

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## **1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tafinlar 50 mg kapsuli ibsin

Tafinlar 75 mg kapsuli ibsin

## **2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Tafinlar 50 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha dabrafenib mesilate ekwivalenti għal 50 mg ta' dabrafenib.

Tafinlar 75 mg kapsuli ibsin

Kull kapsula iebsa fiha dabrafenib mesilate ekwivalenti għal 75 mg ta' dabrafenib.

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

## **3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA**

Kapsula iebsa (kapsula).

Tafinlar 50 mg kapsuli ibsin

Kapsuli opaki ħomor skuri, twal madwar 18 mm, bil-qoxra tal-kapsula stampata b' 'GS TEW' u '50 mg'.

Tafinlar 75 mg kapsuli ibsin

Kapsuli opaki ħomor skuri, twal madwar 19 mm, bil-qoxra tal-kapsula stampata b' 'GS LHF' u '75 mg'.

## **4. TAGHRIF KLINIKU**

### **4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Melanoma

Dabrafenib bhala monoterapija jew flimkien ma' trametinib huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti b' melanoma li ma tistax titneħħa jew metastatika b' mutazzjoni BRAF V600 (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Trattament adjuvanti tal-melanoma

Dabrafenib flimkien ma' trametinib hu indikat għal trattament adjuvanti ta' pazjenti adulti b' melanoma fi Stadju III b' mutazzjoni BRAF V600, wara tnhejjija sħiħa b' intervent krurgiku.

Kanċer tal-pulmun taċ-ċelloli mhux zġħar (NSCLC)

Dabrafenib flimkien ma' trametinib huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti b' kanċer tal-pulmun taċ-ċelloli mhux zġħar avvanzat b' mutazzjoni BRAF V600.

## 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

Kura b'dabrafenib għandha tinbeda u tkun taħt is-superviżjoni ta' tabib kwalifikat bl-esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer.

Qabel jieħdu dabrafenib, il-pazjenti għandu jkollhom konferma tal-mutazzjoni BRAF V600 tat-tumur permezz ta' test invalidat.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dabrafenib ma ġewx determinati f'pazjenti b'melanoma bi BRAF tat-tip selvaġġ jew NSCLC bi BRAF tat-tip selvaġġ. Għalhekk dabrafenib ma għandux jintuża f'pazjenti b'melanoma bi BRAF tat-tip selvaġġ jew NSCLC bi BRAF tat-tip selvaġġ (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

### Požoloġija

Id-doża rakkomandata ta' dabrafenib, użata bħala monoterapija jew inkella flimkien ma' trametinib, hija ta' 150 mg (żewġ kapsuli ta' 75 mg) darbtejn kuljum (li jikkorrispondu għal doża totali ta' kuljum ta' 300 mg). Id-doża rakkomandata ta' trametinib, meta użata flimkien ma' dabrafenib, hija ta' 2 mg darba kuljum.

### Tul ta' kura

Il-kura għandha tkompli sakemm il-pazjent ma jibqax jikseb benefiċċju jew ikun hemm l-iżvilupp ta' tossiċità inaċċettabbli (ara Tabella 2). F'qafas ta' melanoma adjuvanti, il-pazjenti għandhom jinghataw kura għal perjodu ta' 12-il xahar sakemm ma terġax tfeġġ il-marda jew ikun hemm tossiċità mhux aċċettabbli.

### Doži maqbuża

Jekk doża ta' dabrafenib tinqabeż, ma għandhiex tittieħed jekk tkun anqas minn 6 siegħat il-bogħod mid-doża skedata li jmiss.

Jekk doża ta' trametinib tinqabeż, meta dabrafenib tinghata flimkien ma' trametinib, id-doża ta' trametinib għandha tittieħed biss jekk ikun għad baqa' aktar minn 12-il siegħa sad-doża skedata li jmiss.

### Modifikazzjoni tad-doża

Hemm disponibbli żewġ qawwiet tal-kapsuli ta' dabrafenib, 50 mg u 75 mg, biex jimmaniġġjaw b'mod effettiv il-htigijiet tal-modifikazzjoni tad-doża.

L-immaniġġjar ta' reazzjonijiet avversi jista' jeħtieġ li l-kura tiġi interrotta, id-doża titnaqqas, jew li l-kura titwaqqaf (ara Tabelli 1 u 2).

Modifikazzjonijiet jew interruzzjonijiet tad-doża mhumiex rakkomandati għal reazzjonijiet avversi ta' karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda (cuSCC) jew ta' melanoma primarja ġdida (ara sezzjoni 4.4).

Mhux meħtieġa modifikazzjonijiet fid-doża għal uveite sakemm terapija effettivi lokali jistgħu jikkontrollaw l-infjammazzjoni fl-għajnejn. Jekk uveite ma tirrispondix għal terapija lokali fl-għajnejn, waqqaf dabrafenib sakemm l-infjammazzjoni fl-għajnejn tgħaddi u wara ibda dabrafenib mill-ġdid imnaqqas b'livell wieħed tad-doża (ara sezzjoni 4.4).

Tnaqqis rakkomandat fil-livell tad-doża u r-rakkomandazzjonijiet għal modifikazzjonijiet tad-doża huma pprovvduti fit-Tabella 1 u t-Tabella 2, rispettivament.

Tabella 1 Tnaqqis rakkomandat fil-livell tad-doża

<b>Il-livelli tad-doża</b>	<b>Doża ta' Dabrafenib</b> Użata bhala monoterapija jew flimkien ma' trametinib	<b>Doża ta' Trametinib*</b> Meta użata flimkien ma' dabrafenib biss
Doża tal-bidu	150 mg darbtejn kuljum	2 mg darba kuljum
Tnaqqis tal-ewwel doża	100 mg darbtejn kuljum	1.5 mg darba kuljum
Tnaqqis tat-tieni doża	75 mg darbtejn kuljum	1 mg darba kuljum
Tnaqqis tat-tielet doża	50 mg darbtejn kuljum	1 mg darba kuljum

Mhuwiex rakkomandat aġġustament tad-doża għal dabrafenib taht 50 mg darbtejn kuljum, kemm jekk użata bhala monoterapija jew flimkien ma' trametinib. Mhuwiex rakkomandat aġġustament tad-doża għal trametinib taht 1 mg darba kuljum, meta użata flimkien ma' dabrafenib.

\* Għal istruzzjonijiet dwar id-dożaġġ għal trattament b' monoterapija bi trametinib, irreferi għall-SmPC ta' trametinib, Pożoloġija u Metodu ta' kif għandu jingħata.

Tabella 2 Skeda tal-modifikazzjoni tad-doża abbażi tal-grad ta' xi avvenimenti avversi (AE – Adverse Events) (minbarra deni)

<b>Grad (CTC-AE)*</b>	<b>Modifikazzjonijiet rakkomandati fid-doża ta' dabrafenib</b> Użat bhala monoterapija jew flimkien ma' trametinib
Grad 1 jew Grad 2 (Tollerabbli)	Kompli l-kura u mmonitorja kif klinikament indikat.
Grad 2 (Intollerabbli) jew Grad 3	Waqqaf it-terapija sakemm it-tossicità tkun ta' Grad 0 sa 1 u naqqas b'livell wieħed tad-doża meta terġa' tibda t-terapija.
Grad 4	Waqqaf għal kollox, jew waqqaf it-terapija sa Grad 0 sa 1 u naqqas b'livell wieħed tad-doża meta terġa' tibda t-terapija.

\* L-intensità ta' avvenimenti avversi kliniċi kklassifikati skont il-Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi (CTC-AE) v4.0

Meta r-reazzjonijiet avversi ta' individwu jkunu immaniġġjati b' mod effettiv, tista' terġa' tiġi kkunsidrata žieda fid-doża billi jiġu segwiti l-istess passi tad-dożaġġ bħat-tnaqqis. Id-doża ta' dabrafenib m' għandhiex taqbeż 150 mg darbtejn kuljum.

#### *Deni*

Jekk it-temperatura tal-pazjent hija  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , it-terapija għandha titwaqqaf (dabrafenib meta użat bhala monoterapija, u kemm dabrafenib kif ukoll trametinib meta użati flimkien). Fil-każ ta' rikorrenza, it-terapija tista' tiġi interrotta wkoll mal-ewwel sintomu ta' deni. Għandu jinbenda trattament b' medicini kontra d-deni bħal ibuprofen jew acetaminophen/paracetamol. L-użu ta' kortikosteroidi orali għandu jitqies f' daww il-każijiet fejn il-medicini kontra d-deni ma jkunux biżżejjed. Pazjenti għandhom jiġu evalwati għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni u jekk meħtieġ ittrattati skont il-prattika lokali (ara sezzjoni 4.4). Dabrafenib, jew kemm dabrafenib kif ukoll trametinib meta użati flimkien, għandu jerġa' jinbenda/għandhom jerġghu jinbdew jekk il-pazjent ikun hieles mis-sintomi għal tal-inqas 24 siegħa, jew 1) fl-istess livell tad-doża, jew 2) imnaqqas għal livell tad-doża aktar baxx jekk id-deni ikun rikorrenti u/jew akkumpanjat minn sintomi severi ohra inkluż deidratazzjoni, ipotensjoni jew falliment tal-kliewi.

Jekk isehħu tossicitajiet relatati mal-kura meta dabrafenib jintuża flimkien ma' trametinib, mela allura ż-żewġ trattamenti għandu jkollhom id-doża mnaqqsa, interrotta jew imwaqqfa simultanjament. L-eċċezzjonijiet, meta jkun hemm bżonn ta' modifika fid-doża għal wiehed biss miż-żewġ trattamenti, huma spjegati fid-dettall hawn taħt għal uveite, tumuri malinni mhux tal-ġilda pożittivi għal mutazzjoni RAS (primarjament b'rabta ma' dabrafenib), tnaqqis tal-frazzjoni tal-ħruġ ventrikolari tax-xellug (LVEF), okklużjoni tal-vina retinali (RVO), distakkament epiteljali tal-pigment retinali (RPED) u mard interstizjali tal-pulmun (ILD)/pulmonite (primarjament b'rabta ma' trametinib).

*L-eċċezzjonijiet ta' tnaqqis tad-doża (meta titnaqqas id-doża ta' waħda miż-żewġ terapiji biss) għal reazzjonijiet avversi magħżula*

*Uveite*

Ma hija meħtieġa ebda modifika fid-doża għal uveite sakemm ikun hemm terapija lokali effettivi li jkunu jistgħu jikkontrollaw l-infjammazzjoni okulari. Jekk l-uveite ma tirrispondix għat-terapija okulari lokali, dabrafenib għandu jitwaqqaf sakemm tiġi riżolta l-infjammazzjoni okulari u mbagħad jerga' jinbeda dabrafenib imnaqqas b'livell wiehed tad-doża. Ma hija meħtieġa ebda modifika ta' trametinib meta dan jittieħed flimkien ma' dabrafenib (ara sezzjoni 4.4).

*Tumuri malinni mhux tal-ġilda pożittivi għal mutazzjoni RAS*

Il-benefiċċji u r-riskji għandhom jiġu kkunsidrati qabel titkompla l-kura b' dabrafenib f'pazjenti b'tumur malinn mhux tal-ġilda li jkollu mutazzjoni RAS. Ma hija meħtieġa ebda modifika fid-doża ta' trametinib meta dan jittieħed flimkien ma' dabrafenib.

*Tnaqqis tal-frazzjoni tal-ħruġ ventrikolari tax-xellug (LVEF)/ disfunzjoni ventrikulari tax-xellug*

Jekk dabrafenib qiegħed jintuża flimkien ma' trametinib u tnaqqis assolut ta' > 10% fl-LVEF meta mqabbel mal-linja bażi u l-frazzjoni tal-ħruġ huwa taħt il-limitu minimu tal-istituzzjoni tan-normal (LLN), jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC ta' trametinib (ara sezzjoni 4.2) għal struzzjonijiet dwar il-modifika fid-doża għal trametinib. Ma hija meħtieġa ebda modifika fid-doża ta' dabrafenib meta dan jittieħed flimkien ma' trametinib.

*Okklużjoni tal-vina retinali (RVO - Retinal vein occlusion) u distakkament epiteljali tal-pigment retinali (RPED - Retinal pigment epithelial detachment)*

Jekk il-pazjenti jirrapportaw disturbi viżivi ġodda bħal vista ċentrali mnaqqsa, viżjoni mċajpra, jew telf fil-vista fi kwalunkwe żmien waqt it-terapija ta' kombinazzjoni b' dabrafenib u trametinib, jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC ta' trametinib (ara sezzjoni 4.2) għal struzzjonijiet dwar il-modifika fid-doża ta' trametinib. Ma hija meħtieġa ebda modifika fid-doża ta' dabrafenib meta dan jittieħed flimkien ma' trametinib għal każijiet ikkonfermati ta' RVO jew RPED.

*Mard interstizjali tal-pulmun (ILD)/pulmonite*

F'pazjenti kkurati b' dabrafenib flimkien ma' trametinib b'ILD suspettat jew b'pulmonite suspettata, inklużi pazjenti li jippreżentaw sintomi u sejbiet pulmonari ġodda jew progressivi inklużi sogħla, qtugħ ta' nifs, ipoksja, effużjoni plewrali, jew infiltrati, sakemm isiru investigazzjonijiet kliniċi, jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC ta' trametinib (ara sezzjoni 4.2) għal struzzjonijiet dwar il-modifika fid-doża ta' trametinib. Ma hija meħtieġa ebda modifika fid-doża ta' dabrafenib meta dan jittieħed flimkien ma' trametinib għall-każijiet ta' ILD jew pulmonite.

*Indeboliment renali*

Ma hemm l-ebda hteġa għal aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif jew moderat. Ma hemm l-ebda dejta klinika fuq individwi b'indeboliment renali sever u ma tistax tiġi determinata l-hteġa potenzjali għal aġġustament tad-doża (ara sezzjoni 5.2). Dabrafenib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment renali sever meta jingħata bħala monoterapija jew flimkien ma' trametinib.

### *Indeboliment epatiku*

Ma hemm l-ebda hteġa għal aġġustament tad-doża f' pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif. Ma hemm l-ebda dejta klinika fuq individwi b'indeboliment epatiku moderat għal sever u ma tistax tiġi determinata l-hteġa potenzjali għal aġġustament tad-doża (ara sezzjoni 5.2). Il-metaboliżmu epatiku u t-tnixxija biljari huma r-rotot ewlenin ta' eliminazzjoni ta' dabrafenib u tal-metaboliti tiegħu u pazjenti b'indeboliment epatiku moderat għal sever jista' jkollhom zieda fl-espożizzjoni. Dabrafenib għandu jintuża b'kawtela f' pazjenti b'indeboliment epatiku moderat jew sever meta jingħata bhala monoterapija jew flimkien ma' trametinib.

### *Popolazzjonijiet speċjali*

#### *Pazjenti mhux Kawkasi*

Ingabret dejta limitata dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' dabrafenib f' pazjenti mhux Kawkasi. L-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ma wriet l-ebda differenza sinifikanti fil-farmakokinetika ta' dabrafenib bejn il-pazjenti Asjatiċi u Kawkasi. Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża ta' dabrafenib f' pazjenti Asjatiċi.

#### *L-anzjani*

Ma hemm l-ebda hteġa għal aġġustament tad-doża tal-bidu f' pazjenti > 65 sena.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dabrafenib fit-tfal u fl-adolexxenti (< 18-il sena) għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data klinika disponibbli. Studji fuq annimali żgħar wrew effetti avversi ta' dabrafenib li ma kinux osservati f'annimali adulti (ara sezzjoni 5.3).

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Tafinlar huwa għall-użu orali. Il-kapsuli għandhom jinbelgħu sħaħ mal-ilma. Dawn m'għandhomx jintmagħdu jew jinfethu u m'għandhomx jithalltu mal-ikel jew ma' likwidi minhabba l-instabbiltà kimika ta' dabrafenib.

Huwa rakkomandat li d-doži ta' dabrafenib jittieħdu f'hinijiet simili kuljum, billi jithalla intervall ta' madwar 12-il siegħa bejn id-doži. Meta dabrafenib u trametinib jittieħdu flimkien, għandha tittieħed id-doża ta' darba kuljum ta' trametinib fl-istess hin kuljum mad-doża ta' filgħodu jew mad-doża ta' filgħaxija ta' dabrafenib.

Dabrafenib għandu jittieħed mill-inqas siegħa qabel, jew għall-inqas saġhtejn wara l-ikel.

Jekk pazjent jirremetti wara li jieħu dabrafenib, il-pazjent m'għandux jerġa jieħu d-doża u għandu jieħu d-doża skedata li jmiss.

Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC ta' trametinib għal tagħrif dwar il-metodu ta' kif għandu jingħata meta jingħata flimkien ma' dabrafenib.

## **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**

Meta dabrafenib jingħata flimkien ma' trametinib, l-SmPC ta' trametinib għandu jiġi kkonsultat qabel tinbeda l-kura. Għal tagħrif addizzjonali dwar it-twissijiet u l-prekawzjonijiet assoċjati mal-kura bi trametinib, jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC ta' trametinib.

## Ittestjar ta' BRAF V600

Is-sigurtà u l-effikaċja u ta' dabrafenib ma ġewx determinati f'pazjenti b'melanoma bi BRAF tat-tip selvaġġ jew NSCLC bi BRAF tat-tip selvaġġ għalhekk dabrafenib ma għandux jintuża f'pazjenti b'melanoma bi BRAF tat-tip selvaġġ jew NSCLC bi BRAF tat-tip selvaġġ (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

## Dabrafenib flimkien ma' trametinib f'pazjenti b'melanoma li għamlu progress fuq inibitur BRAF

Teżisti dejta limitata dwar il-pazjenti li jieħdu l-kombinazzjoni ta' dabrafenib ma' trametinib illi wrew progress fuq inibitur preċedenti ta' BRAF. Din id-dejta turi li l-effikaċja tal-kombinazzjoni tkun aktar baxxa f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.1). Għalhekk, għandhom jiġu kkunsidrati alternattivi ta' kura oħrajn qabel tingħata l-kura bil-kombinazzjoni f'din il-popolazzjoni kkurata b'inibitur preċedenti ta' BRAF. Is-sekwenzar tat-trattamenti wara l-progressjoni fuq terapija b'inibitur BRAF ma ġiex stabbilit.

## Tumuri malinni ġodda

Jista' jkun hemm tumuri malinni ġodda, kemm dawk tal-ġilda kif ukoll dawk li mhumiex tal-ġilda, meta dabrafenib jintuża bħala monoterapija jew flimkien ma' trametinib.

### Tumuri malinni tal-ġilda

#### *Karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda (cuSCC)*

Każijiet ta' cuSCC (inkluża keratoakantoma) kienu rrapportati f'pazjenti li kienu qed jirċievu kura b'dabrafenib waħdu jew flimkien ma' trametinib (ara sezzjoni 4.8). Fil-provi kliniċi tal-Fażi III MEK115306 u MEK116513 f'pazjenti b'melanoma li ma tistax titneħħa b'intervent kirurgiku jew metastatika, cuSCC dehret f'10% (22/211) tal-pazjenti li ngħataw dabrafenib bħala monoterapija u fi 18% (63/349) tal-pazjenti li ngħataw vemurafenib bħala monoterapija, rispettivament. Fil-popolazzjoni ta' sigurtà integrata tal-pazjenti b'melanoma u NSCLC avanzat, cuSCC seħħ fi 2% (19/1076) tal-pazjenti li ngħataw dabrafenib flimkien ma' trametinib. Iż-żmien medjan għad-dijanjozi tal-ewwel okkorrenza ta' cuSCC fl-istudju MEK115306 kien ta' 223 jum (medda ta' bejn 56 jum u 510 ijiem) fil-fergħa tat-terapija ta' kombinazzjoni u ta' 60 jum (medda ta' bejn 9 ijiem u 653 jum) fil-fergħa tal-monoterapija b'dabrafenib. Fl-istudju ta' Fażi III BR115532 (COMBI-AD) fit-trattament adjuvanti tal-melanoma, 1 % (6/435) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu dabrafenib flimkien ma' trametinib meta mqabbla ma' 1 % (5/432) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu placebo żviluppat għal cuSCC. Iż-żmien medjan għall-bidu tal-ewwel okkorrenza ta' cuSCC fil-fergħa kombinattiva tal-istudju ta' trattament adjuvanti kien ta' madwar 18-il ġimgħa u fil-fergħa tal-placebo kien ta' 33 ġimgħa.

Huwa rrakkomandat li jsir eżami tal-ġilda qabel il-bidu tat-terapija b'dabrafenib u kull xahar matul il-kura u sa sitt xhur wara l-kura għal cuSCC. Il-monitoraġġ għandu jkompli għal 6 xhur wara li dabrafenib jitwaqqaf jew sakemm tinbeda terapija anti-neoplastika oħra.

Każijiet ta' cuSCC għandhom jiġu mmaniġġjati permezz ta' qtugħ fil-ġilda u l-kura b'dabrafenib jew, jekk meħuda f'kombinazzjoni, dabrafenib u trametinib, għandha titkompla mingħajr ebda aġġustament tad-doża. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jinfirmaw lit-tabib tagħhom minnufih jekk jiżviluppaw leżjonijiet ġodda.

### *Melanoma primarja ġdida*

Melanomi primarji ġodda ġew irrapportati fi provi kliniċi f'pazjenti kkurati b'dabrafenib. Fil-provi kliniċi f'melanoma li ma tistax titneħħa b'intervent kirurgiku jew metastatika, dawn il-każijiet kienu identifikati fl-ewwel 5 xhur ta' monoterapija b'dabrafenib. Il-każijiet ta' melanoma primarja ġdida jistgħu jiġu ġestiti bi qtugħ u ma jeħtieġu ebda modifika fil-kura. Il-monitoraġġ għal leżjonijiet tal-ġilda għandu jsir kif deskritt għal cuSCC.

### Tumuri malinni mhux tal-ġilda

Esperimenti *in vitro* urew attivazzjoni paradossali ta' sinjalazzjoni ta' kinase tal-proteini attivata b' mitogen (MAP kinase) f' ċelloli tat-tip selvaġġ ta' BRAF b' mutazzjonijiet RAS meta esposti għal inibituri BRAF. Dan jista' jwassal għal riskju miżjud ta' malinni mhux kutanji b' esponiment għal dabrafenib (ara sezzjoni 4.8) meta jkunu preżenti mutazzjonijiet RAS. Ġew irrapportati malinni assoċjati ma' RAS fi provi kliniċi, kemm ma' inibitur BRAF iehor (lewkimja majelomonoċitika kronika u SCC mhux kutanji tar-ras u tal-ġhonq) kif ukoll ma' monoterapija b' dabrafenib (adenokarcinoma pankreatika, adenokarcinoma fil-kanal tal-bila) u ma' dabrafenib f' kombinazzjoni mal-inibitur tal-MEK, trametinib (kancer kolorettali, kancer tal-frixa).

Qabel il-bidu tal-kura, il-pazjenti għandhom jagħmlu eżami tar-ras u tal-ġhonq bi spezzjoni viżiva minimali tal-mukoża orali u tal-palpazzjoni tan-nodi tal-limfa, kif ukoll sken ta' tomografija kompjuterizzata tas-sider/addome. Matul il-kura, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati skont kif ikun klinikament xieraq, u dan jista' jinkludi eżami tar-ras u tal-ġhonq kull 3 xhur u sken CT tas-sider/addome kull 6 xhur. Eżamijiet anali u eżamijiet tal-pelvis huma rrakkomandati qabel u fi tmiem il-kura jew meta jkun ikkunsidrat klinikament indikat. Għandhom isiru diversi għadd komplet ta' ċelloli tad-demem u l-kimika tad-demem skont kif ikun klinikament indikat.

Il-benefiċċji u r-riskji għandhom jiġu kkunsidrati qabel dabrafenib jingħata f' pazjenti li qabel kellhom kancer jew li bħalissa għandhom kancer assoċjat ma' mutazzjonijiet RAS. Ma hija meħtieġa ebda modifika fid-doża ta' trametinib meta dan jittiehed flimkien ma' dabrafenib.

Wara l-waqfien ta' dabrafenib, il-monitoraġġ għal malinni sekondarji/rikorrenti mhux kutanji għandu jissokta għal mill-inqas 6 xhur jew sakemm tinbeda kura anti-neoplastika oħra. Sejbiet mhux normali għandhom jiġu ġestiti skont prattici kliniċi.

### Emorraġija

Avvenimenti emorraġiċi, inklużi avvenimenti emorraġiċi ewlenin u emorraġiji fatali, seħhew f' pazjenti li kienu qegħdin jiehdu l-kombinazzjoni ta' dabrafenib ma' trametinib (ara sezzjoni 4.8). Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC (ara sezzjoni 4.4) ta' trametinib għal tagħrif addizzjonali.

