

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

COMETRIQ 20 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kapsula iebsa fiha cabozantinab (S)-malate ekwivalenti għal 20 mg cabozantinib. Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa

Il-kapsuli ibsin huma griżi b' "XL184 20mg" 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, possibiltà li ma jkunx hemm benefiċċju sħiħ għandu jittiehed inkonsiderazzjoni qabel tittiehed deċiżjoni individwali dwar it-trattament (ara tagħrif importanti f' sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' COMETRIQ hi ta' 140 mg darba kuljum, li tittiehed bhala kapsula oranġjo waħda ta' 80 mg u tliet kapsuli griżi 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-medicina għandha mnejn tkun tehtieġ li d-doża titwaqqaf temporanjament u/jew titnaqqas it-terapija b'COMETRIQ.

Meta t-tnaqqis fid-doża huwa mehtieġ, huwa rakkomandat li din tonqos għal 100 mg kuljum, li tittiehed bhala kapsula oranġjo ta' 80 mg u kapsula griża ta' 20 mg, u mbagħad għal 60 mg, li tittiehed bhala 3 kapsuli griżi 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 jseħħu 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 jseħħu b'mod bikri jinkludu ipokalcemija, ipokalemija, tromocitopenija, pressjoni għolja, sindromu ta' eritrodissesija 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 jseħħu fi stadju tardiv ta' trattament.

Jekk pazjent ma jieħux 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. Issorvelja għal każijiet avversi u aġġusta d-doża jew uża interruzzjoni tad-doża kif meħtieġ (ara sezzjoni 4.2). 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 tagħrif 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 għadhom ma ġewx determinati. L-ebda tagħrif mhu disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kapsuli għandhom jinbelgħu sħaħ u ma jinfethux. Il-pazjenti għandhom jingħataw struzzjonijiet biex ma jieklu xejn għal tal-anqas saġhtejn 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 prekawzjonijiet għall-użu

Tnaqqis fid-doża u differiment ta' doži seħħew f'79 % u 72 % rispettivament, ta' pazjenti kkurati b'cabozantinib fil-prova klinika ewlenija. It-tnaqqis fid-doża kellu jseħħ darbtejn f'41 % tal-pazjenti. Il-hin 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 ġimghat ta' terapija (ara sezzjoni 4.2).

Perforazzjonijiet, fistuli u alessi intraddominali.

Perforazzjonijiet GI u fistuli serji, xi kultant fatali, u alessi intraddominali ġew osservati b'cabozantinib. Pazjenti li kellhom radjuterapija riċenti, għandhom mard infjammatorju tal-imsaren (eż., marda ta' Crohn, kolite ulċerattiva, peritonite, jew divertikulite), għandhom infiltrazzjoni tumorili ta' trakea jew bronki jew esofagu, għandhom komplikazzjonijiet minn kirurgija 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'kazijiet ta' mukożte li sseħħ wara l-bidu tat-terapija. Cabozantinib għandu jiġi mwaqqaf f'pazjenti li jesperjenzaw perforazzjoni GI jew fistula GI jew li mhix GI.

Kazijiet tromboemboliċi

Kazijiet ta' tromboemboliżmu venuż u kazijiet ta' tromboemboliżmu arterjali ġew osservati b'cabozantinib. Cabozantinib għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti li huma f'riskju ta', jew għandhom storja ta' dawn il-kazijiet. Cabozantinib għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw infart mijokardjali akut jew kull komplikazzjoni tromboembolitika arterjali oħra klinikament sinifikanti.

Emorraġija

L-emorraġija 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 jingħata lil pazjenti b'emorraġija serja jew emoptisi riċenti.

Komplikazzjonijiet tal-ġrieħi

Ġew osservati komplikazzjonijiet tal-ġrieħi b'cabozantinib. It-trattament b'cabozantinib għandu jitwaqqaf tal-anqas 28 jum qabel l-intervent kirurgiku skedat, jekk possibbli. Id-deċiżjoni biex it-terapija b'cabozantinib tissokta wara intervent kirurgiku għandha tkun ibbażata fuq ġudizzju kliniku mill-fejqan xieraq tal-ferita. Cabozantinib għandu jitwaqqaf f'pazjenti b'komplikazzjonijiet fil-fejqan ta' ġrieħi li jeħtieġu intervent mediku.

Pressjoni għolja

Il-pazzjenti kollha għandhom jiġu monitorati għal pressjoni għolja u kkurati kif meħtieġ b'terapija standard ta' kontra l-pazzjenti għolja. Fil-każ ta' pressjoni persisteni għolja minkejja l-użu ta' mediċini ta' kontra l-pazzjenti għolja, id-doża ta' cabozantinib għandha titnaqqas. Cabozantinib għandu jitwaqqaf jekk il-pazzjenti għolja tkun severa u persistenti minkejja l-użu ta' mediċini ta' kontra l-pazzjenti għolja u tnaqqis fid-doża ta' cabozantinib. F'każ ta' kriżi ta' pressjoni għolja, cabozantinib għandu jitwaqqaf.

Osteonekrosi

Kazijiet 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. Għal proċeduri

dentali invażivi, it-trattament b'cabozantinib għandu jitwaqqaf għal mill-inqas 28 jum qabel l-intervent kirurġiku skedat, 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 kkonsidrat. Cabozantinib għandu jerga' jinbeda b'doża aktar baxxa meta PPES ikun ġie riżolt għal grad 1.

Proteinurja

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

Sindromu ta' lewkoencefalopatija posterjuri reversibbli.

Is-Sindromu ta' Lewkoencefalopatija Posterjuri Riversibbli (RPLS-Reverse Posterior Encephalopathy Syndrome) magħruf ukoll bħala s-Sindromu ta' Encefalopatija Riversibbli Posterjuri (PRES - Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome) ġie osservat b'cabozantinib. Cabozantinib għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw b'RPLS.

Titwil tal-intervall QT

Cabozantinib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti bi storja ta' titwil tal-intervall QT, pazjenti li jkunu qed jieħu antiarritmiċi, 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-koncentrazzjoni ta' cabozantinib fil-plażma, għandhom jintużaw b'kawtela.

Sensibilizzaturu 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' ġarr 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 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 jkunu qed jieħdu cabozantinib.

Impedituri ta' MRP2

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

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

L-effett ta' prodotti mediċinali oħra 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-tehid 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-tehid kroniku ta' sensibilizzaturi qawwija ta' CYP3A4 (eż., phenytoin, carbamazepine, rifampicin, phenobarbital jew taħlitiet 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-ghoti fl-istess waqt ta' impeditur tal-proton-pump (proton pump inhibitor, PPI) esomeprazole (40 mg kuljum għal 6 ijiem) ma' 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, riċettaturi antagonist ta' H₂, u antaċidi) jingħataw flimkien ma' cabozantinib.

Impedituri ta' MRP2

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

Sustanzi li jissekwestraw l-imluħa tal-bila

Sustanzi li jissekwestraw l-imluħa tal-bila bħal cholestyramine u cholestagel jistgħu jirreaġixxu ma' cabozantinib u jistgħu jhallu impatt fuq l-assorbiment (jew l-assorbiment mill-ġdid) li 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 ġiex mistharreġ. Peress li l-effett kontraċettiv mhux mibdul ma jistax jiġi garantit, metodu ta' kontraċezzjoni addizzjonali, bħal metodu ta' barriera, huwa rakkomandat.

Minħabba 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 (IC₅₀ = 7.0 µM) imma mhux sottostrat, ta' attivitajiet ta' ġarr 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-tehid ta' sottostrat ta' P-gp (eż. fexofenadine, aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilate, digoxin, colchicine, maraviroc, posaconazole, ranolazine, saxagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan) waqt li jkunu qed 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 tehtieg trattament b'cabozantinib.

