzjoni renali (iperkreatinemia tal-Grad 3) giet osservata fi 3 minn 14-il pazjent. L-ogħla doża amministrata sehhet bhala żball fid-dożaġġ f'pazjent minnhom li ħa encorafenib f'doża ta' 600 mg darbtejn kuljum għal gurnata (doża totali ta' 1200 mg). Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati minn dan il-pazjent kienu avvenimenti tal-Grad 1 ta' nawsjja, ta' remettar u ta' vista mċajpra; li kollha ġew risolti sussegwentement.

### Ġestjoni

M'hemm l-ebda kura speċifika għal doża eċċessiva.

Peress li encorafenib jaqbad b'mod moderat mal-proteini tal-plażma, l-omodijalisi aktarx li tkun ineffettiva fit-trattament ta' doża eċċessiva ta' encorafenib. Ma hemm ebda antidotu magħruf għal

encorafenib. Fil-każ ta' tehid ta' doża eċċessiva, it-trattament b'encorafenib għandu jiġi interrott u jridu jiġu ssorveljati l-funzjoni renali kif ukoll ir-reazzjonijiet avversi. Trattament sintomatiku u kura ta' appoġġ għandhom jiġu pprovduti kif meħtieġ.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, inibituri tal-proteina kinazi, Kodiċi ATC: L01EC03

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Encorafenib hu inibitur potenti u ferm selettiv tal-kinasi tal-RAF b' molekola żgħira kompetittiv għal ATP. Il-konċentrazzjoni inibitorja massima tan-nofs ( $IC_{50}$ ) ta' encorafenib kontra l-enzimi tal-BRAF V600E, tal-BRAF u tas-CRAF għet iddeterminata li hi ta' 0.35, ta' 0.47 u ta' 0.30 nM, rispettivament. Id-diżassoċjazzjoni ta' encorafenib kienet ta' nofs haġja ta' > 30 siegħa u rriżultat f' inibizzjoni tal-pERK fit-tul. Encorafenib irażżan il-mogħdija tal-RAF/tal-MEK/tal-ERK f' ċelloli tat-tumur li jesprimu diversi forom mutati tal-kinasi tal-BRAF (V600E, D u K). Speċifikament, encorafenib jinibixxi tkabbir *in vitro* u *in vivo* taċ-ċelloli tal-melanoma mutanti tal-BRAF V600E, D u K u t-tkabbir taċ-ċelloli tal-kanċer tal-kolon u tar-rektum mutanti tal-BRAF V600E. Encorafenib ma jinibixxix is-senjalar ta' RAF/MEK/ERK f' ċelloli li jesprimu BRAF tat-tip selvaġġ (wild-type).

#### *L-ġhoti flimkien ma' binimetinib*

Encorafenib u binimetinib (inibitur ta' MEK, ara sezzjoni 5.1 tal-SmPC ta' binimetinib) jinibixxu l-passaġġ ta' MAPK li tirriżulta f' attività akbar kontra t-tumur.

Barra minn hekk, l-ġhoti flimkien ta' encorafenib u binimetinib ipprevjeniet l-emergenza ta' rezistenza f' xenografts tal-melanoma mutanti tal-bniedem tal-BRAF V600E *in vivo*.

#### *L-ġhoti flimkien ma' cetuximab*

Wiehed mill-mekkaniżmi prinċipali ta' rezistenza tas-CRC bil-mutazzjoni tal-BRAF għall-inibituri ta' RAF ġie identifikat li hu l-attivazzjoni mill-ġdid ta' EGFR b' evitar tat-transduzzjoni tas-sinjalar permezz ta' BRAF. Kombinazzjonijiet ta' inibitur tal-BRAF, eż. encorafenib u aġenti li għandhom lil EGFR fil-mira tagħhom, eż. cetuximab intwerew li jtejbju l-effikaċja kontra t-tumur f' mudelli mhux kliniċi.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

##### *Melanoma mutanti tal-BRAF V600 li ma tistax titneħħa jew metastatika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' encorafenib flimkien ma' binimetinib ġew evalwati fi studju ta' żewġ partijiet, aleatorju (1:1:1), ikkontrollat bl-attiv, open-label, multiċentriku tal-Fażi III f' pazjenti b' melanoma mutanti tal-BRAF V600 E jew K (Studju CMEK162B2301) li ma tistax titneħħa jew metastatika, kif identifikata permezz ta' assaġġ tal-BRAF. Il-pazjenti kellhom melanoma kutanja kkonfermata istoloġikament jew melanoma primarja mhux magħrufa iżda dawk b' melanoma uveali jew mukożali ġew esklużi. Il-pazjenti thallew jirċievu terapija aġġuvanti minn qabel u linja waħda minn qabel ta' immunoterapija għal marda lokalment avvanzata jew metastatika li ma tistax titneħħa. Trattament minn qabel b' inibituri tal-BRAF/ MEK ma kienx permess.

##### *Studju CMEK162B2301, Parti 1*

F' Parti 1, il-pazjenti fl-istudju ntgħażlu b' mod aleatorju biex jirċievu encorafenib 450 mg oralment kuljum u binimetinib 45 mg oralment darbtejn kuljum (Combo 450, n = 192), encorafenib 300 mg oralment kuljum (Enco 300, n = 194), jew vemurafenib 960 mg oralment darbtejn kuljum (minn hawn 'il quddiem imsejjaħ Vem, n = 191). It-trattament kompli sakemm ipprogressat il-marda jew sakemm it-tossiċità kienet inaċċettabbli. Ir-randomizzazzjoni għet stratifikata skont l-Istadju (IIIB, IIIC, IVM1a jew IVM1b, kontra IVM1c) tal-American Joint Committee on Cancer (AJCC) u l-istatus tal-

prestazzjoni (0 kontra 1) tal-Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) u l-immunoterapija preċedenti għal marda li ma tistax titneħha jew metastatika (iva kontra le).

Il-kejl tal-eżitu tal-effikaċja primarja kien sopravvivenza ħielsa minn progressjoni (PFS) tal-Combo 450 meta mqabbla ma' vemurafenib kif ivvalutat minn kumitat indipendenti għar-reviżjoni b' mod għami (BIRC). PFS kif ivvalutata mill-investigaturi (valutazzjoni tal-investigaturi) kienet analiżi ta' appogg. Punt ta' tmiem sekondarju addizzjonali kien jinkludi PFS tal-Combo 450 meta mqabbla ma' Enco 300. Tqabbil sekondarju ieħor tal-effikaċja bejn il-Combo 450 u jew vemurafenib jew inkella Enco 300 inkludew is-sopravivenza globali (OS), ir-rata oġġettiva ta' rispons (ORR), id-durata tar-rispons (DoR) u r-rata ta' kontroll tal-marda (DCR) kif ivvalutati mill-BIRC u mill-valutazzjoni tal-investigaturi.

L-età medjana tal-pazjenti kienet ta' 56 sena (medda 20– 89), 58% kienu rġiel, 90% kienu Kawkasi, u 72% tal-pazjenti kellhom status tal-prestazzjoni mil-linja bażi tal-ECOG ta' 0. Il-parti l-kbira tal-pazjenti kellhom marda metastatika (95%) u kienu fl-Istadju IVM1c (64%); 27% tal-pazjenti kellhom lactate dehydrogenase (LDH) tas-serum elevat mil-linja bażi, u 45% tal-pazjenti kellhom mill-inqas 3 organi b' involviment tat-tumur fil-baži u 3.5% kellhom metastażijiet fil-moħħ. 27 pazjent (5%) kienu rċevew inibituri preċedenti fil-punt ta' kontroll (anti-PD1/PDL1 jew ipilimumab) (8 pazjenti fil-fergħa tal-Combo 450 (4%); 7 pazjenti fil-fergħa ta' vemurafenib (4%); 12-il pazjent fil-fergħa ta' Enco 300 (6 %) inklużi 22 pazjent fl-ambjent metastatiku (6 pazjenti fil-fergħa tal-Combo 450; 5 pazjenti fil-fergħa ta' vemurafenib; 11-il pazjent fil-fergħa ta' Enco 300) u 5 pazjenti fl-ambjent aġġuvanti (2 pazjenti fil-fergħa tal-Combo 450; 2 pazjenti fil-fergħa ta' vemurafenib; pazjent (1) fil-fergħa tal-Enco 300).

Id-durata medjana ta' esponiment kienet ta' 11.7-il xahar f' pazjenti ttrattati b'Combo 450, 7.1 xhur f' pazjenti ttrattati b'Enco 300 u 6.2 xhur f' pazjenti ttrattati b' vemurafenib. L-intensità relattiva medjana tad-doża (RDI) għal Combo 450 kienet ta' 100% għal encorafenib u ta' 99.6% għal binimetinib; l-RDI medjana kienet ta' 86.2% għal Enco 300 u kienet ta' 94.5% għal vemurafenib.

Parti 1 tal-Istudju CMEK162B2301 wriet titjib statistikament sinifikanti fil-PFS fil-pazjenti ttrattati bil-Combo 450 meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati b' vemurafenib. It-Tabella 6 u l-Figura 1 jgħbruh fil-qosor il-PFS u riżultati oħra tal-effikaċja fuq il-baži tar-reviżjoni ċentrali tad-data b' mod għami minn kumitat indipendenti tar-radjologija.

Ir-riżultati tal-effikaċja bbażati fuq l-evalwazzjoni tal-investigatur kienu konsistenti mal-evalwazzjoni ċentrali indipendenti. Analizi mhux stratifikati tas-sottogrupp urew punti ta' koordinazzjoni favur Combo 450, li jinkludu LDH fil-linja bażi, stat tal-prestazzjoni ECOG u stadju AJCC.

**Tabella 6: Studju CMEK162B2301, Parti 1: Hielsa minn progressjoni ta' sopravvivenza u riżultati tar-rispons ġenerali kkonfermat (reviżjoni ċentrali indipendenti)**

	<b>Encorafenib + binimetinib N = 192 (Combo 450)</b>	<b>Encorafenib N = 194 (Enco 300)</b>	<b>Vemurafenib N = 191 (Vem)</b>
<b>Data ta' limitu: 19 ta' Mejju 2016</b>			
<b>PFS (analiżi primarja)</b>			
Numru ta' avvenimenti (marda progressiva (PD)) (%)	98 (51.0)	96 (49.5)	106 (55.5)
Medjan, xhur (95 % CI)	14.9 (11.0, 18.5)	9.6 (7.5, 14.8)	7.3 (5.6, 8.2)
HR <sup>a</sup> (95% CI) (vs. Vem) Valur p (log-rank stratifikat) <sup>b</sup>	0.54 (0.41, 0.71) <0.001		
HR <sup>a</sup> (95% CI) (vs. Vem) Valur-p nominali		0.68 (0.52, 0.90) 0.007	