### Indeboliment fil-vista

Fi provi kliniċi, ġew irrapportati reazzjonijiet oftalmoloġiċi, inkluż uveite, iridoċiklite u irite, f' pazjenti kkurati b' dabrafenib bħala monoterapija u flimkien ma' trametinib. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati ta' spiss għal sinjali viżwali u sintomi (bħal, tibdil fil-vista, fotofobija u uġiġh fl-ġhajnejn) waqt li jkunu fuq it-terapija.

Mhux meħtieġa modifikazzjonijiet fid-doża sakemm terapija effettivi lokali jistgħu jikkontrollaw l-infjammazzjoni fl-ġhajnejn. Jekk uveite ma tirispondix għal terapija lokali fl-ġhajnejn, waqqaf dabrafenib sakemm l-infjammazzjoni fl-ġhajnejn tgħaddi u wara ibda dabrafenib mill-ġdid imnaqqas b' livell wiehed tad-doża. Ma hija meħtieġa ebda modifika fid-doża ta' trametinib meta dan jittiehed flimkien ma' dabrafenib wara dijanjozi ta' uveite.

RPED u RVO jistgħu jseħħu b' dabrafenib flimkien ma' trametinib. Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC ta' trametinib (ara sezzjoni 4.4). Ma hija meħtieġa ebda modifika fid-doża ta' dabrafenib meta dan jittiehed flimkien ma' trametinib wara dijanjozi ta' RVO jew RPED.



## Deni

Id-deni kien irrapportat fi provi kliniċi b'dabrafenib bħala monoterapija u flimkien ma' trametinib (ara sezzjoni 4.8). F'1 % tal-pazjenti fil-provi kliniċi b'monoterapija b'dabrafenib, ġew identifikati avvenimenti serji mhux infettivi ta' deni definiti bħala deni akkumpanjat minn tertir sever, deidratazzjoni, pressjoni baxxa u/jew insuffiċjenza renali akuta ta' oriġini pre-renali f'individwi b'funzjoni renali normali fil-linja bażi (ara sezzjoni 4.8). Dawn l-avvenimenti serji mhux infettivi ta' deni ġeneralment bdew matul l-ewwel xahar ta' dabrafenib bħala monoterapija. Pazjenti b'avvenimenti serji mhux infettivi ta' deni rrispondew sew għall-interruzzjoni tad-doża u/jew għattnaqgis fid-doża u l-kura ta' appoġġ.

L-inċidenza u s-severità tad-deni jiżiedu bit-terapija ta' kombinazzjoni. Fil-fergħa tat-terapija ta' kombinazzjoni tal-istudju MEK115306 f'pazjenti b'melanoma li ma tistax titneħħa b'intervent kirurġiku jew metastatika, id-deni kien irrapportat f'57% (119/209) tal-pazjenti b'7% fil-Grad 3, imqabbla mal-fergħa tal-monoterapija b'dabrafenib, fejn id-deni kien irrapportat f'33% (69/211) tal-pazjenti bi 2% fil-Grad 3. Fl-istudju ta' Fazi II BRF113928 f'pazjenti b'NSCLC avanzat l-inċidenza u s-severità ta' deni żiedu xi ftit meta dabrafenib intuża flimkien ma' trametinib (48%, 3% Grad 3) meta mqabbel ma' monoterapija b'dabrafenib (39%, 2% Grad 3). Fl-istudju ta' Fazi III BRF115532 fit-trattament adjuvanti tal-melanoma, l-inċidenza u s-severità tad-deni kienu oġhla fil-fergħa ta' dabrafenib flimkien ma' trametinib (67 %; 6 % Grad 3/4) meta mqabbla mal-fergħa tal-placebo (15 %; <1 % Grad 3).

Għall-pazjenti b'melanoma li ma tistax titneħħa b'intervent kirurġiku jew metastatika li nġhataw dabrafenib flimkien ma' trametinib u żviluppaw deni, madwar nofs l-ewwel okkorrenzi ta' deni seħħew fl-ewwel xahar tat-terapija u madwar terz tal-pazjenti kellhom 3 avvenimenti jew aktar.

It-terapija (dabrafenib meta użat bħala monoterapija, u kemm dabrafenib kif ukoll trametinib meta użati flimkien) għandha tiġi interrotta jekk it-temperatura tal-pazjent tkun  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (ara sezzjoni 5.1). Fil-każ ta' rikorrenza, it-terapija tista' tiġi interrotta wkoll mal-ewwel sintomu ta' deni. Għandu jinbeda trattament b'mediċini kontra d-deni bħal ibuprofen jew acetaminophen/paracetamol. L-użu ta' kortikosteroidi orali għandu jitqies f'dawk il-każijiet fejn il-mediċini kontra d-deni ma jkunux biżżejjed. Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni. It-terapija tista' terġa tinbeda ladarba d-deni jgħaddi. Jekk id-deni jkun assoċjat ma' sinjali jew sintomi severi oħra, it-terapija għandha terġa' tinbeda f'doża mnaqqsa ladarba d-deni jirrisolvi u kif klinikament xieraq (ara sezzjoni 4.2).

## Tnaqqis f'LVEF/Disfunzjoni ventrikulari tax-xellug

Dabrafenib flimkien ma' trametinib ġie rrapportat li jnaqqas LVEF (ara sezzjoni 4.8). Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC ta' trametinib għal tagħrif addizzjonali (ara sezzjoni 4.4). Ma hija meħtieġa ebda modifika fid-doża ta' dabrafenib meta dan jittiehed flimkien ma' trametinib.

## Insuffiċjenza tal-kliwi

Insuffiċjenza tal-kliwi ġiet identifikata f' $< 1$  % tal-pazjenti kkurati b'dabrafenib waħdu u f' $\leq 1$  % tal-pazjenti kkurati b'dabrafenib flimkien ma' trametinib. Ġeneralment, il-każijiet osservati kienu assoċjati ma' deni u deidratazzjoni u rrispondew sew għal interruzzjoni tad-doża u għal miżuri ta' appoġġ ġenerali. Ġiet irrappurtata nefrite granulomatuża (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati regolarment għal kreatinina tas-serum waqt li jkun qegħdin jingħataw it-terapija. Jekk il-kreatinina tiżdied, jista' jkun meħtieġ li dabrafenib jiġi interrott kif klinikament xieraq. Dabrafenib ma ġiex studjat f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliwi (definita bħala kreatinina  $> 1.5 \times \text{ULN}$ ), għalhekk, għandha tintuża kawtela f'dan il-kuntest (ara sezzjoni 5.2).

### Avvenimenti epatiċi

Avvenimenti avversi epatiċi ġew irrapportati fi provi kliniċi b'dabrafenib flimkien ma' trametinib (ara sezzjoni 4.8). Huwa rrakkomandat li l-pazjenti li jirċievu kura b'dabrafenib flimkien ma' trametinib ikollhom il-funzjoni tal-fwied monitorata kull erba' ġimgħat għal 6 xhur wara l-bidu tal-kura bi trametinib. Monitoraġġ tal-fwied jista' jtkompla wara dan, skont kif ikun indikat klinikament. Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC ta' trametinib għal tagħrif addizzjonali.

### Pressjoni għolja

Żidiet fil-pressjoni tad-demem kienu rrapportati b'assoċjazzjoni ma' dabrafenib flimkien ma' trametinib f'pazjenti li kellhom jew li ma kellhomx pressjoni għolja pre-eżistenti (ara sezzjoni 4.8). Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC ta' trametinib għal tagħrif addizzjonali.

### Mard interstizjali tal-pulmun (ILD)/pulmonite

Ġew irrappurtati każijiet ta' pulmonite jew ILD fi provi kliniċi b'dabrafenib flimkien ma' trametinib. Jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 4.4 tal-SmPC ta' trametinib għal tagħrif addizzjonali. Jekk ikun qieghed jintuża dabrafenib flimkien ma' trametinib, mela allura t-terapija b'dabrafenib tista' titkompla bl-istess doża.

### Raxx

Ir-raxx kien osservat f'madwar 24% tal-pazjenti fi provi meta dabrafenib jintuża flimkien ma' trametinib (ara sezzjoni 4.8). Il-maġġoranza ta' dawn il-każijiet kienu ta' Grad 1 jew 2 u ma kienu jehtieġu ebda interruzzjoni fid-doża jew tnaqqis fid-doża. Jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 4.4 tal-SmPC ta' trametinib għal tagħrif addizzjonali.

### Rabdomijoloži

Rabdomijoloži ġiet irrapportata f'pazjenti li kienu qegħdin jiehdu dabrafenib flimkien ma' trametinib (ara sezzjoni 4.8). Jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 4.4 tal-SmPC ta' trametinib għal tagħrif addizzjonali.

### Pankreatite

Pankreatite kienet irrapportata f' < 1 % tal-pazjenti kkurati b'dabrafenib b'hala monoterapija u flimkien ma' trametinib fi provi kliniċi ta' melanoma li ma tistax titnehha b'intervent kirurġiku jew metastatika u madwar 4% tal-pazjenti kkurati b'dabrafenib flimkien ma' trametinib fil-prova klinika ta' NSCLC. Wiehed mill-avvenimenti seħħ fl-ewwel jum tal-ġhodi tad-doża ta' dabrafenib ta' pazjent b'melanoma metastatika u reġa' seħħ wara li reġa' ngħata f'doża mnaqqsa. Fit-trattament adjuvanti tal-prova tal-melanoma, kienet irrapportata pankreatite f' < 1 % (1/435) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu dabrafenib flimkien ma' trametinib, u l-ebda pazjent ma rċieva placebo. Uġiġh addominali inspjegabbli għandu jiġi investigat minnufih li għandu jinkludi kejl tal-amilaži u l-lipazi fis-serum. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib meta jerġġu jibdew dabrafenib wara episodju ta' pankreatite.

### Trombozi tal-vini fondi/Embolizmu pulmonari

Embolizmu pulmonari jew trombozi tal-vini fondi jistgħu jsehħu meta dabrafenib jintuża flimkien ma' trametinib. Jekk il-pazjenti jiżviluppaw sintomi ta' embolizmu pulmonari jew trombozi tal-vini fondi bħal qtugħ ta' nifs, uġiġh fis-sider, jew nefha fid-dirġajn jew fir-riglejn, huma għandhom ifittxu kura medika minnufih. Trametinib u dabrafenib għandhom jitwaqqfu b'mod permanenti għal embolizmu pulmonari ta' jkun ta' theddida għall-hajja.

### Reazzjonijiet avversi gravi fil-ġilda

Każijiet ta' reazzjonijiet avversi gravi fil-ġilda (SCARs), li jinkludu s-sindrome ta' Stevens-Johnson, u reazzjoni mill-medicina b'eosinofiliya u sintomi sistemiċi (DRESS), li jistgħu jkunu ta' theddida għall-ħajja jew fatali, kienu rrapportati matul it-trattament b'terapija mħallta ta' dabrafenib/trametinib. Qabel it-tnedija tat-trattament, il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa dwar is-sinjali u s-sintomi u jkunu mmonitarati mill-qrib għal reazzjonijiet fil-ġilda. Jekk jidhru sinjali u sintomi li jissuggerixxu SCARs, dabrafenib u trametinib għandhom jitwaqqfu.

### Disturbi gastrointestinali

Kienu rrapportati kolite u perforazzjoni gastrointestinali, uħud minnhom saħansitra fatali, f'pazjenti li jiehdu dabrafenib flimkien ma' trametinib (ara sezzjoni 4.8). Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC ta' trametinib għal tagħrif addizzjonali (ara sezzjoni 4.4).

### Sarkojoġi

Ġew irrapportati każijiet ta' sarkojoġi f'pazjenti kkurati b'dabrafenib flimkien ma' trametinib, li jinvolvu l-aktar il-ġilda, il-pulmun, l-għajnejn u n-nodi limfatiċi. Fil-maġġoranza tal-każijiet, il-kura b'dabrafenib u trametinib inżammet. Fil-każ ta' dijanjożi ta' sarkojoġi, għandha tiġi kkunsidrata kura rilevanti. Huwa importanti li s-sarkojoġi ma tiġix interpretata b'mod żbaljat bħala progressjoni tal-marda.

### Limfoistjoċitożi emofagoċitika

Fl-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq, ġiet osservata limfoistjoċitożi emofagoċitika (HLH) f'pazjenti ttrattati b'dabrafenib flimkien ma' trametinib. Għandha tingħata attenzjoni meta dabrafenib jingħata flimkien ma' trametinib. Jekk tiġi kkonfermata l-HLH, l-għoti ta' dabrafenib u trametinib għandu jitwaqqaf u għandu jinbeda trattament għall-HLH.

### Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq dabrafenib

Dabrafenib huwa substrat ta' CYP2C8 u CYP3A4. Indutturi qawwija ta' dawn l-enzimi għandhom jiġu evitati meta jkun possibbli peress li dawn l-aġenti jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' dabrafenib (ara sezzjoni 4.5).

### Effetti ta' dabrafenib fuq prodotti mediċinali oħra

Dabrafenib huwa induttur ta' enzimi metabolizzanti li jista' jwassal għal tnaqqis fl-effikaċja ta' prodotti mediċinali użati b'mod komuni (ara l-eżempji fis-sezzjoni 4.5). Għalhekk hija essenzjali li ssir reviżjoni dwar l-użu tal-medicina (DUR) meta tinbeda kura b'dabrafenib. L-użu konkomitanti ta' dabrafenib ma' prodotti mediċinali li huma substrati sensitivi ta' ċertu enzimi metabolizzanti jew trasportaturi (ara sezzjoni 4.5) għandu ġeneralment jiġi evitati jekk ma jkunx possibbli li jsir monitoraġġ għall-effikaċja u aġġustament tad-doża.

Għoti fl-istess hin ta' dabrafenib ma' warfarin jirrizulta f'esponiment imnaqqas għal warfarin. Għandha tiġi eżerċitata kawtela u huwa rakkomandat li jsir monitoraġġ addizzjonali tal-Proporzjon Normalizzat Internazzjonali (INR) meta dabrafenib jintuża flimkien ma' warfarin u wara waqfien ta' dabrafenib (ara sezzjoni 4.5).

Għoti fl-istess hin ta' dabrafenib ma' warfarin jista' jirrizulta f'esponiment imnaqqas għal warfarin. Għandha tiġi eżerċitata kawtela u huwa rakkomandat li jsir monitoraġġ addizzjonali ta' digoxin meta digoxin (substrat trasportatur) meta dabrafenib jintuża flimkien ma' warfarin u wara waqfien ta' dabrafenib (ara sezzjoni 4.5).

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

### Effetti ta' prodotti mediċinali oħra fuq dabrafenib

Dabrafenib huwa substrat għall-enzimi metabolizzanti CYP2C8 u CYP3A4, filwaqt li l-metaboliti attivi hydroxy-dabrafenib u desmethyl-dabrafenib huma substrati ta' CYP3A4. Għalhekk, prodotti mediċinali li huma inibituri jew indutturi qawwija ta' CYP2C8 jew CYP3A4 x'aktarx li jżidu jew inaqqsu, rispettivament, il-konċentrazzjonijiet ta' dabrafenib. Meta jkun possibbli għandhom jiġu kkunsidrati agenti alternattivi waqt l-għoti b' dabrafenib. Uża l-kawtela jekk inibituri qawwija (eż. ketoconazole, gemfibrozil, nefazodone, clarithromycin, ritonavir, saquinavir, telithromycin, itraconazole, voriconazole, posaconazole, atazanavir) jingħataw flimkien ma' dabrafenib. Evita l-għoti flimkien ta' dabrafenib ma' indutturi qawwija (eż. rifampicin, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital jew St John's wort (*Hypericum perforatum*)) ta' CYP2C8 jew CYP3A4.

L-għoti ta' ketoconazole (inibitur ta' CYP3A4) 400 mg darba kuljum, ma' dabrafenib 75 mg darbtejn kuljum, irriżulta f'żieda ta' 71 % fl-AUC ta' dabrafenib u f'żieda ta' 33 % fis- $C_{max}$  ta' dabrafenib meta mqabbel mal-għoti ta' dabrafenib 75 mg darbtejn kuljum waħdu. L-għoti flimkien irriżulta f'żidiet fl-AUC ta' hydroxy- u desmethyl-dabrafenib (żidiet ta' 82 % u 68 %, rispettivament). Ġie nnotat tnaqqis ta' 16 % fl-AUC għal carboxy-dabrafenib.

L-għoti ta' gemfibrozil (inibitur ta' CYP2C8) 600 mg darbtejn kuljum ma' dabrafenib 75 mg darbtejn kuljum, irriżulta f'żieda ta' 47 % fl-AUC ta' dabrafenib iżda ma bidilx is- $C_{max}$  ta' dabrafenib meta mqabbel mal-għoti ta' dabrafenib 75 mg darbtejn kuljum waħdu. Gemfibrozil ma kellu ebda effett klinikament rilevanti fuq l-espożizzjoni sistemika għall-metaboliti ta' dabrafenib ( $\leq 13$  %).

L-għoti ta' rifampin (induttur ta' CYP3A4/CYP2C8) 600 mg darba kuljum ma' dabrafenib 150 mg darbtejn kuljum wassal għal tnaqqis fis- $C_{max}$  (27%) u l-AUC (34%) ta' doża ripetuta ta' dabrafenib. Ma giet innotata l-ebda bidla rilevanti fl-AUC għal hydroxy-dabrafenib. Kien hemm żieda fl-AUC ta' 73% għal carboxy-dabrafenib u tnaqqis fl-AUC ta' 30% għal desmethyl-dabrafenib.

L-għoti flimkien ta' dozi ripetuti ta' dabrafenib 150 mg darbtejn kuljum u s-sustanza li żżid il-pH rabeprazole 40 mg darba kuljum wassal għal żieda ta' 3% fl-AUC u tnaqqis ta' 12% fis- $C_{max}$  ta' dabrafenib. Dawn il-bidliet fl-AUC u s- $C_{max}$  ta' dabrafenib huma kkunsidrati li mhumiex ta' sinifikat kliniku. Prodotti mediċinali li jbiddu l-pH tal-parti ta' fuq tal-passaġġ gastrointestinali (GI - *gastrointestinal*) (eż. inibituri tal-pompa tal-protoni, antagonisti tar-riċettur ta'  $H_2$ , antaċidi) mhumiex mistennija li jnaqqsu l-bijodisponibilità ta' dabrafenib.

### Effett ta' dabrafenib fuq prodotti mediċinali oħra

Dabrafenib huwa induttur tal-enzimi u jżid is-sintesi ta' enzimi li jimmetabolizzaw il-mediċina inkluż CYP3A4, CYP2Cs u CYP2B6 u jista' jżid is-sintesi ta' trasportaturi. Dan iwassal għal tnaqqis fil-livelli ta' prodotti mediċinali metabolizzati b'dawn l-enzimi fil-plasma, u jista' jaffettwa xi prodotti mediċinali ttrasportati. It-tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet fil-plasma jista' jwassal għal telf jew tnaqqis fl-effett kliniku ta' dawn il-prodotti mediċinali. Hemm ukoll riskju ta' żieda fil-formazzjoni tal-metaboliti attivi ta' dawn il-prodotti mediċinali. Enzimi li jistgħu jiġu indotti jinkludu CYP3A fil-fwied u fl-imsaren, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, u UGTs (enzimi li jgħaqqdu l-glukuronidi). Il-proteina ta' trasport Pgp tista' tiġi indotta wkoll kif ukoll trasportaturi oħra, eż MRP-2. L-induzzjoni ta' OATP1B1/1B3 u BCRP x'aktarx mhux ibbażata fuq l-osservazzjonijiet minn studju kliniku b'rosuvastatin.

*In vitro*, dabrafenib iproduċa żidiet dipendenti fuq id-doża f' CYP2B6 u CYP3A4. Fi studju kliniku dwar l-interazzjoni tal-mediċina, is- $C_{max}$  u l-AUC ta' midazolam (substrat ta' CYP3A4) orali naqas b'47 % u b'65 %, rispettivament bl-għoti ta' dozi ripetuti ta' dabrafenib.

L-għoti ta' dabrafenib 150 mg darbtejn kuljum u warfarin irriżulta fi tnaqqis fl-AUC ta' S- u R-warfarin ta' 37 % u 33 %, rispettivament, meta mqabbel mal-għoti ta' warfarin waħdu. Is- $C_{max}$  ta' S- u R-warfarin żidied bi 18 % u bi 19 %.

Interazzjonijiet ma' hafna prodotti mediċinali li jiġu eliminati permezz tal-metaboliżmu jew bi trasport attiv huma mistennija. Jekk l-effett terapewtiku tagħhom huwa ta' importanza kbira għall-pazjent, u l-aġġustamenti fid-doża ma jsirux faċilment abbażi tal-monitoraġġ tal-effikaċja jew tal-konċentrazzjonijiet fil-plasma, dawn il-prodotti mediċinali għandhom jiġu evitati jew jintużaw b'kawtela. Ir-riskju għal ħsara fil-fwied wara l-ghoti ta' paracetamol huwa ssuspettat li jkun oġġla f'pazjenti li qed jirċievu kura konkomitanti b'indutturi tal-enzimi.

L-għadd ta' prodotti mediċinali affettwati huwa mistenni li jkun kbir; għalkemm id-daqs tal-interazzjoni se jvarja. Gruppi ta' prodotti mediċinali li jistgħu jiġu affettwati jinkludu, imma mhumiex limitati għal:

- Analġesiċi (eż. fentanyl, methadone)
- Antibijotiċi (eż. clarithromycin, doxycycline)
- Aġenti kontra l-kanċer (eż. cabazitaxel)
- Antikoagulanti (eż. acenocoumarol, warfarin, ara sezzjoni 4.4)
- Antiepilettiċi (eż. carbamazepine, phenytoin, primidone, valproic acid)
- Antipsikotiċi (eż. haloperidol)
- Imblokkaturi tal-kanal tal-kalċju (eż. diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine, verapamil)
- Glikosidi kardijaċi (eż. digoxin, ara sezzjoni 4.4)
- Kortikosteroidi (eż. dexamethasone, methylprednisolone)
- Antivirali tal-HIV (eż. amprenavir, atazanavir, darunavir, delavirdine, efavirenz, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir, tipranavir)
- Kontraċettivi ormonali (ara sezzjoni 4.6)
- Ipnotiċi (eż. diazepam, midazolam, zolpidem)
- Immunosuppressanti (eż. cyclosporin, tacrolimus, sirolimus)
- Statins metabolizzati b'CYP3A4 (eż. atorvastatin, simvastatin)

Il-bidu tal-induzzjoni huwa probabbli li jseħh wara 3 ijiem ta' doži ripetuti b'dabrafenib. Wara l-waqfien ta' dabrafenib l-*offset* tal-induzzjoni huwa gradwali, il-konċentrazzjonijiet ta' substrati sensitivi ta' CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 u CYP2C19, UDP glucuronosyl transferase (UGT) u tat-trasportaturi (eż. Pgp jew MRP-2) jistgħu jiżdiedu u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal tossiċità u d-doża ta' dawn l-aġenti tista' teħtieġ tiġi aġġustata.

*In vitro*, dabrafenib huwa inibitur ta' CYP3A4 bbażat fuq il-mekkaniżmu. Għalhekk, tista' tiġi osservata inibizzjoni temporanja ta' CYP3A4 matul l-ewwel ftit jiem ta' kura.

#### Effetti ta' dabrafenib fuq sistemi tat-trasport ta' sustanzi

Dabrafenib huwa inibitur *in vitro* ta' *human organic anion transporting polypeptide* (OATP) 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 u BCRP. Wara l-ghoti ta' doża waħda ta' rosuvastatin (OATP1B1, OATP1B3 u sottostrat ta' BCRP) flimkien ma' doża ripetuta ta' dabrafenib 150 mg darbtejn kuljum f'16-il pazjent,  $C_{max}$  ta' rosuvastatin żdiedet bi 2.6 darbiet filwaqt li l-AUC inbidlet bi ftit biss (żieda ta' 7%).  $C_{max}$  miżjud ta' rosuvastatin mhux probabbli li jkollu rilevanza klinika.

#### Kombinazzjoni ma' trametinib

L-ghoti flimkien ta' doži ripetuti ta' trametinib 2 mg darba kuljum u dabrafenib 150 mg darbtejn kuljum ma rriżulta f'ebda bidla klinikament sinjifikanti fi trametinib jew dabrafenib  $C_{max}$  u AUC b'żidiet ta' 16 u 23 %, rispettivament, f'dabrafenib  $C_{max}$  u AUC. Kien stmat tnaqqis żgħir fil-bijodisponibbiltà ta' trametinib, li jikkorresponi għal tnaqqis f'AUC ta' 12 %, meta trametinib jingħata flimkien ma' dabrafenib, induttur CYP3A4, bl-użu ta' analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni.