Treddigh

Mhux magħruf jekk cabozantinib u/jew il-metaboliti tiegħu jigux eliminati fil-ħalib tal-bniedem. Minħabba 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 jinghataw 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 żgħir 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, gheja, 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, newtrogenja, tromboċitopenja, ipofosfatemija, iperbilirubinemija, ipomanjesemija u ipokalmija.

Sommarju 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-gradi kollha u huma mfissra bħala komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $1/100$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). Fi hdan kull ragruppament ta' frekwenzi, reazzjonijiet avversi huma preżentati f'ordni ta' l-aktar serji jiġu l-ewwel.

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi rapportati b'cabozantinib

MedDRA Is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni Ħafna ($\geq 1/10$)	Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)	Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$)	Mhux magħruf
Infezzjonijiet u Infestazzjonijiet		axxess (li jinkludi vixxerali, ġilda, snien), pnemonja, follikulite, infezzjoni bil-moffa (li tinkludi ġilda, orali, ġenitali)	aspergilloma	
Disturbi fis-sistema endokrinarja		ipotajrojdiżmu		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	tnaqqis fl-aptit, ipokalcemija, ipofosfatemija,	deidrazzjoni, ipoalbumenija		

MedDRA Is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni Hafna (≥1/10)	Komuni (≥1/100 sa <1/10)	Mhux komuni (≥1/1,000 sa <1/100)	Mhux maghruf
	iperbilirubinemija, ipokalinja, ipomanjesemija			
Disturbi psikjatriċi		ansjetà, depressjoni, stat konfużjonali,	ħolm abnormali, delirju	
Disturbi fis-sistema nervuża	disgevsja, uġiġħ ta' ras, stordament	inċident ċerebrovaskulari, newropatija periferali, paraestesija, agewsja, roġħda	atassja, disturb fl-attenzjoni, enċefalopatija eparika, nuqqas ta' koxjenza, disturb fid-diskors, sindromu ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri	
Disturbi fl-ġhajnejn		vista mċajpra	kataretti, konjunktivite	
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		uġiġħ fil-widnejn, tinnite	ipoakusi	
Disturbi fil-qalb		fibrilazzjoni atrijali	anġina pektoris, takikardja supraventrikulari	infart mijokardijaku
Disturb vaskulari	pressjoni għolja	pressjoni baxxa, trombosi venuża, sfurija, kesħa periferika	trombosi arterjali	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	disfonja, uġiġħ orofaringeali	fistula mhux gastrointestinali (li jinkludi trakeali, pnemomedjastinum, trakeo-esofaġeali), emboliżmu pulmonari, emorraġija fil-passaġġ respiratorju (li jinkludi pulmonarju, bronkjali, trakeali) aspirazzjoni pnemmonika	atelektasi, edema faringeali, pnemmonite	
Disturbi gastro-intestinali	dijarea, tqalligh, stomatite, stitikezza, remettar, uġiġħ addominali, dispepsja, disfagja, glossodinja	perforazzjoni gastrointestinali, emorraġija gastrointestinali, pankreatite, murliti, fissura anali, infjammazzjoni anali, kejlite	fistula gastrointestinali, esofaġite	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		kolelitijasi		

MedDRA Is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni Hafna (≥1/10)	Komuni (≥1/100 sa <1/10)	Mhux komuni (≥1/1,000 sa <1/100)	Mhux maghruf
Disturbi fil-ġilda u fit-tessut ta' taħt il-ġilda	sindromu ta' eritrosistesesija palmar-plantar, bidliet fil-kulur tax-xagħar, raxx, ġilda xotta, alopeċja, eritema	iperkeratosi, akne, infafet, xagħar jikber b'mod abnormali, tqaxxir tal-ġilda, ipopigmentazzjoni tal-ġilda	ulċera fil-ġilda, telangijektasja	
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	artralġja, spażmi muskolari	uġiġħ muskoluskeletriku fis-sider, osteonekrosi tax-xedaq	rabdomijolosi	
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja		proteinurja, disurja, ematurja	falliment tal-kliewi akut	
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			amenorea, emorragija vaġinali	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	għeja, infjammazzjoni mukożali, astenja	indeboliment fil-fejtan ta' ġrieħi, sirdat, edema tal-wiċċ	ċisti, uġiġħ fil-wiċċ, edema lokalizzata	
Investigazzjonijiet	tnaqqis fil-piż, żieda fl-ALT, AST u ALP fis-serum, żieda fl-LDH fid-demmm, żieda fit-TSH fid-demmm, limfopenja, newtropsenja, tromboċitopenija	creatinine phosphokinase fid-demmm oġhla	activated partial thromboplastin time mqassar, żieda fl-għadd ta' eosinofili, żieda fl-għadd ta' pjastrini	

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Ġie osservat livell oġhla 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 disgħin tal-pazjenti fil-grupp ta' cabozantinib kellhom tirojdektomija qabel, u 89% kienu qed jieħdu ormoni tat-tirojdi qabel l-ewwel doża.

Kienet osservata żieda 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 jinghata bhala trattament (f'doża ta' 140 mg qd) fi studju kliniku b'kontrolli f'pazjenti bil-kanċer. Dan l-effett ma kienx assoċjat ma' bidla fl-għamla morfoloġika tal-mewġa kardijaka jew ta' ritmi ġodda. L-ebda individuwu kkurat b'cabozantinib ma kellu QTcF >500 ms.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti 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 metabolici klinici 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 FARMAKOLOĠICI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamici

Kategorija farmakoterapewtika: sustanza antineoplastika, impeditur tal-proteina kinase. Kodiċi ATC: L01XE26

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Cabozantinib huwa molekula żgħira li timpedixxi riċettaturi multipli ta' tyrosine kinases (RTKs - receptor throsine kinases) implikati fl-iżvilupp ta' tumur u anġjoġenesi, remodeljar patoġeniku tal-għadam u progressjoni metastatika ta' kanċer. Cabozantinib ġie evalwat għal attivitá 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 ġiet osservata f'pazjenti b'kanċer fil-medulla tat-tirojdi b'RET wild-type jew mutanti.

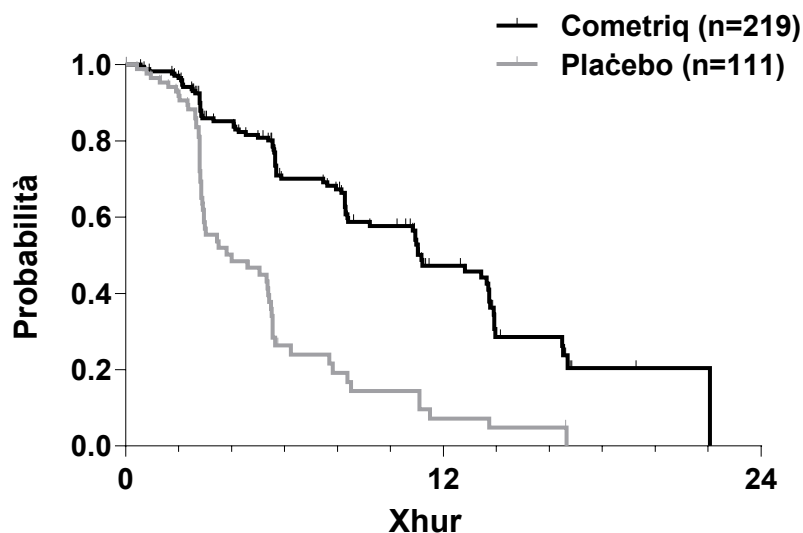
Tagħrif kliniku f'kanċer medullari tat-tirojdi

Studju multiċentriku, każwali u double-blind li qabbel cabozantinib (N = 219) ma' placebo (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 placebo. 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-immagini fl-analiżi ta' PFS u ORR. Il-pazjenti ġew trattati sakemm kien hemm progressjoni tal-marda jew tossiċitá 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' placebo, 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-placebo (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 demografici 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' antiangjoġenesi), 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-placebo, 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 minghajr 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 seħħew 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

