

**ANNESS I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## **1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

Braftovi 50 mg kapsuli iebsin  
Braftovi 75 mg kapsuli iebsin

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

Braftovi 50 mg kapsuli iebsin  
Kull kapsula iebsa fiha 50 mg encorafenib.

Braftovi 75 mg kapsuli iebsin  
Kull kapsula iebsa fiha 75 mg encorafenib.

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

## **3. GHAMLA FARMAČEWTIKA**

Kapsula iebsa (kapsula).

Braftovi 50 mg kapsuli iebsin  
Għatu opak oranġġo u korp opak kulur il-ġilda, stampat b’“A” distinta fuq l-ġħatu u “LGX 50mg” fuq il-korp. It-tul tal-kapsula hu ta’ madwar 22 mm.

Braftovi 75 mg kapsuli iebsin  
Għatu opak kulur il-ġilda u korp opak abjad, stampat b’“A” distinta fuq l-ġħatu u “LGX 75mg” fuq il-korp. It-tul tal-kapsula hu ta’ madwar 23 mm.

## **4. TAGHRIF KLINIKU**

### **4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Encorafenib hu indikat:

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

### **4.2 Pożoġi u metodu ta’ kif għandu jingħata**

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

#### Pożoġi

##### Melanoma

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

##### Kanċer tal-kolon u tar-rektum

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

## *Modifika fid-doža*

### Melanoma

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

Għal informazzjoni dwar il-pożologija u l-modifikasi fid-doža rakkomandata ta' binimetinib, ara sezzjoni 4.2 tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) ta' binimetinib.

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

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

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

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

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

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

Jekk isseħħi waħda minn dawn it-tossicajiet, ara sezzjoni 4.2 tal-SmPC ta' binimetinib għal istruzzjonijiet dwar il-modifikasi tad-doža għal binimetinib.

### Kancer tal-kolon u tar-rektum

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

Għal informazzjoni dwar il-pożologija u l-modifikasi fid-doža rakkomandata ta' cetuximab, ara sezzjoni 4.2 tal-SmPC ta' cetuximab.

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

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

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

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

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

#### *Melanoma u kanċer tal-kolon u tar-rektum*

Il-modifikasi fid-doža f'każ ta' reazzjonijiet avversi huma pprovduti hawn taħt u fit-Tabelli 3 u 4.

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

*Għal malinni pożittivi ghall-mutazzjoni tal-RAS mhux kutanji primarji ġonna:* wieħed għandu jikkunsidra l-waqfien b'mod permanenti ta' encorafenib.

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

Severità tar-reazzjoni avversa <sup>a</sup>	Encorafenib
<i>Reazzjonijiet kutanji</i>	
• Grad 2	Encorafenib għandu jitkompla. Jekk ir-raxx jaqleb għall-agħar jew ma jaqlibx għall-ahjar fi żmien ġimħatejn (2) bit-trattament, encorafenib għandu jitwaqqaf sa ma jintlaħaq il-Grad 0 jew 1 u mbagħad għandu jitkompla bl-istess doža.
• Grad 3	Encorafenib għandu jitwaqqaf sakemm isir titjib sal-Grad 0 jew 1 u titkompla bl-istess doža jekk din tkun l-ewwel darba, jew titkompla b'doža mnaqqsa jekk il-Grad 3 ikun rikorrenti.
• Grad 4	Encorafenib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.
<i>Sindrome tal-eritrodisezzija palmary-plantari</i>	
• Grad 2	Encorafenib għandu jitkompla u għandhom ikunu introdotti miżuri ta' appoġġ bħal terapija topikal. Jekk ma jseħħx titjib minkejja t-terapija ta' appoġġ fi żmien ġimħatejn (2), encorafenib għandu jitwaqqaf sakemm isir titjib sal-Grad 0 jew 1 u għandu jitkompla t-trattament fl-istess livell tad-doža jew b'doža mnaqqsa.
• Grad 3	Encorafenib għandu jitwaqqaf, għandhom ikunu introdotti miżuri ta' appoġġ bħal terapija topikal u għandha ssir valutazzjoni mill-ġdid tal-pazjent kull ġimħa. Encorafenib għandu jitkompla bl-istess livell tad-doža jew b'livell immaqqas tad-doža meta jsir titjib sal-Grad 0 jew 1.
<i>Uveite li tinkludi irrite u iridoċiklite</i>	
• Grad 1-3	Jekk l-uveite tal-Grad 1 jew 2 ma tirrispondix għal terapija okulari (eż. topika) spċificika jew għal uveite tal-Grad 3, encorafenib għandu jitwaqqaf u l-monitoraġġ oftalmiku għandu jkun irrepetut fi żmien ġimħatejn. Jekk l-uveite hi tal-Grad 1 u titjieb għall-Grad 0, it-trattament għandu jitwaqqaf bl-istess doža. Jekk l-uveite hi tal-Grad 2 jew 3 u titjieb għall-Grad 0 jew 1, it-trattament għandu jitwaqqaf b'doža mnaqqsa. Jekk ma jseħħx titjib fi żmien 6 ġimħat, il-monitoraġġ oftalmiku għandu jkun irrepetut u encorafenib u binimetinib għandhom jitwaqqfu b'mod permanenti.

<b>Severità tar-reazzjoni avversa<sup>a</sup></b>	<b>Encorafenib</b>
• Grad 4	Encorafenib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti u għandu jitwettaq segwit u b'monitoraġġ oftalmologiku.
<b><i>Titwil tal-QTc</i></b>	
• QTcF >500 ms u biddel ≤ 60 ms mill-valur ta' qabel it-trattament	Encorafenib għandu jitwaqqaf (ara l-monitoraġġ fis-sezzjoni 4.4). Encorafenib għandu jitkompla b'doża mnaqqsa meta QTcF ≤ 500 ms.  Encorafenib għandu jitwaqqaf jekk isseħħ rikorrenza aktar minn darba.
• QTcF >500 ms u żieda minn >60 ms mill-valuri ta' qabel it-trattament	Encorafenib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti (ara l-monitoraġġ fis-sezzjoni 4.4).
<b><i>Anormalitajiet fil-fwied fil-laboratorju</i></b>	
• Grad 2 (aspartataminotransferaži (AST) jew alanina aminotransferaži (ALT) >3x ≤ 5x il-limitu superjuri tan-normal (ULN))	Encorafenib għandu jitkompla. Jekk ma jseħħ ebda titjib fi żmien 4 ġimħat, encorafenib għandu jitwaqqaf sakemm isir titjib sal-Grad 0 jew 1 jew sal-livelli ta' qabel it-trattament/baži u mbagħad għandu jitkompla bl-istess doża.
• L-ewwel okkorrenza tal-Grad 3 (AST jew ALT >5x ULN u bilirubina fid-demm >2x ULN)	Encorafenib għandu jitwaqqaf għal massimu ta' 4 ġimħat. <ul style="list-style-type: none"><li>Jekk iseħħ titjib sal-Grad 0 jew 1 jew sal-livelli baži, imbagħad għandu jitkompla b'doża mnaqqsa.</li><li>Jekk ma jseħħx titjib, encorafenib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti</li></ul>
• L-ewwel okkorrenza tal-Grad 4 (AST jew ALT >20 ULN)	Encorafenib għandu jitwaqqaf għal massimu ta' 4 ġimħat <ul style="list-style-type: none"><li>Jekk iseħħ titjib sal-Grad 0 jew 1 jew sal-livelli baži, imbagħad għandu jitkompla b'livell tad-doża mnaqqsa.</li><li>Jekk ma jseħħx titjib, encorafenib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.</li></ul> Jew, encorafenib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.
• Grad 3 rikorrenti (AST jew ALT > 5x ULN u bilirubina fid-demm > 2x ULN)	Għandu jkun ikkunsidrat it-twaqqif b'mod permanenti ta' encorafenib.
• Grad 4 rikorrenti (AST jew ALT > 20 ULN)	Encorafenib għandu jitwaqqaf b'mod permanenti.

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

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

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

#### *Durata tat-trattament*

It-trattament għandu jitkompla sakemm il-pazjent ma jibqax jikseb beneficiċju jew jiżviluppa tossiċitā inaċċettabbli.

#### *Doži maqbużin*

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

#### *Remettar*

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

#### *Popolazzjonijiet specjalisti*

##### *Pazjenti anzjani*

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

##### *Indeboliment tal-fwied*

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

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

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

##### *Indeboliment tal-kliewi*

Ma hu meħtieġ ebda aġġustament tad-doža għal pazjenti b'indeboliment renali hafif jew moderat fuq il-baži tal-analizi tal-farmakokinetika (PK) tal-popolazzjoni. Ma hemm ebda *data klinika* b'encorafenib f'pazjenti b'indeboliment renali sever. Għaldaqstant, il-htiega potenzjali għal aġġustament tad-doža ma tistax tigi ddeterminata. Encorafenib għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment renali sever (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

##### *Popolazzjoni pedjatrika*

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

## Metodu ta' kif għandu jingħata

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

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

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

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

#### Ittestjar ghall-mutazzjoni tal-BRAF

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

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

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

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

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

#### Disfunzjoni ventrikolari tax-xellug (LVD)

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

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

## Emorragija

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

## Tossicítajiet okulari

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

Il-pazjenti għandhom jiġu vvalutati f'kull żjara għal sintomi ta' disturb fil-vista ġdid jew li jaqleb ghall-agħar. Jekk jiġu identifikati sintomi ta' disturbi fil-vista ġodda jew li qed jaqilbu ghall-agħar, inkluži vista centrali mnaqqsa, vista mċajpra jew telf tad-dawl, hu rakkomandat li ssir eżaminazzjoni oftalmoloġika minnufih.

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

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

## Titwil tal-QT

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

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

Ma hemmx biżżejjed *data* biex ikun eskuż titwil tal-QT klinikament sinifikanti li jiddeppendi fuq l-esponent.

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

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

## Malinni primarji ġodda

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

### *Malinni kutanji*

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

Melanoma primarja ġidha ġiet osservata f'pazjenti ttrattati b'inhibituri tal-BRAF inkluž encorafenib (ara sezzjoni 4.8).

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

### *Malinni mhux kutanji*

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

### Sindrome tal-lisi tat-tumur (TLS, tumour lysis syndrome)

L-okkorrenza ta' TLS, li tista' tkun fatali, għiet assoċjata mal-użu ta' encorafenib b'rabta ma' binimetinib (ara sezzjoni 4.8). Il-fatturi ta' riskju għal TLS jinkludu piż għoli tat-tumur, insuffiċjenza renali kronika preeżistenti, oligurja, deidratazzjoni, pressjoni baxxa u awrina aċidika. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib u ttrattati fil-pront kif indikat klinikament, u għandha tiġi kkunsidrata l-idratazzjoni profilattika.