Meta dabrafenib jintuża flimkien ma' trametinib, irreferi għall-gwida għal interazzjonijiet tal-prodotti mediċinali misjuba f'sezzjonijiet 4.4 u 4.5 tal-SmPC ta' dabrafenib u trametinib.

## Effett tal-ikel fuq dabrafenib

Pazjenti għandhom jiehdu dabrafenib bħala monoterapija jew flimkien ma' trametinib mill-inqas siegħa qabel jew sagħtejn wara ikla minhabba l-effett tal-ikel fuq l-assorbiment ta' dabrafenib (ara sezzjoni 5.2).

## Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss fuq l-adulti.

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

#### Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal/Kontraċezzjoni fin-nisa

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw metodi effettivi ta' kontraċezzjoni matul it-terapija u għal ġimagħtejn wara li titwaqqaf dabrafenib u 16-il ġimgħa wara l-aħħar doża ta' trametinib meta jingħata flimkien ma' dabrafenib. Dabrafenib jista' jnaqqas l-effikaċja ta' kontraċettivi ormonali orali jew kwalunkwe kontraċettivi ormonali sistemici u għandu jintuża metodu alternattiv effettiv ta' kontraċezzjoni (ara sezzjoni 4.5).

#### Tqala

Ma hemm l-ebda dejta mill-użu ta' dabrafenib f'nisa tqal. Studji fuq l-animali wrew tossiċità riproduttiva u tossiċitajiet fl-iżvilupp embrijofetali, inkluż effetti teratoġeniċi (ara sezzjoni 5.3). Dabrafenib ma għandux jingħata lil nisa tqal sakemm il-benefiċċju potenzjali lill-omm ma jegħlibx ir-riskju possibbli lill-fetu. Jekk il-pazjenta tohroġ tqala waqt li qed tieħu dabrafenib, il-pazjenta għandha tiġi nformata bil-periklu potenzjali għall-fetu. Jekk jogħġbok ara l-SmPC ta' trametinib (ara sezzjoni 4.6) meta jintuża flimkien ma' trametinib.

#### Treddigh

Mhuwiex magħruf jekk dabrafenib jiġix eliminat fil-halib uman. Minhabba li ħafna prodotti mediċinali jiġu eliminati fil-halib uman, ma jistax jiġi eskluż riskju lill-tarbija li qed titreddgħa. Għandha tittiehed deċiżjoni dwar jekk jitwaqqafx it-treddigh jew jitwaqqafx dabrafenib, b'kunsiderazzjoni tal-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

#### Fertilità

Ma hemm l-ebda dejta fuq il-bnedmin għal dabrafenib bħala monoterapija jew flimkien ma' trametinib. Dabrafenib jista' jfixkel il-fertilità tal-irġiel u tan-nisa peress li fl-animali deħru effetti avversi fuq l-organi riproduttivi tal-irġiel u tan-nisa (ara sezzjoni 5.3). Pazjenti rġiel li jiehdu dabrafenib bħala monoterapija jew flimkien ma' trametinib għandhom jiġu informati dwar ir-riskju potenzjali għall-ispermatogenezi indebolita, li tista' tkun irriversibbli. Jekk jogħġbok ara l-SmPC ta' trametinib (ara sezzjoni 4.6) meta jintuża flimkien ma' trametinib.

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

Dabrafenib għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Wieħed irid iżomm f'moħħu l-istatus kliniku tal-pazjent u l-profil ta' avvenimenti avversi ta' dabrafenib meta tiġi kkunsidrata l-kapaċità tal-pazjent li jwettaq kompiti li jeħtieġu ġudizzju, ħiliet konjittivi jew ta' moviment. Il-pazjenti għandhom ikunu konxji tal-potenzjal għal għeja u problemi fl-għajnejn li jaffettwaw dawn l-attivitajiet.

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Is-sigurtà tal-monoterapija b' dabrafenib huwa bbażat fuq il-popolazzjoni ta' sigurtà integrata minn hames provi kliniċi, BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220, u BRF112680, li kienu jinkludu 578 pazjent b' melanoma metastatika jew li ma titneħhiex b' intervent kirurġiku tal-mutazzjoni BRAF V600 ikkurati b' dabrafenib 150 mg darbtejn kuljum. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni (inċidenza ta'  $\geq 15\%$ ) li seħhew b' mod frekwenti rapportata b' dabrafenib kienu iperkeratożi, uġiġh ta' ras, deni, artralġja, għeja, dardir, papilloma, alopeċja, raxx u rimettar.

Is-sigurtà ta' dabrafenib flimkien ma' trametinib giet evalwata fil-popolazzjoni ta' sigurtà integrata ta' 1076 pazjent b' melanoma li jew għandha mutazzjoni BRAF V600 u ma titneħhiex b' intervent kirurġiku jew li hija metastatika, melanoma fi Stadju III b' mutazzjoni BRAF V600 wara tneħħija sħiħa b' intervent kirurġiku (trattament adjuvanti) u NSCLC avanzat ikkurati b' dabrafenib 150 mg darbtejn kuljum u trametinib 2 mg darba kuljum. Minn dawn il-pazjenti, 559 kienu kkurati bil-kombinazzjoni għal melanoma b' mutazzjoni BRAF V600 f' żewġ provi kliniċi randomizzati ta' Fażi III, MEK115306 (COMBI-d) u MEK116513 (COMBI-v), 435 kienu ttrattati b' taħlita ta' trattament adjuvanti ta' melanoma fi Stadju III b' mutazzjoni BRAF V600 wara tneħħija sħiħa b' intervent kirurġiku waqt studju randomizzat BRF115532 (COMBI-AD) f' Fażi III u 82 kienu kkurati bil-kombinazzjoni għal NSCLC b' mutazzjoni BRAF V600 fi studju mhux randomizzat, b' diversi gruppi ta' Fażi II BRF113928 (ara sezzjoni 5.1).

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni (inċidenza ta'  $\geq 20\%$ ) għal dabrafenib flimkien ma' trametinib kienu: deni, għeja, dardir, tertir ta' bard, uġiġh ta' ras, dijarrea, rimettar, artralġja u raxx.

### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi assoċjati ma' dabrafenib miksuba minn studji kliniċi u sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq huma mnizzlin fit-tabella ta' hawn taht għal monoterapija b' dabrafenib (Tabella 3) u dabrafenib flimkien ma' trametinib (Tabella 4). Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina huma elenkati hawn taht skont il-klassi tas-sistema u tal-organi MedDRA u skont il-frekwenza bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), 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 ħafna ( $< 1/10,000$ ) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F' kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skond is-serjetà tagħhom bl-aktar serji l-ewwel.

Tabella 3 Reazzjonijiet avversi b' monoterapija b' dabrafenib

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza (gradi kollha)	Reazzjonijiet avversi
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	Komuni hafna	Papilloma
	Komuni	Karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda
		Keratosi seborreġika
		Acrochordon ( <i>skin tags</i> )
	Mhux komuni	Karċinoma taċ-ċelloli bażali
Mhux komuni	Melanoma primarja ġdida	
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux komuni	Sensittività eċċessiva
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Komuni hafna	Tnaqqis fl-aptit
	Komuni	Ipfosfatimja
		Iperglicemja
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni hafna	Ugħigh ta' ras
Disturbi fl-ghajnejn	Mhux komuni	Uveite
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	Komuni hafna	Sogħla
Disturbi gastro-intestinali	Komuni hafna	Dardir
		Rimettar
		Dijarea
	Komuni	Stitikezza
Mhux komuni	Pankreatite	
Disturbi komuni fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni hafna	Iperkeratożi
		Alopeċja
		Raxx
		Sindromu ta' eritrodisasteżija palmari-plantari
	Komuni	Ġilda xotta
		Ħakk
		Keratosi aktinika
		Leżjoni fil-ġilda
		Eritema
	Mhux komuni	Fotosensittività
Mhux komuni	Pannikulite	
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni hafna	Artralġja
		Majalġja
		Ugħigh fl-estremittajiet
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja	Mhux komuni	Insuffiċjenza renali, insuffiċjenza renali akuta
		Nefrite
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Komuni hafna	Deni
		Gheja
		Tertir ta' bard
		Astenja
	Komuni	Mard bhal tal-influenza



Tabella 4 Reazzjonijiet avversi b'dabrafenib flimkien ma' trametinib

Sistema ta' klassifika tal-organi	Frekwenza (il-gradi kollha)	Reazzjonijiet avversi
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>	Komuni hafna	Nazofaringite
	Komuni	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina
		Ċellulite
		Follikulite
		Paronikja
Raxx pustulari		
<b>Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)</b>	Komuni	Karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda <sup>a</sup>
		Papilloma <sup>b</sup>
		Keratosi seborrejika
	Mhux komuni	Melanoma primarja ġdida <sup>c</sup>
Acrochordon (felul tal-ġilda)		
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>	Komuni	Newtropsenja
		Anemija
		Tromboċitopenija
		Lewkopenja
<b>Disturbi tas-sistema immunitarja</b>	Mhux komuni	Sensittività eċċessiva <sup>d</sup>
	Rari	Sarkoċdoži
		Limfoistjoċitoži emofagoċitika
<b>Disturbi tal-metabolizmu u tan-nutrizzjoni</b>	Komuni hafna	Tnaqqis fl-aptit
	Komuni	Deidratazzjoni
		Iponatrimija
		Ipfosfatimja
		Iperglicemija
<b>Disturbi tas-sistema nervuża</b>	Komuni hafna	Ugħigh ta' ras
		Sturdament
<b>Disturbi tal-ghajnejn</b>	Komuni	Vista mċajpra
		Vista batuta
		Uveite
	Mhux komuni	Korjoretinopatija
		Distakkament retinali
Edema periorbitali		
<b>Disturbi kardijaċi</b>	Komuni	Frazzjoni ta' ħruġ imnaqqsa
	Mhux komuni	Bradikardija
	Mhux magħruf	Mijokardite
<b>Disturbi vaskulari</b>	Komuni hafna	Pressjoni għolja
		Emorragija <sup>e</sup>
	Komuni	Pressjoni baxxa
		Limfoedema
<b>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</b>	Komuni hafna	Sogħla
	Komuni	Dispnea
	Mhux komuni	Pulmonite

<b>Disturbi gastrointestinali</b>	Komuni hafna	Ugħigh addominali <sup>f</sup>	
		Stitikezza	
		Dijarrea	
		Dardir	
	Komuni	Rimettar	
		Halq xott	
	Mhux komuni	Stomatite	
Rari	Pankreatite		
<b>Disturbi tal-ġilda u ta' taħt il-ġilda</b>	Komuni hafna	Kolite	
		Perforazzjoni gastrointestinali	
		Komuni	Ġilda xotta
			Ħakk
	Raxx		
	Eritema <sup>g</sup>		
	Dermatite akneiforme		
	Keratosi aktinika		
	Għaraq bil-lejl		
	Iperkeratosi		
	Alopecja		
	Sindrome ta' eritrodisaestesija palmar-plantar		
	Ġilda maqsuma		
	Iperidroži		
	Pannikulite		
	Fissuri fil-ġilda		
	Fotosensittività		
	Mhux magħruf	Sindrome ta' Stevens-Johnson	
		Reazzjoni mill-medicina b'eosinofilija u sintomi sistemici	
		Dermatite esfoljattiva ġeneralizzata	
	<b>Disturbi muskuloskeletalni u tat-tessuti konnettivi</b>	Komuni hafna	Artralġja
			Majalġja
			Ugħigh fl-estremittajiet
			Spazmi fil-muskoli <sup>h</sup>
	<b>Disturbi renali u urinarji</b>	Mhux komuni	Insufficjenza renali
			Nefrite
	<b>Disturbi ġenerali u l-kundizzjonijiet tas-sit minn fejn tinghata l-kura</b>	Komuni hafna	Għejja
Tertir ta' bard			
Astenja			
Edema periferali			
Deni			
Komuni		Mard bħal tal-influenza	
		Infjammazzjoni mukosali	
		Edema fil-wiċċ	

<b>Investigazzjonijiet</b>	Komuni hafna	Żieda fl-alanine aminotransferase
		Żieda fl-aspartate aminotransferase
	Komuni	Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demm
		Żieda fil-gamma-glutamyltransferase
		Żieda fil-creatine phosphokinase fid-demm

<sup>a</sup> Karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda (cu SCC): SCC, SCC tal-ġilda, SCC *in situ* (il-marda ta’

Bowen) u keratoakantoma

<sup>b</sup> Papilloma, papilloma tal-ġilda

<sup>c</sup> Melanoma malinni, melanoma malinni metastatika, u melanoma superficjali fi stadju III li tinfirex

<sup>d</sup> Tinkludi sensitività eċċessiva għall-mediċina

<sup>e</sup> Fsada minn diversi postijiet, inklużi fsada fil-kranju u fsada fatali

<sup>f</sup> Uġiġh fil-parti ta’ fuq tal-addome u fil-parti ta’ isfel tal-addome

<sup>g</sup> Eritema, eritema ġeneralizzata

<sup>h</sup> Spażmi tal-muskoli, ebusija muskuloskeletalri

### Deskrizzjoni ta’ reazzjonijiet avversi magħżula

#### Karċinoma taċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda

Għal monoterapija b’ dabrafenib fl-istudju MEK115306, karċinomi taċ-ċelluli skwamużi tal-ġilda (inkluż dawk ikklassifikati bhala keratoakantoma jew sottotip imħallat ta’ keratoakantoma) sehhew f’ 10 % tal-pazjenti u madwar 70% tal-avvenimenti sehhew fl-ewwel 12-il ġimgha tal-kura bi żmien medjan għall-bidu ta’ 8 ġimghat. Fil-popolazzjoni ta’ sigurtà integrata għal dabrafenib flimkien ma’ trametinib, 2% tal-pazjenti żviluppaw cuSCC u l-avvenimenti sehhew aktar tard milli bil-monoterapija b’ dabrafenib bi żmien medjan għall-bidu ta’ 18-31 ġimgha. Il-pazjenti kollha li jinghataw dabrafenib bhala monoterapija jew f’ kombinazzjoni ma’ trametinib li żviluppaw cuSCC komplew bil-kura mingħajr modifikazzjoni tad-doża.

#### Melanoma primarja ġdida

Melanomi primarji ġodda kienu rrapportata fi provi kliniċi b’ dabrafenib bhala monoterapija u flimkien ma’ trametinib fl-istudji dwar il-melanoma. Il-każijiet kienu mmaniġġjati bi qtugh u ma kinux jehtieġu modifikazzjoni tal-kura (ara sezzjoni 4.4). L-ebda melanoma primarja ma kienet irrapportata mill-istudju NSCLC ta’ Fażi II (BRF113928).

#### Tumuri malinni mhux tal-ġilda

L-attivazzjoni ta’ sinjalazzjoni ta’ MAP-kinasi f’ ċelloli bi BRAF tat-tip selvaġġ esposti għal inibituri ta’ BRAF tista’ twassal għal żieda fir-riskju ta’ tumuri malinni mhux tal-ġilda, inkluż dawk b’ mutazzjonijiet RAS (ara sezzjoni 4.4). Ġew irrapportati tumuri malinni mhux tal-ġilda f’ 1 % (6/586) tal-pazjenti fil-popolazzjoni ta’ sigurtà integrata ta’ monoterapija b’ dabrafenib u <1% (8/1076) tal-pazjenti fil-popolazzjoni ta’ sigurtà integrata ta’ dabrafenib flimkien ma’ trametinib. Każijiet ta’ tumuri malinni minhabba RAS dehru b’ dabrafenib bhala monoterapija u flimkien ma’ trametinib. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati kif klinikament xieraq.

#### Emorraġija

Avvenimenti emorraġiċi, inklużi avvenimenti emorraġiċi ewlenin u emorraġiji fatali, sehhew f’ pazjenti li kienu qegħdin jiehdu dabrafenib flimkien ma’ trametinib. Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC ta’ trametinib.

#### Tnaqqis fl-LVEF/Disfunzjoni ventrikulari tax-xellug

Ġie rrapportat tnaqqis fl-LVEF f’ 6% (65/1076) tal-pazjenti fil-popolazzjoni ta’ sigurtà integrata ta’ dabrafenib flimkien ma’ trametinib . Hafna mill-każijiet kienu mingħajr sintomi u riversibbli. Pazjenti b’ LVEF aktar baxx mill-aktar limitu istituzzjonali baxx tan-normal ma kinux inklużi fil-provi kliniċi b’ dabrafenib. Dabrafenib flimkien ma’ trametinib għandu jintuża b’ kawtela f’ pazjenti b’ kundizzjonijiet li jistgħu jfixxlu l-funzjoni ventrikulari tax-xellug Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC).

### Deni

Għe rrapportat deni fi provi kliniċi b'dabrafenib bħala monoterapija u flimkien ma' trametinib; l-inċidenza u s-severità tad-deni jiżdiedu bit-terapija kkombinata (ara sezzjoni 4.4). Għall-pazjenti li ngħataw dabrafenib flimkien ma' trametinib u żviluppaw deni, madwar nofs l-ewwel okkorrenzi ta' deni seħħew fl-ewwel xahar tat-terapija u madwar terz tal-pazjenti kellhom 3 avvenimenti jew aktar. F'1 % tal-pazjenti li ngħataw dabrafenib bħala monoterapija fil-popolazzjoni ta' sigurtà integrata, avvenimenti serji mhux infettivi ta' deni ġew definiti bħala deni akkumpanjat minn tertir sever, deidratazzjoni, pressjoni baxxa u/jew insuffiċjenza renali akuta ta' oriġini pre-renali f'individwi b'funzjoni renali normali fil-linja bażi. Il-bidu ta' dawn l-avvenimenti serji mhux infettivi ta' deni ġeneralment kien fl-ewwel xahar tat-terapija. Il-pazjenti b'avvenimenti serji mhux infettivi ta' deni rrispondew sew għall-interruzzjoni tad-doża u/jew għat-tnaqqis fid-doża u l-kura ta' appoġġ (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

### Avvenimenti epatiċi

Avvenimenti avversi epatiċi ġew irrapportati fi provi kliniċi b'dabrafenib flimkien ma' trametinib. Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC ta' trametinib.

### Pressjoni għolja

Żidiet fil-pressjoni tad-demmi ġew irrapportati f'assoċjazzjoni ma' dabrafenib flimkien ma' trametinib, f'pazjenti li kellhom jew ma kellhomx pressjoni għolja pre-eżistenti. Il-pressjoni tad-demmi għandha titkejjel fil-linja bażi u għandha tiġi ssorveljata matul il-kura, b'kontroll tal-pressjoni għolja b'terapija standard kif xieraq.

### Artralġja

Artralġja kienet irrapportata b'mod komuni ħafna fil-popolazzjoni ta' sigurtà integrata ta' monoterapija b'dabrafenib (25%) u dabrafenib flimkien ma' trametinib (25 %) għalkemm dawn kienu prinċipalment ta-Grad 1 u 2 ta' severità tal-Grad 3 jseħħ b'mod mhux komuni (< 1 %) u ma ġie rrapportat l-ebda każ tal-Grad 4.

### Ipofosfatimja

Ipofosfatimja kienet irrapportata b'mod komuni fil-popolazzjoni ta' sigurtà integrata ta' monoterapija b'dabrafenib (7 %) u ta' dabrafenib flimkien ma' trametinib (4%). Għandu jiġi nnotat li madwar nofs dawn l-okkorrenzi b'monoterapija b'dabrafenib (4%) u 1 % b'dabrafenib flimkien ma' trametinib kienu ta' severità tal-Grad 3.

### Pankreatite

Pankreatite kienet irrapportata f'monoterapija b'dabrafenib u b'dabrafenib flimkien ma' trametinib. Ugħiġ addominali inspjegabbli għandu jiġi investigat minnufih li għandu jinkludi kejl tal-amilazi u l-lipazi fis-serum. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib meta jergħu jibdedw dabrafenib wara episodju ta' pankreatite (ara sezzjoni 4.4).

### Insuffiċjenza renali

Insuffiċjenza renali minhabba azotemija pre-renali assoċjata mad-deni jew nefrite granulomatika ma kinitx komuni; madankollu dabrafenib ma ġiex studjat f'pazjenti b'insuffiċjenza renali (definita bħala kreatinina > 1.5 x ULN). Għandha tintuża kawtela f'din is-sitwazzjoni (ara sezzjoni 4.4),

### Popolazzjonijiet speċjali

#### Anzjani

Mill-għadd totali ta' pazjenti fil-popolazzjoni ta' sigurtà integrata ta' monoterapija b'dabrafenib (n=578), 22 % kellhom aktar minn 65 sena, u 6 % kellhom aktar minn 75 sena. Meta mqabbla ma' individwi iżgħar fl-età (< 65), kien hemm aktar individwi ≥ 65 sena li kellhom reazzjonijiet avversi li wasslu għal tnaqqis fid-doża tal-medicina tal-istudju (22 % kontra 12 %) jew interruzzjonijiet (39 % kontra 27 %). Barra minn hekk, pazjenti akbar fl-età esperjenzaw aktar reazzjonijiet avversi serji meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar fl-età (41 % kontra 22 %). Ma ġiet osservata l-ebda differenza globali fl-effikaċja bejn dawn l-individwi u individwi iżgħar fl-età.

Fil-popolazzjoni ta' sigurtà integrata ta' dabrafenib flimkien ma' trametinib (n = 1076) 265 pazjent (25%) kellhom età ta'  $\geq 65$  sena; 62 pazjent (6%) kellhom età ta'  $\geq 75$  sena. Il-proporzjon ta' pazjenti li esperjenzaw AEs kien simili f'dawk fl-età ta'  $< 65$  sena u f'dawk fl-età ta'  $\geq 65$  sena fil-provi kliniċi kollha. Il-pazjenti ta'  $\geq 65$  sena kellhom probabbiltà akbar li jesperjenzaw SAEs u AEs li jwasslu għal twaqqif permanenti ta' prodott mediċinali, tnaqqis tad-doża u interruzzjoni tad-doża minn dawk fl-età ta'  $< 65$  sena.

#### Dabrafenib flimkien ma' trametinib f'pazjenti b'metatesi fil-moħħ

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' meta dabrafenib u trametinib jingħataw flimkien ġew evalwati fi studju b'koħort multiplu, open-label, f'Fazi II fost pazjenti b'melanoma għall-mutazzjoni BRAF V600 b'metatesi fil-moħħ. Il-profil ta' sigurtà osservat f'dawn il-pazjenti jidher li hu konsistenti mal-profil ta' sigurtà integrat għal meta jingħataw flimkien.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati 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 jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

#### **4.9 Doża eċċessiva**

Ma hemm l-ebda kura speċifika għal doża eċċessiva ta' dabrafenib. Jekk ikun hemm doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi ttrattat b'appaġġ b'monitoraġġ xieraq kif meħtieġ.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, inibituri tal-proteina kinase, Inibituri tal-kinase serina-treonina B-Raf (BRAF), Kodiċi ATC: L01EC02

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Dabrafenib huwa inibitur ta' kinases RAF. Il-mutazzjonijiet onkoġeniċi f'BRAF wasslu għall-attivazzjoni kostituttiva tal-passaġġ RAS/RAF/MEK/ERK. Il-mutazzjonijiet BRAF ġew identifikati bi frekwenza għolja f'kanċers speċifiċi, inkluż f'madwar 50 % tal-melanoma. Il-mutazzjoni BRAF li ġiet osservata b'mod l-aktar komuni hija V600E li tammonta għal madwar 90 % tal-mutazzjonijiet BRAF li jidhru fil-melanoma.

Tagħrif prekliniku ġġenerata f'analizi bijokimika wera li dabrafenib jinibixxi kinases BRAF mal-attivazzjoni tal-mutazzjonijiet ta' codon 600 (Tabella 5).

Tabella 5 Attività inibitorja tal-kinases ta' dabrafenib kontra kinases RAF

<b>Kinase</b>	<b>Konċentrazzjoni inibitorja ta' 50 (nM)</b>
BRAF V600E	0.65
BRAF V600E	0.50
BRAF V600E	1.8
BRAF WT	3.2
CRAF WT	5.0

Dabrafenib wera soppressjoni ta' bijomarkatur farmakodinamiku downstream (ERK fosforilat) u tkabbir inibit taċ-ċelloli tal-linji ta' ċelloli ta' melanoma mutanti BRAF V600, *in vitro* u f'mudelli ta' animali.

F'individwi b'melanoma pozzittiva għall-mutazzjoni BRAF V600, l-għoti ta' dabrafenib irriżulta fl-inibizzjoni ta' tumur ERK fosforilat relattiv għal-linja bażi.

