

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

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

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.

Eċċipjenti 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.

Eċċipjenti 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.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 46.61 mg lactose

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, 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)

CABOMETYX huwa indikat għat-trattament ta' karċinoma avanzata taċ-ċellula renali (RCC - renal cell carcinoma):

- f'adulti li qatt ma ħadu trattament qabel 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).

Karċinoma Epatocellulari (HCC - hepatocellular carcinoma)

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

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 (cabozantinib) u l-kapsuli COMETRIQ (cabozantinib) mhumiex bijoekwivalenti u m'għandhomx jiġu wżati minflok xulxin (ara sezzjoni 5.2). Jekk pazjent jehtieg li jaqleb minn kapsuli cabozantinib għal pilloli cabozantinib, il-pazjent għandu jkompli b'doża ta' CABOMETYX ta' mhux aktar minn 60 mg jew bid-doża attwali ta' COMETRIQ (skont liema tkun l-inqas).

Għal RCC u HCC, id-doża rakkomandata ta' CABOMETYX hija 60 mg darba kuljum. It-trattament għandu jitkompli sakemm il-pazjent ma jibqax jibbenefika klinikament mit-terapija jew sakemm issehh tossiċità mhux aċċettabbli.

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

Reazzjoni avversa u severità	Modifika fit-Trattament
Reazzjonijiet avversi ta' Grad 1 u Grad 2 li huma tollerabbli u mmaniġġjati 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 mmaniġġjati bi tnaqqis fid-doża jew kura ta' appoġġ	Waqqaf it-trattament sakemm ir-reazzjoni avversa tonqos għal Grade ≤ 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 Grade ≤ 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 ≤ 1 , ibda mill-ġdid b'doża mnaqqsa. Jekk ir-reazzjoni avversa ma tghaddix, waqqaf CABOMETYX b'mod permanenti.

Nota: Il-gradji 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

Pazjenti anzjani

Mhux rakkomandat aġġustament speċifiku fid-doża għall-użu ta' cabozantinib f'persuni anzjani (≥ 65 sena).

Razza

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

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi

Cabozantinib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment ħafif 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.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

F'pazjenti b'indeboliment ħafif 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).

Pazjenti b'indeboliment tal-qalb

Hemm data limitata f'pazjenti b'indeboliment tal-qalb. Ma jistghux 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. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

CABOMETYX huwa għal użu orali. Il-pilloli għandhom jinbelgħu shah u m'għandhomx jittfarrku. 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 avvenimenti jseħħu kmieni fil-kors tat-trattament, it-tabib għandu jevalwa l-pazjent mill-qrib matul l-ewwel tmien ġimghat ta' trattament sabiex jiġi determinat jekk humiex iġġustifikati modifikazzjonijiet fid-doża. Avvenimenti li ġeneralment 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*) (uġiġh addominali, infjammazzjoni tal-mukoża, stitikezza, dijarea, rimettar).

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 minhabba AE sehhew f'59.8% u 70%, rispettivament, tal-pazjenti ttrattati b'cabozantinib fil-prova klinika piviali (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 ġiet ittrattata qabel, tnaqqis fid-doża u interruzzjonijiet fid-doża sehhew f'46% u 73% rispettivament, tal-pazjenti ttrattati b'cabozantinib fil-prova klinika (CABOSUN).

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 hafif jew moderat tal-fwied.

Effetti fuq il-fwied

Anormalitajiet ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied (zidiet 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 mhijiex evidenti kawża alternattiva), għandu jiġi segwit il-parir dwar modifikazzjoni fid-doża fit-Tabella 1 (ara sezzjoni 4.2).

Cabozantinib huwa eliminat l-aktar permezz tal-fwied. Monitoraġġ aktar mill-qrib tas-sigurtà globali huwa rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment hafif 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. Cabometyx mhux rakkomandat għal użu f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C) peress li cabozantinib ma ġiex studjat f'din il-popolazzjoni u l-esponiment jista' jiżdied f'dawn il-pazjenti.

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 gastrointestinali (GI – *gastrointestinal*) 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 appendicite), 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 whud mir-reazzjonijiet avversi 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, zbilanċi 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 wiehed fatali. Pazjenti bi storja ta' invazjoni fil-vina portali dehru 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 oħra 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 invazjoni mit-tumur ta' kanali tad-demmi 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.

Tromboċitopenija

Fl-istudju dwar HCC (CELESTIAL), 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. 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 jehtieġu intervent mediku.

Pressjoni għolja

Pressjoni għolja għiet osservata b'cabozantinib. Il-pressjoni għandha tiġi kkontrollata tajjeb qabel ma jinbeda cabozantinib. Matul it-trattament b'cabozantinib, il-pazjenti kollha għandhom jiġu mmonitorjati għal pressjoni għolja u trattati kif meħtieġ b'terapija standard kontra l-pressjoni għolja. F'każ ta' pressjoni għolja persistenti minkejja l-użu ta' mediċini ta' kontra l-pressjoni għolja, id-doża ta' cabozantinib għandha titnaqqas. 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.

Sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari

Is-sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari (PPES - *palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome*) għiet 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 jitjeb għal grad 1.

Proteina fl-awrina

Proteina fl-awrina għiet 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' Lewkoencefalopatija Riversibbli Posterjuri

Is-Sindrome ta' Lewkoencefalopatija Riversibbli Posterjuri (RPLS - *Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome*), magħrufa wkoll bħala s-Sindrome ta' Encefalopatija Posterjuri Riversibbli (PRES - *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*), għiet 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 b'RPLS.

Titwil tal-intervall QT

Cabozantinib għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti bi storja ta' titwil tal-intervall QT, pazjenti li jkunu qed jiehdu 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).

Anormalitajiet bijokimiċi tat-test tal-laboratorju

Cabozantinib ġie assoċjat ma' żieda fl-inċidenza ta' anormalitajiet fl-elettroliti (li jinkludu ipokalmija u iperkalmija, ipomanjesimja, ipokalcimija, iponatrimija). 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' encefalopatija 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' anormalitajiet sinifikanti persistenti jew rikorrenti (ara t-Tabella 1).

Indutturi u inibituri ta' CYP3A4

Cabozantinib huwa sottostrat ta' CYP3A4. L-ġhoti ta' cabozantinib flimkien mal-inibitur qawwi ta' CYP3A4 ketoconazole wassal għal żieda fl-esponiment għal cabozantinib fil-plażma. Kawtela hija meħtieġa meta cabozantinib jingħata ma' sustanzi li huma inibituri qawwi ta' CYP3A4. L-ġhoti ta' cabozantinib flimkien mal-induttur qawwi ta' CYP3A4 rifampicin wassal għal tnaqqis fl-esponiment għal cabozantinib fil-plażma. Għalhekk, ġhoti 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' garr tal-glikoproteina P (P-gp - *P-glycoprotein*) f'sistema ta' assaġġ b'zewġ direzzjonijiet bl-użu ta' ċelluli MDCK-MDR1. Għalhekk,

cabozantinib jista' jkollu l-potenzjal li jzid 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-ġħoti ta' inibituri ta' MRP2 jista' jwassal għal zidiet 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).

Twissijiet relatati mal-eċċipjenti

Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galactose, defiċjenza ta' Lapp lactase jew assorbiment hażin ta' glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

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-ġħoti 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-ġħoti ta' inibituri qawwija ta' CYP3A4 (eż., ritonavir, itraconazole, erythromycin, clarithromycin, meraq tal-grejpfrut) flimkien ma' cabozantinib għandu jsir b'kawtela.