### Anormalitajiet fil-fwied fil-laboratorju

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

### Indeboliment tal-fwied

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

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

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

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

### Indeboliment tal-kliewi

Ma hemm ebda *data* disponibbli f'pazjenti b'indeboliment renali sever (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2). Encorafenib għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'indeboliment renali sever. L-elevazzjoni tal-kreatinina għiet irrapportata ta' spiss b'encorafenib mogħti bħala aġent uniku jew flimkien ma' binimetinib jew cetuximab. Każijiet osservati ta' insuffiċjenza renali li tinkludi koriment akut tal-kliewi u indeboliment renali ġeneralment gew assoċjati ma' remettar u deidratazzjoni. Fatturi kontributuri oħrajn inkludew id-dijabete u l-pressjoni għolja. Il-kreatinina fid-demm għandha tiġi ssorveljata kif jiġi indikat klinikament u l-elevazzjoni tal-kreatinina tiġi ġestita b'modifika jew b'waqfien fid-doża (ara t-Tabella 4 fis-sezzjoni 4.2). Il-pazjenti għandhom jaraw li jixorbu bizzejjed fluwidi matul it-trattament.

## Effetti ta' prodotti medicinali oħra fuq encorafenib.

L-užu konkurrenti ta' inibituri b'sahħithom tas-CYP3A matul it-trattament b'encorafenib għandhom jiġu evitati. Jekk l-užu konkomitanti b'inibituri b'sahħħtu tas-CYP3A hu neċċesarju, il-pazjenti għandhom jiġi ssorveljati b'attenzjoni għal raġunijiet ta' sikurezza (ara sezzjoni 4.5). Għandha tīgħi eżerċitata attenzjoni jekk jiġi koamministrat inibituri moderati tas-CYP3A ma' encorafenib.

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

#### Effetti ta' prodotti medicinali oħra fuq encorafenib

Encorafenib primarjament jiġi metabolizzat minn CYP3A4.

##### *Inibituri ta' CYP3A4*

Il-koamministrazzjoni ta' inibituri ta' CYP3A4 moderati (diltiazem) u b'sahħħithom (posaconazole) b'dozi uniċi ta' encorafenib f'voluntiera b'sahħħithom wasslet għal żieda tripla jew doppja fl-esponenti generali fl-erja taħt il-kurva ta' konċentrazzjoni u żmien (AUC), rispettivament u f' 44.6 % u 68.3 % żieda fil-konċentrazzjoni massima ta' encorafenib ( $C_{max}$ ) rispettivament.

Previżjonijiet ibbażati fuq mudelli jindikaw li l-effett ta' posaconazole wara amministrazzjonijiet ripetuti jista' jkun simili għall-AUC (żieda tripla) u ffit aktar b'sahħħtu għas-C<sub>max</sub> (żieda għal 2.7 darbiet). Previżjonijiet ibbażati fuq mudelli għal ketoconazole jissuġġerixxu żieda ta' madwar 5 darbiet għall-AUC ta' encorafenib u żieda ta' 3 sa 4 darbiet għas-C<sub>max</sub> ta' encorafenib wara l-għoti ta' encorafenib 450 u 300 mg QD, rispettivament.

Għaldaqstant, l-amministrazzjoni konkomitanti ta' encorafenib ma' inibituri b'sahħħithom ta' CYP3A4 għandha tīgħi evitata (minħabba ż-żieda fl-esponenti ta' encorafenib u ż-żieda potenzjali fit-tossiċità, ara sezzjoni 5.2). Eżempji ta' inibituri b'sahħħithom ta' CYP3A4 jinkludu, iżda mhumiex limitati għal ritonavir, itraconazole, clarithromycin, telithromycin, posaconazole u meraq tal-grapefruit. Jekk l-užu konkomitanti ta' inibituri b'sahħħtu tas-CYP3A4 hu inevitabbi, il-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati b'attenzjoni għal raġunijiet ta' sikurezza.

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

##### *Indutturi ta' CYP3A4*

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

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

##### *Substrati ta' CYP*

Encorafenib hu induttur b'sahħħtu ta' CYP3A4. L-užu konkomitanti ma' aġenti li huma substrati ta' CYP3A4 (eż. kontraċċettivi ormonali) jista' jirriżulta f'telf ta' effikaċja ta' dawn l-aġenti. Jekk il-koamministrazzjoni ta' substrati ta' CYP3A4 b'indiċi terapewtiku dejjaq ma tistax tīgħi evitata, aġġusta d-doża ta' dawn is-substrati skont l-SmPC approvat tagħhom.

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

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

Filwaqt li encorafenib hu inibitur riversibbli relativament potenti ta' UGT1A1, klinikament ma ġiet osservata ebda differenza fl-esponiment ta' binimeticinib meta binimeticinib ġie koamministrat ma' encorafenib.

### *Substrati tat-trasportatur*

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

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

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

## **4.6 Fertilità, tqala u treddiġħ**

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

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

### Tqala

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

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

### Treddiġħ

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

### Fertilità

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

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

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

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' encorafenib (450 mg oralment darba kuljum) flimkien ma' binimetonib (45 mg oralment darbejn kuljum) giet evalwata f'274 pazjent b'melanoma mutanti tal-BRAF V600 (minn hawn 'il quddiem imsejħa l-popolazzjoni raggruppata Combo 450) li ma tistax titneħħha jew metastatika fuq il-baži ta' żewġ studji tal-Faži II (CMEK162X2110 u CLG818X2109) u studju wieħed tal-Faži III (CMEK162B2301, Parti 1).

Bid-doża rakkomandata (n = 274) f'pazjenti b'melanoma li ma tistax titneħħha jew metastatika, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni ( $\geq 25\%$ ) li seħħew f'pazjenti ttrattati b'encorafenib amministrata flimkien ma' binimetonib kienu għeja, nawsja, dijarea, remettar, distakkament retinali, uġiġi fl-addome, artralgja, żieda tas-CK fid-demm u mijalġija.

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

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

Is-sigurtà ta' encorafenib (300 mg oralment darba kuljum) flimkien ma' cetuximab (bid-doża skont l-SmPC tiegħi) giet evalwata f'216-il pazjent b'kanċer metastatiku tal-kolon u tar-rektum bil-mutazzjoni tal-BRAF V600E, ibbażata fuq l-istudju ta' faži III ARRAY-818-302. L-aktar ADRs (adverse drug reactions - reazzjonijiet avversi ghall-mediciċina) komuni ( $> 25\%$ ) irrapportati f'din il-popolazzjoni kienu: għeja, nawsja, dijarea, dermatite akneiforme, uġiġi fl-addome, artralgja/uġiġi muskoloskeletalni, tnaqqis fl-apptit, raxx u remettar.

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

### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkti hawn taħt skont is-sistema tal-klassifika tal-organi tal-ġisem MedDRA u l-konvenzjoni tal-frekwenza 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 ( $< 1/10\,000$ ), mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbi).

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

**Tabella 5: Reazzjonijiet avversi**

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

Frekwenza	Encorafenib aġent uniku 300 mg (n = 217)	Encorafenib 450 mg flimkien ma' binimetinib (n = 274)	Encorafenib 300 mg flimkien ma' cetuximab (n = 216)
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>			
Komuni hafna	PPES Iperkeratozi* Raxx* Ġilda xotta* Prurite* Alopeċja* Eritema <sup>e</sup> Iperpigmentazzjoni tal-ġilda*	Iperkeratozi* Raxx* Ġilda xotta* Prurite* Alopeċja*	Dermatite akneiforme* Raxx* Ġilda xotta* Prurite*
Komuni	Dermatite akneiforme* Esfoljazzjoni tal-ġilda <sup>f</sup> Sensittivitā għad-dawl*	Dermatite akneiforme* PPES Eritema* Pannikulite* Sensittivitā għad-dawl*	Iperpigmentazzjoni tal-ġilda PPES Iperkeratozi* Alopeċja Eritema <sup>e</sup>
Mhux komuni			Esfoljazzjoni tal-ġilda <sup>f</sup>
<b>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</b>			
Komuni hafna	Artralgja* Mijalġja <sup>g</sup> Uġiġ fl-estremitajiet Uġiġ fid-dahar	Artralgja* Disturbi muskolari/Mijalġja <sup>l</sup> Uġiġ fl-estremitajiet Uġiġ fid-dahar	Artralgja/Uġiġħ muskoloskeletali* Mijopatija/Disturbi muskolari* Uġiġ fl-estremitajiet Uġiġ fid-dahar
Komuni	Artrite*		
Mhux komuni		Rabdomijoliżi	
<b>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</b>			
Komuni	Insuffiċjenza renali*	Insuffiċjenza renali*	Insuffiċjenza renali*
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</b>			
Komuni hafna	Għejja* Deni*	Għejja* Deni* Edema periferali <sup>m</sup>	Għejja* Deni*
<b>Investigazzjonijiet</b>			
Komuni hafna	Żieda fil-gamma-glutamyl transferase (GGT)*	Żieda fil-creatine phosphokinase fid-demm Żiedal fil-gamma-glutamyl transferase (GGT)* Żieda fit-transaminase*	
Komuni	Żieda fit-transaminase* Żieda fil-kreatinina fid-demm* Żieda fil-lipaži	Żieda fil-fosfatażi alkalina tad-demm Żieda fil-kreatinina fid-demm* Żieda fl-amilaži Żieda fil-lipaži	Żieda fil-kreatinina fid-demm* Żieda fit-transaminase*
Mhux komuni	Żieda fl-Amilaži		Żieda fl-amilaži Żieda fil-lipaži

\*termini komposti li inkludew aktar minn terminu ppreferut wieħed

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

<sup>b</sup> inkluži, iżda mhux limitati għal, anġjoedema, sensittivitā eċċessiva għall-mediciċina, sensittivitā eċċessiva, vaskulite ipersensittiva, urtikarja u reazzjoni anafilattika

<sup>c</sup> inkluži disturb tan-nervituri tal-wiċċ, paraliżi tal-wiċċ, pareżi tal-wiċċ

- <sup>d</sup> inkluži, iżda mhux limitati għal, extrasistoli u takikardija tas-sinus
- <sup>e</sup> inkluži eritema, eritema generalizzata, eritema plantari
- <sup>f</sup> inkluži dermatite esflojattiva, esflojazzjoni tal-ġilda, raxx esfoljattiv
- <sup>g</sup> inkluži mijalgħja, għeja fil-muskoli, koriment fil-muskoli, spażmu tal-muskoli, dgħjufija tal-muskoli
- <sup>h</sup> tinkludi disfunzjoni ventrikolari tax-xellug, frazzjoni mnaqqsa tat-tfigħ 'il barra, insuffiċjenza kardijaka u frazzjoni anormali tat-tfigħ 'il barra
- <sup>i</sup> inkluž emorragħja f'diversi siti inkluża emorragħja cerebrali
- <sup>j</sup> inkluži, iżda mhux limitati għal, emboliżmu pulmonari, tromboži tal-vini fondi, emboliżmu, tromboflebite, tromboflebite superficijal u tromboži
- <sup>k</sup> inkluži kolite, kolite ul-ċerattiva, enterokolite u proktite
- <sup>l</sup> inkluži mijalgħja, dgħjufija muskolari, spażmu tal-muskoli, koriment fil-muskoli, mijopatija, mijosite
- <sup>m</sup> inkluži, iżda mhux limitati għal, ritenzjoni tal-fluwidi, edema periferali u edema lokalizzata

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

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi partikolari

##### *Malinni kutanji*

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

Melanoma

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

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

Kanċer tal-kolon u tar-rektum

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

##### *Melanoma primarja ġdida*

Melanoma

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

Kanċer tal-kolon u tar-rektum

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

#### *Avvenimenti okulari*

Melanoma

Fil-popolazzjoni raggruppata Combo 450, l-uveite ġiet irrapportata f'4.4 % (12/274) tal-pazjenti, u kienet tal-Grad 1 f'0.4 % (1/274), tal-Grad 2 fi 3.6 % (10/274) u tal-Grad 3 f'0.4 % (1/274).

