

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

CABOMETRYX pilloli miksija b'rita ta' 20 mg

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

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 15.54 mg lactose.

CABOMETRYX pilloli miksija b'rita ta' 40 mg

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

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 31.07 mg lactose.

CABOMETRYX pilloli miksija b'rita ta' 60 mg

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

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 46.61 mg lactose

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

CABOMETRYX 20 mg pilloli miksija b'rita

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

CABOMETRYX 40 mg pilloli miksija b'rita

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

CABOMETRYX 60 mg pilloli miksija b'rita

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

- bħala trattament tal-ewwel għażla ta' pazjenti adulti b'riskju intermedju jew baxx (ara sezzjoni 5.1),

- f'adulti wara terapija preċedenti mmirata lejn il-fattur tat-tkabbir tal-endotelju vaskulari (VEGF - vascular endothelial growth factor) (ara sezzjoni 5.1).

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

Karċinoma epatoċellulari (HCC - hepatocellular carcinoma)

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

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoloġija

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

CABOMETYX bħala monoterapija

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

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

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

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

Modifika fit-trattament

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

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

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

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

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

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

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

Prodotti mediċinali li jittieħdu fl-istess waqt

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

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

Razza

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

Indeboliment tal-kliewi

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

Indeboliment tal-qalb

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

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' cabozantinib fit-tfal u fl-adolexxenti ta' età <18 -il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. *Data* disponibbli bħalissa hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Metodu ta' kif għandu jingħata

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

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

F'karċinoma taċ-ċellula renali wara terapija preċedenti mmirata lejn il-fattur tat-ikabbir tal-endotelju vaskolari (VEGF - vascular endothelial growth factor), tnaqqis fid-doża jew interruzzjonijiet fid-doża

minhabba avveniment avvers (AE - *adverse event*) seħħew f'59.8% u 70%, rispettivament, tal-pazjenti ttrattati b'cabozantinib fil-prova klinika piviali (METEOR). F'19.3% tal-pazjenti kien meħtieġ li d-doża titnaqqas darbtejn. Iż-żmien medjan sal-ewwel tnaqqis fid-doża kien ta' 55 jum, u l-ewwel interruzzjoni fid-doża kienet 38 jum.

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

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

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

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

Epatotossicità

Anormalitajiet ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied (żidiet fl-alanine aminotransferase [ALT], fl-aspartate aminotransferase [AST] u fil-bilirubina) ġew osservati b'mod frekwenti f'pazjenti ttrattati b'cabozantinib. Huwa rakkomandat li jsiru testijiet tal-funzjoni tal-fwied (ALT, AST u bilirubina) qabel ma jinbeda trattament b'cabozantinib u li jsir monitoraġġ mill-qrib matul it-trattament. Għall-pazjenti b'aggravar tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied ikkunsidrat relatat ma' trattament b'cabozantinib (jiġifieri fejn mhijiex evidenti kawża alternattiva), għandu jiġi segwit il-parir dwar modifikazzjoni fid-doża fit-Tabella 1 (ara sezzjoni 4.2).

Meta cabozantinib jingħata flimkien ma' nivolumab, ġew irrappurtati frekwenzi oġhla ta' żidiet fl-ALT u fl-AST ta' Gradi 3 u 4 meta mqabbla ma' cabozantinib bħala monoterapija f'pazjenti b'RCC avanzata (ara sezzjoni 4.8). L-enzimi tal-fwied għandhom jiġu mmonitorjati qabel il-bidu tat-trattament u perjodikament matulu. Għandhom jiġu segwiti l-linji gwida għall-immaniġġjar mediku għaž-żewġ mediċini (ara sezzjoni 4.2 u rreferi għall-SmPC ta' nivolumab).

Ġew irrappurtati każijiet rari ta' sindrome ta' kanal tal-bili li jisparixxi. Il-każijiet kollha seħħew f'pazjenti li kienu rċevew inibituri ta' checkpoint immuni, qabel jew fl-istess waqt mat-trattament b'cabozantinib.

Cabozantinib huwa eliminat l-aktar permezz tal-fwied. Monitoraġġ aktar mill-qrib tas-sigurtà globali huwa rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment ħafif jew moderat tal-fwied (ara wkoll sezzjonijiet 4.2 u 5.2). Proporzjon relattiv oġhla ta' pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (Child-Pugh B) żviluppa enċefalopatija tal-fwied bi trattament b'cabozantinib. Cabozantinib mhux rakkomandat għal użu f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child-Pugh C, ara sezzjoni 4.2).

Enċefalopatija tal-fwied

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

Perforazzjonijiet u fistuli

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

Disturbi gastrointestinali (GI - *gastrointestinal*)

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

Avvenimenti tromboemboliċi

Avvenimenti ta' tromboemboliżmu fil-vini, inkluż emboliżmu pulmonari, u tromboemboliżmu fl-arterji, xi drabi fatali, ġew osservati b'cabozantinib. Cabozantinib għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li għandhom riskju ta', jew storja ta' dawn l-avvenimenti. Fl-istudju dwar HCC (CELESTIAL), trombozi fil-vina portali ġiet osservata b'cabozantinib, inkluż avveniment wiehed fatali. Pazjenti bi storja ta' invażjoni fil-vina portali dehru li huma f'riskju akbar li jiżviluppaw trombozi fil-vina portali. Cabozantinib għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw infart mijokardijaku akut jew kwalunkwe komplikazzjoni tromboembolika oħra sinifikanti klinikament.

Emorraġija

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

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

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

Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji

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

Tromboċitopenija

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

Komplikazzjonijiet fil-feriti

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

Pressjoni għolja

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

Osteonekrosi

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

Sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari

Is-sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari (PPES - *palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome*) ġiet osservata b'cabozantinib. Meta PPES tkun severa, għandu jiġi kkunsidrat interruzzjoni tat-trattament b'cabozantinib. Cabozantinib għandu jerġa' jinbada b'doża aktar baxxa meta PPES jitjieb għal grad 1.

Proteina fl-awrina

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

Sindrome ta' enċefalopatija posterjuri riversibbli

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

Titwil tal-intervall QT

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

Disfunzjoni tat-tirojde

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

Anormalitajiet bijokimiċi tat-test tal-laboratorju

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

Indutturi u inibituri ta' CYP3A4

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

Sottostrati tal-glikoproteina P

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

Inibituri ta' MRP2

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

Eċċipjenti

Lactose

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

Sodium

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

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

Effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq cabozantinib

Inibituri u indutturi ta' CYP3A4

L-għoti tal-inibitur qawwi ta' CYP3A4 ketoconazole (400 mg kuljum għal 27 jum) lil voluntiera f'saħħithom naqqas it-tneħħija ta' cabozantinib (b'29%) u zied l-esponiment għal doża waħda ta'

cabozantinib fil-plażma (AUC) bi 38%. Għalhekk, l-għoti ta' inibituri qawwiya ta' CYP3A4 (eż., ritonavir, itraconazole, erythromycin, clarithromycin, meraq tal-grejpfrut) flimkien ma' cabozantinib għandu jsir b'kawtela.

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

Sustanzi li jimmodifikaw l-pH tal-istonku

L-għoti tal-inibitur tal-pompa tal-protoni (PPI - *proton pump inhibitor*) esomeprazole (40 mg kuljum għal 6 ijiem) flimkien ma' doża waħda ta' 100 mg cabozantinib lil voluntiera f'saħħithom ma wassalx għal effett klinikament sinifikanti fuq l-esponiment għal cabozantinib fil-plażma (AUC). Mhux indikat aġġustament fid-doża meta sustanzi li jimmodifikaw il-pH tal-istonku (jiġifieri, PPIs, antagonisti tar-riċettur H2, u antaċidi) jingħataw flimkien ma' cabozantinib.

Inibituri ta' MRP2

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

Sustanzi li jissekwestraw l-imluħa tal-bila

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

Effett ta' cabozantinib fuq prodotti mediċinali oħra

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

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

Sottostrati tal-glikoproteina P

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

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

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

Tqala

M'hemmx studji fuq nisa tqal li kienu qed jużaw cabozantinib. Studji fl-animali wrew effetti fuq l-embrijuni u l-feti u effetti teratoġeniċi (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali għall-bnedmin mhux

magħruf. Cabozantinib m'għandux jintuza' waqt it-tqala sakemm il-kondizzjoni klinika tal-mara ma tkunx teħtieġ trattament b'cabozantinib.

Treddiġh

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Cabozantinib bħala monoterapija

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

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

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

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

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

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

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati fis-sett ta' *data* miġbur għal pazjenti ttrattati b'monoterapija ta' cabozantinib għal RCC, HCC u DTC (n = 1128) jew irrappurtati bl-użu ta' cabozantinib wara t-tqegħid fis-suq huma elenkati f'Tabella 2. Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-klassi tas-

sistemi u tal-organi ta' MedDRA u kategoriji ta' frekwenza. Il-frekwenzi huma bbażati fuq il-grad i kollha u huma definiti bħala: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull kategorija ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji l-ewwel.