#### Kombinazzjoni ma' trametinib

Trametinib huwa inibitur allosteriku, reversibbli u selettiv ħafna ta' kinase 1 (MEK1) u attivazzjoni MEK2 regolati b'sinjal ekstraċċellulari attivati b'mitogenu. Proteini MEK huma komponenti tal-mogħdija tal-kinase relatata mas-sinjal ekstraċċellulari (Erk). B'hekk, trametinib u dabrafenib jinibixxu żewġ kinases f'din il-mogħdija, MEK u RAF, u għalhekk il-kombinazzjoni tipprovdni inibizzjoni konkomitanti tal-mogħdija. Il-kombinazzjoni ta' dabrafenib ma' trametinib uriet attività anti-tumur f'linji ta' ċelloli tal-melanoma pozzittiva għall-mutazzjoni BRAF V600 *in vitro* u ddewwem l-emerġenza tar-reżistenza *in vivo* f'xenografts tal-melanoma pozzittiva għall-mutazzjoni BRAF V600.

#### Determinazzjoni tal-istatus ta' mutazzjoni ta' BRAF

Qabel ma jiehdu dabrafenib jew kombinazzjoni ma' trametinib, il-pazjenti għandu jkollhom status ta' tumur pozzittiv għall-mutazzjoni BRAF V600 ikkonfermat minn test ivvalidat. Fil-provi kliniċi tal-Fażi II u III, l-iskrinjar għall-eligibbiltà meħtieġa kien jeħtieġ ittestjar ċentrali għall-mutazzjoni BRAF V600 permezz ta' analiżi tal-mutazzjoni BRAF imwettqa fuq il-kampjun l-aktar riċenti disponibbli tat-tumur. Tumur primarju jew tumur minn sit metastatiku kien ittestjat b'analizi bi skop investigattiv (IUO) biss. L-IUO hija reazzjoni katina tal-polimerazi (PCR) speċifika għall-allele mwettqa fuq DNA estratt minn tessut ta' tumur inkorporat fil-paraffina mwahħal mal-formalina (FFPE). L-analiżi kienet speċifikament maħsuba biex tagħmel differenza bejn il-mutazzjonijiet V600E u V600K. L-individwi b'tumuri pozzittivi għall-mutazzjonijiet BRAF V600E jew V600K biss kienu eligibbli għall-partecipazzjoni fl-istudju.

Sussegwentement, il-kampjuni kollha ta' pazjenti ġew ittestjati mill-ġdid permezz tal-analiżi vvalidata ta' BRAF ThxID bioMerieux (bMx), li għandha marka CE. L-analiżi ta' BRAF ThxID bMX hija PCR speċifika għall-allele mwettqa fuq DNA estratt minn tessut tat-tumur FFPE. L-analiżi kienet maħsuba biex tidentifika l-mutazzjonijiet V600E u V600K BRAF b'sensittività għolja (sa 5 % ta' sekwenza V600E u V600K fi sfond ta' sekwenza ta' tip selvaġġ billi jintuża DNA estratt minn tessut FFPE). Provi kliniċi u mhux kliniċi b'analizi ta' sekwenzar Sanger retrospettiv u bidirezzjonali wrew li t-test jiskopri wkoll il-mutazzjoni l-inqas komuni BRAF V600D u l-mutazzjoni V600E/K601E b'anqas sensittività. Mill-kampjuni mill-provi kliniċi u mhux kliniċi (n=876) li rriżultaw pozzittivi għall-mutazzjoni mill-analiżi BRAF THxID u sussegwentement kienu sekwenzjati permezz tal-metodu ta' referenza, l-ispeċifità tal-analiżi kienet 94 %.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

##### Melanoma li ma tistax titneħħa b'intervent kirurġiku jew metastatika

###### • Dabrafenib flimkien ma' trametinib

###### Pazjenti li gatt ma ħadu l-kura

L-effikaċja u s-sigurtà tad-doża rakkomandata ta' trametinib (2 mg darba kuljum) flimkien ma' dabrafenib (150 mg darbtejn kuljum) għall-kura ta' pazjenti adulti b'melanoma metastatika jew li ma tistax titneħħa b'mutazzjoni BRAF V600 ġew studjati f'żewġ provi tal-Fażi III u fi studju ta' sostenn wieħed tal-Fażi I/II.

##### MEK115306 (COMBI-d):

MEK115306 kien studju randomizzat u double-blinded tal-Fażi III li jqabbel il-kombinazzjoni ta' dabrafenib u trametinib ma' dabrafenib u placebo f'terapija tal-ewwel linja għal individwi b'melanoma tal-ġilda pozzittiva għal mutazzjoni BRAF V600E/K li ma tistax titneħħa (Stadju IIIC) jew metastatika (Stadju IV). L-endpoint primarju tal-istudju kien sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS), b'endpoint sekondarju ewlieni ta' sopravivenza globali (OS). L-individwi kienu stratifikati b'livell ta' lactate dehydrogenase (LDH) (> il-limitu massimu tan-normal (ULN) versus ≤ ULN) u mutazzjoni BRAF (V600E versus V600K).

Għadd totali ta' 423 individwu ġew randomizzati 1:1 għal kombinazzjoni (N = 211) jew għal dabrafenib (N = 212). Il-biċċa l-kbira tal-individwi kienu Kawkasi (>99 %) u Rġiel (53 %), b'età medja ta' 56 sena (28 % kellhom l-età ta' ≥ 65 sena). Il-maġġoranza tal-individwi kellhom marda fl-Istadju IVM1c (67 %). Il-biċċa l-kbira tal-individwi kellhom LDH ≤ULN (65 %), status tal-prestazzjoni tal-Grupp taal-Onkologija Kooperattiva tal-Lvant (*Eastern Cooperative Oncology Group* – ECOG) ta' 0 (72 %) u marda vixxerali (73 %) fil-linja bażi. Il-maġġoranza tal-individwi kellhom mutazzjoni BRAF V600E (85 %). L-individwi b'metastases fil-moħħ ma ġewx inklużi fil-prova.

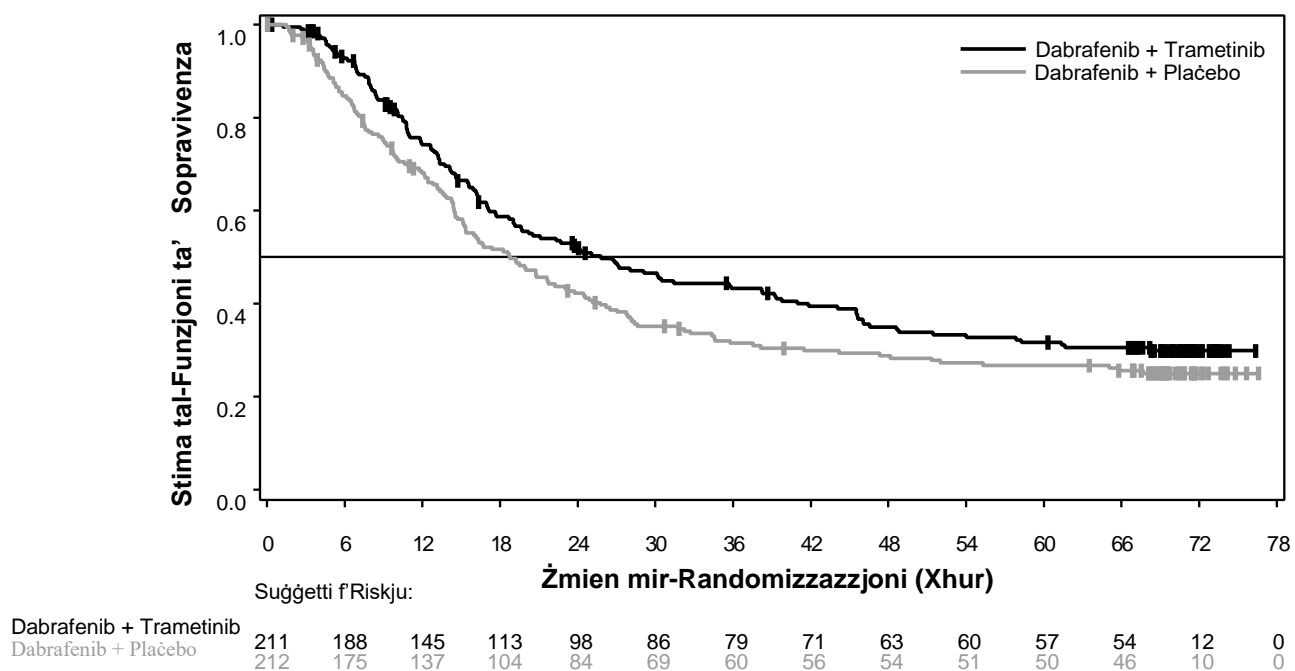
L-OS medjana u r-rati ta' sopravivenza stmati għal sena, sentejn, 3 snin, 4 snin u 5 snin huma pprezentati f'Tabella 6. Skont analiżi tal-OS fil-5 sena, l-OS medjana għall-fergħa tal-kombinazzjoni kienet ta' madwar 7 xhur itwal minn tal-grupp mogħti monoterapija b'dabrafenib (25.8 xhur kontra 18.7 xhur) b'rati ta' sopravivenza fuq 5 snin ta' 32% għall-kombinazzjoni kontra 27% għall-monoterapija b'dabrafenib (Tabella 6, Figura 1). Il-kurvatura tal-OS Kaplan-Meier jidher li ssir stabbli minn 3 sa 5 snin (ara Figura 1). Ir-rata ta' sopravivenza globali fuq 5 snin kienet ta' 40% (95% CI: 31.2, 48.4) fil-fergħa ta' kombinazzjoni kontra 33% (95% CI: 25.0, 41.0) fil-fergħa mogħtija monoterapija b'dabrafenib f'każ ta' pazjenti b'livell ta' lactate dehydrogenase normali fil-linja bażi u 16% (95% CI: 8.4, 26.0) fil-fergħa tal-kombinazzjoni kontra 14% (95% CI: 6.8, 23.1) fil-fergħa mogħtija monoterapija b'dabrafenib f'każ ta' pazjenti b'livell għoli ta' lactate dehydrogenase fil-linja bażi.

Tabella 6 Ir-riżultati tas-Sopravivenza Globali għall-Istudju MEK115306 (COMBI-d)

	Analiżi tal-OS (data tal-limitu: 12-Jan-2015)		Analiżi tal-OS fuq 5 snin (data tal-limitu: 10-Diċ-2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Placebo (n=212)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Placebo (n=212)
<b>Numru ta' pazjenti</b>				
Mietu (episodju), n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
<b>Stimi tal-OS (xhur)</b>				
Medjan (95% CI)	25.1 (19.2, NR)	18.7 (15.2, 23.7)	25.8 (19.2, 38.2)	18.7 (15.2, 23.1)
Proporzjon ta' periklu (95% CI)	0.71 (0.55, 0.92)		0.80 (0.63, 1.01)	
valur-p	0.011		NA	
<b>Stima tas- sopravivenza globali, % (95% CI)</b>	<b>Dabrafenib + Trametinib (n=211)</b>		<b>Dabrafenib + Placebo (n=212)</b>	
F'sena 1	74 (66.8, 79.0)		68 (60.8, 73.5)	
F'sena 2	52 (44.7, 58.6)		42 (35.4, 48.9)	
F'sena 3	43 (36.2, 50.1)		31 (25.1, 37.9)	
F'sena 4	35 (28.2, 41.8)		29 (22.7, 35.2)	
F'sena 5	32 (25.1, 38.3)		27 (20.7, 33.0)	

NR = Ma ntlahaqx, NA = Mhux applikabbli

Figura 1 Il-kurvaturi ta' sopravivenza globali Kaplan-Meier għall-Istudju MEK115306 (popolazzjoni ITT)





It-titjib għall-endpoint primarju tal-PFS baqa' jinżamm tul medda ta' 5 snin fil-fergħa tal-kombinazzjoni mqabbel mal-monoterapija b'dabrafenib. Deher ukoll titjib fir-rata tar-rispons globali (ORR) u kien osservat ukoll rispons (DoR) fuq medda itwal ta' żmien fil-fergħa tal-kombinazzjoni mqabbel mal-monoterapija b'dabrafenib (Tabella 7).

Tabella 7 Rizultati tal-effikaċja għall-Istudju MEK115306 (COMBI-d)

Endpoint	Analizi primarja (data tal-limitu: 26-Aww-2013)		Analizi aġġornata (data tal-limitu: 12-Jan-2015)		Analizi fuq 5 snin (data tal-limitu: 10-Diċ-2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Placebo (n=212)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Placebo (n=212)	Dabrafenib + Trametinib (n=211)	Dabrafenib + Placebo (n=212)
<b>PFS<sup>a</sup></b>						
Marda progressiva jew mewt, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	106 (76)	166 (78)
PFS medja (xhur) (95 % CI)	9.3 (7.7, 11.1)	8.8 (5.9, 10.9)	11.0 (8.0, 13.9)	8.8 (5.9, 9.3)	10.2 (8.1, 12.8)	8.8 (5.9, 9.3)
Proporzjon tal-Periklu (95 % CI)	0.75 (0.57, 0.99)		0.67 (0.53, 0.84)		0.73 (0.59, 0.91)	
Valur P	0.035		<0.001 <sup>f</sup>		NA	
<b>ORR<sup>b</sup></b> % (95 % CI)	67 (59.9, 73.0)	51 (44.5, 58.4)	69 (61.8, 74.8)	53 (46.3, 60.2)	69 (62.5, 75.4)	54 (46.8, 60.6)
Differenza tal-ORR (95 % CI)	15 <sup>e</sup> (5.9, 24.5)		15 <sup>e</sup> (6.0, 24.5)		NA	
Valur P	0.0015		0.0014 <sup>f</sup>		NA	
<b>DoR<sup>c</sup></b> (xhur)						
Medju (95% CI)	9.2 <sup>d</sup> (7.4, NR)	10.2 <sup>d</sup> (7.5, NR)	12.9 (9.4, 19.5)	10.6 (9.1, 13.8)	12.9 (9.3, 18.4)	10.2 (8.3, 13.8)

a – Sopravivenza mingħajr progressjoni (evalwata mill-investigatur)

b – Rata ta' Rispons Globali = Rispons Shiħ + Rispons Parzjali

c – Tul tar-rispons

d – Fil-hin tar-rappurtar, il-maġġoranza (≥59 %) tar-reazzjonijiet evalwati mill-investigatur kienu għadhom għaddejnin

e – Id-differenza tal-ORR ikkalkulata abbażi tar-rizultat tal-ORR miġjuba sal-eqreb valur

f – L-analizi aġġornata ma kenitx imfassla minn qabel u l-valur-p ma ġiex aġġustat għal ittestjar multiplu

NR = Ma ntlahaqx

NA = Mhux applikabbli

MEK116513 (COMBI-v):

L-istudju MEK116513 kien studju 2-arm, randomizzat u open-label tal-Fażi III li qabbel it-terapija b'kombinazzjoni ta' dabrafenib u trametinib mal-monoterapija b'vemurafenib f'pazjenti b'melanoma li ma tistax titneħħa b'intervent kirurġiku jew metastatika pożittiva għal mutazzjoni BRAF V600. L-endpoint primarju tal-istudju kien OS b'endpoint sekondarju ewlieni ta' PFS. L-individwi kienu stratifikati b'livell ta' lactate dehydrogenase (LDH) (> il-limitu massimu tan-normal (ULN) versus  $\leq$  ULN) u mutazzjoni BRAF (V600E versus V600K).

Għadd totali ta' 704 individwu ġew randomizzati 1:1 għal kombinazzjoni jew għal vemurafenib. Il-biċċa l-kbira tal-individwi kienu Kawkasi (>96 %) u Rġiel (55 %), b'età medja ta' 55 sena (24 % kellhom l-età ta'  $\geq$  65 sena). Il-maġġoranza tal-individwi kellhom marda fl-Istadju IV M1c (61 % b'kollox). Il-biċċa l-kbira tal-individwi kellhom LDH  $\leq$ ULN (67 %), status tal-prestazzjoni ECOG ta' 0 (70 %) u marda vixxerali (78 %) fil-linja bażi. B'kollox, 54 % tal-individwi kellhom < 3 siti ta' mard fil-Linja Bażi. Il-maġġoranza tal-individwi kellhom melanoma pożittiva għal mutazzjoni BRAF V600E (89 %). L-individwi b'metastases fil-moħħ ma ġewx inklużi fil-prova.

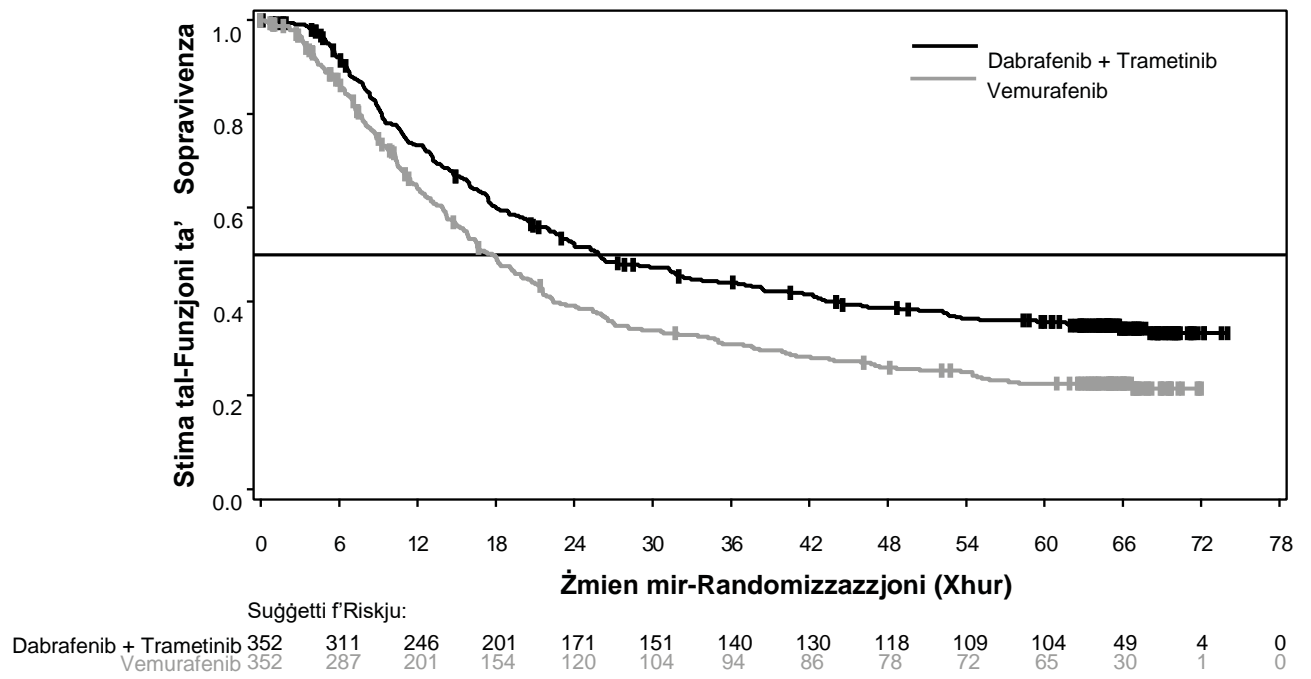
L-OS medjana u r-rati ta' sopravivenza stmati għal sena, sentejn, 3 snin, 4 snin u 5 snin huma pprezentati f'Tabella 8. Skont analiżi tal-OS fil-5 sena, l-OS medjana għall-fergħa tal-kombinazzjoni kienet ta' madwar 8 xhur itwal mill-OS medjana għall-monoterapija b'vemurafenib (26.0 xhur kontra 17.8 xhur) b'rati ta' sopravivenza fuq 5 snin ta' 36% għall-kombinazzjoni kontra 23% għall-monoterapija b'vemurafenib (Tabella 8, Figura 2). Il-kurvatura tal-OS Kaplan-Meier jidher li ssir stabbli minn 3 sa 5 snin (ara Figura 2). Ir-rata ta' sopravivenza globali fuq 5 snin kienet ta' 46% (95% CI: 38.8, 52.0) fil-fergħa ta' kombinazzjoni kontra 28% (95% CI: 22.5, 34.6) fil-fergħa mogħtija monoterapija b'vemurafenib f'każ ta' pazjenti b'livell ta' lactate dehydrogenase normali fil-linja bażi u 16% (95% CI: 9.3, 23.3) fil-fergħa tal-kombinazzjoni kontra 10% (95% CI: 5.1, 17.4) fil-fergħa mogħtija monoterapija b'vemurafenib f'każ ta' pazjenti b'livell għoli ta' lactate dehydrogenase fil-linja bażi.

Tabella 8 Ir-rizultati tas-Sopravivenza Globali għall-Istudju MEK116513 (COMBI-v)

	Analiżi tal-OS (data tal-limitu: 13-Mar-2015)		Analiżi tal-OS fuq 5 snin (data tal-limitu: 08-Ott-2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)	Dabrafenib + Trametinib (n=352)	Vemurafenib (n=352)
<b>Numru ta' pazjenti</b>				
Mietu (episodju), n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
<b>Stimi tal-OS (xhur)</b>				
Medjan (95% CI)	25.6 (22.6, NR)	18.0 (15.6, 20.7)	26.0 (22.1, 33.8)	17.8 (15.6, 20.7)
Proporzjon ta' periklu aġġustat (95% CI)	0.66 (0.53, 0.81)		0.70 (0.58, 0.84)	
valur-p	<0.001		NA	
<b>Stima tas-sopravivenza globali, % (95% CI)</b>	<b>Dabrafenib + Trametinib (n=352)</b>		<b>Vemurafenib (n=352)</b>	
F'sena 1	72 (67, 77)		65 (59, 70)	
F'sena 2	53 (47.1, 57.8)		39 (33.8, 44.5)	
F'sena 3	44 (38.8, 49.4)		31 (25.9, 36.2)	
F'sena 4	39 (33.4, 44.0)		26 (21.3, 31.0)	
F'sena 5	36 (30.5, 40.9)		23 (18.1, 27.4)	

NR = Ma ntlahaqx, NA = Mhux applikabbli

Figura 2 Il-kurvaturi tas-sopravivenza globali Kaplan-Meier għall-Istudju MEK116513



It-titjib għall-endpoint sekondarju tal-PFS baqa' jinżamm tul medda ta' 5 snin fil-fergħa tal-kombinazzjoni mqabbel mal-monoterapija b'vemurafenib. Deher ukoll titjib fl-ORR u kien osservat ukoll DoR fuq medda itwal ta' żmien fil-fergħa tal-kombinazzjoni mqabbel mal-monoterapija b'vemurafenib (Tabella 9).

Tabella 9 Rizultati tal-effikaċja għall-Istudju MEK116513 (COMBI-v)

Endpoint	Analizi primarja (Data tal-limitu: 17-Apr-2014)		Analizi fuq 5 snin (Data tal-limitu: 08-Ott-2018)	
	Dabrafenib + Trametinib (N=352)	Vemurafenib (N=352)	Dabrafenib + Trametinib (N=352)	Vemurafenib (N=352)
<b>PFS<sup>a</sup></b>				
Marda progressiva jew mewt, N (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
PFS medja (xhur) (95 % CI)	11.4 (9.9, 14.9)	7.3 (5.8, 7.8)	12.1 (9.7, 14.7)	7.3 (6.0, 8.1)
Proporzjon tal-Periklu (95 % CI)	0.56 (0.46, 0.69)		0.62 (0.52, 0.74)	
Valur P	<0.001		NA	
<b>ORR<sup>b</sup> %</b> (95 % CI)	226 (64) (59.1, 69.4)	180 (51) (46.1, 56.8)	67 (62.2, 72.2)	53 (47.2, 57.9)
Differenza tal-ORR (95 % CI)	13 (5.7, 20.2)		NA	
Valur P	0.0005		NA	
<b>DoR<sup>c</sup> (xhur)</b>				
Medju (95 % CI)	13.8 <sup>d</sup> (11.0, NR)	7.5 <sup>d</sup> (7.3, 9.3)	13.8 (11.3, 18.6)	8.5 (7.4, 9.3)

a – Sopravivenza Mingħajr Progressjoni (ivvalutata mill-investigatur)

b – Rata ta' Rispons Globali = Rispons Shih + Rispons Parzjali

c – Tul tar-Rispons

d – Fil-hin tar-rappurtar, il-maġġoranza (59% ta' dabrafenib+trametinib u 42% ta' vemurafenib)) tar-reazzjonijiet ivvalutati mill-investigatur kienu għadhom għaddejjin

NR = Ma ntlahaqx

NA = Mhux applikabbli

#### Terapija b'inibitur preċedenti ta' BRAF

Teżisti dejta limitata dwar il-pazjenti li jiehdu l-kombinazzjoni ta' trametinib ma' dabrafenib illi wrew progress fuq inibitur preċedenti ta' BRAF.