Indeboliment fil-vista, inkluži vista mċajpra u akutezza tal-vista mnaqqsa, seħħ f'21.5 % (59/274) tal-pazjenti. L-uveite u l-indeboliment fil-vista generalment kienu riversibbli.

RPED seħħ f'29.6% (81/274) tal-pazjenti, li l-biċċa l-kbira tagħhom kellhom avvenimenti ta' Grad 1-2, u 1.8% (5/274) kellhom avvenimenti ta' Grad 3.

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

#### *Disfunzjoni ventrikolari tax-xellug*

LVD ġiet irrapportata meta encorafenib jantuža flimkien ma' binimatinib f'pazjenti b'melanoma (ara sezzjoni 4.8 tal-SmPC ta' binimatinib).

#### *Emorragija*

##### *Melanoma*

Avvenimenti emorragici gew osservati fi 17.9 % (49/274) tal-pazjenti fil-popolazzjoni raggruppata Combo 450. Hafna mill-avvenimenti kienu ta' Grad 1 jew 2 (14.6%) u 3.3 % kienu tal-Grad 3-4. Ftit pazjenti kienu jeħtieġu interruzzjonijiet tad-doża jew tnaqqis tad-doża (0.7 % jew 2/274). L-avvenimenti emorragici wasslu għal waqfien tat-trattament f'1.1 % (3/274) tal-pazjenti. L-aktar avvenimenti emorragici frekwenti kienu ematurja fi 3.3 % (9/274) tal-pazjenti, emorragija mir-rektum fi 2.9 % (8/274) u ematokeżja fi 2.9 % (8/274) tal-pazjenti. Emorragija fatali tal-ulċera gastrika, b'insuffiċjenza ta' diversi organi bħala kawża konkurrenti tal-mewt, seħħet f'pazjent wieħed.

Emorragija cérébralei ġiet irrapportata f'1.5 % (4/274) tal-pazjenti, b'eżitu fatali fi 3 pazjenti. L-avvenimenti kollha seħħew fil-kuntest ta' metastażiġiet godda jew progressivi fil-mohħ.

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

#### *Kanċer tal-kolon u tar-rektum*

L-avvenimenti emorragici gew osservati f'21.3% (46/216) tal-pazjenti trattati b'encorafenib 300 mg flimkien ma' cetuximab; 1.4% (3/216) tal-pazjenti kellhom avveniment ta' Grad 3 u ġie rrappurtat każ wieħed fatali. Interruzzjonijiet tad-doża jew tnaqqis tad-doża kienu meħtieġa f'1.9% (4/216) tal-pazjenti. L-avvenimenti emorragici wasslu għal waqfien tat-trattament f'pazjent wieħed (0.5%). L-aktar avvenimenti emorragici frekwenti kienu epistassi f'6.9% (15/216) tal-pazjenti, ematokeżja fi 2.8% (6/216), emorragija mir-rektum fi 2.8% (6/216) tal-pazjenti u ematurja fi 2.8% (6/216) tal-pazjenti.

#### *Pressjoni għolja*

Il-pressjoni għolja ġiet irrapportata meta encorafenib intuža flimkien ma' binimatinib f'pazjenti b'melanoma (ara sezzjoni 4.8 tal-SmPC ta' binimatinib).

#### *Tromboemboliżmu venuż*

VTE ġie rrapportat meta encorafenib intuža flimkien ma' binimatinib f'pazjenti b'melanoma (ara sezzjoni 4.8 tal-SmPC ta' binimatinib).

#### *Pankreatite*

##### *Melanoma*

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

#### *Kanċer tal-kolon u tar-rektum*

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

## Reazzjonijiet dermatologici

Raxx

Melanoma

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

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

Kanċer tal-kolon u tar-rektum

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

## *Sindrome tal-eritrodiseteżja palmari-plantari (PPES)*

Melanoma

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

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

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

Kanċer tal-kolon u tar-rektum

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

## *Dermatite akneiforme*

Melanoma

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

Kanċer tal-kolon u tar-rektum

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

## *Sensittività għad-dawl*

### *Melanoma*

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

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

## *Pareži tal-wiċċ*

### *Melanoma*

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

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

## Elevazzjoni tas-CK u rabdomijoliżi

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

## Disfunzjoni renali

### *Melanoma*

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

## *Kanċer tal-kolon u tar-rektum*

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

## Anormalitāt fil-fwied fil-laboratorju

### *Melanoma*

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

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

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

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

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

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

### *Disturbi gastro-intestinali*

#### *Melanoma*

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

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

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

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

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

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

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

### *Anemija*

#### *Melanoma*

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

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

### *Uġiġħ ta' ras*

#### *Melanoma*

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

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

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

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

## Għeja

### *Melanoma*

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

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

### *Kanċer tal-kolon u tar-rektum*

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

## Popolazzjonijiet specjali

### Anzjani

#### *Melanoma*

F'pazjenti ttrattati b'Combo 450 ( $n = 274$ ), 194 pazjent (70.8%) kellhom  $< 65$  sena, 65 pazjent (23.7%) kellhom 65 -74 sena u 15-il pazjent (5.5%) kellhom  $> 75$  sena. Ma ġiet osservata ebda differenza generali fis-sigurtà jew fl-effikaċċa bejn il-pazjenti anzjani ( $\geq 65$ ) u dawk iżgħar.

Pazjenti li kellhom  $\geq 65$  sena ma esperenzawx reazzjonijiet avversi aktar frekwenti minn dawk iżgħar.

### *Kanċer tal-kolon u tar-rektum*

F'pazjenti ttrattati b'encorafenib 300 mg flimkien ma' cetuximab ( $n=216$ ), 134 pazjent (62%) kellhom  $< 65$  sena, 62 pazjent (28.7%) kellhom bejn 65-74 sena u 20 pazjent (9.3%) kellhom  $\geq 75$  sena. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni rrappurtati b'inċidenza oħħla f'pazjenti b'età ta'  $\geq 65$  sena meta mqabbla ma' pazjenti b'età ta'  $< 65$  sena kienu jinkludu remettar, u ġiġi fl-estremitajiet u sturdament.

Fil-popolazzjonijiet kemm tal-melanoma kif ukoll tal-kanċer tal-kolon u tar-rektum, minħabba numru żgħir ħafna ta' pazjenti li ġew ittrattati fis-sottogrupp ta' pazjenti b'età ta'  $\geq 75$  sena, id-differenzi fl-inċidenza tar-reazzjonijiet avversi meta mqabbla ma' pazjenti b'età ta'  $< 75$  sena ma setghux jiġu vvalutati.

## Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġi rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħha huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżza f'[Appendici V](#).

## **4.9 Doža eċċessiva**

### Sintomi

F'doži ta' encorafenib bejn 600 u 800 mg darba kuljum, disfunzjoni renali (iperkreatinemija tal-Grad 3) ġiet osservata fi 3 minn 14-il pazjent. L-ogħla doža amministrata seħħet bħala żball fid-dožagg f'pazjent minnhom li ha encorafenib f'doža ta' 600 mg darbejn kuljum għal ġurnata (doža totali ta' 1200 mg). Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati minn dan il-pazjent kienu avvenimenti tal-Grad 1 ta' nawsja, ta' remettar u ta' vista mċajpra; li kollha ġew risolti sussegwentement.

### Għejnej

M'hemm l-ebda kura spċċifika għal doža eċċessiva.

Peress li encorafenib jaqbad b'mod moderat mal-proteini tal-plażma, l-emodijalisti aktarxi li tkun ineffettiva fit-trattament ta' doža eċċessiva ta' encorafenib. Ma hemm ebda antidotu magħruf għal encorafenib. Fil-każ ta' teħid ta' doža eċċessiva, it-trattament b'encorafenib għandu jiġi interrott u jridu jiġi ssorveljati l-funzjoni renali kif ukoll ir-reazzjonijiet avversi. Trattament sintomatiku u kura ta' appoġġ għandhom jiġi pprovdu kif meħtieġ.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOGIČI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiči

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiči, inibituri tal-proteina kinaži, Kodici ATC: L01EC03

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

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

Encorafenib u binimetinib (inibitura ta' MEK, ara sezzjoni 5.1 tal-SmPC ta' binimetinib) jinibixxu l-passaġġ ta' MAPK li tirriżulta f'attività akbar kontra t-tumur. Barra minn hekk, l-ghoti flimkien ta' encorafenib u binimetinib ipprevjeniet l-emerġenza ta' rezistenza f'xenografts tal-melanoma mutanti tal-bniedem tal-BRAF V600E *in vivo*.

#### *L-ghoti flimkien ma' cetuximab*

Wieħed mill-mekkaniżmi prinċipali ta' rezistenza tas-CRC bil-mutazzjoni tal-BRAF għall-inibitura ta' RAF ġie identifikat li hu l-attivazzjoni mill-ġdid ta' EGFR b'evitar tat-transduzzjoni tas-sinjal permezz ta' BRAF. Kombinazzjonijiet ta' inibitura tal-BRAF, eż. encorafenib u aġenti li għandhom lil EGFR fil-mira tagħhom, eż. cetuximab intwerew li jtejbu l-effikaċċja kontra t-tumur f'mudelli mhux kliniči.

#### Effikaċċja klinika u sigurtà

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

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

##### Studju CMEK162B2301, parti 1

F'Parti 1, il-pazjenti fl-istudju ntgħażlu b'mod aleatorju biex jircieu encorafenib 450 mg oralment kuljum u binimetinib 45 mg oralment darbtejn kuljum (Combo 450, n = 192), encorafenib 300 mg oralment kuljum (Enco 300, n = 194), jew vemurafenib 960 mg oralment darbtejn kuljum (minn hawn 'il quddiem imsejjah Vem, n = 191). It-trattament kompla sakemm ipprogressat il-marda jew sakemm it-tossiċità kienet inaċċettabbli. Ir-randomizzazzjoni ġiet stratifikasi skont l-Istadiju (IIIB, IIIC, IVM1a jew IVM1b, kontra IVM1c) tal-American Joint Committee on Cancer (AJCC) u l-iStatus tal-prestazzjoni (0 kontra 1) tal-Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) u l-immunoterapija preċċedenti għal marda li ma tistax titneħha jew metastatika (iva kontra le).

