

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

COMETRIQ 20 mg kapsuli ibsin

COMETRIQ 80 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kapsula iebsa fiha cabozantinib (S)-malate ekwivalenti għal 20 mg jew 80 mg cabozantinib.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa

Il-kapsuli ibsin huma griži b' "XL184 20mg" stampat bl-iswed fil-korp tal-kapsula. Il-kapsula fiha trab li jkangi minn ofwajt għal abjad.

Il-kapsuli ibsin huma orangjo b' "XL184 80mg" stampat bl-iswed fil-korp tal-kapsula. Il-kapsula fiha trab li jkangi minn ofwajt għal abjad.

4 TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

COMETRIQ hu indikat għall-kura ta' pazjenti adulti b'karċinoma medullari tat-tirojdi lokalment avvanzata jew metastatika progressiva, li ma tistax titneħħa.

Għal pazjenti li għalihom l-istat ta' mutazzjoni *rearranged during transfection* (RET) mhux magħruf jew hu negattiv, possibilità li ma jkunx hemm benefiċċju sħiħ għandu jittiehed inkonsiderazzjoni qabel tittiehed deċiżjoni individwali dwar it-trattament (ara tagħrif importanti f' sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

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

Pożoloġija

Il-kapsuli COMETRIQ (cabozantinib) u l-pilloli CABOMETYX (cabozantinib) mhumiex bijoekwivalenti u m'għandhomx jintużaw mingħajr distinzjoni (ara sezzjoni 5.2).

Id-doża rakkomandata ta' COMETRIQ hi ta' 140 mg darba kuljum, li tittiehed bħala kapsula orangjo waħda ta' 80 mg u tliet kapsuli griži ta' 20 mg. It-trattament għandu jitkompla sakemm il-pazjent ma jibqax jikseb benefiċċju kliniku mit-terapija jew sa meta jkun hemm tossiċità inaċċettabbli.

Għandu jkun mistenni li l-maġġoranza tal-pazjenti ttrattati b'COMETRIQ ser ikunu jehtieġu aġġustament tad-doża waħda jew aktar (tnaqqis u/jew differiment) minhabba tossiċità. Għalhekk, pazjenti għandhom jiġu mmonitorati mill-qrib matul l-ewwel tmien ġimgħat ta' terapija (ara sezzjoni 4.4).

Il-ġestjoni ta' reazzjonijiet avversi imputati mill-mediċina għandha mnejn tkun teħtieġ li d-doża titwaqqaf temporanjament u/jew titnaqqas it-terapija b'COMETRIQ. Meta t-tnaqqis fid-doża huwa meħtieġ, huwa rakkomandat li din tonqos għal 100 mg kuljum, li tittiehed bħala kapsula orangjo ta' 80 mg u kapsula griża ta' 20 mg, u mbaġħad għal 60 mg, li tittiehed bħala 3 kapsuli griži ta' 20 mg.

Interruzzjonijiet fid-doża huma rakkomandati għall-ġestjoni ta' tossiċitajiet ta' grad 3 jew akbar jew tossiċitajiet intollerabbli ta' grad 2 ta' CTCAE.

Tnaqqis fid-doża huwa rakkomandat f'każ li, jekk persistenti, jistgħu jkunu serji jew intollerabbli.

Peress li fil-maġġoranza tal-każijiet jistgħu jseħhu b'mod bikri fil-kors tat-trattament, it-tabib għandu jivvaluta l-pazjent mill-qrib waqt l-ewwel tmien ġimgħat ta' trattament, jekk modifikazzjonijiet fid-doża huma meħtieġa. Każijiet li ġeneralment jseħhu b'mod bikri jinkludu ipokalcemija, ipokalemija, tromocitopenija, pressjoni għolja, sindromu ta' eritrodisesesija palmar-plantar (PPES - palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome), u każijiet gastrointestinali (GI) (uġiġh fl-addome u fil-halq, infjammazzjoni mukożali, stitikezza, dijarea, remettar).

Każijiet ta' reazzjonijiet avversi serji (bħal fistula GI) jistgħu jkunu dipendenti fuq id-doża kumulattiva u jistgħu jseħhu fi stadju tardiv ta' trattament.

Jekk pazjent ma jiehux id-doża li suppost jieħu, id-doża li ma ttieħditx m'għandhiex tittiehed jekk ikun baqa' inqas minn 12-il siegħa mid-doża li jkun imiss.

Prodotti mediċinali li jittieħdu fl-istess waqt

Prodotti mediċinali li jittieħdu fl-istess waqt li huma impedituri qawwija ta' CYP3A4 għandhom jintużaw b'kawtela, u l-użu kroniku ta' prodotti mediċinali li jittieħdu fl-istess waqt li huma sensibilizzaturi ta' CYP3A4 għandhom jiġu evitati (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5).

L-għażla ta' prodott mediċinali alternattiv li jittiehed fl-istess waqt b'ebda effett jew effett potenzjali minimu biex jissensibilizza jew jimpedixxi CYP3A4 għandu jkun ikkonsidrat.

Pazjenti anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża għall-użu ta' cabozantinib f'persuni akbar fl-età (≥ 65 sena) mhu rakkomandat. Madanakollu, xejra fejn tiżdied ir-rata ta' SAEs ġiet osservata f'individwi li għandhom 75 sena u akbar.

Razza

Ftit li xejn hemm esperjenza b'cabozantinib f'pazjenti li m'humiex bojod.

Indeboliment tal-kliewi

Cabozantinib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom indeboliment tal-kliewi ħafif jew moderat.

Cabozantinib mhux rakkomandat għal użu f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi peress li s-sigurtà u l-effikaċja ma ġewx stabbiliti f'din il-popolazzjoni.

Indeboliment tal-fwied

F'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif jew moderat id-doża rakkomandata ta' cabozantinib hi ta' 60 mg darba kuljum. Huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib tas-sigurtà globali f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2) peress li jistgħu jkunu meħtieġa aġġustament jew interruzzjoni tad-doża.

Cabozantinib mhux rakkomandat għal użu f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever peress li s-sigurtà u l-effikaċja ma ġewx stabbiliti f'din il-popolazzjoni.

Pazjenti b'indeboliment fil-qalb

Hemm taġġrif ristrett dwar pazjenti b'indeboliment fil-qalb. L-ebda rakkomandazzjoni speċifika dwar id-dożaġġ ma tista' ssir.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' cabozantinib fi tfal li għandhom <18-il sena għandhom ma ġewx determinati. L-ebda taġġrif mhu disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jinghata

COMETRIQ huwa għal użu orali. Il-kapsuli għandhom jinbelgħu shaħ u ma jinfethux. Il-pazjenti għandhom jinghataw struzzjonijiet biex ma jieklu xejn għal tal-anqas sagħtejn qabel u wara ma tgħaddi siegħa wara li jieħdu COMETRIQ.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Tnaqqis fid-doża u differiment ta' doži sehħew f'79 % u 72 % rispettivament, ta' pazjenti kkurati b'cabozantinib fl-istudju kliniku ewlieni. It-tnaqqis fid-doża kellu jsehħ darbtejn f'41 % tal-pazjenti. Il-ħin medjan tal-ewwel tnaqqis fid-doża kien ta' 43 jum, u għall-ewwel differiment tad-doża kien ta' 33 jum. Għalhekk, monitoraġġ mill-qrib tal-pazjenti huwa rakkomandat fl-ewwel tmien ġimgħat ta' terapija (ara sezzjoni 4.2).

Epatotossicità

Anormalitajiet ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied (żidiet fl-alanine aminotransferase (ALT), fl-aspartate aminotransferase (AST) u fil-bilirubina) ġew osservati b'mod frekwenti f'pazjenti ttrattati b'cabozantinib. Huwa rakkomandat li jsiru testijiet tal-funzjoni tal-fwied (ALT, AST u bilirubina) qabel ma jinbeda t-trattament b'cabozantinib u li jsir monitoraġġ mill-qrib matul it-trattament. Għall-pazjenti b'aggravar tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied ikkunsidrat li huwa relatat mat-trattament b'cabozantinib (jiġifieri fejn mhijiex evidenti kawża alternattiva), id-doża għandha titnaqqas jew it-trattament għandu jiġi interrott skont ir-rakkomandazzjonijiet ipprovduti f'sezzjoni 4.2.

Perforazzjonijiet, fistuli u axessi intraddominali.

Perforazzjonijiet gastrointestinali (GI) u fistuli serji, xi kultant fatali, u axessi intraddominali ġew osservati b'cabozantinib. Pazjenti li kellhom radjuterapija riċenti, għandhom mard infjammatorju tal-imsaren (eż., marda ta' Crohn, kolite ulĉerattiva, peritonite, jew divertikulite), għandhom infiltrazzjoni tumorili ta' trakea jew bronki jew esofagu, għandhom komplikazzjonijiet minn kirurġija GI li saret qabel (b'mod partikolari assoċjata ma fejqan mdewwem jew inkomplut), jew għandhom komplikazzjonijiet minn terapija ta' radjazzjoni minn qabel għall-kavità toraċika (li jinkludi l-medjastinum) għandhom jiġu evalwati b'attenzjoni qabel ma tinbeda terapija b'cabozantinib u sussegwentement għandhom jiġu monitorati mill-qrib għal sintomi ta' perforazzjonijiet u fistuli. Fistula mhux GI għandha tiġi eskluża kif jixraq f'każijiet ta' mukożte li ssehħ wara l-bidu tat-terapija. Cabozantinib għandu jiġi mwaqqaf f'pazjenti li jesperjenzaw perforazzjoni GI jew fistula GI jew li mhix GI.

Każijiet tromboemboliċi

Każijiet ta' tromboemboliżmu venuż, inkluż emboliżmu pulmonari, u każijiet ta' tromboemboliżmu arterjali, xi drabi fatali, ġew osservati b'cabozantinib. Cabozantinib għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti li huma f'riskju ta', jew għandhom storja ta' dawn il-każijiet. Cabozantinib għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw infart mijokardjali akut jew kull komplikazzjoni tromboembolitika arterjali oħra klinikament sinifikanti.

Emorraġija

Emorraġija severa, xi drabi fatali, ġiet osservata b'cabozantinib. Pazjenti li għandhom evidenza ta' involviment tat-trakea jew bronki b'tumur jew emoptisi qabel il-bidu tat-trattament għandhom jiġu evalwati b'attenzjoni qabel ma tinbeda t-terapija b'cabozantinib. Cabozantinib m'għandux jinghata lil pazjenti b'emorraġija serja jew emoptisi riċenti.

Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji

L-użu ta' inibituri tal-perkors VEGF f'pazjenti bi pressjoni għolja jew mingħajrha jistgħu jipprovwu l-formazzjoni ta' anewriżmi u/jew ta' dissezzjonijiet tal-arterji. Qabel ma jinghata

cabozantinib, dan ir-riskju għandu jiġi kkunsidrat bir-reqqa f'pazjenti b'fatturi ta' riskju bħall-pressjoni għolja jew storja ta' aneurizmu.

Disturbi gastrointestinali (GI)

Dijarea, dardir/remettar, 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, żbilanċi fl-elettroliti u telf ta' piż. Interruzzjoni jew tnaqqis fid-doża, jew waqfien permanenti ta' cabozantinib għandhom jiġu kkunsidrati f'każ ta' reazzjonijiet avversi GI sinifikanti persistenti jew rikorrenti (ara sezzjoni 4.2).

Komplikazzjonijiet tal-ġrieħi

Gew osservati komplikazzjonijiet tal-ġrieħi b'cabozantinib. It-trattament b'cabozantinib għandu jitwaqqaf tal-anqas 28 jum qabel l-intervent kirurġiku skedat, inkluża kirurġija dentali jew proċeduri dentali invażivi, jekk possibbli. Id-deċiżjoni biex it-terapija b'cabozantinib tissokta wara intervent kirurġiku għandha tkun ibbażata fuq gudizzju kliniku mill-fejqaq xieraq tal-ferita. Cabozantinib għandu jitwaqqaf f'pazjenti b'komplikazzjonijiet fil-fejqaq ta' ġrieħi li jeħtieġu intervent mediku.