L-ġħoti 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-ġħoti kroniku ta' indutturi qawwija ta' CYP3A4 (eż., phenytoin, carbamazepine, rifampicin, phenobarbital jew taħlitiet mill-hxejjex li fihom St. John's Wort [*Hypericum perforatum*]) flimkien ma' cabozantinib għandu jiġi evitat.

Sustanzi li jimmodifikaw l-pH tal-istonku

L-ġħoti 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 H₂, u antaċidi) jingħataw flimkien ma' cabozantinib.

Inibituri ta' MRP2

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

Sustanzi li jissekwestraw l-imluħa tal-bila

Sustanzi li jissekwestraw l-imluħa tal-bila bħal cholestyramine u cholestagel jistgħu jirreaġixxu 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 l-effett kontraċettiv mhux mibdul ma jistax jiġi garantit, huwa rakkomandat metodu ta' kontraċezzjoni addizzjonali, bħal metodu ta' barriera.

Minhabba l-livelli għolja ta' rbit mal-proteina fil-plażma ta' cabozantinib (sezzjoni 5.2) interazzjoni ta' spostament tal-proteina fil-plażma 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' garr ta' P-gp f'sistema ta' assaġġ b'żewġ direzzjonijiet bl-użu ta' ċelluli MDCK-MDR1. Għalhekk, cabozantinib jista' jkollu l-potenzjal li jzid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' sottostrati ta' P-gp mogħtija fl-istess waqt. Individwi għandhom jiġu mwissija dwar it-tehid 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 treddigh

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

Nisa li jistgħu johorġu 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 johorġu tqal. Metodi effettivi ta' kontraċezzjoni għandhom jintużaw minn pazjenti rġiel u nisa u s-sieħba tagħhom waqt it-terapija u għal tal-anqas 4 xhur wara li tintemm it-terapija. Peress li kontraċettivi orali jistgħu ma jkunux ikkunsidrati bhala "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.

Treddigh

Mhux magħruf jekk cabozantinib u/jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati fil-halib tas-sider tal-bniedem. Minhabba l-ħsara potenzjali għat-tarbija, l-ommijiet għandhom iwaqqfu t-treddigh 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 zghir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Reazzjonijiet avversi bħal gheja u dghjufija ġew assoċjati ma' cabozantinib. Għalhekk, kawtela għandha tiġi rakkomandata meta ssuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi tal-medicina serji komuni fil-popolazzjoni b'RCC (inċidenza ta' $\geq 1\%$) huma dijarea, pressjoni għolja, deidratazzjoni, iponatrimija, dardir, tnaqqis fl-aptit, emboliżmu, gheja kbira, ipomanjesimja, is-sindrome ta' eritrodisastezija 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, pressjoni għolja, gheja kbira, zieda fl-AST, zieda fl-ALT, dardir, tnaqqis fl-aptit, PPES, bidla fit-togħma, tnaqqis fl-għadd ta' plejlits, stomatite, anemija, rimettar, tnaqqis fil-piż, dispepsja, u stitikezza. 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, is-sindrome ta' eritrodisastezija palmari-plantari, astenja u dijarea.

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar frekwenti ta' kwalunkwe grad (li esperjenzaw mill-inqas 25% tal-pazjenti) fil-popolazzjoni b'HCC kienu jinkludu dijarea, is-sindrome ta' eritrodisastezija palmari-plantari, gheja, tnaqqis fl-aptit, pressjoni għolja u dardir.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati f'Tabella 2 skont is-Sistema tal-Klassifika 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 pprezentati skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji l-ewwel.

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi tal-medicina (ADRs - *adverse drug reactions*) irrappurtati fi provi kliniċi f'pazjenti ttrattati b'cabozantinib

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA	Komuni Hafna	Komuni	Mhux Komuni	Mhux maghruf
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		axxess		
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	anemija	tromboċitopenija, newtrogenija	limfopenija	
Disturbi fis-sistema endokrinarja	ipotirojdiżmu			
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	tnaqqis fl-aptit, ipomagnesimja, ipokalmija	deidratazzjoni, ipoalbuminimja, ipofosfatimja, iponatrijija, ipokalċimija, iperkalmija, iperbilirubinimja, iperglicemija, ipoglicemija		
Disturbi fis-sistema nervuża	disgewżja, uġiġ ta' ras, sturdament	newropatija tas-sensazzjoni periferali	konvulżjoni	inċident ċerebrovaskulari
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		żanzin fil-widnejn		
Disturbi fil-qalb				infart mijokardijaku
Disturbi vaskulari	pressjoni għolja, emorraġija	trombozi fil-vini trombozi fl-arterji		
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	disfonja, qtugħ ta' nifs, sogħla	emboliżmu pulmonari		
Disturbi gastro-intestinali	dijarea, dardir, rimettar, stomatite, stitikezza, uġiġ addominali, dispepsja, uġiġ fin-naħa ta' fuq tal-addome	perforazzjoni gastrointestinali, fistula, marda ta' rifluss gastroesofagali, murliti, uġiġ fil-ħalq, ħalq xott	pankreatite, glossodinja	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		Enċefalopatija tal-fwied	epatite kolestatika	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari, raxx	ħakk, alopeċja, ġilda xotta, dermatite bl-akne, bidla fil-kulur tax-xagħar		

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi MedDRA	Komuni Hafna	Komuni	Mhux Komuni	Mhux maghruf
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	uġiġh fl-estremitàjiet	spażmi fil-muskoli, artralġja	osteonekrosi tax-xedaq	
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		proteina fl-awrina		
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	għeja, infjammazzjoni tal-mukuża, astenja, edima periferali			
Investigazzjonijiet	tnaqqis fil-piż, zieda ta' ALT fis-serum, zieda ta' AST,	zieda ta' ALP fid-demmm, zieda ta' GGT, zieda ta' kreatinina fid-demmm, zieda ta' amylase, zieda ta' lipase, zieda ta' kolesterol fid-demmm, tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli bojod tad-demmm	zieda ta' trigliċeridi fid-demmm	
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura			komplikazzjonijiet fil-feriti	

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Data għar-reazzjonijiet li ġejjin hija bbażata fuq pazjenti li rċewew Cabometyx 60 mg qd po fl-istudji piviali dwar RCC wara terapija preċedenti mmirata lejn VEGF u f'RCC li ma ġietx ittrattata qabel u f'HCC wara terapija sistemika preċedenti (sezzjoni 5.1).

Perforazzjoni gastrointestinali (GI - Gastrointestinal)

Fl-istudju dwar RCC wara terapija preċedenti mmirata lejn VEGF (METEOR), perforazzjonijiet GI kienu rrapportati 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 ġimghat.

Fl-istudju dwar RCC li ma ġietx ittrattata qabel (CABOSUN), perforazzjonijiet GI kienu rrapportati 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 rrapportati 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 ġimghat.

Perforazzjonijiet fatali sehhew fil-programm kliniku dwar cabozantinib.

Enċefalopatija tal-fwied

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 ġimghat.

Ma kinux irrappurtati kazijiet ta' enċefalopatija tal-fwied fl-istudji dwar RCC (METEOR u CABOSUN)

Dijarea

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.

Fistuli

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 wieħed 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.

Fistuli fatali sehhew fil-programm kliniku dwar cabozantinib

Emorraġija

Fl-istudju dwar RCC wara terapija preċedenti mmirata lejn VEGF (METEOR), l-inċidenza ta' avvenimenti ta' emorraġija severa (Grad ≥ 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 ≥ 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 ≥ 3) kienet ta' 7.3% fil-pazjenti ttrattati b'cabozantinib (34/467). Iż-żmien medjan sal-bidu kien ta' 9.1 ġimgħat.

