

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

CABOMETRYX 20 mg pilloli miksija b'rita  
CABOMETRYX 40 mg pilloli miksija b'rita  
CABOMETRYX 60 mg pilloli miksija b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

### CABOMETRYX pilloli miksija b'rita ta' 20 mg

Kull pillola miksija b'rita fiha cabozantinib (S)-malate ekwivalenti għal 20 mg cabozantinib.

### Èccipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 15.54 mg lactose.

### CABOMETRYX pilloli miksija b'rita ta' 40 mg

Kull pillola miksija b'rita fiha cabozantinib (S)-malate ekwivalenti għal 40 mg cabozantinib.

### Èccipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 31.07 mg lactose.

### CABOMETRYX pilloli miksija b'rita ta' 60 mg

Kull pillola miksija b'rita fiha cabozantinib (S)-malate ekwivalenti għal 60 mg cabozantinib.

### Èccipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 46.61 mg lactose

Għal-lista shiha ta' èccipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

### CABOMETRYX 20 mg pilloli miksija b'rita

Il-pilloli huma sofor, tondi mingħajr sinjal imnaqqax u mnaqqxa b'“XL” fuq naħa waħda u “20” fuq in-naħa l-oħra tal-pillola.

### CABOMETRYX 40 mg pilloli miksija b'rita

Il-pilloli huma sofor, għandhom forma ta' trijanglu mingħajr sinjal imnaqqax u mnaqqxa b'“XL” fuq naħa waħda u “40” fuq in-naħa l-oħra tal-pillola.

### CABOMETRYX 60 mg pilloli miksija b'rita

Il-pilloli huma sofor, għandhom forma ovali mingħajr sinjal imnaqqax u mnaqqxa b'“XL” fuq naħa waħda u “60” fuq in-naħa l-oħra tal-pillola.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

#### Karċinoma taċ-ċellula renali (RCC - renal cell carcinoma)

CABOMETRYX huwa indikat bħala monoterapija għal karċinoma avanzata taċ-ċellula renali

- bħala trattament tal-ewwel għażla ta' pazjenti adulti b'riskju intermedju jew baxx (ara sezzjoni 5.1),
- f'adulti wara terapija preċedenti mmirata lejn il-fattur tat-tkabbir tal-endotelju vaskulari (VEGF - vascular endothelial growth factor) (ara sezzjoni 5.1).

CABOMETYX, flimkien ma' nivolumab, huwa indikat għat-trattament tal-ewwel għażla ta' karċinoma avanzata taċ-ċellula renali fl-adulti (ara sezzjoni 5.1).

Karċinoma epatoċellulari (HCC - *hepatocellular carcinoma*)

CABOMETYX huwa indikat bħala monoterapija għat-trattament ta' karċinoma epatoċellulari (HCC - *hepatocellular carcinoma*) f'adulti li ġew ittrattati b'sorafenib fil-passat.

Karċinoma tat-tirojde differenzjata (DTC - *differentiated thyroid carcinoma*)

CABOMETYX huwa indikat bħala monoterapija għat-trattament ta' pazjenti adulti b'karċinoma tat-tirojde differenzjata (DTC - *differentiated thyroid carcinoma*) lokalment avanzata jew metastatika, refrattarja jew mhux eliġibbli għal iodine radjuattiv (RAI, *radioactive iodine*) li pprogressaw waqt jew wara terapija sistemika preċedenti.

## 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija b' CABOMETYX għandha tinbeda minn tabib b'esperjenza fl-għoti ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer.

Pożoloġija

Il-pilloli CABOMETYX u l-kapsuli ta' cabozantinib mhumiex bijoekwivalenti u m'għandhomx jiġu wżati minflok xulxin (ara sezzjoni 5.2).

*CABOMETYX bħala monoterapija*

Għal RCC, HCC u DTC, id-doża rakkomandata ta' CABOMETYX hija 60 mg darba kuljum.

It-trattament għandu jitkompla sakemm il-pazjent ma jibqax jibbenefika klinikament mit-terapija jew sakemm isseħħ tossiċità mhux aċċettabbli.

*CABOMETYX flimkien ma' nivolumab fi trattament tal-ewwel għażla ta' RCC avanzata*

Id-doża rakkomandata ta' CABOMETYX hija ta' 40 mg darba kuljum flimkien ma' nivolumab mogħti ġol-vini b'doża ta' 240 mg kull ġimagħtejn jew 480 mg kull 4 ġimghat. It-trattament għandu jitkompla sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità mhux aċċettabbli. Nivolumab għandu jitkompla sal-progressjoni tal-marda, tossiċità mhux aċċettabbli, jew sa 24 xahar f'pazjenti mingħajr progressjoni tal-marda (ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC - *Summary of Product Characteristics*) għall-pożoloġija ta' nivolumab).

*Modifika fit-trattament*

L-immaniġġjar ta' reazzjonijiet avversi tal-mediċina suspettati jista' jeħtieġ interruzzjoni temporanja tat-trattament u/jew tnaqqis fid-doża (ara Tabella 1). Meta f' monoterapija jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża, huwa rakkomandat li titnaqqas għal 40 mg kuljum, u mbagħad għal 20 mg kuljum.

Meta CABOMETYX jingħata flimkien ma' nivolumab, huwa rakkomandat li d-doża titnaqqas għal 20 mg ta' CABOMETYX darba kuljum, u mbagħad għal 20 mg ġurnata iva u oħra le (irreferi għall-SmPC ta' nivolumab għall-modifika fit-trattament rakkomandata għal nivolumab).

Interruzzjonijiet fid-doża huma rakkomandati għall-immaniġġjar ta' tossiċitajiet ta' grad 3 jew akbar jew tossiċitajiet intollerabbli ta' grad 2 ta' CTCAE. Tnaqqis fid-doża huwa rakkomandat f'każ ta' avvenimenti li, jekk persistenti, jistgħu jsiru serji jew intollerabbli.

Jekk pazjent jaqbez doża, id-doża maqbuża m'għandhiex tittiehed jekk ikun fadal inqas minn 12-il siegħa għad-doża li jmiss.

**Tabella 1: Rakkomandazzjoni ta' modifikazzjonijiet fid-doża ta' CABOMETYX minhabba reazzjonijiet avversi**

<b>Reazzjoni avversa u severità</b>	<b>Modifika fit-trattament</b>
Reazzjonijiet avversi ta' Grad 1 u grad 2 li huma tollerabbli u mmanigġjati b'mod faċli	Normalment ma jkunx meħtieġ aġġustament fid-doża. Żid kura ta' appoġġ kif indikat.
Reazzjonijiet avversi ta' Grad 2 li huma intollerabbli u ma jistgħux jiġu mmanigġjati bi tnaqqis fid-doża jew kura ta' appoġġ	Waqqaf it-trattament sakemm ir-reazzjoni avversa tonqos għal grad $\leq 1$ . Żid kura ta' appoġġ kif indikat. Ikkunsidra li terġa' tibda b'doża mnaqqsa.
Reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 (minbarra anormalitajiet tal-laboratorju mhux rilevanti klinikament)	Waqqaf it-trattament sakemm ir-reazzjoni avversa tonqos għal grad $\leq 1$ . Żid kura ta' appoġġ kif indikat. Ibda mill-ġdid b'doża mnaqqsa.
Reazzjonijiet avversi ta' Grad 4 (minbarra anormalitajiet tal-laboratorju mhux rilevanti klinikament)	Waqqaf it-trattament. Ibda kura medika xierqa. Jekk ir-reazzjoni avversa tonqos għal grad $\leq 1$ , ibda mill-ġdid b'doża mnaqqsa. Jekk ir-reazzjoni avversa ma tghaddix, waqqaf it-trattament b'mod permanenti.
Żidiet fl-enzimi tal-fwied għall-pazjenti b'RCC ittrattati b'CABOMETYX flimkien ma' nivolumab	
ALT jew AST $> 3$ darbiet il-ULN iżda $\leq 10$ darbiet il-ULN minghajr bilirubina totali fl-istess waqt $\geq$ darbtejn il-ULN	Waqqaf CABOMETYX u nivolumab sakemm dawn ir-reazzjonijiet avversi jonqsu għal Grad $\leq 1$ Tista' tiġi kkunsidrata terapija b'kortikosteroidi jekk tkun issuspettata reazzjoni medjata mill-immunità (irreferi għall-SmPC ta' nivolumab). Ibda mill-ġdid b'mediċina waħda jew jista' jiġi kkunsidrat bidu mill-ġdid sekwenzjali biż-żewġ mediċini wara l-irkupru. Jekk se tibda mill-ġdid b'nivolumab, irreferi għall-SmPC ta' nivolumab.
ALT jew AST $> 10$ darbiet il-ULN jew $> 3$ darbiet il-ULN b'bilirubina totali fl-istess waqt $\geq$ darbtejn il-ULN	Waqqaf CABOMETYX u nivolumab b'mod permanenti. Tista' tiġi kkunsidrata terapija b'kortikosteroidi jekk tkun issuspettata reazzjoni medjata mill-immunità (irreferi għall-SmPC ta' nivolumab).

Nota: Il-gradi tat-tossiċità huma skont il-Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għal Avvenimenti Avversi tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer verżjoni 4.0 (NCI-CTCAE v4 - *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0*)

Prodotti mediċinali li jittiehdu fl-istess waqt

Prodotti mediċinali li jittiehdu fl-istess waqt li huma inibituri qawwija ta' CYP3A4 għandhom jintużaw b'kawtela, u użu kroniku ta' prodotti mediċinali li jittiehdu fl-istess waqt li huma indutturi qawwija ta' CYP3A4 għandu jiġi evitat (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

Għandha tiġi kkunsidrata għażla ta' prodott mediċinali alternattiv li jittiehed fl-istess waqt bl-ebda potenzjal jew b'potenzjal minimu li jinduċi jew jinibixxi CYP3A4.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### Anzjani

Mhux rakkomandat aġġustament speċifiku fid-doża għall-użu ta' cabozantinib f'pazjenti anzjani ( $\geq 65$  sena).

#### Razza

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża bbażat fuq l-etnicità (ara sezzjoni 5.2).

#### Indeboliment tal-kliwi

Cabozantinib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliwi. Cabozantinib mhux rakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi peress li s-sigurtà u l-effikaċja ma ġewx stabbiliti f'din il-popolazzjoni.

#### Indeboliment tal-fwied

F'pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied mhux meħtieġ aġġustament fid-doża. Peress li hemm biss *data* limitata għal pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (Child Pugh B), ma tistax issir rakkomandazzjoni dwar id-dożaġġ. Monitoraġġ mill-qrib tas-sigurtà globali huwa rakkomandat f'dawn il-pazjenti (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). M'hemmx esperjenza klinika f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child Pugh C), għalhekk cabozantinib mhux rakkomandat biex jintuża f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

#### Indeboliment tal-qalb

Hemm *data* limitata f'pazjenti b'indeboliment tal-qalb. Ma jistgħux issiru rakkomandazzjonijiet speċifiċi dwar id-dożaġġ.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' cabozantinib fit-tfal u fl-adolesxenti ta' età  $<18$ -il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. *Data* disponibbli bħalissa hija deskritta fis-sezzjoni 5.2 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

CABOMETYX huwa għal użu orali. Il-pilloli għandhom jinbelgħu shaħ u m'għandhomx jitfarrku. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ma jieklu xejn għal mill-inqas sagħtejn qabel u siegħa wara li jieħdu CABOMETYX.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

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

Peress li hafna reazzjonijiet avversi jseħħu kmieni fil-kors tat-treatment, it-tabib għandu jevalwa l-pazjent mill-qrib matul l-ewwel tmien ġimgħat ta' treatment sabiex jiġi determinat jekk humiex iġġustifikati modifikazzjonijiet fid-doża. Reazzjonijiet avversi li generalment ikollhom bidu bikri jinkludu ipokalcimja, ipokalimja, tromboċitopenija, pressjoni għolja, sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari (PPES - *palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome*), proteina fl-awrina, u avvenimenti gastrointestinali (GI - *gastrointestinal*) (uġiġħ addominali, infjammazzjoni tal-mukoża, stitikezza, dijarea, rimettar).

L-immaniġġjar ta' reazzjonijiet avversi ssuspettati jista' jeħtieġ interruzzjoni temporanja jew tnaqqis fid-doża tat-terapija b'cabozantinib (ara sezzjoni 4.2):

*F'karċinoma taċ-ċellula renali wara terapija preċedenti mmirata lejn il-fattur tat-tkabbir tal-endotelju vaskolari (VEGF - vascular endothelial growth factor), tnaqqis fid-doża jew interruzzjonijiet fid-doża minħabba avveniment avvers (AE - adverse event) seħħew f'59.8% u 70%, rispettivament, tal-pazjenti ttrattati b'cabozantinib fil-prova klinika pivotali (METEOR). F'19.3% tal-pazjenti kien meħtieġ li d-doża titnaqqas darbtejn. Iż-żmien medjan sal-ewwel tnaqqis fid-doża kien ta' 55 jum, u l-ewwel interruzzjoni fid-doża kienet 38 jum.*

*F'karċinoma taċ-ċellula renali li qatt ma giet ittrattata qabel*, tnaqqis fid-doża u interruzzjonijiet fid-doża sehhew f'46% u 73% rispettivament, tal-pazjenti ttrattati b'cabozantinib fil-prova klinika (CABOSUN).

*Meta cabozantinib jingħata flimkien ma' nivolumab fi trattament tal-ewwel għażla ta' karċinoma avanzata taċ-ċellula renali*, tnaqqis fid-doża u interruzzjoni fid-doża ta' cabozantinib minhabba AE sehhew f'54.1% u fi 73.4% tal-pazjenti fil-prova klinika (CA2099ER). F'9.4% tal-pazjenti kien meħtieġ li d-doża titnaqqas darbtejn. Iż-żmien medjan sal-ewwel tnaqqis fid-doża kien ta' 106 ijiem, u ż-żmien sal-ewwel interruzzjoni fid-doża kien ta' 68 jum.

*F'karċinoma epatoċellulari wara terapija sistemika preċedenti*, tnaqqis fid-doża u interruzzjonijiet fid-doża sehhew fi 62% u 84%, rispettivament, tal-pazjenti ttrattati b'cabozantinib fil-prova klinika (CELESTIAL). Fi 33% tal-pazjenti kien meħtieġ li d-doża titnaqqas darbtejn. Iż-żmien medjan sal-ewwel tnaqqis fid-doża kien ta' 38 jum, u sal-ewwel interruzzjoni fid-doża kien ta' 28 jum. Huwa rakkomandat monitoraġġ aktar mill-qrib f'pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-fwied.

*F'karċinoma tat-tirojde differenzjata*, tnaqqis fid-doża u interruzzjonijiet fid-doża sehhew f'67% u 71%, rispettivament, tal-pazjenti ttrattati b'cabozantinib fil-prova klinika (COSMIC-311). Fi 33% tal-pazjenti kien meħtieġ li d-doża titnaqqas darbtejn. Iż-żmien medjan sal-ewwel tnaqqis fid-doża kien ta' 57 jum, u ż-żmien sal-ewwel interruzzjoni fid-doża kien ta' 38.5 jum.

#### Epatotossicità

Anormalitajiet ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied (żidiet fl-alanine aminotransferase [ALT], fl-aspartate aminotransferase [AST] u fil-bilirubina) ġew osservati b'mod frekwenti f'pazjenti ttrattati b'cabozantinib. Huwa rakkomandat li jsiru testijiet tal-funzjoni tal-fwied (ALT, AST u bilirubina) qabel ma jinbeda trattament b'cabozantinib u li jsir monitoraġġ mill-qrib matul it-trattament. Għall-pazjenti b'aggravar tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied ikkunsidrat relatat ma' trattament b'cabozantinib (jiġifieri fejn mhijix evidenti kawża alternattiva), għandu jiġi segwit il-parir dwar modifikazzjoni fid-doża fit-Tabella 1 (ara sezzjoni 4.2). Meta cabozantinib jingħata flimkien ma' nivolumab, ġew irrappurtati frekwenzi oghla ta' żidiet fl-ALT u fl-AST ta' Gradi 3 u 4 meta mqabbla ma' cabozantinib bhala monoterapija f'pazjenti b'RCC avanzata (ara sezzjoni 4.8). L-enzimi tal-fwied għandhom jiġu mmonitorjati qabel il-bidu tat-trattament u perjodikament matulu. Għandhom jiġu segwiti l-linji gwida għall-immaniġġjar mediku għaż-żewġ mediċini (ara sezzjoni 4.2 u rreferi għall-SmPC ta' nivolumab).

Cabozantinib huwa eliminat l-aktar permezz tal-fwied. Monitoraġġ aktar mill-qrib tas-sigurtà globali huwa rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-fwied (ara wkoll sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Proporzjon relattiv oghla ta' pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh B) żviluppa enċefalopatija tal-fwied bi trattament b'cabozantinib. Cabozantinib mhux rakkomandat għal użu f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C, ara sezzjoni 4.2).

#### Enċefalopatija tal-fwied

Fl-istudju dwar HCC (CELESTIAL), kienet irrappurtata enċefalopatija tal-fwied b'mod aktar frekwenti fil-grupp ta' cabozantinib milli f'dak tal-plaċebo. Cabozantinib kien assoċjat ma' dijarea, rimettar, tnaqqis fl-aptit u anormalitajiet fl-elettroliti. F'pazjenti b'HCC bi fwied kompromess, dawn l-effetti mhux fuq il-fwied jistgħu jkunu fatturi għall-iżvilupp qabel il-waqt ta' enċefalopatija tal-fwied. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' enċefalopatija tal-fwied.

#### Perforazzjonijiet u fistuli

Perforazzjonijiet GI u fistuli serji, xi kultant fatali, ġew osservati b'cabozantinib. Pazjenti li għandhom mard infjammatorju tal-imsaren (eż., il-marda ta' Crohn, kolite ulċerattiva, peritonite, divertikulite, jew appendiċite), li għandhom infiltrazzjoni tat-tumur fil-passaġġ GI, jew li għandhom komplikazzjonijiet minn kirurġija GI li saret qabel (b'mod partikolari meta assoċjata ma' fejqan ittardjat jew mhux komplut), għandhom jiġu evalwati b'attenzjoni qabel ma tinbeda terapija b'cabozantinib u sussegwentement għandhom jiġu monitorati mill-qrib għal sintomi ta' perforazzjonijiet u fistuli inklużi axxessi u sepsis. Dijarea persistenti jew rikorrenti waqt it-trattament tista' tkun fattur ta' riskju għall-iżvilupp ta' fistula anali. Cabozantinib għandu jiġi mwaqqaf f'pazjenti li jkollhom perforazzjoni jew fistula GI li ma tistax tiġi mmaniġġjata b'mod adegwat.

### Disturbi gastrointestinali (GI - *gastrointestinal*)

Dijarea, dardir/rimettar, tnaqqis fl-aptit, u stomatite/uġiġh fil-halq kienu xi wħud mill-avvenimenti GI rrappurtati bl-aktar mod komuni (ara sezzjoni 4.8). Għandha tiġi stabbilita ġestjoni medika fil-pront, li tinkludi kura ta' appoġġ bi prodotti mediċinali antiemetiċi, kontra d-dijarea, jew antaċidi, biex jiġu evitati deidratazzjoni, żbilanċi fl-elettroliti u telf ta' piż. Interruzzjoni jew tnaqqis fid-doża, jew waqfien permanenti ta' cabozantinib għandhom jiġu kkunsidrati f'każ ta' reazzjonijiet avversi GI sinifikanti persistenti jew rikorrenti (ara t-Tabella 1).

### Avvenimenti tromboemboliċi

Avvenimenti ta' tromboemboliżmu fil-vini, inkluż emboliżmu pulmonari, u tromboemboliżmu fl-arterji, xi drabi fatali, ġew osservati b'cabozantinib. Cabozantinib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom riskju ta', jew storja ta' dawn l-avvenimenti.

Fl-istudju dwar HCC (CELESTIAL), trombozi fil-vina portali ġiet osservata b'cabozantinib, inkluż avveniment wieħed fatali. Pazjenti bi storja ta' invażjoni fil-vina portali deħru li huma f'riskju akbar li jiżviluppaw trombozi fil-vina portali. Cabozantinib għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw infart mijokardijaku akut jew kwalunkwe komplikazzjoni tromboembolika ohra sinifikanti klinikament.

### Emorraġija

Emorraġija severa, xi drabi fatali, ġiet osservata b'cabozantinib. Pazjenti li għandhom storja ta' fsada severa qabel il-bidu tat-trattament għandhom jiġu evalwati b'attenzjoni qabel tinbeda t-terapija b'cabozantinib. Cabozantinib m'għandux jingħata lil pazjenti li għandhom jew qegħdin f'riskju ta' emorraġija severa.

Fl-istudju dwar HCC (CELESTIAL), avvenimenti emorraġiċi fatali kienu rrappurtati b'incidenza oghla b'cabozantinib milli bil-plaċebo. Il-fatturi ta' riskju li jipredisponu għal emorraġija severa fil-popolazzjoni b'HCC avanzata jistgħu jinkludu invażjoni mit-tumur ta' kanali tad-demem prinċipali u l-preżenza ta' ċirrozi sottostanti tal-fwied li twassal għal varici tal-esofagu, pressjoni portali għolja, u tromboċitopenija. L-istudju CELESTIAL eskluda pazjenti bi trattament konkomitanti kontra l-koagulazzjoni jew b'sustanzi kontra l-plejtlits. Individwi b'varici mhux ittrattati, jew mhux ittrattati b'mod komplut, bi fsada jew riskju kbir ta' fsada wkoll kienu esklużi minn dan l-istudju.

L-istudju ta' cabozantinib flimkien ma' nivolumab fit-trattament tal-ewwel għażla ta' RCC avanzata (CA2099ER) eskluda pazjenti b'dozi terapewtiċi ta' sustanzi kontra l-koagulazzjoni.

### Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji

L-użu ta' inibituri tal-perkors VEGF f'pazjenti bi pressjoni għolja jew mingħajrha jistgħu jippromwovu l-formazzjoni ta' anewriżmi u/jew ta' dissezzjonijiet tal-arterji. Qabel ma jingħata cabozantinib, dan ir-riskju għandu jiġi kkunsidrat bir-reqqa f'pazjenti b'fatturi ta' riskju bħall-pressjoni għolja jew storja ta' anewriżmu.

### Tromboċitopenija

Fl-istudju dwar HCC (CELESTIAL) u fl-istudju dwar DTC (COSMIC-311), ġew irrappurtati tromboċitopenija u tnaqqis fil-plejtlits. Il-livelli tal-plejtlits għandhom jiġu mmonitorjati matul it-trattament b'cabozantinib u d-doża għandha tiġi mmodifikata skont is-severità tat-tromboċitopenija (ara t-Tabella 1).

### Komplikazzjonijiet fil-feriti

Komplikazzjonijiet fil-ferita ġew osservati b'cabozantinib. Jekk possibbli t-trattament b'cabozantinib għandu jitwaqqaf tal-anqas 28 ġurnata qabel kirurġija skedata, inkluża kirurġija dentali jew proċeduri dentali invażivi. Id-deċiżjoni biex it-terapija b'cabozantinib tissokta wara kirurġija għandha tkun ibbażata fuq ġudizzju kliniku ta' fejqan adegwat tal-ferita. Cabozantinib għandu jitwaqqaf f'pazjenti b'komplikazzjonijiet fil-fejqan tal-feriti li jeħtieġu intervent mediku.

### Pressjoni għolja

Pressjoni għolja, inkluża kriżi ipertensiva ġiet osservata b'cabozantinib. Il-pressjoni għandha tiġi kkontrollata tajjeb qabel ma jinbeda cabozantinib. Wara li jinbeda cabozantinib, il-pressjoni tad-demem għandha tiġi mmonitorjata kmieni u regolarment u ttrattata kif meħtieġ b'terapija xierqa kontra l-pressjoni għolja. F'każ ta' pressjoni għolja persisteni minkejja l-użu ta' mediċini ta' kontra l-pressjoni għolja, it-trattament b'cabozantinib għandu jiġi interrott sakemm il-pressjoni tad-demem tiġi taħt kontroll, u mbagħad cabozantinib jista' jitkompla b'doża mnaqqsa. Cabozantinib għandu jitwaqqaf jekk il-pressjoni għolja tkun severa u persistenti minkejja terapija kontra l-pressjoni għolja u tnaqqis fid-doża ta' cabozantinib. F'każ ta' kriżi ipertensiva, cabozantinib għandu jitwaqqaf.

### Osteonekrosi

Ġew osservati avvenimenti ta' osteonekrosi tax-xedaq (ONJ, osteonecrosis of the jaw) b'cabozantinib. Għandha ssir eżaminazzjoni orali qabel jinbeda cabozantinib u minn żmien għal żmien waqt it-terapija b'cabozantinib. Il-pazjenti għandhom jinghataw parir dwar il-prattika tal-iġjene orali. Jekk possibbli, it-trattament b'cabozantinib għandu jsir tal-inqas 28 gurnata qabel tkun skedata kirurġija dentali jew proċeduri dentali invażivi. Wiehed għandu joqgħod attent fejn jidhlu pazjenti li qed jirċievu sustanzi assoċjati ma' ONJ, bħal bisphosphonates. Cabozantinib għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jesperjenzaw ONJ.

### Sindrome ta' eritrodysaesteżija palmari-plantari

Is-sindrome ta' eritrodysaesteżija palmari-plantari (PPES - *palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome*) għet osservata b'cabozantinib. Meta PPES tkun severa, għandu jiġi kkunsidrat interruzzjoni tat-trattament b'cabozantinib. Cabozantinib għandu jerga' jinbeda b'doża aktar baxxa meta PPES jitjieb għal grad 1.

### Proteina fl-awrina

Proteina fl-awrina għet osservata b'cabozantinib. Il-proteina fl-awrina għandha tiġi mmonitorjata b'mod regolari waqt it-trattament b'cabozantinib. Cabozantinib għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw sindrome nefrotiku.

### Sindrome ta' enċefalopatija posterjuri riversibbli

Is-sindrome ta' enċefalopatija posterjuri riversibbli (PRES - *Posterior reversible encephalopathy syndrome*), għet osservata b'cabozantinib. Din is-sindrome għandha tiġi kkunsidrata fi kwalunkwe pazjent li jkollu sintomi multipli, inklużi aċċessjonijiet, uġiġh ta' ras, disturbi fil-vista, konfużjoni jew funzjoni mentali mibdula. It-trattament b'Cabozantinib għandu jitwaqqaf f'pazjenti bi PRES.

### Titwil tal-intervall QT

Cabozantinib għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti bi storja ta' titwil tal-intervall QT, pazjenti li jkunu qed jieħdu antiaritmici, jew pazjenti b'mard tal-qalb, bradikardija, **jew** disturbi fl-elettroliti rilevanti eżistenti minn qabel. Meta jintuża cabozantinib, għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ kull tant żmien waqt it-trattament permezz ta' ECGs u l-elettroliti (calcium, potassium, u magnesium fis-serum).

### Disfunzjoni tat-tirojde

Huwa rakkomandat kejl tal-laboratorju tal-funzjoni tat-tirojde fil-linja bażi fil-pazjenti kollha. Pazjenti b'ipotirojdiżmu jew ipertirojdiżmu eżistenti minn qabel għandhom jiġu ttrattati skont il-prattika medika standard qabel il-bidu tat-trattament b'cabozantinib. Il-pazjenti kollha għandhom jiġu osservati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' disfunzjoni tat-tirojde matul it-trattament b'cabozantinib. Il-funzjoni tat-tirojde għandha tiġi mmonitorjata perjodikament matul it-trattament b'cabozantinib. Il-pazjenti li jiżviluppaw disfunzjoni tat-tirojde għandhom jiġu ttrattati skont il-prattika medika standard.

### Anormalitajiet bijokimiċi tat-test tal-laboratorju

Cabozantinib ġie assoċjat ma' żieda fl-inkidenza ta' abnormalitajiet fl-elettroliti (li jinkludu ipokalimja u iperkalimja, ipomanjesimja, ipokalcimija, iponatrimija). Għet osservata ipokalcimija b'cabozantinib bi frekwenza oghla u/jew severità akbar (inkluża ta' Grad 3 u 4) f'pazjenti li għandhom kanċer tat-tirojde meta mqabbla ma' pazjenti b'kanċers oħra. Huwa rakkomandat li jiġu mmonitorjati l-parametri bijokimiċi matul it-trattament b'cabozantinib u tiġi stabbilita terapija xierqa ta' sostituzzjoni skont il-prattika klinika standard jekk meħtieġ. Każijiet ta' enċefalopatija tal-fwied f'pazjenti b'HCC jistgħu jiġu attribwiti lill-iżvilupp ta' disturbi fl-elettroliti. Interruzzjoni jew tnaqqis fid-doża, jew waqfien permanenti ta' cabozantinib għandhom jiġu kkunsidrati f'każ ta' abnormalitajiet sinifikanti persistenti jew rikorrenti (ara t-Tabella 1).

### Indutturi u inibituri ta' CYP3A4

Cabozantinib huwa sottostrat ta' CYP3A4. L-għoti ta' cabozantinib flimkien mal-inibitur qawwi ta' CYP3A4 ketoconazole wassal għal żieda fl-esponiment għal cabozantinib fil-plażma. Kawtela hija meħtieġa meta cabozantinib jinghata ma' sustanzi li huma inibituri qawwi ta' CYP3A4. L-għoti ta' cabozantinib flimkien mal-induttur qawwi ta' CYP3A4 rifampicin wassal għal tnaqqis fl-esponiment għal cabozantinib fil-plażma. Għalhekk, għoti kroniku ta' sustanzi li huma indutturi qawwi ta' CYP3A4 ma' cabozantinib għandu jiġi evitat (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).



### Sottostrati tal-glikoproteina P

Cabozantinib kien inibitur ( $IC_{50} = 7.0 \mu M$ ) iżda mhux sottostrat, ta' attivitajiet ta' ġarr tal-glikoproteina P (P-gp - *P-glycoprotein*) f' sistema ta' assaġġ b'żewġ direzzjonijiet bl-użu ta' ċelluli MDCK-MDR1. Għalhekk, cabozantinib jista' jkollu l-potenzjal li jżid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' sottostrati ta' P-gp mogħtija fl-istess waqt. Individwi għandhom jiġu mwissija dwar it-teħid ta' sottostrat ta' P-gp (eż. fexofenadine, aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilate, digoxin, colchicine, maraviroc, posaconazole, ranolazine, saxagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan) waqt li jkunu qed jirċievu cabozantinib (ara sezzjoni 4.5).

### Inibituri ta' MRP2

L-ġhoti ta' inibituri ta' MRP2 jista' jwassal għal żidiet fil-koncentrazzjonijiet ta' cabozantinib fil-plażma. Għalhekk, l-użu fl-istess waqt ta' inibituri ta' MRP2 (eż. cyclosporine, efavirenz, emtricitabine) għandu jiġi kkunsidrat b'kawtela (ara sezzjoni 4.5).

### Eċċipjenti

#### *Lactose*

Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali.

#### *Sodium*

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment "ħieles mis-sodium".

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

### Effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq cabozantinib

#### *Inibituri u indutturi ta' CYP3A4*

L-ġhoti tal-inibitur qawwi ta' CYP3A4 ketoconazole (400 mg kuljum għal 27 jum) lil voluntiera f'saħħithom naqqas it-tneħħija ta' cabozantinib (b'29%) u zied l-esponiment għal doża waħda ta' cabozantinib fil-plażma (AUC) bi 38%. Għalhekk, l-ġhoti ta' inibituri qawwija ta' CYP3A4 (eż., ritonavir, itraconazole, erythromycin, clarithromycin, meraq tal-grejpfrut) flimkien ma' cabozantinib għandu jsir b'kawtela.

L-ġhoti tal-induttur qawwi ta' CYP3A4 rifampicin (600 mg kuljum għal 31 jum) lil voluntiera f'saħħithom zied it-tneħħija ta' cabozantinib (b'4.3 darbiet) u naqqas l-esponiment għal doża waħda ta' cabozantinib fil-plażma (AUC) b'77%. Għalhekk, l-ġhoti kroniku ta' indutturi qawwija ta' CYP3A4 (eż., phenytoin, carbamazepine, rifampicin, phenobarbital jew taħlitiet mill-ħxejjex li fihom St. John's Wort [*Hypericum perforatum*]) flimkien ma' cabozantinib għandu jiġi evitat.

#### *Sustanzi li jimmodifikaw l-pH tal-istonku*

L-ġhoti tal-inibitur tal-pompa tal-protoni (PPI - *proton pump inhibitor*) esomeprazole (40 mg kuljum għal 6 ijiem) flimkien ma' doża waħda ta' 100 mg cabozantinib lil voluntiera f'saħħithom ma wassalx għal effett klinikament sinifikanti fuq l-esponiment għal cabozantinib fil-plażma (AUC). Mhux indikat aġġustament fid-doża meta sustanzi li jimmodifikaw il-pH tal-istonku (jiġifieri, PPIs, antagonisti tar-riċettur H<sub>2</sub>, u antaċidi) jingħataw flimkien ma' cabozantinib.

#### *Inibituri ta' MRP2*

*Data in vitro* turi li cabozantinib huwa sottostrat ta' MRP2. Għalhekk, l-ġhoti ta' inibituri ta' MRP2 jista' jwassal għal żidiet fil-koncentrazzjonijiet ta' cabozantinib fil-plażma.

#### *Sustanzi li jissekwestraw l-imluħa tal-bila*

Sustanzi li jissekwestraw l-imluħa tal-bila bħal cholestyramine u cholestigel jistgħu jirreagixxu ma' cabozantinib u jistgħu jhallu impatt fuq l-assorbiment (jew l-assorbiment mill-ġdid) li jwassal għal esponiment potenzjalment imnaqqas (ara sezzjoni 5.2). Is-sinifikat kliniku ta' dawn l-interazzjonijiet potenzjali mhux magħruf.

#### Effett ta' cabozantinib fuq prodotti mediċinali oħra

L-effett ta' cabozantinib fuq il-farmakokinetika ta' steroidi kontraċettivi ma ġiex investigat. Peress li effett kontraċettiv mhux mibdul ma jistax jiġi garantit, huwa rakkomandat metodu ta' kontraċezzjoni addizzjonali, bħal metodu ta' barriera.

L-effett ta' cabozantinib fuq il-farmakokinetika ta' warfarin ma ġiex investigat. Interazzjoni ma' warfarin tista' tkun possibbli. F'każ ta' kombinazzjoni bħal din, il-valuri INR għandhom jiġu mmonitorjati.

#### *Sottostrati tal-glikoproteina P*

Cabozantinib kien inibitur ( $IC_{50} = 7.0 \mu M$ ), iżda mhux sottostrat, ta' attivitajiet ta' ġarr ta' P-gp f'sistema ta' assaġġ b'żewġ direzzjonijiet bl-użu ta' ċelluli MDCK-MDR1. Għalhekk, cabozantinib jista' jkollu l-potenzjal li jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' sottostrati ta' P-gp mogħtija fl-istess waqt. Individwi għandhom jiġu mwissija dwar it-teħid ta' sottostrat ta' P-gp (eż., fexofenadine, aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilate, digoxin, colchicine, maraviroc, posaconazole, ranolazine, saxagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan) waqt li jkunu qed jirċievu cabozantinib.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddiġh**

#### Nisa li jistgħu jgħorġu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jingħataw parir sabiex jevitaw it-tqala waqt li jkunu qed jieħdu cabozantinib. Siehba nisa ta' pazjenti rġiel li jkunu qed jieħdu cabozantinib ukoll għandhom jevitaw li jgħorġu tqal. Metodi effettivi ta' kontraċezzjoni għandhom jintużaw minn pazjenti rġiel u nisa u s-siehba tagħhom waqt it-terapija u għal tal-anqas 4 xhur wara li tintemm it-terapija. Peress li kontraċettivi orali jistgħu ma jkunux ikkunsidrati bħala "metodi effettivi ta' kontraċezzjoni", għandhom jintużaw flimkien ma' metodu ieħor, bħal metodu ta' barriera (ara sezzjoni 4.5).

#### Tqala

M'hemmx studji fuq nisa tqal li kienu qed jużaw cabozantinib. Studji fl-animali wrew effetti fuq l-embrijuni u l-feti u effetti teratoġeniċi (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għall-bnedmin mhux magħruf. Cabozantinib m'għandux jintuża' waqt it-tqala sakemm il-kondizzjoni klinika tal-mara ma tkunx teħtieġ trattament b'cabozantinib.

#### Treddiġh

Mhux magħruf jekk cabozantinib u/jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Minhabba l-ħsara potenzjali għat-tarbija, l-ommijiet għandhom iwaqqfu t-treddiġh waqt trattament b'cabozantinib, u għal tal-anqas 4 xhur wara li jtemmu t-terapija.

#### Fertilità

Mhemmx *data* dwar il-fertilità umana. Abbażi ta' sejbiet mhux kliniċi dwar is-sigurtà, il-fertilità fl-irġiel u n-nisa tista' tkun kompromessa permezz ta' trattament b'cabozantinib (ara sezzjoni 5.3). Kemm l-irġiel kif ukoll in-nisa għandhom jingħataw parir biex ifittxu parir u jikkonsidraw il-preservazzjoni tal-fertilità qabel it-trattament.

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

Cabozantinib għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Reazzjonijiet avversi bħal għeja u dgħjufija ġew assoċjati ma' cabozantinib. Għalhekk, kawtela għandha tiġi rakkomandata meta ssuq u thaddem magni.

## **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### *Cabozantinib bħala monoterapija*

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi tal-mediċina serji komuni fil-popolazzjoni b'RCC (inċidenza ta'  $\geq 1\%$ ) huma uġiġh addominali, dijarea, dardir, pressjoni għolja, emboliżmu, iponatrimija, emboliżmu pulmonari, rimettar, deidratazzjoni, għeja kbira, astenja, tnaqqis fl-aptit, trombożi fil-vini profondi, ipomanjesimja u s-sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari (PPES - *palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome*).

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar frekwenti ta' kwalunkwe grad (li esperjenzaw mill-inqas 25% tal-pazjenti) fil-popolazzjoni b'RCC kienu jinkludu dijarea, għeja kbira, dardir, tnaqqis fl-aptit, PPES, pressjoni għolja, tnaqqis fil-piż, rimettar, bidla fit-togħma, stitikezza, u zieda fl-AST. Pressjoni għolja kienet osservata b'mod aktar frekwenti fil-popolazzjoni b'RCC li ma kinux ittrattati qabel (67%) mqabbla ma' pazjenti b'RCC wara terapija preċedenti mmirata lejn VEGF (37%).

L-aktar reazzjonijiet avversi tal-medicina serji komuni fil-popolazzjoni b'HCC (incidenza ta'  $\geq 1\%$ ) huma encefalopatija tal-fwied, astenja, għeja kbira, PPES, dijarea, iponatrimija, rimettar, ugiġh addominali u tromboċitopenija.

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar frekwenti ta' kwalunkwe grad (li esperjenzaw mill-inqas 25% tal-pazjenti) fil-popolazzjoni b'HCC kienu jinkludu dijarea, tnaqqis fl-aptit, PPES, għeja kbira, dardir, pressjoni għolja u rimettar.

L-aktar reazzjonijiet avversi tal-medicina serji komuni fil-popolazzjoni b'DTC (incidenza ta'  $\geq 1\%$ ) huma dijarea, effużjoni fil-plewra, pulmonite, emboliżmu pulmonari, pressjoni għolja, anemija, trombozi fil-vini tal-fond, ipokalcimija, osteonekrozi tax-xedaq, ugiġh, sindrome ta' eritrodissasteżija palmari-plantari, rimettar u indeboliment tal-kliwi.

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar frekwenti ta' kwalunkwe grad (li esperjenzaw mill-inqas 25% tal-pazjenti) fil-popolazzjoni b'DTC kienu jinkludu dijarea, PPES, pressjoni għolja, għeja kbira, tnaqqis fl-aptit, dardir, zieda fl-alanine aminotransferase, zieda fl-aspartate aminotransferase u ipokalcimija.

#### Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati fis-sett ta' data miġbur għal pazjenti ttrattati b'monoterapija ta' cabozantinib għal RCC, HCC u DTC (n = 1128) jew irrappurtati bl-użu ta' cabozantinib wara t-tqegħid fis-suq huma elenkati f'Tabella 2. Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi ta' MedDRA u kategoriji ta' frekwenza. Il-frekwenzi huma bbażati fuq il-grad kollha u huma definiti bħala: komuni hafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull kategorija ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji l-ewwel.

**Tabella 2: Reazzjonijiet avversi tal-medicina (ADRs - adverse drug reactions) irrappurtati fi provi kliniċi jew bl-użu wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti ttrattati b'cabozantinib bħala monoterapija**

<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>	
Komuni	axxess
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>	
Komuni hafna	anemija, tromboċitopenija
Komuni	newtropenija, limfopenija
<b>Disturbi fis-sistema endokrinarja</b>	
Komuni hafna	ipotirojdiżmu*
<b>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</b>	
Komuni hafna	tnaqqis fl-aptit, ipomanjesimja, ipokalimja, ipoalbuminimja
Komuni	deidratazzjoni, ipofosfatimja, iponatrimija, ipokalcimija, iperkalimja, iperbilirubinimja, iperglicemija, ipoglicemija
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	
Komuni hafna	disġewżja, ugiġh ta' ras, sturdament
Komuni	newropatija periferali <sup>a</sup>
Mhux komuni	konvulżjoni, incident ċerebrovaskulari, sindrome ta' encefalopatija posterjuri riversibbli
<b>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</b>	
Komuni	żanżin fil-widnejn
<b>Disturbi fil-qalb</b>	
Mhux komuni	infart mijokardjaku akut

<b>Disturbi vaskulari</b>	
Komuni hafna	pressjoni għolja, emorraġija <sup>b*</sup>
Komuni	trombozi fil-vini <sup>c</sup>
Mhux komuni	križi ipertensiva, trombozi fl-arterji
Mhux magħrufa	anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji
<b>Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali</b>	
Komuni hafna	disfonja, qtugħ ta' nifs, sogħla
Komuni	emboliżmu pulmonari
Mhux komuni	pnewmotoraci
<b>Disturbi gastrointestinali</b>	
Komuni hafna	dijarea <sup>*</sup> , dardir, rimettar, stomatite, stitikezza, uġiġħ addominali, dispepsja
Komuni	perforazzjoni gastrointestinali <sup>*</sup> , pankreatite, fistula <sup>*</sup> , marda ta' rifluss gastroesofagali, murli, uġiġħ fil-ħalq, ħalq xott, disfaġja
Mhux komuni	glossodinija (uġiġħ u infjammazzjoni fl-ilsien u l-ħalq)
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>	
Komuni	enċefalopatija tal-fwied <sup>*</sup>
Mhux komuni	epatite kolestatika
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</b>	
Komuni hafna	sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari, raxx
Komuni	ħakk, alopeċja, ġilda xotta, dermatite bl-akne, bidla fil-kulur tax-xaġħar, iperkeratozi, eritema
Mhux magħrufa	vaskulite tal-ġilda
<b>Disturbi muskuloskelettriċi u tat-tessuti konnettivi</b>	
Komuni hafna	uġiġħ fl-estrematijiet
Komuni	spazmi fil-muskoli, artralġja
Mhux komuni	osteonekrosi tax-xedaq
<b>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka</b>	
Komuni	proteina fl-awrina
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>	
Komuni hafna	għeja, infjammazzjoni tal-mukuża, astenja, edima periferali
<b>Investigazzjonijiet<sup>d</sup></b>	
Komuni hafna	tnaqqis fil-piż, żieda fl-ALT fis-serum, żieda fl-AST
Komuni	żieda fl-ALP fid-dem, żieda fil-GGT, żieda fil-kreatinina fid-dem, żieda fl-amylase, żieda fil-lipase, żieda fil-kolesterol fid-dem, żieda fit-trigliceridi fid-dem
<b>Korrimient, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura</b>	
Mhux komuni	komplikazzjonijiet fil-feriti <sup>e</sup>

\*Ara sezzjoni 4.8 Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula għal aktar dettalji.