Pressjoni għolja

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

Osteonekrosi

Każijiet ta' osteonekrosi tax-xedaq (ONJ - osteonecrosis of the jaw) ġew osservati b'cabozantinib. Għandu jsir eżami orali qabel ma tinbeda t-terapija b'cabozantinib u kull tant żmien waqt it-terapija b'cabozantinib. Pazjenti għandhom kongħataw parir dwar Prattika ta' iġene orali. It-trattament b'cabozantinib għandu jitwaqqaf għal mill-inqas 28 jum qabel l-intervent kirurġiku dentali jew proċeduri dentali invażivi skedati, jekk possibbli. Kawtela għandha tiġi użata f'pazjenti li qed jirċievu sustanzi marbuta ma' ONJ, bħal bisphosphonates. Waqqaf cabozantinib f'pazjenti li jkunu qed jesperjenzaw ONJ.

Sindromu ta' eritrodisestesija ta' palmar-plantar.

Is-sindromu ta' eritrodisestesija palmar-plantar (PPES) ġie osservat b'cabozantinib. Meta PPES ikun sever, l-interruzzjoni ta' trattament b'cabozantinib għandu jiġi kkunsidrat. Cabozantinib għandu jerġa' jinbeda b'doża aktar baxxa meta PPES ikun ġie rizolt għal grad 1.

Proteinurja

Proteinurja ġiet osservata b'cabozantinib. Il-proteina fl-awrina għandha tiġi monitorata regolament waqt it-trattament b'cabozantinib. Cabozantinib għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw s-sindromu nefrotiku.

Sindromu ta' enċefalopatija posterjuri reversibbli

Is-sindromu ta' enċefalopatija posterjuri reversibbli (PRES - *Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*) ġie osservat b'cabozantinib. PRES għandu jiġi kkunsidrat fi kwalunkwe pazjent li jkollu sintomi li jissuġġerixxu d-dijanjozi, inklużi aċċessjonijiet, uġiġh ta' ras, disturbi fil-vista, konfużjoni jew funzjoni mentali mibdula. Cabozantinib għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw b'PRES.

Titwil tal-intervall QT

Cabozantinib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti bi storja ta' titwil tal-intervall QT, pazjenti li jkunu qed jieħu antiaritmici, jew pazjenti b'mard tal-qalb rilevanti li kien jeżisti minn qabel, bradikardja jew disturbi fl-elettroliti. Meta jkun qed jintuża cabozantinib, monitoraġġ perjodiku waqt it-trattament

b'ECGs u elettroliti (kalċjum, potassjum u manjesju fis-serum) għandu jiġi kkonsidrat. Trattament fl-istess waqt b'impedituri qawwija ta' CYP3A4, li jistgħu jżidu l-konċentrazzjoni ta' cabozantinib fil-plażma, għandhom jintużaw b'kawtela.

Sensibilizzaturi u impedituri ta' CYP3A4

Cabozantinib hu sottostrat ta' CYP3A4 L-għoti fl-istess waqt ta' cabozantinib bl-impeditur qawwi CYP3A4 ketoconazole rriżulta f'żieda fl-esponiment ta' cabozantinib fil-plażma. Kawtela hija meħtieġa meta cabozantinib jingħata ma' sustanzi li huma impedituri qawwija ta' CYP3A4. L-għoti fl-istess waqt ta' cabozantinib bis-sensibilizzatur qawwi CYP3A4 rifampicin irriżulta fi tnaqqis fl-esponiment ta' cabozantinib fil-plażma. Għalhekk, l-għoti kroniku ta' sustanzi li huma sensibilizzaturi qawwija ta' CYP3A4 ma' cabozantinib għandu jiġi evitat, (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

Sottostrati ta' P-glycoprotein

Cabozantinib kien impeditur ($IC_{50} = 7.0 \mu M$) imma mhux sottostrat, ta' attivitajiet ta' garr b'P-glycoprotein (P-gp) f'sistema ta' assaġġ bidirezzjonali permezz ta' ċelluli MDCK-MDR-1. Għalhekk, cabozantinib jista' jkollu l-potenzjal li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' sottostrati koamministrati ta' P-gp. 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 jkun qad jieħdu cabozantinib.

Impedituri ta' MRP2

L-għoti ta' impedituri ta' MRP2 jista' jirriżulta f'żidiet fil-konċentrazzjonijiet ta' cabozantinib fil-plażma. Għalhekk, l-użu fl-istess waqt ta' impedituri ta' MRP2 (eż. cyclosporine, efavirenz, emtricitabine) għandu jiġi kunsidrat b'kawtela.

Eċċipjent

Sodium

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

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

L-effett ta' prodotti mediċinali ohra fuq cabozantinib

Sensibilizzaturi u impedituri ta' CYP3A4

It-teħid ta' impeditur qawwi ta' CYP3A4 ketoconazole (400 mg kuljum għal 27 jum) lil voluntieri b'saħħithom naqqas it-tneħħija ta' cabozantinib (b' 29%) u żied l-esponiment għal doża unika ta' cabozantinib fil-plażma (AUC) bi 38%. Għalhekk, it-teħid flimkien ta' impedituri qawwija ta' CYP3A4 (eż., ritonavir, itraconazole, erythromycin, clarithromycin, meraq tal-grejpfrut) ma' cabozantinib għandu jsir b'reqqa.

It-teħid tas-sensibilizzatur qawwi ta' CYP3A4 rifampicin (600 mg kuljum għal 31 jum) lil voluntieri b'saħħithom naqqas it-tneħħija ta' cabozantinib (b' 4.3 drabi) u naqqas l-esponiment għal doża unika ta' cabozantinib fil-plażma (AUC) b' 77%. It-teħid kroniku ta' sensibilizzaturi qawwija ta' CYP3A4 (eż., phenytoin, carbamazepine, rifampicin, phenobarbital jew tahlitiet bil-ħsejjex li fihom St. John's Wort [*Hypericum perforatum*]) ma' cabozantinib għandu għalhekk jiġi evitat.

L-effett ta' sustanzi li jimmodifikaw l-pH tal-istonku

L-għoti fl-istess waqt ta' impeditur tal-proton-pump (proton pump inhibitor, PPI) esomeprazole (40 mg kuljum għal 6 ijiem) b'doża waħda ta' 100 mg cabozantinib lil voluntiera b'saħħithom ma rriżultax f'effett klinikament sinifikanti fl-esponiment ta' cabozantinib fil-plażma (AUC). L-ebda aġġustament mhu indikat meta sustanzi li jimmodifikaw l-pH tal-istonku (jiġifieri PPIs, antagonisti riċettaturi ta' H₂, u antaċidi) jingħataw flimkien ma' cabozantinib.

Impedituri ta' MRP2

Tagħrif *in vitro* juri li cabozantinib huwa sottostrat ta' MRP2. Għalhekk, l-għoti ta' impedituri ta' MRP2 jista' jirriżulta f'żidiet fil-konċentrazzjonijiet ta' cabozantinib fil-plażma.

Sustanzi li jissekwestraw l-imluha tal-bila

Sustanzi li jissekwestraw l-imluha tal-bila bħal cholestyramine u cholestagel jistgħu jirreaġixxu ma' cabozantinib u jistgħu jhallu impatt fuq l-assorbiment (jew l-assorbiment mill-ġdid) li jirriżulta f'esponiment potenzjalment imnaqqas (ara sezzjoni 5.2). Is-sinifikat kliniku ta' dawn l-interazzjonijiet mhux magħruf.

L-effett ta' cabozantinib fuq prodotti mediċinali oħra

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

Minhabba livelli għolja fil-plażma ta' proteina li jorbtu tal- cabozantinib (sezzjoni 5.2) interazzjoni ta' spostament ta' proteina plażmatika mal-warfarin tista' tkun possibbli. Fil-każ ta' dan it-tip ta' kombinazzjoni, il-valuri INR għandhom jiġu sorveljati.

Sottostrati ta' P-glycoprotein

Cabozantinib kien impeditur ($IC_{50} = 7.0 \mu M$) imma mhux sottostrat, ta' attivitajiet ta' garr b'P-glycoprotein (P-gp) f'sistema ta' assaġġ bidirezzjonali permezz ta' ċelluli MDCK-MDR-1. Għalhekk, cabozantinib jista' jkollu l-potenzjal li jżid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' sottostrati mogħtija flimkien ma' P-gp. 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 jieħdu cabozantinib).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jista' jkollhom it-tfal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jingħataw parir sabiex jevitaw li jinqabdu tqal waqt li jkunu fuq cabozantinib. Imsieħba nisa ta' pazjenti rġiel li jkunu qed jieħdu cabozantinib għandhom ukoll jevitaw li jinqabdu tqal. Metodi effettivi ta' kontraċezzjoni għandhom jintużaw minn pazjenti rġiel u nisa u l-imsieħba tagħhom waqt it-terapija, u għal tal-anqas 4 xhur wara li t-terapija tintemm. Peress li kontraċettivi orali jistgħu possibbilment ma jkunux kkonsidrati bħala "metodi effettivi ta' kontraċezzjoni" għandhom jintużaw flimkien ma' metodu ieħor, bħal metodu ta' barriera (ara sezzjoni 4.5).

Tqala

M'hemmx studji fuq nisa tqal li kienu qed jieħdu cabozantinib. Studji fl-annimali wrew effetti embriju-fetali u teratoġeniċi (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għall-bniedem mhux magħruf. Cabozantinib m'għandux jintuża waqt it-tqala għajr meta l-kondizzjoni klinika tal-mara teħtieġ trattament b'cabozantinib.

Treddigh

Mhux magħruf jekk cabozantinib u/jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati fil-halib tal-bniedem. Minhabba l-ħsara potenzjali lit-tarbija, l-ommijiet għandhom jieqfu milli jkomplu jreddgħu waqt li jkunu fuq il-kura b'cabozantinib, u għal tal-anqas 4 xhur wara li jtemmu t-terapija.

Fertilità

M'hemmx tagħrif fuq il-fertilità tal-bniedem. Abbażi ta' riżultati dwar is-sigurtà, il-fertilità fl-irġiel u n-nisa tista' tkun compromessa b'kura b'cabozantinib (ara sezzjoni 5.3). Kemm nisa u rġiel għandhom jingħataw parir u jikkonsidraw il-preservazzjoni dwar il-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 dgħufija ġew assoċjati ma cabozantinib. Għalhekk kawtela hija rakkomandata meta ssuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi serji komuni assoċjati ma' cabozantinib huma pnemonja, infjammazzjoni mukożali, ipokalcemija, disfagġja, deidrazzjoni, emboliżmu pulmonari u pressjoni għolja. L-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti ta' kwalunkwe grad (esperjenzati f' tal-anqas 20% tal-pazjenti) kienu jinkludu dijarea, PPES, tnaqqis fil-piż, tnaqqis fl-aptit, tqalligh, għeja, disgewsja, bidliet fil-kulur tax-xahar, pressjoni għolja, stomatite, stitikezza, remettar, infjammazzjoni mukosali, astenja, u disfonja.

L-aktar abnormalitajiet komuni mir-riżultati tal-laboratorju kienu zieda f' aspartate aminotransferase (AST), zieda f' alanine aminotransferase (ALT), zieda f' alkaline phosphatase (ALP), limfopenja, ipokalcemija, newtopenja, tromboċitopenja, ipofosfatemija, iperbilirubinemija, ipomanjesemija u ipokalmija.

Lista f' tabella ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi huma elenkati f' Tabella 1 skont il-klassifikazzjoni tas-sistema tal-organi (MedDRA) u kategoriji ta' frekwenza. Il-frekwenzi huma bażati fuq il-grad kollha u huma mfissra bħala komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $1/100$). Fi ħdan kull raggruppament ta' frekwenzi, reazzjonijiet avversi huma preżentati f' ordni ta' l-aktar serji jiġu l-ewwel.