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

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni	axxess, pulmonite
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Komuni hafna	anemija, tromboċitopenija
Komuni	newtrogenija, limfopenija
Disturbi fis-sistema endokrinarja	
Komuni hafna	ipotirojdiżmu*
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	
Komuni hafna	tnaqgis fl-aptit, ipomanjesimja, ipokalimja, ipoalbuminimja
Komuni	deidratazzjoni, ipofosfatimja, iponatrija, ipokalċimija, iperkalimja, iperbilirubinimja, iperglicemija, ipoglicemija
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni hafna	disgewżja, uġiġħ ta' ras, sturdament
Komuni	newropatija periferali ^a
Mhux komuni	konvulżjoni, inċident ċerebrovaskulari, sindrome ta' enċefalopatija posterjuri riversibbli
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
Komuni	żanżin fil-widnejn
Disturbi fil-qalb	
Mhux komuni	infart mijokardijaku akut
Disturbi vaskulari	
Komuni hafna	pressjoni għolja, emorraġija ^{b*}
Komuni	trombozi fil-vini ^c
Mhux komuni	kriżi ipertensiva, trombozi fl-arterji, emboliżmu fl-arterji
Mhux magħrufa	anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Komuni hafna	disfonja, qtugħ ta' nifs, sogħla
Komuni	emboliżmu pulmonari
Mhux komuni	pnewmотораċi
Disturbi gastrointestinali	
Komuni hafna	dijarea*, dardir, rimettar, stomatite, stitikezza, uġiġħ addominali, dispepsja
Komuni	perforazzjoni gastrointestinali*, pankreatite, fistula*, marda ta' rifluss gastroesofagali, murliti, uġiġħ fil-ħalq, ħalq xott, disfagja
Mhux komuni	glossodinija (uġiġħ u infjammazzjoni fl-ilsien u l-ħalq)
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Komuni	enċefalopatija tal-fwied*
Mhux komuni	epatite kolestatika
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
Komuni hafna	sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari, raxx
Komuni	ħakk, alopeċja, ġilda xotta, dermatite bl-akne, bidla fil-kulur tax-xagħar, iperkeratozi, eritema
Mhux magħrufa	vaskulite tal-ġilda
Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni hafna	uġiġħ fl-estremajtiet
Komuni	spażmi fil-muskoli, artralġja

Mhux komuni	osteonekrosi tax-xedaq
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	
Komuni	proteina fl-awrina
Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	
Komuni hafna	gheja, infjammazzjoni tal-mukuza, astenja, edima periferali
Investigazzjonijiet^d	
Komuni hafna	tnaqqis fil-piż, zieda fl-ALT fis-serum, zieda fl-AST
Komuni	zieda fl-ALP fid-demm, zieda fil-GGT, zieda fil-kreatinina fid-demm, zieda fl-amylase, zieda fil-lipase, zieda fil-kolesterol fid-demm, zieda fit-trigliceridi fid-demm
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	
Mhux komuni	komplikazzjonijiet fil-feriti ^e

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

^a inkluż polineuropatija; in-newropatija periferali hija prinċipalment sensorja

^b Inkluża epistasi bhala l-iktar reazzjoni avversa komuni rrapportata

^c Kull trombozi fil-vini inkluża trombozi fil-vini tal-fond

^d Abbażi tar-reazzjonijiet avversi rrapportati

^e Fejqan li jiehu iżjed fit-tul min-normal, komplikazzjoni fis-sit tal-inċizzjoni u ftuħ tal-ferita

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

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

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

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

Lista ta' reazzjonijiet avversi f' tabella

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

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

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni hafna	infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq
Komuni	pulmonite
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	
Komuni	eosinofilja
Disturbi fis-sistema immuni	
Komuni	sensittività eċċessiva (inkluża reazzjoni anafilattika)
Mhux komuni	reazzjoni ta' sensittività eċċessiva relatata mal-infużjoni
Disturbi fis-sistema endokrinarja	
Komuni hafna	ipotirojdiżmu, ipertirojdiżmu
Komuni	insuffiċjenza adrenali
Mhux komuni	ipofisite, tirojdite

Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	
Komuni hafna	tnaqqis fl-aptit
Komuni	deidratazzjoni
Disturbi fis-sistema nervuza	
Komuni hafna	disgewzja, sturdament, uġiġħ ta' ras
Komuni	newropatija periferali
Mhux komuni	enċefalite awtoimmuni, sindrome ta' Guillain-Barré, sindrome majasteniku
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
Komuni	żanzin fil-widnejn
Disturbi fl-ġhajnejn	
Komuni	ġhajn tinħass xotta, vista mċajpra
Mhux komuni	uveite
Disturbi fil-qalb	
Komuni	fibrillazzjoni tal-atrju, takikardija
Mhux komuni	mijokardite
Disturbi vaskulari	
Komuni hafna	pressjoni għolja
Komuni	trombożi ^a
Mhux komuni	emboliżmu fl-arterji
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	
Komuni hafna	disfonja, qtuġħ ta' nifs, soġħla
Komuni	pnewmonite, emboliżmu pulmonari, tifġir mill-immieher, effużjoni fil-plewra
Mhux komuni	pnewmotoraci
Disturbi gastrointestinali	
Komuni hafna	dijarea, rimettar, dardir, stitikezza, stomatite, uġiġħ addominali, dispepsja
Komuni	kolite, gastrite, uġiġħ fil-ħalq, ħalq xott, murliti
Mhux komuni	pankreatite, perforazzjoni fil-musrana ż-żġħira ^b , glossodinija
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Komuni	epatite
Mhux magħrufa	sindrome ta' kanal tal-bili li jisparixxi ^c
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Komuni hafna	sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari, raxx ^d , ħakk
Komuni	alopecija, ġilda xotta, eritema, bidla fil-kulur tax-xagħar
Mhux komuni	psorijasi, urtikarja
Mhux magħrufa	vaskulite tal-ġilda
Disturbi muskuloskeletriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni hafna	uġiġħ muskuloskeletriku ^e , artralġja, spażmi fil-muskoli
Komuni	artrite
Mhux komuni	mijopatija, osteonekrosi tax-xedaq, fistula
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	
Komuni hafna	proteina fl-awrina
Komuni	insuffiċjenza tal-kliewi, ħsara akuta fil-kliewi
Mhux komuni	nefrite
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni hafna	għeja kbira, deni, edima
Komuni	uġiġħ, uġiġħ fis-sider
Investigazzjonijiet^f	
Komuni hafna	żieda fl-ALT, żieda fl-AST, ipofosfatimja, ipokalcimija, ipomanjesimja, iponatrimija, iperglicemija, limfopenija, żieda fl-alkaline phosphatase, żieda fil-lipase, żieda fl-amylase, tromboċitopenija, żieda fil-kreatinina, anemija, lewkopenija, iperkalimja, newtrogenija, iperkalcimija, ipoglicemija, ipokalimja, żieda fil-bilirubina totali, ipermanjesimja, ipernatrimija, tnaqqis fil-piż
Komuni	żieda fil-kolesterol fid-demmi, ipertrigliceridemija

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

- ^a Trombozi hija terminu kompost li jinkludi trombozi fil-vini portali, trombozi fil-vini pulmonari, trombozi pulmonari, trombozi aortika, trombozi fl-arterji, trombozi fil-vini tal-fond, trombozi fil-vini pelviċi, trombozi fil-vena cava, trombozi f'vina, trombozi f'vina fi driegħ jew riġel
- ^b Ġew irrappurtati każijiet fatali
- ^c B'esponiment minn qabel jew fl-istess waqt għal inibitur ta' checkpoint immuni
- ^d Raxx huwa terminu kompost li jinkludi dermatite, dermatite bl-akne, dermatite bulluża, raxx bil-qxur, raxx eritematuż, raxx folliculari, raxx makulari, raxx makulopapulari, raxx papulari, raxx bil-ħakk u reazzjoni kkawżata mill-mediċina
- ^e Uġiġħ muskuloskeletriku huwa terminu kompost li jinkludi wġiġħ fid-dahar, uġiġħ fl-għadam, uġiġħ muskuloskeletriku fis-sider, skumdità muskuloskeletrika, mijalgja, uġiġħ fl-għonq, uġiġħ fl-estremittajiet, uġiġħ fis-sinla tad-dahar
- ^f Il-frekwenzi tat-termini tal-laboratorju jirriflettu l-proporzjon ta' pazjenti li kellhom aggravar mil-linja bażi f'kejl tal-laboratorju bl-eċċezzjoni ta' tnaqqis fil-piż, żieda fil-kolesterol fid-demmm u ipertrigliceridemija

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

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

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

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

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

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

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

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

Perforazzjonijiet fatali seħħew fil-programm kliniku dwar cabozantinib.

Enċefalopatija tal-fwied (ara sezzjoni 4.4)

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

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

Dijarea (ara sezzjoni 4.4)

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

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

Fl-istudju dwar HCC (CELESTIAL), dijarea kienet irrappurtata f'54% tal-pazjenti ttrattati b'cabozantinib (251/467); avvenimenti ta' Grad 3-4 f'9.9%. Iż-żmien medjan sal-bidu tal-avvenimenti

kollha kien ta' 4.1 ġimġhat. Id-dijarea wasslet għal modifiki, interruzzjonijiet u waqfien tad-doża f'84/467 (18%), 69/467 (15%) u 5/467 (1%) tal-individwi, rispettivament.

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

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

Fistuli (ara sezzjoni 4.4)

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

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

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

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

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

Fistuli fatali seħhew fil-programm kliniku dwar cabozantinib

Emorraġija (ara sezzjoni 4.4)

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

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

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

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

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

Emorraġiji fatali seħhew fil-programm kliniku dwar cabozantinib.

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

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

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

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

Fost il-45 pazjent b'zieda fl-ALT jew fl-AST ta' Grad ≥ 2 li kienu *rechallenged* b'cabozantinib (n=10) jew b'nivolumab (n=10) mogħtija bhala sustanza waħda jew bit-tnejn (n=25), giet osservata rikorrenza ta' zieda fl-ALT jew fl-AST ta' Grad ≥ 2 f'4 pazjent li kienu qed jirċievu cabozantinib, fi 3 pazjenti li

kienu qed jirċievu nivolumab u fi 8 pazjenti li kienu qed jirċievu kemm cabozantinib kif ukoll nivolumab.

Ipotirojdiżmu

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

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

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika (ara sezzjoni 5.1)

Fl-istudju ADVL1211, studju ta' zieda fid-doża limitat ta' cabozantinib f'pazjenti pedjatriċi u adolexxenti b'tumuri solidi rikorrenti jew refrattarji inklużi tumuri tas-CNS ġew osservati l-avvenimenti li ġejjin: zieda fl-aspartate aminotransferase (AST) (komuni hafna, 76.9%), zieda fl-alanine aminotransferase (ALT) (komuni hafna, 71.8%), tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti (komuni hafna, 48.7%), tnaqqis fl-għadd tan-newtrofil (komuni hafna, 35.9%), u zieda fil-lipase (komuni hafna, 33.3%) bi frekwenza oġġla fl-individwi kollha fil-gruppi tad-dożi kollha inklużi fil-popolazzjoni tas-sigurtà (N=39), meta mqabbla mal-adulti. Iż-zieda fir-rati għal dawn it-Termini Preferuti (PTs, *Preferred Terms*) jikkonċernaw kwalunkwe grad kif ukoll grad 3/4 ta' dawn l-ADRs. L-avvenimenti avversi rrapportati huma kwalitattivament konformi mal-profil tas-sigurtà rikonossut għal cabozantinib f'popolazzjonijiet adulti. Madankollu, in-numri żgħar ta' individwi jipprekludu valutazzjoni konkluziva tax-xejriet u l-frekwenzi u tqabbil addizzjonali mal-profil tas-sigurtà rikonossut ta' cabozantinib.