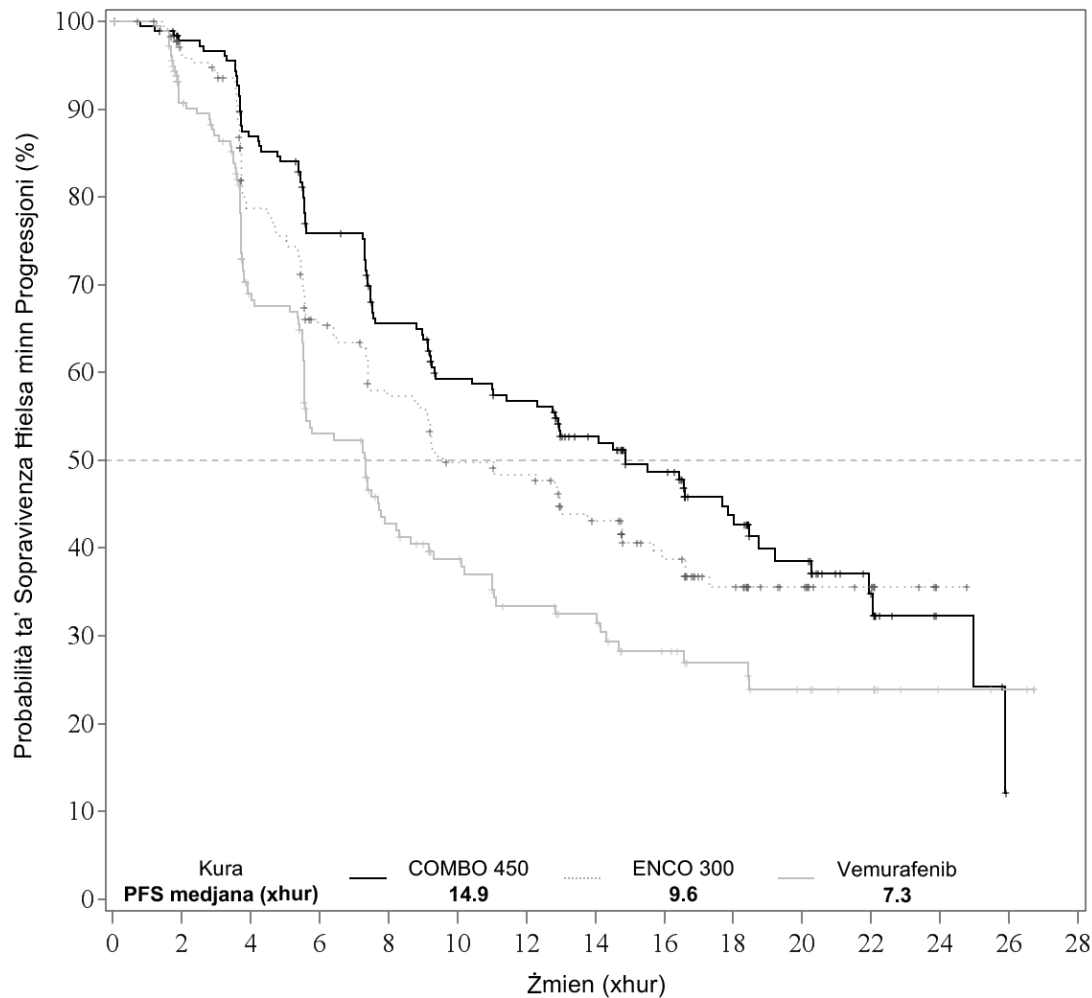
	<b>Encorafenib + binimetinib N = 192 (Combo 450)</b>	<b>Encorafenib N = 194 (Enco 300)</b>	<b>Vemurafenib N = 191 (Vem)</b>
HR <sup>a</sup> (95% CI) (vs. Enco 300) Valur p (log-rank stratifikat) <sup>b</sup>	0.75 (0.56, 1.00) 0.051		
<b>Risponsi ġenerali kkonfermati</b>			
Rata ġenerali ta' rispons, n (%)	121 (63.0)	98 (50.5)	77 (40.3)
(95 % CI)	(55.8, 69.9)	(43.3, 57.8)	(33.3, 47.6)
CR, n (%)	15 (7.8)	10 (5.2)	11 (5.8)
PR, n (%)	106 (55.2)	88 (45.4)	66 (34.6)
SD, n (%)	46 (24.0)	53 (27.3)	73 (38.2)
DCR, n (%)	177 (92.2)	163 (84.0)	156 (81.7)
(95% CI)	(87.4, 95.6)	(78.1, 88.9)	(75.4, 86.9)
<b>Durata tar-rispons</b>			
Medjan, xhur (95% CI)	16.6 (12.2, 20.4)	14.9 (11.1, NE)	12.3 (6.9, 16.9)
<b>Analizi aġġornata, data ta' limitu: 7 ta' Novembru 2017</b>			
<b>PFS</b>			
Numru ta' avvenimenti (marda progressiva) (%)	113 (58.9)	112 (57.7)	118 (61.8)
Medjan, xhur (95% CI)	14.9 (11.0, 20.2)	9.6 (7.4, 14.8)	7.3 (5.6, 7.9)
HR <sup>a</sup> (95% CI) (vs Vem) Valur p nominali	0.51 (0.39, 0.67) <0.001		
HR <sup>a</sup> (95% CI) (vs Vem) Valur p nominali		0.68 (0.52, 0.88) 0.0038	
HR <sup>a</sup> (95% CI) (vs Enco 300) Valur p nominali	0.77 (0.59, 1.00) 0.0498		

CI = Intervall ta' Fiduċja; CR = Rispons Shih; DCR = Rata ta' Kontroll tal-Marda (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD; Non-CR/Non-PD japplikaw biss għal pazjenti mingħajr leżjoni fil-mira li ma kisbux CR jew għandhom PD); HR = proporzjon tal-periklu; NE = Ma jistax jiġi stmat; PFS = sopravivenza ħielsa minn progressjoni; PR = Rispons parzjali; SD = marda stabbli; Vem = vemurafenib.

<sup>a</sup> Proporzjon tal-periklu bbażat fuq mudell tal-periklu stratifikat proporzjonali Cox

<sup>b</sup> Valur-p tal-log-rank (2 naħat)

**Figura 1 Studju CMEK162B2301, Parti 1: Plot Kaplan-Meier ta' sopravivenza hielsa minn progressjoni skont ir-revizjoni ċentrali indipendenti (data ta' limitu: 19 ta' Mejju 2016)**



**Pazjenti f'riskju**

COMBO 450	192	171	151	128	107	92	87	70	57	41	28	14	4	0
ENCO 300	194	162	125	99	84	71	68	55	41	28	17	10	1	0
Vemurafenib	191	149	101	75	56	45	36	32	23	18	13	10	4	3

Analizi temporanja tal-OS tal-Istudju CMEK162B2301, Parti 1, (data ta' limitu 07 ta' November 2017) wriet titjib statistikament sinifikanti fl-OS għall-Combo 450 meta mqabbel ma' vemurafenib (ara Tabella 7 u Figura 2).

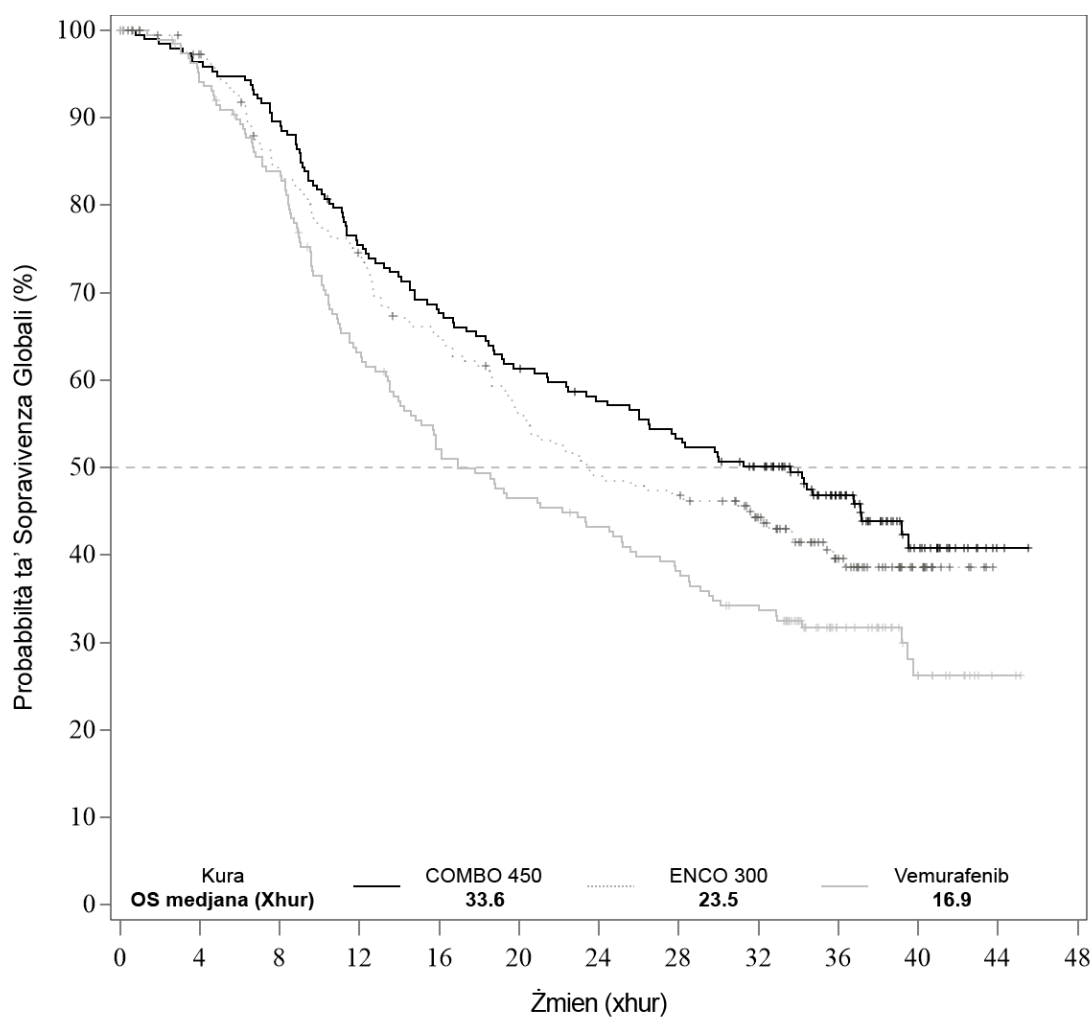
Proporzjon simili tal-pazjenti f'kull ferġha tat-trattament irċieva trattament sussegwenti b'inibituri tal-punti ta' kontroll, jiġifieri pembrolizumab, nivolumab u ipilimumab (34.4% parti tal-Combo 450, 36.1% parti ta' encorafenib, 39.8% parti ta' vemurafenib).