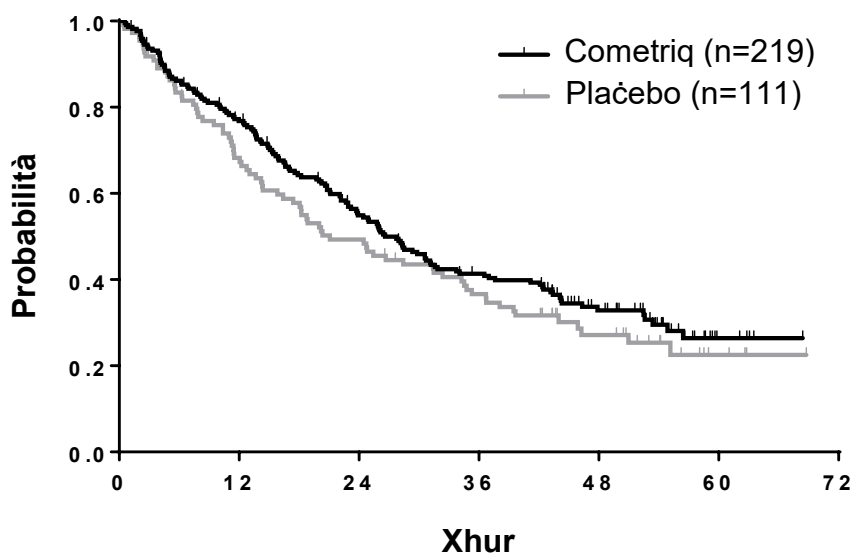


Tabella 2: Ġabra fil-qosor ta' riżultati ta' effikaċja ewlenien

	Cabozantinib	Plaċebo
Sopravivenza minghajr 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' Rispons Globali^a (95% CI)	27.9% (21.9%, 34.5%)	0%
	p<0.0001	
Tul ta' Żmien ta' Rispons, 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%)
Rispons ta' Calcitonin^a	47% (49/104) ^c	3% (1/40) ^c
Rispons CEA^a	33% (47/143) ^c	2% (1/55) ^c

^a Rispons = CR + PR

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

^c Jinkludi pazjenti li jistgħu jiġu valutati għal rispons

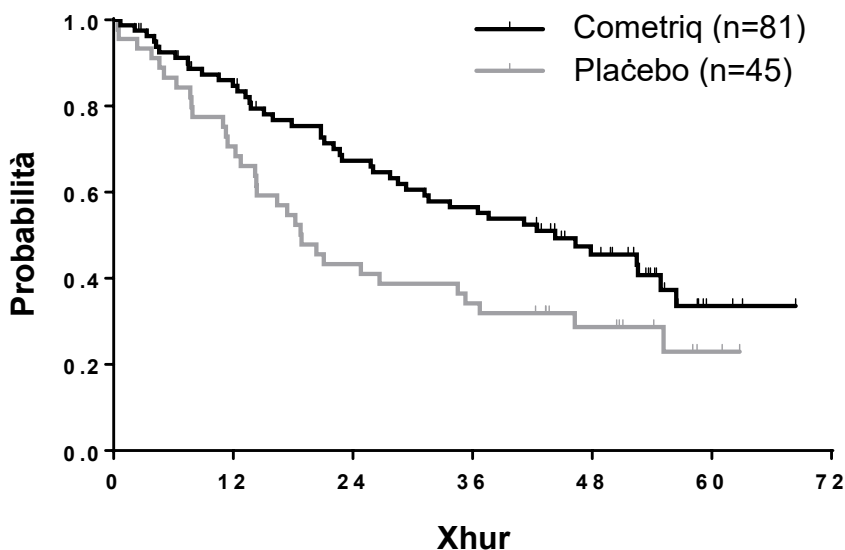
Stat mutazzjonali RET

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 sottogruppi 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-sottogruppi ta' *RET*. Ir-rati ta' risponsi oġġettivi mkejla f'dawn is-sottogruppi kienu ġeneralment konsistenti mar-riżultati ta' PFS bis-sottogruppi ta' mutazzjoni pożittiva, negattiva u mhux magħrufa ta' *RET* juru rati ta' rispons 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' sottogruppi mutazzjonali.

Titjib sinifikanti fl-OS ġiet 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 sottogruppi 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).

Dan il-prodott mediċinali kien awtorizzat taħt dik li tissejjaħ skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi l-informazzjoni l-ġdida dwar dan il-prodott mediċinali għallinqas darba fis-sena u ser taġġorna dan is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, skont il-bżonn.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara l-għoti mill-ħalq ta' cabozantinib, il-koncentrazzjonijiet massimi fil-plażma jintlaħqu fi żmien ta' sa 5 sigħat wara d-doża. Il-profilu tal-ħin 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-dożaġġ 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.

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 jiffurma mill-qsim ta' amide, XL184 monohydroxy sulfate, u 6-desmethyl prodott li jiffurma mill-qsim tal-amide u jiffurma sulfate. Żewġ metaboliti mhux konjugati (XL184-N-oxide u XL184 prodott li jiffurma 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-mediċina fil-plażma.

Cabozantinib huwa sottostrat għal metabolizmu ta' CYP3A4 *in vitro* bħala antikorpi newtralizzanti tal-metabolit li jiffurma 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-ippurġar 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% oġħla, 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% oġħla (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 ġewx studjati.

Razza

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

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

Ma dehrux effetti mhux mixtieqa waqt studji kliniċi, iżda deħru f'animali f'livelli ta' esponiment simili għal livelli ta' esponiment kliniku u b'rilevanza possibbli għall-użu kliniku, kif spjegat:

Fi studji ta' tossiċità b'dozi 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 adrenali 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'batterija 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-inkidenza ta' pheochromocytoma beninni, waħdu jew flimkien ma' malinni pheochromocytoma / kumpless pheochromocytoma malinn tal-medulla adrenali 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 ftit aktar oġħla mill-esponiment terapewtiku maħsub għall-bniedem.

Studji dwar il-fertilità fil-firien urew fertilità mnaqqsa fir-raġel u l-mara. Barra minn hekk, ipospermatigenesi ġiet 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 (daqqs tal-milsa mnaqqas, lobu tal-pulmun intermedjarju żgħir jew nieqes) u żieda fl-inkidenza 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 żieda fil-parametri ta' ċelluli tad-demem bojod, tnaqqis fl-ematopojesi, sistema riproduttiva tal-mara

pubixxenti/immatura (mingħajr dewmien fil-ftuħ tal-vaġina), abnormalitajiet fis-snien, kontenut u densità imnaqqsa ta' minerali fl-għadam, pigmentazzjoni fil-fwied u iperplasja fil-passaġġ biljari. Ir-riżultati fl-utru/ovarji u tnaqqis fl-ematopjesi deħru 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)
Titanium dioxide (E171)

Linka tal-istampar

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

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

Aħżen 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-sħana.

Kartuna b'folji li fihom:

21 x 20 mg kapsuli (60 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).

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-lijijiet 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 forniment ta' 7 ijiem)
EU/1/13/890/004 84 kapsula (4 folji ta' kards ta' 21 x 20 mg) (doża ta' 60 mg/jum għal forniment ta' 28 jum)

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 21 ta' Marzu 2014
Data tal-aħħar tiġdid: 8 ta' Jannar, 2018

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/>

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

COMETRIQ 20 mg kapsuli ibsin
COMETRIQ 80 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kapsula iebsa fiha cabozantinab (*S*)-malate ekwivalenti għal 20 mg jew 80 mg cabozantinib. Għal-lista kompluta 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 jkangì minn ofwajt għal abjad.