Fl-istudju ADVL1622 ta' cabozantinib fi tfal u adulti żgħażaġh bl-istrati ta' tumuri solidi li ġejjin: Sarkoma ta' Ewing, rabdomijosarkoma, sarkoma mhux rabdomijosarkoma tat-tessut artab (NRTSS, *non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas*), osteosarkoma, tumor ta' Wilms u tumuri solidi rari oħra (koorti mhux statistika), il-profil tas-sigurtà ta' tfal u adulti żgħażaġh ittrattati b'cabozantinib fl-istrati kollha kien komparabbli ma' dak osservat fl-adulti ttrattati b'cabozantinib.

Ġie osservat twessigh fisejali fi tfal bi plejts tat-tkabbir miftuħin meta ttrattati b'cabozantinib.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

F'każ ta' suspett ta' doża eċċessiva, cabozantinib għandu jitwaqqaf u għandha tinbeda kura ta' appoġġ. Parametri metaboliċi kliniċi tal-laboratorju għandhom jiġu monitorjati tal-anqas kull ġimgha jew kif klinikament xieraq sabiex jiġu mistharrġa xejriet possibbli ta' bidla. Reazzjonijiet avversi assoċjati ma' doża eċċessiva għandhom jiġu ttrattati skont is-sintomi.

5. PROPRIETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Effetti farmakodinamiċi

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

Elettrofizjoloġija kardijaka

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

Effikaċja klinika u sigurtà

Karċinoma taċ-ċellula renali

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

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

Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi kienu simili bejn il-gruppi ta' cabozantinib u everolimus. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu riġiel (75%), b'età medjana ta' 62 sena. Wiehed u sebghin (71%) fil-mija irċeview VEGFR TKI wiehed biss minn qabel; 41% tal-pazjenti rċeview sunitinib bħala l-uniku VEGFR TKI tagħhom minn qabel. Skont il-kriterji taċ-Ċentru tal-Kanċer Memorial Sloan Kettering għall-kategorija ta' riskju pronjostiku, 46% kienu favorevoli (0 fatturi tar-riskju), 42% kienu intermedji (fattur ta' riskju 1), u 13% kienu baxxi (2 jew 3 fatturi ta' riskju). Erbgħa u hamsin (54%) fil-mija tal-pazjenti kellhom 3 jew aktar organi b'marda metastatika, inklużi l-pulmun (63%), glandoli limfatiċi (62%), fwied (29%), u għadam (22%). It-tul medjan tat-trattament

kien ta' 7.6 xhur (firxa 0.3 - 20.5) għall-pazjenti li rċewew cabozantinib u 4.4 xhur (firxa 0.21 - 18.9) għall-pazjenti li rċewew everolimus.

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

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

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

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

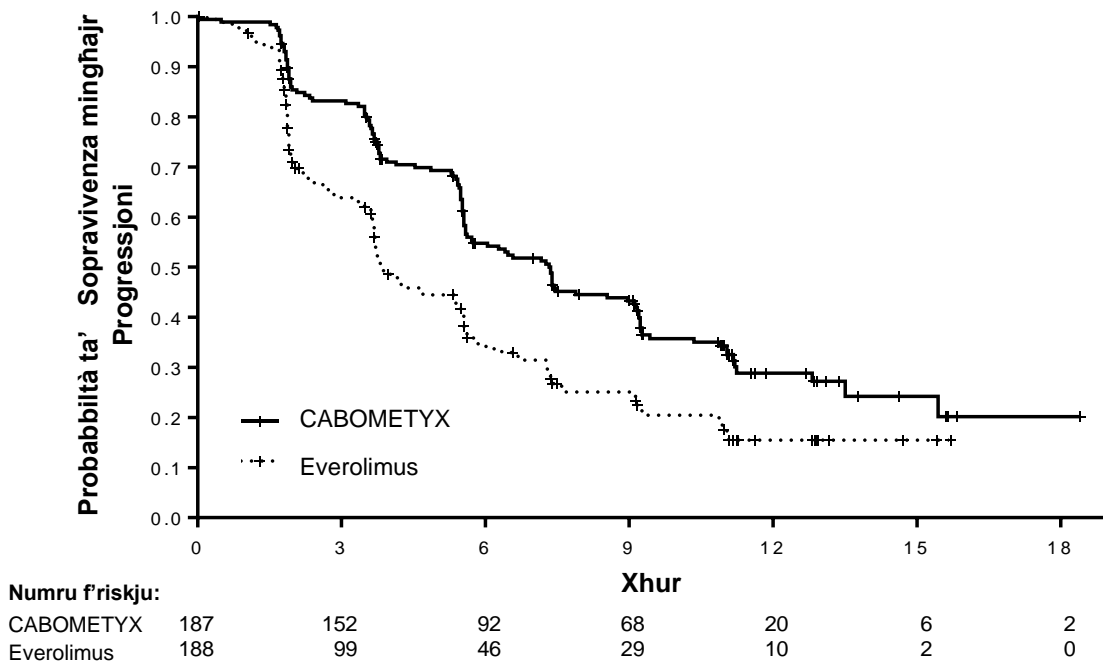


Tabella 4: Sommarju ta' sejbiet ta' PFS minn kumitat ta' analizi radjologika indipendenti f'individwi b'RCC wara terapija preċedenti mmirata lejn il-fattur tat-tkabbir tal-endotelju vaskulari (VEGF - *vascular endothelial growth factor*) (METEOR)

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

¹ test log-rank stratifikat

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

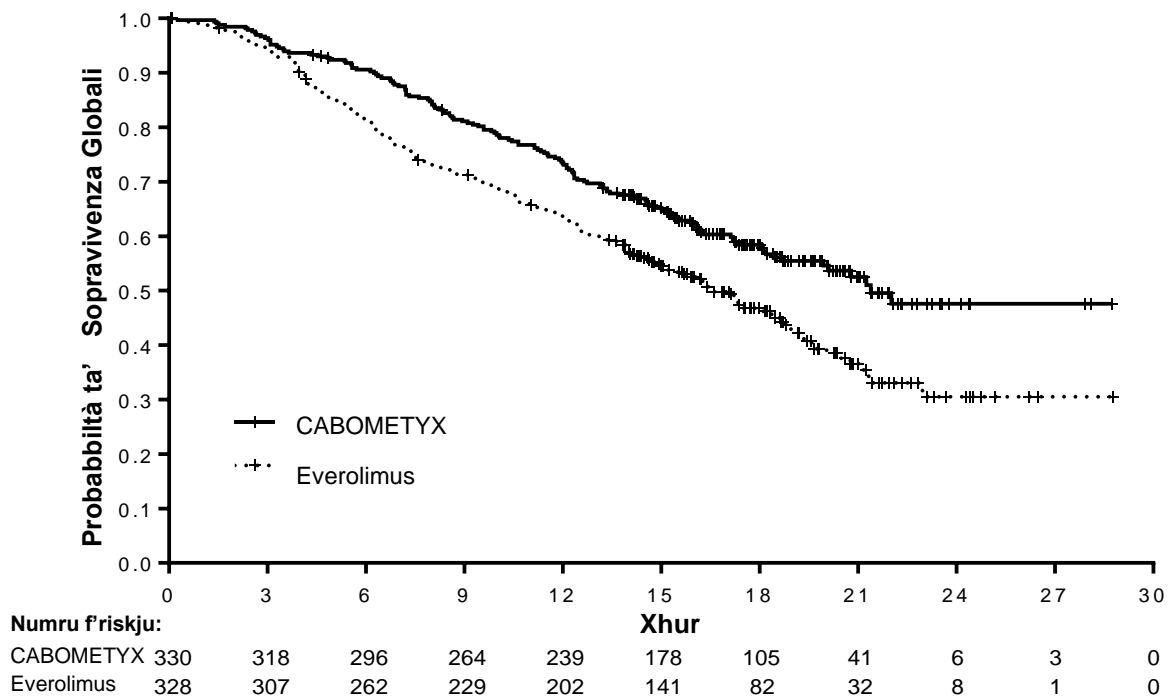


Tabella 5: Sommarju ta' sejbiet tar-ORR skont kumitat ta' analiżi radjoloġika indipendenti (IRC - independent review committee) u analiżi tal-investigatur, f'individwi b'RCC wara terapija preċedenti mmirata lejn il-fattur tat-tkabbir tal-endotelju vaskulari (VEGF - vascular endothelial growth factor)