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi rapportati b' cabozantinib

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni	axxess* (li jinkludi vixxerali, ġilda, snien), pnemonja, follikulite, infezzjoni bil-moffa (li tinkludi ġilda, orali, ġenitali)
Mhux komuni	Aspergilloma
Disturbi fis-sistema endokrinarja	
Komuni	Ipotirojdiżmu
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Komuni Ħafna	tnaqqis fl-aptit, ipokalcemija ^c , ipokalmija ^c , ipomanjesemija ^c
Komuni	deidrazzjoni*, ipoalbumenija ^c , iperbilirubinemija ^d , ipofosfatemija ^c
Disturbi psikjatriċi	
Komuni	ansjetà, depressjoni. stat konfużjonali,
Mhux Komuni	ħolm abnormali, delirju
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni Ħafna	disgewsja, uġiġħ ta' ras, stordament
Komuni	inċident ċerebrovaskulari**, newropatija periferali, paraestesija, agewsja, roġħda
Mhux Komuni	atassja, disturb fl-attenzjoni, enċefalopatija eparika, nuqqas ta' koxxjenza, disturb fid-diskors, sindromu ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri*
Disturbi fl-għajnejn	
Komuni	vista mċajpra
Mhux Komuni	kataretti, konjunktivite
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
Komuni	uġiġħ fil-widnejn, tinnite
Mhux Komuni	Ipoakusi
Disturbi fil-qalb	
Komuni	fibrilazzjoni atrijali
Mhux Komuni	aņina pektoris, takikardja supraventrikulari
Mhux Magħruf	infart mijokardijaku
Disturb vaskulari	
Komuni Ħafna	pressjoni għolja ^f
Komuni	pressjoni baxxa ^g , trombozi fil-vini profondi*, trombozi venuża*, trombozi arterjali*, sfurija, keħha periferika
Mhux komuni	križi ipertensiva ^h

Mhux Magħruf	anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	
Komuni Hafna	disfonja, uġiġh orofaringeali
Komuni	fistula mhux gastrointestinali (li jinkludi trakeali, pnevmomedjastinum, trakeo-esofageali), emboliżmu pulmonari*, emorragija fil-passaġġ respiratorju* (li jinkludi pulmonarju, bronkjali, trakeali) aspirazzjoni pneumonika
Mhux Komuni	atelektasi, edema faringeali, pnevmonite, pnevmotoraci
Disturbi gastrointestinali	
Komuni Hafna	dijarea*, nawsja*, stomatite, stitikezza, remettar*, uġiġh addominali ^c , dispepsja, disfagġja, glossodinija
Komuni	perforazzjoni gastrointestinali*, fistula gastrointestinali*, emorragija gastrointestinali*, pankreatite, murliti, fissura anali, infjammazzjoni anali, kejlite
Mhux Komuni	Esofagite
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Komuni	Kolelitijasi
Disturbi fil-ġilda u fit-tessut ta' taht il-ġilda	
Komuni Hafna	sindromu ta' eritrosistesija palmar-plantar*, bidliet fil-kulur tax-xagħar, raxx, ġilda xotta, alopeċja, eritema
Komuni	iperkeratosi, akne, infafet, xagħar jikber b' mod abnormali, tqaxxir tal-ġilda, ipopigmentazzjoni tal-ġilda
Mhux Komuni	ulċera fil-ġilda, telangiyektasija
Mhux magħruf	vaskulite tal-ġilda
Disturbi muskuloskeletriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni Hafna	artralġja, spażmi muskolari, uġiġh fl-estremittajiet
Komuni	uġiġh muskuloskeletriku fis-sider, osteonekrosi tax-xedaq*
Mhux Komuni	Rabdomijolisi
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja	
Komuni	proteinurja*, disurja, ematurja
Mhux Komuni	falliment tal-kliwi akut
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Mhux Komuni	amenorea, emorragija vaġinali
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	
Komuni Hafna	għeja, infjammazzjoni mukożali, astenja
Komuni	indeboliment fil-fejġan ta' ġrieħi*, sirdat, edema tal-wieċ
Mhux Komuni	ċisti, uġiġh fil-wieċ, edema lokalizzata
Investigazzjonijiet	
Komuni Hafna	tnaqqs fil-piż, zieda fl-ALT, AST u ALP fis-serum, zieda fl-LDH fid-dem, zieda fit-TSH fid-dem ^d , tromboċitopenija ^a
Komuni	zieda fil-kreatinina fid-dem, limfopenja ^a , newtrogenja ^a , zieda fil-lipase
Mhux Komuni	aktivitated partial thromboplastin time mqassar, zieda fl-għadd ta' eosinofili ^b , zieda fl-għadd ta' plejtlits ^b

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

It-termini li ġejjin ingħaqdu flimkien biex tkun tista' tinħadem il-kategorija tal-frekwenza xierqa:

^a Parametri tal-ematoloġija mnaqqs: Limfopenja u tnaqqis fl-għadd tal-limfociti; Newtrogenja u tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili; Tromboċitopenija u tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits.

^b Parametri tal-ematoloġija miżjuda: zieda fl-għadd ta' eosinofili u eosinofilja; Zieda fl-għadd tal-plejtlits u tromboċitozi.

^c Parametri bijokimiċi mnaqqs: Ipoalbuminimja u tnaqqis fil-livell ta' albumina fid-dem; Ipokalċemija u tnaqqis fil-livell ta' calcium fid-dem; Ipokalimja u tnaqqis fil-livell ta' potassium fid-dem; Ipomanjesemija u tnaqqis fil-livell ta' magnesium fid-dem; Ipofofatemija u tnaqqis fil-livell ta' phosphorus fid-dem.

^d Parametri bijokimiċi miżjuda: Iperbilirubinemija u zieda fil-livell ta' bilirubina fid-dem; Ipotirojdiżmu u zieda fil-livell fid-dem tal-ormon li jstimula t-tirojde.

^e Uġiġh addominali, skonfort addominali, uġiġh fin-naħa ta' fuq tal-addome u uġiġh fin-naħa t'isfel tal-addome.

^f Pressjoni għolja u zieda fil-pressjoni tad-dem.

^g Pressjoni baxxa u tnaqqis fil-pressjoni tad-dem.

^h Ma giet irrappurtata l-ebda križi ipertensiva fil-provi kliniċi b'Cometriq; il-frekwenza hija bbażata fuq *data* miġbura ta' cabozantinib (inkluża *data* dwar il-pillola Cabometyx ta' 60 mg).

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Ġie osservat livell oġġla min-normal tal-valur tal-ormon li jstimula t-tirojdi wara l-ewwel doża f'57% ta' pazjenti fuq cabozantinib kontra 19% tal-pazjenti fuq placebo (irrispettivament il-valuri fil-linja bażi) tnejn u disghin tal-pazjenti fil-grupp ta' cabozantinib kellhom tirojdektomija qabel, u 89% kienu qed jieħdu ormoni tat-tirojdi qabel l-ewwel doża.

Kienet osservata zieda fil-linja bażi tal-intervall ta' QT ikkorreġut minn Friderica (QTcF) ta' 10 - 15 ms fil-Jum 29 (imma mhux fil-Jum 1) wara li cabozantinib beda jingħata bħala trattament (f'doża ta' 140 mg qd) fi studju kliniku b'kontrolli f'pazjenti bil-kanċer (ara sezzjoni 4.4). Dan l-effett ma kienx assoċjat ma' bidla fl-għamla morfoloġika tal-mewġa kardijaka jew ta' ritmi ġodda. L-ebda individuw kkurat b'cabozantinib ma kellu QTcF >500 ms.

Jekk jogħġbok irreferi għal sezzjoni 4.4 għal rakkomandazzjonijiet dwar il-monitoraġġ u l-ġestjoni tal-avvenimenti avversi li ġejjin: perforazzjonijiet, fistuli, u axxessi intraddominali; avvenimenti tromboemboliċi; emorraġija; aneurizmi u dissezzjonijiet tal-arterji; disturbi gastrointestinali; kumplikazzjonijiet tal-ġriehi; pressjoni għolja; osteonekrosi; sindromu ta' eritrosesestija palmar-plantar; proteinurja; u sindromu ta' encefalopatija posterjuri reversibbli.

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 dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx kura speċifika għal doża eċċessiva ta' cabozantinib u sintomi possibbli ta' doża eċċessiva ma ġewx stabbiliti.

F'każ li doża eċċessiva hija suspettata, cabozantinib għandu jinżamm u tingħata kura t'appoġġ. Parametri metaboliki kliniċi tal-laboratorju għandhom jiġu monitorati tal-anqas kull ġimgħa jew kif klinikament xieraq sabiex jiġu mistharrġa xejriet possibbli ta' bidla. Reazzjonijiet avversi assoċjati ma' doża eċċessiva għandhom jiġu kkurati skont is-sintomi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sustanza antineoplastika, impeditur tal-proteina kinase. Kodiċi ATC: L01EX07

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Cabozantinib huwa molekula zġhira li timpedixxi riċettaturi multipli ta' tyrosine kinases (RTKs - receptor throsine kinases) implikati fl-iżvilupp ta' tumur u anġjoġenesi, remodelar patoġeniku tal-għadam u progressjoni metastatika ta' kanċer. Cabozantinib ġie evalwat għal attività impeditorja tiegħu kontra varjeta ta' kinases u kien identifikat bħala impeditur ta' MET (proteina riċettatur għal fattur tal-iżvilupp ta' epatoċiti) u riċettaturi VEGF (vascular endothelial growth factor - fattur ta' żvilupp andoteljali vaskulari). Barra minn hekk, cabozantinib jimpedixxi kinases ta' tyrosine oħra li jinkludu RET, ir-riċettatur GAS6 (AXL), ir-riċettatur ta' ċelluli steminali (KIT) u tyrosine kinase-3 bħal Fms (FLT3 - Fms like tyrosine kinase 3).

Effetti farmakodinamici

Cabozantinib wera impediment għall-iżvilupp tat-tumur relatat mad-doża. rigressjoni tat-tumur, u/jew metastasi impeditorja f'firxa wiesgħa ta' mudelli ta' tumur ta' qabel l-użu kliniku.

L-effikaċja b'cabozantinib giet osservata f'pazjenti b'kanċer fil-medulla tat-tirojdi b'RET wild-type jew mutanti.

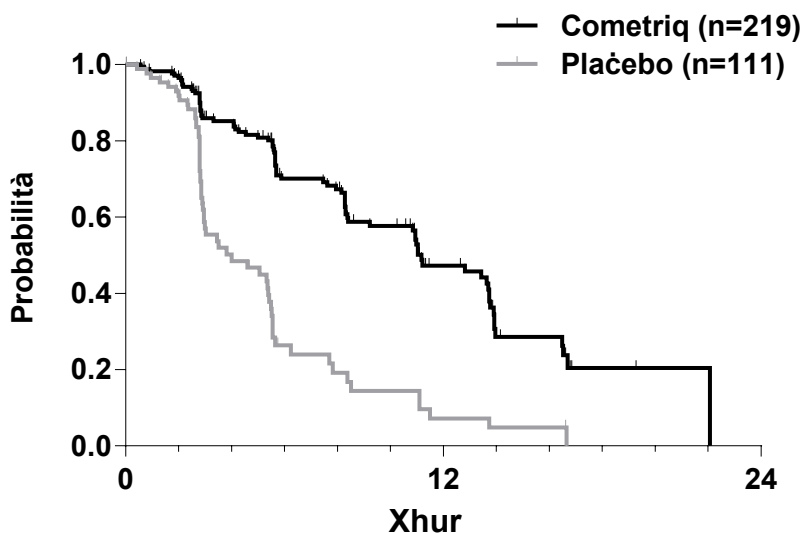
Tagħrif kliniku f'kanċer medullari tat-tirojdi

Studju multiċentriku, każwali u double-blind li qabbel cabozantinib (N = 219) ma' plaċebo (N = 111) sar f'pazjenti b'MTC lokalment avvanzat li ma setax jitneħħa jew metastatiku u bi progressjoni tal-mard dokumentat b'mod radjografiku fi żmien 14-il xahar qabel id-dhul fl-istudju. L-għan ewlieni kien li jqabbel is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS-progression-free survival) f'pazjenti li kienu qed jirċievu cabozantinib ma' pazjenti li jirċievu plaċebo. L-oġġettivi sekondarji kienu sabiex titqabbel ir-rata ta' rispons globali (ORR - overall response rate) ma' sopravivenza globali (OS - overall survival). Intużat revizjoni ċentralizzata, indipendenti u blinded tat-tagħrif tal-immaġini fl-analiżi ta' PFS u ORR. Il-pazjenti ġew trattati sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċità inaċċettabbli.