Emorraġiji fatali sehhew fil-programm kliniku dwar cabozantinib.

Sindrome ta' Lewkoencefalopatija Riversibbli Posterjuri (RPLS - Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome)

Fl-istudji METEOR jew CABOSUN jew CELESTIAL ma kien irrappurtat l-ebda każ ta' RPLS, iżda RPLS giet irrappurtata b'mod rari fi studji kliniċi oħra (fi 2/4872 individwu; 0.04%).

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanza antineoplastika, inibitur ta' protein kinase, Kodiċi ATC: L01XE26.

Mekkanizmu ta' azzjoni

Cabozantinib huwa molekula żgħira li ttribixxi riċetturi tyrosine kinases (RTKs - *receptor tyrosine kinases*) multipli implikati fit-tkabbir tat-tumur u anġjoġenesi, immudellar mill-ġdid patologiku tal-ġhadam, 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

Zieda mill-linja bażi fl-intervall QT ikkoreġut minn Fridericia (QTcF - *corrected QT interval by Fridericia*) ta' 10 – 15 ms f'Jum 29 (izda mhux f'Jum 1) wara l-bidu tat-trattament b'cabozantinib (b'doża ta' 140 mg qd) kienet osservata fi studju kliniku kkontrollat f'pazjenti b'kanċer tal-medulla tat-tirojde. Dan l-effett ma kienx assoċjat ma' bidla fil-morfoloġija tal-forma tal-mewġa kardijaka jew ma' ritmi godda. 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

Data klinika f'karċinoma taċ-ċellula renali wara terapija preċedenti mmirata lejn il-fattur tat-tkabbir tal-endotelju vaskulari (VEGF - vascular endothelial growth factor)

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 rċevew 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 CABOMETYX (N=330) jew everolimus (N=328). Il-pazjenti setgħu kienu rċevew terapija 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 ġimghat għall-ewwel 12-il xahar, u wara dan kull 12-il ġimgha.

Il-karatteristiċi demografici u tal-marda fil-linja bażi kienu simili bejn il-gruppi ta' CABOMETYX u everolimus. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu rġiel (75%), b'età medjana ta' 62 sena. Wiehed u sebghin (71%) fil-mija irċevew VEGFR TKI wiehed biss minn qabel; 41% tal-pazjenti rċevew 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 CABOMETYX u 4.4 xhur (firxa 0.21 - 18.9) għall-pazjenti li rċevew everolimus.

Titjib statistikament sinifikanti f'PFS intwera għal CABOMETYX meta mqabbel ma' everolimus (Figura 1 u Tabella 3). Analizi interim ippjanata ta' OS twettqet fil-hin tal-analiżi 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 ippjanata ta' OS, titjib statistikament sinifikanti intwera għall-pazjenti randomised għal CABOMETYX 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 CABOMETYX meta mqabbel ma' everolimus tul sottogruppi 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 4.

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)

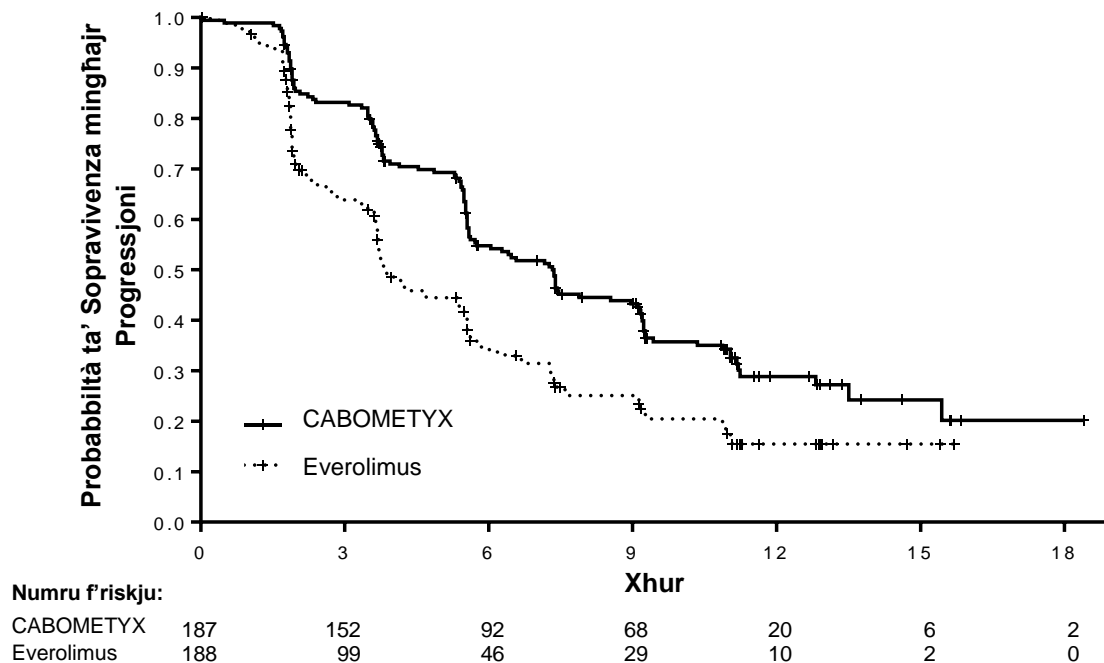


Tabella 3: Sommarju ta' sejbiet ta' PFS minn kumitat ta' analizi radjologika indipendenti f'individwi b'RCC wara terapija preċedenti mmirata lejn il-fattur tat-tkabbir tal-endotelju vaskulari (VEGF - vascular endothelial growth factor) (METEOR)

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 ¹	0.58 (0.45, 0.74), p<0.0001		0.51 (0.41, 0.62), p<0.0001	

¹ 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)