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

¹ test chi-squared

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

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

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

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

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

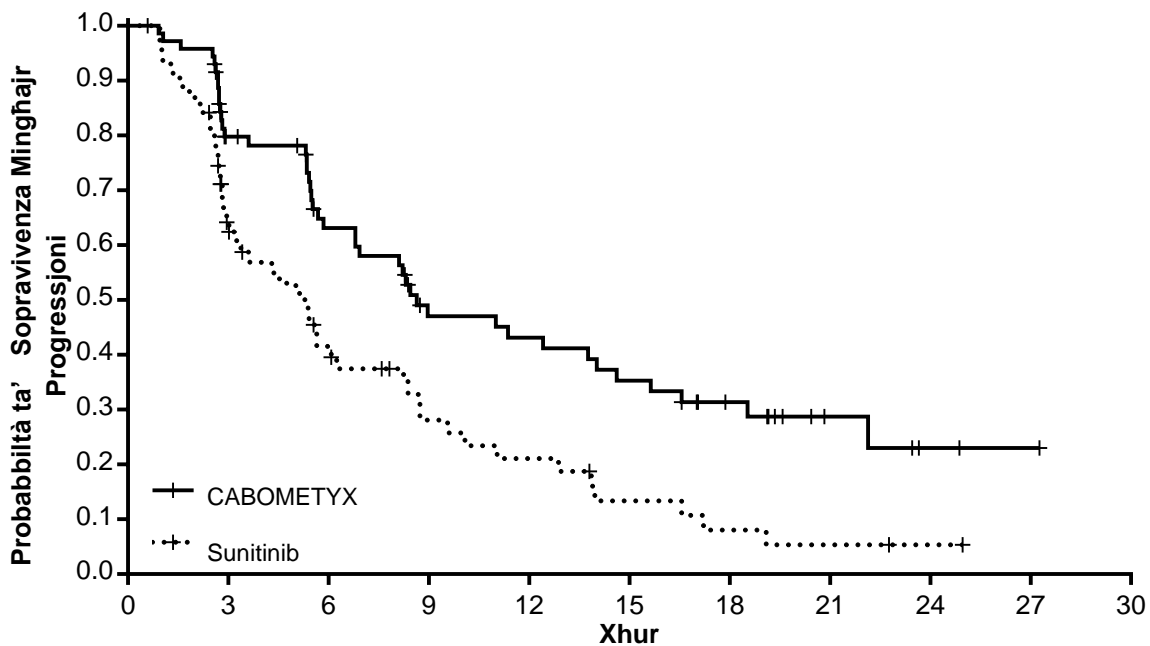
Titjib statistikament sinifikanti fil-PFS kif ivvalutat b'mod retrospettiv minn Kumitat tar-Radjoloġija Indipendenti (IRC - Independent Radiology Committee) blinded intwera għal cabozantinib meta mqabbel ma' sunitinib (Figura 3 u Tabella 6). Ir-riżultati mill-analiżi determinata mill-investigatur u mill-analiżi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

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

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

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

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



Numru f'riskju:

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

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

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

^a skont iċ-ċensura tal-UE

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

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

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

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

Total ta' 651 pazjent kienu randomised biex jirċievu cabozantinib 40 mg mill-halq darba kuljum flimkien ma' nivolumab 240 mg (n=323) mogħti għol-vini kull ġimagħtejn jew sunitinib (n=328) 50 mg kuljum, mogħti mill-halq għal 4 ġimghat segwiti minn ġimagħtejn bla doża. It-trattament kompli sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità mhux aċċettabbli bl-għoti ta' nivolumab sa 24 xahar. It-trattament wara progressjoni inizjali ddefinita skont RECIST verżjoni 1.1 stmata mill-Investigatur kien permess jekk il-pazjent kellu benefiċċju kliniku u kien qed jittollera l-mediċina tal-istudju, kif determinat mill-investigatur. L-ewwel valutazzjoni tat-tumur wara l-linja bażi twettqet wara 12-il ġimgha (± 7 ijiem) mir-randomisation. Valutazzjonijiet sussegwenti tat-tumur seħħew kull

6 ġimġhat (± 7 ijiem) sa Ġimġha 60, imbagħad kull 12-il ġimġha (± 14 -il jum) sa progressjoni radjugrafika, ikkonfermata minn analiżi Ċentrali Indipendenti Blinded (BICR - *Blinded Independent Central review*). Il-kejl tar-riżultat primarju tal-effikaċja kien PFS kif determinata minn BICR. Miżuri addizzjonali tal-effikaċja kienu jinkludu OS u ORR bħala punti finali sekondarji ewlenin.

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

L-istudju wera benefiċċju statistikament sinifikanti f'PFS, OS, u ORR għall-pazjenti randomised għal cabozantinib flimkien ma' nivolumab meta mqabbel ma' sunitinib.

Ir-riżultati tal-effikaċja mill-analiżi primarja (segwitu minimu ta' 10.6 xhur; segwitu medjan ta' 18.1 xhur) huma murija fit-Tabella 7.

Tabella 7: Riżultati tal-effikaċja (CA2099ER)

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

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

^b Valuri p fuq 2 naħat minn test log-rank regolari stratifikat.

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

^d Abbaži ta' stimi Kaplan-Meier.

^e Konfini għal valur p ta' sinifikanza statistika ta' <0.0111.

^f CI abbaži tal-metodu ta' Clopper u Pearson.

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

^h valur p fuq 2 naħat minn test ta' CMH.

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

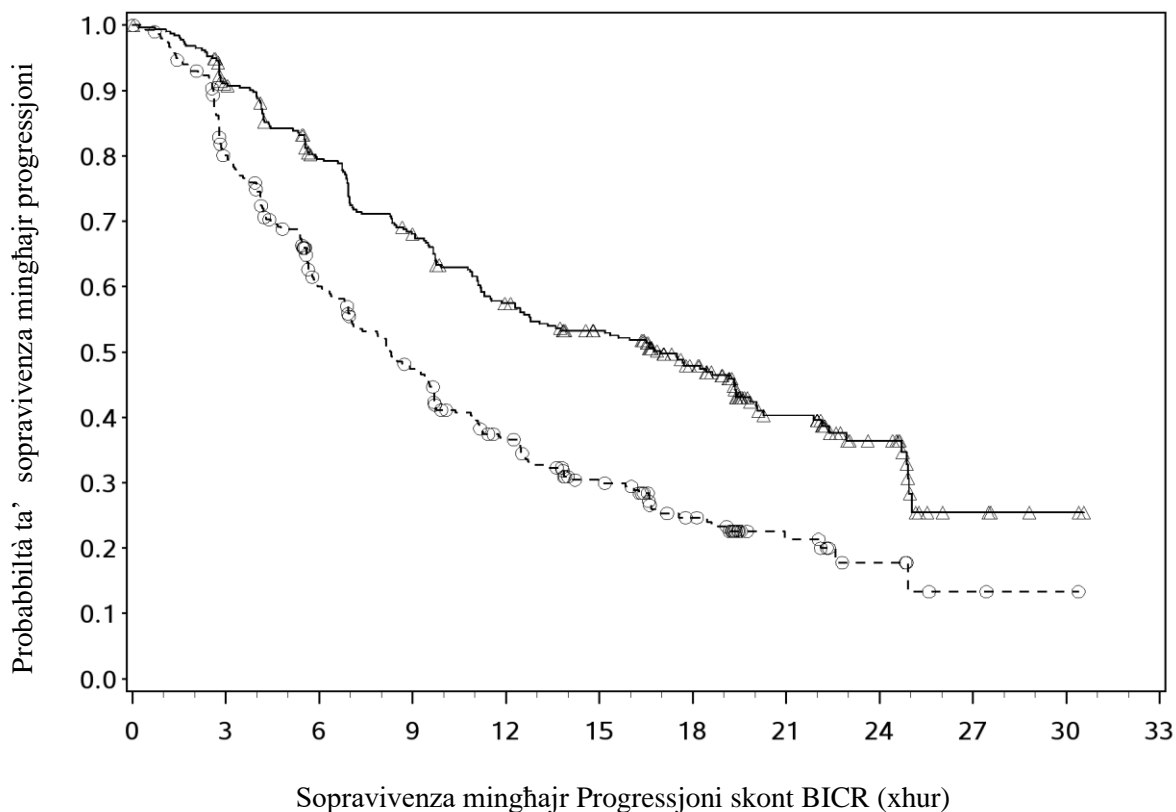
L-analiżi primarja ta' PFS kienet tinkudi ċensura għal trattament ġdid kontra l-kanċer (Tabella 7). Ir-rizultati għal PFS biċ-ċensura u mingħajrha għal trattament ġdid kontra l-kanċer kienu konsistenti.

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

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

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

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



Numru ta' individwi f'riskju

Nivolumab + cabozantinib

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

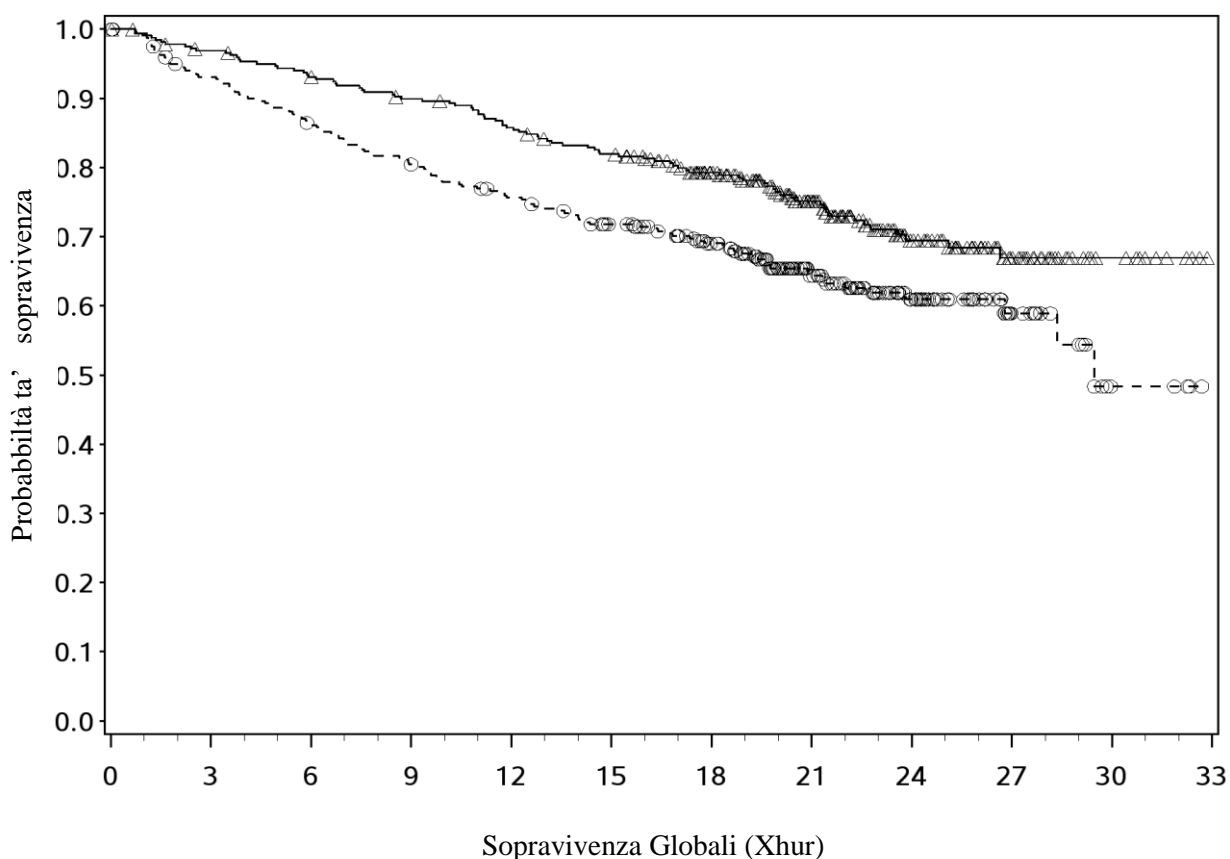
Sunitinib

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

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

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

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



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

—△— Nivolumab + cabozantinib (avvenimenti: 86/323), medjan u CI ta' 95.0%: NE

--○-- Sunitinib (avvenimenti: 116/328), medjan u CI ta' 95.0%: 29.47 (28.35, NE)

Karċinoma epatoċellulari

Studju kkontrollat f'pazjenti li rċevew sorafenib (CELESTIAL)

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

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

Il-karatteristiċi demografici u tal-marda fil-linja bażi kienu simili bejn il-gruppi ta' cabozantinib u placebo u huma murija hawn taħt għas-707 pazjenti randomised kollha.