Il-kapsuli ibsin huma oranġjo b' "XL184 80mg" stampat bl-iswed fil-korp tal-kapsula. Il-kapsula fiha trab li jkangì 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, possibiltà li ma jkunx hemm benefiċċju sħiħ għandu jittiehed inkonsiderazzjoni qabel tittiehed deċiżjoni individwali dwar it-trattament (ara tagħrif importanti f' sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' COMETRIQ hi ta' 140 mg darba kuljum, li tittiehed bħala kapsula oranġjo 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 jeħtieġu 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-medicina 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 jseħħu 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 jseħħu b'mod bikri jinkludu ipokalcemija, ipokalemija, tromboċitopenija, pressjoni għolja, sindromu ta' eritrodisesesija palmar-plantar (PPES - palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome), u każijiet gastrointestinali (GI) (uġiġħ fl-addome u fil-ħalq, infjammazzjoni mukożali, stitikezza, dijarea, remettar).

Każijiet ta' reazzjonijiet avversi serji (bħal fistula GI) jistgħu jkunu dipendenti fuq id-doża kumulattiva u jistgħu jseħħu 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 jittieħed fl-istess waqt b'ebda effett jew effett potenzjali minimu biex jissensibilizza jew jimpedixxi CYP3A4 għandu jkun ikkunsidrat.

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-kliwi

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

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

Indeboliment tal-fwied

F'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif jew moderat id-doża rakkomandata ta' cabozantinib hi ta' 60 mg darba kuljum. Issorvelja għal każijiet avversi u aġġusta d-doża jew uża interruzzjoni tad-doża kif meħtieġ (ara sezzjoni 4.2). 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 tagħrif ristrett dwar pazjenti b'indeboliment fil-qalb. L-ebda rakkomandazzjoni speċifika dwar id-doża aġġ 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 tagħrif mhu disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kapsuli għandhom jinbelghu shaħ u ma jinfethux. Il-pazjenti għandhom jingħataw struzzjonijiet biex ma jieklu xejn għal tal-anqas saġtejn qabel u wara ma tgħaddi siegħa wara li jieħdu COMETRIQ.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed 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 fil-prova klinika ewlenija. It-tnaqqis fid-doża kellu jsehħ darbtejn f'41 % tal-pazjenti. Il-hin 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).

Perforazzjonijiet, fistuli u alessi intraddominali.

Perforazzjonijiet GI u fistuli serji, xi kultant fatali, u alessi intraddominali ġew osservati b'cabozantinib. Pazjenti li kellhom radjuterapija riċenti, għandhom mard infjammatorju tal-imsaren (eż., marda ta' Crohn, kolite ulċerattiva, 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 vena u każijiet ta' tromboemboliżmu arterjali 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 jizviluppaw infart mijokardjali akut jew kull komplikazzjoni tromboembolitika arterjali oħra klinikament sinifikanti.

Emorraġija

L-emorraġija 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 jingħata lil pazjenti b'emorraġija serja jew emoptisi riċenti.

Komplikazzjonijiet tal-ġrieħi

Ġew osservati komplikazzjonijiet tal-ġrieħi b'cabozantinib. It-trattament b'cabozantinib għandu jitwaqqaf tal-anqas 28 jum qabel l-intervent kirurġiku skedat, jekk possibbli. Id-deċiżjoni biex it-terapija b'cabozantinib tissokta wara intervent kirurġiku għandha tkun ibbażata fuq ġudizzju kliniku mill-fejqan xieraq tal-ferita. Cabozantinib għandu jitwaqqaf f'pazjenti b'komplikazzjonijiet fil-fejqan ta' ġrieħi li jeħtieġu intervent mediku.

Pressjoni għolja

Il-pressjoni għolja ġiet osservata b'cabozantinib. Il-pazjenti kollha għandhom jiġu monitorati għal pressjoni għolja u kkurati kif meħtieġ b'terapija standard ta' kontra l-pressjoni għolja. Fil-każ ta' pressjoni persisteni għolja minkejja l-użu ta' mediċini ta' kontra l-pressjoni għolja, id-doża ta' cabozantinib għandha titnaqqas. Cabozantinib għandu jitwaqqaf jekk il-pressjoni għolja tkun severa u persistenti minkejja l-użu ta' mediċini ta' kontra l-pressjoni għolja u tnaqqis fid-doża ta' cabozantinib. F'każ ta' kriżi ta' pressjoni għolja, 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. Għal proċeduri dentali invażivi, it-trattament b'cabozantinib għandu jitwaqqaf għal mill-inqas 28 jum qabel l-intervent kirurġiku skedat, 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 kkonsidrat. Cabozantinib għandu jerġa' jinbeda b'doża aktar baxxa meta PPES ikun ġie riżolt għal grad 1.

Proteinurja

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

Sindromu ta' lewkoencefalopatija posterjuri riversibbli.

Is-Sindromu ta' Lewkoencefalopatija Posterjuri Riversibbli (RPLS-Reverse Posterior Encephalopathy Syndrome) magħruf ukoll bħala s-Sindromu ta' Encefalopatija Riversibbli Posterjuri (PRES - Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome) ġie osservat b'cabozantinib. Cabozantinib għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw b'RPLS.

Titwil tal-intervall QT

Cabozantinib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti bi storja ta' titwil tal-intervall QT, pazjenti li jkunu qed jieħu antiarritmiċi, 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-koncentrazzjoni ta' cabozantinib fil-plażma, għandhom jintużaw b'kawtela.

Sensibilizzaturu 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' ġarr 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 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 jkunu qed jieħdu cabozantinib.

Impedituri ta' MRP2

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

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

L-effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq cabozantinib

Sensibilizzaturi u impedituri ta' CYP3A4

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

It-tehid 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-tehid 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 antacidi) 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-koncentrazzjonijiet ta' cabozantinib fil-plażma.

Sustanzi li jissekwestraw l-imluħa tal-bila

Sustanzi li jissekwestraw l-imluħa tal-bila bħal cholestyramine u cholestagel jistgħu jirreaġixxu ma' cabozantinib u jistgħu jhallu impatt fuq l-assorbiment (jew l-assorbiment mill-ġdid) li 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' ġiex mistharreġ. Peress li l-effett kontraċettiv mhux mibdul ma jistax jiġi garantit, metodu ta' kontraċezzjoni addizzjonali, bħal metodu ta' barriera, huwa rakkomandat.

Minħabba 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 (IC₅₀ = 7.0 μM) imma mhux sottostrat, ta' attivitajiet ta' ġarr 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-tehid ta' sottostrat ta' P-gp (eż. fexofenadine, aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilate, digoxin, colchicine, maraviroc, posaconazole, ranolazine, saxagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan) waqt li jkunu qed jieħdu cabozantinib).

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

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

Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jingħataw parir sabieħ 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.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk cabozantinib u/jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati fil-ħalib tal-bniedem. Minħabba 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 kompromessa 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-ħila biex issuq u thaddem magni

Cabozantinib għandu effett żgħir fuq il-ħila 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, ipokalċemija, disfagġa, 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, tqalligħ, gheja, disġewsja, bidliet fil-kulur tax-xahar, pressjoni għolja, stomatite, stitikezza, remettar, infjammazzjoni mukosali, astenja, u disfonja.