<sup>a</sup> inkluż polinewropatija; in-newropatija periferali hija prinċipalment sensorja

<sup>b</sup> Inkluża epistasi bħala l-iktar reazzjoni avversa komuni rrapportata

<sup>c</sup> Kull trombozi fil-vini inkluża trombozi fil-vini tal-fond

<sup>d</sup> Abbażi tar-reazzjonijiet avversi rrapportati

<sup>e</sup> Fejqan li jieħu iżjed fit-tul min-normal, komplikazzjoni fis-sit tal-inċiżjoni u ftuħ tal-ferita

*Cabozantinib flimkien ma' nivolumab fi trattament tal-ewwel għażla ta' RCC avanzata*

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Meta cabozantinib jinghata flimkien ma' nivolumab, irreferi għall-SmPC għal nivolumab qabel il-bidu tat-trattament. Għal informazzjoni addizzjonali dwar il-profil tas-sigurtà ta' nivolumab bħala monoterapija, jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC ta' nivolumab.

F'sett ta' *data* ta' cabozantinib 40 mg darba kuljum flimkien ma' nivolumab 240 mg kull ġimagħtejn f'RCC (n=320), b'segwitu minimu ta' 16-il xahar, l-aktar reazzjonijiet avversi għall-medicina serji komuni (inċidenza ta' ≥1%) huma dijarea, pnewmonite, emboliżmu pulmonari, pulmonite, iponatrimija, deni, insuffiċjenza adrenal, rimettar, deidratazzjoni.

L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti ( $\geq 25\%$ ) kienu dijarea, gheja kbira, sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari, stomatite, uġiġ muskuloskeletaliku, pressjoni għolja, raxx, ipotirojdiżmu, tnaqqis fl-aptit, dardir, uġiġ addominali. Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi kienu ħfief sa moderati (Grad 1 jew 2).

#### Lista ta' reazzjonijiet avversi f' tabella

Ir-reazzjonijiet avversi identifikati fl-istudju kliniku ta' cabozantinib flimkien ma' nivolumab huma elenkati fit-Tabella 3, skont il-Klassi tas-Sistemi u tal-Organi ta' MedDRA u l-kategoriji ta' frekwenza. Il-frekwenzi huma bbażati fuq il-grad kollha u huma ddefiniti bħala: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); mhux magħrufa (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli). F'kull kategorija ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji l-ewwel.

**Tabella 3: Reazzjonijiet avversi b'cabozantinib flimkien ma' nivolumab**

<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>	
Komuni ħafna	infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq
Komuni	pulmonite
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>	
Komuni	eosinofilja
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>	
Komuni	sensittività eċċessiva (inkluża reazzjoni anafilattika)
Mhux komuni	reazzjoni ta' sensittività eċċessiva relatata mal-infużjoni
<b>Disturbi fis-sistema endokrinarja</b>	
Komuni ħafna	ipotirojdiżmu, ipertirojdiżmu
Komuni	insuffiċjenza adrenali
Mhux komuni	ipofisite, tirojdite
<b>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</b>	
Komuni ħafna	tnaqqis fl-aptit
Komuni	deidratazzjoni
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>	
Komuni ħafna	disġewżja, sturdament, uġiġ ta' ras
Komuni	newropatija periferali
Mhux komuni	enċefalite awtoimmuni, sindrome ta' Guillain-Barré, sindrome majasteniku
<b>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</b>	
Komuni	żanżin fil-widnejn
<b>Disturbi fl-għajnejn</b>	
Komuni	għajn tinħass xotta, vista mċajpra
Mhux komuni	uveite
<b>Disturbi fil-qalb</b>	
Komuni	fibrillazzjoni tal-atrju, takikardija
Mhux komuni	mijokardite
<b>Disturbi vaskulari</b>	
Komuni ħafna	pressjoni għolja
Komuni	trombozi <sup>a</sup>
<b>Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali</b>	
Komuni ħafna	disfonja, qtuġ ta' nifs, sogħla
Komuni	pnewmonite, emboliżmu pulmonari, tifġir mill-immieħer, effużjoni fil-plewra
Mhux komuni	pnewmotoraci
<b>Disturbi gastrointestinali</b>	
Komuni ħafna	dijarea, rimettar, dardir, stitikezza, stomatite, uġiġ addominali, dispepsja
Komuni	kolite, gastrite, uġiġ fil-ħalq, ħalq xott, murli
Mhux komuni	pankreatite, perforazzjoni fil-musrana ż-żghira <sup>b</sup> , glossodinija
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>	
Komuni	epatite

<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>	
Komuni hafna	sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari, raxx <sup>c</sup> , ħakk
Komuni	alopecċja, ġilda xotta, eritema, bidla fil-kulur tax-xagħar
Mhux komuni	psorijasi, urtikarja
Mhux magħrufa	vaskulite tal-ġilda
<b>Disturbi muskuloskelettriċi u tat-tessuti konnettivi</b>	
Komuni hafna	uġiġħ muskuloskelettriku <sup>d</sup> , artralġja, spażmi fil-muskoli
Komuni	artrite
Mhux komuni	mijopatija, osteonekrosi tax-xedaq, fistula
<b>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka</b>	
Komuni hafna	proteina fl-awrina
Komuni	insuffiċjenza tal-kliewi, ħsara akuta fil-kliewi
Mhux komuni	nefrite
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</b>	
Komuni hafna	għeja kbira, deni, edima
Komuni	uġiġħ, uġiġħ fis-sider
<b>Investigazzjonijiet<sup>e</sup></b>	
Komuni hafna	żieda fl-ALT, żieda fl-AST, ipofosfatimja, ipokalċimija, ipomanjesimja, iponatrimija, iperglicemija, limfopenija, żieda fl-alkaline phosphatase, żieda fil-lipase, żieda fl-amylase, tromboċitopenija, żieda fil-kreatinina, anemija, lewkopenija, iperkalimja, newtopenija, iperkalċimija, ipoglicemija, ipokalimja, żieda fil-bilirubina totali, ipermanjesimja, ipernatrimija, tnaqqis fil-piż
Komuni	żieda fil-kolesterol fid-dem, ipertrigliceridemija

Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi pprezentati fit-Tabella 3 jistgħu ma jkunux attribwibbli għalkollox għal cobazantinib waħdu iżda jistgħu jinkludu kontributi mill-marda sottostanti jew minn nivolumab użat flimkien miegħu.

- <sup>a</sup> Trombozi hija terminu kompost li jinkludi trombozi fil-vini portali, trombozi fil-vini pulmonari, trombozi pulmonari, trombozi aortika, trombozi fl-arterji, trombozi fil-vini tal-fond, trombozi fil-vini pelviċi, trombozi fil-vena cava, trombozi f'vina, trombozi f'vina fi driegħ jew riġel
- <sup>b</sup> Ġew irrappurtati każijiet fatali
- <sup>c</sup> Raxx huwa terminu kompost li jinkludi dermatite, dermatite bl-akne, dermatite bulluża, raxx bil-qxur, raxx eritematuż, raxx follikulari, raxx makulari, raxx makulopapulari, raxx papulari, raxx bil-ħakk u reazzjoni kkawżata mill-medicina
- <sup>d</sup> Uġiġħ muskuloskelettriku huwa terminu kompost li jinkludi wġiġħ fid-dahar, uġiġħ fl-għadam, uġiġħ muskuloskelettriku fis-sider, skumdità muskuloskelettrika, mijalġja, uġiġħ fl-għonq, uġiġħ fl-estrematijiet, uġiġħ fis-sinla tad-dahar
- <sup>e</sup> Il-frekwenzi tat-termini tal-laboratorju jirriflettu l-proporzjon ta' pazjenti li kellhom aggravar mil-linja bażi f'kejl tal-laboratorju bl-eċċezzjoni ta' tnaqqis fil-piż, żieda fil-kolesterol fid-dem u ipertrigliceridemija

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

*Data* għar-reazzjonijiet li ġejjin hija bbażata fuq pazjenti li rċewew CABOMETYX 60 mg mill-ħalq darba kuljum bħala monoterapija fl-istudju piviali dwar RCC wara terapija preċedenti mmirata lejn VEGF u f'RCC li ma gietx ittrattata qabel, f'HCC wara terapija sistemika preċedenti u f'DTC f'pazjenti refrattarji jew mhux eliġibbli għal iodine radjuattiv (RAI, *radioactive iodine*) li pprogressaw waqt jew wara terapija sistemika preċedenti jew f'pazjenti li rċewew CABOMETYX 40 mg mill-ħalq darba kuljum flimkien ma' nivolumab fi trattament tal-ewwel għażla ta' RCC avanzata (ara sezzjoni 5.1).

#### Perforazzjoni gastrointestinali (GI - Gastrointestinal) (ara sezzjoni 4.4)

Fl-istudju dwar RCC wara terapija preċedenti mmirata lejn VEGF (METEOR), perforazzjonijiet GI kienu rrappurtati f'0.9% (3/331) tal-pazjenti b'RCC ittrattati b'cabozantinib. L-avvenimenti kienu ta' Grad 2 jew 3. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 10.0 ġimgħat.

Fl-istudju dwar RCC li ma gietx ittrattata qabel (CABOSUN), perforazzjonijiet GI kienu rrappurtati fi 2.6% (2/78) tal-pazjenti ttrattati b'cabozantinib. L-avvenimenti kienu ta' Grad 4 u 5.

Fl-istudju dwar HCC (CELESTIAL), perforazzjonijiet GI kienu rrappurtati f'0.9% tal-pazjenti ttrattati b'cabozantinib (4/467). L-avvenimenti kollha kienu ta' Grad 3 jew 4. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 5.9 ġimgħat.

Fl-istudju dwar DTC (COSMIC-311), perforazzjoni GI ta' grad 4 kienet irrappurtata f'pazjent wieħed (0.6%) tal-pazjenti ttrattati b'cabozantinib u seħħet wara 14-il ġimgħa ta' trattament.

Flimkien ma' nivolumab f'RCC avanzata fi trattament tal-ewwel għażla (CA2099ER), l-inċidenza ta' perforazzjonijiet GI kienet ta' 1.3% (4/320) tal-pazjenti ttrattati. Avveniment wiehed kien ta' grad 3, żewġ avvenimenti kienu ta' grad 4 u avveniment wiehed kien ta' grad 5 (fatali). Perforazzjonijiet fatali seħhew fil-programm kliniku dwar cabozantinib.

#### Enċefalopatija tal-fwied (ara sezzjoni 4.4)

Fl-istudju dwar HCC (CELESTIAL), enċefalopatija tal-fwied (enċefalopatija tal-fwied, enċefalopatija, enċefalopatija iperammonimika) kienet irrappurtata f'5.6% tal-pazjenti ttrattati b'cabozantinib (26/467); avvenimenti ta' Grad 3-4 fi 2.8%, u avveniment wiehed (0.2%) ta' Grad 5. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 5.9 ġimgħat.

Ma kinux irrappurtati kazijiet ta' enċefalopatija tal-fwied fl-istudji dwar RCC (METEOR, CABOSUN u CA2099ER) u fl-istudju dwar DTC (COSMIC-311).

#### Dijarea (ara sezzjoni 4.4)

Fl-istudju dwar RCC wara terapija preċedenti mmirata lejn VEGF (METEOR), dijarea kienet irrappurtata f'74% tal-pazjenti b'RCC ittrattati b'cabozantinib (245/331); avvenimenti ta' Grad 3-4 fi 11%. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 4.9 ġimgħat.

Fl-istudju dwar RCC li ma gietx ittrattata qabel (CABOSUN), dijarea kienet irrappurtata fi 73% tal-pazjenti ttrattati b'cabozantinib (57/78); avvenimenti ta' Grad 3-4 f'10%.

Fl-istudju dwar HCC (CELESTIAL), dijarea kienet irrappurtata f'54% tal-pazjenti ttrattati b'cabozantinib (251/467); avvenimenti ta' Grad 3-4 f'9.9%. Iż-żmien medjan sal-bidu tal-avvenimenti kollha kien ta' 4.1 ġimgħat. Id-dijarea wasslet għal modifiki, interruzzjonijiet u waqfien tad-doża f'84/467 (18%), 69/467 (15%) u 5/467 (1%) tal-individwi, rispettivament.

Fl-istudju dwar DTC (COSMIC-311), dijarea kienet irrappurtata f'62% tal-pazjenti ttrattati b'cabozantinib (105/170); avvenimenti ta' Grad 3-4 f'7.6%. Id-dijarea wasslet għal tnaqqis u interruzzjoni fid-doża f'24/170 (14%) u 36/170 (21%) tal-individwi, rispettivament.

Flimkien ma' nivolumab f'RCC avanzata fi trattament tal-ewwel għażla (CA2099ER), l-inċidenza ta' dijarea kienet irrappurtata f'64.7% (207/320) tal-pazjenti ttrattati; avvenimenti ta' Grad 3-4 fi 8.4% (27/320). Iż-żmien medjan sal-bidu tal-avvenimenti kollha kien ta' 12.9 ġimgħat. Ittardjar jew tnaqqis fid-doża seħh f'26.3% (84/320) u waqfien tad-doża fi 2.2% (7/320) tal-pazjenti b'dijarea, rispettivament.

#### Fistuli (ara sezzjoni 4.4)

Fl-istudju dwar RCC wara terapija preċedenti mmirata lejn VEGF (METEOR), fistuli kienu rrapportati f'1.2% (4/331) tal-pazjenti ttrattati b'cabozantinib u kienu jinkludu fistuli anali f'0.6% (2/331) tal-pazjenti ttrattati b'cabozantinib. Avveniment wiehed kien ta' Grad 3; il-kumpliment kienu ta' Grad 2. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 30.3 ġimgħat.

Fl-istudju dwar RCC li ma gietx ittrattata qabel (CABOSUN), ma kien irrappurtat l-ebda każ ta' fistuli.

Fl-istudju dwar HCC (CELESTIAL), fistuli kienu rrapportati f'1.5% (7/467) tal-pazjenti b'HCC. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 14-il ġimgħa.

Fl-istudju dwar DTC (COSMIC-311), kienu rrapportati fistuli (żewġ fistuli anali u fistula waħda faringali) f'1.8% (3/170) tal-pazjenti ttrattati b'cabozantinib.

Flimkien ma' nivolumab f'RCC avanzata fi trattament tal-ewwel għażla (CA2099ER), l-inċidenza ta' fistula kienet irrappurtata f'0.9% (3/320) tal-pazjenti ttrattati u s-severità kienet ta' Grad 1.

Fistuli fatali seħhew fil-programm kliniku dwar cabozantinib

#### Emorraġija (ara sezzjoni 4.4)

Fl-istudju dwar RCC wara terapija preċedenti mmirata lejn VEGF (METEOR), l-inċidenza ta' avvenimenti ta' emorraġija severa (Grad  $\geq 3$ ) kienet ta' 2.1% (7/331) fil-pazjenti b'RCC ittrattati b'cabozantinib. Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 20.9 ġimgħat.

Fl-istudju dwar RCC li ma gietx ittrattata qabel (CABOSUN), l-inċidenza ta' avvenimenti emorraġiċi severi (Grad  $\geq 3$ ) kienet ta' 5.1% (4/78) f'pazjenti b'RCC ittrattata b'cabozantinib.

Fl-istudju dwar HCC (CELESTIAL), l-inċidenza ta' avvenimenti emorraġiċi severi (Grad  $\geq 3$ ) kienet ta' 7.3% fil-pazjenti ttrattati b'cabozantinib (34/467). Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 9.1 ġimgħat.

Flimkien ma' nivolumab f'RCC avanzata fi trattament tal-ewwel għażla (CA2099ER), l-inċidenza ta' emorraġija ta'  $\geq$  Grad 3 kienet f'1.9% (6/320) tal-pazjenti ttrattati.

Fl-istudju dwar DTC (COSMIC-311), l-inċidenza ta' avvenimenti emorraġiċi severi (Grad  $\geq 3$ ) kienet ta' 2.4% fil-pazjenti ttrattati b'cabozantinib (4/170). Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 80.5 ijiem.

Emorraġiji fatali sehhew fil-programm kliniku dwar cabozantinib.

#### Sindrome ta' enċefalopatija posterjuri riversibbli (PRES) (ara sezzjoni 4.4)

Fl-istudji METEOR, CABOSUN, CA2099ER jew CELESTIAL ma kien irrappurtat l-ebda każ ta' PRES, iżda PRES għet irrappurtata f'pazjent wiehed fl-istudju dwar DTC (COSMIC-311) u b'mod rari fi provi kliniċi oħra (fi 2/4872 individwu; 0.04%).

#### Żieda fl-enzimi tal-fwied meta cabozantinib jingħata flimkien ma' nivolumab f'RCC

Fi studju kliniku ta' pazjenti b'RCC mhux ittrattati fil-passat li kienu qed jirċievu cabozantinib flimkien ma' nivolumab, għet osservata inċidenza oġġla ta' żieda fl-ALT (10.1%) u żieda fl-AST (8.2%) ta' Gradi 3 u 4 relatata ma' cabozantinib bħala monoterapija f'pazjenti b'RCC avanzata (żieda fl-ALT ta' 3.6% u żieda fl-AST ta' 3.3% fl-istudju METEOR). Iż-żmien medjan sal-bidu ta' żieda fl-ALT jew fl-AST ta' grad  $\geq 2$  kienet ta' 10.1 ġimgħat (medda: 2 sa 106.6 ġimgħat; n=85). F'pazjenti b'żieda fl-ALT jew fl-AST ta' grad  $\geq 2$ , iż-żidiet naqsu għal Gradi 0-1 f'91% bi żmien medjan sat-tnaqqis ta' 2.29 ġimgħat (medda: 0.4 sa 108.1 ġimgħat).

Fost il-45 pazjent b'żieda fl-ALT jew fl-AST ta' Grad  $\geq 2$  li kienu *rechallenged* b'cabozantinib (n=10) jew b'nivolumab (n=10) mogħtija bħala sustanza waħda jew bit-tnejn (n=25), għet osservata rikorrenza ta' żieda fl-ALT jew fl-AST ta' Grad  $\geq 2$  f'4 pazjent li kienu qed jirċievu cabozantinib, fi 3 pazjenti li kienu qed jirċievu nivolumab u fi 8 pazjenti li kienu qed jirċievu kemm cabozantinib kif ukoll nivolumab.

#### Ipotirojdiżmu

Fl-istudju dwar RCC wara terapija preċedenti mmirata lejn VEGF (METEOR), l-inċidenza ta' ipotirojdiżmu kienet ta' 21% (68/331).

Fl-istudju dwar RCC li ma gietx ittrattata qabel (CABOSUN), l-inċidenza ta' ipotirojdiżmu kienet ta' 23% (18/78) f'pazjenti b'RCC ittrattati b'cabozantinib.

Fl-istudju dwar HCC (CELESTIAL), l-inċidenza ta' ipotirojdiżmu kienet ta' 8.1% (38/467) f'pazjenti ttrattati b'cabozantinib u avvenimenti ta' Grad 3 f'0.4% (2/467).

Fl-istudju dwar DTC (COSMIC-311), l-inċidenza ta' ipotirojdiżmu kienet ta' 2.4% (4/170), kollha ta' Grad 1-2, u l-ebda ma kienet teħtieġ modifika fit-trattament.

Flimkien ma' nivolumab f'RCC avanzata fi trattament tal-ewwel għażla (CA2099ER), l-inċidenza ta' ipotirojdiżmu kienet ta' 35.6% (114/320) tal-pazjenti ttrattati.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

## **4.9 Doża eċċessiva**

M'hemm l-ebda trattament speċifiku għal doża eċċessiva ta' cabozantinib u sintomi possibbli ta' doża eċċessiva ma ġewx stabbiliti.

F'każ ta' suspett ta' doża eċċessiva, cabozantinib għandu jitwaqqaf u għandha tinbeda kura ta' appoġġ. Parametri metabolici kliniċi tal-laboratorju għandhom jiġu monitorjati tal-anqas kull ġimgħa jew kif



klinikament xieraq sabieq jiġu mistharrġa xejriet possibbli ta' bidla. Reazzjonijiet avversi assoċjati ma' doża eċċessiva għandhom jiġu ttrattati skont is-sintomi.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanza antineoplastika, inibitur ta' protein kinase, Kodiċi ATC: L01EX07.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Cabozantinib huwa molekula żgħira li tniexxi riċetturi tyrosine kinases (RTKs - *receptor tyrosine kinases*) multipli implikati fit-tkabbir tat-tumur u anġjoġenesi, immudellar mill-ġdid patoloġiku tal-għadam, rezistenza għall-medicini, u progressjoni metastatika tal-kanċer. Cabozantinib kien evalwat għall-attività inibitorja tiegħu kontra varjetà ta' kinases u kien identifikat bħala inibitur ta' MET (proteina tar-riċettur tal-fattur tat-tkabbir tal-epatoċiti) u tar-riċetturi ta' VEGF (fattur tat-tkabbir tal-endotelju vaskulari). Barra minn hekk, cabozantinib jinibixxi tyrosine kinases oħra inkluż ir-riċettur GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, ir-riċettur tal-fattur taċ-ċelluli staminali (KIT), TRKB, tyrosine kinase-3 li jixbhu lil Fms (FLT3 - *Fms-like tyrosine kinase-3*), u TIE-2.

#### Effetti farmakodinamiċi

Cabozantinib wera inibizzjoni tat-tkabbir tat-tumur, regressjoni tat-tumur, u/jew inibizzjoni ta' metastasi proporzjonali mad-doża f'firxa wiesgħa ta' mudelli ta' tumuri pre-kliniċi.