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

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

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

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

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

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

³ kif ivvalutata mill-investigatur skont RECIST 1.1

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

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

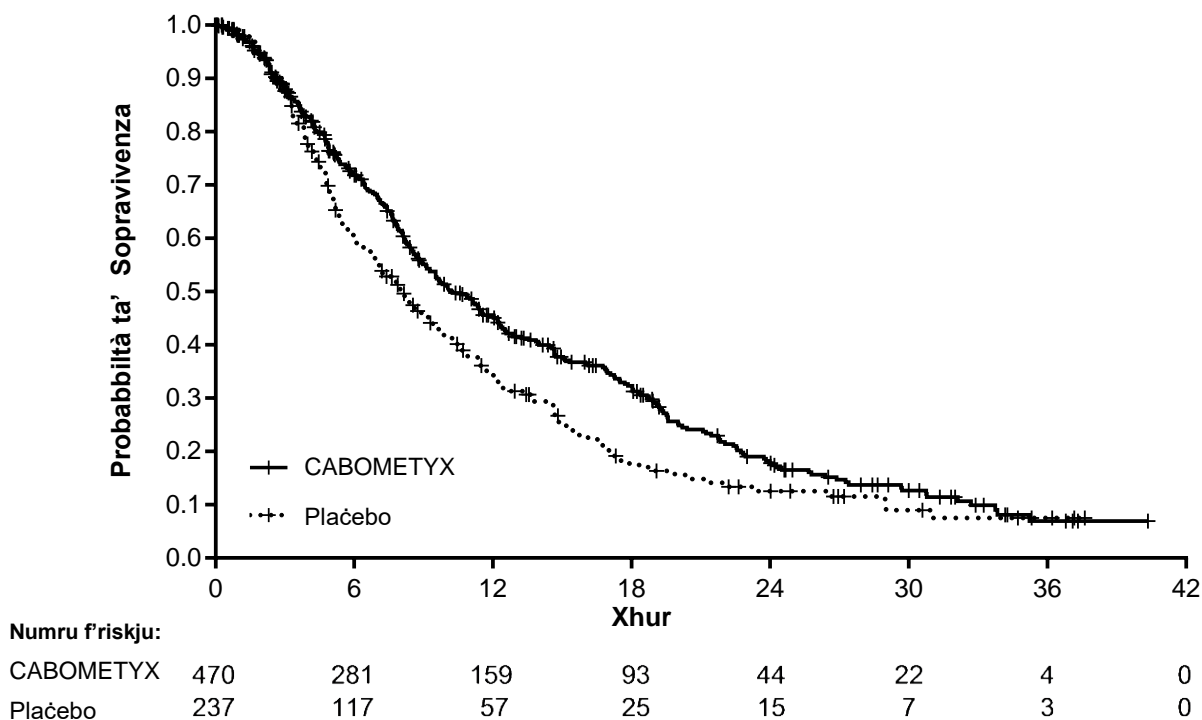
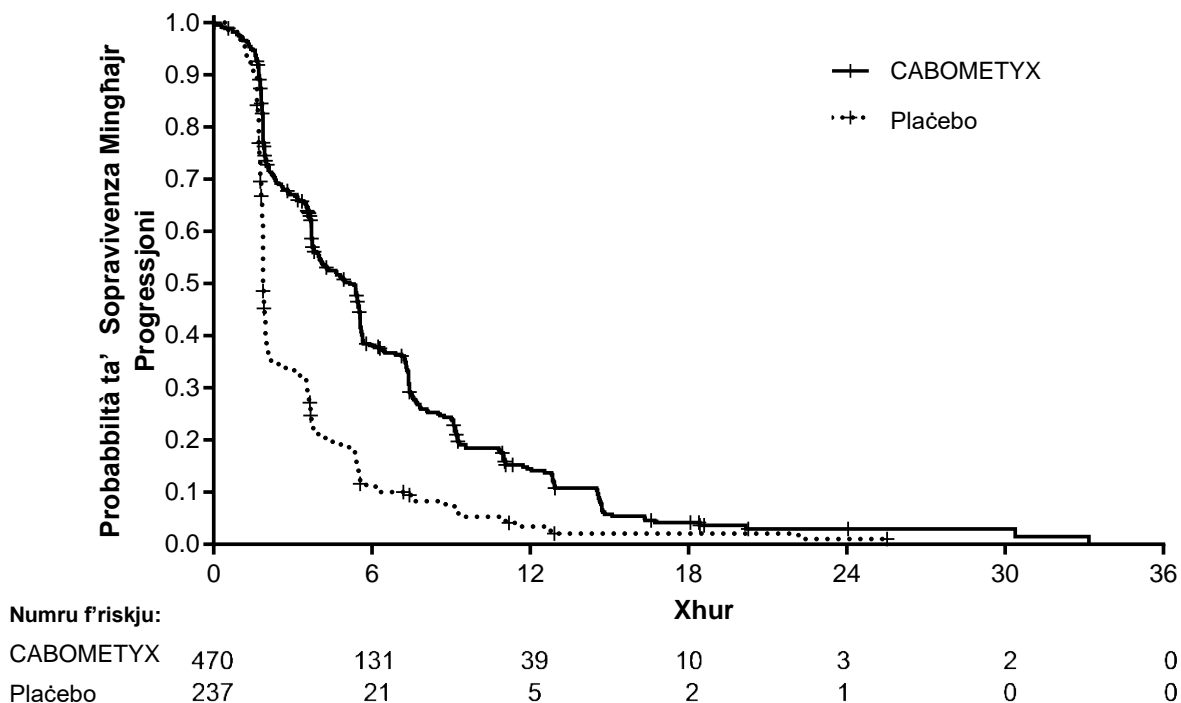


Figura 7: Kurva Kaplan Meier ghal sopravivenza minghajn progressjoni (CELESTIAL)



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

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

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

Karċinoma tat-tirojde differenzjata (DTC)

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

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

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

L-analiżi primarja ta' PFS inkludiet 187 pazjent randomised, 125 għal cabozantinib u 62 għall-plaċebo. Il-karatteristiċi demografici u tal-marda fil-linja bażi kienu ġeneralment ibbilanċjati għaż-żewġ gruppi tat-trattament. L-età medjana kienet ta' 66 sena (medda ta' 32 sa 85 sena), 51% b'età ta' ≥ 65 sena, 13% b'età ta' ≥ 75 sena. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu bojod (70%), 18% tal-pazjenti kienu Asjatiċi u 55% kienu nisa. Istoloġikament, 55% kellhom dijanjożi kkonfermata ta' karċinoma papillari tat-tirojde, 48% kellhom karċinoma follikulari tat-tirojde, fosthom 17% li kienu pazjenti b'kanċer tat-tirojde taċ-ċelluli Hürthle. Kien hemm il-preżenza ta' metastasi f'95% tal-pazjenti: fil-pulmun fi 68%, fil-glandoli limfatiċi f'67%, fl-għadam f'29%, fil-plewra fi 18% u fil-fwied fi 15%. Hames pazjenti ma kinux irċevew RAI qabel minħabba ineliġibbiltà, 63% kienu rċevew lenvatinib qabel, 60% kienu rċevew sorafenib qabel u 23% kienu rċevew kemm sorafenib kif ukoll lenvatinib. L-istat ta' prestazzjoni ta' ECOG fil-linja bażi kien ta' 0 (48%) jew 1 (52%). It-tul medjan tat-trattament kien ta' 4.4 xhur fil-grupp ta' cabozantinib u 2.3 xhur fil-grupp tal-plaċebo.

Ir-riżultati tal-analiżi primarja (b'data limitu sa d-19 ta' Awwissu 2020 u segwitu medjan ta' 6.2 xhur għall-PFS), u l-analiżi aġġornata (b'data limitusa t-8 ta' Frar 2021 u segwitu medjan ta' 10.1 xhur għall-PFS) huma ppreżentati f'Tabella 9. Il-prova ma wrietx titjib statistikament sinifikanti fl-ORR għall-pazjenti randomised għal cabozantinib (n = 67) meta mqabbel mal-plaċebo (n = 33): 15% kontra 0%. Il-prova wriet titjib statistikament sinifikanti fil-PFS (segwitu medjan ta' 6.2 xhur) għall-pazjenti randomised għal cabozantinib (n = 125) meta mqabbel mal-plaċebo (n = 62). Twettqet analiżi aġġornata tal-PFS u l-OS (segwitu medjan ta' 10.1 xhur) li inkludiet 258 pazjent randomised, 170 għal cabozantinib u 88 għall-plaċebo.