**Tabella 7: Studju CMEK162B2301, Parti 1: Rizultati interim globali ta' sopravivenza (data ta' limitu: 7 ta' Novembru 2017)**

	<b>Encorafenib + binimetinib N=192 (Combo 450)</b>	<b>Encorafenib N=194 (Enco 300)</b>	<b>Vemurafenib N=191 (Vem)</b>
<b>OS</b>			
Numru ta' avvenimenti (%)	105 (54.7)	106 (54.6)	127 (66.5)
Medjan, xhur (95 % CI)	33.6 (24.4, 39.2)	23.5 (19.6, 33.6)	16.9 (14.0, 24.5)
Sopravivenza wara 12-il xahar (95% CI)	75.5% (68.8, 81.0)	74.6% (67.6, 80.3)	63.1% (55.7, 69.6)
Sopravivenza wara 24 xahar (95% CI)	57.6% (50.3, 64.3)	49.1% (41.5, 56.2)	43.2% (35.9, 50.2)
HR (95 % CI) (vs Vem) Valur-p (log-rank stratifikat)	0.61 (0.47, 0.79) <0.0001		
HR (95 % CI) (vs Enco 300) Valur-p (log-rank stratifikat)	0.81 (0.61,1.06) 0.061		

**Figura 2 Studju CMEK162B2301, Parti 1: Plot Kaplan-Meier ta' sopravivenza temporanja globali (data ta' limitu (7 ta' Novembru 2017))**



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

### *Il-Kwalità tal-Ħajja (QoL) (data ta' limitu: 19 ta' Mejju 2016)*

Intużaw il-Valutazzjoni Funzjonali tat-Terapija għall-Kanċer-Melanoma (FACT-M), il-kwestjonarju prinċipali dwar il-kwalità tal-ħajja tal-Organizzazzjoni Ewropea għar-Riċerka u għat-Trattament tal-Kanċer (EORTC QLQ-C30) u l-eżaminazzjonital-Livell EuroQoL-5 Dimensjoni-5 (EQ-5D-5L) biex jiġi esplorat il-kejl tal-eżiti rrapportati mill-pazjenti (PRO) tal-Kwalità tal-Ħajja relatata mas-saħħa, il-funzjonament, is-sintomi tal-melanoma, u reazzjonijiet avversi relatati mat-trattament. Deterjorament definittiv ta' 10% fil-FACT-M u fil-EORTC QLQ-C30 ġie ttradut b'mod sinifikanti f'pazjenti ttrattati bil-Combo 450 meta mqabbla ma' trattamenti oħra. Iż-żmien medjan għad-deterjorament definittiv ta' 10% fil-punteġġ tal-FACT-M ma ntlahaqx fil-parti tal-Combo 450 u kien ta' 22.1 xahar (95% CI:15.2, NE) fil-parti ta' vemurafenib b'HR għad-differenza ta' 0.46 (95% CI: 0.29, 0.72). Analizi taż-żmien għad-deterjorament definittiv ta' 10 % fil-punteġġ tal-EORTC QLQ-C30 ipprovdiet riżultati simili. Il-pazjenti li rċievew Combo 450 ma rrapportaw ebda bidla jew irrapportaw titjib hafif fit-tibdil medju mill-punteġġ tal-indiċi mil-linja bazi tal-EQ-5D-5L fiż-żjarat kollha, filwaqt li l-pazjenti li rċievew vemurafenib jew encorafenib irrapportaw tnaqqis fiż-żjarat kollha (b'differenzi statistikament sinifikanti). Evalwazzjoni tat-tibdil maż-żmien fil-punteġġ rendiet l-istess xejra għall-EORTC QLQ-C30 u fiż-żjarat kollha għall-FACT-M).

### *Studju CMEK162B2301, Parti 2*

Parti 2 tal-Istudju CMEK162B2301 kienet mfassla biex tevalwa l-kontribuzzjoni ta' binimetinib għall-għoti flimkien ta' encorafenib u binimetinib.

Il-PFS għal encorafenib 300 mg oralment kuljum li jintuża flimkien ma' binimetinib 45 mg oralment darbtejn kuljum (Combo 300, n = 258) kien imqabbel mal-PFS għal Enco 300 (n = 280, inklużi 194 pazjent minn Parti 1 u 86 pazjent minn Parti 2). Ir-registrazzjoni f'Parti 2 bdiet wara li l-pazjenti ta' Parti 1 kollha kienu magħżula b'mod każwali.

Data preliminari ta' Parti 2 f'data ta' limitu ta' 9 ta' Novembru 2016 uriet l-kontribuzzjoni ta' binimetinib b'stima medja tal-PFS imtejba ta' 12.9-il xahar (95 % CI: 10.1, 14.0) għal Combo 300 meta mqabbla ma' 9.2 xhur (95 % CI: 7.4, 11.0) għal-Enco 300 (Parti 1 u 2) għal kull revizzjoni ċentrali indipendenti (BIRC). Riżultati simili kienu osservati għal kull valutazzjoni tal-investigaturi. L-ORR ikkonfermat għal kull BIRC kien 65.9 % (95 % CI: 59.8, 71.7 għal Combo 300, u 50.4 % (95 % CI: 44.3, 56.4) għal Enco 300. DOR medju għal risponsi kkonfermati għal kull BIRC kien ta' 12.7-il xahar [95 % CI: 9.3, 15.1] għal Combo 300, u 12.9-il xahar [95 % CI: 8.9, 15.5] għal Enco 300. It-tul medju tat-trattament kien itwal għal Combo 300 vs Enco 300, 52.1 ġimgha vs 31.5 ġimgha.

### *Elettrofizjoloġija Kardijaka*

Fl-analiżi tas-sigurtà tal-istudji miġbura, l-inċidenza ta' titwil ġdid tal-QTcF ta' >500 ms kienet 0.7% (2/268) fil-grupp ta' encorafenib 450 mg flimkien ma' binimetinib, u 2.5% (5/203) fil-grupp tal-encorafenib bhala aġent uniku. Titwil tal-QTcF ta' >60 ms meta mqabbla mal-valuri ta' qabel it-trattament ġie osservat f'4.9% (13/268) tal-pazjenti fil-grupp ta' encorafenib flimkien ma' binimetinib, u fi 3.4% (7/204) fil-grupp ta' encorafenib bhala aġent uniku (ara Sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

### *Kanċer Metastatiku tal-Kolon u tar-Rektum bil-Mutazzjoni tal-BRAF V600E – Studju ARRAY-818-302*

Encorafenib flimkien ma' cetuximab kien evalwat fi prova open-label, multicentrika, ikkontrollata b'mod attiv, li fiha l-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali (ARRAY 818-302 BEACON CRC). Il-pazjenti eligibbli kienu meħtieġa li jkollhom kanċer metastatiku mutanti tal-kolon u tar-rektum tal-BRAF V600E li kien ipprogrressa wara reġim wieħed jew tnejn preċedenti. Il-pazjenti rreġistrati kienu eligibbli li jirċievu cetuximab skont it-tikketta approvata lokalment fir-rigward tal-istatus tal-RAS tat-tumur. L-użu minn qabel ta' inibituri ta' RAF, inibituri ta' MEK jew inibituri ta' EGFR kien ipprojbit. Ir-randomizzazzjoni ġiet stratifikata skont l-istatus tal-prestazzjoni ta' Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), l-użu minn qabel ta' sors ta' irinotecan u cetuximab.

Total ta' 665 pazjent intgħażlu b'mod każwali (1:1:1) biex jirċievu encorafenib 300 mg oralment kuljum flimkien ma' cetuximab li ngħata bid-doża skont l-SmPC approvat tiegħu (n=220), jew encorafenib 300 mg oralment kuljum flimkien ma' binimetinib 45 mg oralment darbtejn kuljum u cetuximab li ngħata bid-doża skont l-SmPC approvat tiegħu (n=224) jew Kontroll (irinotecan ma'

cetuximab jew irinotecan/5-fluorouracil/folinic acid (FOLFIRI) ma' cetuximab, n = 221). It-trattament kompli sakemm ipprograsat il-marda jew sakemm it-tossicità kienet inaċċettabbli.

Il-kejl tal-eżitu tal-effikaċja kien sopravivenza globali (OS, overall survival) u r-rata ġenerali ta' rispons (ORR, overall response rate) kif ivvalutati b'mod għami minn kumitat ta' reviżjoni indipendenti ċentrali (BIRC, blinded independent central review committee), li qabel encorafenib 300 mg flimkien ma' cetuximab kontra l-Kontroll. Miżuri oħra ta' effikaċja huma miġburin f' Tabella 8 hawn taħt.

L-età medjana tal-pazjenti kienet ta' 61 sena (medda 26-91), 47% kienu rġiel u 83% kienu ta' karnaġġjon abjad. 51% tal-pazjenti kellhom status tal-prestazzjoni mil-linja bażi tal-ECOG ta' 0, u 51% irċevew irinotecan qabel. 46.8% tal-pazjenti kellhom mill-inqas 3 organi b' involviment tat-tumur fil-linja bażi.

Id-durata medjana ta' esponiment kienet ta' 3.2 xhur f' pazjenti ttrattati b' encorafenib 300 mg flimkien ma' cetuximab, u 1.4 xhur f' pazjenti ttrattati b' irinotecan/cetuximab jew FOLFIRI/cetuximab (il-parti tal-istudju tal-Kontroll). Fil-pazjenti ttrattati bil-kombinazzjoni ta' encorafenib 300 mg u cetuximab, l-intensità relattiva medjana tad-doża (RDI) kienet 98% għal encorafenib u 93.5% għal cetuximab. Fil-parti tal-istudju tal-kontroll, l-RDI medjana kienet 85.4% għal cetuximab, 75.7% għal irinotecan u fis-subsett tal-pazjenti li rċevew Folinic acid u 5-FU, l-RDI medjana kienet 75.2% u 75% rispettivament.

Encorafenib 300 mg flimkien ma' cetuximab urew titjib statistikament sinifikanti fl-OS, l-ORR u l-PFS meta mqabbla mal-Kontroll. Ir-riżultati tal-effikaċja huma miġburin fil-qosor f' Tabella 8 u Figuri 3 u 4.

Ir-riżultati tal-effikaċja bbażati fuq l-evalwazzjoni tal-investigatur kienu konsistenti mal-evalwazzjoni ċentrali indipendenti.

**Tabella 8: Studju ARRAY-818-302: Riżultati tal-Effikaċja**

	Encorafenib ma' cetuximab	Irinotecan ma' cetuximab jew FOLFIRI ma' cetuximab (Kontroll)
<b>Data ta' limitu: 11 ta' Frar 2019 (Analizi primarja)</b>		
<b>OS</b>		
Numru ta' pazjenti <sup>a</sup>	220	221
Numru ta' avvenimenti (%)	93 (42.3)	114 (51.6)
Medjan, xhur (95% CI)	8.4 (7.5-11.0)	5.4 (4.8; 6.6)
HR (95% CI) <sup>b,c</sup> (kontra l-Kontroll)	0.60 (0.41-0.88)	
Valur-p <sup>b,c</sup>	0.0002	
Tul medjan tas-segwitu, xhur (95% CI)	7.6 (6.4, 9.20)	7.2 (6.1, 8.1)
<b>ORR (għal kull BIRC)</b>		
Numru ta' pazjenti <sup>c</sup>	113	107
ORR n (%) (95% CI) <sup>f</sup>	23 (20.4) (13.4, 29.0)	2 (1.9) (0.2; 6.6)
Valur-p <sup>b,d,g</sup>	< 0.0001	
CR, n (%)	6 (5.3)	0
PR, n (%)	17 (15.0)	2 (1.9)
SD, n (%)	57 (50.4)	26 (24.3)
DCR, n (%) (95% CI) <sup>f</sup>	84 (74.3) (65.3, 82.1)	33 (30.8) (22.3; 40.5)