#### Elettrofizjoloġija kardijaka

Żieda mill-linja bażi fl-intervall QT ikkoreġut minn Fridericia (QTcF - *corrected QT interval by Fridericia*) ta' 10 – 15 ms f'jum 29 (iżda mhux f'jum 1) wara l-bidu tat-trattament b'cabozantinib (b'doża ta' 140 mg darba kuljum) kienet osservata fi prova klinika kkontrollata f'pazjenti b'kanċer tal-medulla tat-tirojda. Dan l-effett ma kienx assoċjat ma' bidla fil-morfoloġija tal-forma tal-mewġa kardijaka jew ma' ritmi ġodda. L-ebda individwu ttrattat b'cabozantinib f'dan l-istudju, u l-ebda individwu ttrattat b'cabozantinib fl-istudji dwar RCC jew HCC (b'doża ta' 60 mg) ma kellu QTcF ikkonfermat ta' >500 ms.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

##### *Karċinoma taċ-ċellula renali*

##### *Studju randomised f'pazjenti b'RCC li rċewew terapija preċedenti mmirata lejn il-fattur tat-tkabbir tal-endotelju vaskulari (VEGF - vascular endothelial growth factor) (METEOR)*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' CABOMETYX għat-trattament ta' karċinoma taċ-ċellula renali wara terapija preċedenti mmirata lejn il-fattur tat-tkabbir tal-endotelju vaskulari (VEGF - *vascular endothelial growth factor*) kienu evalwati fi studju ta' fażi 3 randomised, open-label u b'aktar minn ċentru wiehed (METEOR). Pazjenti (N=658) b'RCC avanzata b'komponent ta' ċelluli ċari li kienu rċewew minn qabel mill-inqas inibitur ta' tyrosine kinase tar-riċettur ta' VEGF (VEGFR TKI - *VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor*) wiehed kienu randomised (1:1) biex jirċievu cabozantinib (N=330) jew everolimus (N=328). Il-pazjenti setgħu kienu rċewew terapiji oħra minn qabel, inklużi ċitokini, u antikorpi li jimmiraw VEGF, ir-riċettur tal-mewt iprogrammata 1 (PD-1 - *programmed death 1*), jew il-ligandi tiegħu. Pazjenti b'metastasi fil-moħħ ittrattat kienu permessi. Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - *Progression-free survival*) kienet evalwata minn kumitat ta' analiżi radjoloġika indipendenti u *blinded*, u l-analiżi primarja saret fost l-ewwel 375 individwu randomised. Il-punti finali sekondarji tal-effikaċja kienu r-rata ta' rispons oġġettiv (ORR - *objective response rate*) u s-sopravivenza globali (OS - *overall survival*). Valutazzjonijiet tat-tumuri twettqu kull 8 ġimgħat għall-ewwel 12-il xahar, u wara dan kull 12-il ġimgħa.

Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi kienu simili bejn il-gruppi ta' cabozantinib u everolimus. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu rġiel (75%), b'età medjana ta' 62 sena. Wiehed u sebghin (71%) fil-mija irċewew VEGFR TKI wiehed biss minn qabel; 41% tal-pazjenti rċewew sunitinib bħala l-uniku VEGFR TKI tagħhom minn qabel. Skont il-kriterji taċ-Ċentru tal-Kanċer Memorial Sloan Kettering għall-kategorija ta' riskju pronjostiku, 46% kienu favorevoli (0 fatturi tar-riskju), 42% kienu intermedji (fattur ta' riskju 1), u 13% kienu baxxi (2 jew 3 fatturi ta' riskju). Erbgħa u hamsin (54%) fil-mija tal-

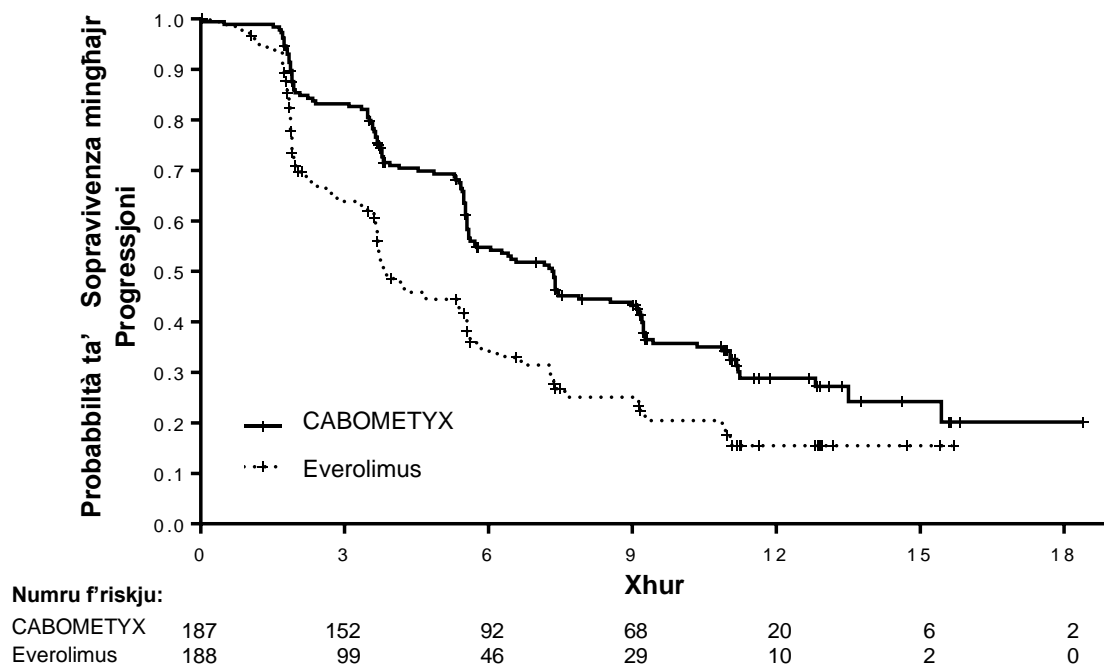
pazjenti kellhom 3 jew aktar organi b'marda metastatika, inklużi l-pulmun (63%), glandoli limfatiċi (62%), fwied (29%), u għadam (22%). It-tul medjan tat-trattament kien ta' 7.6 xhur (firxa 0.3 - 20.5) għall-pazjenti li rċevew cabozantinib u 4.4 xhur (firxa 0.21 - 18.9) għall-pazjenti li rċevew everolimus.

Titjib statistikament sinifikanti f'PFS intwera għal cabozantinib meta mqabbel ma' everolimus (Figura 1 u Tabella 4). Analizi interim ipplanata ta' OS twettqet fil-hin tal-analizi ta' PFS u ma ntlahaqx il-konfini interim għal sinifikanza statistika (202 avvenimenti, HR=0.68 [0.51, 0.90], p=0.006). F'analizi interim sussegwenti mhux ipplanata ta' OS, titjib statistikament sinifikanti intwera għall-pazjenti randomised għal cabozantinib meta mqabbel ma' everolimus (320 avveniment, medjan ta' 21.4 xhur kontra 16.5 xhur; HR=0.66 [0.53, 0.83], p=0.0003; Figura 2). Riżultati komparabbli għal OS kienu osservati b'analizi (deskrittiva) ta' segwitu f'430 avveniment.

Analizi esploratorja ta' PFS u OS fil-popolazzjoni ITT uriet ukoll riżultati konsistenti favur cabozantinib meta mqabbel ma' everolimus tul sottogrupperi differenti skont l-età (<65 kontra ≥65, sess, grupp ta' riskju MSKCC (favorevoli, intermedju, baxx), stat ta' ECOG (0 kontra 1), żmien mid-dijanjosi sa randomisation (<sena kontra ≥sena), l-istat MET tat-tumur (għoli kontra baxx kontra mhux magħruf), metastasi fl-għadam (nuqqas kontra preżenza), metastasi fil-vixxri (nuqqas kontra preżenza), metastasi fil-vixxri u fl-għadma (nuqqas kontra preżenza), numru ta' VEGFR-TKIs minn qabel (1 kontra ≥2), tul tal-ewwel VEGFR-TKI (≤6 xhur kontra >6 xhur).

Sejbiet tar-rata ta' rispons oġġettiv huma miġbura fil-qosor fit-tabella 5.

**Figura 1: Kurva Kaplan Meier għas-sopravivenza mingħajr progressjoni minn kumitat ta' analizi radjoloġika indipendenti, f'individwi b'RCC wara terapija preċedenti mmirata lejn il-fattur tat-tkabbir tal-endotelju vaskulari (VEGF) (l-ewwel 375 individwu randomised) (METEOR)**

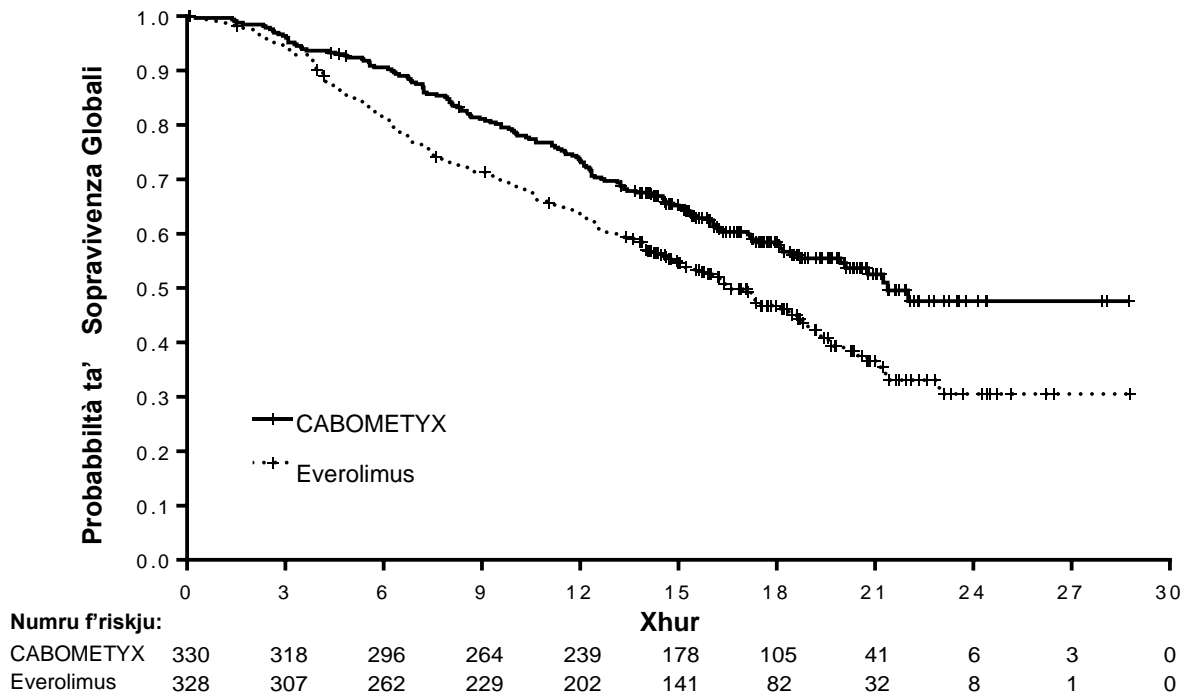


**Tabella 4: Sommarju ta' sejbiet ta' PFS minn kumitat ta' analizi radjologika indipendenti f'individwi b'RCC wara terapija preċedenti mmirata lejn il-fattur tat-tkabbir tal-endotelju vaskulari (VEGF - vascular endothelial growth factor) (METEOR)**

Punt Finali	Popolazzjoni ta' analizi primarja tal-PFS		Popolazzjoni b'intenzjoni li tigi ttrattata	
	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
	N = 187	N = 188	N = 330	N = 328
PFS medjana (CI ta' 95%), xhur	7.4 (5.6, 9.1)	3.8 (3.7, 5.4)	7.4 (6.6, 9.1)	3.9 (3.7, 5.1)
HR (CI ta' 95%), valur p <sup>1</sup>	0.58 (0.45, 0.74), p<0.0001		0.51 (0.41, 0.62), p<0.0001	

<sup>1</sup> test log-rank stratifikat

**Figura 2: Kurva Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali f'individwi b'RCC wara terapija preċedenti mmirata lejn il-fattur tat-tkabbir tal-endotelju vaskulari (VEGF - vascular endothelial growth factor) (METEOR)**



**Tabella 5: Sommarju ta' sejbiet tar-ORR skont kumitat ta' analiżi radjoloġika indipendenti (IRC - independent review committee) u analiżi tal-investigatur, f'individwi b'RCC wara terapija preċedenti mmirata lejn il-fattur tat-tkabbir tal-endotelju vaskulari (VEGF - vascular endothelial growth factor)**

Punt Finali	Analiżi primarja ta' ORR ta' popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi ttrattata (IRC)		ORR skont analiżi tal-investigatur ta' popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi ttrattata	
	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
	N = 330	N = 328	N = 330	N = 328
ORR (rispons parzjali biss) (CI ta' 95%)	17% (13%, 22%)	3% (2%, 6%)	24% (19%, 29%)	4% (2%, 7%)
valur p <sup>1</sup>	p<0.0001		p< 0.0001	
Rispons parzjali	17%	3%	24%	4%
Żmien medjan sal-ewwel rispons, xhur (CI ta' 95%)	1.91 (1.6, 11.0)	2.14 (1.9, 9.2)	1.91 (1.3, 9.8)	3.50 (1.8, 5.6)
Marda stabbli b'hala l-aħjar rispons	65%	62%	63%	63%
Marda progressiva b'hala l-aħjar rispons	12%	27%	9%	27%

<sup>1</sup> test chi-squared

Studju randomised f'pazjenti b'karċinoma taċ-ċellula renali li qatt ma ġew ittrattati qabel (CABOSUN)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' CABOMETYX għat-trattament ta' karċinoma taċ-ċellula renali li qatt ma ġiet ittrattata qabel kienu evalwati fi studju randomised, open-label u b'aktar minn ċentru wiehed (CABOSUN). Pazjenti (N=157) b'RCC avanzata lokalment jew metastatika li qatt ma ġiet ittrattata qabel b'komponent ta' ċelluli ċari kienu randomized (1:1) biex jirċievu cabozantinib (N=79) jew sunitinib (N=78). Il-pazjenti ried ikollhom marda b'riskju intermedju jew baxx kif definit fil-kategoriji tal-gruppi f'riskju tal-Konsorzju Internazzjonali ta' Database ta' RCC Metastatika (IMDC - International Metastatic RCC Database Consortium). Il-pazjenti kienu stratifikati skont il-grupp tar-riskju ta' IMDC u l-preżenza ta' metastasi fl-għadam (iva/le). Madwar 75% tal-pazjenti kellhom nefrektomija qabel il-bidu tat-trattament.

Għal mard b'riskju intermedju, kien hemm wiehed jew tnejn mill-fatturi ta' riskju li ġejjien, filwaqt li fil-każ ta' riskju baxx, kien hemm tliet fatturi jew aktar: żmien mid-dijanjożi ta' RCC sa trattament sistemiku < sena, Hgb < LLN, kalċju kkorreġut > ULN, KPS < 80%, għadd ta' newtrofili > ULN u għadd ta' plejtlits > ULN.

Il-punt finali primarju kien PFS. Il-punti finali sekondarji tal-effikaċja kienu r-rata ta' rispons ogġettiv (ORR - objective response rate) u sopravivenza globali (OS - overall survival). Il-valutazzjonijiet tat-tumuri twettqu kull 12-il ġimgha.

Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi kienu simili bejn il-gruppi ta' cabozantinib u sunitinib. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu rġiel (78%) b'età medjana ta' 62 sena. Id-distribuzzjoni tal-pazjenti skont il-gruppi ta' riskju ta' IMDC kienet 81% intermedju (1-2 fatturi ta' riskju) u 19% baxx (≥3 fatturi ta' riskju). Il-maġġoranza tal-pazjenti (87%) kellhom stat ta' prestazzjoni ta' ECOG ta' 0 jew 1; 13% kellhom stat ta' prestazzjoni ta' ECOG ta' 2. Sitta u tletin fil-mija (36%) tal-pazjenti kellhom metastasi fl-għadam.

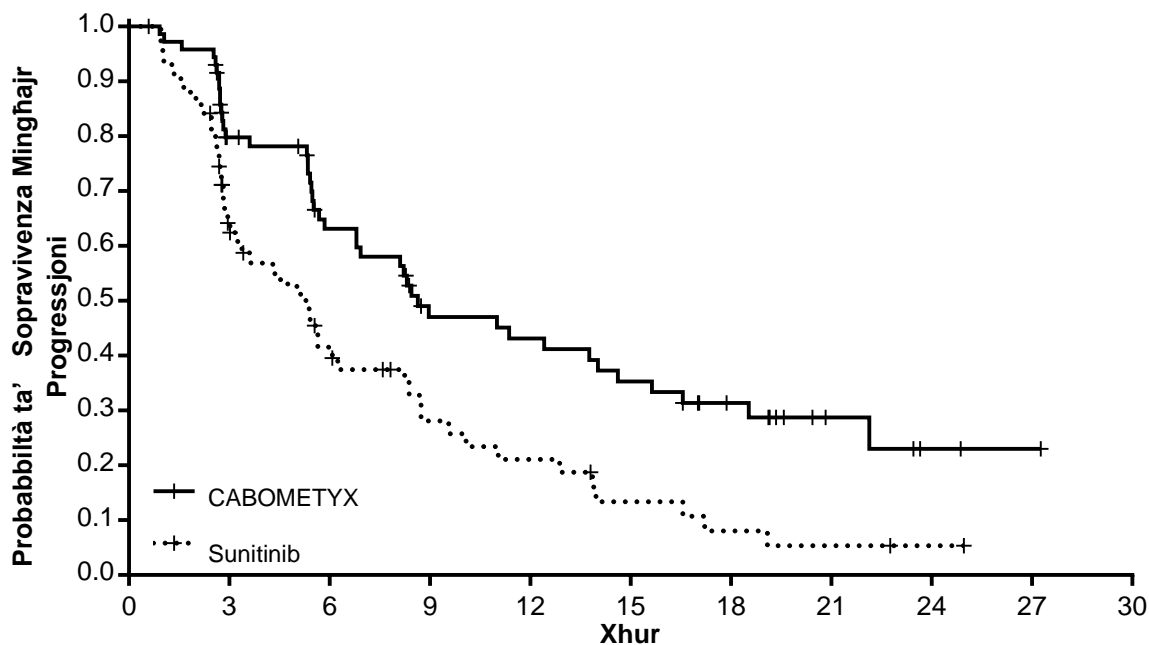
Titjib statistikament sinifikanti fil-PFS kif ivvalutat b'mod retrospettiv minn Kumitat tar-Radjoloġija Indipendenti (IRC - Independent Radiology Committee) blinded intwera għal cabozantinib meta mqabbel ma' sunitinib (Figura 3 u Tabella 6). Ir-riżultati mill-analiżi determinata mill-investigatur u mill-analiżi determinata mill-IRC tal-PFS kienu konsistenti.

Pazjenti li kellhom stat MET kemm pożittiv kif ukoll negattiv urew effett favorevoli b'cabozantinib meta mqabbel ma' sunitinib, b'attività akbar f'pazjenti bi stat MET pożittiv imqabbla ma' pazjenti bi stat MET negattiv (HR=0.32 (0.16, 0.63) vs 0.67 (0.37, 1.23)) rispettivament.

It-trattament b'cabozantinib kien assoċjat ma' tendenza għal sopravivenza itwal imqabbel ma' sunitinib (Tabella 6). L-istudju ma użax valuri esponenzjali għall-analiżi tal-OS u d-data kienet immatura.

Is-sejbiet tar-rata ta' rispons oġġettiv (ORR - *objective response rate*) huma mogħtija fil-qosor fit-Tabella 6.

**Figura 3: Kurva Kaplan Meier għas-sopravivenza mingħajr progressjoni minn IRC f'individwi b'RCC li ma ngħatawx trattament qabel**



Numru f'riskju:

CABOMETYX	79	51	37	24	22	18	12	5	2	1	0
Sunitinib	78	36	21	12	9	5	3	2	1	0	0

**Tabella 6: Rizultati tal-effikaċja f'individwi b'RCC li ma ngħatawx trattament qabel (popolazzjoni b'ITT, CABOSUN)**

	<b>CABOMETYX (N=79)</b>	<b>Sunitinib (N=78)</b>
<b>Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) minn IRC <sup>a</sup></b>		
<b>PFS medjana f'xhur (CI ta' 95%)</b>	<b>8.6 (6.2, 14.0)</b>	<b>5.3 (3.0, 8.2)</b>
HR (CI ta' 95%); stratifikat <sup>b,c</sup>	0.48 (0.32, 0.73)	
Valur-p log-rank b'zewġ naħat: stratifikat <sup>b</sup>	p=0.0005	
<b>Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) mill-investigatur</b>		
PFS medjana f'xhur (CI ta' 95%)	8.3 (6.5, 12.4)	5.4 (3.4, 8.2)
HR (CI ta' 95%); stratifikat <sup>b,c</sup>	0.56 (0.37, 0.83)	
Valur-p log-rank b'zewġ naħat: stratifikat <sup>b</sup>	p=0.0042	
<b>Sopravivenza globali</b>		
OS medjana f'xhur (CI ta' 95%)	30.3 (14.6, NE)	21.0 (16.3, 27.0)
HR (CI ta' 95%); stratifikat <sup>b,c</sup>	0.74 (0.47, 1.14)	
<b>Rata ta' rispons ogġettiv n (%) minn IRC</b>		
Rispons sħiħ	0	0
Rispons parzjali	16 (20)	7 (9)
ORR (rispons parzjali biss)	16 (20)	7 (9)
Marda stabbli	43 (54)	30 (38)
Marda progressiva	14 (18)	23 (29)
<b>Rata ta' rispons ogġettiv n (%) mill-investigatur</b>		
Rispons sħiħ	1 (1)	0
Rispons parzjali	25 (32)	9 (12)
ORR (rispons parzjali biss)	26 (33)	9 (12)
Marda stabbli	34 (43)	29 (37)
Marda progressiva	14 (18)	19 (24)

<sup>a</sup> skont iċ-censura tal-UE

<sup>b</sup> Il-fatturi ta' stratifikazzjoni kull IxRS jinkludu l-kategoriji ta' riskju tal-IMDC (riskju intermedju, riskju baxx u metastasi fl-għadam (iva, le)

<sup>c</sup> Stmat bl-użu tal-mudell tal-periklu proporzjonali Cox aġġustat għall-fatturi ta' stratifikazzjoni kull IxRS. Proporzjon ta' periklu < 1 jindika sopravivenza mingħajr progressjoni favur cabozantinib

*Studju ta' fażi 3 randomised ta' cabozantinib flimkien ma' nivolumab kontra sunitinib (CA2099ER)*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' cabozantinib 40 mg mill-halq kuljum flimkien ma' nivolumab 240 mg ġol-vini kull ġimagħtejn għat-trattament tal-ewwel għażla ta' RCC avanzata/metastatika kienu evalwati fi studju ta' fażi 3, randomised u open-label (CA2099ER). L-istudju kien jinkludi pazjenti (18-il sena jew akbar) b'RCC avanzata jew metastatika b'komponent ta' ċelluli ċari, Stat ta' Prestazzjoni ta' Karnofsky (KSP - *Karnofsky Performance Status*) ta'  $\geq 70\%$ , u marda li tista' titkejjel skont RECIST v1.1 li kienu inkluzi irrispettivament mill-istat ta' PD-L1 tagħhom jew mill-grupp ta' riskju ta' IMDC. L-istudju eskluda pazjenti b'mard awtoimmuni jew kondizzjonijiet mediċi oħra li kienu jehtieġu immunosoppressjoni sistemika, pazjenti li fil-passat ingħataw trattament b'antikorpi kontra PD-1, kontra PD-L1, kontra PD-L2, kontra CD137, jew kontra CTLA-4, pressjoni għolja kkontrollata b'mod mhux tajjeb minkejja terapija kontra l-pressjoni għolja, metastasi attiva fil-moħħ u insuffiċjenza adrenali mhux ikkontrollata. Il-pazjenti kienu stratifikati skont il-punteġġ pronjostiku ta' IMDC, l-espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur, u r-reġjun.