Il-Parti B tal-istudju BR113220 kienet tinkludi koorti ta' 26 pazjent li wrew progress fuq inibitur BRAF. Il-kombinazzjoni ta' trametinib 2 mg darba kuljum u dabrafenib 150 mg darbtejn kuljum uriet attività klinika limitata f'pazjenti li wrew progress fuq inibitur BRAF. Ir-rata tar-rispons ikkonfermata vvalutata mill-investigatur kienet ta' 15% (95 % CI: 4.4, 34.9) u l-PFS medja kienet ta' 3.6 xhur (95 % CI: 1.9, 5.2). Ġew osservati riżultati simili fil-45 pazjent li qasmu mill-monoterapija b'dabrafenib għat-terapija b'kombinazzjoni ta' trametinib 2 mg darba kuljum u dabrafenib 150 mg darbtejn kuljum fil-Parti C ta' dan l-istudju. F'dawn il-pazjenti giet osservata rata ta' rispons ikkonfermata ta' 13 % (95 % CI: 5.0, 27.0) b'PFS medja ta' 3.6 xhur (95 % CI: 2, 4).

*Pazjenti b' metatesi fil-moħħ*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' meta dabrafenib u trametinib jingħataw flimkien lil pazjenti b' melanoma pożittiva għall-mutazzjoni BRAF V600 li kellha metatesi fil-moħħ ġew studjati waqt studju mhux randomizzat, open-label, multiċentriku f' Fażi II (studju COMBI-MB). Total ta' 125 pazjent issieħbu f'erba' kohorti:

- Kohort A: pazjenti b' melanoma għall-mutazzjoni BRAFV600E b' metatesi fil-moħħ asintomatika li ma ngħatawx minn qabel terapija lokalizzata diretta fil-moħħ u bil-qagħda tal-puntegġ ta' prestazzjoni ECOG 0 jew 1.
- Kohort B: pazjenti b' melanoma għall-mutazzjoni BRAFV600E b' metatesi fil-moħħ asintomatika li ngħataw minn qabel terapija lokalizzata diretta fil-moħħ u bil-qagħda tal-puntegġ ta' prestazzjoni ECOG 0 jew 1.
- Kohort Ċ: pazjenti b' melanoma għall-mutazzjoni BRAFV600D/K/R b' metatesi fil-moħħ asintomatika, li ngħataw minn qabel jew le terapija lokalizzata diretta fil-moħħ u bil-qagħda tal-puntegġ ta' prestazzjoni ECOG 0 jew 1.
- Kohort D: pazjenti b' melanoma għall-mutazzjoni BRAFV600D/E/K/R b' metatesi fil-moħħ asintomatika, li ngħataw minn qabel jew le terapija lokalizzata diretta fil-moħħ u bil-qagħda tal-puntegġ ta' prestazzjoni ECOG 0 jew 1 jew 2.

L-endpoint primarju tal-istudju kien ir-rispons intrakranjali f' Kohort A, iddefinit bil-persentaġġ ta' pazjenti b' rispons intrakranjali kkonfermat evalwat mill-investigatur billi ntużat verżjoni 1.1. tal-Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f' Tumuri Solidi (RECIST). Ir-rispons intrakranjali evalwat mill-investigatur f' Kohorti B, Ċ u D kienu endpoints sekondarji fl-istudju. Minhabba d-daqs żgħir tal-kampjun rifless b' 95% CIs wiesa', ir-riżultati f' Kohorti B, Ċ, u D għandhom jiġu interpretati b'kawtela. L-effikaċja tar-riżultati tinsab imqassra f' Tabella 10.

Tabella 10 L-effikaċja tad-dejta skont l-evalwazzjoni tal-investigatur mill-istudju COMBI-MB

Endpoints/ evalwazzjoni	Il-popolazzjoni tal-pazjenti kollha ttrattati			
	Kohort A N=76	Kohort B N=16	Kohort Ċ N=16	Kohort D N=17
<b>Ir-rata ta' rispons intrakranjali, % (95 % CI)</b>				
	59% (47.3, 70.4)	56% (29.9, 80.2)	44% (19.8, 70.1)	59% (32.9, 81.6)
<b>Dewmien tar-rispons intrakranjali, medjan, xhur (95% CI)</b>				
	6.5 (4.9, 8.6)	7.3 (3.6, 12.6)	8.3 (1.3, 15.0)	4.5 (2.8, 5.9)
<b>Rata gloabli ta' rispons, % (95% CI)</b>				
	59% (47.3, 70.4)	56% (29.9, 80.2)	44% (19.8, 70.1)	65% (38.3, 85.8)
<b>Sopravivenza mingħajr progressjoni, medjan, xhur (95% CI)</b>				
	5.7 (5.3, 7.3)	7.2 (4.7, 14.6)	3.7 (1.7, 6.5)	5.5 (3.7, 11.6)
<b>Rata globali ta' sopravivenza, medjan, xhur (95% CI)</b>				
	10.8 (8.7, 17.9)	24.3 (7.9, NR)	10.1 (4.6, 17.6)	11.5 (6.8, 22.4)

CI = Intrevalli ta' Fiducia

NR = Ma ntlahaqx

- Monoterapija b' dabrafenib

L-effikaċja ta' dabrafenib fil-kura ta' pazjenti adulti b' melanoma li ma tistax titneħħa jew metastatika pożittiva għall-mutazzjoni BRAF V600 giet evalwata fi 3 provi kliniċi (BRF113683 [BREAK-3], BRF113929 [BREAK-MB], u BRF113710 [BREAK-2]) inklużi pazjenti bil-mutazzjonijiet BRAF V600E u/jew V600K.

F'dawn il-provi kliniċi ħadu sehem total ta' 402 individwu b' BRAF V600E u 49 individwu bil-mutazzjoni BRAF V600K. Il-pazjenti b' melanoma xprunata minn mutazzjonijiet BRAF għajr minn V600E kienu esklużi mill-prova ta' konferma u fir-rigward tal-pazjenti bil-mutazzjoni V600K fi provi kliniċi ta' fergħa waħda, l-attività tidher aktar baxxa milli f' tumuri V600E.

Mhemm l-ebda dejta disponibbli dwar pazjenti b' mutazzjonijiet BRAF V600 li jospitaw il-melanoma għajr minn V600E u V600K. L-effikaċja ta' dabrafenib f' individwi li ġew ikkurati qabel b' inibitur tal-proteina kinase ma gietx investigata.

*Il-pazjenti li ma ġewx ikkurati qabel (riżultati mill-istudju tal-Fażi III [BREAK-3])*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' dabrafenib kienu evalwati fi studju b' tikketta miftuħa u b' mod każwali tal-Fażi III [BREAK-3] fejn dabrafenib tqabbel ma' dacarbazine (DTIC) f' pazjenti b' melanoma avvanzata (Stadju III li ma tistax titneħħa) jew metastatika (Stadju IV) pożittiva għall-mutazzjoni BRAF V600E li ma ġewx ikkurati qabel. Il-pazjenti b' melanoma xprunata minn mutazzjonijiet BRAF għajr V600E ġew esklużi.

L-għan primarju tal-istudju kien li jevalwa l-effikaċja ta' dabrafenib meta mqabbel ma' DTIC fir-rigward tal-PFS għal kull valutazzjoni ta' investigatur. Il-pazjenti li kienu jagħmlu parti mill-fergħa DTIC ingħataw l-possibbiltà li jeqilbu għal dabrafenib wara konferma radjografika indipendenti tal-progressjoni inizjali. Il-karatteristiċi tal-linja bażi kienu bbilanċjati bejn il-gruppi kkurati. Sittin fil-mija tal-pazjenti kienu rġiel u 99.6 % kienu Kawkasi; l-età medja kienet ta' 52 sena b' 21 % tal-pazjenti kellhom aktar minn 65 sena, 98.4 % kellhom status ECOG ta' 0 jew 1, u 97 % tal-pazjenti kellhom marda metastatika.

Fl-analiżi speċifikata minn qabel datata d-19 ta' Diċembru 2011 għall-punt ta' ġbir tal-aħħar ta' dejta, intlaħaq titjib sinifikanti fil-punt ta' tmiem primarju tal-PFS (HR = 0.30; 95 % CI 0.18, 0.51; p < 0.0001). Ir-riżultati tal-effikaċja mill-analiżi primarja u analiżi post-hoc b' segwitu ta' 6 xhur oħra huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 11. Id-dejta OS minn analiżi post-hoc oħra datata mit-18 ta' Diċembru 2012 'il quddiem huma indikati fil-Figura 3.

Tabella 11 Effikaċja f' pazjenti li ma ġewx ikkurati qabel (Studju tal-BREAK-3, 25 ta' Ġunju 2012)

	Dejta mid- 19 ta' Diċembru 2011		Dejta mill- 25 ta' Ġunju 2012	
	Dabrafenib N=187	DTIC N=63	Dabrafenib N=187	DTIC N=63
<b>Sopravivenza mingħajr progressjoni</b>				
Medjan, xhur (95 % CI)	5.1 (4.9, 6.9)	2.7 (1.5, 3.2)	6.9 (5.2, 9.0)	2.7 (1.5, 3.2)
HR (95 % CI)	0.30 (0.18, 0.51)		0.37 (0.24, 0.58)	
	P < 0.0001			
<b>Rispons globali<sup>a</sup></b>				
HR (95 % CI)	53 (45.5, 60.3)	19 (10.2, 30.9)	59 (51.4, 66.0)	24 (14, 36.2)
<b>Dewmien tar-rispons</b>				
Medjan, xhur (95 % CI)	N=99 5.6 (4.8, NR)	N=12 5.6 (5.0, NR)	N=110 8.0 (6.6, 11.5)	N=15 7.6 (5.0, 9.7)

Taqsiriet: CI: intervall ta' fiduċja; DTIC: dacarbazine; HR: proporzjon ta' periklu; NR: mhux milhuq a Definit bhala rispons parzjali + komplut ikkonfermat.

Mid-data tal-25 ta' Ġunju 2012, hamsa u tletin (55.6 %) mis-63 randomizzati għall-DTIC kienu qelbu għal dabrafenib u 63 % tal-individwi randomizzati għal dabrafenib u 79 % tal-individwi randomizzati għal DTIC avvanzaw fil-marda jew mietu. Il-PFS medjan wara l-qlib kien ta' 4.4 xhur.

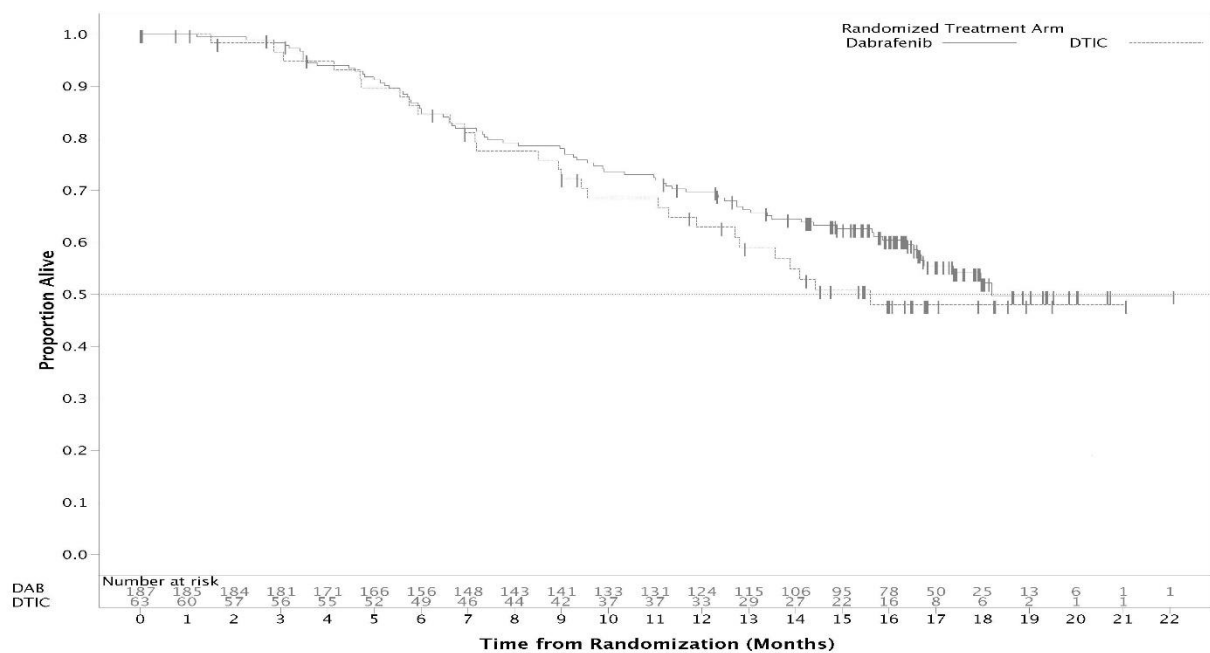
Tabella 12 Dejta ta' sopravivenza mill-analizi primarja u analizijiet post-hoc

Data minn	Kura	Numru ta' mwiet (%)	Proporzjon ta' periklu (95% CI)
19 ta' Diċembru 2011	DTIC	9 (14%)	0.61 (0.25, 1.48) <sup>(a)</sup>
	dabrafenib	21 (11%)	
25 ta' Ġunju 2012	DTIC	21 (33%)	0.75 (0.44, 1.29) <sup>(a)</sup>
	dabrafenib	55 (29%)	
18 ta' Diċembru 2013	DTIC	28 (44%)	0.76 (0.48, 1.21) <sup>(a)</sup>
	dabrafenib	78 (42%)	

<sup>(a)</sup> Il-pazjenti ma ġewx iċċensurati meta sar il-qlib

Id-dejta OS minn analizi post-hoc oħra bbażata fuq id-data mit-18 ta' Diċembru 2012 uriet rata ta' OS ta' tmax-il xahar ta' 63 % u 70 % għall-kuri b'DTIC jew dabrafenib, rispettivament.

Figura 3 Kurvi Kaplan-Meier ta' sopraviveva globali (BREAK-3) (18 ta' Diċembru 2012)



*Pazjenti b' metastasi fil-moħħ (riżultati mill-istudju tal-Faži II (BREAK-MB))*

BREAK-MB kien studju b'aktar minn ċentru wieħed tal-Faži II b'tikketta mikxufa u żewġ koorti maħsub biex jevalwa r-rispons intrakranjali ta' dabrafenib f'individwi b'melanoma pożittiva għall-mutazzjoni-BRAF (V600E jew V600K) ikkonfermata b'mod istoloġiku (Stadju IV) li hija metastatika għall-moħħ. L-individwi kienu rreġistrati f'Koort A (f'individwi bl-ebda terapija lokali preċedenti għall-metastasi fil-moħħ) jew Koort B (individwi li rċevew terapija lokali preċedenti għall-metastasi fil-moħħ).

Il-punt ta' tmiem primarju tal-istudju kienet ir-rata globali ta' rispons intrakranjali (OIRR) fil-popolazzjoni ta' pazjenti V600E, kif ivvalutat mill-investigaturi. L-OIRR ikkonfermat u riżultati ohrajn tal-effikaċja għal kull valutazzjoni ta' investigatur huma pprezentati fit-Tabella 13.

Tabella 13: Dejta dwar l-effikaċja f'pazjenti b' metastasi fil-moħħ (Studju BREAK-MB)

	<b>Il-Popolazzjoni ta' Suġġetti Kkurati Kollha</b>			
	<b>BRAF V600E (Primarja)</b>		<b>BRAF V600E</b>	
	<b>Koorti A N=74</b>	<b>Koorti B N=65</b>	<b>Koorti A N=15</b>	<b>Koort iB N=18</b>
<b>Rata ġenerali ta' rispons intrakranjali, % (95 % CI)<sup>a</sup></b>				
	39% (28.0, 51.2) P < 0.001 <sup>b</sup>	31% (19.9, 43.4) P < 0.001 <sup>b</sup>	7% (0.2, 31.9)	22% (6.4, 47.6)
<b>Dewmien tar-rispons intrakranjali, medjan, xhur (95% CI)</b>				
	N=29 4.6 (2.8, NR)	N=20 6.5 (4.6, 6.5)	N=1 2.9 (4.8, NR)	N=4 3.8 (NR, NR)
<b>Rispons globali, % (95% CI)<sup>a</sup></b>				
	38% (26.8, 49.9)	31% (19.9, 43.4)	0 (0, 21.8)	28% (9.7, 53.5)
<b>Dewmien tar-rispons intrakranjali, medjan, xhur (95% CI)</b>				
	N=28 5.1 (3.7, NR)	N=20 4.6 (4.6, 6.5)	NA	N=5 3.1 (2.8, NR)
<b>Sopravivenza mingħajr progressjoni, medjan, xhur (95% CI)</b>				
	3.7 (3.6, 5.0)	3.8 (3.6, 5.5)	1.9 (0.7, 3.7)	3.6 (1.8, 5.2)
<b>Sopravivenza mingħajr progressjoni, medjan, xhur (95% CI)</b>				
Medjan, xhur	7.6 (5.9, NR)	7.2 (5.9, NR)	3.7 (1.6, 5.2)	5.0 (3.5, NR)

Taqsiriet: CI: intervall ta' fiduċja; NR: mhux milhuq; NA: mhux applikabbli

a Rispons ikkonfermat.

b Dan l-istudju kien maħsub biex isostni jew jirrifjuta l-ipoteżi nulla ta' OIRR ≤ 10 % (ibbażata fuq ir-riżultati tal-passat) favur l-ipoteżi alternattiva ta' OIRR ≥ 30 % f'individwi pożittivi għall-mutazzjoni BRAF V600E.

*Pazjenti li ma ġewx ikkurati qabel jew qabzu tal-anqas waħda mit-terapiji sistemiċi preċedenti (riżultati mill-Faži II [BREAK-2])*

BRF113710 (BREAK-2) kien studju b'aktar minn ċentru wieħed, b'fergħa waħda, li rreġistra 92 individwu b'melanoma metastatika (Stadju IV) b'melanoma pożittiva kkonfermata għall-mutazzjoni V600E jew V600K BRAF.

Ir-rata ta' rispons ikkonfermata u vvalutata mill-investigatur f'pazjenti b'melanoma metastatika BRAF V600E (n=76) kienet ta' 59 % (95 % CI: 48.2, 70.3) u d-DoR kien ta' 5.2 xhur (95 % CI: 3.9, mhux kalkolabbli) ibbażata fuq ħin ta' segwitu medju ta' 6.5 xhur. F'pazjenti b'melanoma metastatika pożittiva għall-mutazzjoni BRAF V600K (n=16), ir-rata ta' rispons keient ta' 13 % (95 % CI: 0.0, 28.7) b'DoR li kien ta' 5.3 xhur (95 % CI: 3.7, 6.8). Minkejja li limitat min-numru ta' pazjenti baxx, l-OS medju deher li huwa konsistenti mad-dejta ta' pazjenti b'tumuri pożittivi għal BRAF V600E.



### Trattament adjuvanti ta' melanoma fi Stadju III

#### **BRF115532 (COMBI-AD)**

L-effikaċja u s-sigurtà ta' dabrafenib flimkien ma' trametinib kienu studjati fi studju ta' Fażi III, multicentriku, mhux randomizzat, *double-blind*, ikkontrollat bi placebo f'pazjenti b'melanoma fi Stadju III (Stadju IIIA, [metastasi tan-nodi limfatiċi >1 mm], IIIB, jew IIIC) b'mutazzjoni BRAF V600 E/K taħt il-ġilda, wara tneħħija shiħa b'intervent kirurġiku.

Il-pazjenti nġaħzlu b'mod randomizzat 1:1 sabiex jingħataw jew terapija mħallta (dabrafenib 150 mg darbtejn kuljum u trametinib 2 mg darba kuljum) jew żewġ placebo għal perjodu ta' 12-il xahar. Sabiex wieħed jissieheb ried ikun neħħa l-melanoma b'mod shiħ b'intervent kirurġiku b'limfodenekotomija shiħa sa 12-il ġingħa qabel ir-randomizzazzjoni. Kwalunkwe trattament sistemiku mogħti minn qabel għal kontra l-kanċer, inkluż radjoterapija, ma kienx permess. Pazjenti bi storja ta' malinni eżistenti, jekk hielsa mill-marda għal mill-inqas 5 snin, kienu eliġibbli. Pazjenti li ppreżentaw malinni b'attivazzjoni kkonfermata tal-mutazzjonijiet RAS ma kinux eliġibbli. Il-pazjenti tqassmu skont il-qagħda tal-mutazzjoni BRAF (V600E kontra V600K) u l-istadju tal-marda qabel l-intervent kirurġiku permezz tas-seba' edizzjoni tas-Sistema ta' Stadji tal-Melanoma tal-Kumitat Kongunt għall-Kanċer (AJCC) (skont is-sottostadju ta' Stadju III, li jindika livelli differenti ta' involviment tal-għeġġedi limfatiċi u d-daqs u l-ulcerazzjoni tat-tumur ewlieni). *L-endpoint* primarju kien is-sopravivenza hielsa minn rikaduta (RFS) kif evalwata mill-investigatur, iddefinita bħala ż-żmien mir-randomizzazzjoni sa ma feġġet il-marda mill-ġdid jew sal-mewt minhabba kwalunkwe kawża. L-evalwazzjoni radjoloġika tat-tumur twettqet kull 3 xhur għall-ewwel sentejn u wara dan kull 6 xhur, sakemm ma dehritx l-ewwel rikaduta. *L-endpoints* sekondarji jinkludu s-sopravivenza ġenerali (OS, *endpoint* sekondarju ewlieni), nuqqas ta' rikaduta (FFR) u sopravivenza hielsa minn metastazi distanti (DMFS).

Total ta' 870 pazjent kienu randomizzati fi gruppi ta' terapija mħallta (n=438) u placebo (n=432). Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu Kawkasi (99%) u rġiel (55%), bl-età medja ta' 51 sena (18% kellhom ≥65 sena). L-istudju kien jinkludi pazjenti bis-sottostadji kollha tal-marda fi Stadju III qabel it-tneħħija b'intervent kirurġiku; 18% ta' dawn il-pazjenti kellhom involviment tal-għeniegged limfatiċi identifikati biss b'mikroskopju u bla ebda ulċerazzjoni tat-tumur primarju. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kellhom mutazzjoni BRAF V600E (91%). Fi żmien l-analiżi primarja, id-dewmien medju tal-*follow-up* (żmien mir-randomizzazzjoni sal-aħħar kuntatt jew mewt) kien ta' 2.83 snin fil-grupp mogħti taħlita ta' dabrafenib u trametinib u 2.75 snin fil-grupp mogħti l-placebo.

Ir-riżultati tal-analiżi primarja ta' RFS huma ppreżentati f'Tabella 14. L-istudju wera differenza statistikament sinjifikanti fir-riżultat primarju ta' RFS bejn il-gruppi ta' trattament, b'RFS medju ta' 16.6 xhur għall-grupp ta' placebo u għadu ma ntlahaqx mill-grupp mogħti t-taħlita (HR: 0.47; 95% tal-intervall ta' kunfidenza: (0.39, 0.58);  $p=1.53 \times 10^{-14}$ ). Il-benefiċċju osservat ta' RFS intwera b'mod konsistenti fost is-sottogrupperi ta' pazjenti inkluż l-età, is-sess u r-razza. Ir-riżultati kienu wkoll konsistenti fost il-fatturi kollha ta' stratifikazzjoni b'rabta mal-istadju tal-marda u t-tip ta' mutazzjoni BRAF V600.