Ir-riżultat tal-analiżi ta' PFS, bażati fuq il-valutazzjoni RECIST b'revizjoni ċentrali, wera differenza statistikament sinifikanti fit-titwil ta' żmien ta' PFS b'cabozantinib meta mqabbel ma' plaċebo, it-tul ta' żmien medjan ikun ta' 11.2 xahar għal individwi fil-grupp ta' cabozantinib kontra 4.0 xhur għal individwi fil-grupp tal-plaċebo (proporzjon ta' periklu stratifikat [HR] = 0.28 95% CI 0.19 0.40 $p < 0.0001$ Figura 1). Ir-riżultati PFS kienu konsistenti fis-sottogruppi kollha tal-linji bażi u demografiċi evalwati, li jinkludu l-għoti ta' terapija minn qabel b'impedituri ta' tyrosine kinase (li setgħu kienu jikkonsistu minn sustanzi li fil-mira tagħhom kien hemm rotot assoċjati ma' antiangjogenesi), stat mutazzjonali RET (li jinkludi individwi dokumentati li m'għandhomx mutazzjonijiet RET), stat ta' antikanċer jew radjoterapewtiku minn qabel, jew l-eżistenza ta' metastasi tal-għadam.

L-ORR kienet ta' 27.9% u 0% għal individwi fil-grupp ta' cabozantinib u l-grupp tal-plaċebo, rispettivament ($p < 0.0001$; Tabella 2). It-tul ta' żmien medjan ta' risponsi oġġettivi kien ta' 14.6 xhur (95% CI 11.1, 17.5 xhur) għal individwi fil-grupp ta' cabozantinib.

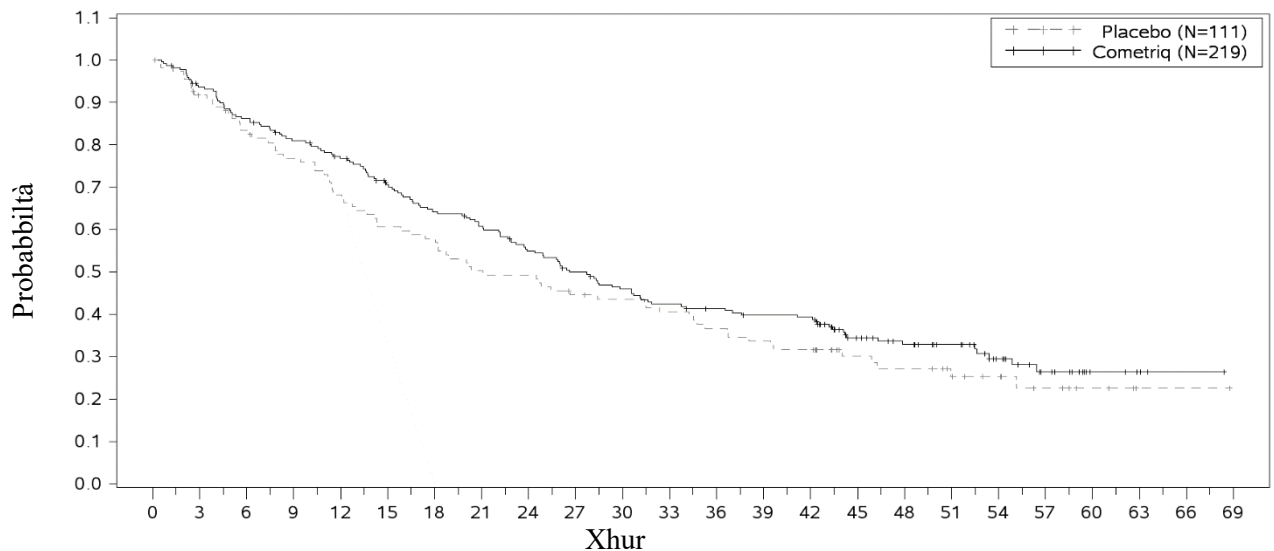
Figura 1: Kurva ta' Kaplan-Maier għal sopravivenza mingħajr progressjoni



Numru ta' individwi f'riskju								
Xahar	0	3	6	9	12	15	18	21
Cometriq	219	121	78	55	31	12	2	1
Plaċebo	111	35	11	6	3	2	0	0

L-analiżi finali ta' sopravivenza globali (overall survival, OS) saret wara li kienu sehhew 218-il każ (imwiet) u turi xejra f'żieda fis-sopravivenza medjana ta' 5.5 xhur fil-grupp ta' cabozantinib: medjan (xhur) 26.6 cabozantinib kontra plaċebo 21.1 (HR = 0.85 [95% CI: 0.64, 1.12], p = 0.2409).

Figura 2: Kurva Kaplan-Meier għal sopravivenza globali



Cometriq	219	202	186	173	162	145	132	124	111	100	91	84	80	76	75	49	40	34	23	14	5	3	1	0
Placebo	111	99	89	81	72	64	61	53	52	46	44	41	37	34	32	20	18	14	11	7	4	1	1	0

Tabella 2: Ġabra fil-qosor ta' riżultati ta' effikaccja ewlenien

	Cabozantinib	Plaċebo
Sopravivenza mingħajr progressjoni medjana	11.2 xhur	4.0 xhur
	HR: 0.28 (0.19, 0.40) p<0.0001	
Sopravivenza globali medjana	26.6 xahar	21.1 xahar
	HR: 0.85 (0.64, 1.12) p = 0.2409	
Rata ta' riżpons globali^a (95% CI)	27.9% (21.9%, 34.5%)	0%
	p<0.0001	
Tul ta' żmien ta' riżpons; medjan (95% CI)	14.6 xhur (11.1, 17.5)	N/A
Rata ta' kontroll tal-marda^b (95% CI)	55.3% (48.3%, 62.2%)	13.5% (7.6%, 21.6%)
Riżpons ta' calcitonin^a	47% (49/104) ^c	3%. (1/40) ^c
Riżpons CEA^a	33% (47/143) ^c	2%. (1/55) ^c

^a Riżpons = CR + PR

^b Rata ta' Kontroll tal-Marda = SD + ORR

^c Jinkludi pazjenti li jistgħu jiġu valutati għal riżpons

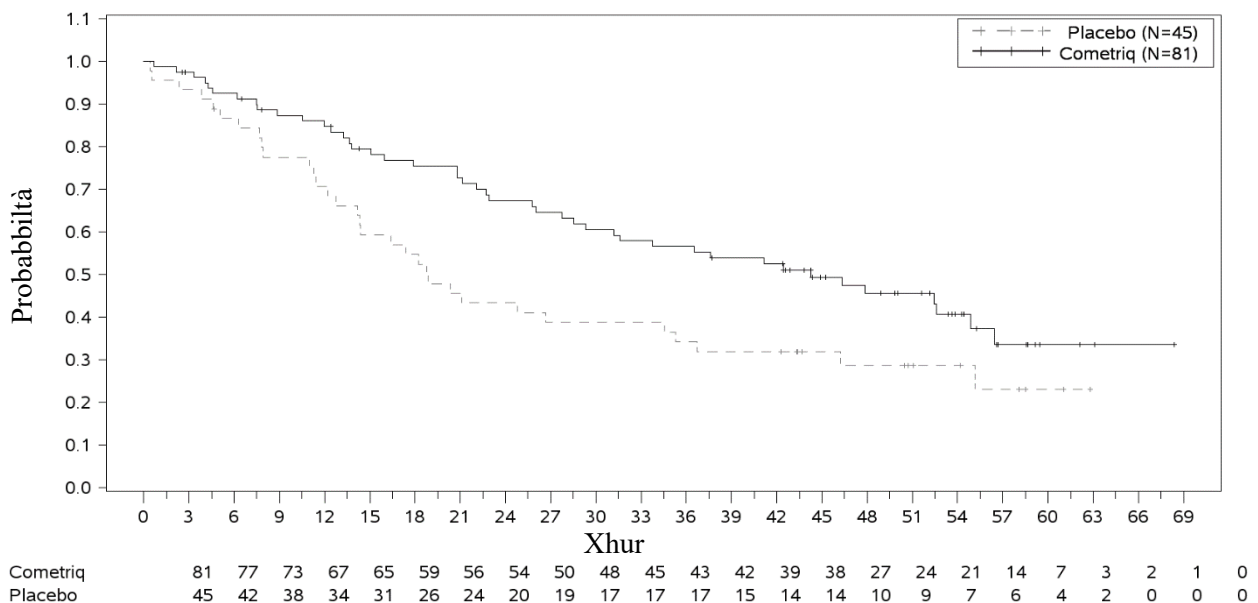
Stat mutazzjonali RET

Mill-215-il individwu b'tagħrif suffiċjenti biex jiġi stabbilit l-istat mutazzjonali, 78.6% (n=169) kienu klassifikati bħala *RET* pożittivi għal mutazzjoni, (126 li kienu pożittivi għall-mutazzjoni M918T), u 21.4% (n=46) kienu klassifikati bħala *RET* negattivi għal mutazzjoni. Għal 115-il individwu ieħor l-istat mutazzjonali *RET* ma setgħax jiġi stabbilit jew ma kienx ċar. It-tliet sottogrupperi wrew żieda fil-PFS fil-grupp ta' cabozantinib meta mqabbel mal-grupp tal-plaċebo (HRs ta' 0.23, 0.53 u 0.30 għal mutazzjoni pożittiva, negattiva jew mhux magħrufa tas-sottogrupperi ta' *RET*. Ir-rati ta' risponsi oġġettivi mkejla f'dawn is-sottogrupperi kienu ġeneralment konsistenti mar-riżultati ta' PFS bis-sottogrupperi ta' mutazzjoni pożittiva, negattiva u mhux magħrufa ta' *RET* juru rati ta' rispons ta' tumur ta' 32%, 22% u 25%, rispettivament.

Aktar analiżi ġenetika wriet li proporzjon żgħir ta' pazjenti kellhom tumuri somatiċi f'*HRAS*, *KRAS*, jew *NRAS* Dawn il-pazjenti (n=16) urew titwil sinifikanti fil-PFS (HR ta' 0.15) u rata ta' rispons oġġettiv ta' 31%. *Mutazzjoni negattiva ta' RET* mingħajr evidenza ta' mutazzjoni RAS (n=33) uriet tnaqqis fil-benefiċċju PFS ta' cabozantinib (HR ta' 0.87) u rata ta' rispons aktar baxxa ta' 18% meta mqabbel ma' sottogrupperi mutazzjonali.

Titjib sinifikanti fl-OS giet osservata fis-sottogrupp ta' pazjenti b' mutazzjoni pożittiva għal *RET* M918T (n=81/219 grupp ta' cabozantinib): 44.3 xhur fil-grupp ta' cabozantinib kontra 18.9 fil-grupp tal-plaċebo (HR = 0.60, p = 0.0255). Ma kienx hemm titjib fl-OS għall-*RET* M918T negattiva u sottogrupperi negattivi u mhux magħrufa.

Figura 3: Analizi ta' Kaplan-Meier ta' OS fost individwi b' mutazzjoni M918T ta' *RET*



Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'cabozantinib f'wieħed jew iktar settijiet tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' tumuri solidi malinni (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara l-għoti mill-halq ta' cabozantinib, il-koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma jintlahqu fi żmien ta' sagħtejn sa 5 sigħat wara d-doża. Il-profilu tal-hin ta' koncentrazzjoni fil-plażma juru quċċata ta' assorbiment sekondarja madwar 24 siegħa wara l-għoti, li jissuġġerixxi li cabozantinib jistgħu jkollu reċirkolazzjoni enteroepatika.

Repetizzjoni tad-dożagġ kuljum ta' cabozantinib f' 140 mg għal 19-il jum wassal għal akkumulazzjoni medja ta' cabozantinib ta' madwar 4 sa 5 darbiet (abbażi tal-AUC) meta mqabbel ma l-għoti ta' doża waħda, bl-istadju fiss jintlaħaq f' madwar Jum 15.

Ikla b'ħafna xaħam ziedet moderatament il-valuri C_{max} u l-AUC (41% u 57%, rispettivament) meta mqabbel ma' kundizzjonijiet ta' sawm f'voluntiera b'saħħithom li ngħataw doża orali waħda ta' 140 mg cabozantinib. M'hemmx tagħrif dwar l-effett preċiż tal-ikel meta jittiehed siegħa wara it-teħid 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 zieda ta' 19% fis- C_{max} tal-formulazzjoni tal-pillola (CABOMETYX) meta mqabbla mal-formulazzjoni tal-kapsula (COMETRIQ). L-AUC kienet simili bejn il-formulazzjonijiet tal-pillola (CABOMETYX) u tal-kapsula (COMETRIQ) ta' cabozantinib (differenza ta' <10%).