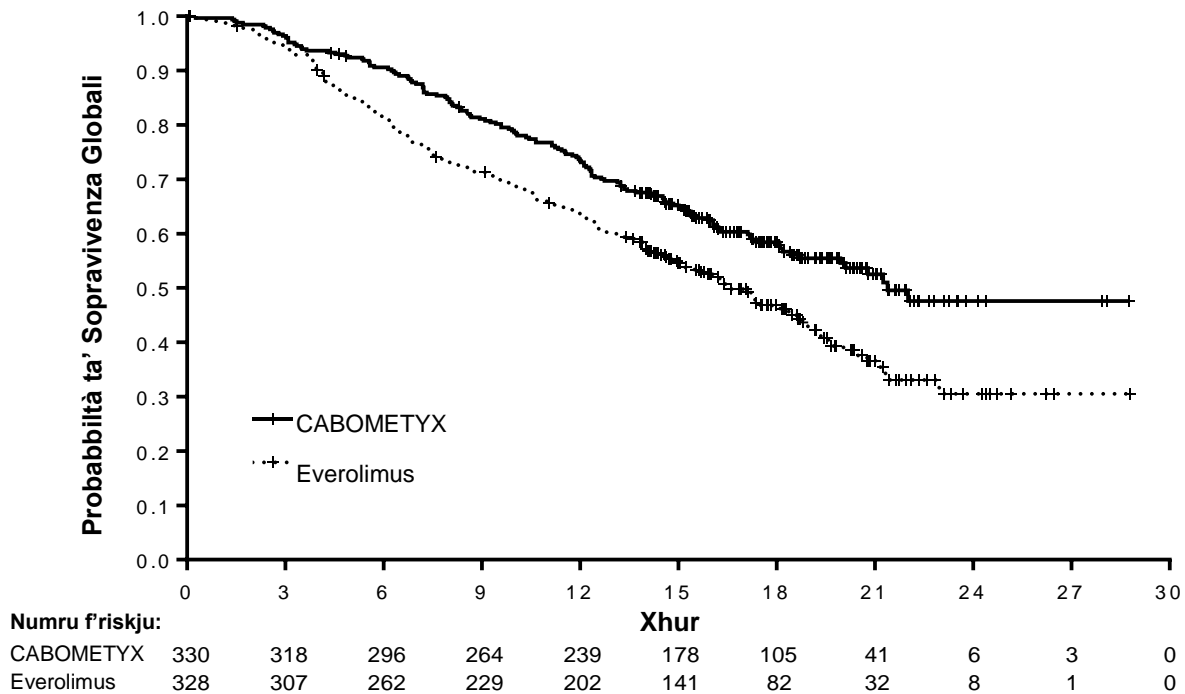


Tabella 4: Sommarju ta' sejbiet tar-ORR skont kumitat ta' analiżi radjoloġika indipendenti (IRC - independent review committee) u analiżi tal-investigatur, f'individwi b'RCC wara terapija preċedenti mmirata lejn il-fattur tat-tkabbir tal-endotelju vaskulari (VEGF - vascular endothelial growth factor)

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 ¹	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 bhala l-Aħjar Rispons	65%	62%	63%	63%
Marda Progressiva bhala l-Aħjar Rispons	12%	27%	9%	27%

¹ test chi-squared

Data klinika f'karċinoma taċ-ċellula renali li qatt ma ġiet ittrattata qabel

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 CABOMETYX (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, Kalcju kkorregut > ULN, KPS < 80%, Għadd ta' newtrofilu > ULN u Għadd ta' plejtlits > ULN.

Il-punt finali primarju kien PFS. Il-punti finali sekondarji tal-effikaċja kienu r-rata ta' rispons oggettiv (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' CABOMETYX 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.

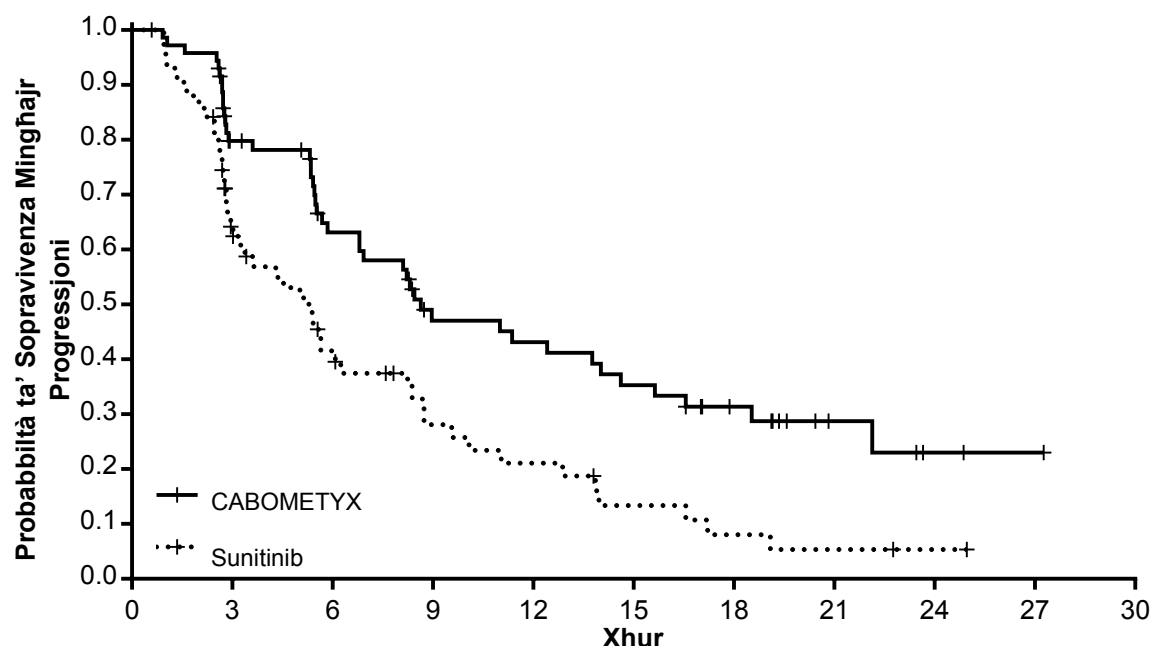
Titjib statistikament sinifikanti fil-PFS kif ivvalutat b'mod retrospettiv minn Kumitat tar-Radjoloġija Indipendenti (IRC - Independent Radiology Committee) blinded intwera għal CABOMETYX meta mqabbel ma' sunitinib (Figura 3 u Tabella 5). Ir-riżultati mill-analiżi determinata mill-Investigatur u mill-analiżi determinata mill-IRC tal-PFS kienu konsistenti.

Pazjenti li kellhom stat MET kemm pozittiv kif ukoll negattiv urew effett favorevoli b' CABOMETYX meta mqabbel ma' sunitinib, b'attivit  akbar f' pazjenti bi stat MET pozittiv 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' CABOMETYX kien assoċjat ma' tendenza għal sopravivenza itwal imqabbel ma' sunitinib (Tabella 5). L-istudju ma użax valuri esponenzjali għall-analiżi tal-OS u d-data kienet immatura.

Is-sejbiet tar-rata ta' rispons ogġettiv (ORR - objective response rate) huma mogħtija fil-qosor fit-Tabella 5.

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

	CABOMETYX (N=79)	Sunitinib (N=78)
Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) minn IRC ^a		
PFS medjana f'xhur (CI ta' 95%)	8.6 (6.2, 14.0)	5.3 (3.0, 8.2)
HR (CI ta' 95%); stratifikat ^{b,c}	0.48 (0.32, 0.73)	
Valur-p log-rank b'zewg naħat: stratifikat ^b	p=0.0005	
Sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) mill-Investigatur		
PFS medjana f'xhur (CI ta' 95%)	8.3 (6.5, 12.4)	5.4 (3.4, 8.2)
HR (CI ta' 95%); stratifikat ^{b,c}	0.56 (0.37, 0.83)	
Valur-p log-rank b'zewg naħat: stratifikat ^b	p=0.0042	
Sopravivenza Globali		

OS medjana f' xhur (CI ta' 95%)	30.3 (14.6, NE)	21.0 (16.3, 27.0)
HR (CI ta' 95%); stratifikat ^{b,c}	0.74 (0.47, 1.14)	
Rata ta' Rispons Oggettiv n (%) minn IRC		
Rispons shih	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)
Rata ta' Rispons Oggettiv n (%) mill-Investigatur		
Rispons shih	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)

^a skont ic-çensura tal-UE

^b Il-fatturi ta' stratifikazzjoni kull IxRS jinkludu l-kategoriji ta' riskju tal-IMDC (riskju intermedju, riskju baxx u metastasi fl-ghadam (iva, le)

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

Data klinika f'Karċinoma Epatocellulari

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' CABOMETYX kienu evalwati fi studju ta' Fazi 3 randomised, double-blind u kkontrollat bil-plaċebo (CELESTIAL). Pazjenti (N=707) b'HCC li ma jistgħux jkunusogġetti għal trattament kurattiv u li kienu rċewew sorafenib fil-passat għal marda avanzata kienu randomised (2:1) biex jirċievu CABOMETYX (N=470) jew plaċebo (N=237). Il-pazjenti setgħu kienu rċewew 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 oggettiv (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' CABOMETYX u plaċebo u huma murija hawn taht għas-707 pazjenti randomised kollha:

Irgiel: 82%

Età medjana: 64 sena.