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

Sommarju 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 kolla 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

MedDRA Is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Komuni Ħafna ($\geq 1/10$)	Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)	Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$)	Mhux magħruf
Infjezzjonijiet u Infestazzjonijiet		axxess (li jinkludi vixxerali, ġilda, snien), pnemonja, follikulite, infezzjoni bil-moffa (li tinkludi ġilda, orali, ġenitali)	aspergilloma	

MedDRA Is-Sistema tal-Klassifikazzjoni tal-Organu	Komuni Hafna (≥1/10)	Komuni (≥1/100 sa <1/10)	Mhux komuni (≥1/1,000 sa <1/100)	Mhux maghruf
Disturbi fis-sistema endokrinarja		ipotajrojdiżmu		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	tnaqis fl-aptit, ipokalcemija, ipofosfatemija, iperbilirubinemija, ipokalmija, ipomanjesemija	deidrazzjoni, ipoalbumenija		
Disturbi psikjatriċi		ansjetà, depressjoni. stat konfużjonali,	ħolm abnormali, delirju	
Disturbi fis-sistema nervuża	disġewsja, uġiġħ ta' ras, stordament	inċident ċerebrovaskulari, newropatija periferali, paraestesija, agewsja, roġħda	atassja, disturb fl-attenzjoni, enċefalopatija eparika, nuqqas ta' koxjenza, disturb fid-diskors, sindromu ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri	
Disturbi fl-ġhajnejn		vista mċajpra	kataretti, konjunktivite	
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		uġiġħ fil-widnejn, tinnite	ipoakusi	
Disturbi fil-qalb		fibrilazzjoni atrijali	angina pektoris, takikardja supraventrikulari	infart mijokardijaku
Disturb vaskulari	pressjoni għolja	pressjoni baxxa, trombosi venuża, sfurija, kesħa periferika	trombosi arterjali	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	disfonja, uġiġħ orofaringeali	fistula mhux gastrointestinali (li jinkludi trakeali, pnewmomedjastinum, trakeo-esofaġeali), emboliżmu pulmonari, emorragija fil-passaġġ respiratorju (li jinkludi pulmonarju, bronkjal, trakeali) aspirazzjoni pnewmonika	atelettasi, edema faringeali, pnewmonite	

MedDRA Is-Sistema tal-Klassifikazzjoni tal-Organi	Komuni Hafna (≥1/10)	Komuni (≥1/100 sa <1/10)	Mhux komuni (≥1/1,000 sa <1/100)	Mhux maghruf
Disturbi gastro-intestinali	dijarea, tqalligh, stomatite, stitikezza, remettar, uġiġh addominali, dispepsja, disfagġja, glossodinġja	perforazzjoni gastrointestinali, emorragija gastrointestinali, pankreatite, murliti, fissura anali, infjammazzjoni anali, kejlite	fistula gastrointestinali, esofagite	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara:		kolelitijasi		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessut ta' taħt il-ġilda	sindromu ta' eritrodisestesija palmar-plantar, bidliet fil-kulur tax-xagħar, raxx, ġilda xotta, alopeċja, eritema	iperkeratosi, akne, infafet, xagħar jikber b'mod abnormali, tqaxxir tal-ġilda, ipopigmentazzjoni tal-ġilda	ulċera fil-ġilda, telangijektasja	
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	artralġja, spażmi muskolari	uġiġh muskoluskelettriku fis-sider, osteonekrosi tax-xedaq	rabdomijolosi	
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarġja		proteinurġja, disurġja, ematurġja	falliment tal-kliewi akut	
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider			amenorea, emorragija vaġinali	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	għeja, infjammazzjoni mukożali, astenġja	indeboliment fil-fejġan ta' ġrieħi, sirdat, edema tal-wiċċ	ċisti, uġiġh fil-wiċċ, edema lokalizzata	
Investigazzjonijiet	tnaqqis fil-piż, zieda fl-ALT, AST u ALP fis-serum, zieda fl-LDH fid-dem, zieda fit-TSH fid-dem, limfopenġja, newtrogenġja, trombocitopenġja	creatinine phosphokinase fid-dem oġhla	aktivitated partial thromboplastin time mqassar, zieda fl-għadd ta' eosinofili, zieda fl-għadd ta' pjastrini	

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

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

Kienet osservata zieda fil-linġja 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' doġa ta' 140 mg qd) fi studju kliniku b'kontrolli f' pazjenti bil-kanċer. Dan l-effett ma kienx assoċjat

ma' bidla fl-għamla morfoloġika tal-mewġa kardijaka jew ta' ritmi ġodda. L-ebda individwi kkurat b'cabozantinab ma kellu QTcF >500 ms.

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 imniżzla 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 metabolici klinici 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 FARMAKOLOĠICI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamici

Kategorija farmakoterapewtika: sustanza antineoplastika, impeditur tal-proteina kinase. Kodiċi ATC: L01XE26

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Cabozantinib huwa molekula żgħira li timpedixxi riċettaturi multipli ta' tyrosine kinases (RTKs - receptor throsine kinases) implikati fl-iżvilupp ta' tumur u anġjoġenesi, remodeljar patoġeniku tal-għadam u progressjoni metastatika ta' kanċer. Cabozantinib ġie evalwat għal attivitá 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 ġiet osservata f'pazjenti b'kanċer fil-medulla tat-tirojdi b'RET wild-type jew mutanti.

Tagħrif kliniku f'kanċer medullari tat-tirojdi

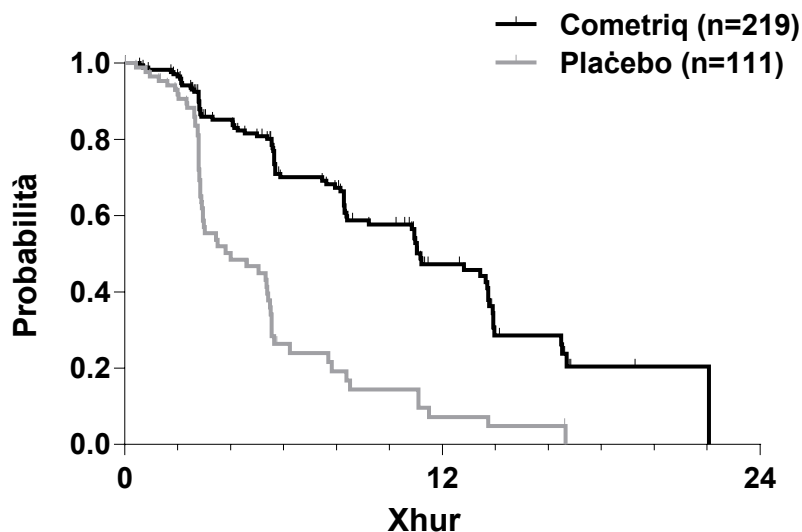
Studju multiċentriku, każwali u double-blind li qabbel cabozantinib (N = 219) ma' placebo (N = 111) sar f'pazjenti b'MTC lokalment avvanzat li ma setax jitneħħa jew metastatiku u bi progressjoni tal-mard dokumentat b'mod radjografiku fi żmien 14-il xahar qabel id-dhul fl-istudju. L-għan ewlieni kien li jqabbel is-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS-progression-free survival) f'pazjenti li kienu qed jirċievu cabozantinib ma' pazjenti li jirċievu placebo. 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' placebo, it-tul

ta' żmien medjan ikun ta' 11.2 xhar 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 demografici evalwati, li jinkludu l-ghoti ta' terapija minn qabel b'impedituri ta' tyrosine kinase (li setghu 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								
Xhar	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