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

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

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

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

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

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

	Encorafenib + binimetinib N = 192 (Combo 450)	Encorafenib N = 194 (Enco 300)	Vemurafenib N = 191 (Vem)
<b>Data ta' limitu: 19 ta' Mejju 2016</b>			
<b>PFS (analizi primarja)</b>			
Numru ta' avvenimenti (marda progressiva (PD)) (%)	98 (51.0)	96 (49.5)	106 (55.5)
Medjan, xhur (95 % CI)	14.9 (11.0, 18.5)	9.6 (7.5, 14.8)	7.3 (5.6, 8.2)
HR <sup>a</sup> (95% CI) (vs. Vem) Valur p (log-rank stratifikat) <sup>b</sup>	0.54 (0.41, 0.71) <0.001		
HR <sup>a</sup> (95% CI) (vs. Vem) Valur-p nominali		0.68 (0.52, 0.90) 0.007	
HR <sup>a</sup> (95% CI) (vs. Enco 300) Valur p (log-rank stratifikat) <sup>b</sup>	0.75 (0.56, 1.00) 0.051		

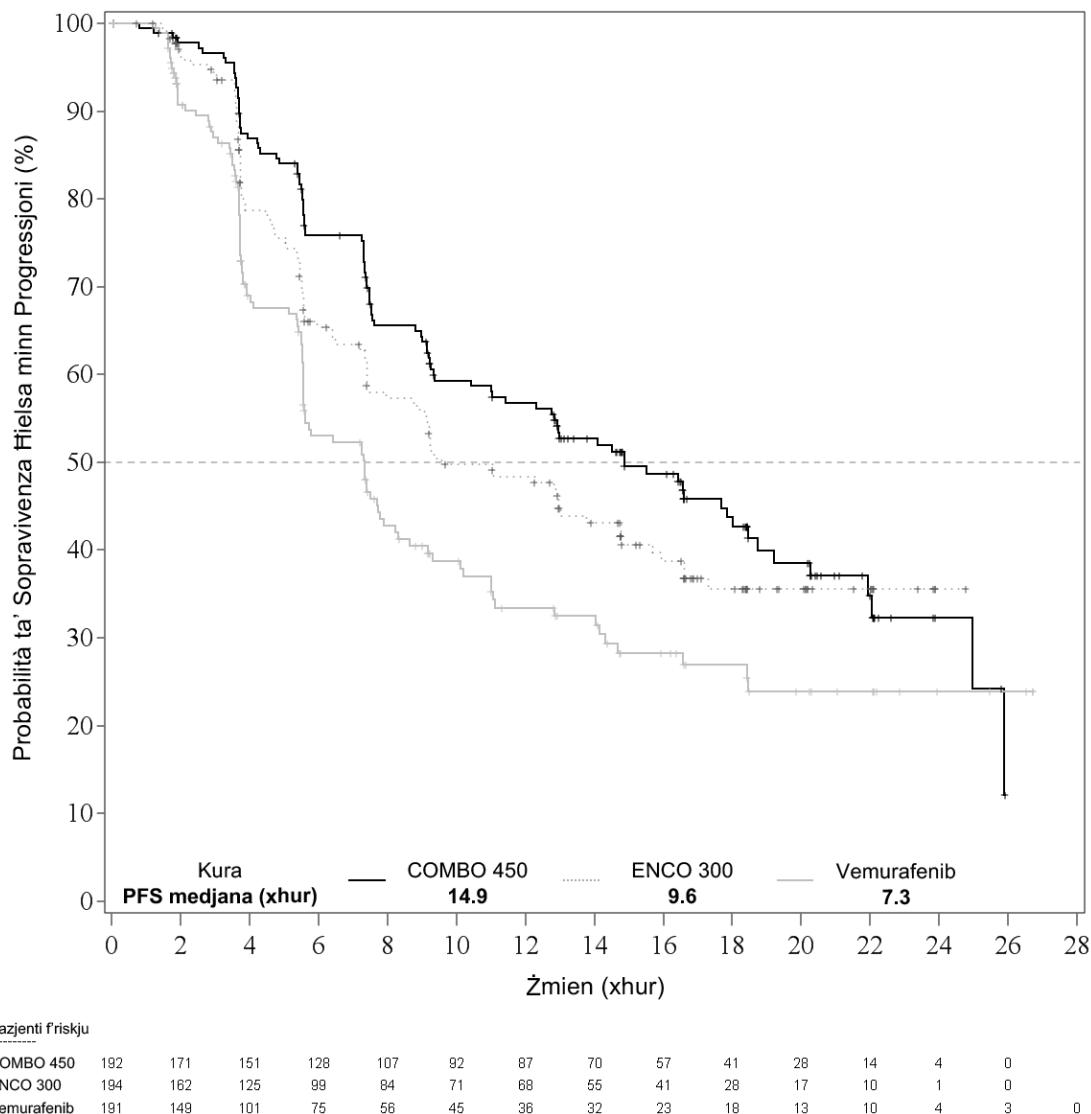
	<b>Encorafenib + binimatinib N = 192 (Combo 450)</b>	<b>Encorafenib N = 194 (Enco 300)</b>	<b>Vemurafenib N = 191 (Vem)</b>
<b>Risponsi ġeneralni kkonfermati</b>			
Rata ġeneralni ta' rispons, n (%)	121 (63.0) (55.8, 69.9)	98 (50.5) (43.3, 57.8)	77 (40.3) (33.3, 47.6)
CR, n (%)	15 (7.8)	10 (5.2)	11 (5.8)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

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

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

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

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



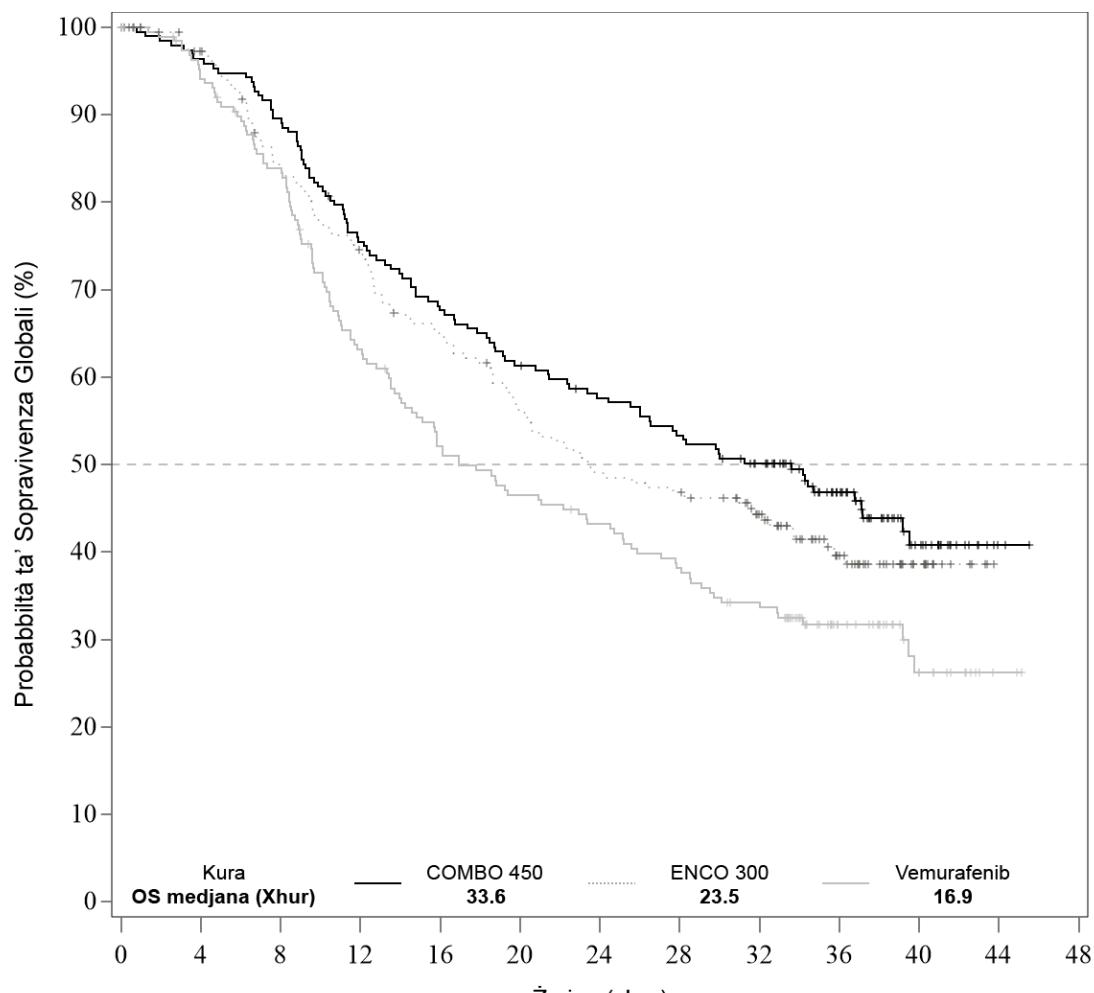
Analizi temporanja tal-OS tal-Istudju CMEK162B2301, Parti 1, (data ta' limitu 07 ta' November 2017) wriet titjib statistikament sinifikanti fl-OS ghall-Combo 450 meta mqabbel ma' vemurafenib (ara Tabella 7 u Figura 2).

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

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

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

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



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

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

Intużaw il-Valutazzjoni Funzjonalni tat-Terapija għall-Kanċer-Melanoma (FACT-M), il-kwestjonarju principali dwar il-kwalità tal-hajja tal-Organizzazzjoni Ewropea għar-Ričerka u għat-Trattament tal-Kanċer (EORTC QLQ-C30) u l-eżaminazzjonal-Livell EuroQoL-5 Dimensjoni-5 (EQ-5D-5L) biex jiġi esplorat il-kejl tal-eżiżi rrapportati mill-pazjenti (PRO) tal-Kwalità tal-Hajja relatata mas-saħħha, il-funzjonament, is-sintomi tal-melanoma, u reazzjoniijiet avversi relatati mat-trattament. Deteriorament definitiv ta' 10% fil-FACT-M u fl-EORTC QLQ-C30 gie ttardjat b'mod sinifikanti f'pazjenti ttrattati bil-Combo 450 meta mqabbla ma' trattamenti oħra. Iż-żmien medjan għad-deteriorament definitiv ta' 10% fil-punteggħ tal-FACT-M ma ntlahaqx fil-parti tal-Combo 450 u kien ta' 22.1 xahar (95% CI: 15.2, NE) fil-parti ta' vemurafenib b'HR għad-differenza ta' 0.46 (95% CI: 0.29, 0.72). Analizi taż-żmien għad-deteriorament definitiv ta' 10% fil-punteggħ tal-EORTC QLQ-C30 ippovdiet riżultati simili. Il-pazjenti li rċivew Combo 450 ma rrapportaw ebda bidla jew irrapportaw titjib hafif fit-tibdil medju mill-punteggħ tal-indiċi mil-linjal baži tal-EQ-5D-5L fiż-żjarat kollha, filwaqt li l-pazjenti li rċevew vemurafenib jew encorafenib irrapportaw tnaqqis fiż-żjariet kollha (b'differenzi statistikament sinifikanti). Evalwazzjoni tat-tibdil maż-żmien fil-punteggħ rendiet l-istess xejra għall-EORTC QLQ-C30 u fiż-żjarat kollha għall-FACT-M).