	<b>Encorafenib ma' cetuximab</b>	<b>Irinotecan ma' cetuximab jew FOLFIRI ma' cetuximab (Kontroll)</b>
<b>PFS (skont il-BIRC)</b>		
Numru ta' pazjenti <sup>a</sup>	220	221
Numru ta' avvenimenti (%)	133 (60.5)	128 (57.9)
Medjan tal-PFS, xhur (95% CI)	4.2 (3.7, 5.4)	1.5 (1.5; 1.7)
HR (95% CI) <sup>b,c</sup> Valur-p <sup>b,d</sup>	0.40 (0.30, 0.55) < 0.0001	
<b>Analizi agġornata, data ta' limitu: 15 ta' Awwissu 2019</b>		
<b>OS</b>		
Numru ta' pazjenti <sup>a</sup>	220	221
Numru ta' avvenimenti (%)	128 (58.2)	157 (71.0)
Medjan, xhur (95% CI)	9.3 (8.0, 11.3)	5.9 (5.1, 7.1)
HR (95% CI) <sup>b</sup> (kontra l-Kontroll) Valur-p <sup>b,d,h</sup>	0.61 (0.48, 0.77) < 0.0001	
Tul medjan tas-segwitu, xhur (95% CI)	12.3 (11.1, 14.1)	12.9 (10.9, 14.6)
<b>ORR (skont il-BIRC)</b>		
Numru ta' pazjenti <sup>a</sup>	220	221
ORR n (%) (95% CI) <sup>f</sup>	43 (19.5) (14.5, 25.4)	4 (1.8) (0.5, 4.6)
Valur-p <sup>b,d,g,h</sup>	< 0.0001	
CR, n (%)	7 (3.2)	0
PR, n (%)	36 (16.4)	4 (1.8)
SD, n (%)	117 (53.2)	59 (26.7)
DCR, n (%) (95% CI) <sup>f</sup>	167 (75.9) (69.7, 81.4)	69 (31.2) (25.2, 37.8)
<b>PFS (skont il-BIRC)</b>		
Numru ta' pazjenti <sup>a</sup>	220	221
Numru ta' avvenimenti (%)	167 (75.9)	147 (66.5)
Medjan tal-PFS, xhur (95% CI)	4.3 (4.1, 5.5)	1.5 (1.5, 1.9)
HR (95% CI) <sup>b</sup> Valur-p <sup>b,d,h</sup>	0.44 (0.35, 0.55) < 0.0001	

CI = Intervall ta' fiduċja; CR = Rispons sħiħ; HR = Proporzjon tal-periklu; ORR = Rata ġenerali ta' rispons; OS = Sopravivenza globali; PR = Rispons parzjali; SD = Marda stabbli, DCR: Rata ta' kontroll tal-marda (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD; Non-CR/Non-PD japplikaw biss għal pazjenti b'mard li ma jistax jitkejjel li ma kisbux CR jew għandhom PD)

<sup>a</sup> Fażi 3 Randomizzata, Sett ta' Analizi Sħiħa

<sup>b</sup> Stratifikat minn ECOG PS, sors ta' cetuximab, u użu ta' irinotecan minn qabel fir-randomizzazzjoni

<sup>c</sup> CI ripetut idderivat permezz tal-limiti Lan DeMets O'Brien-Fleming assoċjati mal-frazzjoni tal-informazzjoni osservata fl-analizi interim

<sup>d</sup> Naħa waħda

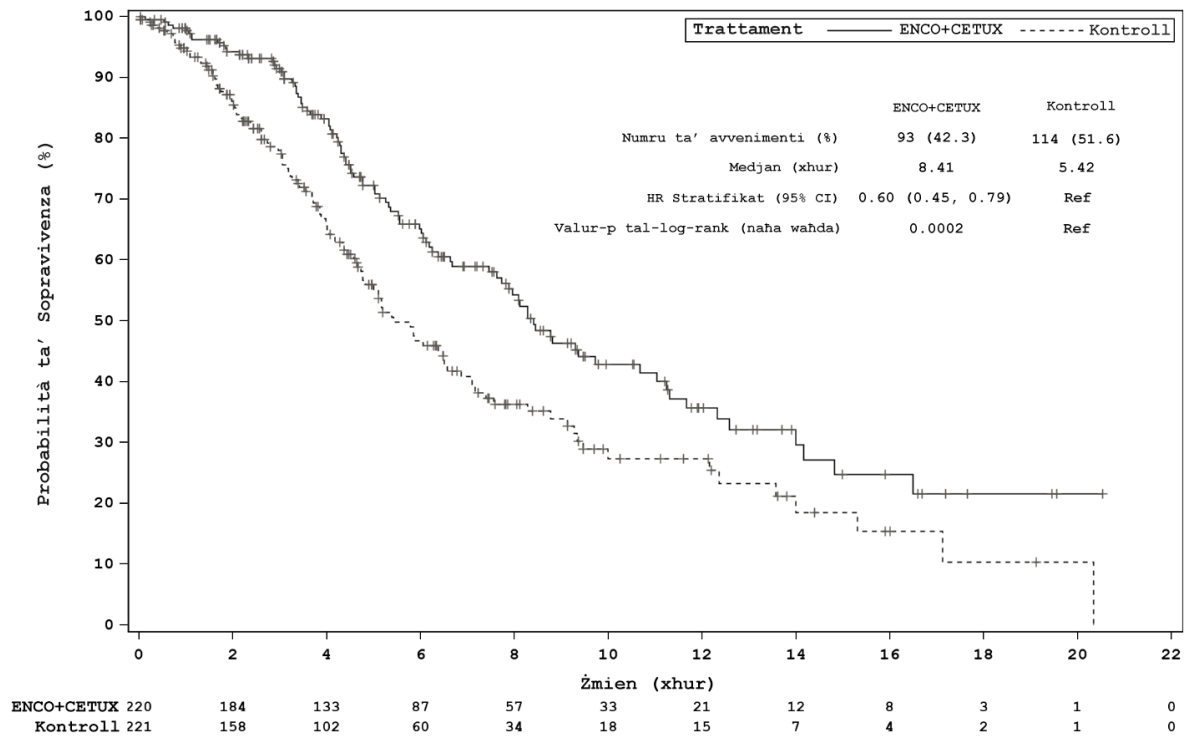
<sup>e</sup> Fost l-ewwel 331 pazjenti randomizzati

<sup>f</sup> Il-metodu ta' Clopper-Pearson

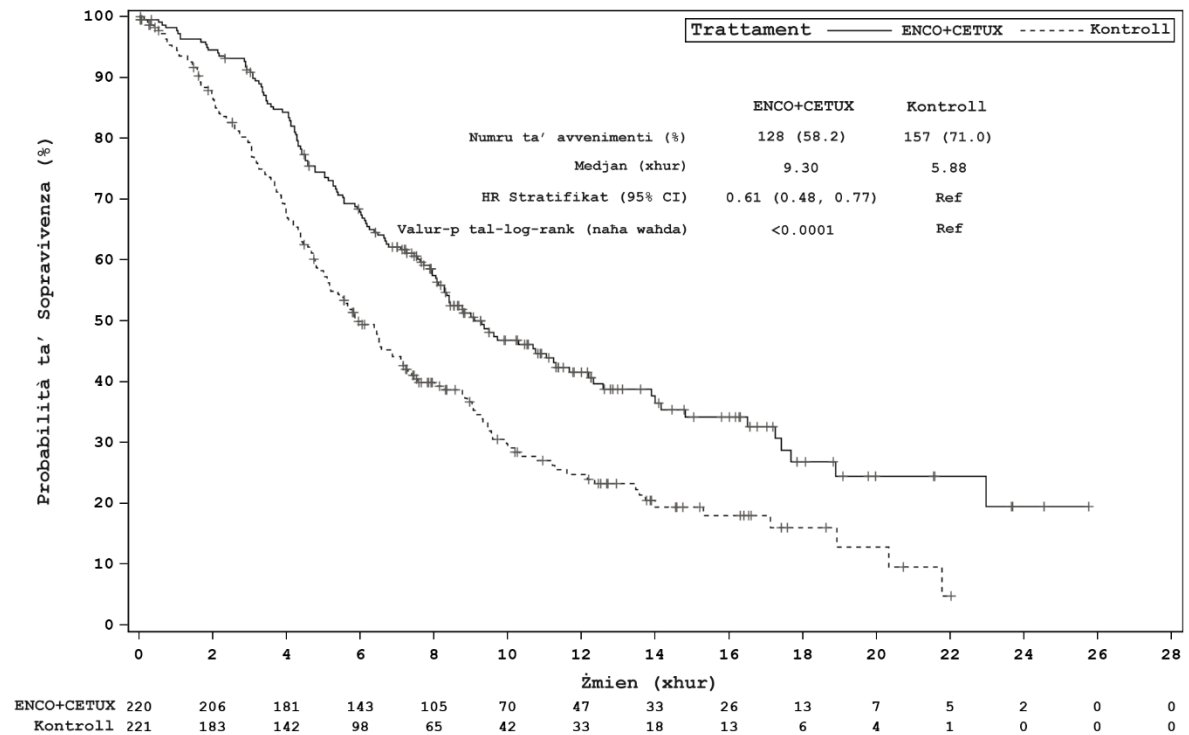
<sup>g</sup> Test ta' Cochran Mantel-Haenszel

<sup>h</sup> Valur-p nominali

**Figura 3: Studju ARRAY-818-302: Plot Kaplan-Meier ta' Sopravivenza Globali (data ta' limitu: 11 ta' Frar 2019)**



**Figura 4: Studju ARRAY-818-302: Plot Kaplan-Meier ta' Sopravivenza Globali (data ta' limitu: 15 ta' Awwissu 2019)**



### Elettrofizjoloġija Kardijaka

Fl-analiżi tas-sigurtà tas-sett tas-sigurtà ta' Fazi 3 (ARRAY-818-302) fl-indikazzjoni tal-kolon u tar-rektum, l-inċidenza ta' titwil ġdid tal-QTcF >500 msec kienet ta' 3.2% (7/216) u t-titwil tal-QTcF ta' >60 ms mqabbla mal-valuri ta' qabel it-trattament ġie osservat fi 8.8% (19/216) tal-pazjenti fil-grupp ta' encorafenib + cetuximab (ara Sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'encorafenib f'wiehed jew iktar mis-subsettijiet tal-popolazzjoni pedjatrika fil-melanoma (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'encorafenib f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-karċinoma tal-kolon u tar-rektum (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## **5.2 Taghrif farmakokinetiku**

Il-farmakokinetika ta' encorafenib ġiet studjata f'individwi f'saħħithom u f'pazjenti b'tumuri solidi, inkluża melanoma kutanja avvanzata u li ma tistax titneħħa jew metastatika li fiha BRAF-V600E jew mutazzjoni K, u f'pazjenti adulti b'kanċer metastatiku tal-kolon u tar-rektum bil-mutazzjoni tal-BRAF V600E. Intwera li l-farmakokinetika ta' encorafenib hi bejn wiehed u ieħor lineari mad-doża wara doża waħda jew diversi dożi. Wara dożaġġ ripetut ta' darba kuljum, il-kundizzjonijiet fi stat kostanti ntlahqu fi żmien 15-il jum. Il-proporzjon ta' akkumulazzjoni ta' madwar 0.5 aktarx li hu dovut għall-awtoinduzzjoni ta' CYP3A4. Il-varjabbiltà bejn l-individwi (CV %) tal-AUC tvarja minn 12.3% sa 68.9%.