Total ta' 651 pazjent kienu randomised biex jirċievu cabozantinib 40 mg mill-halq darba kuljum flimkien ma' nivolumab 240 mg (n=323) mogħti ġol-vini kull ġimagħtejn jew sunitinib (n=328) 50 mg kuljum, mogħti mill-halq għal 4 ġimghat segwiti minn ġimagħtejn bla doża. It-trattament kompli sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità mhux aċċettabbli bl-għoti ta' nivolumab sa 24 xahar. It-trattament wara progressjoni inizjali ddefinita skont RECIST verżjoni 1.1 stmata mill-Investigatur kien permess jekk il-pazjent kellu benefiċċju kliniku u kien qed jittollera l-mediċina tal-istudju, kif determinat mill-investigatur. L-ewwel valutazzjoni tat-tumur wara l-linja bażi twettqet wara 12-il ġimgha ( $\pm 7$  ijiem) mir-randomisation. Valutazzjonijiet sussegwenti tat-tumur seħħew kull 6 ġimghat ( $\pm 7$  ijiem) sa Ġimgha 60, imbagħad kull 12-il ġimgha ( $\pm 14$ -il jum) sa progressjoni radjografika, ikkonfermata minn analiżi Ċentrali Indipendenti Blinded (BICR - *Blinded Independent Central review*). Il-kejl tar-rizultat primarju tal-effikaċja kien PFS kif

determinata minn BICR. Miżuri addizzjonali tal-effikaċja kienu jinkludu OS u ORR bħala punti finali sekondarji ewlenin.

Il-karatteristiċi fil-linja bażi kienu ġeneralment ibbilanċjati bejn iż-żewġ gruppi. L-età medjana kienet ta' 61 sena (medda: 28-90) bi 38.4% b'età ta'  $\geq 65$  sena u 9.5% b'età ta'  $\geq 75$  sena. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu rġiel (73.9%) u bojod (81.9%). Tmienja fil-mija tal-pazjenti kienu Asjatiċi, 23.2% u 76.5% tal-pazjenti kellhom KPS fil-linja bażi ta' 70 sa 80% u 90 sa 100%, rispettivament. Id-distribuzzjoni tal-pazjenti skont il-kategoriji ta' riskju ta' IMDC kienet ta' 22.6% favorevoli, 57.6% intermedju, u 19.7% batut. Għall-espressjoni PD-L1 tat-tumur, 72.5% tal-pazjenti kellhom espressjoni ta' PD-L1 ta'  $< 1\%$  jew mhux determinata u 24.9% tal-pazjenti kellhom espressjoni ta' PD-L1 ta'  $\geq 1\%$ . 11.5% tal-pazjenti kellhom tumuri b'karatteristiċi sarkomatojdi. It-tul medjan tat-trattament kien ta' 14.26 xahar (medda: 0.2-27.3 xhur) f'pazjenti ttrattati b'cabozantinib flimkien ma' nivolumab u kien ta' 9.23 xahar (medda: 0.8-27.6 xhur) f'pazjenti ttrattati b'sunitinib.

L-istudju wera benefiċċju statistikament sinifikanti f'PFS, OS, u ORR għall-pazjenti randomised għal cabozantinib flimkien ma' nivolumab meta mqabbel ma' sunitinib. Ir-riżultati tal-effikaċja mill-analiżi primarja (segwitu minimu ta' 10.6 xhur; segwitu medjan ta' 18.1 xhur) huma murija fit-Tabella 7.

**Tabella 7: Riżultati tal-effikaċja (CA2099ER)**

	<b>nivolumab + cabozantinib (n = 323)</b>	<b>sunitinib (n = 328)</b>
<b>PFS skont BICR</b>		
Avvenimenti	144 (44.6%)	191 (58.2%)
Proporzjon ta' periklu <sup>a</sup>	0.51	
CI ta' 95%	(0.41, 0.64)	
valur p <sup>b,c</sup>	$< 0.0001$	
Medjan (CI ta' 95%) <sup>d</sup>	16.59 (12.45, 24.94)	8.31 (6.97, 9.69)
<b>OS</b>		
Avvenimenti	67 (20.7%)	99 (30.2%)
Proporzjon ta' periklu <sup>a</sup>	0.60	
CI ta' 98.89%	(0.40, 0.89)	
valur p <sup>b,c,e</sup>	0.0010	
Medjan (CI ta' 95%)	N.E.	N.E. (22.6, N.E.)
Rata (CI ta' 95%)		
Wara 6 xhur	93.1 (89.7, 95.4)	86.2 (81.9, 89.5)
<b>ORR skont BICR (CR + PR)</b>		
Avvenimenti	180 (55.7%)	89 (27.1%)
(CI ta' 95%) <sup>f</sup>	(50.1, 61.2)	(22.4, 32.3)
Differenza f'ORR (CI ta' 95%) <sup>g</sup>	28.6 (21.7, 35.6)	
valur p <sup>h</sup>	$< 0.0001$	
Rispons sħih (CR - <i>Complete response</i> )	26 (8.0%)	15 (4.6%)
Rispons parzjali (PR - <i>Partial response</i> )	154 (47.7%)	74 (22.6%)
Marda stabbli (SD - <i>Stable disease</i> )	104 (32.2%)	138 (42.1%)
<b>Tul medjan tar-rispons<sup>d</sup></b>		
Xhur (medda)	20.17 (17.31, N.E.)	11.47 (8.31, 18.43)
<b>Żmien medjan sa rispons</b>		
Xhur (medda)	2.83 (1.0-19.4)	4.17 (1.7-12.3)

<sup>a</sup> Mudell tal-perikli proporzjonali Cox stratifikati. Il-proporzjon ta' periklu huwa nivolumab u cabozantinib fuq sunitinib.

<sup>b</sup> Valuri p fuq 2 nahat minn test log-rank regolari stratifikat.

<sup>c</sup> Test log-rank stratifikat minn punteġġ ta' riskju pronjostiku ta' IMDC (0, 1-2, 3-6), espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur ( $\geq 1\%$  kontra  $< 1\%$  jew mhux determinata) u reġjun (Stati Uniti/Kanada/Ewropa tal-Punent/Ewropa tat-Tramuntana, il-kumpliment tad-dinja) kif imdahħal fl-IRT.

<sup>d</sup> Abbażi ta' stimi Kaplan-Meier.

<sup>e</sup> Konfini għal valur p ta' sinifikanza statistika ta'  $< 0.0111$ .

<sup>f</sup> CI abbaži tal-metodu ta' Clopper u Pearson.

<sup>g</sup> Differenza aġġustata skont l-istrati fir-rata ta' rispons oġġettiv (nivolumab+cabozantinib - Sunitinib) abbaži ta' DerSimonian u Laird

<sup>h</sup> valur p fuq 2 naħat minn test ta' CMH.

NE = *non-estimable* (ma jistax jiġi stmat)

L-analiżi primarja ta' PFS kienet tinkudi ċensura għal trattament ġdid kontra l-kanċer (Tabella 7). Ir-riżultati għal PFS biċ-ċensura u mingħajrha għal trattament ġdid kontra l-kanċer kienu konsistenti.

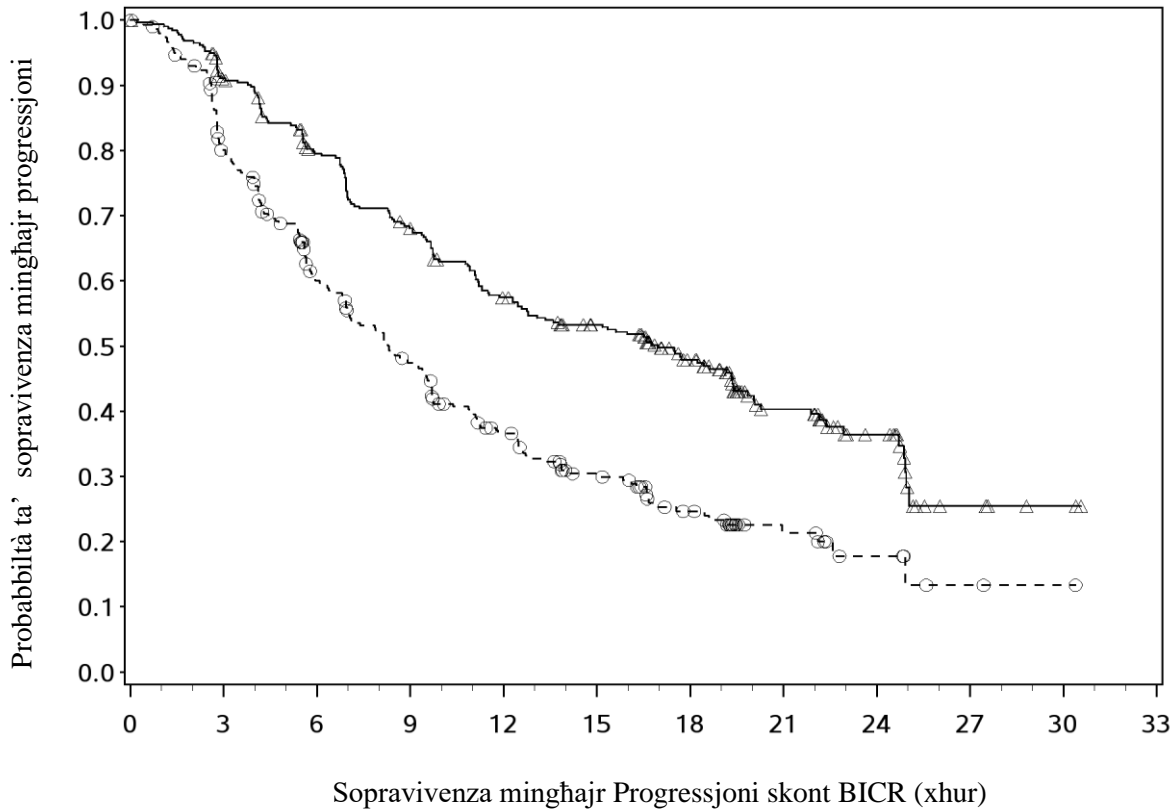
Il-benefiċċju ta' PFS kien osservat fil-grupp ta' cabozantinib flimkien ma' nivolumab kontra sunitinib irrispettivament mill-espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur. Il-PFS medjana għal espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur ta'  $\geq 1\%$  kienet ta' 13.08 għal cabozantinib flimkien ma' nivolumab, u kienet ta' 4.67 xahar fil-grupp ta' sunitinib (HR = 0.45; CI ta' 95%: 0.29, 0.68). Għal espressjoni ta' PD-L1 tat-tumur ta'  $< 1\%$ , il-PFS medjana kienet ta' 19.84 xahar għall-grupp ta' cabozantinib flimkien ma' nivolumab, u 9.26 xahar fil-grupp ta' sunitinib (HR = 0.50; CI ta' 95%: 0.38, 0.65).

Il-benefiċċju ta' PFS kien osservat fil-grupp ta' cabozantinib flimkien ma' nivolumab kontra sunitinib irrispettivament mill-kategorija ta' riskju (IMDC). Il-PFS medjana għall-grupp ta' riskju favorevoli ma ntlahqitx għal cabozantinib flimkien ma' nivolumab, u kienet ta' 12.81 xahar fil-grupp ta' sunitinib (HR = 0.60; CI ta' 95%: 0.37, 0.98). Il-PFS medjana għall-grupp ta' riskju intermedju kienet ta' 17.71 xahar għal cabozantinib flimkien ma' nivolumab u kienet ta' 8.38 xahar fil-grupp ta' sunitinib (HR = 0.54; CI ta' 95%: 0.41, 0.73). Il-PFS medjana għall-grupp ta' riskju batut kienet ta' 12.29 xahar għal cabozantinib flimkien ma' nivolumab u kienet ta' 4.21 xahar fil-grupp ta' sunitinib (HR = 0.36; CI ta' 95%: 0.23, 0.58).

Twettqet analiżi aġġornata ta' PFS u OS meta l-pazjenti kollha kellhom segwitu minimu ta' 16-il xahar u segwitu medjan ta' 23.5 xhur (ara figuri 4 u 5). Il-proporzjon ta' periklu tal-PFS kien ta' 0.52 (CI ta' 95%: 0.43; 0.64). Il-proporzjon ta' periklu tal-OS kien ta' 0.66 (CI ta' 95%: 0.50; 0.87). Id-*data* aġġornata dwar l-effikaċja (PFS u OS) fis-sottogrupperi għall-kategoriji ta' riskju ta' IMDC u l-livelli ta' espressjoni ta' PD-L1 ikkonfermat ir-riżultati oriġinali. Bl-analiżi aġġornata, il-PFS medjana tintlaħaq għall-grupp ta' riskju favorevoli.



**Figura 4: Kurvi Kaplan-Meier ta' PFS (CA2099ER)**



Numru ta' individwi f'riskju

Nivolumab + cabozantinib

323 280 236 201 166 145 102 56 26 5 2 0

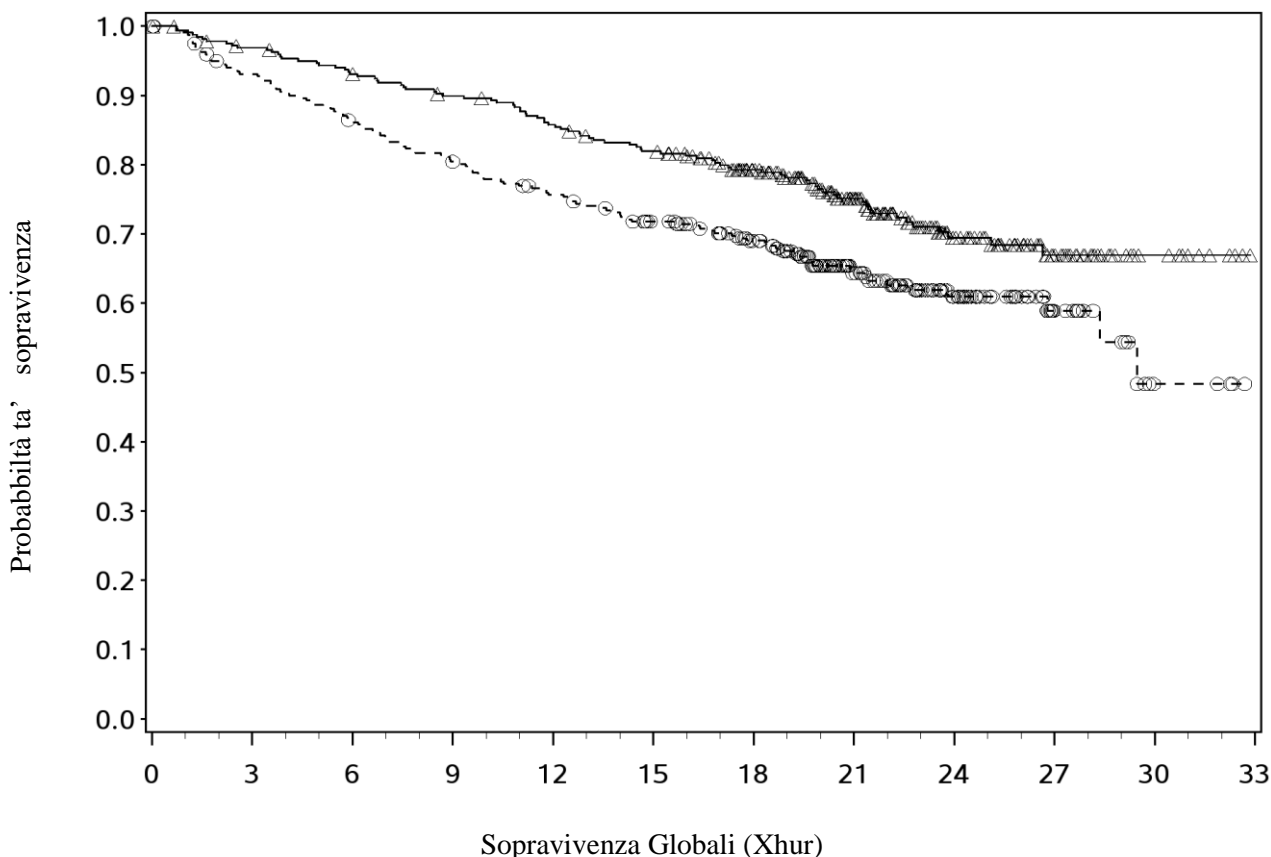
Sunitinib

328 230 160 122 87 61 37 17 7 2 1 0

—△— Nivolumab + cabozantinib (avvenimenti: 175/323), medjan u CI ta' 95.0%: 16.95 (12.58, 19.38)

--○-- Sunitinib (avvenimenti: 206/328), medjan u CI ta' 95.0%: 8.31 (6.93, 9.69)

Figura 5 : Kurvi Kaplan Meier ta' OS (CA2099ER)



Numru ta' individwi f'riskju	Sopravivenza Globali (Xhur)											
Nivolumab + cabozantinib	323	308	295	283	269	255	220	147	84	40	10	0
Sunitinib	328	295	272	254	236	217	189	118	62	22	4	0

—△— Nivolumab + cabozantinib (avvenimenti: 86/323), medjan u CI ta' 95.0%: NE  
 --○-- Sunitinib (avvenimenti: 116/328), medjan u CI ta' 95.0%: 29.47 (28.35, NE)

**Karċinoma epatoċellulari**  
Studju kkontrollat f'pazjenti li rċevew sorafenib (CELESTIAL)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' CABOMETYX kienu evalwati fi studju ta' fażi 3 randomised, double-blind u kkontrollat bil-plaċebo (CELESTIAL). Pazjenti (N=707) b'HCC li ma jistgħux jkunusogġetti għal trattament kurattiv u li kienu rċevew sorafenib fil-passat għal marda avanzata kienu randomised (2:1) biex jirċievu cabozantinib (N=470) jew plaċebo (N=237). Il-pazjenti setgħu kienu rċevew terapija sistemika preċedenti waħda oħra għal marda avanzata flimkien ma' sorafenib. Randomisation giet stratifikata skont l-etjoloġija tal-marda (HBV [b'HCV jew mingħajru], HCV [mingħajr HBV], jew oħra), ir-reġjun ġeografiku (Asja, reġjuni oħra) u skont il-preżenza ta' firxa ekstraepatika tal-marda u/jew invażjonijiet makrovaskulari (Iva, Le).

Il-punt finali primarju tal-effikaċja kien is-sopravivenza globali (OS - overall survival). Il-punti finali sekondarji tal-effikaċja kienu s-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - progression-free survival) u r-rata ta' rispons ogġettiv (ORR - objective response rate), kif ivvalutati mill-investigatur bl-użu tal-Kriterji tal-Valutazzjoni tar-Rispons f'Tumuri Solidi (RECIST - Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) 1.1. Valutazzjonijiet tat-tumuri twettqu kull 8 ġimgħat. L-individwi komplew it-trattament blinded tal-istudju wara progressjoni radjoloġika tal-marda waqt li kellhom benefiċċju kliniku jew sal-htieġa ta' terapija lokali sistemika jew immirata lejn il-fwied kontra l-kanċer. Qlib mill-plaċebo għal cabozantinib ma kienx permess matul il-fażi ta' trattament *blinded*.  
 Il-karatteristiċi demografici u tal-marda fil-linja bażi kienu simili bejn il-gruppi ta' cabozantinib u plaċebo u huma murija hawn taħt għas-707 pazjenti randomised kollha.

Il-maġġoranza tal-pazjenti (82%) kienu rġiel: l-età medjana kienet ta' 64 sena. Il-maġġoranza tal-pazjenti (56%) kienu Kawkasi u 34% tal-pazjenti kienu Asjatiċi. Tlieta u hamsin fil-mija (53%) tal-pazjenti kellhom stat ta' prestazzjoni (PS - *performance status*) ta' ECOG ta' 0 u 47% kellhom PS ta' ECOG ta' 1. Kważi l-pazjenti kollha (99%) kienu Child Pugh A u 1% kienu Child Pugh B. L-etjoloġija għal HCC kienet tinkludi 38% virus tal-epatite B (HBV - *hepatitis B virus*), 21% virus tal-epatite C (HCV - *hepatitis C virus*), 40% oħrajn (la HBV u lanqas HCV). Tmienja u sebghin fil-mija (78%) kellhom invażjoni vaskulari makroskopika u/jew firxa ekstraepatika tat-tumur, 41% kellhom livelli ta' alfa-fetoproteina (AFP) ta'  $\geq 400\mu\text{g/L}$ , 44% kienu ġew ittrattati bi proċeduri ta' embolizzazzjoni transarterjali lokoreġionali jew ta' kimoinfużjoni, 37% kienu rċevew radjuterapija qabel trattament b'cabozantinib. It-tul ta' żmien medjan ta' trattament b'sorafenib kien ta' 5.32 xahar. Tnejn u sebghin fil-mija (72%) tal-pazjenti kienu rċevew kors wieħed ta' terapija sistemika preċedenti għal marda avanzata u 28% kienu rċevew 2 korsijiet. Titjib statistikament sinifikanti f'OS intwera għal cabozantinib meta mqabbel mal-plaċebo (it-Tabella 8 u l-Figura 6).