### *Studju CMEK162B2301, parti 2*

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

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

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

### *Elettrofizjoloġija kardijaka*

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

### *Kanċer metastatiku tal-kolon u tar-rektum bil-Mutazzjoni tal-BRAF V600E – Studju ARRAY-818-302*

Encorafenib flimkien ma' cetuximab kien evalwat fi prova open-label, multiċentrika, ikkontrollata b'mod attiv, li fiha l-parċeċċanti ntgħaż lu b'mod każwali (ARRAY 818-302 BEACON CRC). Il-pazjenti eligibbli kienu meħtieġa li jkollhom kanċer metastatiku mutant tal-kolon u tar-rektum tal-BRAF V600E li kien ipprogressa wara regim wieħed jew tnejn preċedenti. Il-pazjenti rręġistrati kienu eligibbli li jircieu cetuximab skont it-tikketta approvata lokalment fir-rigward tal-istatus tal-RAS tatt-tumur. L-użu minn qabel ta' inibituri ta' RAF, inibituri ta' MEK jew inibituri ta' EGFR kien ipproġbit. Ir-randomizzazzjoni ġiet stratifikasi skont l-istatus tal-prestazzjoni ta' Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), l-użu minn qabel ta'sors ta' irinotecan u cetuximab.

Total ta' 665 pazjent intgħażlu b'mod każwali (1:1:1) biex jirċievu encorafenib 300 mg oralment kuljum flimkien ma' cetuximab li nghata bid-doża skont l-SmPC approvat tiegħu (n=220), jew encorafenib 300 mg oralment kuljum flimkien ma' binimetinib 45 mg oralment darbejn kuljum u cetuximab li nghata bid-doża skont l-SmPC approvat tiegħu (n=224) jew Kontroll (irinotecan ma' cetuximab jew irinotecan/5-fluorouracil/folinic acid (FOLFIRI) ma' cetuximab, n = 221). It-trattament kompla sakemm ipprogresat il-marda jew sakemm it-tossiċità kienet inaċċettabbli.

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

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

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

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

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

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

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

	<b>Encorafenib ma' cetuximab</b>	<b>Irinotecan ma' cetuximab jew FOLFIRI ma' cetuximab (Kontroll)</b>
DCR, n (%) (95% CI) <sup>f</sup>	84 (74.3) (65.3, 82.1)	33 (30.8) (22.3; 40.5)
<b>PFS (skont il-BIRC)</b>		
Numru ta' pazjenti <sup>a</sup>	220	221
Numru ta' avvenimenti (%)	133 (60.5)	128 (57.9)
Medjan tal-PFS, xhur (95% CI)	4.2 (3.7, 5.4)	1.5 (1.5; 1.7)
HR (95% CI) <sup>b,c</sup>	0.40 (0.30, 0.55)	
Valur-p <sup>b,d</sup>	< 0.0001	
<b>Analizi aġġornata, data ta' limitu: 15 ta' Awwissu 2019</b>		
<b>OS</b>		
Numru ta' pazjenti <sup>a</sup>	220	221
Numru ta' avvenimenti (%)	128 (58.2)	157 (71.0)
Medjan, xhur (95% CI)	9.3 (8.0, 11.3)	5.9 (5.1, 7.1)
HR (95% CI) <sup>b</sup> (kontra l-Kontroll)	0.61 (0.48, 0.77)	
Valur-p <sup>b,d,h</sup>	< 0.0001	
Tul medjan tas-segwitu, xhur (95% CI)	12.3 (11.1, 14.1)	12.9 (10.9, 14.6)
<b>ORR (skont il-BIRC)</b>		
Numru ta' pazjenti <sup>a</sup>	220	221
ORR n (%) (95% CI) <sup>f</sup>	43 (19.5) (14.5, 25.4)	4 (1.8) (0.5, 4.6)
Valur-p <sup>b,d,g,h</sup>	< 0.0001	
CR, n (%)	7 (3.2)	0
PR, n (%)	36 (16.4)	4 (1.8)
SD, n (%)	117 (53.2)	59 (26.7)
DCR, n (%) (95% CI) <sup>f</sup>	167 (75.9) (69.7, 81.4)	69 (31.2) (25.2, 37.8)
<b>PFS (skont il-BIRC)</b>		
Numru ta' pazjenti <sup>a</sup>	220	221
Numru ta' avvenimenti (%)	167 (75.9)	147 (66.5)
Medjan tal-PFS, xhur (95% CI)	4.3 (4.1, 5.5)	1.5 (1.5, 1.9)
HR (95% CI) <sup>b</sup>	0.44 (0.35, 0.55)	
Valur-p <sup>b,d,h</sup>	< 0.0001	

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

<sup>a</sup> Faži 3 Randomizzata, Sett ta' Analizi Shiha

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

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

<sup>d</sup> Naħa waħda

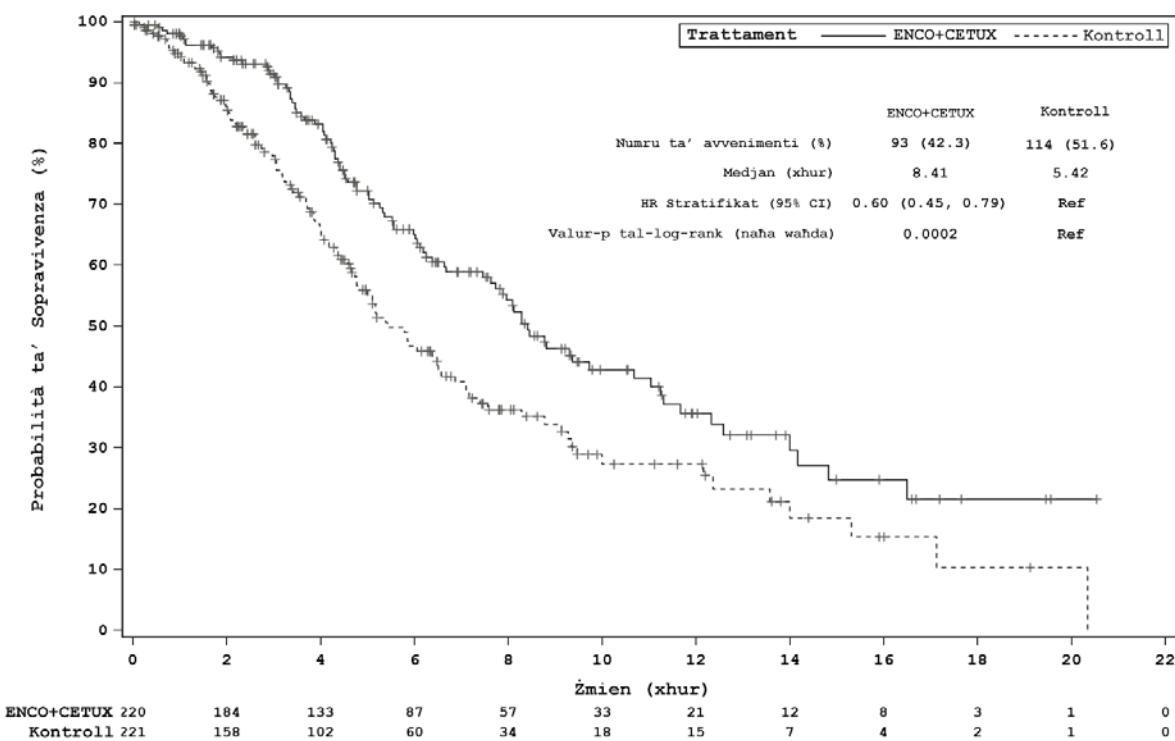
<sup>e</sup> Fost l-ewwel 331 pazjenti randomizzati

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

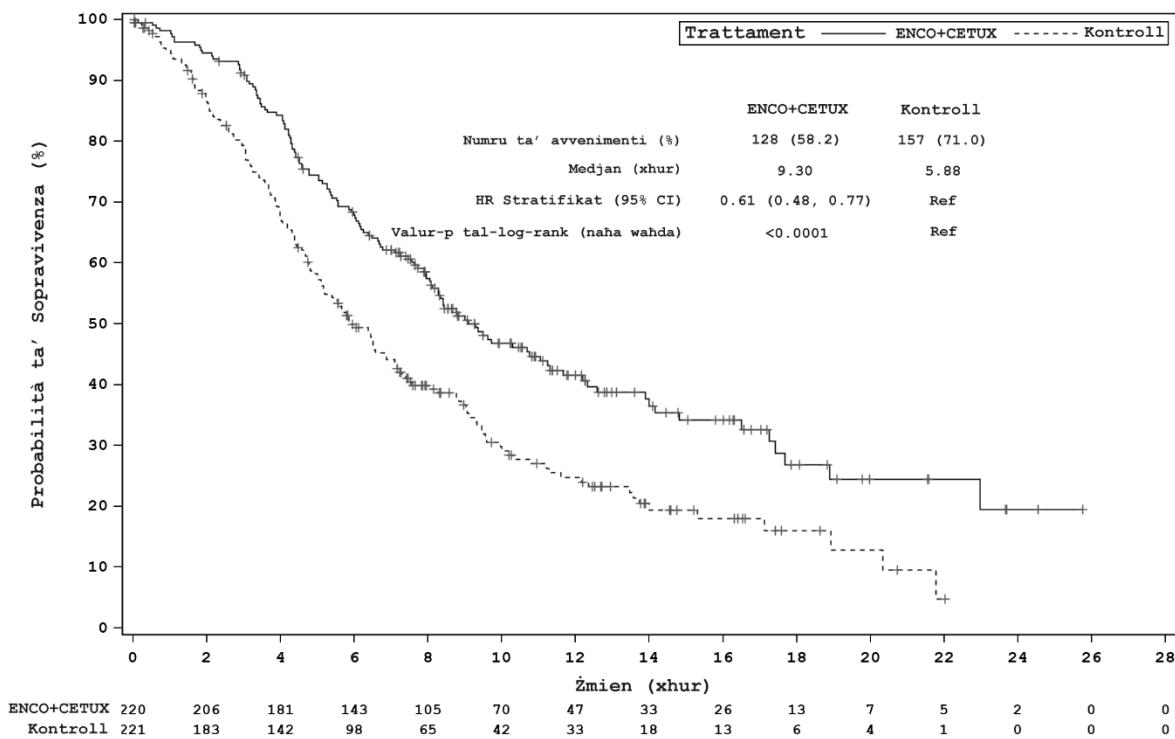
<sup>g</sup> Test ta' Cochran Mantel-Haenszel

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

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



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



## *Elettrofizjologija Kardijaka*

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

## Popolazzjoni pedjatrika

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

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

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

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

## Assorbiment

Wara l-amministrazzjoni orali, encorafenib jiġi assorbit malajr b'T<sub>max</sub> medjan ta' siegha u nofs (1.5) sa sagħtejn (2). Wara doża orali waħda ta' 100 mg [<sup>14</sup>C] encorafenib f'individwi f'saħħithom, tal-anqas 86 % tad-doża ta' encorafenib ġiet assorbita. L-amministrazzjoni ta' doża waħda ta' 100 mg encorafenib ma' ikla xaħmija ħafna u b'ħafna kaloriji naqqset is-C<sub>max</sub> b'36%, filwaqt li l-AUC baqgħet l-istess. Studju dwar l-interazzjoni tal-mediċini f'individwi f'saħħithom indika li l-firxa ta' esponenti ta' encorafenib ma' ġietx mibdula fil-preżenza ta' aġġent li jibdel il-pH gastrika (rabeprazole).