### Assorbiment

Wara l-amministrazzjoni orali, encorafenib jiġi assorbit malajr b' $T_{max}$  medjan ta' siegħa u nofs (1.5) sa sagħtejn (2). Wara doża orali waħda ta' 100 mg [ $^{14}C$ ] encorafenib f'individwi f'saħħithom, tal-anqas 86 % tad-doża ta' encorafenib ġiet assorbita. L-amministrazzjoni ta' doża waħda ta' 100 mg encorafenib ma' iklja xahmija hafna u b'hafna kaloriji naqqset is- $C_{max}$  b'36%, filwaqt li l-AUC baqgħet l-istess. Studju dwar l-interazzjoni tal-mediċini f'individwi f'saħħithom indika li l-firxa ta' esponiment ta' encorafenib ma' ġietx mibdula fil-preżenza ta' aġent li jibdel il-pH gastrika (rabeprazole).

### Distribuzzjoni

Encorafenib tehel b'mod moderat (86.1%) mal-proteini tal-plażma tal-bniedem *in vitro*. Wara doża orali waħda ta' 100 mg [ $^{14}C$ ] encorafenib f'individwi b'saħħithom, il-proporzjon tal-koncentrazzjoni medjan (SD) tad-demem għall-plażma hu ta' 0.58 (0.02) u l-volum apparenti medjan (CV%) tad-distribuzzjoni ( $V_z/F$ ) ta' encorafenib hu ta' 226 L (32.7%).

### Bijotrasformazzjoni

Wara doża orali waħda ta' 100 mg [ $^{14}C$ ] encorafenib f'individwi b'saħħithom, il-metabolizmu nstab li hu l-mogħdija ewlenija ta' tneħħija għal encorafenib (madwar 88% tad-doża radjuattiva rkuprata). Ir-reazzjoni predominanti tal-bijotrasformazzjoni ta' encorafenib kienet N-dealkylation. Mogħdijiet metabolici ewlenin oħrajn involvew l-idrossilazzjoni, l-idroliżi tal-karbamat, il-glukuronidazzjoni indiretta u l-formazzjoni tal-konjugati tal-glukożju.

### Eliminazzjoni

Wara doża orali waħda ta' 100 mg [ $^{14}C$ ] encorafenib f'individwi b'saħħithom, ir-radjuattività ġiet eliminata indaqs kemm fl-ippurgar kif ukoll fl-awrina (medja ta' 47.2%). Fl-awrina, 1.8% tar-radjuattività tneħħiet bhala encorafenib. It-tneħħija apparenti medja (CV%) ( $CL/F$ ) ta' encorafenib

kienet ta' 27.9 L/h (9.15%). Il-*half life* ( $T_{1/2}$ ) terminali medjana (medda) ta' encorafenib kienet ta' 6.32 sigħat (3.74 sa 8.09 sigħat).

### Interazzjonijiet tal-prodott mediċinali

Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' interazzjoni tal-mediċini bejn encorafenib u cetuximab.

#### *L-effett ta' enzimi ta' CYP fuq encorafenib*

Encorafenib hu metabolizzat minn CYP3A4, minn CYP2C19 u minn CYP2D6. *In vitro*, tbassar li CYP3A4 hu l-enzima ewlenija li tikkontribwixxi għat-tnehhija ossidattiva totali ta' encorafenib fil-mikrożomi tal-fwied tal-bniedem (~83.3%), segwit minn CYP2C19 u minn CYP2D6 (~16.0% u 0.71%, rispettivament).

#### *L-effett ta' encorafenib fuq is-substrati ta' CYP*

L-esperimenti *in vitro* jindikaw li encorafenib hu inibitur reversibbli relattivament potenti ta' UGT1A1, ta' CYP2B6, ta' CYP2C9 u ta' CYP3A4/5, kif ukoll inibitur dipendenti fuq iż-żmien ta' CYP3A4. Encorafenib induċa CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 u CYP3A4 fl-epatoċiti primarji tal-bniedem. Is-simulazzjonijiet ta' 450 mg encorafenib koamministrat ma' substrati sonda għal CYP2B6, għal CYP1A2, għal CYP2C9, għal CYP2C19 u għal CYP2D6 fil-Jum 1 u fil-Jum 15 kollha indikaw li ma huma mistennija l-ebda interazzjonijiet klinikament rilevanti. Għall-koamministrazzjoni b' substrati ta' CYP3A4 u ta' UGT1A1 li ssirilhom estrazzjoni tal-musrana, hi mistennija interazzjoni minuri sa moderata. Filwaqt li binimetinib hu substrat ta' UGT1A1, dan ma ssirlux estrazzjoni tal-musrana, u għalhekk ma hi mistennija ebda DDI ma' encorafenib. Barra minn hekk, klinikament ma giet osservata ebda differenza fl-esponiment meta binimetinib gie koamministrat ma' encorafenib.

#### *L-effett tat-trasportaturi fuq encorafenib*

Instab li encorafenib hu substrat tat-trasportaturi tal-P-glikoproteina (P-gp). Hu improbabli li l-inibizzjoni tal-P-gp tirriżulta f'żieda klinikament importanti fil-koncentrazzjonijiet ta' encorafenib peress li encorafenib jesibixxi permeabilità intrinsika għolja. L-involviment ta' diversi familji ta' trasportaturi tat-teħid (OCT1, OATP1B1, OATP1B3 u OATPB1) gie nvestigat *in vitro* bl-użu t' inibituri tat-trasportaturi rilevanti. Id-data tissuġġerixxi lit-trasportaturi tat-teħid epatiku m'humiex involuti fid-distribuzzjoni ta' encorafenib fl-epatoċiti umani primarji.

#### *L-effett ta' encorafenib fuq it-trasportaturi*

L-għoti ripetut ta' 450 mg encorafenib darba kuljum u 45 mg binimetinib darbtejn kuljum ma' doża waħda ta' rosuvastatin (substrat ta' OATP1B1, OATP1B3 u BCRP) żied is- $C_{max}$  ta' rosuvastatin b'2.7 darbiet u l-AUC b'1.6 darbiet, li tindika inibizzjoni ħafifa tat-trasportaturi OATP1B1, OATP1B3 u/jew BCRP.

*In vitro*, encorafenib inibixxa t-trasportatur epatiku OCT1, iżda hu improbabli li dan ikun inibitur effettiv klinikament. Fuq il-baži tal-istudji *in vitro*, hemm potenzjal li encorafenib jinibixxi t-trasportaturi renali OCT2, OAT1 u OAT3 f'koncentrazzjonijiet kliniċi. Barra minn hekk, encorafenib jista' jinibixxi P-gp fl-imsaren fil-koncentrazzjonijiet kliniċi mistennija.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Età*

Fuq il-baži ta' analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, instab li l-età kienet kovarjat sinifikanti fuq il-volum ta' distribuzzjoni ta' encorafenib, iżda b'varjabbiltà għolja. Minħabba d-daqs żgħir ta' dan it-tibdil u minħabba l-varjabbiltà għolja, hu improbabli li dawn ikunu klinikament sinifikanti, u ma hu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti anzjani.

#### *Sess*

Fuq il-baži ta' analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, instab li s-sess ma kienx kovarjat sinifikanti tal-mudell fuq it-tnehhija jew fuq il-volum tad-distribuzzjoni. Għaldaqstant, m'hu mistenni ebda tibdil kbir fl-esponiment għal encorafenib fuq il-baži tas-sess.

### *Piż tal-ġisem*

Fuq il-baži ta' analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, instab li l-piż tal-ġisem kien kovarjat sinifikanti tal-mudell fuq it-tneħħija u fuq il-volum tad-distribuzzjoni. Madankollu, minhabba d-daqs żgħir tat-tibdil fit-tneħħija u l-varjabbiltà għolja fil-volum ta' distribuzzjoni mbassar fil-mudell, hu improbabbli lil-piż ikollu influwenza klinikament rilevanti fuq l-esponiment ta' encorafenib.

### *Razza*

Ma hemmx differenzi klinikament rilevanti fil-PK ta' encorafenib bejn Asjatiċi u dawk mhux Asjatiċi. Ma hemmx biżżejjed data biex jiġu evalwati d-differenzi potenzjali fl-esponiment ta' encorafenib f'razez jew etniċitajiet oħrajn.

### *Indeboliment tal-fwied*

Ir-riżultati minn studju kliniku dedikat jindikaw esponimenti totali 25 % oghla ta' encorafenib f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif (Klassi A Child-Pugh) meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-fwied. Dan ifisser zieda ta' 55 % fl-esponiment ta' encorafenib mhux marbut. Il-farmakokinetika ta' encorafenib ma gietx evalwata klinikament f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat (Klassi B Child-Pugh) jew sever (Klassi C Child-Pugh). Peress li encorafenib jiġi primarjament metabolizzat u eliminat permezz tal-fwied, abbażi ta' mmudellar ta' PBPK il-pazjenti b'indeboliment epatiku moderat sa sever jista' jkollhom żidiet akbar fl-esponiment minn pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif li jiġġustifika aktar tnaqqis fid-doża. Ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar id-doża f'pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

### *Indeboliment tal-kliewi*

Encorafenib jiġi eliminat b'mod minimu mill-kliewi. Ma sar ebda studju kliniku formali biex jiġi evalwat l-effett tal-indeboliment renali fuq il-farmakokinetika ta' encorafenib. F'analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma giet osservata ebda tendenza ċara fis-CL/F ta' encorafenib f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif (eGFR 60 sa 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) jew moderat (eGFR 30 sa 59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) meta mqabbla ma' suġġetti b'funzjoni renali normali (eGFR ≥90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). Tnaqqis żgħir f'CL/F (≤ 5%) tbassar għal pazjenti b'indeboliment renali ħafif u moderat, li hu improbabbli li jkun klinikament rilevanti. Il-farmakokinetika ta' encorafenib ma gietx studjata f'pazjenti b'indeboliment renali sever.

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Fl-istudji tat-tossicità ta' 4 ġimgħat u ta' 13-il ġimgħa fuq ix-xadini, ġew innotati sinjali kliniċi, il-piż imnaqqas tal-ġisem, piżijiet imnaqqsa tal-epididimu u tal-prostata u sejbiet mikroskopiċi fit-testikoli, fl-epididimu, fl-istonku u fil-ġilda. Ir-riversibbiltà parzjali ta' dawn is-sejbiet giet innotata wara perjodu ta' rkupru ta' 4 ġimgħat. Barra minn hekk, fl-istudju tat-tossicità ta' 13-il ġimgħa fuq il-firien, ġew innotati tibdiliet reversibbli fil-patoloġija klinika f'doži ta' ≥ 100 mg/kg/d. L-ebda NOAEL ma seta' jiġi stabbilit għall-istudju ta' 4 ġimgħat. In-NOAEL li ġie determinat fl-istudju ta' 13-il ġimgħa kien aktar minn 10 darbiet mill-esponimenti terapewtiċi tal-bniedem.

Fl-istudju tat-tossicità ta' 4 ġimgħat u ta' 13-il ġimgħa fuq ix-xadini, ġew osservati episodji iżolati/sporadiċi ta' emeži u ta' dijarea kif ukoll leżjonijiet oftalmiċi kemxejn oghla mill-esponimenti terapewtiċi tal-bniedem. Il-leżjonijiet oftalmiċi kienu parzjalment reversibbli u kienu jikkonsistu f'separazzjoni jew f'distakkament retinali bejn is-saff estern tal-vireg u tal-koni u l-epitelju pigmentat retinali fil-makula ċentrali fil-fovea. Din l-osservazzjoni kienet simili għal dik deskritta fil-bniedem bħala korjoretinopatija simili għal dik seruża ċentrali jew retinopatija seruża ċentrali.