Sejbiet ta' PFS u ORR huma mogħtija fil-qosor fit-Tabella 8.

**Tabella 8: Riżultati tal-effikaċja f'HCC (popolazzjoni b'ITT, CELESTIAL)**

	<b>CABOMETYX (N=470)</b>	<b>Plaċebo (N=237)</b>
<b>Sopravivenza globali</b>		
OS medjana (CI ta' 95%), xhur	10.2 (9.1, 12.0)	8.0 (6.8, 9.4)
HR (CI ta' 95%) <sup>1,2</sup>	0.76 (0.63, 0.92)	
valur p <sup>1</sup>	p=0.0049	
<b>Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS)<sup>3</sup></b>		
PFS medjana f'xhur (CI ta' 95%)	5.2 (4.0, 5.5)	1.9 (1.9, 1.9)
HR (CI ta' 95%) <sup>1</sup>	0.44 (0.36, 0.52)	
valur p <sup>1</sup>	p<0.0001	
<b>Stimi ta' riferiment Kaplan-Meier ta' perċentwali ta' individwi mingħajr avveniment wara 3 xhur</b>		
% (CI ta' 95%)	67.0% (62.2%, 71.3%)	33.3% (27.1%, 39.7%)
<b>Rata ta' rispons oġġettiv n (%)<sup>3</sup></b>		
Rispons shiħ (CR)	0	0
Rispons parzjali (PR)	18 (4)	1 (0.4)
ORR (CR+PR)	18 (4)	1 (0.4)
valur p <sup>1,4</sup>	p=0.0086	
Marda stabbli	282 (60)	78 (33)
Marda progressiva	98 (21)	131 (55)

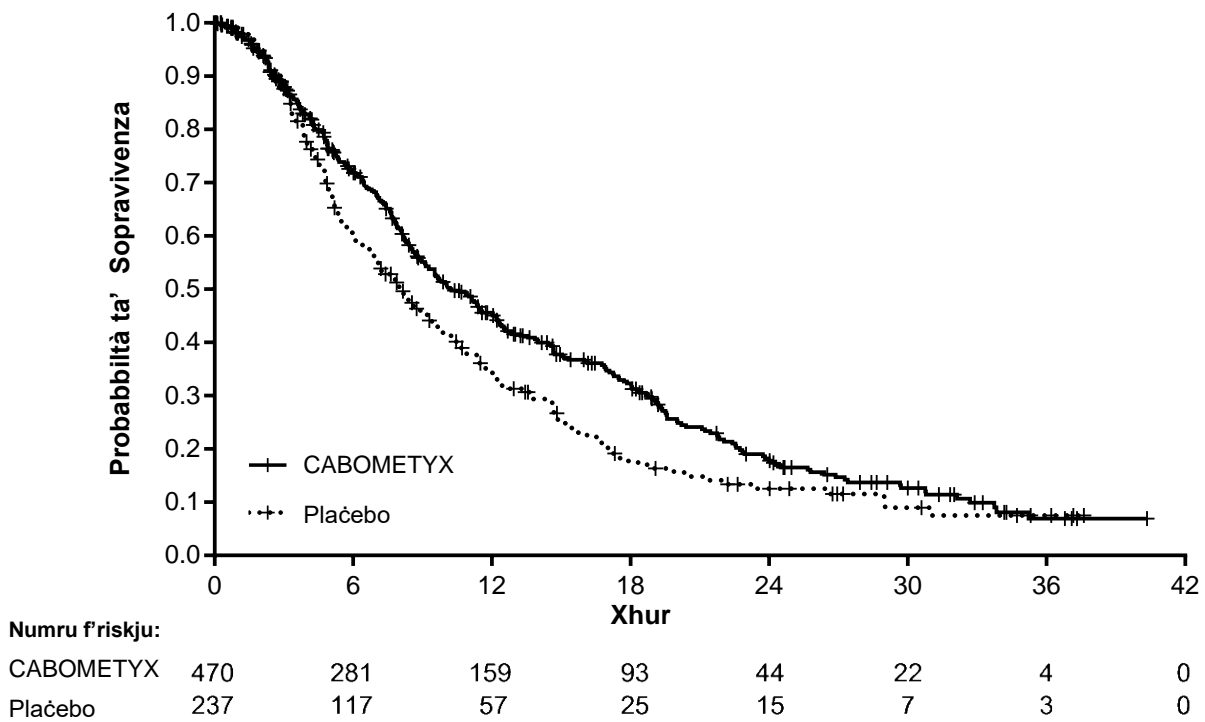
<sup>1</sup> Test log-rank stratifikat b'2 naħat b'etjoloġija tal-marda (HBV [b'HCV jew mingħajru], HCV [mingħajr HBV], jew ohra), reġjun ġeografiku (Asja, reġjuni ohra), u preżenza ta' firxa ekstraepatika tal-marda u/jew invażjoni makrovaskulari (Iva, Le) bhala fatturi ta' stratifikazzjoni (skont *data IVRS*)

<sup>2</sup> stmat bl-użu tal-mudell tal-periklu proporzjonali ta' Cox

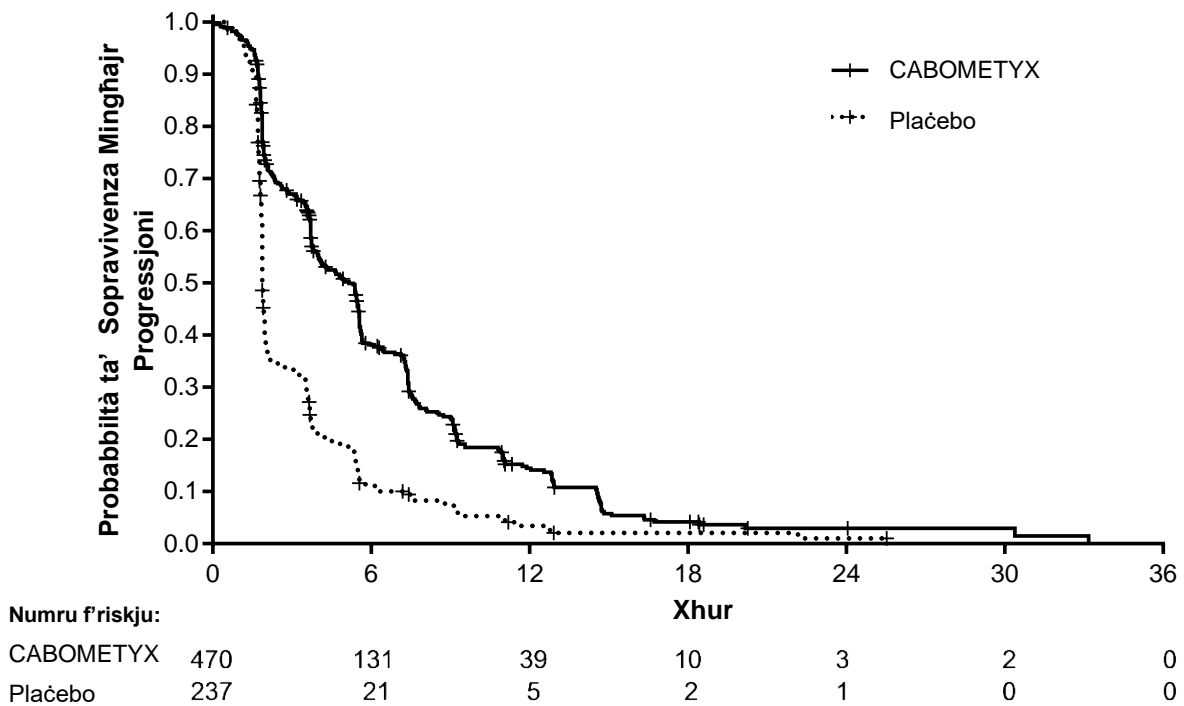
<sup>3</sup> kif ivvalutata mill-investigatur skont RECIST 1.1

<sup>4</sup> test ta' Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratifikat

**Figura 6: Kurva Kaplan-Meier ta' sopravivenza globali (CELESTIAL)**



**Figura 7: Kurva Kaplan Meier ghal sopravivenza minghajn progressjoni (CELESTIAL)**



L-incidenza ta' terapija sistemika minghajn radjazzjoni u lokali sistemika mmirata lejn il-fwied li mhix skont il-protokoll ta' kontra l-kanċer (NPACT - *non-protocol anticancer therapy*) kienet ta' 26% fil-grupp ta' cabozantinib u 33% fil-grupp tal-placebo. Individwi li kienu qed jirċievu dawn it-terapiji kellhom iwaqqfu t-trattament tal-istudju. Ċensura tal-analiżi esploratorja ta' OS għall-użu ta' NPACT appoġġat l-analiżi

primarja: l-HR, aġġustat għall-fatturi ta' stratifikazzjoni (skont IxRS), kien ta' 0.66 (CI ta' 95%, 0.84; valur p log-rank stratifikat = 0.0005). L-istimi Kaplan-Meier għat-tul ta' żmien medjan ta' OS kienu ta' 11.1 xhur fil-grupp ta' cabozantinib kontra 6.9 xhur fil-grupp tal-plaċebo, differenza stmata ta' 4.2 xhur fil-medjani.

Il-kwalità tal-ħajja (QoL – *quality of life*) mhux speċifika għal marda giet ivvalutata bl-użu tal-EuroQoL EQ-5D-5L. Effett negattiv ta' cabozantinib kontra l-plaċebo fuq il-punteġġ tal-indiċi ta' utilità EQ-5D għie osservat matul l-ewwel ġimghat ta' trattament. Hemm biss *data* QoL limitata wara dan il-perjodu.

#### *Karċinoma tat-tirojde differenzjata (DTC)*

##### *Studju kkontrollat bil-plaċebo f'pazjenti adulti li rċevew terapija sistemika preċedenti u huma refrattarji jew mhux eliġibbli għal iodine radjuattiv (COSMIC-311)*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' CABOMETYX kienu evalwati f'COSMIC-311, prova b'aktar minn ċentru wieħed, randomised (2:1), double-blind u kkontrollata bil-plaċebo f'pazjenti adulti b'mard lokalment avvanzat jew metastatiku b'kanċer tat-tirojde differenzjat li pprogressa wara massimu ta' żewġ terapiji preċedenti mmirati lejn VEGFR (inklużi, iżda mhux biss, lenvatinib jew sorafenib) u li kienu refrattarji jew mhux eliġibbli għal iodine radjuattiv. Pazjenti b'marda li tista' titkejjel u progressjoni radjografika dokumentata skont RECIST 1.1 skont l-Investigatur, waqt jew wara t-trattament b'TKI mmirata lejn VEGFR, kienu randomised (N = 258) biex jirċievu cabozantinib 60 mg mill-ħalq darba kuljum (N = 170) jew plaċebo (N = 88).

Randomisation għet stratifikata skont ir-riċeviment preċedenti ta' lenvatinib (iva kontra le) u l-età ( $\leq 65$  sena kontra  $> 65$  sena). Il-pazjenti eliġibbli randomised biex jirċievu plaċebo thallew jaqilbu għal cabozantinib wara l-konferma ta' marda progressiva mill-kumitat ta' analiżi radjoloġika indipendenti u *blinded* (BIRC, *blinded independent radiology review committee*). L-individwi komplew bit-trattament tal-istudju *blinded* sakemm esperjenzaw benefiċċju kliniku jew sakemm kien hemm tossiċità mhux aċċettabbli. Il-miżuri primarji tal-eżitu tal-effikaċja kienu sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, *progression-free survival*) fil-popolazzjoni ITT, u rata ta' rispons ogġettiv (ORR, *objective response rate*) fl-ewwel 100 pazjent randomised, kif evalwati minn BIRC skont RECIST 1.1. Valutazzjonijiet tat-tumuri twettqu kull 8 ġimghat wara r-randomisation matul l-ewwel 12-il xahar tal-istudju, u wara dan kull 12-il ġimgha. Is-sopravivenza globali (OS, *overall survival*) kienet punt finali addizzjonali.

L-analiżi primarja ta' PFS inkludiet 187 pazjent randomised, 125 għal cabozantinib u 62 għal-plaċebo. Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi kienu ġeneralment ibbilanċjati għaż-żewġ gruppi tat-trattament. L-età medjana kienet ta' 66 sena (medda ta' 32 sa 85 sena), 51% b'età ta'  $\geq 65$  sena, 13% b'età ta'  $\geq 75$  sena. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu bojod (70%), 18% tal-pazjenti kienu Asjatiċi u 55% kienu nisa. Istoloġikament, 55% kellhom dijanjożi kkonfermata ta' karċinoma papillari tat-tirojde, 48% kellhom karċinoma follikulari tat-tirojde, fosthom 17% li kienu pazjenti b'kanċer tat-tirojde taċ-ċelluli Hürthle. Kien hemm il-preżenza ta' metastasi f'95% tal-pazjenti: fil-pulmun fi 68%, fil-glandoli limfatiċi f'67%, fl-għadam f'29%, fil-plewra fi 18% u fil-fwied fi 15%. Ħames pazjenti ma kinux irċevew RAI qabel minħabba ineliġibbiltà, 63% kienu rċevew lenvatinib qabel, 60% kienu rċevew sorafenib qabel u 23% kienu rċevew kemm sorafenib kif ukoll lenvatinib. L-istat ta' prestazzjoni ta' ECOG fil-linja bażi kien ta' 0 (48%) jew 1 (52%).

It-tul medjan tat-trattament kien ta' 4.4 xhur fil-grupp ta' cabozantinib u 2.3 xhur fil-grupp tal-plaċebo.

Ir-riżultati tal-analiżi primarja (b'data limitu sa d-19 ta' Awwissu 2020 u segwitu medjan ta' 6.2 xhur għall-PFS), u l-analiżi aġġornata (b'data limitusa t-8 ta' Frar 2021 u segwitu medjan ta' 10.1 xhur għall-PFS) huma pprezentati f'Tabella 9. Il-prova ma wrietx titjib statistikament sinifikanti fl-ORR għall-pazjenti randomised għal cabozantinib (n = 67) meta mqabbel mal-plaċebo (n = 33): 15% kontra 0%. Il-prova wriet titjib statistikament sinifikanti fil-PFS (segwitu medjan ta' 6.2 xhur) għall-pazjenti randomised għal cabozantinib (n = 125) meta mqabbel mal-plaċebo (n = 62).

Twettqet analiżi aġġornata tal-PFS u l-OS (segwitu medjan ta' 10.1 xhur) li inkludiet 258 pazjent randomised, 170 għal cabozantinib u 88 għal-plaċebo.

L-analiżi tas-sopravivenza globali għet imfixkla peress li l-individwi ttrattati bil-plaċebo bi progressjoni tal-marda kkonfermata kellhom l-għażla li jaqilbu għal cabozantinib.

**Tabella 9: Riżultati tal-Effikaċja minn COSMIC-311**

	Analizi Primarja <sup>1</sup> (ITT)		Analizi Agġornata <sup>2</sup> (ITT Shiha)	
	CABOMETYX (n = 125)	Plaċebo (n = 62)	CABOMETYX (n = 170)	Plaċebo (n = 88)
<b>Sopravivenza Minghajr Progressjoni*</b>				
Numru ta' Avvenimenti, (%)	31 (25)	43 (69)	62 (36)	69 (78)
Marda Progressiva	25 (20)	41 (66)	50 (29)	65 (74)
Mewt	6 (4.8)	2 (3.2)	12 (7.1)	4 (4.5)
PFS Medjana f' Xhur (CI ta' 96%)	NE (5.7, NE)	1.9 (1.8, 3.6)	11.0 (7.4, 13.8)	1.9 (1.9, 3.7)
Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 96%) <sup>3</sup>	0.22 (0.13, 0.36)		0.22 (0.15, 0.32)	
Valur p <sup>4</sup>	< 0.0001			
<b>Sopravivenza Globali</b>				
Avvenimenti, n (%)	17 (14)	14 (23)	37 (22)	21 (24)
Proporzjon ta' Periklu <sup>3</sup> (CI ta' 95%)	0.54 (0.27, 1.11)		0.76 (0.45, 1.31)	
	<b>Analizi Primarja<sup>1</sup></b>			
<b>Rata ta' rispons ogġettiv (ORR)<sup>5</sup></b>				
	<b>CABOMETYX (n = 67)</b>		<b>Plaċebo (n = 33)</b>	
Rispons globali, (%)	10 (15)		0 (0)	
Rispons sħih	0		0	
Rispons parzjali	10 (15)		0	
Marda stabbli	46 (69)		14 (42)	
Marda progressiva	4 (6)		18 (55)	

\* L-analizi primarja tal-PFS inkludiet ċensura għal trattament ġdid kontra l-kanċer. Ir-riżultati għall-PFS bi u minghajr ċensura għal trattament ġdid kontra l-kanċer kienu konsistenti.

CI, intervall ta' kunfidenza; NE, ma tistax tiġi evalwata

<sup>1</sup> Id-data limitu għall-analizi primarja hija sa d-19 ta' Awwissu 2020.

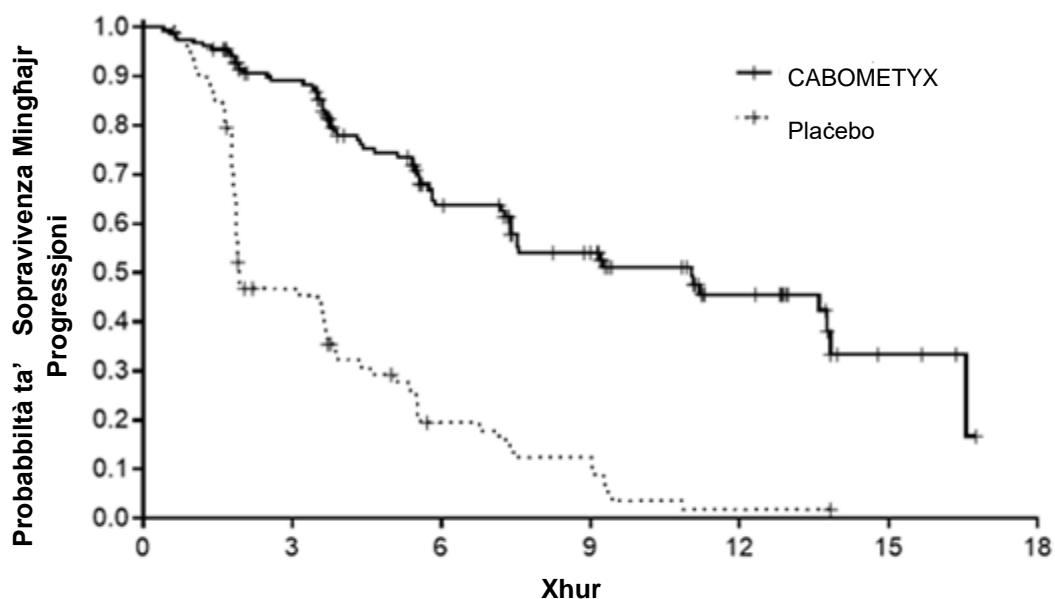
<sup>2</sup> Id-data limitu għall-analizi sekondarja hija sa t-8 ta' Frar 2021.

<sup>3</sup> Stmat bl-użu tal-mudell tal-periklu proporzjonali Cox.

<sup>4</sup> Test log-rank stratifikat permezz tar-riċeviment preċedenti ta' lenvatinib (iva jew le) u l-età (≤ 65 sena kontra > 65 sena) bhala fatturi ta' stratifikazzjoni (skont id-data tal-IXRS).

<sup>5</sup> Abbażi tal-ewwel 100 pazjent inklużi fl-istudju b'segwitu medjan ta' 8.9 xhur, n = 67 fil-grupp ta' CABOMETYX u n = 33 fil-grupp tal-plaċebo. It-tiġib fl-ORR ma kienx statistikament sinifikanti.

**Figura 8: Kurva Kaplan-Meier ta' Sopravivenza Minghajr Progressjoni f' COSMIC-311 (analizi aġġornata [id-data limitu: sa t-8 ta' Frar 2021], N = 258)**



Numru friskju:

CABOMETYX	170	117	59	41	20	4	0
Plaċebo	88	33	11	7	1	0	0

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiffieriet l-obbligu li jiġu pprezentati r-risultati tal-istudji b' CABOMETYX f' wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' tumuri malinni solidi (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

Wara għoti mill-halq ta' cabozantinib, konċentrazzjonijiet massimi ta' cabozantinib fil-plażma jintlahqu 3 sa 4 sigħat wara d-doża. Il-profilu tal-hin tal-konċentrazzjoni fil-plażma juru quċċata ta' assorbiment oħra madwar 24 siegħa wara l-għoti, li tissuggerixxi li cabozantinib jista' jgħaddi minn riċirkolazzjoni enteroepatika.

Dożaġġ ripetut kuljum ta' cabozantinib b' doża ta' 140 mg għal 19-il jum wassal għal akkumulazzjoni medja ta' cabozantinib ta' madwar 4 sa 5 darbiet (abbażi tal-AUC) meta mqabbel ma' għoti ta' doża waħda; stat f'iss jintlaħaq f' madwar Jum 15.