## Distribuzzjoni

Encorafenib teħel b'mod moderat (86.1%) mal-proteini tal-plažma tal-bniedem *in vitro*. Wara doża orali waħda ta' 100 mg [<sup>14</sup>C] encorafenib f'individwi b'saħħithom, il-proporzjon tal-konċentrazzjoni medjan (SD) tad-demm ghall-plažma hu ta' 0.58 (0.02) u l-volum apparenti medjan (CV%) tad-distribuzzjoni (Vz/F) ta' encorafenib hu ta' 226 L (32.7%).

## Bijotrasformazzjoni

Wara doża orali waħda ta' 100 mg [<sup>14</sup>C] encorafenib f'individwi b'saħħithom, il-metabolizmu nstab li hu l-mogħidja ewlenija ta' tnejħiha għal encorafenib (madwar 88% tad-doża radjuattiva rkuprata). Ir-reazzjoni predominant tal-bijotrasformazzjoni ta' encorafenib kienet N-dealkylation. Mogħdijiet metabolici ewleni oħrajn involvew l-idrossilazzjoni, l-idrolizi tal-karbamat, il-glukuronidazzjoni indiretta u l-formazzjoni tal-konjugati tal-glukożju.

## Eliminazzjoni

Wara doża orali waħda ta' 100 mg [<sup>14</sup>C] encorafenib f'individwi b'saħħithom, ir-radjuattivitā għet eliminata indaq s-kemm fl-ippurgar kif ukoll fl-awrina (medja ta' 47.2%). Fl-awrina, 1.8% tar-radjuattivitā tneħħiet bhala encorafenib. It-tnejħiha apparenti medja (CV%) (CL/F) ta' encorafenib kienet ta' 27.9 L/h (9.15%). Il-half life (T<sub>1/2</sub>) terminali medjana (medda) ta' encorafenib kienet ta' 6.32 sighat (3.74 sa 8.09 sighat).

## Interazzjonijiet tal-prodott medicinali

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

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

Encorafenib hu metabolizzat minn CYP3A4, minn CYP2C19 u minn CYP2D6. *In vitro*, tbassar li CYP3A4 hu l-enzima ewlenija li tikkontribwixxi għat-tnejħiha ossidattiva totali ta' encorafenib fil-mikrożomi tal-fwied tal-bniedem (~83.3%), segwit minn CYP2C19 u minn CYP2D6 (~16.0% u 0.71%, rispettivament). L-effett tal-koamministrazzjoni ta' induttur b'saħħtu ta' CYP3A4 fuq l-esponiment ta' encorafenib ma ġiex studjat fi prova dedikata. L-ghoti ripetut tad-doża ta' 450 mg encorafenib darba kuljum u ta' 45 mg binimetinib darbtejn kuljum f'pazjenti bil-melanoma flimkien ma' modafinil, induttur moderat ta' CYP3A4, naqqset l-AUC ta' encorafenib fi stat kostanti b'24% u s-C<sub>max</sub> b'20%, meta mqabbla ma' encorafenib waħdu.

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

L-esperimenti *in vitro* jindikaw li encorafenib hu inibitur riversibbli relativament potenti ta' UGT1A1, ta' CYP2B6, ta' CYP2C9 u ta' CYP3A4/5, kif ukoll inibitur dipendenti fuq iż-żmien ta' CYP3A4. Encorafenib induċa CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 u CYP3A4 fl-epatoċi primarji tal-bniedem.

L-ghoti ripetut tad-doża ta' 450 mg encorafenib darba kuljum u ta' 45 mg binimetinib darbtejn kuljum f'pazjenti bil-melanoma flimkien ma' doża waħda ta' cocktail ta' substrat sonda CYP naqqset l-AUC ta' midazolam 2 mg (substrat ta' CYP3A4) b'82% u s-C<sub>max</sub> b'74%. Naqqset l-AUC ta' omeprazole 20 mg (substrat ta' CYP2C19) b'17% u ma biddlitx is-C<sub>max</sub> u żiedet l-AUC tal-kaffeina 50 mg (substrat ta' CYP1A2) b'27% u s-C<sub>max</sub> b'13%. Naqqset il-proporzjon tal-metabolit ta' losartan E3174 għal konċentrazzjonijiet ta' losartan (substrat ta' CYP2C9) fl-awrina bi 28% u ma biddlitx il-proporzjon tal-metabolit ta' dextromethorphan (dextrorphan) għal konċentrazzjonijiet ta' dextromethorphan (substrat ta' CYP2D6) fl-awrina. Dawn ir-riżultati jindikaw induzzjoni b'saħħiha ta' CYP3A4, inibizzjoni ħafffa ta' CYP1A2 u l-ebda impatt fuq il-farmakokinetika ta' substrati ta' CYP2C19. Mid-data dwar l-awrina, il-qawwa inibitorja fuq CYP2C9 u CYP2D6 ma tistax tiġi konkluża b'mod definitiv. M'hemm l-ebda *data* disponibbli għal metabolizzaturi dgħajfin ta' CYP2D6.

Doża waħda ta' encorafenib 450 mg u ta' binimetinib 45 mg naqqset l-AUC u s-C<sub>max</sub> ta' bupropion 75 mg (substrat ta' CYP2B6) b'≤ 25%. L-ghoti ripetut ta' 450 mg encorafenib kuljum u ta' 45 mg binimetinib darbtejn kuljum naqqset l-AUC u s-C<sub>max</sub> ta' bupropion b'≤ 26% u żiedet l-AUC tal-metabolit attiv hydroxybupropion b'49%, li jindika induzzjoni ħafffa.

Għall-koamministrazzjoni b'substrati ta' UGT1A1 li ssirilhom estrazzjoni tal-musrana, hi mistennija interazzjoni minuri sa moderata. Filwaqt li binimetinib hu substrat ta' UGT1A1, dan ma ssirlux estrazzjoni tal-musrana, u għalhekk ma hi mistennija ebda DDI ma' encorafenib. Barra minn hekk, klinikament ma ġiet osservata ebda differenza fl-esponiment meta binimetinib ġie koamministrat ma' encorafenib.

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

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

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

L-ghoti ripetut ta' 450 mg encorafenib darba kuljum u 45 mg binimetinib darbejn kuljum ma' doża waħda ta' rosuvastatin (substrat ta' OATP1B1, OATP1B3 u BCRP) žied is-C<sub>max</sub> ta' rosuvastatin b'2.7 darbiet u l-AUC b'1.6 darbiet, li tindika inibizzjoni ħafifa tat-trasportaturi OATP1B1, OATP1B3 u/jew BCRP.

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

### Popolazzjonijiet specjali

#### *Età*

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

#### *Sess*

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

#### *Piż tal-ġisem*

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

#### *Razza*

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

#### *Indeboliment tal-fwied*

Ir-rizultati minn studju kliniku dedikat jindikaw esponenti totali 25 % oħħla ta' encorafenib f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif (Klassi A Child-Pugh) meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni normali tal-fwied. Dan ifisser żieda ta' 55 % fl-esponiment t'encorafenib mhux marbut. Il-farmakokinetika ta' encorafenib ma għietx evalwata klinikament f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat (Klassi B Child-Pugh) jew sever (Klassi C Child-Pugh). Peress li encorafenib jiġi primarjament metabolizzat u eliminat permezz tal-fwied, abbażi ta' mmudellar ta' PBPK il-pazjenti b'indeboliment epatiku moderat sa sever jista' jkollhom żidiet akbar fl-esponiment minn pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif li jiġi aktar tnaqqis fid-doża. Ma tista' ssir l-ebda rakkmandazzjoni dwar id-doża f'pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

#### *Indeboliment tal-kliewi*

Encorafenib jiġi eliminat b'mod minimu mill-kliewi. Ma sar ebda studju kliniku formali biex jiġi evalwat l-effett tal-indeboliment renali fuq il-farmakokinetika ta' encorafenib.

F'analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni, ma għiet osservata ebda tendenza ċara fis-CL/F ta' encorafenib f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif (eGFR 60 sa 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) jew moderat (eGFR 30 sa 59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) meta mqabbla ma' suġġetti b'funzjoni renali normali (eGFR ≥90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). Tnaqqis żgħir f'CL/F ( $\leq 5\%$ ) tbassar għal pazjenti b'indeboliment renali ħafif u moderat, li hu improbabli li jkun klinikament rilevanti. Il-farmakokinetika ta' encorafenib ma għietx studjata f'pazjenti b'indeboliment renali sever.

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

Fl-istudji tat-tossiċità ta' 4 ġimħat u ta' 13-il ġimħa fuq ix-xadini, ġew innotati sinjal kliniči, il-piż imnaqqas tal-ġisem, piżżejjiet imnaqqsa tal-epididimu u tal-prostata u sejbiet mikroskopiċi fit-testikoli, fl-epididimu, fl-istonku u fil-ġilda. Ir-riversibbiltà parzjali ta' dawn is-sejbiet giet innotata wara perjodu ta' rkupru ta' 4 ġimħat. Barra minn hekk, fl-istudju tat-tossiċità ta' 13-il ġimħa fuq il-firien, ġew innotati tibdiliet riversibbli fil-patoloġija klinika f'doži ta'  $\geq 100 \text{ mg/kg/d}$ . L-ebda NOAEL ma seta' jiġi stabbilit ghall-istudju ta' 4 ġimħat. In-NOAEL li ġie determinat fl-istudju ta' 13-il ġimħa kien aktar minn 10 darbiet mill-esponimenti terapewtiċi tal-bniedem.