Distribuzzjoni

Cabozantinib għandu affinità kbira mal-proteini *in vitro* fil-plażma umana ($\geq 99.7\%$). Abbażi tal-mudell popolazzjoni-farmakokinetiku (FK), il-volum ta' distribuzzjoni (V/F) hu madwar 349 L (SE: $\pm 2.73\%$). Ir-rabta ma' proteini ma kinetix mibdula f'individwi b'funzjoni tal-kliewi jew tal-fwied ħafif jew moderat.

Bijotrasformazzjoni

Cabozantinib kien metabolizzat *in vivo* Erba' metaboliti huma preżenti fil-plażma f'esponimenti (AUC) akbar minn 10% tal-ġenitur: XL184-N-oxide, XL184 prodott li jiffirma mill-qsim ta' amide, XL184 monohydroxy sulfate, u 6-desmethyl prodott li jiffirma mill-qsim tal-amide u jiffirma sulfate. Żewġ metaboliti mhux konjugati (XL184-N-oxide u XL184 prodott li jiffirma mill-qsim ta' amide), li jipposedi <1% tal-qawwa impeditorja fuq il-bersall tal-kinase tal-ġenitur cabozantinib, b'kull wieħed jirrapreżenta <10% tal-esponiment totali tal-medicina fil-plażma.

Cabozantinib huwa sottostrat għal metabolizmu ta' CYP3A4 *in vitro* bħala antikorpi newtralizzanti tal-metabolit li jiffirma mill-impediment ta' CYP3A4 XL184 N-oxide b'>80% f'inkubazzjoni mikrosomali tal-fwied uman (HLM-Human Liver microsomal) katalizzati b'NADPH: b'kuntrast antikorporali newtralizzanti għal CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 u CYP2E1 ma kellhomx effett fuq formazzjoni ta' metaboliti minn cabozantinib. Antikorpi newtralizzanti ta' CYP2C9 wera effett minimu fuq il-formazzjoni ta' metaboliti minn cabozantinib (ie, tnaqqis ta' <20%).

Eliminazzjoni

Il-half-life terminali ta' cabozantinib fil-plażma fi studji ta' doża waħda f'voluntiera b'saħħithom hi madwar 120 siegħa. It-tneħħija medja (CL/F) fi stadju fiss f'pazjenti bil-kanċer kienet stmata li kienet 4,4 L/hr f'popolazzjoni ta' analiżi FK. Fi żmien ta' ġbir ta' 48 jum wara doża singola ta' ^{14}C -cabozantinib f'voluntiera b'saħħithom, madwar 81% tar-radjuattività mogħtija kienet irkuprata b'54% fl-ippurgar u 27% fl-awrina.

Il-farmakokinetiċi f'popolazzjonijiet ta' pazjenti speċjali

Indeboliment tal-kliewi

Riżultati minn studju fuq pazjenti b'indeboliment tal-kliewi jindikaw li l-proporzjonijiet ta' medji LS ġeometriċi għal cabozantinib fil-plażma, C_{max} u AUC_{0-inf} kienu 19% u 30% oghla, għal individwi b'indeboliment tal-kliewi ħafif (90% CI għal C_{max} 91.60% sa 155.51%; AUC_{0-inf} 98.79% sa 171.26%) u 2% u 6-7% oghla (90% CI għal C_{max} 78.64% sa 133.52%; AUC_{0-inf} 79.61% sa 140.11%), għal individwi b'indeboliment tal-kliewi moderat meta mqabbel ma' individwi b'funzjoni tal-kliewi normali. Pazjenti b'indeboliment tal-kliewi severi ma ġewx studjati.

Indeboliment tal-fwied

Riżultat minn studju fuq pazjenti b'indeboliment tal-fwied jindika li l-esponiment (AUC_{0-inf}) żdied b'81% u 63% f'individwi b'indeboliment tal-fwied ħafif għal moderat rispettivament (90% CI għal AUC_{0-inf} : 121.44% sa 270.34% għal ħafif u 107.37% sa 246.67% għal moderat). Pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever ma g'ewx studjati.

Razza

L-ebda tagħrif mhu disponibbli sabiex tiġi stabbilita fil-FK abbażi ta' razza.

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

Ma dehrux effetti mhux mixtieqa waqt studji kliniċi, iżda deheru f'annimali f'livelli ta' esponiment simili għal livelli ta' esponiment kliniku u b'rilevanza possibbli għall-użu kliniku, kif spjegat: Fi studji ta' tossiċità b'dożi ripetuti fil-far u fil-kelb li damu sejrjn għal sa 6 xhur, organi bersalljati għat-tossiċità kienu l-passaġġ GI, mudullun, tessuti limfojdi, il-kliewi, tessuti adrenalni u tal-passaġġ riproduttiv. Il-livell ta' effetti avversi mhux osservati (NOAEL - the no observed adverse effect level) għal dawn ir-riżultati kien inqas mil-livelli ta' esponiment kliniku uman fid-doża terapewtika maħsuba.

Cabozantinib ma wera l-ebda potenzjal mutaġeniku jew klastiġeniku f'batteryja standard ta' assaġġi ġenotossiċi.

Il-potenzjal karċinoġeniku ta' cabozantinib kienet evalwata f'żewġ speċi: ġrieden transġeniċi rasH2 u firien Sprague-Dawley. Fis-sentejn ta' istudju dwar il-karċinoġeniċità fil-firien, is-sejbiet neoplastiċi relatata mal-cabozantinib kienu jikkonsistu f'żieda fl-inċidenza ta' pheochromocytoma beninni, waħdu jew flimkien ma' malinni pheochromocytoma / kumpless pheochromocytoma malinn tal-medulla adrenalni fiż-żewġ sessi f'espożizzjonijiet ħafna anqas mill-esponiment intenzjonat fil-bnedmin. Ir-rilevanza klinika ta' l-leżjonijiet neoplastiċi osservati fil-firien huwa incert, iżda li x'aktarx se jkun baxx. Cabozantinib ma kienx karċinoġeniku fil-mudell tal-ġurdien rasH2 f'esponiment fit aktar oġġla mill-esponiment terapewtiku maħsub għall-bniedem.

Studji dwar il-fertilità fil-firien urew fertilità mnaqqsa fir-raġel u l-mara Barra minn hekk, ipospermatigenezi giet osservata fi klieb irġiel f'livelli ta' esponiment ta' inqas mil-livell ta' esponiment kliniku fil-bniedem fid-doża terapewtika maħsuba.

Studji dwar l-iżvilupp embrijo-fetali saru fil-firien u l-fniek. Fil-firien, cabozantinib ikkaġuna telf wara l-impjantazzjoni, edema fetali. palat/xoffa maqsuma, aplasja dermali u denb mgħawweġ jew rudimentari. Fil-fniek, cabozantinib iproduċa bidliet fit-tessut artab tal-fetu (daqs tal-milsa mnaqqas, lobu tal-pulmun intermedjarju zġħir jew nieqes) u zieda fl-inċidenza fetali ta' mankamenti totali. NOAEL għal riżultati ta' tossiċità embrijo-fetali u teratoġeniċi kienu inqas mil-livelli ta' esponiment kliniku għal bniedem fid-doża terapewtika maħsuba.

Firien ġovanili (komparabbli ma' popolazzjoni pedjatrika ta' > sentejn) li ngħataw cabozantinib urew zieda fil-parametri ta' ċelluli tad-demem bojod, tnaqqis fl-ematopojesi, sistema riproduttiva tal-mara pubixxenti/immatūra (mingħajr dewmien fil-ftuħ tal-vagina), abnormalitajiet fis-snien, kontenut u densità imnaqqsa ta' minerali fl-għadam, pugmentazzjoni fil-fwied u iperplasja fil-passaġġ biljari. Ir-riżultati fl-utru/ovarji u tnaqqis fl-ematopojesi deheru li huma temporanji, filwaqt li l-effetti fuq il-parametri tal-għadam u l-pigmentazzjoni fil-fwied kienu sostnuti. Evalwazzjonijiet fuq firien ġovanili (komparabbli għal popolazzjoni pedjatrika ta' < sentejn) ma sarux.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

Microcrystalline cellulose

Croscarmellose sodium

Sodium starch glycolate
Silica colloidal anhydrous
Stearic acid

Il-qoxra tal-kapsula

Gelatin
Black iron oxide (E172) (kapsuli ta' 20 mg biss)
Red iron oxide (E172) (kapsuli ta' 80 mg biss)
Titanium dioxide (E171)

Linka tal-istampar

Gelatin
Black iron oxide (E172)
Titanium dioxide (E171)

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Ahżen fil-pakkett originali sabiex tiproteġi mill-umdità.

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

Folji tal-PVC/PE/PCTFE-Al mgħottija bil-fojl fuq wara, isigillati f'pakkett b'kard sekondarju fis-shana.

Kartun b'folji li fihom:

21 x 20 mg kapsula (60 mg/jum doża għal forniment ta' 7 ijiem)
7 x 20 mg u 7 x 80 mg kapsuli (100 mg/jum doża għal forniment ta' 7 ijiem)
21 x 20 mg u 7 x 80 mg kapsuli (140 mg/jum doża għal forniment ta' 7 ijiem)

Pakkett ta' 28 jum li fih:

84 kapsula (4 folji ta' kards ta' 21 x 20 mg) (doża ta' 60 mg/jum għal forniment ta' 28 jum).
56 kapsula (4 folji ta' kards ta': 7 x 20 mg u 7 x 80 mg) (doża ta' 100 mg/jum għal forniment ta' 28 jum).
112-il kapsula (4 folji ta' kards ta' 21 x 20 mg u 7 x 80 mg) (doża ta' 140 mg/jum għal 28 jum)

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

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

EU/1/13/890/001	21 x 20 mg kapsula (doża ta' 60 mg/jum għal 7 ijiem)
EU/1/13/890/002	7 x 20 mg u 7 x 80 mg kapsuli (doża ta' 100 mg/jum għal 7 ijiem)
EU/1/13/890/003	21 x 20 mg u 7 x 80 mg kapsuli (doża ta' 140 mg/jum għal 7 ijiem)
EU/1/13/890/004	84 kapsula (4 folji ta' kards ta' 21 x 20 mg) (doża ta' 60 mg/jum għal 28 jum)
EU/1/13/890/005	56 kapsula (4 folji ta' kardi ta': 7 x 20 mg u 7 x 80 mg) (doża ta' 100 mg/jum għal 28 jum)
EU/1/13/890/006	112-il kapsula (4 folji ta' kards ta' 21 x 20 mg u 7 x 80 mg) (doża ta' 140 mg/jum għal 28 jum)

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 ta' Marzu 2014

Data tal-aħhar tiġdid: 11 ta' Frar 2021

10. DATA TA' REVIZJONI 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 RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstr. 1 und 2
73614 Schorndorf
Il-Ġermanja

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-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 B'FOLJA, doża ta' 60 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

COMETRIQ 20 mg kapsuli ibsin
cabozantinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsuli ibsin
20 mg
Doża ta' 60 mg

Pakkett għad-doża ta' 60 mg ta' kuljum
21 x 20 mg kapsuli (doża ta' 60 mg/jum għal 7 ijiem)
Kull doża ta' 60 mg kuljum fiha tliet kapsuli griži ta' 20 mg.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Il-fuljett ta' tagħrif jinsab għewwa l-but.

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.

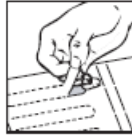
7. TWISSIJ(A/IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Istruzzjonijiet dwar l-għoti
Hu l-kapsuli kollha li jinsabu f'ringiela kuljum mingħajr ikel (il-pazjenti għandhom isumu għal tal-anqas sagħtejn qabel għal siegħa wara li jieħdu l-kapsuli). Irreġistra d-data tal-ewwel doża.

1. Imbotta 'l għewwa fuq in-nuffata



2. Qaxxar il-karta ta' fuq wara



3. Imbotta l-kapsula minn ġol-fojl



8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tippoteġi mill-umdità.
Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-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 għandu jintrema kif jitolbu l-lijijiet lokali.