Tabella 14 Riżultati tal-RFS evalwati mill-investigatur għall-Istudju BRF115532 (analizi primarja COMBI-AD)

<b>Parametru tal-RFS</b>	<b>Dabrafenib + Trametinib N=438</b>	<b>Plaċebo N=432</b>
Għadd ta' episodji, n (%)	166 (38%)	248 (57%)
Rikorrenza	163 (37%)	247 (57%)
Rikaduta b' metastazi distanti	103 (24%)	133 (31%)
Mewt	3 (<1%)	1 (<1%)
Medja (xhur)	NE	16.6
(95% CI)	(44.5, NE)	(12.7, 22.1)
Proporzjon ta' periklu <sup>[1]</sup>		0.47
(95% CI)		(0.39, 0.58)
valur p <sup>[2]</sup>		1.53×10 <sup>-14</sup>
Rata ta' sena (95% CI)	0.88 (0.85, 0.91)	0.56 (0.51, 0.61)
Rata ta' sentejn (95% CI)	0.67 (0.63, 0.72)	0.44 (0.40, 0.49)
Rata ta' 3 snin (95% CI)	0.58 (0.54, 0.64)	0.39 (0.35, 0.44)

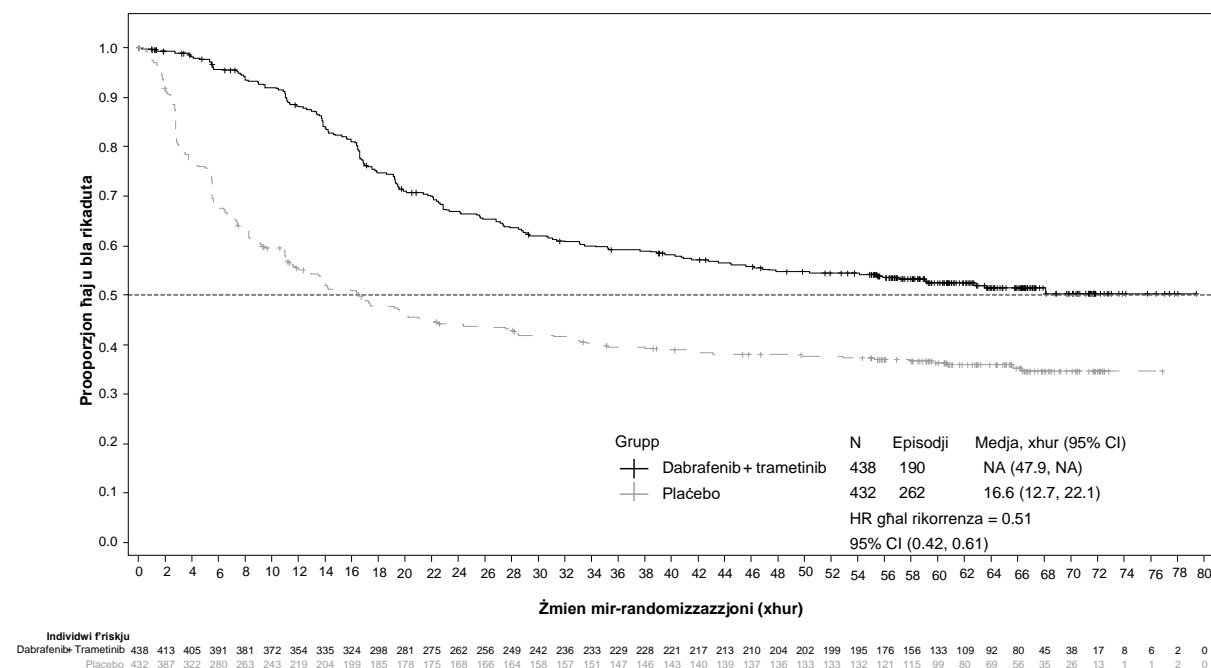
<sup>[1]</sup> Il-proporzjon ta' periklu jinkiseb mill-istratifikazzjoni tal-mudell Pike.

<sup>[2]</sup> Il-valur p jinkiseb mit-test logrank stratifikat f'livell b'żewġ naħat (il-fatturi ta' stratifikazzjoni kienu l-istadji tal-marda – IIIA vs. IIIB vs. IIIC – u tip ta' mutazzjoni BRAF V600 – V600E vs. V600K)

NE = mhux stimabbli

Abbażi ta' dejta aġġornata b'29 xahar addizzjonali ta' segwitu meta mqabbla mal-analizi primarja (segwitu minimu ta' 59 xahar), il-benefiċċju RFS inżamm b'HR stmat ta' 0.51 (95% CI: 0.42, 0.61) (Figura 4). Ir-rata tal-RFS fuq medda ta' 5 snin kienet ta' 52% (95% CI: 48, 58) fost il-grupp mogħti t-taħlita mqabbla ma' 36% (95% CI: 32, 41) fost il-grupp mogħti l-plaċebo.

Figura 4 Kurvaturi Kaplan-Meier RFS għall-Istudju BRF115532 (popolazzjoni ITT, riżultati aġġornati)



Skont il-153 episodju (60 [14%] fost il-grupp mogħti t-taħlita u 93 [22%] fost il-grupp mogħti placebo) li jikkorrispondu għal 26% tal-frazzjoni ta' informazzjoni tal-mira totali ta' 597 episodju ta' OS, il-proporzjon stmat ta' periklu għal OS kien ta' 0.57 (95% CI: 0.42, 0.79; p=0.0006). Dawn ir-riżultati ma laħqux il-bordura speċifikata minn qabel sabiex jitqiesu li għandhom sinjifikat statistiku fl-ewwel analiżi *interim* tal-OS (HR=0.50; p=0.000019). Is-sopravivenza stmata f' sena u f' sentejn mir-randomizzazzjoni kienet 97% u 91% fil-grupp mogħti t-taħlita u 94% u 83% fil-grupp mogħti l-placebo, rispettivament.

### Kanċer tal-pulmun taċ-ċelluli mhux żgħar

#### Studju BRF113928

L-effikaċja u s-sigurtà ta' dabrafenib flimkien ma' trametinib kienu studjati fi studju open label ta' Fażi II bi tliet gruppi, multiċentriku mhux randomizzat, li fih kienu rreġistrati pazjenti b'NSCLC b' mutazzjoni BRAF V600E ta' stadju IV. L-endpoint primarju kien l-ORR permezz tar-RECIST 1.1 ivvalutati mill-investigatur. L-endpoints sekondarji inkludew DoR, PFS, OS, u l-farmakokinetika tas-sigurtà u tal-popolazzjoni. L-ORR, id-DoR u l-PFS kienu vvalutati wkoll minn Kumitat ta' Reviżjoni Independenti (*Independent Review Committee* - IRC) bħala analiżi tas-sensittività.

Il-gruppi kienu rreġistrati f' sekwenza:

- Grupp A: Monoterapija (dabrafenib 150 mg darbtejn kuljum), 84 pazjent irreġistrati. 78 pazjent kienet inghatgħatilhom kura sistemika preċedenti għall-mard metastatiku tagħhom.
- Grupp B: Terapija ta' kombinazzjoni (dabrafenib 150 mg darbtejn kuljum u trametinib 2 mg darba biss), 59 pazjent irreġistrati. 57 pazjent kellhom waħda sa tliet kuri sistemiċi preċedenti għall-mard metastatiku tagħhom. Żewġ pazjenti ma kienet saritilhom l-ebda kura metastatika preċedenti u kienu inkluzi fl-analiżi ta' pazjenti rreġistrati fi grupp Ċ.
- Grupp C: Terapija ta' kombinazzjoni (dabrafenib 150 mg darbtejn kuljum u trametinib 2 mg darba kuljum), 34 pazjent. Il-pazjenti kollha ngħataw prodott mediċinali ta' studju bħala kura tal-ewwel linja għal mard metastatiku.

Fost it-total ta' 93 pazjent li kienu rreġistrati fil-gruppi B u C ta' terapija ta' kombinazzjoni, il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu Kawkasi (>90%), kien hemm ammont simili ta' nisa u rġiel (54% f'paragun ma' 46%), b'età medjana ta' 64 sena f'pazjenti fuq terapija tat-tieni linja u oġġla u 68 sena fil-pazjenti fuq terapija tal-ewwel linja. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (94%) irreġistrati fil-gruppi kkurati b'terapija ta' kombinazzjoni kellhom status ta' prestazzjoni ta' ECOG ta' 0 jew 1. 26 (28%) qatt ma kienu pejpu qabel. Il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom istoloġija mhux skwamuża. Fil-popolazzjoni kkurata qabel, 38 pazjent (67%) kellhom tip wieħed ta' terapija sistemika kontra l-kanċer għal mard metastatiku.

Fiz-żmien tal-analiżi primarja, l-endpoint primarju tal-ORR ivvalutat mill-investigatur, fil-popolazzjoni tal-ewwel linja kien ta' 61.1% (95% CI, 43.5%, 76.9%) u fil-popolazzjoni kkurata qabel kien ta' 66.7% (95% CI, 52.9%, 78.6%). Dawn laħqu punt statistikament sinifikanti biex tiġi rrifjutata l-ipoteżi nulla li l-ORR ta' dabrafenib flimkien ma' trametinib għal din il-popolazzjoni b'NSCLC kien ugwali għal 30% jew anqas. Ir-riżultati tal-ORR ivvalutati mill-IRC kienu konsistenti mal-valutazzjoni tal-investigatur. L-effikaċja tal-kombinazzjoni ma' trametinib kienet superjuri meta mqabbla indirettament mal-monoterapija b' dabrafenib fil-Grupp A. L-analiżi finali tal-effikaċja mwettqa 5 snin wara l-ewwel doża tal-aħħar tas-sugġett hija ppreżentata f' Tabella 15.

Tabella 15 Sommarju tal-effikaċja fil-gruppi ta' kura ta' kombinazzjoni bbażat fuq revizzjoni tar-radjologija tal-investigatur u indipendenti

Endpoint	Analizi	Kombinazzjoni tal-ewwel linja N=36 <sup>1</sup>	Kombinazzjoni tat-tieni linja plus N=57 <sup>1</sup>
Rispons ikkonfermat globali n (%) (95% CI)	Mill-Investigatur	23 (63.9%) (46.2, 79.2)	39 (68.4%) (54.8, 80.1)
	Mill-IRC	23 (63.9%) (46.2, 79.2)	36 (63.2%) (49.3, 75.6)
DoR Medjan Xhur (95% CI)	Mill-Investigatur	10.2 (8.3, 15.2)	9.8 (6.9, 18.3)
	Mill-IRC	15.2 (7.8, 23.5)	12.6 (5.8, 26.2)
PFS Medjana Xhur (95% CI)	Mill-Investigatur	10.8 (7.0, 14.5)	10.2 (6.9, 16.7)
	Mill-IRC	14.6 (7.0, 22.1)	8.6 (5.2, 16.8)
OS Medjana Xhur (95% CI)	-	17.3 (12.3, 40.2)	18.2 (14.3, 28.6)

<sup>1</sup> data cut-off: 7 ta' Jannar 2021

#### Titwil tal-QT

L-agħar każ ta' titwil tal-QTc ta' > 60 millisekonda (msek) kien osservat fi 3 % tal-individwi li kienu qed jirċievu kura b' dabrafenib (Wieħed > 500 msek fil-popolazzjoni ta' sigurtà integrata). Fl-istudju tal-Fażi III MEK115306, ebda pazjent ikkurat bi trametinib flimkien ma' dabrafenib ma kellu l-agħar każ ta' titwil tal-QTcB sa > 500 msek; QTcB żdied b' aktar minn 60 msek mil-linja bażi f' 1 % (3/209) tal-pazjenti. Fl-istudju tal-Fażi III MEK116513, erba' pazjenti (1 %) ikkurati bi trametinib flimkien ma' dabrafenib kellhom żieda tal-QTcB fil-Grad 3 (> 500 msek). Tnejn minn dawn il-pazjenti kellhom żieda tal-QTcB fil-Grad 3 (> 500 msek) li kienet ukoll żieda ta' > 60 msek mil-linja bażi.

L-effett potenzjali ta' dabrafenib fuq it-titwil tal-QT tkejjel permezz ta' doża multipla ddedikata fl-istudju dwar il-QT. Inghatat doża supraterapewtika ta' 300 mg dabrafenib darbtejn kuljum lil 32 sugġett b'tumuri pożittivi għall-mutazzjoni BRAF V600. Ma kien osservat l-ebda effett relevanti klinikament ta' dabrafenib jew il-metaboliti tiegħu fuq l-intervall tal-QTc.

#### Studji oħra – analiżi tal-ġestjoni tad-deni

##### *L-Istudju CPDR001F2301 (COMBI-i) u l-Istudju CDRB436F2410 (COMBI-Aplus)*

Deni kien osservat f' pazjenti trattati b' terapija kombinata ta' dabrafenib u trametinib mogħtija flimkien. L-istudji tar-registrazzjoni inizjali għat-terapija kombinata fl-ambjent ta' melanoma li ma tistax titneħħa jew metastatika (COMBI-d u COMBI-v; N totali=559) u fl-ambjent ta' melanoma aġġuvanti (COMBI-AD, N=435) irrakkomandaw li jitwaqqaf biss dabrafenib fil-każ ta' deni (deni  $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ ). Fiż-żewġ studji sussegwenti fl-ambjent ta' melanoma li ma tistax titneħħa jew metastatika (fergħa ta' kontroll COMBI-i, N=264) u ta' melanoma aġġuvanti (COMBI-Aplus, N=552), kienet rakkomandata l-interruzzjoni taż-żewġ prodotti mediċinali meta t-temperatura tal-pazjent tkun  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (COMBI-Aplus), jew mal-ewwel sintomu ta' deni (COMBI-i; COMBI-Aplus għal deni rikorrenti). F'COMBI-i u COMBI-Aplus kien hemm inċidenza aktar baxxa ta' deni ta' grad 3/4, deni b'kumplikazzjonijiet, dħul fl-isptar minhabba avvenimenti avversi serji ta' deni ta' interess speċjali (AESIs, *adverse events of special interest*), iż-żmien kemm damu l-AESIs tad-deni, u t-twaqqif permanenti miż-żewġ prodotti mediċinali minhabba AESIs tad-deni (b'din tal-aħħar fl-ambjent aġġuvanti biss) mqabbla ma' COMBI-d, COMBI-v u COMBI-AD. L-istudju COMBI-Aplus lahaq il-punt finali primarju tiegħu b'rata komposta ta' 8.0% (CI ta' 95%: 5.9, 10.6) għal deni ta' grad 3/4, dħul l-isptar minhabba d-deni, jew twaqqif permanenti tat-treatment minhabba d-deni mqabbla ma' 20.0% (CI ta' 95%: 16.3, 24.1) għall-kontroll storiku (COMBI-AD).

## Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'dabrafenib f'wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fil-melanoma u tumuri malinni solidi (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## **5.2 Taghrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

Dabrafenib huwa assorbit oralment b'hin medju biex jintlaħaq l-ogħla konċentrazzjoni ta' plazma ta' sagħtejn wara d-doża. Il-bijodisponibilità assoluta medja ta' dabrafenib orali hija ta' 95 % (90 % CI: 81, 110 %). L-espożizzjoni ta' dabrafenib ( $C_{max}$  u AUC) żdiedet b'mod proporzjonali mad-doża bejn 12 u 300 mg wara l-ġhoti ta' doża waħda, iżda ż-żieda kienet anqas minn proporzjonali għad-doża wara dożaġġ ta' kuljum ripetut darbtejn. Ġie osservat tnaqqis fl-espożizzjoni b'dożaġġ ripetut, probabbilment minhabba l-induzzjoni tal-metaboliżmu tiegħu stess. L-akkumulazzjoni medja tal-proporzjonijiet tal-Jum 18/Jum 1 AUC kienet ta' 0.73. Wara l-ġhoti ta' 150 mg darbtejn kuljum, is- $C_{max}$  medju ġeometriku, l-AUC(0- $\tau$ ) u l-konċentrazzjoni ta' qabel id-doża ( $C_{\tau}$ ) kienu 1478 ng/ml, 4341 ng\*hr/ml u 26 ng/ml, rispettivament.

L-ġhoti ta' dabrafenib mal-ikel naqqas il-bijodisponibilità ( $C_{max}$  u AUC naqsu b'51 % u 31 % rispettivament) u dewwem l-assorbiment ta' pilloli ta' dabrafenib meta mqabbel mal-istat sajjem.

### Distribuzzjoni

Dabrafenib jeħel mal-proteina fil-plazma tal-bniedem u huwa 99.7 % marbut. Il-volum fi stat fiss ta' distribuzzjoni wara l-ġhoti ta' mikrodoża ġol-vina huwa ta' 46 L.

### Bijotrasformazzjoni

Il-metaboliżmu ta' dabrafenib huwa medjat primarjament minn CYP2C8 u CYP3A4 biex jiffurma hydroxy-dabrafenib, li huwa ossidizzat ulterjorment permezz ta' CYP3A4 biex jiġi ffurmat carboxy-dabrafenib. Carboxy-dabrafenib jista' jitneħħielu d-dijossidu tal-karbonju, permezz ta' proċess mhux enzimatiċu biex jiġi ffurmat desmethyl-dabrafenib. Carboxy-dabrafenib jitneħħa mis-sistema biljari u l-awrina. Desmethyl-dabrafenib jistgħu jkunu ffurmati wkoll fil-musrana u assorbit mil-ġdid. Desmethyl-dabrafenib huwa metabolizzat minn CYP3A4 għal metaboliti ossidattivi. Il-half-life terminali ta' Hydroxy-dabrafenib hija parallela ma dik ta' ġenitur b'half-life ta' 10 sigħat filwaqt li l-metaboliti ta' carboxy u desmethyl esibew half-life itwal (21-22 siegħa). Il-proporzjonijiet tal-AUC tal-metabolit għal ġenitur wara ġhoti ripetut ta' doži kienu 0.9, 11 u 0.7 0 għal dabrafenib hydroxy-, carboxy-, u desmethyl-, rispettivament. Ibbażat fuq espożizzjoni, potenza relattiva, u l-proprietajiet farmakokinetiċi, kemm dabrafenib-hydroxy u desmethyl-x'aktarx li jikkontribwixxu għall-attività klinika ta' dabrafenib, filwaqt li l-attività ta' carboxy-dabrafenib mhijiex probabbli li tkun sinifikanti.

### Evalwazzjoni in vitro tal-potenzjal ta' interazzjoni b'rabta mal-mediċina

Dabrafenib huwa sottostratt ta' P-glycoprotein (Pgp) tal-bniedem u BCRP uman tal-firien *in vitro*. Madankollu, dawn it-trasportaturi għandhom impatt minimu fuq il-bijodisponibilità orali ta' dabrafenib u l-eliminazzjoni u r-riskju ta' interazzjonijiet bejn mediċina u oħra klinikament rilevanti ma' inibituri ta' Pgp jew BCRP huwa baxx. La dabrafenib u lanqas it-3 metaboliti ewlenin tiegħu ma ntwerew li huma inibituri ta' Pgp *in vitro*.

Għalkemm dabrafenib u l-metaboliti tiegħu, hydroxy-dabrafenib, carboxy-dabrafenib u desmethyl-dabrafenib, kienu inibituri tat-trasportatur tal-anjon organiku (OAT) 1 u OAT3 tal-bniedem (*human organic anion transporter*) *in vitro*, u dabrafenib u l-metabolit desmethyl tiegħu instabu li huma inibituri tat-trasportatur 2 ta' kazzjoni organika (*inhibitors of organic cation transporter 2, OCT2*) *in vitro*, ir-riskju ta' interazzjoni bejn mediċina u oħra b'dawn it-trasportaturi huwa minimu abbażi tal-esponiment kliniku ta' dabrafenib u l-metaboliti tiegħu.

## Eliminazzjoni

Il-half-life terminali ta' dabrafenib wara mikrodoża wahda ġol-vina hija ta' 2.6 sigħat. Il-half-life terminali ta' dabrafenib wara doża orali wahda hija ta' 8 sigħat minhabba eliminazzjoni limitata għal assorbiment wara għoti orali (farmakokinetika flip-flop). It-tneħħija tal-plażma IV hija ta' 12 l/sieġha.

Wara doża orali, ir-rota ewlenija tal-eliminazzjoni ta' dabrafenib huwa l-metaboliżmu, medjat minn CYP3A4 u CYP2C8. Il-materjal relatat ma' dabrafenib jitneħħa primarjament mal-ippurgar, b'71 % tad-doża orali rkuprata fl-ippurgar; 23 % tad-doża kienet irkuprata fl-awrina fil-forma ta' metaboliti biss.

## Popolazzjonijiet ta' pazjenti speċjali

### Indeboliment tal-fwied

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni tindika li livelli AST u/jew ta' bilirubin kemmxejn għoljin (skont klassifikazzjoni tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer [NCI]) ma jaffettwawx b'mod sinifikanti t-tneħħija b'mod orali ta' dabrafenib. Barra minn hekk, l-indeboliment ħafif tal-fwied kif iddefinit minn bilirubin u AST ma kellux effett sinifikanti fuq il-konċentrazzjonijiet fil-plażma tal-metaboliti ta' dabrafenib. Mhemm disponibbli l-ebda dejta f'pazjenti b'indeboliment minn moderat sa qawwi tal-fwied. Peress li l-metaboliżmu tal-fwied u s-sekrezzjoni biljari huma r-rotot primarji għall-eliminazzjoni ta' dabrafenib u l-metaboliti tiegħu, l-għoti ta' dabrafenib għandu jsir b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment moderat sa qawwi tal-fwied (ara s-Sezzjoni 4.2).

### Indeboliment renali

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni tissuggerixxi li indeboliment renali ħafif ma jaffettwax it-tneħħija orali ta' dabrafenib. Għalkemm id-dejta dwar l-indeboliment renali hija moderata, din id-dejta jaf ma tindika l-ebda effett klinikament rilevanti. Mhija disponibbli l-ebda dejta f'individwi b'indeboliment renali qawwi (ara s-Sezzjoni 4.2).

### Anzjani

Abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, l-età ma kellha l-ebda effett sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' dabrafenib. Età ta' aktar minn 75 sena kienet bassar sinifikanti ta' konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' carboxy- u desmethyl-dabrafenib b'espożizzjoni ta' 40 % oghla f'individwi li għandhom 75 sena u aktar, meta mqabbel ma' individwi li għandhom inqas minn 75 sena.

### Piż tal-ġisem u s-sess

Abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, is-sess u l-piż instabu li jinfluwenzaw it-tneħħija orali ta' dabrafenib; il-piż ħalla wkoll impatt fuq il-volum orali tad-distribuzzjoni u t-tneħħija ta' distribuzzjoni. Dawn id-differenzi farmakokinetiċi ma tqisux bħala klinikament rilevanti.

### Razza

L-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ma wriet l-ebda differenza sinifikanti fil-farmakokinetika ta' dabrafenib bejn il-pazjenti Asjatiċi u Kawkasi. M'hemmx biżżejjed dejta biex jiġi evalwat l-effett potenzjali ta' razez oħra fuq il-farmakokinetika ta' dabrafenib.

### Popolazzjoni pedjatrika

Ma sar l-ebda studju biex tiġi investigata l-farmakokinetika ta' dabrafenib f'pazjenti pedjatriċi.

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

Ma sarux studji dwar il-karċinoġenicità b'dabrafenib. Dabrafenib ma kienx mutageniku jew klastoġeniku meta ntużaw testijiet *in vitro* f' batterji u kultura ta' ċelloli mammiferi, u assaġġ ta' mikronuklei ta' animali gerriema *in vivo*.

Fi studji kombinati dwar il-fertilità tal-mara, l-iżvilupp bikri tal-embriju u l-iżvilupp tal-embriju u l-fetu fil-firien, l-ammonti tal-corpora lutea tal-ovarju naqsu fin-nisa tqal meta dawn ingħataw doża ta' 300 mg/kg/jum (madwar 3 darbiet aktar mid-doża klinika umana abbażi tal-AUC), iżda ma kien hemm l-ebda effett fuq iċ-ċiklu estruwi, it-tgħammir jew l-indicijiet tal-fertilità. Deher effett tossiku fuq l-iżvilupp li kien jinkludi letalità tal-embriju u difetti fis-septum ventrikolari u varjazzjoni fil-forma tat-timu b' doži ta' 300 mg/kg/jum, u dewmien fl-iżvilupp skeletali u tnaqqis fil-piż tal-ġisem tal-fetu b' doża ta'  $\geq 20$  mg/kg/jum ( $\geq 0.5$  darbiet l-esponiment kliniku tal-bniedem abbażi tal-AUC).

Ma sarux studji dwar il-fertilità tar-raġel b'dabrafenib. Madankollu, fi studji b' doži ripetuti, kienu osservati deġenerazzjoni/tnaqqis testikolari fil-firien u l-klieb ( $\geq 0.2$  darbiet l-esponiment kliniku tal-bniedem abbażi tal-AUC). Il-bidliet testikolari fil-firien u l-klieb kienu għadhom preżenti wara perjodu ta' rkupru ta' 4 ġimgħat (ara sezzjoni 4.6).

Kienu osservati effetti kardjovaskulari, inkluż deġenerazzjoni/nekrozi tal-arterji koronarji u/jew emorraġija, ipertrofija tal-valv atriuventrikolari tal-qalb/emorraġija u proliferazzjoni fibrovaskulari atrijali fil-klieb ( $\geq$  darbtejn l-esponiment kliniku abbażi tal-AUC). Fil-ġrieden, kienet osservata infjammazzjoni fokali fl-arterji/perivaskulari f' diversi tessuti u fil-firien kienet osservata żieda fl-inċidenza tad-deġenerazzjoni tal-arterji tal-fwied u deġenerazzjoni spontanja tal-kardjomijociti b' infjammazzjoni (kardjomijopatija spontanja) ( $\geq 0.5$  u  $0.6$  drabi l-esponiment kliniku għall-firien u għall-ġrieden rispettivament). Effetti tal-fwied, inkluż nekrozi u infjammazzjoni epatoċellulari kienu osservati fil-ġrieden ( $\geq 0.6$  drabi l-esponiment kliniku). Kienet osservata infjammazzjoni bronkoalveolari tal-pulmuni f' diversi klieb b' doża ta'  $\geq 20$  mg/kg/jum ( $\geq 9$  darbiet l-esponiment kliniku tal-bniedem abbażi tal-AUC) u kienet assoċjata ma' nifs qasir u mgħaġġel u/jew tehid tan-nifs bit-tbatija.