F'voluntiera f' saħħithom li ngħataw doża orali waħda ta' 140 mg cabozantinib, ikla b' hafna xaħam żiedet il-valuri ta'  $C_{max}$  u tal-AUC b' mod moderat (41% u 57%, rispettivament) meta mqabbel ma' kondizzjonijiet ta' sawm. M'hemmx tagħrif dwar l-effett preċiż tal-ikel meta jittiehed siegħa wara l-għoti ta' cabozantinib.

Ma setgħetx tintwera bijoekwivalenza bejn il-formulazzjonijiet tal-kapsula u tal-pillola ta' cabozantinib wara doża waħda ta' 140 mg f' individwi f' saħħithom. Kienet osservata żieda ta' 19% f'  $C_{max}$  tal-formulazzjoni tal-pillola meta mqabbla mal-formulazzjoni tal-kapsula. Kienet osservata differenza ta' anqas minn 10% fl-AUC bejn il-formulazzjonijiet tal-pillola u tal-kapsula ta' cabozantinib.

### Distribuzzjoni

Cabozantinib huwa marbut hafna mal-proteini *in vitro* fil-plażma umana ( $\geq 99.7\%$ ). Abbażi tal-mudell tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni (PK - *population-pharmacokinetic*), il-volum ta' distribuzzjoni tal-kompartiment ċentrali ( $V_c/F$ ) kien stmat bħala 212 L.

### Bijotrasformazzjoni

Cabozantinib kien metabolizzat *in vivo*. Erba' metaboliti kienu preżenti fil-plażma b'esponimenti (AUC) akbar minn 10% tas-sustanza oriġinali: XL184-N-oxide, sustanza li tiffirma mill-qsim ta' XL184 amide, XL184 monohydroxy sulfate, u s-sulfat li jiffirma mill-qsim ta' 6-desmethyl amide. Żewġ metaboliti mhux konjugati (XL184-N-oxide u sustanza li tiffirma mill-qsim ta' XL184 amide), li għandhom <1% tal-qawwa ta' inibizzjoni ta' kinase fil-mira ta' cabozantinib oriġinali, kull wiehed jirrappreżenta <10% ta' esponiment totali relatat mal-medicina fil-plażma.

Cabozantinib huwa sottostrat għall-metabolizmu ta' CYP3A4 *in vitro*, bħala antikorp newtralizzanti għall-formazzjoni tal-metabolit XL184 N-oxide inibit minn CYP3A4 b'>80% f'inkubazzjoni ta' mikrosomi tal-fwied uman (HLM - *human liver microsomal*) katalizzata minn NADPH; b'kuntrast, antikorpi newtralizzanti għal CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 u CYP2E1 ma kellhom l-ebda effett fuq il-formazzjoni ta' metaboliti ta' cabozantinib. Antikorp newtralizzanti ta' CYP2C9 wera effett minimu fuq il-formazzjoni ta' metaboliti ta' cabozantinib (jigifieri, tnaqqis ta' <20%).

### Eliminazzjoni

F'analizi PK tal-popolazzjoni ta' cabozantinib bl-użu ta' *data* migbura minn 1883 pazjent u 140 voluntier normali f'saħħithom wara għoti mill-ħalq ta' firxa ta' doži minn 20 sa 140 mg, il-half-life terminal ta' cabozantinib fil-plażma hija madwar 110 sigħat. It-tneħħija medja (CL/F) fi stat fiss kienet stmata bħala 2.48 L/siegħa. F'perjodu ta' għbir ta' 48 gurnata wara doża singola ta' <sup>14</sup>C-cabozantinib f'voluntiera f'saħħithom, madwar 81% tar-radjuattività totali mogħtija kienet irkuprata b'54% fl-ippurgar u 27% fl-awrina.

### Il-farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali ta' pazjenti

#### Indeboliment tal-kliewi

Fi studju dwar indeboliment tal-kliewi li twettaq b'doża waħda ta' 60 mg ta' cabozantinib, il-proporzjonijiet ta' *geometric LS mean* għal cabozantinib totali fil-plażma,  $C_{max}$  u  $AUC_{0-inf}$  kienu 19% u 30% oghla, għal individwi b'indeboliment hafif tal-kliewi (CI ta' 90% għal  $C_{max}$  91.60% sa 155.51%;  $AUC_{0-inf}$  98.79% sa 171.26%) u 2% u 6-7% oghla (CI ta' 90% għal  $C_{max}$  78.64% sa 133.52%;  $AUC_{0-inf}$  79.61% sa 140.11%), għal individwi b'indeboliment moderat tal-kliewi meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni tal-kliewi normali. Il-*geometric LS mean* għall- $AUC_{0-inf}$  ta' cabozantinib mhux marbut fil-plażma kienet 0.2% oghla għal individwi b'indeboliment hafif tal-kliewi (CI ta' 90% 55.9% sa 180%) u 17% oghla (CI ta' 90% 65.1% sa 209.7%) għal individwi b'indeboliment moderat tal-kliewi meta mqabbla ma' individwi b'funzjoni tal-kliewi normali. Individwi b'indeboliment sever tal-kliewi ma għewx studjati.

#### Indeboliment tal-fwied

Abbażi ta' analizi integrata tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' cabozantinib f'individwi f'saħħithom u f'pazjenti bil-kancer (inkluża HCC), ma gietx osservata differenza klinikament sinifikanti fl-esponiment medju ta' cabozantinib fil-plażma fost individwi b'funzjoni normali tal-fwied (n=1425) u b'indeboliment hafif tal-fwied (n=558). Hemm *data* limitata f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (n=15) skont il-kriterji ta' NCI-ODWG (*National Cancer Institute – Organ Dysfunction working Group*). Il-farmakokinetika ta' cabozantinib ma gietx evalwata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied.

#### Razza

Analizi PK tal-popolazzjoni ma identifikatx differenzi klinikament rilevanti fil-PK ta' cabozantinib bbażi tar-razza.

#### Tfal

*Data* miksuba minn simulazzjoni mwettqa bil-mudell farmakokinetiku tal-popolazzjoni żviluppat f'individwi f'saħħithom kif ukoll fil-pazjenti adulti b'tipi differenti ta' tumuri malinni turi li fil-pazjenti adolexxenti b'età ta' 12-il sena u aktar, doża ta' 40 mg ta' cabozantinib darba kuljum għal pazjenti li jiżnu < 40 kg, jew doża ta' 60 mg darba kuljum f'pazjenti li jiżnu ≥ 40 kg tirriżulta f'esponiment simili fil-plażma għal dak miksub fl-adulti ttrattati b'60 mg ta' cabozantinib darba kuljum (ara sezzjoni 4.2).



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

Reazzjonijiet avversi li ma kinux osservati fi provi kliniċi, iżda dehru fl-animali f'livelli ta' esponiment simili għal-livelli ta' esponiment kliniku u b'rilevanza possibbli għall-użu kliniku kienu kif ġej:

Fi studji dwar l-effett tossiku minn dozi ripetuti fil-firien u l-klieb li damu sa 6 xhur, organi mmirati għat-tossicità kienu l-passaġġ GI, il-mudullun, tessuti limfojdi, il-kliwi, tessuti adrenali u tal-passaġġ riproduttiv. Il-livell bl-ebda effett avvers osservat (NOAEL - *no observed adverse effect level*) għal dawn is-sejbiet kien inqas mil-livelli ta' esponiment kliniku uman bid-doża terapewtika maħsuba.

Cabozantinib ma wera l-ebda potenzjal mutageniku jew klastogeniku f'sensiela standard ta' analiżi ġenotossici. Il-potenzjal karċinogeniku ta' cabozantinib ġie evalwat f'żewġ speċijiet: ġrieden transġeniċi rasH2 u firien Sprague-Dawley. Fl-istudju ta' sentejn dwar il-karċinogeniċità fuq il-firien, sejbiet neoplastiċi relatati ma' cabozantinib kienu jikkonsistu f'incidenza oġhla ta' feokromoċitoma beninni, wahedha jew f'kombinazzjoni ma' feokromoċitoma malinni/feokromoċitoma malinni komplessa tal-medulla adrenali fiż-żewġ sessi f'esponimenti li huma inqas sew mill-esponiment intiz għall-bniedem. Ir-rilevanza klinika tal-leżjonijiet neoplastiċi osservati fil-firien hija incerta, imma x'aktarx hija baxxa. Cabozantinib ma kienx karċinogeniku fil-mudell tal-ġurdien rasH2 b'esponiment kemmxejn oġhla mill-esponiment terapewtika maħsub fil-bniedem.

Studji dwar il-fertilità fil-firien urew fertilità mnaqqsa fl-irġiel u n-nisa. Barra minn hekk, ipospermatogenesi ġiet osservata fi klieb irġiel f'livelli ta' esponiment inqas mil-livelli ta' esponiment kliniku fil-bniedem bid-doża terapewtika maħsuba.

Studji dwar l-iżvilupp tal-embrijuni u l-feti twettqu fil-firien u l-fniek. Fil-firien, cabozantinib ikkaġuna telf wara l-impjantazzjoni, edima fil-fetu, palat/xoffa maqsuma, aplasja dermalni u denb mgħawweġ jew rudimentali. Fil-fniek, cabozantinib iproduċa bidliet fit-tessut l-artab tal-fetu (daqs tal-milsa mnaqqas, lobu intermedjarju tal-pulmun żgħir jew nieqes) u zieda fl-incidenza totali ta' formazzjonijiet difettużi fil-feti. NOAEL għal sejbiet ta' tossicità fl-embrijuni u l-feti u sejbiet teratoġeniċi kienu inqas mil-livelli ta' esponiment kliniku għal bniedem bid-doża terapewtika maħsuba.

Firien frieh (komparabbli ma' popolazzjoni pedjatrika ta' >sentejn) li ngħataw cabozantinib urew zieda fil-parametri ta' WBC, tnaqqis fl-ematopoesi, sistema riproduttiva tal-mara pubixxenti/immatura (minghajr dewmien fil-ftuħ tal-vagina), anormalitajiet fis-snien, kontenut u densità imnaqqsa ta' minerali fl-għadam, pigmentazzjoni fil-fwied u iperplasja limfojda tal-glandoli limfatiċi. Sejbiet fl-utru/ovarji u tnaqqis fl-ematopoesi dehru li huma temporanji, filwaqt li l-effetti fuq il-parametri tal-għadam u l-pigmentazzjoni fil-fwied kienu sostnuti. Firien frieh (komparabbli ma' popolazzjoni pedjatrika ta' <sentejn) urew sejbiet simili relatati mat-trattament, b'sejbiet addizzjonali fis-sistema riproduttiva tal-irġiel (deġenerazzjoni u/jew atrofiċi tat-tubuli seminiferużi fit-testikoli, tnaqqis fl-isperma luminali fl-epididimu), u deheru li huma aktar sensitivi għal tossicità relatata ma' cabozantinib f'livelli ta' doża komparabbli.

## 6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

#### Kontenut tal-pillola

Microcrystalline cellulose  
Anhydrous lactose  
Hydroxypropyl cellulose  
Croscarmellose sodium  
Colloidal anhydrous silica  
Magnesium stearate

Kisja b'rita  
Hypromellose 2910  
Titanium dioxide (E171)  
Triacetin  
Iron oxide isfar (E172)

## **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

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

4 snin.

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

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

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

Flixxun tal-HDPE b'għatu tal-polypropylene li ma jinfetaħx mit-tfal, tliet kontenituri żgħar ta' dessikant silica gel u kojli tal-polyester. Kull flixxun fih 30 pillola miksija b'rita.

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

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

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

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Franza

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

CABOMETYX 20 mg pilloli miksija b'rita  
EU/1/16/1136/002

CABOMETYX 40 mg pilloli miksija b'rita  
EU/1/16/1136/004

CABOMETYX 60 mg pilloli miksija b'rita  
EU/1/16/1136/006

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 9 ta' Settembru 2016  
Data tal-aħħar tiġdid: 21 ta' April 2021

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

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

## **ANNEX II**

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

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

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

Patheon France  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin-Jallieu  
FRANZA

Tjoapack Netherlands B.V.  
Nieuwe Donk 9  
4879 AC Etten-Leur  
In-Netherlands

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelderstrasse 51 – 61  
D-59320 Ennigerloh  
Il-Ġermanja

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

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

Prodott mediċinali li jingħata b'ricetta ristretta tat-tabib.

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

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

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

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

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

CABOMETYX 20 mg pilloli miksija b'rita  
cabozantinib

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

Kull pillola fiha cabozantinib (S)-malate ekwivalenti għal 20 mg cabozantinib.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita  
30 pillola miksija b'rita

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

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

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

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

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



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

Armi kif jitolbu l-ligijiet lokali.

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

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Franza

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

EU/1/16/1136/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

CABOMETYX 20 mg

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

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

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

PC  
SN  
NN

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

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

CABOMETYX 40 mg pilloli miksija b'rita  
cabozantinib

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

Kull pillola fiha cabozantinib (S)-malate ekwivalenti għal 40 mg cabozantinib.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita  
30 pillola miksija b'rita

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

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

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

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

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

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

Armi kif jitolbu l-ligijiet lokali.

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

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Franza

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

EU/1/16/1136/004

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

CABOMETYX 40 mg

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

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

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

PC  
SN  
NN

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

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

CABOMETYX 60 mg pilloli miksija b'rita  
cabozantinib

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

Kull pillola fiha cabozantinib (S)-malate ekwivalenti għal 60 mg cabozantinib.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita  
30 pillola miksija b'rita

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

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

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

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

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

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

Armi kif jitolbu l-ligijiet lokali.

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

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Franza

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

EU/1/16/1136/006

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

CABOMETYX 60 mg

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

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

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

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

CABOMETRYX 20 mg pilloli miksija b'rita  
cabozantinib

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

Kull pillola fiha cabozantinib (S)-malate ekwivalenti għal 20 mg cabozantinib.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30 pillola miksija b'rita

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

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

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

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

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

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

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

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Franza

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

EU/1/16/1136/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

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

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

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

CABOMETYX 40 mg pilloli miksija b'rita  
cabozantinib

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

Kull pillola fiha cabozantinib (S)-malate ekwivalenti għal 40 mg cabozantinib.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30 pillola miksija b'rita

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

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

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

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

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



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

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

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Franza

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

EU/1/16/1136/004

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

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

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

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

CABOMETYX 60 mg pilloli miksija b'rita  
cabozantinib

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

Kull pillola fiha cabozantinib (S)-malate ekwivalenti għal 60 mg cabozantinib.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih lactose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30 pillola miksija b'rita

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

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

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

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

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

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

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

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Franza

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

EU/1/16/1136/006

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

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

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

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

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

**CABOMETRYX 20 mg pilloli miksija b'rita**  
**CABOMETRYX 40 mg pilloli miksija b'rita**  
**CABOMETRYX 60 mg pilloli miksija b'rita**  
cabozantinib

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tieħu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

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

### F'dan il-fuljett

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

### 1. X'inhu CABOMETRYX u għalxiex jintuza

#### X'inhu CABOMETRYX

CABOMETRYX huwa medicina għall-kanċer li fiha s-sustanza attiva cabozantinib.

Dan jintuza fl-adulti biex jittratta:

- kanċer avanzat tal-kliewi msejjaħ karċinoma avanzata taċ-ċellula renali
- kanċer tal-fwied meta medicina speċifika kontra l-kanċer (sorafenib) ma tibqax twaqqaf il-progressjoni tal-marda.

CABOMETRYX jintuza wkoll għat-trattament ta' kanċer tat-tirojda differenzjat lokalment avanzat jew metastatiku, tip ta' kanċer fil-glandola tat-tirojda, f'adulti meta l-iodine radjuattiv u t-treatments b'medicini kontra l-kanċer ma jibqgħux iwaqqfu l-progressjoni tal-marda.

CABOMETRYX jista' jingħata flimkien ma' nivolumab għal kanċer avanzat tal-kliewi. Huwa importanti li taqra wkoll il-fuljett ta' taghrif ta' nivolumab. Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar dawn il-medicini, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tiegħek.

#### Kif jaħdem CABOMETRYX

CABOMETRYX jimblokka l-azzjoni ta' proteini msejjaħ tyrosine kinases tar-riċetturi (RTKs - *receptor tyrosine kinases*), li huma involuti fit-tkabbir taċ-ċelluli u l-iżvilupp ta' kanali tad-demmi godda li jfornuom. Dawn il-proteini jistgħu jkunu preżenti f'ammonti kbar fiċ-ċelluli tal-kanċer, u billi timblokka l-azzjoni tagħhom din il-medicina tista' tnaqqas ir-rata li biha jikber it-tumur u tghin biex twaqqaf il-provvista ta' demmi li l-kanċer jeħtieġ.

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

### Tihux CABOMETYX

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

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu CABOMETYX jekk inti:

- għandek pressjoni għolja
- għandek jew kellek aneurizmu (tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' vina) jew tiċrita f'ħajt ta' vina.
- għandek dijarea
- għandek storja medika reċenti ta' fsada sinifikanti
- kellek kirurgija fl-aħħar xahar (jew jekk huma ppjanati proċeduri kirurġiċi), inkluża kirurgija fis-sniien
- għandek marda infjammatorja tal-imsaren (pereżempju, il-marda ta' Crohn jew kolite ulċerattiva, divertikulite jew appendicite)
- għandek storja medika reċenti ta' embolu tad-demem fir-rigħel, puplesija jew attakk ta' qalb
- għandek problemi tat-tirojde. Għid lit-tabib tiegħek jekk thossok tegħja aktar malajr, generalment thoss aktar kesħa minn persuni oħra, jew it-tonalità tal-vuċi tiegħek issir aktar baxxa waqt li tkun qed tiehu din il-medicina.
- għandek mard tal-fwied jew tal-kliewi.

### Għid lit-tabib tiegħek jekk xi wiehed minn dawn jaffettwak.

Għandu mnejn ikollok bżonn trattament għalihom, jew it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jibdel id-doża tiegħek ta' CABOMETYX, jew iwaqqaf it-trattament għal kollox. Ara wkoll sezzjoni 4 "*Effetti sekondarji possibbli*".

Għandek tgħid ukoll lid-dentist tiegħek li qed tiehu din il-medicina. Hu importanti għalik li tiprattika kura tal-ħalq tajba matul it-trattament.

### Tfal u adolexxenti

CABOMETYX mhux rakkomandat għal tfal jew adolexxenti. L-effetti ta' din il-medicina f'persuni iżgħar minn 18-il sena mhumiex magħrufa.

### Mediċini oħra u CABOMETYX

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu jew hadt dan l-aħħar xi mediċini oħra, inklużi mediċini miksuba mingħajr riċetta ta' tabib. Dan minħabba li CABOMETYX jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu xi mediċini oħra. Ukoll, xi mediċini jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem CABOMETYX. Dan jista' jfisser li t-tabib tiegħek jeħtieġ li jibdel id-doża(i) li tiehu. Għandek tgħid lit-tabib tiegħek dwar kull mediċina, iżda b'mod partikolari jekk qed tiehu:

- Mediċini li jittrattaw infezzjonijiet ikkawżati mill-moffa, bħal itraconazole, ketoconazole u posaconazole
- Mediċini użati biex jittrattaw infezzjonijiet ikkawżati mill-batterja (antibijotiċi) bħal erythromycin, clarithromycin, u rifampicin
- Mediċini tal-allergija bħal fexofenadine
- Mediċini għat-trattament ta' angina pectoris (uġiġħ fis-sider minħabba li ma jkunx hemm biżżejjed provvista ta' demm lejn il-qalb) bħal ranolazine
- Mediċini użati biex jittrattaw l-epilessija jew aċċessjonijiet bħal phenytoin, carbamazepine, u phenobarbital
- Preparazzjonijiet mill-ħxejjex li jkun fihom St. John's Wort (*Hypericum perforatum*), li xi kultant jintużaw biex jittrattaw id-depressjoni jew kondizzjonijiet relatati mad-depressjoni bħal ansjeta
- Mediċini użati biex iraqqu d-demem, bħal warfarin u dabigatran etexilate

- Mediċini biex jittrattaw pressjoni għolja jew kondizzjonijiet oħra tal-qalb, bħal aliskiren, ambrisentan, digoxin, talinolol, u tolvaptan
- Mediċini għad-dijabete, bħal saxagliptin u sitagliptin
- Mediċini użati biex jittrattaw il-gotta, bħal colchicine
- Mediċini użati biex jittrattaw HIV jew AIDS, bħal efavirenz, ritonavir, maraviroc u emtricitabine
- Mediċini użati biex jipprevjenu r-rifjut ta' trapjant (ciclosporin) u korsijiet ibbażati fuq ciclosporin f'artrite rewmatika u psorjasi

### **CABOMETYX ma' ikel**

Evita li tiegħu prodotti li jkun fihom il-grejpfrut kemm iddum tuża din il-mediċina, peress li dawn jistgħu jżidu l-livelli ta' CABOMETYX fid-demem tiegħek.

### **Tqala, treddigh u fertilità**

**Evita li toħroġ tqila waqt li tkun qed tiġi ttrattata b' CABOMETYX.** Jekk inti jew is-sieħba tiegħek tista' toħroġ tqila, uża kontraċezzjoni adegwata waqt it-trattament u għal tal-anqas 4 xhur wara li jkun intemm it-trattament. Kellem lit-tabib tiegħek dwar liema metodi ta' kontraċezzjoni huma xierqa waqt li tkun qed tiegħu din il-mediċina (ara wkoll taħt Mediċini oħra u CABOMETYX, hawn fuq).

Kellem lit-tabib tiegħek jekk inti jew is-sieħba tiegħek toħroġ tqila, jew qed tippjana li toħroġ tqila waqt li tkun qed tiġi ttrattata b'din il-mediċina.

**Kellem lit-tabib tiegħek QABEL tiegħu din il-mediċina** jekk inti jew is-sieħba tiegħek qed tikkunsidraw jew qed tippjanaw li jkollkom tarbija wara li t-trattament tiegħek ikun intemm. Hemm possibiltà li l-fertilità tiegħek tista' tiġi affettwata bit-trattament tiegħek b'din il-mediċina.

Nisa li jkunu qed jieħdu din il-mediċina m'għandhomx iredgħu waqt it-trattament u għal tal-anqas 4 xhur wara li jkun intemm it-trattament, peress li cabozantinib u/jew il-metaboliti tiegħu jistgħu jiġu eliminati fil-ħalib tas-sider u jkunu ta' ħsara għat-tarbija tiegħek.