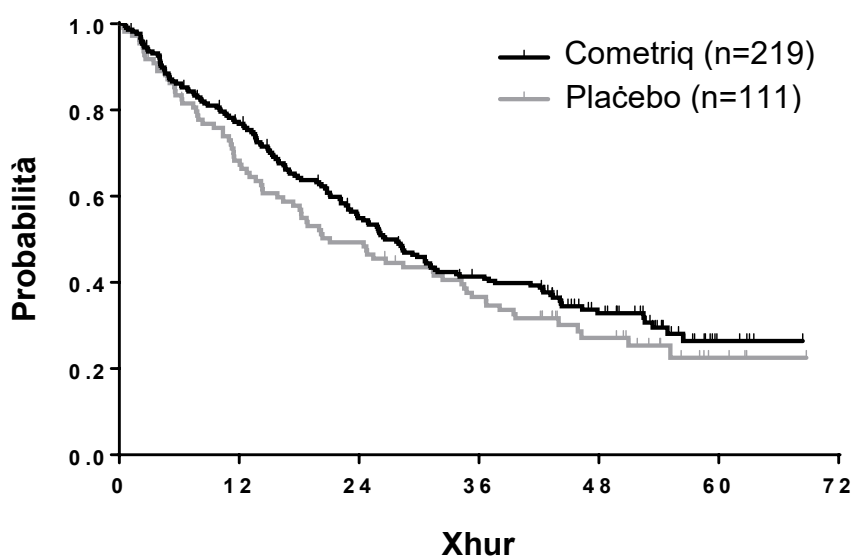


Tabella 2: Ġabra fil-qosor ta' riżultati ta' effikaċja ewlenien

	Cabozantinib	Plaċebo
Sopravivenza minghajr 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' Rispons Globali^a (95% CI)	27.9% (21.9%, 34.5%)	0%
	p<0.0001	
Tul ta' Żmien ta' Rispons, 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%)
Rispons ta' Calcitonin^a	47% (49/104) ^c	3% (1/40) ^c
Rispons CEA^a	33% (47/143) ^c	2% (1/55) ^c

^a Rispons = CR + PR

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

^c Jinkludi pazjenti li jistgħu jiġu valutati għal rispons

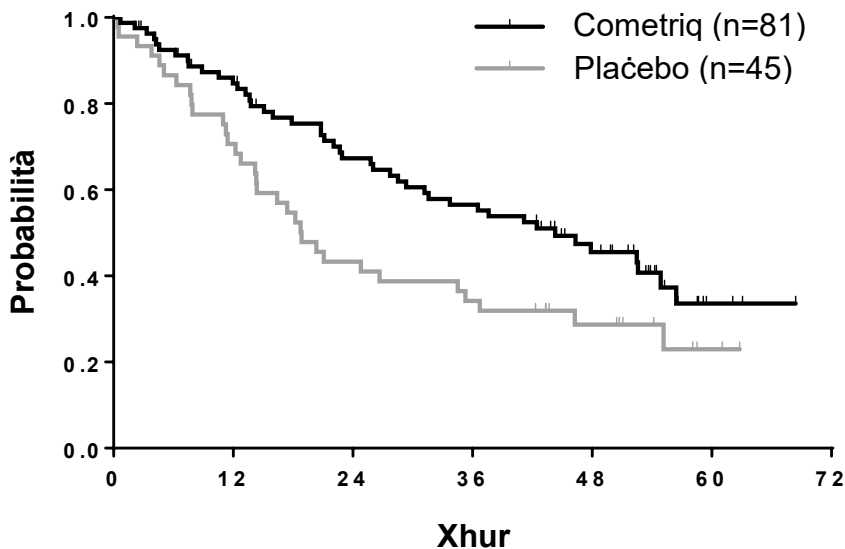
Stat mutazzjonali RET

Mill-215-il individwu b'taġrif 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 generalment 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).

Dan il-prodott mediċinali kien awtorizzat taht dik li tissegħja skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi l-informazzjoni l-ġdida dwar dan il-prodott mediċinali għallinqas darba fis-sena u ser tagġorna dan is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, skont il-bżonn.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara l-għoti mill-ħalq ta' cabozantinib, il-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma jintlaħqu fi żmien ta' sagħtejn sa 5 sigħat wara d-doża. Il-profilu tal-ħin ta' konċentrazzjoni fil-plażma juru quċċata ta' assorbiment sekondarja madwar 24 siegħa wara l-għoti, li jissuġġerixxi li cabozantinib jistgħu jkollu reċirkolazzjoni enteroepatika.

Repetizzjoni tad-dożaġġ kuljum ta' cabozantinib f' 140 mg għal 19-il jum wassal għal akkumulazzjoni medja ta' cabozantinib ta' madwar 4 sa 5 darbiet (abbazi 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 taghrif dwar l-effett preċiż tal-ikel meta jittiehed siegħa wara it-tehid ta' cabozantinib.

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 jifforma mill-qsim ta' amide, XL184 monohydroxy sulfate, u 6-desmethyl prodott li jifforma mill-qsim tal-amide u jifforma sulfate. Żewġ metaboliti mhux konjugati (XL184-N-oxide u XL184 prodott li jifforma 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 antikorp newtralizzanti tal-metabolit li jifforma 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. Antikorp 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-kancer 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 $AUC_{0-\text{inf}}$ kienu 19% u 30% oġħla, għal individwi b'indeboliment tal-kliewi ħafif (90% CI għal C_{\max} 91.60% sa 155.51%; $AUC_{0-\text{inf}}$ 98.79% sa 171.26%) u 2% u 6-7% oġħla (90% CI għal C_{\max} 78.64% sa 133.52%; $AUC_{0-\text{inf}}$ 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 ($AUC_{0-\text{inf}}$) żdied b'81% u 63% f'individwi b'indeboliment tal-fwied ħafif għal moderat rispettivament (90% CI għal $AUC_{0-\text{inf}}$ 121.44% sa 270.34% għal ħafif u 107.37% sa 246.67% għal moderat). Pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever ma ġewx studjati.

Razza

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

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

Ma dehrux effetti mhux mixtieqa waqt studji kliniċi, iżda dehru f'annimali f'livelli ta' esponiment simili għal livelli ta' esponiment kliniku u b'rilevanza possibbli għall-użu kliniku, kif spjegat:

Fi studji ta' tossicità b'dozi ripetuti fil-far u fil-kelb li damu sejrjn għal sa 6 xhur, organi bersalljati għat-tossicità kienu l-passaġġ GI, mudullun, tessuti limfojdi, il-kliewi, tessuti adrenali 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 mutageniku jew klastigeniku f' batterija standard ta' assaġġi ġenotossici.

Il-potenzjal karċinoġeniku ta' cabozantinib kienet evalwata f'żewġ speċi: ġrieden transġeniċi rasH2 u firien Sprague-Dawley. Fis-sentejn ta' istudju dwar il-karċinoġenicità 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 adrenali 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 ftit aktar oġhla mill-esponiment terapewtika maħsub għall-bniedem.

Studji dwar il-fertilità fil-firien urew fertilità mnaqqsa fir-raġel u l-mara Barra minn hekk, ipospermatigenesi ġiet 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 żgħir jew nieqes) u żieda fl-inċidenza fetali ta' mankamenti totali. NOAEL għal riżultati ta' tossicità 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 żieda fil-parametri ta' ċelluli tad-demmm bojod, tnaqqis fl-ematopjesi, sistema riproduttiva tal-mara pubixxenti/imatura (mingħajr dewmien fil-ftuħ tal-vaġina), abnormalitajiet fis-snien, kontenut u densità imnaqqsa ta' minerali fl-għadam, pigmentazzjoni fil-fwied u iperplasja fil-passaġġ biljari. Ir-riżultati fl-utru/ovarji u tnaqqis fl-ematopjesi 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 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

Ahżen fil-pakkett oriġinali 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-sħana.