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

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franza

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

EU/1/13/890/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

COMETRIQ 20 mg
Doża ta' 60 mg/kuljum

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TA' 28 JUM, Doża ta' 60 mg (LI TINKLUDI L-KAXXA BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

COMETRIQ 20 mg kapsuli ibsin
cabozantinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha cabozantinib (S)-malate ekwivalenti għal 20 mg ta' cabozantinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Doża ta' 60 mg

Pakkett ta' 28 jum: 84 kapsula (kartun ta' 4 folji ta': 21 x 20 mg kapsula) għal doża ta' kuljum ta' 60 mg għal 28 jum.

Kull doża ta' 60 mg kuljum fiha kombinazzjoni ta' tliet kapsuli griži ta' 20 mg.

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. TWISSIJ(A/IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Irreferi għal kartun tal-folji dwar l-istruzzjonijiet tal-ghoti.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tippoteġi mill-umdità.
Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

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 għandu 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/1/13/890/004 84 kapsula (4 kartun tal-folji ta' 21 x 20 mg) (doża ta' 60 mg/jum għal 28 jum)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

COMETRIQ 20 mg
Doża ta' 60 mg/jum

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

KARTUNA B'FOLJA TAL-PAKKETT TA' 28 JUM, doża ta' 60 mg (MINGHAJR KAXXA BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

COMETRIQ 20 mg kapsuli ibsin
cabozantinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha cabozantinib (*S*)-malate ekwivalenti għal 20 mg ta' cabozantinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsuli ibsin
20 mg
Doża ta' 60 mg

21 x 20 mg kapsula (doża ta' 60 mg/jum għal 7 ijiem). Komponent ta' pakkett ta' 28 jum, ma jistax ji mibjugħ sfuż.

Pakkett għad-doża ta' 60 mg darba kuljum

Kull doża ta' 60 mg darba kuljum, tikkonsisti fi tliet kapsuli grizi ta' 20 mg.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Il-fuljett ta' tagħrif jinsab ġewwa l-but.

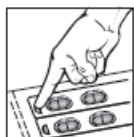
6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJ(A/IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Istruzzjonijiet dwar l-għoti
Hu l-kapsuli kollha li jinsabu f'ringiela kuljum minghajr ikel (il-pazjenti għandhom isumu għal tal-anqas sagħtejn qabel għal siegħa wara li jieħdu l-kapsuli). Irreġistra d-data tal-ewwel doża.

1. Imbotta 'l ġewwa fuq in-nuffata



2. Qaxxar il-karta ta' fuq wara



3. Imbotta l-kapsula minn ġol-fojl



8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tiproteġi mill-umdità.
Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

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 għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet 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/1/13/890/004 84 kapsula (4 kartun b'folja ta' 21 x 20 mg) (doża ta' 60 mg/jum għal 28 jum)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott medicinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

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

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA B'FOLJA, doża ta' 100 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

COMETRIQ 20 mg kapsuli ibsin
COMETRIQ 80 mg kapsuli ibsin
cabozantinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha cabozantinib (*S*)-malate ekwivalenti għal 20 mg jew 80 mg ta' cabozantinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsuli ibsin
20 mg u 80 mg
Doża ta' 100 mg

Pakkett għad-doża ta' 100 mg ta' kuljum
7 x 20 mg kapsuli u 7 x 80 mg kapsuli (doża ta' 100 mg/jum għal 7 ijiem)
Kull doża ta' 100 mg kuljum, tikkonsisti f'kombinazzjoni ta' kapsula waħda griża ta' 20 mg u kapsula orangjo ta' 80 mg.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Il-fuljett ta' tagħrif jinsab ġewwa l-but.

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.

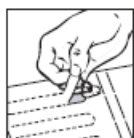
7. TWISSIJ(A/IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Istruzzjonijiet dwar l-għoti
Hu l-kapsuli kollha li jinsabu f'ringiela kuljum mingħajr ikel (il-pazjenti għandhom isumu għal tal-anqas sagħtejn qabel għal siegħa wara li jieħdu l-kapsuli). Irreġistra d-data tal-ewwel doża.

1. Imbotta 'l ġewwa fuq in-nuffata



2. Qaxxar il-karta ta' fuq wara



3. Imbotta l-kapsula minn ġol-fojl



8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tiproteġi mill-umdità.
Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

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 għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet 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/1/13/890/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott medicinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
Doża ta' 100 mg/jum

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TA' 28 JUM, Doża ta' 100 mg (LI TINKLUDI L-KAXXA BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

COMETRIQ 20 mg kapsuli ibsin
COMETRIQ 80 mg kapsuli ibsin
cabozantinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha cabozantinib (*S*)-malate ekwivalenti għal 20 mg jew 80 mg ta' cabozantinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Doża ta' 100 mg

Pakkett ta' 28 jum: 56 kapsula (kartun ta' 4 folji ta': 7 x 20 mg kapsuli u 7 x 80 mg kapsuli) għal doża ta' kuljum ta' 100 mg għal 28 jum.

Kull doża ta' 100 mg ta' kuljum fiha kombinazzjoni ta' kapsula waħda griża ta' 20 mg u waħda oranġjo ta' 80 mg.

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. TWISSIJ(A/IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Irreferi għal kartun tal-folji dwar l-istruzzjonijiet tal-għoti.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tippoteġi mill-umdità.
Tahżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-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 għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

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

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franza

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

EU/1/13/890/005 56 kapsula (4 kartun tal-folji ta' 7 x 20 mg u 7 x 80 mg) (doża ta' 100 mg/jum għal 28 jum)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
Doża ta' 100 mg/jum

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

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

PC
SN
NN

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

KARTUNA B'FOLJA TAL-PAKKETT TA' 28 JUM, doża ta' 100 mg (MINGHAJR KAXXA BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

COMETRIQ 20 mg kapsuli ibsin
COMETRIQ 80 mg kapsuli ibsin
cabozantinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha cabozantinib (*S*)-malate ekwivalenti għal 20 mg jew 80 mg ta' cabozantinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsuli ibsin
20 mg u 80 mg
Doża ta' 100 mg

7 x 20 mg kapsuli u 7 x 80 mg kapsuli (doża ta' 100 mg/jum għal 7 ijiem). Komponent ta' pakkett ta' 28 jum, ma jistax ji mibjugħ sfuż.

Pakkett għad-doża ta' 100 mg darba kuljum
Kull doża ta' 100 mg darba kuljum fiha kombinazzjoni ta' kapsula griża ta' 20 mg u waħda orangjo ta' 80 mg.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Il-fuljett ta' tagħrif jinsab ġewwa l-but.

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. TWISSIJ(A/IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Istruzzjonijiet dwar l-għoti
Hu l-kapsuli kollha li jinsabu f'ringiela kuljum minghajr ikel (il-pazjenti għandhom isumu għal tal-anqas sagħtejn qabel għal siegħa wara li jiehdu l-kapsuli). Irreġistra d-data tal-ewwel doża.

1. Imbotta 'l ġewwa fuq in-nuffata



2. Qaxxar il-karta ta' fuq wara



3. Imbotta l-kapsula minn ġol-fojl



8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tiproteġi mill-umdità.
Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-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 għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

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

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franza

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

EU/1/13/890/005 56 kapsula (4 kartun b'folja ta' 7 x 20 mg u 7 x 80 mg) (doża ta' 100 mg/jum għal 28 jum)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

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

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA B'FOLJA, doża ta' 140 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

COMETRIQ 20 mg kapsuli ibsin
COMETRIQ 80 mg kapsuli ibsin
cabozantinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha cabozantinib (S)-malate ekwivalenti għal 20 mg jew 80 mg ta' cabozantinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsuli ibsin
20 mg u 80 mg
Doża ta' 140 mg

Pakkett għad-doża ta' 140 mg ta' kuljum
21 x 20 mg kapsuli u 7 x 80 mg kapsuli (doża ta' 140 mg/jum għal 7 ijiem)
Kull doża ta' 140 mg kuljum tikkonsisti f'kombinazzjoni ta' tliet kapsuli griži ta' 20 mg u kapsula orangjo ta' 80 mg.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Il-fuljett ta' tagħrif jinsab għewwa l-but.

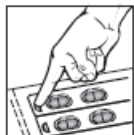
6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJ(A/IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Istruzzjonijiet dwar l-għoti
Hu l-kapsuli kollha li jinsabu f'ringiela kuljum minghajr ikel (il-pazjenti għandhom isumu għal tal-anqas sagħtejn qabel għal siegħa wara li jiehdu l-kapsuli). Irreġistra d-data tal-ewwel doża.

1. Imbotta 'l ġewwa fuq in-nuffata



2. Qaxxar il-karta ta' fuq wara



3. Imbotta l-kapsula minn ġol-fojl



8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tiproteġi mill-umdità.
Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

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 għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet 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/1/13/890/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott medicinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
Doża ta' 140 mg/jum

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TA' 28 JUM, Doża ta' 140 mg (LI TINKLUDI L-KAXXA BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

COMETRIQ 20 mg kapsuli ibsin
COMETRIQ 80 mg kapsuli ibsin
cabozantinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha cabozantinib (*S*)-malate ekwivalenti għal 20 mg jew 80 mg ta' cabozantinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Doża ta' 140 mg

Pakkett ta' 28 jum: 112-il kapsula (kartun ta' 4 folji ta': 21 x 20 mg kapsuli u 7 x 80 mg kapsuli) għal doża ta' kuljum ta' 140 mg għal 28 jum.

Kull doża ta' 140 mg kuljum fiha kombinazzjoni ta' tliet kapsuli griži ta' 20 mg u waħda orangjo ta' 80 mg.

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. TWISSIJ(A/IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Irreferi għal kartun tal-folji dwar l-istruzzjonijiet tal-għoti.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett originali sabiex tippoteġi mill-umdità.
Tahżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-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 għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

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

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franza

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

EU/1/13/890/006 112-il kapsula (4 kartun tal-folji ta' 21 x 20 mg u 7 x 80 mg) (doża ta' 140 mg/jum għal 28 jum)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
Doża ta' 140 mg/jum

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

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

PC
SN
NN

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

KARTUNA B'FOLJA TAL-PAKKETT TA' 28 JUM, doża ta' 140 mg (MINGHAJR KAXXA BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

COMETRIQ 20 mg kapsuli ibsin
COMETRIQ 80 mg kapsuli ibsin
cabozantinib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha cabozantinib (*S*)-malate ekwivalenti għal 20 mg jew 80 mg ta' cabozantinib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsuli ibsin
20 mg u 80 mg
Doża ta' 140 mg

21 x 20 mg kapsuli u 7 x 80 mg kapsuli (doża ta' 140 mg/jum għal 7 ijiem). Komponent ta' pakkett ta' 28 jum, ma jistax ji mibjugħ sfuż.

Pakkett għad-doża ta' 140 mg darba kuljum
Kull doża ta' 140 mg darba kuljum fiha kombinazzjoni ta' tliet kapsuli grizi ta' 20 mg u waħda orangjo ta' 80 mg.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Il-fuljett ta' tagħrif jinsab ġewwa l-but.

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.

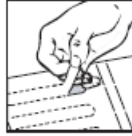
7. TWISSIJ(A/IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Istruzzjonijiet dwar l-għoti
Hu l-kapsuli kollha li jinsabu f'ringiela kuljum minghajr ikel (il-pazjenti għandhom isumu għal tal-anqas sagħtejn qabel għal siegħa wara li jieħdu l-kapsuli). Irreġistra d-data tal-ewwel doża.

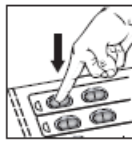
1. Imbotta 'l ġewwa fuq in-nuffata



2. Qaxxar il-karta ta' fuq wara



3. Imbotta l-kapsula minn ġol-fojl



8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tiproteġi mill-umdità.
Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

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 għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet 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/1/13/890/006 112-il kapsula (4 kartun b'folja ta' 21 x 20 mg u 7 x 80 mg) (doża ta' 140 mg/jum għal 28 jum)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

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

B FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif Informazzjoni għall-pazjent

COMETRIQ 20 mg kapsuli ibsin

COMETRIQ 80 mg kapsuli ibsin

cabozantinib

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

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu COMETRIQ u għalxiex jintuża

X'inhu COMETRIQ

COMETRIQ huwa medicina kontra l-kanċer li fiha s-sustanza attiva cabozantinib (S)-malate. Dan huwa medicina li jintuża biex jikkura l-kanċer medullari tat-tirojdi, tip rari ta' kanċer tat-tirojdi, li ma jistax jitneħħa bil-kirurgija jew li jkun infirexx f'partijiet oħra tal-ġisem.