Fl-istudju tat-tossiċità ta' 4 ġimħat u ta' 13-il ġimħa fuq ix-xadini, ġew osservati episodji iż-żolali/sporadiċi ta' emeži u ta' dijarea kif ukoll leżjonijiet oftalmiċi kemxejn ogħla mill-esponimenti terapewtiċi tal-bniedem. Il-leżjonijiet oftalmiċi kienu parżjalment riversibbli u kienu jikkonsistu f'separazzjoni jew f'distakkament retinali bejn is-saff estern tal-vireg u tal-koni u l-epitelju pigmentat retinali fil-makula centrali fil-fovea. Din l-osservazzjoni kienet simili għal dik deskritta fil-bniedem bħala korjoretinopatija simili għal dik seruża centrali jew retinopatija seruża centrali.

Encorafenib ma kienx ġenotossiku.

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

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

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

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

## **6. TAGħrif Farmaċewtiku**

### **6.1 Lista ta' eċċepjenti**

#### **Il-kontenut tal-kapsula**

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

## Qoxra tal-kapsula

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

## Inka tal-istampar

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

### **6.2 Inkompatibilitajiet**

Mhux applikabbli.

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

3 snin.

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

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

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

#### Braftovi 50 mg kapsuli iebsin

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

#### Braftovi 75 mg kapsuli iebsin

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

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

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitkolli l-ligħiġiet lokali.

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

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavaur  
Franza

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

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

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

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

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

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' Settembru 2018  
Data tal-ahħar tiġid: 23 ta' Ģunju 2023

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

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

## **ANNESS II**

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

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

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

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

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

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

## **C. 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 medicinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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

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

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

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-aktivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

**ANNESS III**  
**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA****IL-KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

Braftovi 50 mg kapsuli iebsin  
encorafenib

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

Kull kapsula iebsa fiha 50 mg encorafenib.

**3. LISTA TA' EĆCIPJENTI****4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT**

28 x1 kapsula iebsa  
112-il x1 kapsula iebsa

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

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĆJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA****8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

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

Aħżeen f'temperatura taħt 30° C. Aħżeen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŽONN**

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

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavaur  
Franza

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

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

braftovi 50 mg

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

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluž.

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

PC  
SN  
NN

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

**FOLJA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

Braftovi 50 mg kapsuli  
encorafenib

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

Pierre Fabre Médicament

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA****IL-KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

Braftovi 75 mg kapsuli iebsin  
encorafenib

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

Kull kapsula iebsa fiha 75 mg encorafenib.

**3. LISTA TA' EĆCIPJENTI****4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT**

42 x1 kapsula iebsa  
168 x1 kapsula iebsa

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

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĆJALI OHRA, JEKK MEHTIEĞA****8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

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

Aħżeen f'temperatura taħt 30° C.  
Aħżeen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŽONN**

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

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavaur  
Franza

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

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

braftovi 75 mg

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

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluž.

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

PC  
SN  
NN

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

**FOLJA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

Braftovi 75 mg kapsuli  
encorafenib

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

Pierre Fabre Médicament

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

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

## Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

**Braftovi 50 mg kapsuli iebsin**  
**Braftovi 75 mg kapsuli iebsin**  
encorafenib

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

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

### F'dan il-fuljett

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

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

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

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

- meta jkun hemm bidla partikolari (mutazzjoni) f'ġene responsabbi biex tipproduci proteina msejħha BRAF, u
  - meta jkun infirex f'partijiet oħra tal-ġisem, jew ma jistax jitneħha b'kirurgija
- Meta Braftovi jintuża flimkien ma' binimetinib, li għandu fil-mira tiegħu proteina oħra li tistimula l-iżvilupp taċ-ċelloli tal-kancér, din il-kombinazzjoni tnaqqas jew twaqqaf it-tkabbir tal-kancér tiegħek.

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

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

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

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

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

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

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

### Tiħux Braftovi

- jekk inti allerġiku għal encorafenib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

### Twissijiet u prekawzjonijiet

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

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

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

Għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek minnufih jekk ikkollok dawn li ġejjin waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina:

- Problemi fil-qalb: Braftovi, meta jittieħed ma' binimetinib jista' jikkawża li qalbek biex ma taħdimx kif suppost, jikkawża alterazzjoni tal-attività elettrika ta' qalbek imsejha "titwil tal-intervall QT" jew jaggrava problemi eżistenti fil-qalb. It-tabib tiegħek se jivverifikasi li qalbek qed taħdem kif suppost qabel u matul it-trattament b'dawn il-mediċini. Kellem lit-tabib tiegħek immedjatamente jekk ikollox xi sintomi ta' problemi tal-qalb, bħal sturdament, għeja, mejt, jekk ikkollok qtugħi ta' nifs, jekk thoss qalbek tagħti, thabbat ħafna jew thoss taħbit irregolari jew jekk jintefhulek saqajk.
- Problemi ta' fsada: Braftovi jista' jikkawża problemi serji ta' fsada. Kellem lit-tabib tiegħek immedjatamente jekk ikollox xi sintomi ta' problemi ta' fsada bħal sogħla bid-demmin, emboli tad-demm, remettar li fih id-demm jew li jidher qisu "frak tal-kafè użat", ippurgar aħmar jew iswed li jixbah lill-qatran, demm fl-awrina, u ġigħi fl-istonku (fl-addome), fsada mhux tas-soltu mill-vagħġina. Għid lit-tabib tiegħek ukoll jekk ikollok uġiġi ta' ras, sturdament jew debbulizza.
- Problemi fl-ghajnejn: Braftovi, meta jittieħed ma' binimetinib, jista' jikkawża problemi serji fl-ghajnejn. Kellem lit-tabib tiegħek immedjatamente jekk ikollox vista mċajpra, telf tad-dawl, jew tibdil iehor fil-vista (eż. punti kkuluriti fil-vista tiegħek), awreola (tara linja mċajpra madwar oġġetti). It-tabib tiegħek se jeżaminalek ghajnejk għal xi problemi fil-vista tiegħek waqt li tkun qed tieħu Braftovi.
- Tibdiliet fil-ġilda: Braftovi jista' jikkawża tipi oħrajn ta' kanċer tal-ġilda bħal karċinoma kutanja taċ-ċelloli tat-tip skwamuż. Melanomi godda jistgħu jidher qabel it-trattament, kull xahrejn matul it-trattament, u sa 6 xhur wara li tieqaf tiehu Braftovi. Għid lit-tabib tiegħek mill-ewwel jekk tibdiliet fil-ġilda matul jew wara t-trattament li jinkludu: felula ġidha, ġerha fuq il-ġilda jew nefha hamranja li joħroġ id-demm minnha jew ma tfieqx, jew tibdil fid-daqs jew fil-kulur tal-ghażza. Barra minn hekk, it-tabib tiegħek irid jiċċekkja għal karċinoma taċ-ċelloli tat-tip skwamuż fuq rasek, għonqok, ħalqek u l-għandoli limfatiċi tiegħek, u se jsirulek CT scans b'mod regolari. Din hi miżura ta' prekawzjoni f'każ li tiżviluppa karċinoma taċ-ċelloli tat-tip skwamuż f'ġismek. Eżaminazzjonijiet ġenitali (għan-nisa) u eżaminazzjonijiet anali huma rakkommandati wkoll qabel u fi tmiem it-trattament tiegħek.

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

Jekk tesperjenza s-sintomi li ġejjin, ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatamente għax din tista' tkun kundizzjoni ta' theddida għas-saħħha: nawsja, qtugħi ta' nifs, taħbit tal-qalb irregolari, bughawwieg fil-muskoli, aċċessjonijiet, awrina mċajpra, tnaqqis fil-ħruġ tal-awrina, u għejja. Dawn jistgħu jkunu kkawżati minn grupp ta' kumplikazzjonijiet metabolici li jistgħu jseħħu waqt it-trattament tal-kanċer li jiġi kkawżati mit-tkissir taċ-ċelluli tal-kanċer li qed imutu (Sindrome tal-lisi tat-tumur [TLS, *Tumour lysis syndrome*]) u jistgħu jwasslu għal tibdil fil-funzjoni tal-kliewi (ara wkoll sezzjoni 4: Effetti sekondarji possibbi).

### **Tfal u adolexxenti**

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

### **Medicini oħra u Braftovi**

Għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu, hadt dan l-ahħar jew tista' tieħu xi medicina oħra.

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

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

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

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

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

### **Tqala**

Braftovi muwiex rakkomandat waqt it-tqala. Jista' jikkawża īxsara jew difetti mat-tweliż f'tarbija fil-ġu.

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

Jekk inti mara li tista' toħroġ tqila, int trid tuża kontraċċezzjoni affidabbi meta tkun qed tieħu Braftovi, u trid tkompli tuża kontraċċezzjoni affidabbi għal tal-anqas xahar wara li tieħu l-ahħar doža tiegħek.

Medicini li jikkontrollaw il-fertilità li fihom l-ormoni (bħal pilloli, injezzjonijiet, faxex li jkun fihom il-medicina, impjanti u ċerti apparati li jitpoġġew fl-utru (IUDs) li jirrilaxxaw l-ormoni) jistgħu ma jaħdmux tajjeb daqs kemm ikun mistenni waqt li tkun qed tieħu Braftovi. Għandek tuża metodu affidabbi iehor ta' kontroll tal-fertilità bħal metodu ta' lqugh (eż. kondom) biex ma toħroġx tqila waqt

li tkun qed tieħu din il-mediċina. Staqsit lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek għal pariri. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jekk toħrog tqila waqt li tkun qed tieħu Braftovi.

### Treddiġ

Braftovi muhuwiex rakkomandat matul it-treddiġ. Mhuwiex magħruf jekk Braftovi jidholx fil-ħalib tas-sider. Jekk qed tredda', jew qed tippjana li treddha', staqsit lit-tabib tiegħek għal parir qabel ma tieħu din il-mediċina.

### Fertilità

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

### Sewqan u thaddim ta' magni

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

## 3. Kif għandek tuża Braftovi

### Kemm għandek tieħu

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eż-żarr tat-tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

### Għat-trattament tal-melanoma

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

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

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

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

### Kif għandek tieħu Braftovi



Istruzzjonijiet dwar kif għandek tiftaħ il-folja:

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

Ibla l-kapsuli shah mal-ilma. Braftovi jista' jittieħed mal-ikel jew bejn l-ikliet.

### Jekk int marid/a

Jekk tirremetti fi kwalunkwe ħin wara li tieħu Braftovi, tiħux doża addizzjonal. Hu d-doża li jmiss kif skedat.

### Jekk tieħu Braftovi aktar milli suppost

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

### **Jekk tinsa tieħu Braftovi**

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

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

### **Jekk tieqaf tieħu Braftovi**

Huwa importanti li tieħu Braftovi sakemm jiktibek it-tabib. Tiqafxf tieħu din il-medicina sakemm ma jgħidlekx it-tabib.