Encorafenib ma kienx ġenotossiku.

Ma sarux studji dwar il-fertilità b'encorafenib. Fl-istudji tat-tossikoloġija ta' 13-il ġimgħa fuq il-firien, it-trattament b'encorafenib b'6 mg/kg/d (livell tad-doża aktar minn 5 darbiet l-esponiment tal-bniedem fid-doża terapewtika) irriżulta f'piżijiet imnaqqsa tat-testikoli u tal-epididimu b'degenerazzjoni tubulari u b'oligospermja. Fl-istudju ta' 13-il ġimgħa, riversibbiltà parzjali giet innotata fl-ogħla livell tad-doża (60 mg/kg/d).



L-istudju tal-iżvilupp embrijo-fetali fil-firien indika li encorafenib induċa tossiċità fil-fetu b'anqas piżijiet tal-fetu u b'dewmien fl-iżvilupp skeletriku.

L-istudju tal-iżvilupp embrijo-fetali fil-fniek indika li encorafenib induċa tossiċità fil-fetu b'anqas piżijiet tal-fetu u b'tibdil tranzitorju fl-iżvilupp skeletriku. Id-dilatazzjoni tal-ark aortiku giet osservata f'ċerti feti.

Encorafenib kien fototossiku f'Test *in vitro* tat-Tehid Aħmar Newtrali 3T3. Encorafenib ma kienx sensitizzatur fl-assaġġ *in vivo* ta' sensitizzazzjoni fil-ġrieden. Kollettivament, din id-data tindika li encorafenib għandu riskju ta' potenzjal fototossiku u riskju minimu ta' sensitizzazzjoni f'dozi terapewtiċi fil-pazjenti.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Il-kontenut tal-kapsula

Copovidone (E1208)  
Poloxamer 188  
Cellulose microcrystalline (E460i)  
Succinic acid (E363)  
Crospovidone (E1202)  
Silica colloidal (E551)  
Magnesium stearate (E470b)

#### Qoxra tal-kapsula

Gelatin (E441)  
Titanium dioxide (E171)  
Iron oxide red (E172)  
Iron oxide yellow (E172)  
Iron oxide black (E172)

#### Inka tal-istampar

Shellac (E904)  
Iron oxide black (E172)  
Propylene glycol (E1520)

### **6.2 Inkompatibilitajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna**

Aħżen f'temperatura taħt 30° C.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdiċità.

## **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

### Braftovi 50 mg kapsuli iebsin

Kull pakkett fih 28 x1 jew 112-il x1 kapsula iebsa f'folji pperforati tal-polyamide/aluminju/PVC/aluminju/ PET/karti ta' doża waħda. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### Braftovi 75 mg kapsuli iebsin

Kull pakkett fih 42 x1 jew 168 x1 kapsula iebsa f'folji pperforati tal-polyamide/aluminju/PVC/aluminju/ PET/karti ta' doża waħda. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavaur  
Franza

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### Braftovi 50 mg kapsuli iebsin

EU/1/18/1314/001 28 x1 kapsula iebsa  
EU/1/18/1314/003 112-il x1 kapsula iebsa

### Braftovi 75 mg kapsuli iebsin

EU/1/18/1314/002 42 x1 kapsula iebsa  
EU/1/18/1314/004 168 x1 kapsula iebsa

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' Settembru 2018

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**IL-KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Braftovi 50 mg kapsuli iebsin  
encorafenib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula iebsa fiha 50 mg encorafenib.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

28 x1 kapsula iebsa  
112-il x1 kapsula iebsa

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

**Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.**  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen f' temperatura taħt 30° C.  
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavaur  
Franza

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/18/1314/001 28 x1 kapsula iebsa  
EU/1/18/1314/003 112-il x1 kapsula iebsa

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

braftovi 50 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:



**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Braftovi 50 mg kapsuli  
encorafenib

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pierre Fabre Médicament

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**IL-KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Braftovi 75 mg kapsuli iebsin  
encorafenib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula iebsa fiha 75 mg encorafenib.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

42 x1 kapsula iebsa  
168 x1 kapsula iebsa

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

**Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.**  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen f' temperatura taħt 30° C.  
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavaur  
Franza

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/18/1314/002 42 x1 kapsula iebsa  
EU/1/18/1314/004 168 x1 kapsula iebsa

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

braftovi 75 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Braftovi 75 mg kapsuli  
encorafenib

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Pierre Fabre Médicament

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

**Braftovi 50 mg kapsuli iebsin**

**Braftovi 75 mg kapsuli iebsin**

encorafenib

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

### **Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### **F'dan il-fuljett**

1. X'inhu Braftovi u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Braftovi
3. Kif għandek tuża Braftovi
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Braftovi
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhu Braftovi u għalxiex jintuża**

Braftovi hu mediċina kontra l-kanċer li fiha s-sustanza attiva encorafenib. Bidliet (mutazzjonijiet) fil-ġene BRAF jistgħu jipproduċu proteini li jwasslu biex jikber il-kanċer. Braftovi għandu fil-mira tiegħu proteini magħmula minn dan il-ġene BRAF modifikat.

Jintuża flimkien ma' mediċina oħra li fiha binimetinib għat-trattament ta' pazjenti adulti b'tip ta' kanċer tal-ġilda msejjah melanoma

- meta jkun hemm bidla partikolari (mutazzjoni) f'ġene responsabbli biex tipproduċi proteina msejha BRAF, u
- meta jkun infirex f'partijiet oħra tal-ġisem, jew ma jistax jitneħħa b'kirurġija

Meta Braftovi jintuża flimkien ma' binimetinib, li għandu fil-mira tiegħu proteina oħra li tistimula l-iżvilupp taċ-ċelloli tal-kanċer, din il-kombinazzjoni tnaqqas jew twaqqaf it-tkabbir tal-kanċer tiegħek.

Braftovi jintuża wkoll flimkien ma' mediċina oħra, cetuximab, biex jittrattaw pazjenti adulti b'tip ta' kanċer tal-musrana l-kbira

- meta jkun hemm bidla partikolari (mutazzjoni) f'ġene responsabbli biex tipproduċi proteina msemmija BRAF, u
- meta jkun infirex f'partijiet oħra tal-ġisem tal-pazjenti li kienu ġew ittrattati b'mediċini oħrajn kontra l-kanċer fil-passat.

Meta Braftovi jintuża flimkien ma' cetuximab (li jehel mar-riċettur tal-fattur tat-tkabbir epidermali (EGFR, epidermal growth factor receptor), proteina li tkun fil-wiċċ ta' ċerti ċelluli tal-kanċer), il-kombinament inaqas jew iwaqqaf it-tkabbir tal-kanċer tiegħek.

## 2. X'ghandek tkun taf qabel ma tuża Braftovi

Qabel ma jibda t-trattament, it-tabib tiegħek se jiċċekkja għall-mutazzjoni ta' BRAF.

Peress li Braftovi għandu jintuża flimkien ma' binimetinib biex jittratta l-melanoma, aqra sew il-fuljett ta' binimetinib kif ukoll dan il-fuljett.

Peress li Braftovi għandu jintuża flimkien ma' cetuximab biex jittratta l-kanċer tal-musrana l-kbira, aqra sew il-fuljett ta' cetuximab kif ukoll dan il-fuljett.

### Tihux Braftovi

- jekk inti allergiku għal encorafenib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżzla fis-sezzjoni 6).

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiegħu Braftovi, dwar il-kundizzjonijiet mediċi kollha tiegħek, b'mod partikolari jekk għandek xi waħda minn dawn li ġejjin:

- problemi fil-qalb li jinkludu alterazzjoni tal-attività elettrika ta' qalbek (titwil tal-intervall QT)
- problemi ta' fsada jew jekk qed tiegħu medicini li jistgħu jikkawżaw il-fsada
- problemi fl-ghajnejn
- problemi fil-fwied jew fil-kliewi

Kellem lit-tabib tiegħek jekk kellek tip differenti ta' kanċer minbarra l-melanoma jew kanċer tal-musrana l-kbira, peress li Braftovi jista' jaggrava ċerti tipi ta' kanċers oħra.

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk ikollok dawn li ġejjin waqt li tkun qed tiegħu din il-medicina:

- Problemi fil-qalb: Braftovi, meta jittiehed ma' binimetinib jista' jikkawża li qalbek biex ma taħdimx kif suppost, jikkawża alterazzjoni tal-attività elettrika ta' qalbek imsejha "titwil tal-intervall QT" jew jaggrava problemi eżistenti fil-qalb. It-tabib tiegħek se jivverifika li qalbek qed taħdem kif suppost qabel u matul it-trattament b'dawn il-medicini. Kellem lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollox xi sintomi ta' problemi tal-qalb, bħal sturdament, gheja, mejt, jekk ikollok qtugh ta' nifs, jekk thoss qalbek taghti, thabbat hafna jew thoss tahbit irregolari jew jekk jintefhulek saqajk.
- Problemi ta' fsada: Braftovi jista' jikkawża problemi serji ta' fsada. Kellem lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok xi sintomi ta' problemi ta' fsada bħal sogħla bid-demm, emboli tad-demm, remettar li fih id-demm jew li jidher qisu "frak tal-kafè użat", ippurgar aħmar jew iswed li jixbah lill-qatran, demm fl-awrina, uġiġh fl-istonku (fl-addome), fsada mhux tas-soltu mill-vaġina. Għid lit-tabib tiegħek ukoll jekk ikollok uġiġh ta' ras, sturdament jew debbulizza.
- Problemi fl-ghajnejn: Braftovi, meta jittiehed ma' binimetinib, jista' jikkawża problemi serji fl-ghajnejn. Kellem lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok vista mċajpra, telf tad-dawl, jew tibdil ieħor fil-vista (eż. punti kkuluriti fil-vista tiegħek), awreola (tara linja mċajpra madwar oġġetti). It-tabib tiegħek se jeżaminalek għajnejk għal xi problemi fil-vista tiegħek waqt li tkun qed tiegħu Braftovi.
- Tibdiliet fil-ġilda: Braftovi jista' jikkawża tipi oħrajn ta' kanċer tal-ġilda bħal karċinoma kutanja taċ-ċelloli tat-tip skwamuż. Melanomi godda jistgħu jseħħu wkoll waqt li tkun qed tiegħu Braftovi. It-tabib tiegħek se jeżamina l-ġilda tiegħek għal xi kanċers godda tal-ġilda qabel it-trattament, kull xahrejn matul it-trattament, u sa 6 xhur wara li tieqaf tiegħu Braftovi. Għid lit-tabib tiegħek mill-ewwel jekk tidentifika tibdiliet fil-ġilda matul jew wara t-trattament li jinkludu: felula ġdida, ġerħa fuq il-ġilda jew nefha hamranija li johroġ id-demm minnha jew ma tfieqx, jew tibdil fid-daqs jew fil-kulur tal-ghazza. Barra minn hekk, it-tabib tiegħek irid jiċċekkja għal karċinoma taċ-ċelloli tat-tip skwamuż fuq rasek, għonqok, halqek u l-glandoli limfatiċi tiegħek, u se jsirulek CT scans b'mod regolari. Din hi miżura ta' prekawzjoni f'każ li

tiżviluppa karċinoma taċ-ċelloli tat-tip skwamuż f'għismek. Eżaminazzjonijiet ġenitali (għan-nisa) u eżaminazzjonijiet anali huma rakkomandati wkoll qabel u fi tmiem it-trattament tiegħek.