Kienu osservati effetti ematoloġiċi riversibbli fil-klieb u l-firien li ngħataw dabrafenib. Fi studji li damu għaddejjin sa 13-il ġimgħa, kien osservat tnaqqis fl-għadd tar-retikuloċiti u/jew fil-massa taċ-ċelloli homor fil-klieb u l-firien ( $\geq 10$  u  $1.4$  darbiet aktar mill-esponiment kliniku, rispettivament).

Fi studji tal-effett tossiku fuq iż-żgħar fil-firien, kienu osservati effetti fuq it-*tkabbir* (tul iqsar tal-għadam it-twil), tossicità renali (depożiti tubulari, żieda fl-inċidenza ta' ċisti kortikali u bażofilja tubulari u żidiet riversibbli fl-urea u/jew fil-koncentrazzjonijiet tal-kreatinina) u effett tossiku fuq it-testikoli (deġenerazzjoni u dilazzjoni tubulari) ( $\geq 0.2$  drabi l-espożizzjoni klinika f' individwi adulti msejsa fuq l-AUC).

Dabrafenib kien fototossiku f' assaġġ *in vitro* tan-Neutral Red Uptake (NRU) tal-fibroblast 3T3 tal-ġurdien u *in vivo* f' doži ta'  $\geq 100$  mg/kg ( $> 44$  darba l-espożizzjoni klinika msejsa fuq  $C_{max}$ ) fi studju fototossiku orali fi ġrieden mingħajr pil.

#### Kombinazzjoni ma' trametinib

Fi studju fuq klieb li ngħataw trametinib u dabrafenib flimkien għal 4 ġimgħat, ġew osservati sinjali ta' tossicità gastro-intestinali u ċellularità fil-limfojde mnaqqsa tat-timus f' espożizzjonijiet aktar baxxi milli fi klieb li ngħataw trametinib waħdu. Altrimenti, ġew osservati tossicitajiet simili bħal fl-istudji ta' monoterapija komparabbli.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Kontenut tal-kapsula

Microcrystalline cellulose  
Magnesium stearate  
Colloidal silicone dioxide

#### Qoxra tal-kapsula

Red iron oxide (E172)  
Titanium dioxide (E171)  
Hypromellose (E464)

#### Linka tal-istampar:

Black iron oxide (E172)  
Shellac  
Propylene glycol

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

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

3 snin.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

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

Flixxkun abjad opak tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE) b'għatu tal-polypropylene bil-kamin u dessikant tas-silica gel.

Kull flixxkun fih 28 jew 120 kapsula iebsa

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor**

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**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
L-Irlanda

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

Taflinar 50 mg kapsuli ibsin

EU/1/13/865/001

EU/1/13/865/002

Taflinar 75 mg kapsuli ibsin

EU/1/13/865/003

EU/1/13/865/004

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 26 ta' Awwissu 2013

Data tal-aħħar tiġdid: 08 Mejju 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. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

### Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Verovskova ulica 57  
1526, Ljubljana  
Slovenja

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovskova ulica 57  
1000, Ljubljana  
Slovenja

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nuremberg  
Il-Ġermanja

GLAXO WELLCOME, S.A.  
Avda. Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero  
09400, Aranda de Duero (Burgos)  
Spanja

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

## **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).

## **Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla 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.

## **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' farmakovigilanza 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 (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

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

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tafinlar 50 mg kapsuli ibsin  
dabrafenib

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

Kull kapsula iebsa fiha dabrafenib mesilate ekwivalenti għal 50 mg dabrafenib.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula iebsa

28 kapsula

120 kapsula

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

Aqra l-fuljett ta' tagħrif 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 jintlahaqx mit-tfal.

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

Fih dessikant, tneħħihx u tiklux.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

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

**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**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
L-Irlanda

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

EU/1/13/865/001 28 kapsula  
EU/1/13/865/002 120 kapsula

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

tafinlar 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 LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT  
TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tafinlar 50 mg kapsuli  
dabrafenib

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

Kull kapsula iebsa fiha dabrafenib mesilate ekwivalenti għal 50 mg dabrafenib.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula iebsa

28 kapsula

120 kapsula

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

Aqra l-fuljett ta' tagħrif 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 jintlahaqx mit-tfal.

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

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

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

**10. PREKAWZZJONIJIET 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**

Novartis Europharm Limited

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

EU/1/13/865/001 28 kapsula  
EU/1/13/865/002 120 kapsula

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

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

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

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

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tafinlar 75 mg kapsuli ibsin  
dabrafenib

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

Kull kapsula iebsa fiha dabrafenib mesilate ekwivalenti għal 75 mg dabrafenib.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula iebsa

28 kapsula

120 kapsula

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

Aqra l-fuljett ta' tagħrif 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 jintlahaqx mit-tfal.

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

Fih dessikant, tneħħihx u tiklux.

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

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

**10. PREKAWZZJONIJIET 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**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
L-Irlanda

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

EU/1/13/865/003 28 kapsula  
EU/1/13/865/004 120 kapsula

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

tafinlar 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 LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT  
TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Tafinlar 75 mg kapsuli  
dabrafenib

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

Kull kapsula iebsa fiha dabrafenib mesilate ekwivalenti għal 75 mg dabrafenib.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Kapsula iebsa

28 kapsula  
120 kapsula

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

Aqra l-fuljett ta' tagħrif 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 jintlahaqx mit-tfal.

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

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

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

**10. PREKAWZZJONIJIET 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**

Novartis Europharm Limited

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

EU/1/13/865/003 28 kapsula  
EU/1/13/865/004 120 kapsula

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

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

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

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

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

**Tafinlar 50 mg kapsula iebsa**

**Tafinlar 75 mg kapsula iebsa**

dabrafenib

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu 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 Tafinlar u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Tafinlar
3. Kif għandek tiehu Tafinlar
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Tafinlar
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### 1. X'inhu Tafinlar u għalxiex jintuża

Tafinlar huwa mediċina li fiha s-sustanza attiva dabrafenib. Huwa jintuża waħdu jew flimkien ma' mediċina oħra li jkun fiha trametinib f'persuni adulti għall-kura ta' tip ta' kanċer tal-ġilda msejjaħ melanoma li jkun infirex għal partijiet oħra tal-ġisem, jew li ma jistax jitneħħa b'intervent kirurġiku.

Tafinlar imħallat ma' trametinib jintuża wkoll biex jipprevjeni milli terġa' tfigg il-melanoma wara li tkun tneħħiet b'intervent kirurġiku.

Tafinlar flimkien ma' trametinib jintuża wkoll biex jikkura tip ta' kanċer tal-pulmun imsejjaħ kanċer tal-pulmun taċ-ċelloli mhux żgħar (NSCLC).

Iż-żewġ kanċers għandhom bidla partikolari (mutazzjoni) fil-ġene msejjaħ BRAF fil-pożizzjoni V600. Din il-mutazzjoni fil-ġene setgħet wasslet sabiex il-kanċer jiżviluppa. Il-mediċina tiegħek timmira proteini magħmulin minn dan il-ġene mutat u ddewwem jew twaqqaf l-iżvilupp tal-kanċer tiegħek.

### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Tafinlar

Tafinlar għandu jintuża biss għall-kura ta' melanomi u NSCLC bil-mutazzjoni BRAF. Għalhekk, qabel jibda l-kura, it-tabib tiegħek sejjer jittestja għal din il-mutazzjoni.

Jekk it-tabib tiegħek jiddeċiedi li inti tingħata kura b'kombinazzjoni ta' Tafinlar u trametinib, **aqra l-fuljett ta' dabrafenib bir-reqqa flimkien ma' dan il-fuljett.**

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

### Tihux Tafinlar

- jekk **inti allergiku** għal dabrafenib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk taħseb li dan japplika għalik.



### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Tafiñlar. It-tabib tiegħek irid ikun jaf jekk inti:

- għandekx **problemi fil-fwied**.
- għandekx jew qattx kellek **problemi fil-kliewi**.  
It-tabib tiegħek jista' jehodlok kampjuni tad-demmm biex jimmonitorja l-funzjoni tal-fwied u l-kliewi tiegħek waqt li tkun qed tiehu Tafiñlar.
- **jekk kellek tip different ta' kanċer minbarra melanoma jew NSCLC**, peress li jaf tkun f'riskju akbar li tiżviluppa kanċers tal-ġilda oħra u mhux tal-ġilda meta tiehu Tafiñlar.

**Qabel tiehu Tafiñlar flimkien ma' trametinib**, it-tabib tiegħek għandu jkun jaf jekk inti:

- għandekx problemi tal-qalb bħal insuffiċjenza tal-qalb jew problemi bil-mod ta' kif tħabbat qalbek.
- għandekx problemi fl-għajnejn, inkluż imblukkar tal-vina li tixxotta l-għajn (okkluzjoni tal-vina retinali) jew nefha fl-għajn li tista' tiġi kkawżata minn imblukkar tal-fluwidu (korjoretinopatija).
- għandekx problemi fil-pulmun jew fit-tehid tan-nifs, inkluża diffikultà fit-tehid tan-nifs, li ta' spiss tkun akkumpanjata minn sogħla xotta, qtugħ ta' nifs u għejja.
- għandek jew kellek xi problemi gastrointestinali bħal divertikulite (boroz infjammati fil-kolon) jew metastasi fil-passaġġ gastrointestinali.

**Iċċekkja mat-tabib tiegħek** jekk taħseb li xi waħda minn dawn tista' tapplika għalik.

### **Kundizzjonijiet li jista' jkollok bżonn toqghod attent għalihom**

Xi persuni li jkunu qed jieħdu Tafiñlar jiżviluppaw kundizzjonijiet oħra, li jistgħu jkunu serji. Jeħtieġ li tkun taf dwar sinjali u sintomi importanti li trid toqghod attent għalihom waqt li tkun qed tiehu din il-medicina. Xi whud minn dawn is-sintomi (fsada, deni, tibdil fil-ġilda u problemi fl-għajnejn) huma msemmija fil-qosor f'din is-sezzjoni, iżda informazzjoni aktar dettaljata tinsab f'sezzjoni 4, 'Effetti sekondarji possibbli'.

#### ***Fsada***

It-tehid ta' Tafiñlar flimkien ma' trametinib jista' jikkawża fsada serja, inkluż f'moħħok, fis-sistema diġestiva (bħall-istonku, ir-rektum jew l-imsaren), fil-pulmun u f'organi oħrajn, filwaqt li jista' saħansitra jwassal għal mewt. Is-sintomi jistgħu jinkludu:

- uġiġħ ta' ras, sturdament jew tħossok dgħajjef
- tġħaddi demm fl-ippurgar jew tġħaddi ppurgar iswed
- tġħaddi demm fl-awrina
- uġiġħ fl-istonku
- tisgħol / tirremetti bid-demmm

**Kellem lit-tabib tiegħek** mill-aktar fis possibbli jekk ikollok kwalunkwe wieħed minn dawn is-sintomi.

#### ***Deni***

It-tehid ta' Tafiñlar jew il-kombinazzjoni ta' Tafiñlar u trametinib jistgħu jikkawżaw deni, għalkemm dan ikun aktar probabbli jekk qed tiehu l-kura ta' kombinazzjoni (ara wkoll sezzjoni 4). F'xi każijiet, il-persuni bid-deni jistgħu jiżviluppaw pressjoni tad-demmm baxxa, sturdament jew sintomi oħrajn.

**Kellem lit-tabib tiegħek minnufih** jekk ikollok temperatura ta' aktar minn 38°C jew jekk tħoss li tiela' d-deni waqt li tkun qed tiehu l-medicina tiegħek.

#### ***Disturbi kardijaċi***

Tafiñlar jista' jikkawża problemi tal-qalb, jew jagħmel problemi tal-qalb eżistenti aġħar (ara wkoll "Kundizzjonijiet tal-qalb", fis-sezzjoni 4), f'persuni li jkunu qeġħdin jieħdu Tafiñlar flimkien ma' trametinib.

**Ghid lit-tabib tieghek jekk ghandek disturbi fil-qalb.** It-tabib tieghek ser jagħmel testijiet biex jiċċekkja li l-qalb tieghek qed taħdem sew qabel u waqt il-kura tieghek b'Tafinlar flimkien ma' trametinib. Ghid lit-tabib tieghek minnufih jekk tinħass: bħal qalbek qiegħda thabbat iżżejjed, thabbat b'mod mgħaġġel, jew thabbat b'mod irregolari, jew jekk tesperjenza sturdament, gheja, thossok mhux f'sikte, qtugh ta' nifs jew nefha fir-riglejn. Jekk ikun meħtieġ, it-tabib tieghek jista' jiddeċiedi li jinterrompi l-kura tieghek jew iwaqqafha għal kollox.

***Bidliet fil-ġilda tieghek li jistgħu jindikaw kanċer ġdid tal-ġilda***

It-tabib se jiċċekkja l-ġilda tieghek qabel ma tibda tiegħu din il-medicina u b'mod regolari waqt li tkun qiegħed teħodha. **Ghid lit-tabib tieghek mill-ewwel** jekk tinnotta xi tibdil fil-ġilda waqt li tkun qed tiegħu din il-medicina jew wara l-kura (ara wkoll sezzjoni 4).

***Problemi fl-ghajnejn***

**It-tabib għandu jeżaminalek għajnejk waqt li tkun qed tiegħu din il-medicina.**

**Ghid lit-tabib tieghek mill-ewwel** jekk ikollok ħmura jew irritazzjoni f' għajnejk, vista mċajpra, uġiġh f' għajnejk jew bidliet oħra fil-vista waqt il-kura tieghek (ara wkoll sezzjoni 4).

Tafinlar meta jingħata flimkien ma' trametinib jista' jikkawża problemi fl-ghajnejn inkluż għama. Trametinib mhuwix rakkomandat jekk qatt kellek imblukkar tal-vina li tnixxi l-ghajn (okkluzjoni tal-vina retinali). Ghid lit-tabib tieghek immedjatement jekk ikollok is-sintomi ta' problemi fl-ghajnejn li ġejjin: vista mċajpra, telf fil-vista jew tibdil ieħor fil-vista, tikek ikkukuriti fil-vista jew raġġieri (tara burdura mċajpra madwar oġġetti) waqt il-kura tieghek. Jekk ikun meħtieġ, it-tabib tieghek jista' jiddeċiedi li jinterrompi l-kura tieghek jew iwaqqafha għal kollox.

➔ **Aqra l-informazzjoni dwar id-deni, it-tibdil fil-ġilda u l-problemi fl-ghajnejn fis-sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett. Ghid lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tieghek jekk ikollok xi wieħed mis-sinjali u s-sintomi elenkati.**

***Problemi fil-fwied***

Tafinlar flimkien ma' trametinib jista' jikkawża problemi fil-fwied tieghek, li jistgħu jiżviluppaw f' kundizzjonijiet serji bħal epatite u insufficjenza tal-fwied, li jistgħu jkunu fatali. It-tabib tieghek jimmonitorja perjodikament. Is-sinjali li juru li l-fwied tieghek jista' ma jkunx qed jaħdem sew jistgħu jinkludu:

- nuqqas ta' aptit
- thossok imqalla' (dardir)
- tkun ma tiffлах (rimettar)
- uġiġh fl-istonku (addome)
- sfurja tal-ġilda tieghek jew tal-abjad ta' għajnejk (suffejra)
- awrina skura
- ħakk fil-ġilda tieghek

**Kellem lit-tabib tieghek** mill-aktar fis possibbli jekk ikollok kwalunkwe wieħed minn dawn is-sintomi.

***Uġiġh fil-muskoli***

Tafinlar flimkien ma' trametinib jista' jirriżulta fit-ktissir tal-muskolu (rabbdomijolosi). **Kellem lit-tabib tieghek** mill-aktar fis possibbli jekk ikollok kwalunkwe wieħed minn dawn is-sintomi.

- uġiġh fil-muskoli
- awrina skura minħabba ħsara fil-kliewi

Jekk ikun meħtieġ, it-tabib tieghek jista' jiddeċiedi li jinterrompi l-kura tieghek jew iwaqqafha għal kollox.

***Toqba fl-istonku jew l-intestini (perforazzjoni)***

Meta qed tiegħu t-taħlita ta' Tafinlar u trametinib jista' jwassal sabiex jidied ir-riskju li tiżviluppa toqbiet fil-hajt tal-imsaren. **Kellem lit-tabib tieghek** minnufih jekk ikollok uġiġh qawwi fl-addome.

### **Reazzjonijiet gravi fil-ġilda**

Kienu rrapportati reazzjonijiet gravi fil-ġilda f' nies li qed jieħdu Tafinlar flimkien ma' trametinib. Kellem lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota tibdiliet fil-ġilda tiegħek (ara sezzjoni 4 għas-sintomi li għandek tinnota).

### **Mard infjammatorju li jaffettwa l-aktar il-ġilda, il-pulmun, l-għajnejn u n-nodi limfatiċi**

Marda infjammatorja li taffettwa l-aktar il-ġilda, il-pulmun, l-għajnejn u n-nodi limfatiċi (sarkojdozi). Sintomi komuni ta' sarkojdozi jistgħu jinkludu soġħla, qtugħ ta' nifs, nodi limfatiċi minfuħin, disturbi fil-vista, deni, għeja, ugiġh u nefha fil-ġogi u ponot sensitivi fuq il-ġilda tiegħek. Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi wieħed minn dawn is-sintomi.

### **Disturbi fis-sistema immuni**

F'każijiet rari, Tafinlar flimkien ma' trametinib jista' jikkawża kundizzjoni (limfoistjoċitozi emofagoċitika jew HLH) li fiha s-sistema immunitarja tagħmel wisq ċelluli li jiġġieldu l-infezzjonijiet, imsejja istjoċiti u limfoċiti. Is-sintomi jistgħu jinkludu fwied imkabbar u/jew milsa mkabbra, raxx tal-ġilda, tkabbir tal-limfonodu, problemi bit-teħid tan-nifs, tibengel malajr, anormalitajiet tal-kliewi, u problemi tal-qalb. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tesperjenza sintomi multipli bħal deni, glandoli limfatiċi minfuħin, tbengel jew raxx tal-ġilda, fl-istess hin.

### **Tfal u adolexxenti**

Tafinlar mhux rakkomandat għat-tfal u l-adolexxenti. L-effetti ta' Tafinlar f'persuni ta' taħt it-18-il sena mhux magħrufa.

### **Mediċini oħra u Tafinlar**

Qabel tibda l-kura, għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu, hadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra. Dan jinkludi mediċini miksuba mingħajr riċetta tat-tabib.

Xi mediċini jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Tafinlar, jew jagħmluha aktar probabbli li jkollok effetti sekondarji. Tafinlar jista' jaffettwa wkoll il-mod kif jaħdmu xi mediċini oħra. Dawn jinkludu:

- **mediċini għall-kontroll tat-twelid** (*kontraċettivi*) li fihom l-ormoni bħal pilloli, injezzjonijiet, jew garez
- warfarin u acenocoumarol, mediċini użati biex **iraqqu d-demm**
- digoxin, użat għall-kura ta' **kundizzjonijiet tal-qalb**
- mediċini għall-kura ta' **infezzjonijiet fungali**, bħal ketoconazole, itraconazole, voriconazole u posaconazole
- xi imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju, użati għall-kura tal-**pressjoni għolja tad-demm**, bħal diltiazem, felodipine, nicardipine, nifedipine jew verapamil
- mediċini għall-kura tal-**kanċer**, bħal cabazitaxel
- xi mediċini sabiex ibaxxu l-**ammont ta' xaħam (lipidi)** fil-fluss tad-demm, bħal gemfibrozil
- xi mediċini użati għall-kura ta' ċerti **kundizzjonijiet psikjatriċi**, bħal haloperidol
- xi **antibijotiċi**, bħal clarithromycin, doxycycline u telithromycin
- xi mediċini **għat-tuberkulozi (TB)**, bħal rifampicin
- xi mediċini li jbaxxu l-livelli tal-**kolesterol**, bħal atorvastatin u simvastatin
- xi **immunosoppressanti**, bħal cyclosporin, tacrolimus u sirolimus
- xi mediċini **antiinfjammatorji**, bħal dexamethasone u methylprednisolone
- xi mediċini għall-kura tal-**HIV**, bħal ritonavir, amprenavir, indinavir, darunavir, delavirdine, efavirenz, fosamprenavir, lopinavir, nelfinavir, tipranavir, saquinavir u atazanavir
- xi mediċini użati għat-**tnaqqis tal-uġiġh**, bħal fentanyl u methadone
- mediċini għall-kura tal-aċċessjonijiet (**epilessija**), bħal phenytoin, phenobarbital, primidone, aċidu valproiku jew carbamazepine
- mediċini **antidepressanti** bħal nefazodone u l-mediċina mill-ħxejjex St John's wort (*Hypericum perforatum*)

➔ **Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek** jekk qed tieħu xi waħda minnhom (jew jekk m'intix ċert). It-tabib jista' jiddeċiedi li jaġġusta d-doża tiegħek.

Żomm lista tal-mediċini li tieħu, biex tkun tista' turiha lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.

### **Tqala, treddigh u fertilità**

#### **Tafinlar mhuwiex rakkomandat waqt it-tqala.**

- Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib, tal-ispizjar jew tal-infermier tiegħek qabel tieħu din il-mediċina. Tafinlar mhuwiex rakkomandat waqt it-tqala minħabba li jista' jagħmel ħsara lit-tarbija li għadha ma twelditx.
- Jekk inti mara li tista' tinqabad tqila, inti għandek tuża metodu affidabbli ta' kontroll tat-twelid waqt li tkun qiegħda tieħu Tafinlar u għal mill-inqas ġimagħtejn wara li tieqaf tieħdu u għal mill-inqas 16-il ġimgħa wara l-aħħar doża ta' trametinib meta dan jingħata flimkien ma' Tafinlar.
- Il-mediċini għall-kontroll tat-twelid li fihom l-ormoni (bħal pilloli, injezzjonijiet jew garez) jistgħu ma jaħdmux daqstant tajjeb waqt li tkun qed tieħu Tafinlar jew kura kkombinata (Tafinlar kif ukoll trametinib). Trid tuża metodu effettiv ieħor ta' kontroll tat-twelidsabiex ma tinqabadx tqila waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina. Itlob il-parir tat-tabib, tal-ispizjar jew tal-infermier tiegħek.
- Għid lit-tabib tiegħek mill-ewwel jekk tinqabad tqila waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina.

#### **Tafinlar mhuwiex rakkomandat waqt it-treddigh.**

Mhux magħruf jekk l-ingredjenti ta' din il-mediċina jistgħux jgħaddu għal ġol-ħalib tas-sider. Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk qiegħda tredda', jew qed tippjana li tredda'. Inti u t-tabib tiegħek se tiddeciedu jekk tiħux din il-mediċina jew tredda'.

### **Fertilità – kemm tal-irġiel kif ukoll tan-nisa**

Studji f'animali wrew li s-sustanza attiva dabrafenib tista' tnaqqas b'mod permanenti l-fertilità fl-irġiel. Barra minn hekk, l-irġiel li jkunu qed jieħdu Tafinlar jista' jkollhom għadd aktar baxx tal-isperma u l-għadd tal-isperma tagħhom jista' ma jergax lura għal-livelli normali wara li jjieqfu jieħdu din il-mediċina.

Qabel ma tibda l-kura b'Tafinlar, kellem lit-tabib tiegħek dwar l-opzjonijiet biex ittejjeb iċ-ċansijiet tiegħek li jkollok it-tfal fil-gejjieni.

*It-teħid ta' Tafinlar ma' trametinib:* trametinib jista' jfixxkel il-fertilità kemm fin-nisa kif ukoll fl-irġiel.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-effett ta' din il-mediċina fuq l-għadd tal-isperma, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

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

Tafinlar jista' jikkawża effetti sekondarji li jistgħu jaffettwaw il-ħila tiegħek biex issuq jew thaddem magni.

Evita li ssuq jew thaddem magni jekk ikollok problemi bil-vista jew jekk thossok għajjen jew dgħajjef, jew jekk il-livelli tal-enerġija tiegħek ikunu baxxi.

Deskrizzjoni ta' dawn l-effetti tista' tinstab f'sezzjonijiet 2 u 4.

Iddiskuti mat-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek jekk m'intix ċert dwar xi haġa. Anki l-marda, is-sintomi jew is-sitwazzjoni tal-kura tiegħek jistgħu jaffettwaw il-ħila tiegħek biex issuq jew thaddem magni.