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

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

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

### **Effetti sekondarji serji**

**Braftovi jista' jikkawża effetti sekondarji serji. Ghid lit-tabib tiegħek minnufih** jekk ikkollok xi wieħed mill-effetti sekondarji serji li ġejjin, jew għall-ewwel darba jew inkella jekk dawn jaqilbu ghall-agħar (ara wkoll sezzjoni 2):

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

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

Problemi fl-ghajnejn: Braftovi, meta jittieħed ma' binimetinib jista' jikkawża problemi serji fl-ghajnejn bħal tnixxi ja ta' fluwidi taħt ir-retina fl-ghajn, li twassal għal distakkament ta' saffi differenti fl-ghajn (distakkament pigmentali retinali epiteljali). Ċempel lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikkollok dawn is-sintomi ta' problemi fl-ghajnejn:

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

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

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

Problemi fil-muskoli: Braftovi, meta jittieħed ma' binimetinib jista' jikkawża tkissir tal-muskoli (rabdomijoli) li jista' jwassal għal īxsara fil-kliewi u jista' jkun fatali; is-sinjal u s-sintomi jistgħu jinkludu:

- uġiġi fil-muskoli, bugħawwieg, ebusija jew spażmu
- urina skura

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

Sindrome tal-lisi tat-tumur: Braftovi jista' jikkawża tkissir rapidu ta' ċelluli tal-kanċer li f'xi nies jista' jkun fatali. Is-sintomi jistgħu jinkludu nawja, qtugħi ta' nifs, taħbi tal-qalb irregolari, bugħawwieg fil-muskoli, aċċessjonijiet, awrina mċajpra, tnaqqis fil-ħruġ tal-awrina, u għejja.

### **Effetti sekondarji oħra**

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

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

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

- ghadd imnaqqas ta' ċelloli ħumor fid-demm (anemija)
- problema bin-nervituri li tista' tirriżulta fuq il-ġiġi, telf ta' sensazzjoni jew tnemnim fl-idejn u ssaqajn
- uġiġi ta' ras
- sturdament
- fsada f'diversi postijiet fil-ġisem
- pressjoni għolja tad-demm
- problemi fil-vista tiegħek (indeboliment tal-vista)
- uġiġi fl-istonku
- dijarea
- tkun ma tiflaħx (tirremetti)
- thossox ma tiflaħx (nawsja)
- stitikezza
- hakk
- ġilda xotta
- telf jew traqqiż tax-xagħar (alopecja)
- raxx ta' diversi tipi fuq il-ġilda
- thaxxin tas-saffi ta' barra tal-ġilda
- uġiġi fil-ġoggi (artralgħja)
- uġiġi, dgħjufija jew spażmu fil-muskoli
- uġiġi fid-dahar
- uġiġi fl-estremitajiet
- deni
- nefha tal-idejn jew tas-saqajn (edema periferali), nefha lokalizzata
- għeja
- riżultati anormali tat-testijiet tad-demm għall-funzjoni tal-fwied
- riżultati anormali tat-testijiet tad-demm b'raba ma' kreatinina kinażi fid-demm (enzima fid-demm li tista' tindika infjammazzjoni jew ħsara fil-muskolu)

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

- certi tipi ta' tumuri tal-ġilda bħal papilloma tal-ġilda u karċinoma taċ-ċelloli bażali
- reazzjoni allerġika li tista' tinkludi nefha tal-wiċċe u diffikultà fit-teħid tan-nifs
- tibdil fit-togħma tal-affarrijiet
- infjammazzjoni tal-ghajnej (uveite)
- emboli tad-demm
- infjammazzjoni tal-kolon (kolite)
- ħmura, xaqqiż jew qsim tal-ġilda
- infjammazzjoni tas-saff xahmi taħbi il-ġilda, is-sintomi jinkludu noduli sensittivi tal-ġilda
- raxx fuq il-ġilda b'parti skulurita c'ċatta jew nefħiet bħall-akne (dermatite akneiforme)

- īmura, tqaxxir tal-ġilda jew infafet fuq l-idejn u fuq is-saqajn (eritrodisetežja palmari-plantari jew sindromu tal-id u tas-sieq)
- insuffiċjenza tal-kliewi
- riżultati anormali tat-testijiet tal-kliewi (elevazzjonijiet tal-kreatinina)
- riżultati anormali tat-testijiet tad-demm għall-funzjoni tal-kliewi (fosfatasi alkalina fid-demm)
- riżultati anormali tat-testijiet tad-demm għall-funzjoni tal-frixa (amilazi, lipaži)
- žieda fis-sensittivitā tal-ġilda għad-dawl tax-xemx

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

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

#### **Effetti sekondarji meta Draftovi ntuża waħdu fi provi kliniči li saru f'pazjenti bil-melanoma**

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

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

- għejja
- thossox ma tiflaħx (nawsja)
- tkun ma tiflaħx (tirremetti)
- stitkezza
- raxx ta' diversi tipi fuq il-ġilda
- īmura, tqaxxir tal-ġilda jew infafet fuq l-idejn u fuq is-saqajn (imsejha eritrodisetežja palmari-plantari jew sindromu tal-id u tas-sieq)
- thaxxin tas-saffi ta' barra tal-ġilda (iperkeratoži)
- ġilda xotta
- ħakk
- telf jew traqqiq anormali tax-xagħar (alopecja)
- īmura, xaqqiq jew qsim tal-ġilda
- kulur aktar skur tal-ġilda
- telf tal-appti
- diffikultà biex torqod (insomnja)
- uġiġi ta' ras
- problema bin-nervituri li tista' tipproducji uġiġi, telf ta' sensazzjoni jew tnemni fl-idejn u s-saqajn
- tibdil fit-togħma tal-affarijiet
- uġiġi fil-ġogi (artralgħja)
- uġiġi, dghufija, jew spażmi fil-muskolu
- uġiġi fl-estremitajiet
- uġiġi fid-dahar
- deni
- certi tipi ta' tumur beninn tal-ġilda bħal naevus melanocitiku u papilloma tal-ġilda
- riżultati anormali tat-testijiet tad-demm b'rabta mal-fwied

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

- reazzjoni allerġika li tista' tinkludi nefha tal-wiċċ u diffikultà fit-teħid tan-nifs
- debbulizza jew paraliżi tal-muskoli tal-wiċċ
- qalb thabbat ħafna
- raxx fuq il-ġilda b'parti skulurita ċatta jew nefħiet bħall-akne (dermatite akneiforme)
- ġilda titqaxxar jew bil-qxur
- infjammazzjoni tal-ġogi (artrite)
- insuffiċjenza tal-kliewi
- riżultati anormali tat-testijiet tal-kliewi (elevazzjonijiet tal-kreatinina)
- žieda fis-sensittivitā tal-ġilda għad-dawl tax-xemx
- riżultati anormali tat-testijiet tad-demm għall-funzjoni tal-frixa (lipaži)

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

- tip ta' kanċer tal-ġilda bħal karċinoma taċ-ċelloli bażali
- infjammazzjoni tal-ġħajnej (uveite)
- infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite) li tikkawża uġiġi addominali sever
- riżultati anormali tat-testijiet tad-demm tal-funzjoni tal-frixa (amilazi)

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

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

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

- ghazziet ġodda li jisseqi "naevus melanoċitiku"
- telf tal-apptit
- diffikultà biex torqod (insomnja)
- problema bin-nervituri li tista' tirriżulta f'uġiġi, telf ta' sensazzjoni jew tnemnim fl-idejn u ssaqajn
- uġiġi ta' ras
- fsada f'diversi postijiet fil-ġisem
- dijarea
- uġiġi fl-istonku
- thossok ma tiflaħx (nawsja)
- tkun ma tiflaħx (tirremetti)
- stitkezza
- raxx fuq il-ġilda b'parti skulurita ċatta jew nefħiet bħall-akne (dermatite akneiforme)
- raxx ta' diversi tipi fuq il-ġilda
- ġilda xotta
- ħakk
- uġiġi fil-ġogji (artralgħja) u uġiġi fil-muskoli u/jew fl-ġħadam (uġiġi muskuloskeletal)
- uġiġi, dgħufija, jew spażmi fil-muskolu
- uġiġi fl-estremitajiet
- uġiġi fid-dahar
- għeja
- deni

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

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

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

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

## Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

## 5. Kif taħżeen Braftovi

Żomm din il-mediċina fejn ma tidħirx u ma tintlaħhaqx mit-tfal.

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

Aħżeen f'temperatura taħt 30° C. Aħżeen fil-pakkett originali biex tilqa' mill-umdità.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Braftovi

- Is-sustanza attiva hi encorafenib.  
Braftovi 50 mg kapsuli ibsin: Kull kapsula iebsa fiha 50 mg encorafenib.  
Braftovi 75 mg kapsuli ibsin: Kull kapsula iebsa fiha 75 mg encorafenib.
- Is-sustanzi l-oħra huma:
  - Kontenut tal-kapsuli: copovidone (E1208), poloxamer 188, cellulose microcrystalline (E460i), succinic acid (E363), crospovidone (E1202), silica colloidal anhydrous (E551), magnesium stearate (E470b)
  - Qoxra tal-kapsula: gelatin (E441), titanium dioxide (E171), iron oxide red (E172), iron oxide yellow (E172), iron oxide black (E172)
  - Inka tal-istampar: shellac (E904), iron oxide black (E172), propylene glycol (E1520)

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

#### Braftovi 50 mg kapsuli iebsin

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

Braftovi 50 mg hu disponibbli f'pakketti ta' 28 x1 kapsula jew 112-il x1 kapsula f'folji pperforati ta' doža waħda. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

#### Braftovi 75 mg kapsuli iebsin

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

Braftovi 75 mg hu disponibbli f'pakketti ta' 42 x1 kapsula jew 168 x1 kapsula f'folji pperforati ta' doža waħda. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

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

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Franza

**Manifattur**

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'.**

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

**ANNESS IV**

**KONKLUŽJONIJIET XJENTIFIČI U RAĞUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-  
TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

## Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal encorafenib, il-konklużjonijiet xjentifiċi tal-PRAC huma kif ġej:

Fid-dawl tad-data disponibbli dwar is-sindrome tal-lisi tat-tumur kemm minn każijiet ta' provi kliniči u kif ukoll minn rapporti spontanji inkluż fi 3 każijiet relazzjoni temporali mill-qrib, u fid-dawl ta' mekkaniżmu ta' azzjoni plawsibbli, il-PRAC jikkunsidra li relazzjoni kawżali bejn encorafenib u s-sindrome tal-lisi tat-tumur hija mill-inqas possibbiltà raġonevoli. Il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti li fihom encorafenib għandha tīgħi emendata kif xieraq.

Wara li reġa' eżamina r-rakkmandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet globali u mar-raġunijiet għar-rakkmandazzjoni tal-PRAC.

### Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq

Abbaži tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal encorafenib is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom encorafenib huwa favorevoli suġġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq għandhom ikunu varjati.