Jekk tiegħu din il-mediċina waqt li tkun qed tuża kontraċettivi orali, il-kontraċettivi orali jistgħu ma jkunux effettivi. Għandek tuża wkoll kontraċettiv f'forma ta' barriera (eż. kondom jew dijaframma) waqt li tkun qed tiegħu din il-mediċina u għal tal-anqas 4 xhur wara li jintemm it-trattament.

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

Uża kawtela meta ssuq jew thaddem magni. Żomm f'moħħok li t-trattament b' CABOMETYX jista' jgagħlek thossok għajjen jew dgħajef u jista' jkollu effett fuq il-hila tiegħek li ssuq jew thaddem magni.

### **CABOMETYX fih lactose**

Din il-mediċina fiha lactose (tip a zokkor). Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal xi zokkrijiet, kellem lit-tabib tiegħek qabel tiegħu din il-mediċina.

### **CABOMETYX fih sodium**

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment "fielsa mis-sodium".

## **3. Kif għandek tiegħu CABOMETYX**

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

Inti għandek tkompli tiegħu din il-mediċina sakemm it-tabib tiegħek jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament tiegħek. Jekk ikollok effetti sekondarji serji, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jibdel id-doża tiegħek jew

iwaqqaf it-trattament aktar kmieni milli kien ippjanat oriġinarjament. It-tabib tiegħek ser jgħidlek jekk għandekx bżonn li jkollok id-doża tiegħek aġġustata.

CABOMETRYX għandu jittiehed darba kuljum. Id-doża tas-soltu hija ta' 60 mg, madankollu it-tabib tiegħek ser jiddeċiedi dwar id-doża t-tajba għalik.

Meta din il-medicina tingħata flimkien ma' nivolumab għat-trattament ta' kanċer avanzat tal-kliewi, id-doża rakkomandata ta' CABOMETRYX hija ta' 40 mg darba kuljum.

M'għandekx tiehu CABOMETRYX mal-ikel. M'għandekx tiekol xejn għal tal-anqas sagħtejn qabel u għal siegħa wara li tiehu l-medicina. Ibla' l-pillola ma' tazza mimlija bl-ilma. Tfarrakx il-pilloli.

### **Jekk tiehu CABOMETRYX aktar milli suppost**

Jekk haadt aktar minn din il-medicina milli suppost, kellem tabib jew mur l-isptar bil-pilloli u dan il-fuljett minnufih.

### **Jekk tinsa tiehu CABOMETRYX**

- Jekk ikun għad fadal 12-il siegħa jew aktar għad-doża li jmiss tiegħek hu d-doża li nsejt tiehu hekk kif tiftakar. Hu d-doża li jmiss fil-hin normali.
- Jekk ikun għad fadal anqas minn 12-il siegħa għad-doża li jmiss tiegħek tiehux id-doża li nsejt tiehu. Hu d-doża li jmiss tiegħek fil-hin normali.

### **Jekk tieqaf tuża CABOMETRYX**

Jekk twaqqaf it-trattament tiegħek, dan jista' jwaqqaf l-effett tal-medicina. Twaqqafx it-trattament b'din il-medicina sakemm ma tkunx iddiskutejt dan mat-tabib tiegħek.

Meta din il-medicina tingħata flimkien ma' nivolumab, l-ewwel ser tingħata nivolumab imbagħad CABOMETRYX.

Jekk jogħġbok irreferi għall-fuljett ta' tagħrif ta' nivolumab sabiex tifhem l-użu ta' din il-medicina. Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Jekk ikollok effetti sekondarji, it-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tiehu CABOMETRYX b'doża aktar baxxa. It-tabib tiegħek jista' wkoll jippreskrivi medicini oħra biex jgħinuk tikkontrolla l-effetti sekondarji tiegħek.

**Ghid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin - għandu mnejn ikollok bżonn trattament mediku urġenti.**

- Sintomi jinkludu uġiġh fl-addome, nawsja (dardir), rimettar, stitikezza, jew deni. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' perforazzjoni gastrointestinali, toqba li tiżviluppa fl-istonku jew fl-imsaren tiegħek li tista' tkun ta' periklu għall-ħajja. Perforazzjoni gastrointestinali hija komuni (tista' taffettwa sa persuna waħda minn kull 10).
- Fsada severa jew li ma tistax tiġi kkontrollata b'sintomi bħal: tirremetti d-demmm, ippurgar iswed, awrina bid-demmm, uġiġh ta' ras, tisgħol id-demmm. Hija komuni (tista' taffettwa sa persuna waħda minn kull 10).
- Thossok stordut, konfuż jew tintilef minn sensik. Dan jista' jkun minħabba problemi tal-fwied li huma komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10).
- Nefha jew qtugħ ta' nifs. Ferita li ma tfieq. Din mhijiex komuni (tista' taffettwa sa persuna waħda minn kull 100).
- Aċċessjonijiet, uġiġh ta' ras, konfużjoni jew issibha diffiċli biex tikkonċentra. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' kondizzjoni li tissejjah sindrome ta' enċefalopatija posterjuri riversibbli (PRES - *posterior*



*reversible encephalopathy syndrome*). PRES mhijiex komuni (tista' taffettwa sa persuna waħda minn kull 100).

- Uġiġħ fil-ħalq, fis-sniien u/jew fix-xedaq, nefħa jew feriti fil-ħalq, tmewwit jew sensazzjoni ta' toqol fix-xedaq, jew tibda tiċċaqlaq sinna. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' ħsara fl-ġhadam fix-xedaq (osteonekrosi). Dan mħuwiew komuni (jistgħu jaffettwa sa persuna waħda minn kull 100).

### **Effetti sekondarji oħra b' CABOMETYX waħdu jinkludu:**

#### **Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)**

- Anemija (livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demmm li jgħorru l-ossigenu), livelli baxxi ta' plejtlits (ċelluli li jgħinu lid-demmm jagħqad)
- Attività tat-tirojde mnaqqsa; sintomi jistgħu jinkludu għeja, zieda fil-piż, stitikezza, tħoss il-ksieħ u ġilda xotta
- Tnaqqis fl-aptit, bidla fit-togħma
- Tnaqqis fil-livell ta' magnesium jew potassium fid-demmm
- Ammont imnaqqas tal-proteina albumina fid-demmm (li għgħorr sustanzi bħal ormoni, mediċini, u enzimi madwar ġismek)
- Uġiġħ ta' ras, sturdament
- Pressjoni għolja (pressjoni tad-demmm għolja)
- Ħruġ ta' demmm
- Diffikultà biex titkellem, ħanqa (disfonija), sogħla u qtugħ ta' nifs
- Stonku mdardar, inkluz dijarea, dardir, rimettar, stitikezza, indigestjoni u wġiġħ addominali
- Ħmura, nefħa jew uġiġħ fil-ħalq jew fil-ġriżmejn (stomatite)
- Raxx tal-ġilda kultant bi nfatet, ħakk, uġiġħ fl-idejn jew fil-qieġħ tas-saqajn, raxx
- Uġiġħ fid-dirġħajn, idejn, riġlejn jew saqajn
- Tħossok għajjen jew dghajjef, infjammazzjoni tal-mukoza orali u gastrointestinali, nefħa fir-riġlejn jew fid-dirġħajn
- Telf ta' piż
- Testijiet b'riżultati anormali tal-funzjoni tal-fwied (zieda fl-ammonti tal-enzimi tal-fwied aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase)

#### **Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)**

- Axxess (għabra ta' materja, b'nefħa u infjammazzjoni)
- Livelli baxxi ta' ċelluli bojod tad-demmm (li huma importanti biex jiġġieldu l-infezzjonijiet)
- Deidratazzjoni
- Tnaqqis fl-ammont ta' phosphate, sodium u calcium fid-demmm
- Zieda fl-ammont ta' potassium fid-demmm
- Zieda fid-demmm tal-ammont tal-prodott ta' eliminazzjoni bilirubina (li tista' twassal għal suffejra/ġilda jew għajnejn sofor)
- Livelli għoljin (iperglicemija) jew baxxi (ipoglicemija) ta' zokkor fid-demmm
- Infjammazzjoni tan-nervituri (li jikkawżaw tirziħ, dghufija, tneħħim jew uġiġħ qawwi fid-dirġħajn u r-riġlejn)
- Żarżir fil-widnejn (tinnitus)
- Għoqiedi tad-demmm fil-vini
- Għoqiedi tad-demmm fil-pulmun
- Infjammazzjoni tal-frixa, qatgħa li tweggħa' jew konnessjoni anormali tat-tessut f'ġismek (fistula, marda ta' rifluss gastroesofagali (li ttella' l-aċidu fl-istonku), murliti, ħalq xott u wġiġħ fil-ħalq, diffikultà biex tibra')
- Ħakk sever tal-ġilda, alopeċja (telf ta' xagħar u traqqiq), ġilda xotta, akne, tibdil fil-kulur tax-xagħar, tħaxxin tas-saff ta' barra tal-ġilda, ħmura tal-ġilda
- Spażmi tal-muskoli, uġiġħ fil-ġogi
- Proteina fl-awrina (misjuba fit-testijiet)
- Testijiet b'riżultati anormali tal-funzjoni tal-fwied (zieda fl-ammonti fid-demmm tal-enzimi tal-fwied alkaline phosphatase u gamma-glutamyl transferase)

- Testijiet b'riżultati anormali tal-funzjoni tal-kliwi (żieda fl-ammonti fid-demmi tal-kreatinina)
- Żieda fil-livell tal-enzima li tkisser ix-xaħmijiet (lipase) u tal-enzima li tkisser il-lamtu (amylase)
- Żieda fil-livelli ta' kolesterol jew trigliċeridi fid-demmi

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

- Aċċessjonijiet, puplesija
- Pressjoni tad-demmi għolja ħafna
- Għoqiedi tad-demmi fl-arterji
- Tnaqqis fil-fluss tal-bili mill-fwied
- Sensazzjoni ta' ħruq jew uġiġħ fl-ilsien (glossodinja)
- Attakk tal-qalb
- Pulmun ikkollassat bl-arja maqbuda fl-ispazju bejn il-pulmun u s-sider, li spiss jikkawża qtugħ ta' nifs (pneumotoraci)

**Mhux magħruf** (proporzjon ta' persuni affettwati mhux magħruf)

- Tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' kanal tad-demmi jew ticrita f'ħajt ta' kanal tad-demmi (anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji).
- Infjammazzjoni tal-kanali tad-demmi fil-ġilda (vaskulite tal-ġilda)

L-effetti sekondarji li ġejjin ġew irrappurtati **b' CABOMETYX flimkien ma' nivolumab**:

**Effetti sekondarji komuni ħafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- Infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq
- Attività tat-tirojde mnaqqa; sintomi jistgħu jinkludu għeja, żieda fil-piż, stitikezza, thoss il-ksieħ u ġilda xotta
- Attività tat-tirojde miżjuda; sintomi jistgħu jinkludu taħbit tal-qalb mgħaġġel, għaraq u telf ta' piż
- Tnaqqis fl-aptit, bidla fit-togħma
- Uġiġħ ta' ras, sturdament
- Pressjoni għolja (pressjoni tad-demmi għolja)
- Diffikultà biex titkellem, ħanqa (disfonja), sogħla u qtugħ ta' nifs
- Stonku mdardar, inkluzi dijarea, dardir, rimettar, indigestjoni, uġiġħ addominali u stitikezza
- Ħmura, nefħa jew uġiġħ fil-ħalq jew fil-grizmejn (stomatite)
- Raxx fil-ġilda xi drabi bi nfafet, ħakk, uġiġħ fl-idejn jew fil-qieġħ tas-saqajn, raxx jew ħakk sever fil-ġilda
- Uġiġħ fil-ġogi (artralġja), spażmi fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli u muskoli juġġħu
- Proteina fl-awrina (osservata f'test)
- Thossok għajjen jew dgħajjef, deni u edima (nefħa)

**Effetti sekondarji komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- Infezzjoni serja fil-pulmun (pulmonite)
- Żieda f'xi ċelluli bojod tad-demmi imsejħa eosinofili
- Reazzjoni allergika (inkluzi reazzjoni anafilattika)
- Tnaqqis fis-sekrezzjoni ta' ormoni magħmula mill-glandoli adrenali (glandoli li jinsabu fuq il-kliwi)
- Deidratazzjoni
- Infjammazzjoni tan-nervituri (li tikkawża tirziħ, dgħufija, tneħħim jew uġiġħ b'sensazzjoni ta' ħruq fid-dirgħajn u r-riġlejn)
- Żarżir fil-widnejn (tinnitus)
- Għajnejn xotti u vista mċajpra
- Bidliet fir-ritmu jew fir-rata ta' taħbit tal-qalb, taħbit tal-qalb mgħaġġel
- Emboli tad-demmi fil-vini u l-arterji tad-demmi
- Infjammazzjoni tal-pulmun (pneumonite, ikkaratterizzata minn sogħla u diffikultà biex tieħu n-nifs), emboli tad-demmi fil-pulmun, ilma madwar il-pulmun

- Ħruġ ta' demm mill-immieher
- Infjammazzjoni tal-kolon (kolite), ħalq xott, uġiġħ fil-ħalq, infjammazzjoni tal-istonku (gastrite) u murliti
- Infjammazzjoni tal-fwied (epatite)
- Ġilda xotta u ħmura tal-ġilda
- Alopecja (telf u traqqiq tax-xaġħar), bidla fil-kulur tax-xaġħar
- Infjammazzjoni tal-ġogi (artrite)
- Insuffiċjenza tal-kliewi (inkluż telf f'daqqa tal-funzjoni tal-kliewi)
- Uġiġħ, uġiġħ fis-sider

#### **Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw persuna waħda minn kull 100)**

- Reazzjonijiet allergiċi relatati mal-infużjoni tal-medicina nivolumab
- Infjammazzjoni tal-glandola pitwitarja li tinsab fil-baži tal-moħħ (ipofisite), nefha tal-gandola tat-tirojde (tirojdite)
- Infjammazzjoni temporanja tan-nervituri li tikkawża wġiġħ, dgħufija u paralizi fl-estremittajiet (sindrome ta' Guillain-Barré); dgħufija fil-muskoli u għeja mingħajr atrofiya (sindrome majasteniku)
- Infjammazzjoni tal-moħħ
- Infjammazzjoni tal-ġħajn (li tikkawża wġiġħ u ħmura)
- Infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb
- Infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite), perforazzjoni intestinali, sensazzjoni ta' ħruq jew ta' wġiġħ fl-ilsien (glossodinija)
- Marda tal-ġilda b'irqajja' hoxnin ta' ġilda ħamra, ħafna drabi bi qxur lewn il-fidda (psorijażi)
- Ħorriqija (raxx bil-ħakk)
- Sensittività jew dgħufija tal-muskoli, mhux ikkawżati mill-eżerċizzju (mijopatija), ħsara fl-għadam fix-xedaq, tiċrita li tuġa' jew konnessjoni anormali tat-tessuti f'ġismek (fistula)
- Infjammazzjoni tal-kliewi
- Pulmun ikkollassat bl-arja maqbuda fl-ispazju bejn il-pulmun u s-sider, li spiss jikkawża qtuġħ ta' nifs (pnewmotoraci)

#### **Mhux magħruf (proporzjon ta' persuni affettwati mhux magħruf)**

- Infjammazzjoni tal-kanali tad-demmm fil-ġilda (vaskulite tal-ġilda)

#### **Bidliet fir-riżultati tat-testijiet**

CABOMETYX waħdu u CABOMETYX flimkien ma' nivolumab jista' jikkawża bidliet fir-riżultati ta' testijiet imwettqa mit-tabib tiegħek. Dawn jinkludu:

- Testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali (żieda fl-ammonti tal-enzimi tal-fwied aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase jew alkaline phosphatase fid-demmm tiegħek, livelli oġħla fid-demmm tal-prodott ta' eliminazzjoni bilirubina)
- Testijiet tal-funzjoni tal-kliewi mhux normali (żieda fl-ammonti ta' kreatinina fid-demmm tiegħek)
- Livelli taz-zokkor fid-demmm għoljin (iperglicemija) jew baxxi (ipoglicemija)
- Anemija (livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demmm li jgħorru l-ossigenu), livelli baxxi ta' ċelluli bojod tad-demmm (li huma importanti biex jġiġġieldu l-infezzjoni), livelli baxxi ta' plejtlits (ċelluli li jgħinu lid-demmm jgħaqqad)
- Żieda fil-livell tal-enzima li tkisser ix-xaħam (lipase) u tal-enzima li tkisser il-lamtu (amylase)
- Tnaqqis fl-ammont ta' phosphate
- Żieda jew tnaqqis fl-ammont ta' calcium jew potassium
- Tnaqqis fil-livelli ta' magnesium jew sodium fid-demmm
- Tnaqqis fil-piż tal-ġisem
- Żieda fil-livelli ta' trigliceridi fid-demmm
- Żieda fil-livelli ta' kolesterol fid-demmm

CABOMETYX waħdu jista' jikkawża bidliet fir-riżultati ta' testijiet imwettqa mit-tabib tiegħek. Dawn jinkludu:

- zieda fl-ammonti tal-enzima gamma-glutamyl transferase

- Ammont imnaqqas tal-proteina albumina fid-demm (li għorr sustanzi bħal ormoni, mediċini, u enzimi madwar ġismek)

CABOMETRYX flimkien ma' nivolumab jista' jikkawża bidliet fir-riżultati ta' testijiet imwettqa mit-tabib tiegħek. Dawn jinkludu:

- Żieda fil-livelli ta' magnesium jew sodium fid-demm

### Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

## 5. Kif taħzen CABOMETRYX

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

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

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-drañaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar 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 CABOMETRYX

Is-sustanza attiva hi cabozantinib (S)-malate.

CABOMETRYX 20 mg pilloli miksija b'rita: Kull pillola fiha cabozantinib (S)-malate ekwivalenti għal 20 mg ta' cabozantinib.

CABOMETRYX 40 mg pilloli miksija b'rita: Kull pillola fiha cabozantinib (S)-malate ekwivalenti għal 40 mg ta' cabozantinib.

CABOMETRYX 60 mg pilloli miksija b'rita: Kull pillola fiha cabozantinib (S)-malate ekwivalenti għal 60 mg ta' cabozantinib.

Is-sustanzi l-oħra huma:

- **Kontenut tal-pillola:** microcrystalline cellulose, lactose anhydrous, hydroxypropyl cellulose, croscarmellose sodium, colloidal silicon dioxide anhydrous, magnesium stearate. (ara sezzjoni 2 għall-kontenut ta' lactose)
- **Kisja b'rita:** hypromellose, titanium dioxide (E171), triacetin, iron oxide isfar (E172)

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

CABOMETRYX 20 mg pilloli miksija b'rita huma sofor, tondi mingħajr sinjal imnaqqax, u identifikati b'"XL" fuq naħa waħda u "20" fuq in-naħa l-oħra.

CABOMETRYX 40 mg pilloli miksija b'rita huma sofor, b'forma ta' trijanglu mingħajr sinjal imnaqqax, u identifikati b'"XL" fuq naħa waħda u "40" fuq in-naħa l-oħra.

CABOMETRYX 60 mg pilloli miksija b'rita huma sofor, b'forma ovali mingħajr sinjal imnaqqax, u identifikati b'"XL" fuq naħa waħda u "60" fuq in-naħa l-oħra.

CABOMETRYX huwa disponibbli f'pakketti li fihom flixxun wiehed tal-plastik bi 30 pillola miksija b'rita. Il-flixxun fih tliet kontenituri żgħar tad-dessikant silica gel u kolja tal-polyester biex jiġi evitat li ssir ħsara lill-pilloli miksija b'rita. Żomm il-kontenituri ż-żgħar u l-kolja tal-polyester fil-flixxun u tiblax il-kontenituri żgħar tad-dessikant.

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

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Franza

### **Manifattur**

Patheon France  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin Jallieu, France

Tjoapack Netherlands B.V.  
Nieuwe Donk 9  
4879 AC Etten-Leur, In-Netherlands

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelderstrasse 51 – 61  
D-59320 Ennigerloh, Il-Ġermanja

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

#### **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**

Ipsen NV  
België /Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 9 243 96 00

#### **Italia**

Ipsen SpA  
Tel: + 39 02 39 22 41

#### **България**

PharmaSwiss EOOD  
Тел.: +359 2 8952 110

#### **Latvija**

Ipsen Pharma representative office  
Tel: +371 67622233

#### **Česká republika**

Ipsen Pharma, s.r.o.  
Tel: + 420 242 481 821

#### **Lietuva**

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas  
Tel. +370 700 33305

#### **Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland**

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB  
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð  
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

#### **Magyarország**

IPSEN Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 555 5930

#### **Deutschland, Österreich**

Ipsen Pharma GmbH  
Deutschland  
Tel.: +49 89 2620 432 89

#### **Nederland**

Ipsen Farmaceutica B.V.  
Tel: + 31 (0) 23 554 1600

#### **Eesti**

Centralpharma Communications OÜ  
Tel: +372 60 15 540

#### **Polska**

Ipsen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 653 68 00

**Ελλάδα, Κύπρος, Malta**  
Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ  
Ελλάδα  
Τηλ: + 30 210 984 3324

**España**  
Ipsen Pharma, S.A.U.  
Tel: + 34 936 858 100

**France**  
Ipsen Pharma  
Tél: + 33 1 58 33 50 00

**Hrvatska**  
PharmaSwiss d.o.o.  
Tel: +385 1 6311 833

**Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)**  
Ipsen Pharmaceuticals Limited  
Tel: + 44 (0)1753 62 77 77

**Portugal**  
Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.  
Tel: + 351 21 412 3550

**România**  
Ipsen Pharma România SRL  
Tel: + 40 21 231 27 20

**Slovenija**  
PharmaSwiss d.o.o.  
Tel: + 386 1 236 47 00

**Slovenská republika**  
Ipsen Pharma, organizačná zložka  
Tel: + 420 242 481 821

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

**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

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