Kartun b' folji li fihom:

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:

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/1/13/890/002	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/1/13/890/005	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-aħħar tiġdid: 8 ta 'Jannar, 2018

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 REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPEĊIFIKU GHAT-TKOMPLIJA TA' MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI GHAL L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

Catalent UK Packaging Limited
Lancaster Way, Wingates Industrial Park,
Westhoughton, Bolton,
Lancashire, BL5 3XX,
Ir-Renju Unit

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**

Ir-rekwiżiti tar- rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunke 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)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitàjiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

E. OBBLIGU SPEĊIFIKU GHAT-TKOMPLIJA TA' MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI GHAL L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI

Peress li din hi Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14(7) tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li gejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
--------------	-----------------

<p>Studju ta' tqabbil ta' dozi (XL-184-401) (140 mg vs 60 mg) f' 112-il pazjent b'kanċer ereditarju jew tat-tirojdi medullari sporadiku.</p> <p>Pazjenti kemm bil-forma sporadika jew ereditarja ta' MTC ser ikunu eleggibbli għall-istudju. Kampjuni friski ta' tumur għal analiżi ġenetika tat-tumur mill-aktar sit metastatiku riċenti f' pazjenti arwolati fl-istudju li jqabbel id-dożi għandhom jiġu elevati.</p> <p>Il-kampjuni ser jiġu eżaminati bir-reqqa għal mutazzjonijiet ta' RES u RAS. Inizjalment kampjuni ta' tumur ser jgħaddu minn evalwazzjoni istoloġika, arrikament manwali tat-tumur, u iżolament tad-DNA. Il-kampjuni tad-DNA li jirriżultaw ser jiġu evalwati għal kwalità b'test ta' amplifikazzjoni bażat fuq PCR, u b'sekwenzi ta' Sanger għal RET M918T. Ser jiġi mitlub kampjun ta' sostituzzjoni jekk il-kampjun oriġinali jfalli waqt il-kwalità bil-PCR jew it-testijiet ta' sekwenza ta' Sanger. Ser isiru sekwenzi tal-ġenerazzjoni li jmiss għal RET exons 10, 11, u 13-16, li jkopru l-istramagġoranza ta' mutazzjonijiet magħrufa ta' RET. Barra minn hekk, il-kampjuni ser jiġu evalwati għal mutazzjonijiet fil-punti kaljenti tal-ġeni ta' RAS (il-ġeni HRAS, KRAS, u NRAS).</p> <p>L-istimi PK ser ikunu meħtieġa għall-individwi kollha (iż-żewġ gruppi dożati). Ir-riżultati ser jintużaw sabiex jiġi evalwat l-esponiment għal cabozatinib fil-livelli dożati ta' 60 u 140 mg u sabiex tiġi kkaratterizzata aktar il-popolazzjoni ta' mudelli PK u r-relazzjoni ta' rispons ta' esponiment ta' cabozantinib u metaboliti possibbli f'din il-popolazzjoni.</p>	<p>30 ta' Settembru 2020</p>
---	------------------------------

ANNEX 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 cabozantinab (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 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.

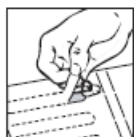
7. TWISSIJ(A/IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Istruzzjonijiet dwar l-għoti
Hu l-kapsuli kollha li jinsabu f'ringiela kuljum 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 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-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/1/13/890/001

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 cabozantinab (*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 jintlaħaqx 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 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 <, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>

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 cabozantinab (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 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 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 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 originali sabiex tiproteġi 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-igijiet 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 mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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 cabozantinab (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 oranġjo 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.

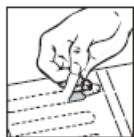
7. TWISSIJ(A/IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Istruzzjonijiet dwar l-għoti
Hu l-kapsuli kollha li jinsabu f'ringiela kuljum 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 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-igijiet 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 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 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 cabozantinab (*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 jintlaħaqx 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

Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tipprotegi 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/1/13/890/005 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 <, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>

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
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 cabozantinab (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 oranġjo 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

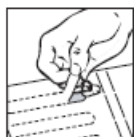
Istruzzjonijiet dwar l-ġhoti

Ħu l-kapsuli kollha li jinsabu f'ringiela kuljum mingħajr ikel (il-pazjenti għandhom isumu għal tal-anqas saġhtejn 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 gól-fojl



8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett originali 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-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 JINGĦATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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 cabozantinab (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 oranġjo 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.

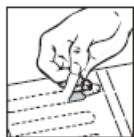
7. TWISSIJ(A/IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Istruzzjonijiet dwar l-għoti
Hu l-kapsuli kollha li jinsabu f'ringiela kuljum 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 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-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 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 inkluz.

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 cabozantinab (*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 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 jintlaħaqx 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 tipprotegi 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/1/13/890/006 112-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 <, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>

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
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 cabozantinab (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 griži ta' 20 mg u wahda 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 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

Aħżen 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-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

B FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif Informazzjoni għall-pazjent

COMETRIQ 20 mg kapsuli ibsin

COMETRIQ 80 mg kapsuli ibsin

Cabozantinib (S)-malate

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

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek 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 tahzen COMETRIQ
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu COMETRIQ u għalxiex jintuża

COMETRIQ huwa mediċina 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.

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-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

- għandek pressjoni tad-demem għolja
- għandek dijarea
- għandek storja medika riċenti li d-demem johroġ mas-soghla jew emorraġija 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 (perezempju mard ta' Crohn jew kolite ulċerattiva jew divertikulite)
- qalulek li għandek kanċer li jkun infirexx fil-passaġġ tal-arja jew fil-griżmejn
- għandek storja medika riċenti ta' emboli ta' demm fir-rigġel, puplesija jew attakk ta' qalb
- qed tiehu mediċini biex tikkontrolla r-ritmu tal-qalb tiegħek, għandek qalbek tħabbat bil-mod, għandek problemi b'qalbek jew għandek problemi bil-livelli ta' kalċju, potassju jew manjesju fid-demm tiegħek
- għandhom mard tal-fwied jew tal-kliewi sever.

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 tiehu 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 tiehu 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 tiehu.

- 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 u ranolazine
- Sterojdi użati biex inaqqsu l-infjammazzjoni jew biex jikkuraw għadd differenti ta' mard marbut mas-sistema immuni
- 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
- Mediċini użati fil-kura tal-pessjoni għolja tad-demm jew kondizzjonijiet oħra tal-qalb, bħal aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilate, 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-rigetazzjoni ta' trapjanti (cyclosporine) i programmi ta' kura bażati fuq cyclosporine f'artrite reumatika u psorjasi

Kontraċettivi orali

Jekk qed tiehu 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 tiehu COMETRIQ u għal tal-anqas 4 xhur wara li t-trattament ikun intemm.

COMETRIQ ma' ikel

M'għandekx tiehu COMETRIQ ma' ikel. M'għandek tiekol xejn għal tal-anqas sagħtejn qabel ma tiehu COMETRIQ u għal siegħa wara li tiehu l-mediċina. Evita li tikkonsma prodotti li jkun fihom grejpfrut kemm iddum tuża din il-mediċina, 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 jiehdu COMETRIQ m'għandhomx iredgħu waqt it-trattament u għal tal-anqas 4 xhur wara li tkun intemmet 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 dghajjef.

3. Kif għandek tiehu COMETRIQ

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina 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-mediċina 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 jittiehdu huma kif ġejjin.

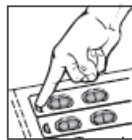
- 140 mg (kapsula orangjo 1 ta' 80 mg u 3 kapsuli griži ta' 20 mg)
- 100 mg (kapsula orangjo 1 ta' 80 mg u kapsula griża 1 ta' 20 mg)
- 60 mg (3 kapsuli griži ta' 20 mg)

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. Tiftaħhomx.

Jekk tiehu aktar COMETRIQ milli suppost

Jekk inti hadt aktar COMETRIQ milli suppost hadt, 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 hadtx hekk kif tiftakar. Hu d-doża li jkun imissek wara fil-ħin normali.
- Jekk ikun għad fadal anqas minn 12-il siegħa għad-doża li jkun imissek allura tiehux id-doża li ma hadtx. Hu d-doża li jkun imissek wara fil-ħin normali.