### 3. Kif għandek tiehu Tafinlar

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispizjar jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

#### **Kemm għandek tiehu**

Id-doża tas-soltu ta' Tafinlar, użat wahdu jew flimkien ma' trametinib, hija żewġ kapsuli ta' 75 mg darbtejn kuljum (li tikkorrispondu għal doża ta' 300 mg fil-ġurnata). Id-doża rakkomandata ta' trametinib, meta użat flimkien ma' Tafinlar, hija ta' 2 mg darba kuljum.

It-tabib tiegħek jista' jiddeciedi li għandek tiehu doża aktar baxxa jekk ikollok xi effetti sekondarji.

Tafinlar jiġi wkoll bħala kapsuli ta' 50 mg jekk ikun rakkomandat tnaqqis fid-doża.

**Tihux Tafinlar aktar milli rakkomandalek it-tabib tiegħek**, billi dan jista' jżid ir-riskju ta' effetti sekondarji.

#### **Kif għandek tiehdu**

Ibla' l-kapsuli sħaħ mal-ilma, waħda wara l-oħra.

M'għandekx tomgħod jew tfarrak il-kapsuli, għax inkella jitilfu l-effett tagħhom.

Ħu Tafinlar darbtejn kuljum, fuq stonku vojta. Dan ifisser li

- wara li tiehu Tafinlar, trid tistenna **mill-anqas siegħa** qabel ma tiekol jew,
- wara li tiekol, trid tistenna **mill-anqas sagħtejn** qabel ma tiehu Tafinlar

Ħu Tafinlar filgħodu u filgħaxija, b'intervall bejniethom ta' madwar 12-il siegħa. Dan iżid iċ-ċans li tiftakar li tiehu l-kapsuli.

Tihux id-doži ta' filgħodu u ta' filgħaxija ta' Tafinlar fl-istess hin.

#### **Jekk tiehu Tafinlar aktar milli suppost**

Jekk tiehu kapsuli ta' Tafinlar aktar milli suppost, **ikkuntattja lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek għal parir**. Jekk ikun possibbli, urihom il-pakkett ta' Tafinlar ma' dan il-fuljett.

#### **Jekk tinsa tiehu Tafinlar**

Jekk id-doża li nsejt tiehu tkun anqas minn 6 sigħat tard, ħudha malli tiftakar.

Jekk id-doża li nsejt tiehu tkun aktar minn 6 sigħat tard, aqbiżha u ħu d-doża li jkun imissek fil-hin tas-soltu. Imbagħad kompli ħu l-kapsuli tiegħek fil-hinijiet regolari bħas-soltu.

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

#### **Jekk tieqaf tiehu Tafinlar**

Ħu Tafinlar għat-tul taż-żmien kollu li jirakkomandalek it-tabib tiegħek. M'għandekx tieqaf sakemm it-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek ma jagħtukx parir biex tagħmel dan.

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

### **Kif għandek tiehu Tafinlar flimkien ma' trametinib**

- Hu Tafinlar flimkien ma' trametinib eżatt kif jgħidlek it-tabib, l-infermier jew l-ispizjar tiegħek. Tbidilx id-doża tiegħek u twaqqafx Tafinlar or trametinib sakemm ma jgħidlekx biex tagħmel dan it-tabib, l-infermier jew l-ispizjar tiegħek.
- Hu **Tafinlar darbtejn kuljum** u hu **trametinib darba kuljum**. Jista' jkun tajjeb għalik li taqbad id-drawwa li tiehu ż-żewġ medicini fl-istess hinijiet kuljum. Id-doži ta' Tafinlar għandhom jittieħdu madwar 12 il siegħa bogħod minn xulxin. Trametinib meta jingħata flimkien ma' Tafinlar għandu jittieħed **jew** mad-doża ta' filgħodu ta' Tafinlar **jew** mad-doża ta' filgħaxija ta' Tafinlar.
- Hu Tafinlar u trametinib fuq stonku vojt, mill-inqas siegħa qabel jew sagħtejn wara l-ikel. Hudhom shaħ ma' tazza mimlija ilma.
- Jekk taqbeż doża ta' Tafinlar jew trametinib, hudha mill-ewwel hekk kif tiftakar: Tihux doži żejda biex tpatti għal doża li tkun insejt tiehu u hu biss id-doża li jkun imissek fil-hin regolari tiegħek:
  - Jekk ikun għad baqa' inqas minn 6 sigħat għad-doża skedata li jmiss ta' Tafinlar, li jittieħed darbtejn kuljum.
  - Jekk ikun għad baqa' inqas minn 12-il siegħa għad-doża skedata li jmiss ta' trametinib, li jittieħed darba kuljum.
- Jekk tiehu wisq Tafinlar jew trametinib, ikkuntattja minnufih lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispizjar tiegħek. Hu l-kapsuli ta' Tafinlar u l-pilloli ta' trametinib miegħek meta jkun possibbli. Jekk possibbli, urihom il-pakkett ta' Tafinlar u trametinib ma' kull fuljett.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji, it-tabib tiegħek jista' jiddeciedi li inti tiehu doži aktar baxxi ta' Tafinlar u / jew trametinib. Hu d-doži ta' Tafinlar u trametinib eżatt kif jgħidlek it-tabib, l-infermier jew l-ispizjar tiegħek.

### **4. Effetti sekondarji possibbli**

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

#### ***Effetti sekondarji serji possibbli***

##### *Problemi ta' fsada*

Tafinlar jista' jikkawża problemi serji ta' fsada, speċjalment fil-moħħ meta jittieħed flimkien ma' trametinib. Ċempel lit-tabib/a jew infermier/a tiegħek u ikseb għajnuma medika minnufih jekk ikollok xi sinjali mhux tas-soltu ta' fsada, inkluż:

- ugiġh ta' ras, sturdament, jew dgħjufija
- sogħla bid-demm jew emboli
- rimettar bid-demm jew li jkollu dehra ta' "kafè mithun"
- ippurgar aħmar jew iswed li jixbah il-qatran

##### *Deni*

It-teħid ta' Tafinlar jista' jikkaġuna d-deni f'aktar minn 1 minn kull 10 persuni. **Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek mill-ewwel jekk jitlagħlek id-deni (temperatura ta' 38°C jew oġhla) jew jekk thoss li tiela' d-deni waqt li tkun qed tiehu din il-medicina.** Dawn jagħmlulek testijiet biex jaraw jekk hemmx kawzi oħra għad-deni u jitrattaw il-problema.

F'xi każijiet, persuni bid-deni jistgħu jiżviluppaw pressjoni baxxa tad-demm u sturdament. Jekk id-deni jkun sever, it-tabib tiegħek jista' jirrikmandalek li tieqaf tiehu Tafinlar, jew Tafinlar u trametinib, waqt li jikkura d-deni b' medicini oħra. Ladarba d-deni jkun ikkontrollat, it-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda li terġa' tibda tiehu Tafinlar.

### *Kundizzjonijiet tal-qalb*

Tafinlar jista' jaffettwa kemm qalbek tippompja demm meta jittiehed flimkien ma' trametinib. Huwa aktar probabbli li jaffettwa nies li jkollhom problema tal-qalb eżistenti. Inti ser tiġi ċċekkjat/a għal xi problemi tal-qalb waqt li qed tiehu Tafinlar flimkien ma' trametinib. Sinjali u sintomi ta' problemi tal-qalb jinkludu:

- sensazzjoni bħal qalbek tħabbat bis-saħħa, tħabbat tgħaġġel, jew tħabbat b'mod irregolari
- sturdament
- għeja
- thoss rasek hafifa
- qtugħ ta' nifs
- nefha fir-riglejn

**Għid lit-tabib tiegħek** kemm jista' jkun malajr jekk ikollok xi sintomi minn dawn, jew għall-ewwel darba jew jekk dawn jiggravaw.

### *Tibdil fil-ġilda tiegħek*

Kienu rrapportati reazzjonijiet serji fil-ġilda f'nies li qed jieħdu Tafinlar flimkien ma' trametinib (frekwenza mhux magħrufa). Jekk tinnota wiehed minn dawn li ġejjin:

- irqajja' ħomor fuq it-tronk tal-ġisem li huma ċirkulari jew b'forma ġejja għat-tond, b'infafet fin-nofs. Tqaxxir tal-ġilda. Ulceri fil-halq, fil-grieżem, fl-immieher, fil-partijiet ġenitali u fl-għajnejn. Dan ir-raxx serju fil-ġilda jaf isehh wara deni u sintomi li jixbhu lill-influwenza (sindrome ta' Stevens-Johnson).
- raxx mifruż, deni, u glandoni limfatiċi minfuħin (sindrome ta' DRESS jew sindrome ta' sensitività eċċessiva għall-medicina).  
➔ **ieqaf uża l-medicina u fittex parir mediku minnufih.**

Pazjenti li jkunu qed jieħdu Tafinlar b'mod komuni (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10) jistgħu jiżviluppaw tip differenti ta' kanċer tal-ġilda msejjaħ *karċinoma taċ-ċelloli skwamużi tal-ġilda (cuSCC)*. Ohrajn jistgħu jiżviluppaw tip ta' kanċer tal-ġilda msejjaħ *karċinoma taċ-ċelloli bażali (BCC)*. Generalment, dawn il-bidliet fil-ġilda jibqgħu lokali u jistgħu jitnehhew b'kirurgija u l-kura b'Tafinlar tista' titkompla mingħajr interruzzjoni.

Xi persuni li jkunu qed jieħdu Tafinlar jistgħu jinnotaw ukoll li tfaċċaw melanomi godda. Dawn il-melanomi generalment jitnehhew b'kirurgija u l-kura b'Tafinlar tista' titkompla mingħajr interruzzjoni.

It-tabib se jiċċekkja il-ġilda qabel ma tibda tiehu Tafinlar, imbagħad jerga' jiċċekkja kull xahar waqt li tkun qed tiehu din il-medicina u għal 6 xhur wara li tieqaf tehodha. Dan biex jiċċekkja għal kwalunkwe kanċer ġdid tal-ġilda.

It-tabib tiegħek se jiċċekkja ukoll rasek, għonqok, halqek, il-glandoli limfatiċi u se jsirulek skansjonijiet taż-żona ta' sidrek u tal-istonku (imsejja CT scans) b'mod regolari. Jistgħu jsirulek ukoll testijiet tad-demmm. Dawn il-kontrolli jsiru sabiex jinstab jekk ikunx qiegħed jiżviluppa xi kanċer ieħor f'ġismek, inkluż karċinoma taċ-ċelloli skwamużi. Fil-bidu u fit-tmiem tal-kura tiegħek huma rakkomandati wkoll eżamijiet pelviċi (għan-nisa) u eżamijiet anali.

Iċċekkja l-ġilda tiegħek b'mod regolari waqt li tkun qed tiehu Tafinlar  
Jekk tinnota xi waħda minn dawn li ġejjin:

- felula ġdida
- ferita fil-ġilda jew nefha ħamranija li tnixxi d-demmm jew ma tfiqx
- bidla fid-daqs jew fil-kulur ta' tebgħa fil-ġilda  
➔ **Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek mill-aktar fis possibbli** jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi - jew għall-ewwel darba jew jekk imorru għall-aġħar.

Jista' jkollok **reazzjonijiet fil-ġilda (raxx)** waqt li tkun qed tieġu Tafinlar flimkien ma' trametinib. **Kellem lit-tabib tiegħek** jekk ikollok raxx fuq il-ġilda waqt li tkun qed tieġu Tafinlar flimkien ma' trametinib.

#### *Problemi fl-ġhajnejn*

Pazjenti li jkunu qed jieħdu Tafinlar waħdu b'mod mhux komuni (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 100) jistgħu jizviluppaw problema fl-ġhajnejn imsejha uveite, li tista' tagħmillek ħsara fil-vista jekk ma tiġix ikkurata. Dan jista' jseħh b'mod komuni (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10) f'pazjenti li qed jieħdu Tafinlar flimkien ma' trametinib.

L-uveite tista' tiżviluppa malajr u s-sintomi jinkludu:

- ħmura u irritazzjoni fl-ġhajnejn
  - vista mċajpra
  - uġiġh fl-ġhajnejn
  - sensitività akbar għad-dawl
  - tikek li jgħumu quddiem l-ġhajnejn
- ➔ **Ikkuntattja lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek mill-ewwel** jekk ikollok dawn is-sintomi.

Tafinlar jista' jikkawża problemi fl-ġhajnejn meta jittiehed flimkien ma' trametinib. Trametinib mhux rakkomandat jekk qatt kellek imblukkar tal-vina li tiddrejnja l-ġhajnejn (okkluzjoni tal-vina retinali). It-tabib tiegħek jista' jagħtik parir biex tagħmel eżami tal-ġhajnejn qabel ma tieġu Tafinlar flimkien ma' trametinib u waqt li tkun qed tieħdu. It-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tieqaf tieġu trametinib jew jirreferik għal speċjalista, jekk tiżviluppa sinjali u sintomi fil-vista tiegħek li jinkludu:

- telf tal-vista
  - ħmura fl-ġhajnejn u irritazzjoni
  - tikek ikkuluriti fil-vista tiegħek
  - raġġiera (tara kontorn imċajpar madwar l-oġġetti)
  - vista mċajpra
- ➔ **Ikkuntattja lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek mill-ewwel jekk ikollok dawn is-sintomi.**

**Importanti hafna li tgħid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek mill-ewwel jekk tiżviluppa dawn is-sintomi**, speċjalment jekk ikollok għajnejn ħamra tuġġhek li ma tiċċarax malajr. Huwa jista' jirrangalek biex tara tabib speċjalista tal-ġhajnejn għal eżami sħiħ tal-ġhajnejn.

#### *Disturbi fis-sistema immuni*

Jekk tesperjenza sintomi multipli bħal deni, glandoli limfatiċi minfuħin, tbenġil jew raxx tal-ġilda, fl-istess ħin, għid lit-tabib tiegħek minnufih. Dan jista' jkun sinjal ta' kundizzjoni fejn is-sistema immuni tagħmel wisq ċelluli li jiġġieldu l-infezzjonijiet li jissejhu istjoċiti u limfoċiti li jistgħu jikkawżaw diversi sintomi (tissejjah limfoistjoċitozi emofagoċitika), ara sezzjoni 2 (frekwenza rari).



## **Effetti sekondarji possibbli fil-pazjenti li jieħdu Tafinlar wahdu**

### ***L-effetti sekondarji li tista' tara meta tieħu Tafinlar wahdu huma dawn li ġejjin:***

*Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)*

- Papilloma (tip ta' tumur tal-ġilda li ġeneralment ma jagħmilx ħsara)
- Tnaqqis fl-aptit
- Uġiġħ ta' ras
- Sogħla
- Thossok imqalla' (dardir), tkun ma tiflaħx (rimettar)
- Dijarrea
- Thaxxin tas-saffi ta' barra tal-ġilda
- Twaqqiġ jew traqqiq tax-xagħar mhux tas-soltu
- Raxx
- Ħmura u nefħa fil-pali, is-swaba' u l-qigħan tas-saqajn (ara 'Tibdil fil-ġilda tiegħek' aktar 'il fuq f'sezzjoni 4)
- Uġiġħ fil-ġogi, uġiġħ fil-muskoli, jew uġiġħ fl-idejn jew fis-saqajn
- Deni (Ara "Deni" aktar kmieni fis-sezzjoni 4)
- Nuqqas ta' enerġija
- Tertir ta' bard
- Thossok dgħajjed

*Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)*

- Effetti fil-ġilda li jinkludu karċinoma tal-ġilda taċ-ċelloli skwamużi (tip ta' kanċer tal-ġilda), tkabbir tal-ġilda bħal felul, felul żgħir, tkabbir tal-ġilda mhux ikkontrollat jew leżjonijiet (karċinoma taċ-ċelloli bażali), ġilda xotta, ħakk jew ħmura tal-ġilda, irqajja ta' ġilda ħoxna, bil-qoxra, jew ġilda bil-qxur (keratosi aktinika), feriti fil-ġilda, ħmura tal-ġilda, żieda fis-sensittività għax-xemx mill-ġilda
- Stitikezza
- Mard jixbah lill-influwenza

*Effetti sekondarji komuni li jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demem tiegħek*

- Livelli baxxi ta' fosfat (ipofosfatimja) fid-demem
- Żieda fil-livell taz-zokkor fid-demem (iperġlicemija)

*Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)*

- Melanoma ġdida
- Reazzjoni allergika (sensittività eċċessiva)
- Infjammazzjoni tal-ġhajjn (uveite, ara 'Problemi fl-ġhajnejn' aktar 'il fuq f'sezzjoni 4))
- Infjammazzjoni tal-frixa (li tikkawża wġiġħ addominali qawwi)
- Infjammazzjoni tas-saff xahmi ta' taht il-ġilda (pannikulite)
- Problemi fil-kliewi, insuffiċjenza tal-kliewi
- Infjammazzjoni tal-kliewi

## **Effetti sekondarji possibbli meta Tafinlar u trametinib jittieħdu flimkien**

Meta tieħu Tafinlar u trametinib flimkien jista' jkollok kwalunkwe wieħed mill-effetti sekondarji mogħtija fil-listi ta' hawn fuq, għalkemm il-frekwenza tista' tinbidel (tizdied jew tonqos).

Jista' jkollok ukoll **effetti sekondarji addizzjonali minħabba t-teħid ta' trametinib** fl-istess ħin ma' Tafinlar.

Kellem lit-tabib tiegħek mill-aktar fis possibbli jekk ikollok kwalunkwe wieħed minn dawn is-sintomi, għall-ewwel darba jew jekk imorru għall-aġħar.

Jekk jogħġbok aqra wkoll il-fuljett ta' tagħrif ta' trametinib għad-dettalji tal-effetti sekondarji li jista' jkollok bi trametinib.

L-effetti sekondarji li tista' tara meta tiehu Tafinlar flimkien ma' trametinib huma dawn li ġejjin:

*Effetti sekondarji komuni hafna li jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10*

- Infjammazzjoni fl-immieher u fil-gerżuma
- Tnaqqis fl-aptit
- Uġiġħ ta' ras
- Sturdament
- Pressjoni tad-demem għolja
- Fsada, f' diversi partijiet tal-ġisem, li tista' tkun hafifa jew serja (emorraġija)
- Sogħla
- Uġiġħ fl-istonku
- Stitikezza
- Dijarrea
- Thossok imqalla' (dardir), tkun ma tiflaħx (rimettar)
- Raxx, ġilda xotta, ħakk, ħmura tal-ġilda
- Uġiġħ fil-ġogi, uġiġħ fil-muskoli, jew uġiġħ fl-idejn jew fis-saqajn
- Spażmi fil-muskoli
- Nuqqas ta' enerġija, thossok dgħajjed
- Tertir ta' bard
- Nefha tal-idejn jew tas-saqajn (edema periferali)
- Deni
- Mard bħal tal-influenza

*Effetti sekondarji komuni hafna li jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demem tiegħek*

- Riżultati anormali tat-testijiet tad-demem relatati mal-fwied

*Effetti sekondarji komuni li jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10*

- Infezzjoni fis-sistema urinarja
- Effetti tal-ġilda inkluża infezzjoni tal-ġilda (ċellulite), infjammazzjoni tal-follikuli tax-xagħar fil-ġilda, disturbu fid-dwiefer bħal tibdil fil-baži tad-dwiefer, uġiġħ fid-dwiefer, infezzjoni u nefha tal-*cuticle*, raxx tal-ġilda bl-*infafet* mimlija materja, karċinoma taċ-ċelloli skwamużi tal-ġilda (tip ta' kanċer tal-ġilda), papilloma (tip ta' tumur tal-ġilda li ġeneralment ma jagħmilx ħsara), tkabbir tal-ġilda bħal felul, żieda fis-sensittività għax-xemx mill-ġilda (ara wkoll "Tibdil fil-ġilda tiegħek" aktar kmieni fis-sezzjoni 4)
- Deidratazzjoni (livelli baxxi ta' ilma jew fluwidi)
- Vista mċajpra, problemi fil-vista, infjammazzjoni tal-għajnejn (uveite)
- Qalb li thabbat b'mod inqas effiċjenti
- Pressjoni tad-demem baxxa
- Nefha lokalizzata tat-tessuti
- Qtuġħ ta' nifs
- Ħalq xott
- Ħalq misluħ jew ulċeri fil-ħalq, infjammazzjoni tal-membrani mukużi
- Problemi bħal akne
- Thaxxin tas-saff ta' barra tal-ġilda (iperkeratozi), irqajja ta' ġilda ħoxna, bil-qoxra, jew ġilda bil-qoxur (keratosi aktinika), qtuġħ jew qsim tal-ġilda
- Żieda fl-għaraq, għaraq bil-lejl
- Telf jew thaffif tax-xagħar b'mod mhux tas-soltu
- Idejn u saqajn ħomor, u muġuġħin
- Infjammazzjoni tas-saff xahmi taħt il-ġilda (pannikulite)
- Infjammazzjoni tal-mukosa
- Nefha tal-wiċċ

*Effetti sekondarji komuni li jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demm tiegħek*

- Livelli baxxi ta' ċelluli bojod tad-demm
- Tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli tad-demm ħomor (anemija), plejtlits tad-demm (ċelloli li jgħinu d-demm jgħaqqad), u tip ta' ċelloli tad-demm bojod (lewkopenja)
- Livelli baxxi ta' sodju (iponatremja) jew fosfat (ipofosfatemja) fid-demm
- Żieda fil-livell taz-zokkor fid-demm
- Żieda fil-kreatina phosphokinase, enzima li tinstab l-aktar fil-qalb, fil-moħħ u fil-muskoli skeletalli
- Żieda f'xi sustanzi (enzimi) prodotti mill-fwied

*Effetti sekondarji mhux komuni li jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100*

- Dehra ta' kanċer tal-ġilda ġdid (melanoma)
- Felul tal-ġilda
- Reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva)
- Bidliet fl-għajnejn inklużi nefħa fl-għajn ikkawżata minn tnixxija ta' fluwidu (korjoretinopatija), separazzjoni tal-membrana sensittiva għad-dawl fuq wara tal-għajn (ir-retina) mis-saffi ta' sostenn tagħha (distakkament retinali) u nefħa madwar l-għajnejn
- Rata tat-taħbit tal-qalb iżjed baxxa mill-medja normali u/jew tnaqqis fir-rata tal-qalb
- Infjammazzjoni tal-pulmun (pulmonite)
- Infjammazzjoni tal-frixa
- Infjammazzjoni tal-intestini (kolite)
- Insuffiċjenza tal-kliewi
- Infjammazzjoni tal-kliewi
- Mard infjammatorju li jaffettwa l-aktar il-ġilda, il-pulmun, l-għajnejn u n-nodi limfatiċi (sarkojdozi)

*Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1000)*

- Toqba (perforazzjoni) fl-istonku jew l-imsaren

*Mhux magħruf (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli)*

- Infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb (mijokardite) li tista' twassal għal qtugħ ta' nifs, deni, palpazzjonijiet u uġiġħ fis-sider
- Ġilda infjammata u bil-qxur (dermatite esfoljattiva)

## **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

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

## **5. Kif taħzen Tafinlar**

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

Tihux din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-flixkun u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg 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 oħra

### X'fih Tafinlar

- Is-sustanza attiva hi dabrafenib. Kull pillola iebsa fiha dabrafenib mesilate ekwivalenti għal 50 mg jew 75 mg ta' dabrafenib.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma: microcrystalline cellulose, magnesium stearate, colloidal silicone dioxide, red iron oxide (E172), titanium dioxide (E171), u hypromellose (E464). Barra minn hekk, il-kapsuli huma stampati b'linka sewda li fiha black iron oxide (E172) shellac u propylene glycol.

### Kif jidher Tafinlar u l-kontenut tal-pakkett

Tafinlar 50 mg kapsuli ebsin huma ta' lewn aħmar skur opak u stampat fuqhom 'GS TEW' u '50 mg'. Tafinlar 75 mg kapsuli ebsin huma ta' lewn roża skur opak u stampat fuqhom 'GS LHF' u '75 mg'

Il-fliexken huma magħmulin minn plastik abjad opak b'għeluq tal-plastik bil-kamin.

Il-fliexken fihom ukoll dessikant tas-silica ġel f'kontenitur żgħir forma ta' ċilindru. Id-dessikant irid jinżamm fil-fliexkun u m'għandux jittiekkel.

Tafinlar 50 mg u 75 mg pilloli ibsin jiġu f'pakketti ta' 28 jew 120 kapsula. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

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

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
L-Irlanda

### Manifattur

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Verovskova ulica 57  
1526, Ljubljana  
Slovenja

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovskova ulica 57  
1000, Ljubljana  
Slovenja

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nuremberg  
Il-Ġermanja

Glaxo Wellcome, S.A.  
Avda. Extremadura, 3  
09400 Aranda De Duero  
Burgos  
Spanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 555

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**Latvija**

SIA "Novartis Baltics"  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

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

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.