Kawkasi: 56%, Asjatici: 34%

Stat ta' prestazzjoni (PS - *performance status*) ta' ECOG ta' 0: 53% jew PS ta' ECOG ta' 1: 47%.

Child Pugh A: 99%, Child Pugh B: 1%

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).

Preżenza ta' invażjoni vaskulari makroskopika u/jew firxa ekstraepatika tat-tumur: 78%

Proċeduri ta' embolizzazzjoni transarterjali lokoreġjonali jew ta' kimoinfużjoni: 44%

Radjuterapija qabel trattament b'cabozantinib: 37%

Tul ta' żmien medjan ta' trattament b'sorafenib: 5.32 xhur

Tnejn u sebghin fil-mija (72%) tal-pazjenti kienu rċevew kors wiehed ta' terapija sistemika preċedenti għal marda avanzata u 28% kienu rċevew 2 korsijiet.

Titjib statistikament sinifikanti f'OS intwera għal CABOMETRYX meta mqabbel mal-placebo (it-Tabella 6 u l-Figura 4).

Sejbiet ta' PFS u ORR huma mogħtija fil-qosor fit-Tabella 6.

Tabella 6: Rizultati tal-effikaċja f'HCC (popolazzjoni b'ITT, CELESTIAL)

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

¹ Test log-rank stratifikat b'2 naħat b'etjologija tal-marda (HBV [b'HCV jew minghajru], HCV [minghajr HBV], jew Ohra), reġjun ġeografiku (Asja, Reġjuni Ohra), u preżenza ta' firxa ekstraepatika tal-marda u/jew invazjoni makrovaskulari (Iva, Le) bhala fatturi ta' stratifikazzjoni (skont *data* IVRS)

² stmat bl-użu tal-mudell tal-periklu proporzjonali ta' Cox

³ kif ivvalutata mill-investigatur skont RECIST 1.1

⁴ test ta' Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) stratifikat

Figura 4: Kurva Kaplan-Meier ta' sopravivenza globali (CELESTIAL)

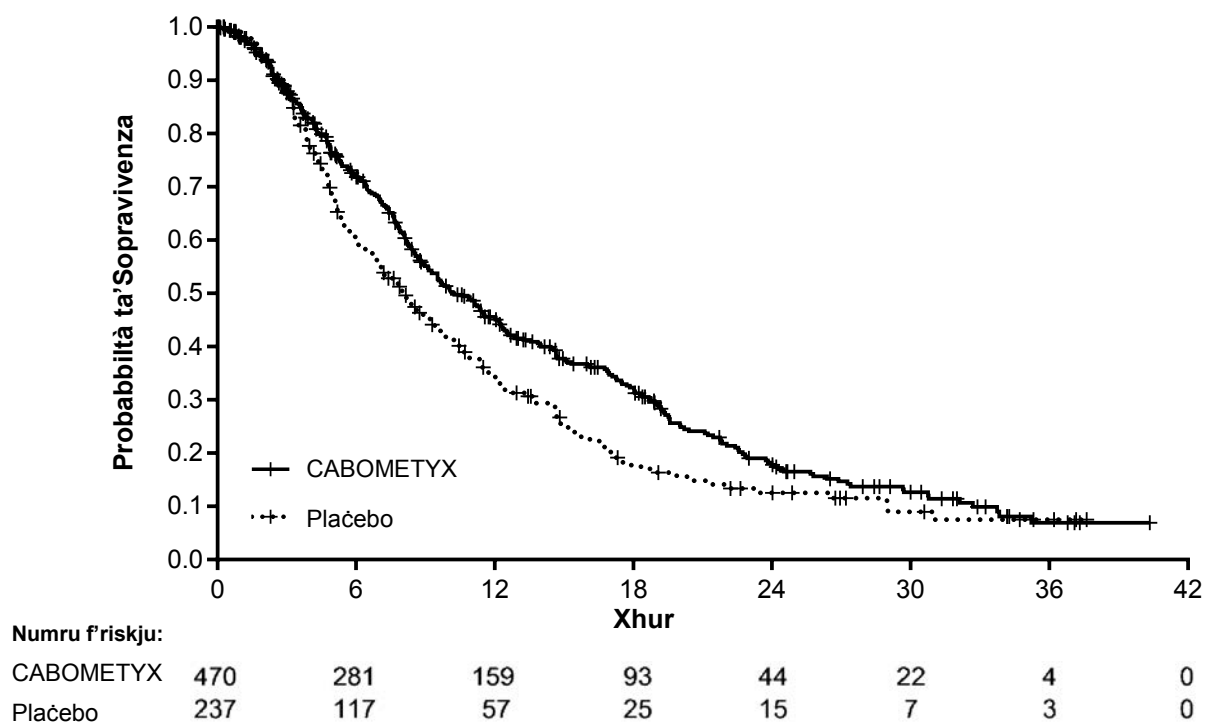
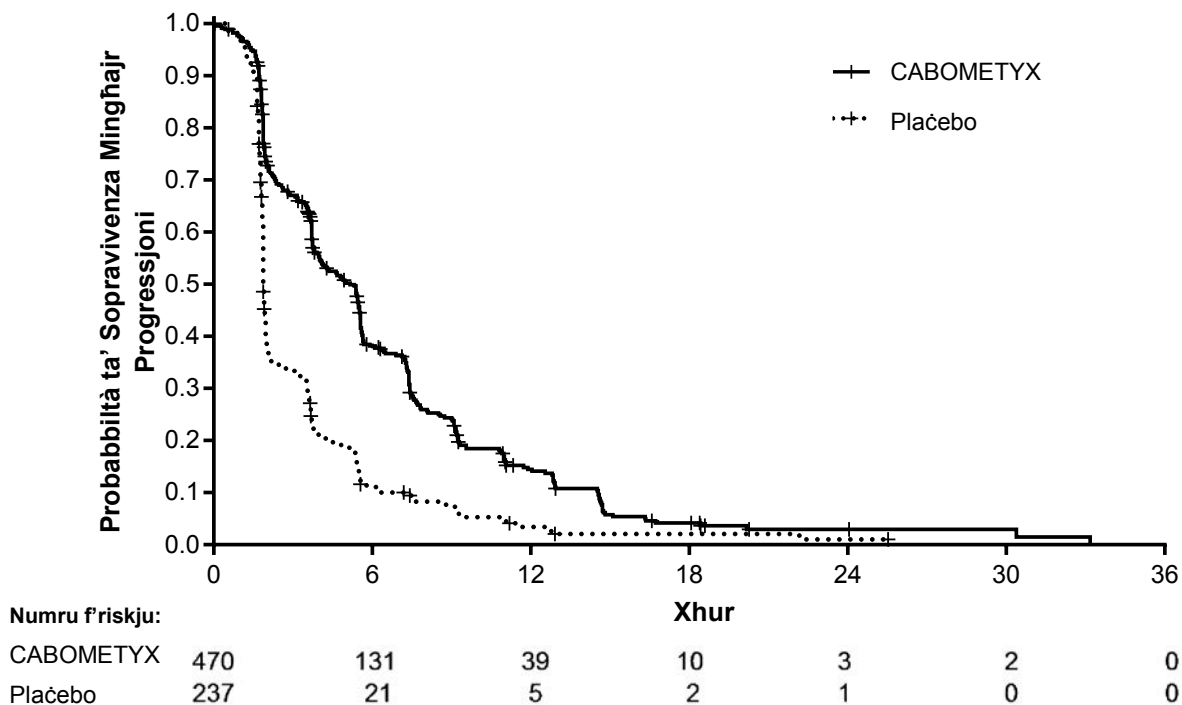