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 uġiġħ 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.
- Nefħa, uġiġħ fl-idejn u s-saqajn, jew nifsijiet qosra.
- Ġerħa li ma tfieqx.
- Remettar u s-sogħla bid-demmm, li jista' jkun aħmar ileqq jew jidher bħal kafe mithun.
- Uġiġħ fil-ħalq, is-sniien u/jew ix-xedaq, nefħa jew ulçeri fil-ħalq, tneimm jew thoss ix-xedaq tqil, jew snienek jillaxxkaw. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' ħsara fix-xedaq (osteonekrosi).
- Attakki pupletici, uġiġħ ta' ras, konfużjoni jew isibha diffiċli tikkoncentra. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' kondizzjoni li tissegħa sindromu ta lewkoencefalopatija posterjuri reversibbli (RPLS reverse posterior leucoencephalopathy syndrome) RPLS mhux komuni (jaffettwa inqas minn persuna 1 f'100).

Effetti sekundarji ohra jinkludu:

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

- Stonku mqalla', li jinkludi dijarea, tqalligh, remettar, stitikezza, indigestjoni, u uġigh addominali
- Nuffata, uġigh 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, uġigh ta' ras, sturdament
- Bidliet fil-kulur tax-xagħar (jiċċara), telf ta' xagħar
- Pressjoni għolja (żieda fil-pressjoni tad-demmm)
- Ħmura, nefha jew uġigh fil-ħalq jew il-grizmejn, diffikultà biex tithaddet, 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)
- Uġigh fil-ġogi, spażmi muskolari
- Glandoli limfatiċi minfuħa

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

- Ansjetà, depressjoni, stat konfuż
- Uġigh ġeneralizzat, uġigh fis-sider jew fil-muskolu, uġigh fil-widnejn, ċenċil fil-widnejn
- Dgħufija u sensazzjoni mnaqqsa jew tnefnim tad-dirgħajn jew ir-riglejn
- Sirdat, roġħda
- Deidrazzjoni
- Infjammazzjoni tal-addome jew il-frixa
- Infjammazzjoni tax-xufftejn u l-irkejjien tal-ħalq
- Infjammazzjoni fl-għerq ta' xagħrek, akne, nfafet (f'partijiet ta' ġismek li mhumiex idejk jew riglejk)
- Nefha fil-wiċċ u f'partijiet ohra tal-ġisem
- Nuqqas ta' 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
- Uġigh 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 mnaqqsa: sintomi jistgħu jinkludu: għeja, żieda fil-piż, stitikezza, thossok kiesaħ u ġilda xotta
- 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 abnormali tat-tessut fit-trakea (passaġġ tal-arja), l-esofagu, jew il-pulmun
- Axxess (ġabra ta' materja, b'nefha u infjammazzjoni) fiż-żaqq jew l-parti tal-ġenbejn jew fi snienek/hanek
- Emboli tad-demmm fil-vini 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 demm fl-awrina, haġar fil-marrara, tgħaddi l-awrina bl-uġigh
- Vista mċajpra
- Żieda fil-livell ta' bilirubina fid-demmm tiegħek (li jista' jirriżulta f'suffejra/sfurija tal-ġilda/l-għajnejn)
- Tnaqqis fil-livelli ta' proteina fid-demmm tiegħek

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

- Infjammazzjoni tal-esofagu, sintomi li jistgħu jinkludu hruq ta' stonku, uġiġħ fis-sider, tħossok ma tiflahx, bidla fit-togħma, nefha, tfewwieq u indigestjoni
- Tiċrita jew konnessjoni abnormali tat-tessut fis-sistema diġestiva: sintomi jistgħu jinkludu uġiġħ fl-istonku sever jew persistenti
- 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-demem jew ta' ċelluli tad-demem
- Nuqqas ta' koordinazzjoni fil-muskoli tiegħek, ħsara lil muskoli skeletriċi
- Nuqqas ta' attenzjoni, nuqqas ta' koxjenza, tibdil fid-diskors, delirju, ħolm mhux normali
- Emboli tad-demem fl-arterji
- Uġiġħ fis-sider minħabba sadda fl-arterji, qalb tħabbat b'mod mgħaġġel
- Ħsara fil-fwied, falliment kardijaku
- Smiġħ indebolit
- Infjammazzjoni tal-ġhajnejn, kataretti
- Waqfien tal-menstruazzjoni, emorragija vaginali
- Kundizzjoni li tissejjaħ sindromu ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri (PRES - posterior reversible encephalopathy syndrome) jew sindromu ta' lewkoenċefalopatija posterjuri riversibbli (RPLS - reversible posterior leucoencephalopathy syndrome), li għandhom sintomi bħal attakk ta' puplesija, uġiġħ ta' ras, konfużjoni, jew issibha diffiċli biex tikkonċentra

Mhux magħruf (frekwenza mhux magħrufa)

- Attakk tal-qalb

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju 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 taħžen COMETRIQ

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

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja 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. Aħžen fil-pakkett oriġinali sabiex tippoteġi mill-umdità.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih COMETRIQ

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

Il-kapsuli f'COMETRIQ 20 mg fihom cabozantinab (S)-malate ekwivalenti għal 20 mg cabozantinib. Il-kapsuli f'COMETRIQ 80 mg fihom cabozantinab (S)-malate ekwivalenti għal 80 mg ta' cabozantinib.

Is-sustanzi l-oħra huma:

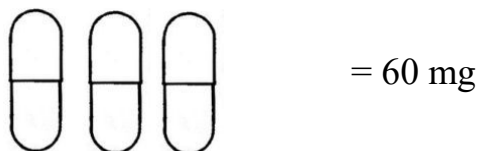
- **Kontenut tal-kapsuli:** microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, sodium starch glycolate, silica colloidal anhydrous, u stearic acid
- **Qoxra tal-kapsula:** gelatin u titanium oxide (E171)
 - Il-kapsuli ta' 20 mg fihom ukoll black iron oxide (E172)
 - Il-kapsuli ta' 80 mg fihom ukoll red 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 ta' COMETRIQ 20 mg huma griži u għandhom "XL184 20mg" stampat fuq naħa minnhom. Il-kapsuli ta' COMETRIQ 80 mg huma orangjo u għandhom "XL184 80mg" stampat fuq naħa minnhom.

Il-kapsuli COMETRIQ huma ppakkettati f'folji fil-kartuni organizzati bid-doża preskritta. Kull folja fil-kartuna fiha biżżejjed medicina 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.



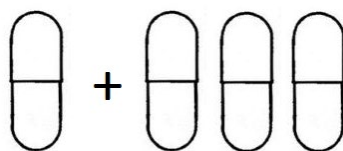
tliet kapsuli griži ta' 20 mg

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 orangjo 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 orangjo ta' 80 mg + tliet kapsuli griża ta' 20 mg

Il-kapsuli COMETRIQ jiġu wjoll fpakketti 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 medicina għal 28 jum.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franza

Manifattur

Catalent UK Packaging Limited
Lancaster Way
Wingates Industrial Park
Westhoughton
Bolton
Lancashire
BL5 3XX
Ir-Renju Unit

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

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

Italia

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

България, România

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

Latvija

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

Česká republika

Ipsen Pharma, o.s. Evropská 136/810 CZ-160 00
Praha 6
Tel: + 420 242 481 821

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas

T. Narbuto 5, LT-08105 Vilnius
Tel. + 370 700 33305

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB

Kista Science Tower
Färögatan 33
SE- 164 51 Kista
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

Magyarország

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

Deutschland, Österreich

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

Nederland

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

Eesti

Polska

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta
Ipsen ΕΠΕ

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

España

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

France, Hrvatska, Slovenija

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

Ireland

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

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

Portugal

Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.
Alameda Fernão Lopes, nº 16-11º
Miraflores P-1495 - 190 Algés
Portugal
Tel: + 351 - 21 - 412 3550

Slovenská republika

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

United Kingdom

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Din il-medicina ngħatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-medicina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi l-informazzjoni l-ġdida dwar din il-medicina mill-anqas kull sena u ser taġġorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

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