Kif jaħdem COMETRIQ

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

COMETRIQ jista' jnaqqas jew iwaqqaf l-iżvilupp tal-kanċer medullari tat-tirojdi. Jista' jgħin biex it-tumuri jinxtorbu meta assoċjati ma' dan it-tip ta' kanċer.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu COMETRIQ

Tihux COMETRIQ

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel ma tiehu COMETRIQ jekk:

- għandek pressjoni tad-demmm għolja
- għandek jew kellek anewriżmu (tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' vina) jew tiċrita f'ħajt ta' vina.
- għandek dijarea
- għandek storja medika riċenti li d-demmm joħroġ mas-sogħla jew emorragija sinifikanti

- kellek intervent mediku fl-aħħar xahar (jew jekk interventi mediċi huma ppjanati) li jinkludu proċeduri dentali
- kellek radjoterapija fl-aħħar 3 xhur
- kellek mard tal-imsaren infjammatorju (pereżempju mard ta' Crohn jew kolite ulċerattiva jew divertikulite)
- qalulek li għandek kanċer li jkun infirexx fil-passaġġ tal-arja jew fil-grizmejn
- għandek storja medika riċenti ta' emboli ta' demm fir-rigjel, puplesija jew attackk ta' qalb
- qed tieħu mediċini biex tikkontrolla r-ritmu tal-qalb tiegħek, għandek qalbek tħabbat bil-mod, għandek problemi b'qalbek jew għandek problemi bil-livelli ta' kalcju, potassju jew manjesju fid-demm tiegħek
- għandhom mard tal-fwied jew tal-kliewi.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk xi wiehed minn dawn jaffettwak. Għandu mnejn ikollok bżonn terapija, jew inkella t-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jibdel id-doża tiegħek ta' COMETRIQ, jew iwaqqaf il-kura għal kollox. Ara wkoll sezzjoni 4 "*Effetti sekondarji possibbli*".

Għandek ukoll tgħarraf lid-dentst tiegħek li qed tieħu COMETRIQ. Huwa importanti li tippratika kura tajba ta' ħalqek waqt it-trattament b'COMETRIQ.

Tfal u adolexxenti

COMETRIQ mhux rakkomandat fi tfal jew adolexxenti. L-effetti ta' COMETRIQ f'persuni li għadhom m'għalqux it-18-il sena mhumiex magħruga.

Mediċini oħra u COMETRIQ

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tieħu jew ħadt dan l-aħħar xi mediċina oħra li jinkludu mediċini miksuba mingħajr riċetta ta' tabib. Dan minħabba li COMETRIQ jista' jaffettwa l-mod kif jaħdmu. Ukoll, xi mediċini jista' jaffettwa l-mod kif COMETRIQ jaħdem. Dan ikun ifisser li t-tabib tiegħek jeħtieġ li jibdel id-doż(a/i) li qed tieħu.

- Mediċini li jikkuraw infezzjonijiet tal-moffa, bħal itraconazole, ketoconazole u posaconazole
- Mediċini użati biex jikkuraw infezzjonijiet batteriċi (antibijotiċi) bħal erythromycin, clarithromycin u rifampicin
- Mediċini tal-allergija bħal fexofenadine
- Mediċini għat-trattament ta' angina pectoris (uġiġħ fis-sider minħabba li ma jkunx hemm biżżejjed provvista ta' demm lejn il-qalb) bħal ranolazine
- Mediċini użati għall-kura ta' epilessija jew ħmar il-lejl bħal phenytoin, carbamazepine u phenobarbital
- Preparazzjonijiet bi ħxejjex li jkun fihom St John's Wort (*Hypericum perforatum*), li xi kultant jintuża biex jikkura d-depressjoni jew kondizzjonijiet marbuta mad-depressjoni bħal ansjetà
- Mediċini użati biex iraqqu d-demm, bħal warfarina u dabigatran etexilate
- Mediċini użati fil-kura tal-pressjoni għolja tad-demm jew kondizzjonijiet oħra tal-qalb, bħal aliskiren, ambrisentan, digoxin, talinolol u tolvaptan
- Mediċini użati għad-dijabete, bħal saxagliptin u sitagliptin
- Mediċini użati għall-kura ta' gotta, bħal colchicine
- Mediċini użati biex jikkuraw HIV jew AIDS, bħal ritonavir, maraviroc u emtricitabine
- Mediċini użati għall-kura ta' infezzjonijiet virali bħal efavirenz
- Mediċini użati biex jipprevjenu r-riġetazzjoni ta' trapjanti (cyclosporine) i programmi ta' kura bażati fuq cyclosporine f'artrite reumatika u psorjasi

Kontraċettivi orali

Jekk qed tieħu COMETRIQ waqt li qed tuża kontraċettivi orali, il-kontraċettivi orali jistgħu ma jkunux effettivi. Għandek tuża kontraċettiv tal-barriera (eż. kondoms jew dijaframma) waqt li qed tieħu COMETRIQ u għal tal-anqas 4 xhur wara li t-trattament ikun intemm.

COMETRIQ ma' ikel

Evita li tikkonsma prodotti li jkun fihom grejpfrut kemm iddum tuża din il-medicina, peress li dan jista' jgħolli l-livelli ta' COMETRIQ fid-demem tiegħek.

Tqala, treddigh u fertilità

Evita li tinqabad tqila waqt li qed tkun ikkurata b'COMETRIQ. Jekk inti jew is-sieħba tiegħek tista' tinqabad tqila, uża kontraċezzjoni adegwata waqt it-trattament u għal tal-anqas 4 xhur wara li jkun intemm it-trattament. Kellem lit-tabib tiegħek dwar liema metodi ta' kontraċezzjoni huma xierqa għalik waqt li qed tiehu COMETRIQ. Ara sezzjoni 2.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk inti jew is-sieħba tiegħek tinqabad tqila, jew qed tippjanaw li tinqabad tqila waqt li int qed tiġi kkurata b'COMETRIQ.

Kellem lit-tabib tiegħek QABEL tiehu COMETRIQ jekk inti jew is-sieħba tiegħek qed tikkonsidraw jew qed tippjanaw li jkollkom tarbija waqt li t-trattament tiegħek ikun intemm. Hemm possibiltà li l-fertilità tiegħek tista' tiġi affettwata bil-kura tiegħek b'COMETRIQ.

Nisa li jkunu qed jieħdu COMETRIQ m'għandhomx iredgħu waqt it-trattament u għal tal-anqas 4 xhur wara li tkun intemet il-kura, peress li cabozantinib u/jew il-metaboliti tiegħu jistgħu jiġu eliminati fil-halib tas-sider u jkun ta' ħsara għall-wild tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

Uża l-kawtela meta ssuq jew thaddem magni. Żomm f'rasek li t-trattament b'COMETRIQ jista' jagħmlek thossok għajjen jew dgħajjef.

COMETRIQ fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kapsula, jiġifieri essenzjalment "ħielsa mis-sodium".

3. Kif għandek tiehu COMETRIQ

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

Inti għandek tibqa' tiehu din il-medicina sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek twaqqaf it-trattament. Jekk tesperjenza effetti sekondarji serji, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jibdel id-doża tiegħek jew iwaqqaf it-trattament aktar kmieni minn dak maħsub oriġinarjament. It-tabib tiegħek ser jistabilixxi jekk għandekx bżonn li jkollok id-doża tiegħek aġġustata, partikolarment fl-ewwel tmien ġimgħat ta' terapija b'COMETRIQ.

COMETRIQ għandu jittiehed darba kuljum. Skont id-doża li inti ġejt preskritt, l-għadd ta' kapsuli li għandhom jittieħdu huma kif ġejjin.

- 140 mg (kapsula oranġjo 1 ta' 80 mg u 3 kapsuli griži ta' 20 mg)
- 100 mg (kapsula oranġjo 1 ta' 80 mg u kapsula griża 1 ta' 20 mg)
- 60 mg (3 kapsuli griži ta' 20 mg)

It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi liema hija l-aħjar doża għalik.

Il-kapsuli tiegħek ser jiġu f'kartuna b'folja organizzati skont id-doża preskritta. Kull kartuna b'folja għandha biżżejjed kapsuli biex idumu għal sebat ijiem (ġimgħa) ta' doži. Il-kapsuli tiegħek huma disponibbli wkoll bhala pakkett ta' 28 jum li fih biżżejjed kapsuli għal 28 jum, f'kartun b'4 folji b'7 ijiem ta' kapsuli f'kull kartuna.

Kull jum, hu l-kapsuli kollha li hemm tul ir-ringiela. Aktar tagħrif dwar il-folji fil-kartuni li jinkludi kemm kapsuli għandek tiehu u kemm hemm kapsuli b'kollox f'kull folja fil-kartuna huma deskritti hawn isfel f'sezzjoni 6. Biex tibqa' tiftakar id-doži tiegħek, ikteb id-data ta' meta ħadt l-ewwel doża fl-ispazju qrib il-kapsuli. Biex tneħhi l-kapsuli għad-doża tiegħek:

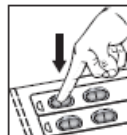
1. Imbotta 'l ġewwa fuq in-nuffata



2. Qaxxar il-karta ta' fuq wara



3. Imbotta l-kapsula minn ġol-fojl



COMETRIQ m'għandux jittiehed ma' ikel. M'għandek tiekol xejn għal tal-anqas sagħtejn qabel ma tiehu COMETRIQ u għal siegħa wara li tiehu l-medicina. Ibla' l-kapsuli waħda kul darba mal-ilma. Tiftahhomx.

Jekk tiehu aktar COMETRIQ milli suppost

Jekk inti ħadt aktar COMETRIQ milli suppost ħadt, kellem tabib jew inkella mur l-isptar bil-kapsuli u l-fuljett minnufih.

Jekk tinsa tiehu COMETRIQ

- Jekk ikun għad fadal 12-il siegħa jew aktar għad-doża li jkun imissek allura hu d-doża li ma ħadtx hekk kif tiftakar. Hu d-doża li jkun imissek wara fil-hin normali.
- Jekk ikun għad fadal anqas minn 12-il siegħa għad-doża li jkun imissek allura tiehux id-doża li ma ħadtx. Hu d-doża li jkun imissek wara fil-hin normali.

Jekk tieqaf tuża COMETRIQ

Jekk twaqqaf it-trattament tiegħek, dan jista' jwaqqaf l-effett tal-medicina. Twaqqafx it-trattament b'COMETRIQ sakemm ma tkunx iddiskutejt dan mat-tabib tiegħek. Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinduna b'xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin - għandu mnejn ikollok bżonn trattament mediku urġenti.

- Is-sintomi jinkludu uġiġh fiż-żaqq, tqalligh, remettar, stitikezza jew deni. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' perforazzjoni gastrointestinali, toqba li tiżviluppa fl-istonku tiegħek jew l-imsaren li tista' tkun ta' periklu għall-ħajja.
- Nefha, uġiġh fl-idejn u s-saqajn, jew nifsijiet qosra.
- Ġerħa li ma tfieq.
- Remettar u s-sogħla bid-demmm, li jista' jkun aħmar ileqq jew jidher bħal kafe mithun.
- Uġiġh fil-ħalq, is-snienu u/jew ix-xedaq, nefha jew ulċeri fil-ħalq, tneħħim jew tħoss ix-xedaq tqil, jew snienek jillaxkaw. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' ħsara fix-xedaq (osteonekrosi).

- Attakki pupletici, uġiġh ta' ras, konfużjoni jew isibha diffiċli tikkonċentra. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' kondizzjoni li tissegjaħ sindromu ta' enċefalopatija posterjuri riversibbli (PRES – *posterior reversible encephalopathy syndrome*). PRES mhux komuni (jaffettwa inqas minn persuna 1 f'100).
- Dijarea severa li ma tidhirx li qed tbatti.