Figura 5: Kurva Kaplan Meier ghal sopravivenza mingħajr progressjoni (CELESTIAL)



L-incidenza ta' terapija sistemika mingħajr 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-analizi esploratorja ta' OS għall-użu ta' NPACT appoġġat l-analizi 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' Cabometyx kontra l-plaċebo fuq il-punteġġ tal-indiċi ta' utilità EQ-5D ġie osservat matul l-ewwel gimġhat ta' trattament. Hemm biss *data* QoL limitata wara dan il-perjodu.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-rizultati tal-istudji b' CABOMETYX f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' karċinoma epatoċellulari, u karċinoma tal-kliwi u tal-pelvi renali (minbarra nefroblastoma, nefroblastomatosi, sarkoma taċ-ċelluli ċari, nefroma mesoblastika, karċinoma tal-medulla tal-kliwi u tumur *rhabdoid* tal-kliwi) (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara għoti mill-ħalq ta' cabozantinib, konċentrazzjonijiet massimi ta' cabozantinib fil-plażma jintlahqu 3 sa 4 sigħat wara d-doża. Il-profilu tal-ħin 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 (abbazi tal-AUC) meta mqabbel ma' għoti ta' doża waħda; stat fiss jintlaħaq f'madwar Jum 15.

F'voluntiera f'saħħithom li nġhataw doża orali waħda ta' 140 mg cabozantinib, ikla b'ħafna 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 (CABOMETYX) meta mqabbla mal-formulazzjoni tal-kapsula (COMETRIQ). Kienet osservata differenza ta' anqas minn 10% fl-AUC bejn il-formulazzjonijiet tal-pillola (CABOMETYX) u tal-kapsula (COMETRIQ) ta' cabozantinib.

Distribuzzjoni

Cabozantinib huwa marbut ħafna mal-proteini *in vitro* fil-plażma umana ($\geq 99.7\%$). Abbazi tal-mudell tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni (PK - *population-pharmacokinetic*), il-volum ta' distribuzzjoni tal-kompartiment ċentrali (Vc/F) kien stmat bhala 212 L. L-irbit mal-proteini ma nbidilx f'individwi b'indeboliment ħafif jew moderat fil-funzjoni tal-kliwi jew tal-fwied.

Bijotrasformazzjoni

Cabozantinib kien metabolizzat *in vivo*. Erba' metaboliti kienu preżenti fil-plażma b'esponimenti (AUC) akbar minn 10% tas-sustanza originali: 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 originali, kull wieħed jirrappreżenta <10% ta' esponiment totali relatat mal-mediċina fil-plażma.

Cabozantinib huwa sottostrat għall-metabolizmu ta' CYP3A4 *in vitro*, bhala antikorpi 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-halq 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/siegha. F'perjodu ta' għbir ta' 48 ġurnata wara doża singola ta' ¹⁴C-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-kliwi

Fi studju dwar indeboliment tal-kliwi li twettaq b'doża waħda ta' 60 mg ta' cabozantinib, il-proporzjonijiet ta' *geometric LS mean* għal cabozantinib fil-plażma, C_{max} u AUC_{0-inf} kienu 19% u 30% oghla, għal individwi b'indeboliment hafif tal-kliwi (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-kliwi meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni tal-kliwi normali. Individwi b'indeboliment sever tal-kliwi ma gēwx studjati.

Indeboliment tal-fwied

Abbaži ta' analizi integrata tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' cabozantinib f'individwi f'saħħithom u f'pazjenti bil-kanċer (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 bbaži tar-razza.

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

Reazzjonijiet avversi li ma kinux osservati fi studji kliniċi, iżda dehru fl-annimali 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 doži 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 mutaġeniku jew klastoġeniku f'sensiela standard ta' analizi ġenotossici. Il-potenzjal karċinoġeniku ta' cabozantinib ġie evalwat f'żewġ speċijiet: ġrieden transġeniċi rasH2 u firien Sprague-Dawley. Fl-istudju ta' sentejn dwar il-karċinoġeniċità fuq il-firien, sejbiet neoplastiċi relatati ma' cabozantinib kienu jikkonsistu f'incidenza oghla ta' feokromocitoma beninni, waħedha jew f'kombinazzjoni ma' feokromocitoma malinni/feokromocitoma 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 karċinoġeniku fil-mudell tal-ġurdien rasH2 b'esponiment kemmxejn oghla mill-esponiment terapewtiku maħsub fil-bniedem.

Studji dwar il-fertilità fil-firien urew fertilità mnaqqsa fl-irġiel u n-nisa. Barra minn hekk, ipospermatogēnesi 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, apłasja dermali u denb mgħawweġ jew rudimentali. Fil-fniek, cabozantinib ipproduċa bidliet fit-tessut l-artab tal-fetu (daqs tal-milsa mnaqqas, lobu intermedjarju tal-pulmun żgħir jew nieqes) u zieda fl-inċidenza totali ta' formazzjonijiet difettużi fil-feti. NOAEL għal sejbiet ta' tossiċità fl-embrijuni u l-feti u sejbiet teratoġeniċi kienu inqas mil-livelli ta' esponiment kliniku għal bñiedem bid-doża terapewtika maħsuba.

Firien frieħ (komparabbli ma' popolazzjoni pedjatrika ta' >sentejn) li ngħataw cabozantinib urew zieda fil-parametri ta' WBC, tnaqqis fl-ematopoesi, sistema riproduttiva tal-mara pubixxenti/immatura (mingħajr dewmien fil-ftuħ tal-vaġina), anormalitajiet fis-snien, kontenut u densità imnaqqsa ta' minerali fl-għadam, pigmentazzjoni fil-fwied u iperplásja limfojda tal-glandoli limfatiċi. Sejbiet fl-utru/ovarji u tnaqqis fl-ematopoesi deheru li huma temporanji, filwaqt li l-effetti fuq il-parametri tal-għadam u l-pigmentazzjoni fil-fwied kienu sostnuti. Firien frieħ (komparabbli ma' popolazzjoni pedjatrika ta' <sentejn) urew sejbiet simili relatati mat-trattament iżda deheru li huma aktar sensittivi għal tossiċità 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

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Folja tal-PVC/PCTFE b'kisja *push-through* tal-fojl tal-aluminju li fiha 7 pilloli miksija b'rita. Kull kartuna fiha 4 folji bi 28 pillola miksija b'rita.