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

Tabella 9: Riżultati tal-Effikaċja minn COSMIC-311

	Analizi Primarja ¹ (ITT)		Analizi Aggornata ² (ITT Shiha)	
	CABOMETYX (n = 125)	Plaċebo (n = 62)	CABOMETYX (n = 170)	Plaċebo (n = 88)
Sopravivenza Minghajr Progressjoni*				
Numru ta' Avvenimenti, (%)	31 (25)	43 (69)	62 (36)	69 (78)
Marda Progressiva	25 (20)	41 (66)	50 (29)	65 (74)
Mewt	6 (4.8)	2 (3.2)	12 (7.1)	4 (4.5)
PFS Medjana f' Xhur (CI ta' 96%)	NE (5.7, NE)	1.9 (1.8, 3.6)	11.0 (7.4, 13.8)	1.9 (1.9, 3.7)
Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 96%) ³	0.22 (0.13, 0.36)		0.22 (0.15, 0.32)	
Valur p ⁴	< 0.0001			
Sopravivenza Globali				
Avvenimenti, n (%)	17 (14)	14 (23)	37 (22)	21 (24)
Proporzjon ta' Periklu ³ (CI ta' 95%)	0.54 (0.27, 1.11)		0.76 (0.45, 1.31)	
	Analizi Primarja¹			
Rata ta' rispons oġġettiv (ORR)⁵				
	CABOMETYX (n = 67)		Plaċebo (n = 33)	
Rispons globali, (%)	10 (15)		0 (0)	
Rispons shiħ	0		0	
Rispons parzjali	10 (15)		0	
Marda stabbli	46 (69)		14 (42)	
Marda progressiva	4 (6)		18 (55)	

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

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

¹ Id-data limitu għall-analiżi primarja hija sa d-19 ta' Awwissu 2020.

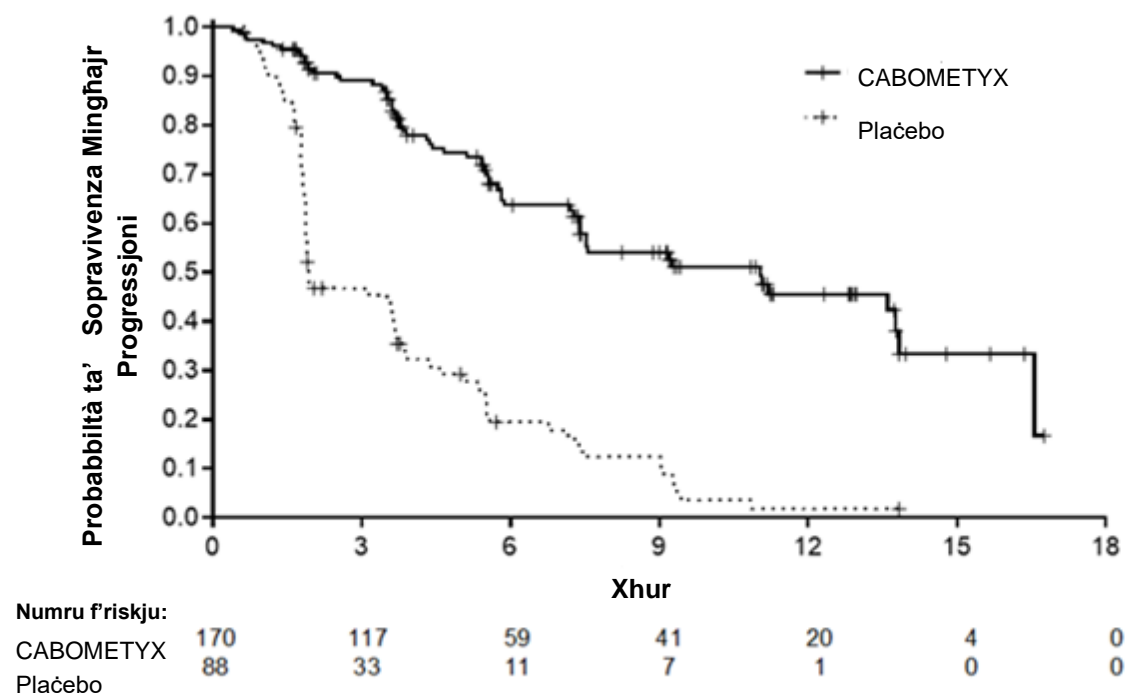
² Id-data limitu għall-analiżi sekondarja hija sa t-8 ta' Frar 2021.

³ Stmat bl-użu tal-mudell tal-periklu proporzjonali Cox.

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

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

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



Popolazzjoni pedjatrika

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

ADVL 1211

Sar studju ta' fażi 1 (ADVL1211) ta' cabozantinib f' pazjenti pedjatriċi b' tumuri solidi mill-Grupp tal-Onkoloġija tat-Tfal (COG, *Children Oncology Group*). Pazjenti eliġibbli kellhom \geq sentejn u \leq 18-il sena. Dan l-istudju daħhal pazjenti fi 3 livelli ta' doża: 30 mg/m², 40 mg/m², u 55 mg/m² darba kuljum fuq skeda ta' dożaġġ kontinwu (dożaġġ ta' kull ġimgħa b'BSA u mqarreb għall-eqreb 20 mg). Cabozantinib kien iddożat abbażi tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA, *body surface area*) skont nomogramma tad-dożaġġ.

L-għan kien li jiġu definiti tossiċitajiet li jillimitaw id-doża (DLTs, *dose limiting toxicities*), li tiġi ddeterminata d-doża rakkomandata ta' fażi 2 (RP2D, *recommended phase 2 dose*), li tinkiseb data farmakokinetika preliminari fit-tfal u li tiġi esplorata l-effikaċja f' tumuri solidi. Ġew irregistrati wieħed u erbghin, li minnhom 36 kienu evalwabbli għalkollox. Il-pazjenti kellhom varjetà ta' tumuri solidi: MTC (n=5), osteosarkoma (n=2), EWS (n=4), rabdomijosarkoma (RMS, *rhabdomyosarcoma*) (n=2), sarkoma tat-tessut artab (STS, *soft tissue sarcoma*) oħra (n=4), tumor Wilms (WT) (n=2), epatoblastoma (n=2), HCC (n=2), RCC (n=3), tumuri tas-sistema nervuża ċentrali (CNS, *central nervous system*) (n=9), u oħrajn (n=6).

Mis-36 individwu fil-popolazzjoni evalwabbli, erba' individwi (11.1%) kellhom l-aħjar rispons globali ta' PR u tmien individwi (22.2%) kellhom SD (li dam mill-inqas 6 ċikli). Mit-12-il individwu bi PR jew SD akbar minn jew ugwali għal 6 ċikli, 10 individwi kienu fil-gruppi ta' cabozantinib 40 mg/m² jew 55 mg/m² (sebgha u tlieta, rispettivament).

Abbażi ta' revizzjoni ċentrali, ġew osservati risponsi parzjali f' 2/5 pazjenti b MTC, pazjent wieħed b' tumor ta' Wilms, u pazjent wieħed b' sarkoma taċ-ċelluli ċari.

ADVL1622

ADVL1622 ivvaluta l-attività ta' cabozantinib f'tumuri solidi pedjatriċi magħżula. Din il-prova ta' fażi 2 f'żewġ stadji, multiċentrika, u open label inkludiet l-istrati ta' tumuri solidi li ġejjin: strati mhux ta' osteosarkoma (inkluz sarkoma ta' Ewing, rabdomijosarkoma (RMS), sarkomi tat-tessut artab mhux rabdomijosarkoma (NRSTS) u tumor ta' Wilms), strati ta' osteosarkoma u strati ta' tumuri solidi rari (inkluzi karċinoma medullari tat-tirojde (MTC, *medullary thyroid carcinoma*), karċinoma taċ-ċelluli renali (RCC), karċinoma epatoċellulari (HCC), epatoblastoma, karċinoma adrenokortikali u tumuri solidi oħra). Cabozantinib ingħata mill-ħalq darba kuljum fuq skeda ta' dożaġġ kontinwu ta' ċikli ta' 28 jum f'doża ta' 40 mg/m²/jum (doża kumulattiva ta' kull ġimgħa ta' 280 mg/m² bl-użu ta' nomogramma tad-dożaġġ). L-individwi kellhom ≥ 2 u ≤ 30 sena fiż-żmien tad-dhul fl-istudju għall-istrati kollha hlief l-oghla limitu ta' età ta' ≤ 18 -il sena għal MTC, RCC u HCC.

Għal strati mhux ta' osteosarkoma u tumuri rari l-punt finali primarju kien ir-rata ta' rispons oġġettiv (ORR). Għall-istratum tal-osteosarkoma, ġie utilizzat disinn f'żewġ stadji li inkorpora punti finali doppji ta' rispons oġġettiv (CR + PR) ibbażat fuq il-kriterji tal-verżjoni 1.1 tal-Kriterji tal-Valutazzjoni tar-Rispons f'Tumuri Solidi (RECIST, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) u s-suċċess tat-trattament kif definit minn SD għal ≥ 4 xhur. Il-PK ta' cabozantinib f'individwi pedjatriċi u adolexxenti ġie vvalutat (jekk joghġbok irreferi għal sezzjoni 5.2)

Sommarju tar-Riżultati tal-Effikaċja

Fid-data meta waqfet tingabar id-data (30 ta' Ġunju 2021), 108/109 individwu kienu rċevew mill-inqas doża waħda ta' cabozantinib. Kull koorti statistika fl-istrati mhux osteosarkoma inkludiet 13-il individwu. L-ebda rispons ma kien osservat f'dawn il-koorti statistiċi. L-istratum tal-osteosarkoma inkluda b'kollox 29 individwu inkluz 17-il tifel/tifla (bejn 9 sa 17-il sena) u 12-il adult (b'età minn 18 sa 22 sena).

Fl-istratum tal-osteosarkoma, l-individwi kollha kienu rċevew terapija sistemika minn qabel. Ġie osservat PR f'adult wiehed u tifel/tifla wiehed/waħda. Ir-Rata ta' Kontroll tal-Marda (DCR, *Disease Control Rate*) kienet 34.5% (95% CI: 17.9, 54.3).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

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

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

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

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

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

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

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

Eliminazzjoni

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

Il-farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali ta' pazjenti

Indeboliment tal-kliewi

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

Indeboliment tal-fwied

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

Razza

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

Tfal

Data miksuba minn simulazzjoni mwettqa bil-mudell farmakokinetiku tal-popolazzjoni żviluppat f'individwi f'saħħithom kif ukoll fil-pazjenti adulti b'tipi differenti ta' tumuri malinni turi li fil-pazjenti adolexxenti b'età ta' 12-il sena u aktar, doża ta' 40 mg ta' cabozantinib darba kuljum għal pazjenti li jiżnu < 40 kg, jew doża ta' 60 mg darba kuljum f'pazjenti li jiżnu ≥ 40 kg tirriżulta

f'esponiment simili fil-plażma għal dak miksub fl-adulti ttrattati b'60 mg ta' cabozantinib darba kuljum (ara sezzjoni 4.2).