Effetti sekondarji oħra jinkludu:

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 f'10)

- Stonku mqalla', li jinkludi dijarea, tqalligh, remettar, stitikezza, indigestjoni, u uġiġh addominali
- Diffikultà biex tibra'
- Nuffata, uġiġh fl-idejn jew fil-pala tas-sieq, raxx jew ħmura fil-ġilda, ġilda xotta
- Tnaqqis fl-aptit, telf fil-piż, toġhma mibdula ta' toġhma
- Għeja, dgħufija, uġiġh ta' ras, sturdament
- Bidliet fil-kulur tax-xagħar (jiċċara), telf ta' xagħar
- Pressjoni għolja (zieda fil-pressjoni tad-demmm)
- Ħmura, nefha jew uġiġh fil-ħalq jew il-griżmejn, diffikultà biex titħaddet, maħnuq/a
- Bidliet fil-valuri tat-testijiet tad-demmm użati biex jimmonitoraw is-saħħa ġenerali u l-fwied, livelli baxxi ta' elettroliti, (bħal manjesju, kalċju jew potassju)
- Livell baxx ta' plejtlits
- Uġiġh fil-ġogi, spażmi muskolari
- Glandoli limfatiċi minfuħa
- Uġiġh fid-dirghajn, idejn, riġlejn, jew saqajn

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'10)

- Ansjetà, depressjoni, stat konfuż
- Uġiġh ġeneralizzat, uġiġh fis-sider jew fil-muskolu, uġiġh fil-widnejn, ċencil fil-widnejn
- Dgħufija u sensazzjoni mnaqqa jew tnefnim tad-dirghajn jew ir-riġlejn
- Sirdat, roghda
- Deidrazzjoni
- Infjammazzjoni tal-addome jew il-frixa
- Infjammazzjoni tax-xufftejn u l-irkejjen tal-ħalq
- Infjammazzjoni fl-għerq ta' xagħrek, akne, nfafet (f'partijiet ta' ġismek li mhumiex idejk jew riġlejk)
- Nefha fil-wiċċ u f'partijiet oħra tal-ġisem
- Nuqqas ta' toġhma jew bidla fit-toġhma
- Pressjoni baxxa (tnaqqis fil-pressjoni tad-demmm)
- Fibrilazzjoni atrijali (qalb tħabbat bil-qawwa jew b'mod erratiku)
- Ġilda li tiċċara, il-ġilda titqaxxar, ġilda li tisfar b'mod insolitu
- Xagħar li jikber mhux normali
- Murliti
- Pnewmonja (infezzjoni tal-pulmun)
- Uġiġh fil-ħalq, is-sniien u/jew ix-xedaq, nefha jew ulċeri ġol-ħalq, tnefnim jew thoss ix-xedaq tqil, jew xi sinna tillaxka
- Attività tat-tirojdi mnaqqa: sintomi jistgħu jinkludu: għeja, zieda fil-piż, stitikezza, thossok kiesaħ u ġilda xotta
- Livell baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm
- Tnaqqis fil-livell ta' phosphate fid-demmm
- Tiċrita jew toqba jew emorraġija fl-istonku jew l-imsaren tiegħek, infjammazzjoni jew tiċrita fl-anus, emorraġija fil-pulmun jew it-trakea, (passaġġ tal-arja)
- Konnessjoni anormali tat-tessut fis-sistema diġestiva tiegħek; is-sintomi jistgħu jinkludu wġiġh fl-istonku sever jew persistenti
- Konnessjoni anormali tat-tessut fit-trakea (passaġġ tal-arja), l-esofagu, jew il-pulmun

- Axxess (gabra ta' materja, b'nefha u infjammazzjoni) fiż-żaqq jew l-parti tal-ġenbejn jew fi snienek/ħanek
- Għoqiedi tad-demmm fil-vini u l-arterji tad-demmm u fil-pulmun
- Puplesija
- Infezzjoni tal-moffa li tista' tkun fil-ġilda, il-ħalq jew fil-parti ġenitali
- Ġrieħi li għandhom diffikultà biex ifiequ
- Proteina jew demmm fl-awrina, haġar fil-marrara, tgħaddi l-awrina bl-uġiġħ
- Vista m'cajpra
- Żieda fil-livell ta' bilirubina fid-demmm tiegħek (li jista' jirriżulta f'suffeġra/sfuriġa tal-ġilda/l-ġħajnejn)
- Tnaqqis fil-livelli ta' proteina fid-demmm tiegħek (albumina)
- Testijiet mhux normali tal-funzjoni tal-kliewi (żieda fl-ammonti ta' kreatinina fid-demmm tiegħek)
- Żieda fil-livell tal-proteina fis-serum magħrufa bħala lipase.

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 f'100)

- Infjammazzjoni tal-esofagu, sintomi li jistgħu jinkludu ħruq ta' stonku, uġiġħ fis-sider, tħossok ma tiflahx, bidla fit-togħma, nefha, tfewwieq u indigestjoni
- Infezzjoni u infjammazzjoni tal-pulmun; il-pulmun jikkolassa
- Ulċeri tal-ġilda, ċisti, dbabar ħomor fil-wiċċ jew il-koxox
- Uġiġħ fil-wiċċ
- Bidliet fil-valuri ta' riżultati ta' testijiet li jkejlu t-taqgħid tad-demmm jew ta' ċelluli tad-demmm
- Nuqqas ta' koordinazzjoni fil-muskoli tiegħek, ħsara lil muskoli skeletriċi
- Nuqqas t'attenzjoni, nuqqas ta' koxjenza, tibdil fid-diskors, delirju, ħolm mhux normali
- Uġiġħ fis-sider minħabba sadda fl-arterji, qalb tħabbat b'mod mgħaġġel
- Ħsara fil-fwied, falliment kardijaku
- Smiġħ indebolit
- Infjammazzjoni tal-ġħajnejn, katarretti
- Waqfien tal-menstruazzjoni, emorraġija vaginali
- Kundizzjoni li tissejjaħ sindromu ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri (PRES - posterior reversible encephalopathy syndrome) li għandha sintomi bħal attakki ta' puplesija, uġiġħ ta' ras, konfużjoni, jew issibha diffiċli biex tikkonċentra.
- Żieda severa fil-pressjoni tad-demmm (kriżi ipertensiva)
- Pulmun ikkollassat bl-arja maqbuda fl-ispazju bejn il-pulmun u s-sider, li spiss jikkawża qtugħ ta' nifs (pneumotoraci)

Mhux magħruf (effetti sekondarji bi frekwenza mhux magħrufa)

- Attakk tal-qalb
- Tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' kanal tad-demmm jew tiċrita f'ħajt ta' kanal tad-demmm (anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji).
- Infjammazzjoni tal-kanali tad-demmm fil-ġilda (vaskulite tal-ġilda)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen COMETRIQ

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

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

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tipproteġi mill-umdità.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih COMETRIQ

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

Il-kapsuli ibsin f'COMETRIQ 20 mg fihom cabozantinib (S)-malate ekwivalenti għal 20 mg cabozantinib.

Il-kapsuli ibsin f'COMETRIQ 80 mg fihom cabozantinib (S)-malate ekwivalenti għal 80 mg ta' cabozantinib.

Is-sustanzi l-oħra huma:

- **Kontenut tal-kapsuli:** microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, sodium starch glycolate, silica colloidal anhydrous, u stearic acid
- **Qoxra tal-kapsula:** gelatin u titanium oxide (E171)
 - Il-kapsuli ta' 20 mg fihom ukoll black iron oxide (E172)
 - Il-kapsuli ta' 80 mg fihom ukoll red iron oxide (E172)
- **Linka tal-istampar:** shellac glaze, black iron oxide (E172), u propylene glycol

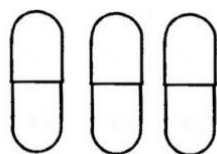
Kif jidher COMETRIQ u l-kontenut tal-pakkett

Il-kapsuli ibsin ta' COMETRIQ 20 mg huma griżi u għandhom "XL184 20mg" stampat fuq naħa minnhom.

Il-kapsuli ibsin ta' COMETRIQ 80 mg huma oranġjo u għandhom "XL184 80mg" stampat fuq naħa minnhom.

Il-kapsuli ibsin COMETRIQ huma ppakkettati f'folji fil-kartuni organizzati bid-doża preskritta. Kull folja fil-kartuna fiha biżżejjed mediċina għal 7 ijiem. F'kull ringiela tal-folja fil-kartuna hemm id-doża ta' kuljum.

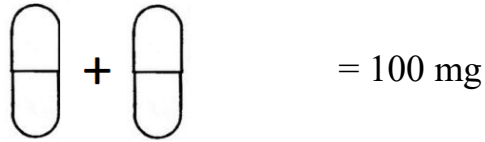
Il-folja fil-kartuna bid-doża ta' 60 mg fiha wieħed u għoxrin kapsula ta' 20 mg bħala 7 doži ta' kuljum b'kollox. Kull doża ta' kuljum tingħata f'ringiela waħda u fiha 3 kapsuli ta' 20 mg.



= 60 mg

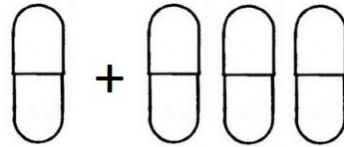
tliet kapsuli griżi ta' 20 mg

Il-folja fil-kartuna bid-doża ta' 100 mg fiha seba' kapsuli ta' 80 mg u seba' kapsuli ta' 20 mg bħala 7 doži ta' kuljum b'kollox. Kull doża ta' kuljum hija provduta f'ringiela waħda u fiha kapsula waħda ta' 80 mg u kapsula waħda ta' 20 mg.



kapsula oranġjo ta' 80 mg + kapsula griża ta' 20 mg

Il-folja fil-kartuna bid-doża ta' 140 mg fiha seba' kapsuli ta' 80 mg u wieħed u għoxrin kapsula ta' 20 mg bħala 7 doži ta' kuljum b'kollox. Kull doża ta' kuljum hija provduta ringiela waħda u fiha kapsula waħda ta' 80 mg u tliet kapsuli ta' 20 mg.



kapsula oranġjo ta' 80 mg + tliet kapsuli griża ta' 20 mg

Il-kapsuli ibsin COMETRIQ jigu wkoll f'pakketti ta' 28 jum:

84 kapsula (kartun b'4 folji ta': 21 x 20 mg) (doża ta' 60 mg/jum)

56 kapsula (kartun b'4 folji ta': 7 x 20 u 7 x 80 mg) (doża ta' 100 mg/jum)

112-il kapsula (kartun b'4 folji ta': 21 x 20 mg u 7 x 80 mg) (doża ta' 140 mg/jum)

Kull pakkett ta' 28 jum fih biżżejjed mediċina għal 28 jum.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franza

Manifattur

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstr. 1 und 2
73614 Schorndorf
Il-Ġermanja

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

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

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

Italia

Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

България, France, Hrvatska, Slovenija

Ipsen Pharma
Франция/France/Francuska/Francija
Tél: + 33 1 58 33 50 00

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

Česká republika

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

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

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

Deutschland, Österreich

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

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα/Greece
Τηλ: + 30 210 984 3324

España

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

Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)

Ipsen Pharmaceuticals Limited
Tel: + 44 (0)1753 62 77 77

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. + 370 700 33305

Magyarország

IPSEN Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 555 5930

Nederland

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

Polska

Ipsen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0) 22 653 68 00

Portugal

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

România

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

Slovenská republika

Ipsen Pharma
Tel: +420 242 481 821

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

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

ANNEX IV

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-
TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Konklużjonijiet xjentifiċi

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

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar vaskulite tal-ġilda minn żewġ każijiet irrappurtati b'rechallenge pożittiva u effett tal-klassi possibbli, il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti mediċinali li fihom cabozantinib (Cabometyx u Cometriq) għandha tiġi emendata kif xieraq.

Fid-dawl tad-*data* disponibbli dwar pnevmotoraci jiġifieri zbilanċ fil-prova klinika u każ irrappurtat f'artiklu ppubblikat li għalih giet irrappurtata rechallenge pożittiva, u b'konsiderazzjoni li assoċjazzjoni kawżali bejn cabozantinib u pnevmotoraci hija mill-inqas probabbiltà possibbli, il-PRAC ikkonkluda li l-informazzjoni tal-prodott ta' prodotti mediċinali li fihom cabozantinib (Cabometyx u Cometriq) għandha tiġi emendata kif xieraq.

Is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

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

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal cabozantinib is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom cabozantinib mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott

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