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

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

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/1/16/1136/001

EU/1/16/1136/002

CABOMETYX 40 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/16/1136/003

EU/1/16/1136/004

CABOMETYX 60 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/16/1136/005

EU/1/16/1136/006

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 9 ta' Settembru 2016

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

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

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

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

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
FRANZA

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

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

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

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

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

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jipprezenta l-ewwel rapport perjodiku aġġornat dwar is-sigurtà għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid 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

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

Pillola miksija b'rita
28 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 jintlahaqx 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

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott ghandu jintrema 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/1/16/1136/001
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 MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

CABOMETYX 20 mg pilloli miksija b'rita
cabozantinib

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

Ipsen Pharma

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

CABOMETRYX 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
28 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 jintlahaqx 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

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott ghandu jintrema 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/1/16/1136/003
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 MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

CABOMETYX 40 mg pilloli miksija b'rita
cabozantinib

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

Ipsen Pharma

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

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
28 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 jintlahaqx 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

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott ghandu jintrema 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/1/16/1136/005
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 MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

CABOMETYX 60 mg pilloli miksija b'rita
cabozantinib

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

Ipsen Pharma

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

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<, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

CABOMETRYX 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<, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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<, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

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

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu CABOMETRYX u għalxiex jintuża

X'inhu CABOMETRYX

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

Dan jintuża biex jittratta:

- stadji avanzati ta' tip ta' kanċer tal-kliewi msejjah karċinoma taċ-ċellula renali
- kanċer tal-fwied f'adulti li ġew ittrattati b'mediċina speċifika kontra l-kanċer fil-passat (sorafenib).

Kif jaħdem CABOMETRYX

CABOMETRYX jimblokka l-azzjoni ta' proteini msejjha tyrosine kinases tar-riċetturi (RTKs - *receptor tyrosine kinases*), li huma nvoluti fit-tkabbir taċ-ċelluli u l-iżvilupp ta' kanali tad-demmm godda li jfornuom. Dawn il-proteini jistgħu jkunu prezenti f'ammonti kbar fiċ-ċelluli tal-kanċer, u billi jimblokka l-azzjoni tagħhom CABOMETRYX jista' jnaqqas ir-rata li biha jikber it-tumur u jgħin biex iwaqqaf il-provvista ta' demm li l-kanċer jeħtieġ.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu CABOMETRYX

Tihux CABOMETRYX

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

- għandek pressjoni għolja
- għandek dijarea
- għandek storja medika reċenti ta' fsada sinifikanti
- kellek kirurgija fl-aħħar xahar (jew jekk huma ppjanati proċeduri kirurgiċi), inkluża kirurgija fis-snien
- għandek marda infjammatorja tal-imsaren (pereżempju, il-marda ta' Crohn jew kolite ulċerattiva, divertikulite jew appendiċite)
- għandek storja medika reċenti ta' embolu tad-demem fir-rigħel, puplesija jew attakk ta' qalb
- 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*".

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u CABOMETYX

Jekk jogħġbok 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 minhabba li CABOMETYX jista' jaffettwa l-mod kif jahdmu xi mediċini oħra. Ukoll, xi mediċini jistgħu jaffettwaw il-mod kif jahdem CABOMETYX. Dan jista' jfisser li t-tabib tiegħek jehtieg 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 u 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 ansjetà
- Mediċini użati biex iraqqu d-demem, bħal warfarin
- Mediċini biex jittrattaw pressjoni għolja jew kondizzjonijiet oħra tal-qalb, bħal aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilate, 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 reumatika u psorjasi

Kontraċettivi orali

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

CABOMETRYX ma' ikel

M'ghandekx tiehu CABOMETRYX mal-ikel. M'ghandek tiekol xejn ghal tal-anqas saghtejn qabel ma tiehu CABOMETRYX u ghal siegha wara li tiehu l-medicina. Evita li tiehu prodotti li jkun fihom il-grejpfrut kemm iddum tuza din il-medicina, peress li dawn jistghu jzidu l-livelli ta' CABOMETRYX fid-demm tieghek.

Tqala, treddigh u fertilita

Evita li tohrog tqila waqt li tkun qed tigi ttrattata b' CABOMETRYX. Jekk inti jew is-sieħba tieghek tista' tohrog tqila, uza kontraċezzjoni adegwata waqt it-trattament u ghal tal-anqas 4 xhur wara li jkun intemm it-trattament. Kellem lit-tabib tieghek dwar liema metodi ta' kontraċezzjoni huma xierqa waqt li tkun qed tiehu CABOMETRYX (ara wkoll taht Medicini ohra u CABOMETRYX, hawn fuq).

Kellem lit-tabib tieghek jekk inti jew is-sieħba tieghek tohrog tqila, jew qed tippjana li tohrog tqila waqt li tkun qed tigi ttrattata b' CABOMETRYX.

Kellem lit-tabib tieghek QABEL tiehu CABOMETRYX jekk inti jew is-sieħba tieghek qed tikkunsidraw jew qed tippjanaw li jkollkom tarbija wara li t-trattament tieghek ikun intemm. Hemm possibilita li l-fertilita tieghek tista' tigi affettwata bit-trattament tieghek b' CABOMETRYX.

Nisa li jkunu qed jieħdu CABOMETRYX m'ghandhomx ireddghu waqt it-trattament u ghal tal-anqas 4 xhur wara li jkun intemm it-trattament, peress li cabozantinib u/jew il-metaboliti tieghu jistghu jigu eliminati fil-halib tas-sider u jkunu ta' hsara ghat-tarbija tieghek.

Sewqan u thaddim ta' magni

Uza kawtela meta ssuq jew thaddem magni. Żomm f' moħħok li t-trattament b' CABOMETRYX jista' jgagħlek thossok ghajjen jew dghajef u jista' jkollu effett fuq il-hila tieghek li ssuq jew thaddem magni.

CABOMETRYX fih lactose

CABOMETRYX fih lactose (tip a zokkor). Jekk it-tabib tieghek qallek li ghandek intolleranza ghal xi zokkrijiet, kellem lit-tabib tieghek qabel tiehu din il-medicina.

3. Kif ghandek tiehu CABOMETRYX

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir ezatt tat-tabib jew l-ispizjar tieghek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Inti ghandek tkompli tiehu din il-medicina sakemm it-tabib tieghek jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament tieghek. Jekk ikollok effetti sekondarji serji, it-tabib tieghek jista' jiddeċiedi li jibdel id-doza tieghek jew iwaqqaf it-trattament aktar kmieni milli kien ippjanat originarjament. It-tabib tieghek ser jghidlek jekk ghandekx bzonn li jkollok id-doza tieghek agġustata.

CABOMETRYX ghandu jittiehed darba kuljum. Id-doza tas-soltu hija ta' 60 mg, madankollu it-tabib tieghek ser jiddeċiedi dwar id-doza t-tajba ghalik.

CABOMETRYX m'ghandux jittiehed mal-ikel. M'ghandek tiekol xejn ghal tal-anqas saghtejn qabel ma tiehu CABOMETRYX u ghal siegha wara li tiehu l-medicina. Ibla' l-pillola ma' tazza mimlija bl-ilma. Tfarrakx il-pilloli.

Jekk tiehu CABOMETRYX aktar milli suppost

Jekk hadt CABOMETRYX aktar milli suppost, kellem tabib jew mur l-ispitar bil-pilloli u dan il-fuljett minnufih.

Jekk tinsa tiehu CABOMETYX

- 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.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal 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 CABOMETYX 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 urgenti.

- Sintomi jinkludu uġiġh fl-addome, nawsjja (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-hajja.
- Fsada severa jew li ma tistax tiġi kkontrollata b'sintomi bhal: tirremetti d-demmm, ippurgar iswed, awrina bid-demmm, uġiġh ta' ras, tisgħol id-demmm.
- Nefha, uġiġh f'idejk u saqajk, jew qtugħ ta' nifs.
- Ferita li ma tfieq.
- Aċċessjonijiet, uġiġh ta' ras, konfużjoni jew issibha diffiċli biex tikkoncentra. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' kondizzjoni li tissejjah sindrome ta' lewkoencefalopatija riversibbli posterjuri (RPLS - *reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*). RPLS isseħħ b'mod rari (taffettwa inqas minn persuna waħda minn kull 1000).
- Thossok sturdut, konfuż jew tintilef minn sensik. Dan jista' jkun minhabba problemi fil-fwied.