Fiz-żewġ studji kliniċi li saru mill-COG f'pazjenti pedjatriċi b'tumuri solidi (ADVL1211 u ADVL1622), cabozantinib għe ddożat abbażi tal-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA) skont nomogramma tad-dożaġġ, bl-użu ta' pilloli disponibbli ta' 20 mg u 60 mg maħsuba għall-adulti. Fost il-55 pazjent, l-età medjana kienet ta' 13-il sena (medda: 4 sa 18-il sena). Saret analiżi PK tal-popolazzjoni bl-użu tad-*data* PK miġbura fiz-żewġ studji. Il-PK ta' cabozantinib kien deskritt b'mod adegwat minn mudell b'żewġ kompartimenti bi proċessi ta' eliminazzjoni tal-ewwel ordni u assorbiment tal-ewwel ordni. Ma kien hemm l-ebda evidenza li l-età, is-sess, l-etnicità tar-razza u t-tip ta' tumur affettwaw il-PK ta' cabozantinib f'pazjenti tfal u adolexxenti. Instab li l-BSA biss bassar b'mod sinifikanti il-PK ta' cabozantinib. L-ebda dipendenza fuq id-doża ma deheret fil-mudell żviluppat fit-tliet livelli ta' doża ttestjati (30, 40 u 55 mg/m²). L-esponimenti fit-tfal u l-individwi adolexxenti wara l-ghoti ta' doża ta' 40mg/m² ibbażata fuq BSA huma simili għal esponimenti fl-adulti b'doża fissa ta' 60 mg QD.

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

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

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

Cabozantinib ma wera l-ebda potenzjal mutageniku jew klastogeniku f'sensiela standard ta' analiżi ġenotossici. Il-potenzjal karċinogeniku ta' cabozantinib għe evalwat f'żewġ speċijiet: grieden transġeniċi rasH2 u firien Sprague-Dawley. Fl-istudju ta' sentejn dwar il-karċinogeniċità fuq il-firien, sejbiet neoplastiċi relatati ma' cabozantinib kienu jikkonsistu f'incidenza oġhla ta' feokromoċitoma beninni, waħedha jew f'kombinazzjoni ma' feokromoċitoma malinni/feokromoċitoma malinni komplessa tal-medulla adrenalni fiz-żewġ sessi f'esponimenti li huma inqas sew mill-esponiment intiż għall-bniedem. Ir-rilevanza klinika tal-lezjonijiet neoplastiċi osservati fil-firien hija incerta, imma x'aktarx hija baxxa.

Cabozantinib ma kienx karċinogeniku fil-mudell tal-ġurdien rasH2 b'esponiment kemmxejn oġhla mill-esponiment terapewtiku maħsub fil-bniedem.

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

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

Firien frieh (komparabbli ma' popolazzjoni pedjatrika ta' >sentejn) li nghataw cabozantinib urew zieda fil-parametri ta' WBC, tnaqqis fl-ematopoesi, sistema riproduttiva tal-mara pubixxenti/immatūra (mingħajr dewmien fil-ftuħ tal-vaġina), anormalitajiet fis-snien, kontenut u densità imnaqqsa ta' minerali fl-għadam, pigmentazzjoni fil-fwied u iperplasja limfojda tal-glandoli limfatiċi. Sejbiet fl-utru/ovarji u tnaqqis fl-ematopoesi dehru li huma temporanji, filwaqt li l-effetti fuq il-parametri tal-għadam u l-pigmentazzjoni fil-fwied kienu sostnuti. Firien frieh (komparabbli ma' popolazzjoni pedjatrika ta' <sentejn) urew sejbiet simili relatati mat-trattament, b'sejbiet addizzjonali fis-sistema

riproduttiva tal-irġiel (deġenerazzjoni u/jew atrofiġa tat-tubuli seminiferużi fit-testikoli, tnaqqis fl-isperma luminali fl-epididimu), u deheru li huma aktar sensitivi għal tossiċità relatata ma' cabozantinib f'livelli ta' doża komparabbli.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-pillola

Microcrystalline cellulose

Anhydrous lactose

Hydroxypropyl cellulose

Croscarmellose sodium

Colloidal anhydrous silica

Magnesium stearate

Kisja b'rita

Hypromellose 2910

Titanium dioxide (E171)

Triacetin

Iron oxide isfar (E172)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

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

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

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Franza

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

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

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

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

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 9 ta' Settembru 2016

Data tal-aħhar tiġdid: 21 ta' April 2021

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

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

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
FRANZA

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

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

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

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

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

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

•Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà (PSURs)

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

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

•Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

ANNES III

TIKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

CABOMETYX 20 mg pilloli miksija b'rita
cabozantinib

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

Armi kif jitolbu l-ligijiet lokali.

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

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franza

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

EU/1/16/1136/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

CABOMETYX 20 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

CABOMETYX 40 mg pilloli miksija b'rita
cabozantinib

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

Armi kif jitolbu l-ligijiet lokali.

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

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franza

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

EU/1/16/1136/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

CABOMETYX 40 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

CABOMETYX 60 mg pilloli miksija b'rita
cabozantinib

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita
30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

Armi kif jitolbu l-ligijiet lokali.

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

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franza

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

EU/1/16/1136/006

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

CABOMETYX 60 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

CABOMETYX 20 mg pilloli miksija b'rita
cabozantinib

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franza

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

EU/1/16/1136/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

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

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

CABOMETYX 40 mg pilloli miksija b'rita
cabozantinib

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franza

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

EU/1/16/1136/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

CABOMETYX 60 mg pilloli miksija b'rita
cabozantinib

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franza

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

EU/1/16/1136/006

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

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

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

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

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu CABOMETRYX u għalxiex jintuża

X'inhu CABOMETRYX

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

Dan jintuża fl-adulti biex jitratta:

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

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

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

Kif jahdem CABOMETRYX

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

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu CABOMETYX

Tihux CABOMETYX

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

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

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

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

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

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini oħra u CABOMETYX

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

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

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

CABOMETRYX ma' ikel

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

Tqala, treddigh u fertilità

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

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

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

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

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

CABOMETRYX fih lactose

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

CABOMETRYX fih sodium

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

3. Kif għandek tiegħu CABOMETRYX

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

Inti għandek tkompli tiegħu din il-medicina sakemm it-tabib tiegħek jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament tiegħek. Jekk ikollok effetti sekondarji serji, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jibdel id-doża tiegħek jew iwaqqaf it-trattament aktar kmieni milli kien ippjanat originarjament. It-tabib tiegħek ser jgħidlek jekk għandekx bżonn li jkollok id-doża tiegħek aġġustata.

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

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

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

Jekk tiegħu CABOMETYX aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiegħu CABOMETYX

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

Jekk tiegħu tuża CABOMETYX

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

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

- Sintomi jinkludu uġiġħ fl-addome, nawsja (dardir), rimettar, stitikezza, jew deni. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' perforazzjoni gastrointestinali, toqba li tiżviluppa fl-istonku jew fl-imsaren tiegħek li tista' tkun ta' periklu għall-ħajja. Perforazzjoni gastrointestinali hija komuni (tista' taffettwa sa persuna waħda minn kull 10).
- Fsada severa jew li ma tistax tiġi kkontrollata b'sintomi bħal: tirremetti d-demmi, ippurgar iswed, awrina bid-demmi, uġiġħ ta' ras, tisgħol id-demmi. Hija komuni (tista' taffettwa sa persuna waħda minn kull 10).
- Thossok stordut, konfuż jew tintilef minn sensik. Dan jista' jkun minħabba problemi tal-fwied li huma komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10).

- Nefha jew qtugh ta' nifs. Dawn huma komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10).
- Ferita li ma tfieqx. Din mhijiex komuni (tista' taffettwa sa persuna wahda minn kull 100).
- Accessjonijiet, ugigh ta' ras, konfużjoni jew issibha diffiċli biex tikkoncentra. Dawn jistghu jkunu sinjali ta' kondizzjoni li tissejjaħ sindrome ta' enċefalopatija posterjuri riversibbli (PRES - *posterior reversible encephalopathy syndrome*). PRES mhijiex komuni (tista' taffettwa sa persuna wahda minn kull 100).
- Ugigh fil-halq, fis-snien u/jew fix-xedaq, nefha jew feriti fil-halq, tmewwit jew sensazzjoni ta' toqol fix-xedaq, jew tibda tiċċaqlaq sinna. Dawn jistghu jkunu sinjali ta' hsara fl-għadam fix-xedaq (osteonekrosi). Dan mhuwiex komuni (jista' jaffettwa sa persuna wahda minn kull 100).