- Problemi fil-fwied: Braftovi jista' jikkawża testijiet tad-demmm anormali relatati ma' kif jaħdem il-fwied tiegħek (livelli oġhla tal-enzimi tal-fwied). It-tabib tiegħek se jagħmel testijiet tad-demmm biex jiċċekkja l-fwied tiegħek qabel u matul it-trattament.
- Problemi fil-kliewi: Braftovi jista' jbidel l-attività tal-kliewi tiegħek (ta' spiss testijiet tad-demmm anormali, aktar rari deidratazzjoni u remettar). It-tabib tiegħek se jagħmel testijiet tad-demmm biex jissorvelja l-kliewi tiegħek qabel u matul it-trattament. Ixrob hafna fluwidi matul it-trattament. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tirremetti u ssir deidratat/a.

### **Tfal u adolexxenti**

Braftovi mhuwix rakkomandat għal tfal u għal adolexxenti ta' anqas minn 18-il sena. Din il-medicina ma gietx studjata f'dan il-grupp ta' età.

### **Medicini oħra u Braftovi**

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu, haġt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medicina oħra.

Ċerti medicini jistgħu jaffettwaw kif jaħdem Braftovi jew jagħmluha aktar probabbli li jkollok effetti sekondarji.

B'mod partikolari, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu kwalunkwe haġa f'din il-lista jew kwalunkwe medicina oħra:

- xi medicini għall-kura ta' infezzjonijiet fungali (bħal itraconazole, posaconazole, fluconazole)
- xi medicini għall-kura ta' infezzjonijiet batterjali (bħal rifampicin, clarithromycin, telithromycin, erythromycin, penicillin)
- medicini li tipikament jintużaw għall-kura ta' epilessija (aċċessjonijiet) (bħal phenytoin, carbamazepine)
- medicini li tipikament jintużaw għall-kura tal-kanċer (bħal methotrexate, imatinib)
- medicini li tipikament jintużaw għall-kura tal-kolesterol għoli (bħal rosuvastatin, atorvastatin)
- trattament erbali li jintuża biex jikkura d-dipressjoni: St. John's wort
- xi medicini li jintużaw għall-kura tal-HIV bħal ritonavir, amprenavir, raltegravir, dolutegravir
- medicini li jikkontrollaw il-fertilità li fihom l-ormoni
- medicini li tipikament jintużaw għall-kura tal-pressjoni għolja tad-demmm (bħal diltiazem, bosentan, furosemide)
- medicina li tintuża għall-kura ta' taħbit tal-qalb irregolari: amiodarone.

### **Braftovi ma' ikel u xorb**

Tiħux meraq tal-grapefruit waqt it-trattament tiegħek b'Braftovi. Dan għaliex dan jista' jżid l-effetti sekondarji ta' Braftovi.

### **Tqala, treddigh u fertilità**

#### Tqala

Braftovi mhuwix rakkomandat waqt it-tqala. Jista' jikkawża ħsara jew difetti mat-twelid f'tarbija fil-guf.

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila, int trid tuża kontraċezzjoni affidabbli meta tkun qed tieħu Braftovi, u trid tkompli tuża kontraċezzjoni affidabbli għal tal-anqas xahar wara li tieħu l-aħħar doża tiegħek. Medicini li jikkontrollaw il-fertilità li fihom l-ormoni (bħal pilloli, injezzjonijiet, faxex li jkun fihom il-medicina, impjanti u ċerti apparati li jitpoġġew fl-utru (IUDs) li jirrilaxxaw l-ormoni) jistgħu ma jaħdmux tajjeb daqs kemm ikun mistenni waqt li tkun qed tieħu Braftovi. Għandek tuża metodu affidabbli ieħor ta' kontroll tal-fertilità bħal metodu ta' lqugħ (eż. kondom) biex ma toħroġx tqila waqt li tkun qed tieħu din il-medicina. Staqsli lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek għal pariri. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jekk toħroġ tqila waqt li tkun qed tieħu Braftovi.



### Treddiġh

Braftovi mhuwiex rakkomandat matul it-treddiġh. Mhuwiex magħruf jekk Braftovi jidholx fil-halib tas-sider. Jekk qed tredda', jew qed tippjana li tredda', staqsi lit-tabib tiegħek għal parir qabel ma tieħu din il-mediċina.

### Fertilità

Braftovi jista' jikkawża tnaqqis fl-għadd tal-isperma fl-irġiel. Dan jista' jaffettwa l-hila li jkollok it-tfal. Kellem lit-tabib tiegħek jekk din hi xi haġa ta' thassib għalik.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Braftovi jista' jaffettwa l-hila tiegħek li ssuq jew tuża magni. Evita li ssuq jew tuża magni jekk għandek xi problemi bil-vista tiegħek jew għandek xi effetti sekondarji oħra li jistgħu jaffettwaw il-hila tiegħek biex issuq jew tuża magni (ara sezzjoni 4), waqt li tkun qed tieħu Braftovi. Kellem lit-tabib tiegħek jekk m'intix ċert li tista' ssuq.

## **3. Kif għandek tuża Braftovi**

### **Kemm għandek tieħu**

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

### Għat-trattament tal-melanoma

Id-doża rakkomandata ta' Braftovi biex tittratta l-melanoma hi 6 kapsuli ta' 75 mg darba kuljum (li tikkorrispondi għal doża ta' kuljum ta' 450 mg). Se tircievi wkoll trattament b'mediċina oħra, binimetinib.

### Għat-trattament tal-kanċer tal-musrana l-kbira

Id-doża rakkomandata ta' Braftovi biex tittratta l-kanċer tal-musrana l-kbira hi 4 kapsuli ta' 75 mg darba kuljum (li tikkorrispondi għal doża ta' kuljum ta' 300 mg). Se tircievi wkoll trattament b'mediċina oħra, cetuximab.

Jekk għandek problemi fil-fwied jew fil-kliewi, it-tabib tiegħek jista' jibdik fuq doża inferjuri. Jekk ikollok effetti sekondarji serji (bħal problemi fil-qalb, fl-għajnejn jew ta' fsada), it-tabib tiegħek jista' jbaxxi d-doża jew iwaqqaf it-trattament b'mod temporanju jew b'mod permanenti.

### **Kif għandek tieħu Braftovi**



Istruzzjonijiet dwar kif għandek tiftaħ il-folja:

- Timbuttax il-kapsula minn ġol-folja.
- Aqla' ċellola waħda tal-folja billi tgħawwigha u tqatta' bil-mod tul il-perforazzjonijiet.
- Qaxxar il-fojl tal-folja bil-mod mir-rokna mmarkata bi vleggħa.
- Oħroġ il-kapsula bil-mod.

Ibla l-kapsuli sħaħ mal-ilma. Braftovi jista' jittiehed mal-ikel jew bejn l-ikliet.

### **Jekk int marid/a**

Jekk tirremetti fi kwalunkwe hin wara li tieħu Braftovi, tiħux doża addizzjonali. Hū d-doża li jmiss kif skedat.

### **Jekk tieħu Braftovi aktar milli suppost**

Jekk tieħu aktar kapsuli milli suppost, ikkuntattja lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek minnufih. L-effetti sekondarji ta' Braftovi bħal nawsja, remettar, deidratazzjoni u vista mċajpra jistgħu jseħħu jew jaqilbu għall-aġħar. Jekk ikun possibbli, urihom dan il-fuljett u l-pakkett tal-mediċina.

### **Jekk tinsa tiehu Braftovi**

Jekk taqbeż doża ta' Braftovi, ħudha malli tiftakar. Madankollu, jekk id-doża maqbuża hi aktar minn 12-il siegħa tard, aqbeż dik id-doża u ħu d-doża li jmissek fil-ħin tas-soltu. Imbagħad kompli ħu l-kapsuli tiegħek f'ħinijiet regolari bhas-soltu.

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

### **Jekk tieqaf tiehu Braftovi**

Huwa importanti li tiehu Braftovi sakemm jiktiblek it-tabib. Tiqafx tiehu din il-medicina sakemm ma jgħidlekx it-tabib.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

### **Effetti sekondarji serji**

**Braftovi jista' jikkawża effetti sekondarji serji. Għid lit-tabib tiegħek minnufih** jekk ikollok xi wiehed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin, jew għall-ewwel darba jew inkella jekk dawn jaqilbu għall-aġar (ara wkoll sezzjoni 2):

Problemi fil-qalb: Braftovi, meta jittiehed ma' binimetinib jista' jaffettwa kemm taħdem sew qalbek (tnaqis fil-frazzjoni ta' tfigħ 'il barra ventrikolari tax-xellug); is-sinjali u s-sintomi jistgħu jinkludu:

- sturdament, għeja jew mejt
- qtugħ ta' nifs
- thoss qalbek tagħti, thabbat ħafna jew thoss taħbit irregolari
- jintefhulek saqajk

Problemi fl-għajnejn: Braftovi, meta jittiehed ma' binimetinib jista' jikkawża problemi serji fl-għajnejn bħal tnixxija ta' fluwidi taħt ir-retina fl-għajn, li twassal għal distakkament ta' saffi differenti fl-għajn (distakkament pigmentali retinali epiteljali). Ċempel lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok dawn is-sintomi ta' problemi fl-għajnejn:

- vista mċajpra, telf tad-dawl, jew tibdil ieħor fil-vista (eż. bħal punti kkuluriti fil-vista tiegħek)
- awreola (tara linja mċajpra madwar oġġetti)
- uġiġħ, nefha jew ħmura fl-għajnejn

Problemi ta' fsada: Braftovi jista' jikkawża problemi serji ta' fsada. Kellek lit-tabib tiegħek mill-ewwel jekk għandek xi sinjal mhux tas-soltu ta' fsada, inkluzi:

- uġiġħ ta' ras, sturdament jew debbulizza
- sogħla bid-demm jew emboli tad-demm
- remettar li fih id-demm jew li jidher qisu "frak tal-kafè użat"
- ippurgar aħmar jew iswed li jixbah lill-qatran
- demm fl-awrina
- uġiġħ fl-istonku (fl-addome)
- fsada mhux tas-soltu mill-vaġina

Problemi fil-muskoli: Braftovi, meta jittiehed ma' binimetinib jista' jikkawża tkissir tal-muskoli (rabdomijolizi) li jista' jwassal għal ħsara fil-kliwi u jista' jkun fatali; is-sinjali u s-sintomi jistgħu jinkludu:

- uġiġħ fil-muskoli, bugħawwieġ, ebusija jew spażmu
- urina skura

Kancers tal-ġilda oħrajn: It-trattament bi Braftovi jista' jirriżulta f'tip ta' kanċer tal-ġilda bħal karċinoma kutanja taċ-ċelloli tat-tip skwamuż. Normalment, dan it-tibdil fil-ġilda (ara wkoll sezzjoni 2) ikunu limitati għal zona żgħira u jista' jitneħħa b'kirurġija u t-trattament bi Braftovi jkun jista' jtkompla mingħajr interruzzjoni. Ċerti nies li jieħdu Braftovi jistgħu jinnotaw ukoll melanomi ġodda. Dawn il-melanomi normalment jitneħħew b'kirurġija u t-trattament bi Braftovi jkun jista' jtkompla mingħajr interruzzjoni.