Effetti sekondarji oħra jinkludu:

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

- Stonku mdardar, inkluz dijarea, dardir, rimettar, stitikezza, indigestjoni, uġiġh addominali,
- Infafet, uġiġh fl-idejn jew fil-qieġh tas-saqajn, raxx jew hmura fil-ġilda
- Tnaqqis fl-aptit, telf ta' piż, bidla fit-togħma
- Gheja, dgħufija, uġiġh ta' ras, sturdament
- Pressjoni għolja (żieda fil-pressjoni)
- Anemija (livelli baxxi ta' ċelluli homor tad-demmm)
- Hmura, nefha jew uġiġh fil-ħalq jew fil-grizmejn, Diffikultà biex titkellem, hanqa, sogħla
- Bidliet fil-valuri tat-testijiet tad-demmm użati biex jimmonitorjaw is-saħħa ġenerali u l-funzjoni tal-organi tiegħek (inkluz il-fwied, u l-kliewi), livelli baxxi ta' elettroliti (bhal magnesium, jew potassium)
- Qtugħ ta' nifs
- Attività tat-tirojde mnaqqsa; sintomi jistgħu jinkludu: gheja, żieda fil-piż, stitikezza, thoss il-ksieħ u ġilda xotta
- Nefha f'riglejk u jdejk

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

- Axxess (gabra ta' materja, b'nefha u infjammazzjoni)
- Deidratazzjoni
- Żarzir fil-widnejn
- Emboli tad-demmm fil-vini, l-arterji u l-pulmun
- Livell baxx ta' plejtlits u ta' ċelluli bojod tad-demmm
- Livell baxx ta' albumina fid-demmm

- Żieda jew tnaqqis fil-livell ta' glucose fid-demmm
- Tnaqqis fil-livelli ta' calcium, sodium u phosphate fid-demmm
- Żieda fil-livell ta' potassium fid-demmm
- Żieda fil-livell ta' bilirubina fid-demmm (li tista' twassal għal suffejra/gilda jew għajnejn sofor)
- Żieda fil-livelli ta' amylase fid-demmm
- Żieda fil-livelli ta' lipase fid-demmm
- Żieda fil-livelli ta' kolesterol fid-demmm
- Tirziħ, tneħħim, sensazzjoni ta' hruq jew ugiġħ fid-dirgħajn u r-riglejn
- Tiċrita li tuġa' jew konnessjoni anormali tat-tessuti f'gismek
- Marda ta' rifluss gastro-intestinali (ittella' acidu mill-istonku)
- Murliti
- Ħalq xott u wgiġħ fil-ħalq
- Thossok sturdut, konfuż jew tintilef minn sensik minhabba problemi fil-fwied
- Ġilda xotta, ħakk kbir tal-ġilda, akne
- Alopecja (telf u traqqiq tax-xagħar), bidla fil-kulur tax-xagħar
- Ugiġħ fl-idejn, fis-saqajn u l-ġogi, spażmi fil-muskoli
- Proteina fl-awrina (osservata fit-testijiet)

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

- Aċċessjonijiet
- Livell baxx ta' tip ta' ċellula bajda tad-demmm (limfoċiti)
- Sensazzjoni ta' hruq jew tingiż tal-ilsien
- Infjammazzjoni tal-frixa
- Tnaqqis fil-fluss tal-bili mill-fwied
- Ħsara fl-għadam fi-x-xedaq
- Żieda fil-livelli ta' trigliceridi tad-demmm
- Komplikazzjonijiet fil-feriti

Mhux magħruf (proporzjon ta' persuni affettwati mhux magħruf)

- Puplesija
- Attakk tal-qalb

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen CABOMETYX

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

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

Dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn hażna speċjali.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih 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-ohra 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-ohra.

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-ohra.

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-ohra.

Pilloli CABOMETRYX huma disponibbli f'pakketti li fihom 4 folji b'7 pilloli kull waħda (total ta' 28), jew flixkun wiehed tal-plastik bi 30 pillola.

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

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

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 Guldenesporenpark 87
B-9820 Merelbeke
België /Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 - 9 - 243 96 00

Italia

Ipsen SpA
Via del Bosco Rinnovato n. 6
Milanofiori Nord Palazzo U7
20090 Assago (Mi)
Tel: + 39 - 02 - 39 22 41

България

PharmaSwiss EOOD
16, Troyanski Prohod Street,
Floor 3, Office 8, Lagera
1612 Sofia
Тел.: +359 2 8952 110

Česká republika

Ipsen Pharma, o.s. Olbrachtova 2006/9,
140 00 Praha 4
Tel: + 420 242 481 821

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
Kista Science Tower
Färögatan 33
SE- 164 51 Kista
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

Deutschland, Österreich

Ipsen Pharma GmbH
Willy-Brandt-Str. 3
D-76275 Ettlingen
Tel.: +49 7243 184-80

Eesti

ESTOBIIN OÜ
Udeselja 4-4
EE-11913 Tallinn
Tel: +372 51 55 810

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen ΕΠΕ
Αγ. Δημητρίουσ 63 Άλιμος
GR-17456 Αθήνα Ελλάδα
Τηλ: + 30 - 210 - 984 3324

España

Ipsen Pharma, S.A.
Torre Realía, Plaza de Europa, 41-43
08908 L'Hospitalet de Llobregat
Barcelona
Tel: + 34 - 936 - 858 100

France

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
France
Tél: + 33 1 58 33 50 00

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Kalnciema street 33-5
Riga
LV 1046
Tel: +371 67622233

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Narbuto g. 5,
08103 Vilnius
Tel. +370 700 33305

Magyarország

Ipsen Pharma SAS Magyarországi Kereskedelmi
Képviselőlet
Árbóc utca 6.
H- 1133 Budapest
Tel.: +36-1-555-5930

Nederland

Ipsen Farmaceutica B.V.
Taurusavenue 33b
2132 LS Hoofddorp
Tel: + 31 (0) 23 554 1600

Polska

Ipsen Poland Sp. z o.o. Al. Jana Pawła II 29
00-867 Warszawa
Tel.: + 48 (0) 22 653 68 00

Portugal

Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.
Alameda Fernão Lopes, n° 16a – 1°
Miraflores P-1495 - 190 Algés
Portugal
Tel: + 351 - 21 - 412 3550

România

Ipsen Pharma
Str. Grigore Alexandrescu nr. 59,
clădirea HQ Victoriei, Sector 1,
010626, București
Tel: + 40 (021) 231 27 20

Slovenija

PharmaSwiss d.o.o.
Brodišče 32
SI-1236 Trzin
Tel: + 386 1 236 47 00

Hrvatska

PharmaSwiss d.o.o.
Strojarska 20, 10 000 Zagreb,
Hrvatska
Tel: +385 1 6311 833
Fax: +385 1 6311 844

Slovenská republika

Liek s.r.o.
Hviezdoslavova 19
SK-90301 Senec
Slovenská republika
Tel: + 421 253 412 018

Ireland

Ipsen Pharmaceuticals Ltd.
Blanchardstown Industrial Park
Blanchardstown
IRL-Dublin 15
Tel: +353-1-809-8256

United Kingdom

Ipsen Ltd.
190 Bath Road
Slough, Berkshire SL1 3XE
United Kingdom
Tel: + 44 (0)1753 - 62 77 00

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>.