### **Effetti sekondarji oħra**

Minbarra l-effetti sekondarji serji msemmija hawn fuq, in-nies li jieħdu Braftovi jistgħu jesperjenzaw effetti sekondarji oħra.

### **Effetti sekondarji meta Braftovi u binimetinib jittieħdu flimkien għat-trattament tal-melanoma**

**Komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- għadd imnaqqas ta' ċelloli homor fid-demm (anemija)
- problema bin-nervituri li tista' tirriżulta f'uġiġh, telf ta' sensazzjoni jew tneħħim fl-idejn u s-saqajn
- uġiġh ta' ras
- sturdament
- fsada f'diversi postijiet fil-ġisem
- pressjoni għolja tad-demm
- problemi fil-vista tiegħek (indeboliment tal-vista)
- uġiġh fl-istonku
- dijarea
- tkun ma tiflaħx (tirremetti)
- thossok ma tiflaħx (nawsja)
- stitikezza
- ħakk
- ġilda xotta
- telf jew traqqiq tax-xagħar (alopecja)
- raxx ta' diversi tipi fuq il-ġilda
- thaxxin tas-saffi ta' barra tal-ġilda
- uġiġh fil-ġogi (artralġja)
- uġiġh, dgħjufija jew spażmu fil-muskoli
- uġiġh fid-dahar
- uġiġh fl-estremittajiet
- deni
- nefha tal-idejn jew tas-saqajn (edema periferali), nefha lokalizzata
- għeja
- riżultati anormali tat-testijiet tad-demm għall-funzjoni tal-fwied
- riżultati anormali tat-testijiet tad-demm b'rabta ma' kreatinina kinażi fid-demm (enzima fid-demm li tista' tindika infjammazzjoni jew ħsara fil-muskolu)

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- ċerti tipi ta' tumuri tal-ġilda bħal papilloma tal-ġilda u karċinoma taċ-ċellooli bażali
- reazzjoni allergika li tista' tinkludi nefħa tal-wiċċ u diffikultà fit-tehid tan-nifs
- tibdil fit-togħma tal-affarijiet
- infjammazzjoni tal-ġħajn (uveite)
- emboli tad-demmm
- infjammazzjoni tal-kolon (kolite)
- ħmura, xaqqiq jew qsim tal-ġilda
- infjammazzjoni tas-saff xaħmi taħt il-ġilda, is-sintomi jinkludu noduli sensitivi tal-ġilda
- raxx fuq il-ġilda b'parti skurita ċatta jew nefħiet bħall-akne (dermatite akneiforme)
- ħmura, tqaxxir tal-ġilda jew infafet fuq l-idejn u fuq is-saqajn (eritrodisesteżija palmari-plantari jew sindromu tal-id u tas-sieq)
- insuffiċjenza tal-kliewi
- riżultati anormali tat-testijiet tal-kliewi (elevazzjonijiet tal-kreatinina)
- riżultati anormali tat-testijiet tad-demmm għall-funzjoni tal-kliewi (fosfataasi alkalina fid-demmm)
- riżultati anormali tat-testijiet tad-demmm għall-funzjoni tal-frixa (amilażi, lipaži)
- zieda fis-sensittività tal-ġilda għad-dawl tax-xemx

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- debbulizza jew paralizi tal-muskoli tal-wiċċ
- infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite) li tikkawża uġiġħ sever fl-addome

**Effetti sekondarji meta Braftovi ntuża waħdu fi provi kliniċi li saru f'pazjenti bil-melanoma**

Jekk tkompli tiegħu Braftovi waħdu filwaqt li l-medicina l-oħra (binimetinib) titwaqqaf temporanjament abbażi tad-deċiżjoni tat-tabib tiegħek, jista' jkollok uħud mill-effetti sekondarji msemmija fil-listi ta' hawn fuq, għalkemm il-frekwenza tista' tinbidel (tiżdied jew tonqos).

**Komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- għeja
- tħossok ma tiflaħx (nawsja)
- tkun ma tiflaħx (tirremetti)
- stitikezza
- raxx ta' diversi tipi fuq il-ġilda
- ħmura, tqaxxir tal-ġilda jew infafet fuq l-idejn u fuq is-saqajn (imsejħa eritrodisesteżija palmari-plantari jew sindromu tal-id u tas-sieq)
- tħaxxin tas-saffi ta' barra tal-ġilda (iperkeratozi)
- ġilda xotta
- ħakk
- telf jew traqqiq anormali tax-xagħar (alopecja)
- ħmura, xaqqiq jew qsim tal-ġilda
- kulur aktar skur tal-ġilda
- telf tal-aptit
- diffikultà biex torqod (insomnja)
- uġiġħ ta' ras
- problema bin-nervituri li tista' tiproduci uġiġħ, telf ta' sensazzjoni jew tneħħim fl-idejn u s-saqajn
- tibdil fit-togħma tal-affarijiet
- uġiġħ fil-ġogi (artralġja)
- uġiġħ, dgħufija, jew spażmi fil-muskolu
- uġiġħ fl-estremittajiet
- uġiġħ fid-dahar
- deni
- ċerti tipi ta' tumur beninn tal-ġilda bħal naevus melanoċitiku u papilloma tal-ġilda
- riżultati anormali tat-testijiet tad-demmm b'rabta mal-fwied

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- reazzjoni allergika li tista' tinkludi nefha tal-wiċċ u diffikultà fit-tehid tan-nifs
- debbulizza jew paralizi tal-muskoli tal-wiċċ
- qalb thabbat hafna
- raxx fuq il-ġilda b'parti skulurita ċatta jew nefhiet bħall-akne (dermatite akneiforme)
- ġilda titqaxxar jew bil-qxur
- infjammazzjoni tal-ġogi (artrite)
- insuffiċjenza tal-kliewi
- riżultati anormali tat-testijiet tal-kliewi (elevazzjonijiet tal-kreatinina)
- zieda fis-sensittività tal-ġilda għad-dawl tax-xemx
- riżultati anormali tat-testijiet tad-demem għall-funzjoni tal-frixa (lipaži)

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- tip ta' kanċer tal-ġilda bħal karċinoma taċ-ċelloli bażali
- infjammazzjoni tal-ġhajj (uveite)
- infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite) li tikkawża uġiġħ addominali sever
- riżultati anormali tat-testijiet tad-demem tal-funzjoni tal-frixa (amilaži)

**Effetti sekondarji meta Braftovi jittiehed flimkien ma' cetuximab għat-trattament ta' kanċer tal-musrana l-kbira**

Minbarra l-effetti sekondarji serji msemmija hawn fuq, in-nies li jieħdu Braftovi flimkien ma' cetuximab jistgħu jesperjenzaw ukoll l-effetti sekondarji li ġejjin.

**Komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- għaziet ġodda li jissejhu "naevus melanoċitiku"
- telf tal-aptit
- diffikultà biex torqod (insomnja)
- problema bin-nervituri li tista' tirriżulta f'uġiġħ, telf ta' sensazzjoni jew tneħħim fl-idejn u s-saqajn
- uġiġħ ta' ras
- fsada f'diversi postijiet fil-ġisem
- dijarea
- uġiġħ fl-istonku
- tħossok ma tiflaħx (nawsja)
- tkun ma tiflaħx (tirremetti)
- stitikezza
- raxx fuq il-ġilda b'parti skulurita ċatta jew nefhiet bħall-akne (dermatite akneiforme)
- raxx ta' diversi tipi fuq il-ġilda
- ġilda xotta
- ħakk
- uġiġħ fil-ġogi (artralġja) u uġiġħ fil-muskoli u/jew fl-għadam (uġiġħ muskuloskeletal)
- uġiġħ, dgħufija, jew spażmi fil-muskolu
- uġiġħ fl-estrematijiet
- uġiġħ fid-dahar
- għeja
- deni

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- ċerti tipi ta' tumuri tal-ġilda bħal papilloma tal-ġilda
- reazzjoni allergika li tista' tinkludi nefha tal-wieċ u diffikultà fit-tehid tan-nifs
- sturdament
- tibdil fit-togħma tal-affarijiet
- rata mgħagħla ta' taħbit tal-qalb
- kulur aktar skur tal-ġilda
- ħmura, tqaxxir tal-ġilda jew infafet fuq l-idejn u fuq is-saqajn (eritrodisesteżija palmari-plantari jew sindromu tal-id u tas-sieq)
- thaxxin tas-saffi ta' barra tal-ġilda (iperkeratozi)
- ħmura, xaqqiq jew qsim tal-ġilda
- telf jew traqqiq tax-xagħar (alopecja)
- insuffiċjenza tal-kliewi
- riżultati anormali tat-testijiet tal-kliewi (elevazzjonijiet tal-kreatinina)
- riżultati anormali tat-testijiet tad-demem għall-funzjoni tal-fwied

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- ċerti tipi ta' tumuri tal-ġilda bħal karċinoma taċ-ċelloli bażali
- infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite) li tikkawża uġiġh sever fl-addome
- ġilda titqaxxar
- riżultati anormali tat-testijiet tad-demem għall-funzjoni tal-frixa (amilazi, lipazi)

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla fl-[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Braftovi**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen f'temperatura taħt 30° C.

Aħzen fil-pakkett oriġinali biex tilqa' mill-umdità.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra**

### **X'fih Braftovi**

- Is-sustanza attiva hi encorafenib.  
Braftovi 50 mg: Kull kapsula iebsa fiha 50 mg encorafenib.  
Braftovi 75 mg: Kull kapsula iebsa fiha 75 mg encorafenib.

- Is-sustanzi l-oħra huma:
  - Kontenut tal-kapsuli: copovidone (E1208), poloxamer 188, cellulose microcrystalline (E460i), succinic acid (E363), crospovidone (E1202), silica colloidal anhydrous (E551), magnesium stearate (E470b)
  - Qoxra tal-kapsula: gelatin (E441), titanium dioxide (E171), iron oxide red (E172), iron oxide yellow (E172), iron oxide black (E172)
  - Inka tal-istampar: shellac (E904), iron oxide black (E172), propylene glycol (E1520)

### **Kif jidher Braftovi u l-kontenut tal-pakkett**

#### **Braftovi 50 mg kapsuli iebsin**

Il-kapsula iebsa (kapsula) għandha għatu opak orangjo u korp opak kulur il-ġilda, b“‘A” distinta stampata fuq l-għatu u b“‘LGX 50 mg” stampata fuq il-korp.

Braftovi 50 mg hu disponibbli f'pakketti ta' 28 x1 kapsula jew 112-il x1 kapsula f'folji pperforati tal-polyamide/aluminju/PVC/aluminju/PET/karti ta' doża waħda. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

#### **Braftovi 75 mg kapsuli iebsin**

Il-kapsula iebsa (kapsula) għandha għatu opak kulur il-ġilda u korp opak abjad, b“‘A” distinta stampata fuq l-għatu u b“‘LGX 75 mg” stampata fuq il-korp.

Braftovi 75 mg hu disponibbli f'pakketti ta' 42 x1 kapsula jew 168 x1 kapsula f'folji pperforati tal-polyamide/aluminju/PVC/aluminju/PET/karti ta' doża waħda. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Franza

### **Manifattur**

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Site Progipharm, rue du Lycée

45500 GIEN

Franza

### **Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'.**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.