Effetti sekondarji oħra b' CABOMETYX wahdu jinkludu:

Effetti sekondarji komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10)

- Anemija (livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demmm li jgħorru l-ossigenu), livelli baxxi ta' plejtlits (ċelluli li jgħinu lid-demmm jagħqad)
- Attività tat-tirojde mnaqqsa; sintomi jistghu jinkludu għeja, žieda fil-piż, stitikezza, thoss il-ksieh u ġilda xotta
- Tnaqqis fl-aptit, bidla fit-togħma
- Tnaqqis fil-livell ta' magnesium jew potassium fid-demmm
- Ammont imnaqqas tal-proteina albumina fid-demmm (li għorr sustanzi bħal ormoni, mediċini, u enzimi madwar ġismek)
- Ugigh ta' ras, sturdament
- Pressjoni tad-demmm għolja (pressjoni għolja)
- Hruġ ta' demmm
- Diffikultà biex titkellem, hanqa (disfonija), sogħla u qtugh ta' nifs
- Stonku mdardar, inkluz dijarea, dardir, rimettar, stitikezza, indigestjoni u wġigh addominali
- Ħmura, nefha jew ugigh fil-halq jew fil-griżmejn (stomatite)
- Raxx tal-ġilda kultant bi nfatet, ħakk, ugigh fl-idejn jew fil-qiegħ tas-saqajn, raxx
- Ugigh fid-dirghajn, idejn, riglejn jew saqajn
- Thossok għajjen jew dgħajjef, infjammazzjoni tal-mukoża orali u gastrointestinali, nefha fir-riglejn jew fid-dirghajn
- Telf ta' piż
- Testijiet b'riżultati anormali tal-funzjoni tal-fwied (žieda fl-ammonti tal-enzimi tal-fwied aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase)

Effetti sekondarji komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10)

- Axxess (gabra ta' materja, b'nefha u infjammazzjoni)
- Livelli baxxi ta' ċelluli bojod tad-demmm (li huma importanti biex jiġġieldu l-infezzjonijiet)
- Deidratazzjoni
- Tnaqqis fl-ammont ta' phosphate, sodium u calcium fid-demmm
- Žieda fl-ammont ta' potassium fid-demmm
- Žieda fid-demmm tal-ammont tal-prodott ta' eliminazzjoni bilirubina (li tista' twassal għal suffejra/ġilda jew għajnejn sofor)
- Livelli għoljin (iperglicemija) jew baxxi (ipoglicemija) ta' zokkor fid-demmm
- Infjammazzjoni tan-nervituri (li jikkawżaw tirziħ, dgħufija, tmemnim jew ugigh qawwi fid-dirghajn u r-riglejn)
- Żarżir fil-widnejn (tinnitus)
- Għoqiedi tad-demmm fil-vini
- Għoqiedi tad-demmm fil-pulmun
- Infjammazzjoni tal-frixa, qatgħa li tweggħa' jew konnessjoni anormali tat-tessut f' ġismek (fistula, marda ta' rifluss gastroesofagali (li ttella' l-aċidu fl-istonku), murliti, halq xott u wġigh fil-halq, diffikultà biex tibra')

- Hakk sever tal-ġilda, alopeċja (telf ta' xagħar u traqqiq), ġilda xotta, akne, tibdil fil-kulur tax-xagħar, thaxxin tas-saff ta' barra tal-ġilda, ħmura tal-ġilda
- Spażmi tal-muskoli, uġiġh fil-ġogi
- Proteina fl-awrina (misjuba fit-testijiet)
- Testijiet b'riżultati anormali tal-funzjoni tal-fwied (żieda fl-ammonti fid-demmm tal-enzimi tal-fwied alkaline phosphatase u gamma-glutamyl transferase)
- Testijiet b'riżultati anormali tal-funzjoni tal-kliewi (żieda fl-ammonti fid-demmm tal-kreatinina)
- Żieda fil-livell tal-enzima li tkisser ix-xaħmijiet (lipase) u tal-enzima li tkisser il-lamtu (amylase)
- Żieda fil-livelli ta' kolesterol jew trigliċeridi fid-demmm
- Infezzjoni fil-pulmun (pulmonite)

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

- Aċċessjonijiet, puplesija
- Pressjoni tad-demmm għolja ħafna
- Għoqiedi tad-demmm fl-arterji
- Tnaqqis fil-fluss tal-bili mill-fwied
- Sensazzjoni ta' hruq jew uġiġh fl-ilsien (glossodinja)
- Attakk tal-qalb
- Embolu li għadda minn ġol-arterji tiegħek u weħel hemm
- Pulmun ikkollassat bl-arja maqbuda fl-ispazju bejn il-pulmun u s-sider, li spiss jikkawża qtugħ ta' nifs (pneumotoraci)

Mhux magħruf (proporzjon ta' persuni affettwati mhux magħruf)

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

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

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

- Infezzjonijiet fl-apparat respiratorju ta' fuq
- Attività tat-tirojde mnaqqsa; sintomi jistgħu jinkludu għeja, żieda fil-piż, stitikezza, thoss il-ksieħ u ġilda xotta
- Attività tat-tirojde miżjuda; sintomi jistgħu jinkludu taħbit tal-qalb mgħaġġel, għaraq u telf ta' piż
- Tnaqqis fl-aptit, bidla fit-togħma
- Uġiġh ta' ras, sturdament
- Pressjoni tad-demmm għolja (pressjoni għolja)
- Diffikultà biex titkellem, ħanqa (disfonja), sogħla u qtugħ ta' nifs
- Stonku mdardar, inkluzi dijarea, dardir, rimettar, indiġestjoni, uġiġh addominali u stitikezza
- Ħmura, nefħa jew uġiġh fil-ħalq jew fil-grizmejn (stomatite)
- Raxx fil-ġilda xi drabi bi nfafet, ħakk, uġiġh fl-idejn jew fil-qieġh tas-saqajn, raxx jew ħakk sever fil-ġilda
- Uġiġh fil-ġogi (artralġja), spażmi fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli u muskoli juġġhu
- Proteina fl-awrina (osservata f'test)
- Thossok għajjen jew dgħajjef, deni u edima (nefħa)
- Testijiet tal-funzjoni tal-fwied mhux normali (żieda fl-ammonti tal-enzimi tal-fwied aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase jew alkaline phosphatase fid-demmm tiegħek, livelli oġhla fid-demmm tal-prodott ta' eliminazzjoni bilirubina)
- Testijiet tal-funzjoni tal-kliewi mhux normali (żieda fl-ammonti ta' kreatinina fid-demmm tiegħek)
- Livelli taz-zokkor fid-demmm għoljin (ipergliċemija) jew baxxi (ipogliċemija)

- Anemija (livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demmm li jgħorru l-ossigenu), livelli baxxi ta' ċelluli bojod tad-demmm (li huma importanti biex jgħiieldu l-infezzjoni), livelli baxxi ta' plejtlits (ċelluli li jgħinu lid-demmm jagħqad)
- Żieda fil-livell tal-enzima li tkisser ix-xaħam (lipase) u tal-enzima li tkisser il-lamtu (amylase)
- Tnaqqis fl-ammont ta' phosphate
- Żieda jew tnaqqis fl-ammont ta' potassium
- Tnaqqis jew żieda fil-livelli ta' calcium, magnesium jew sodium fid-demmm
- Tnaqqis fil-piż tal-gisem

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

- Infezzjoni serja fil-pulmun (pulmonite)
- Żieda f'xi ċelluli bojod tad-demmm imsejha eosinofili
- Reazzjoni allergika (inkluża reazzjoni anafilattika)
- Tnaqqis fis-sekrezzjoni ta' ormoni magħmula mill-glandoli adrenali (glandoli li jinsabu fuq il-kliewi)
- Deidratazzjoni
- Infjammazzjoni tan-nervituri (li tikkawża tirżih, dgħufija, tneimm jew uġiġħ b'sensazzjoni ta' ħruq fid-dirgħajn u r-riglejn)
- Żarżir fil-widnejn (tinnitus)
- Għajnejn xotti u vista mċajpra
- Bidliet fir-ritmu jew fir-rata ta' taħbit tal-qalb, taħbit tal-qalb mgħaġġel
- Emboli tad-demmm fil-vini u l-arterji tad-demmm
- Infjammazzjoni tal-pulmun (pneumonite, ikkaratterizzata minn sogħla u diffikultà biex tieħu n-nifs), emboli tad-demmm fil-pulmun, ilma madwar il-pulmun
- Ħruġ ta' demmm mill-imnieher
- Infjammazzjoni tal-kolon (kolite), ħalq xott, uġiġħ fil-ħalq, infjammazzjoni tal-istonku (gastrite) u murliti
- Infjammazzjoni tal-fwied (epatite)
- Ġilda xotta u ħmura tal-ġilda
- Alopeċja (telf u traqqiq tax-xagħar), bidla fil-kulur tax-xagħar
- Infjammazzjoni tal-ġogi (artrite)
- Insuffiċjenza tal-kliewi (inkluż telf f'daqqa tal-funzjoni tal-kliewi)
- Uġiġħ, uġiġħ fis-sider
- Żieda fil-livelli ta' trigliceridi fid-demmm
- Żieda fil-livelli ta' kolesterol fid-demmm

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

- Reazzjonijiet allergiċi relatati mal-infuzjoni tal-medicina nivolumab
- Infjammazzjoni tal-glandola pitwitarja li tinsab fil-baži tal-moħħ (ipofisite), nefha tal-gandola tat-tirojde (tirojdite)
- Infjammazzjoni temporanja tan-nervituri li tikkawża wġiġħ, dgħufija u paralizi fl-estremityajiet (sindrome ta' Guillain-Barré); dgħufija fil-muskoli u għeja mingħajr atrofiya (sindrome majasteniku)
- Infjammazzjoni tal-moħħ
- Infjammazzjoni tal-għajn (li tikkawża wġiġħ u ħmura)
- Infjammazzjoni tal-muskolu tal-qalb
- Embolu li għadda minn ġol-arterji tiegħek u wehel hemm
- Infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite), perforazzjoni intestinali, sensazzjoni ta' ħruq jew ta' wġiġħ fl-ilsien (glossodiniya)
- Marda tal-ġilda b'irqajja' ħoxnin ta' ġilda ħamra, ħafna drabi bi qxur lewn il-fidda (psorijazi)
- Ħorriqija (raxx bil-ħakk)
- Sensittività jew dgħufija tal-muskoli, mhux ikkawżati mill-eżerċizzju (mijopatija), ħsara fl-għadam fix-xedaq, tiċrita li tuġa' jew konnessjoni anormali tat-tessuti f'għismek (fistula)
- Infjammazzjoni tal-kliewi

- Pulmun ikkollassat bl-arja maqbuda fl-ispazju bejn il-pulmun u s-sider, li spiss jikkawża qtugh ta' nifs (pneumotoraci)

Mhux magħruf (proporzjon ta' persuni affettwati mhux magħruf)

- Infjammazzjoni tal-kanali tad-demem fil-gilda (vaskulite tal-gilda)
- Qerda u telf progressivi tal-kanali tal-bili ta' ġol-fwied u suffejra

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen CABOMETYX

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

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

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg 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 ohra

X'fih CABOMETYX

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

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

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

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

Is-sustanzi l-oħra huma:

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

Kif jidher CABOMETYX u l-kontenut tal-pakkett

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

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

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franza

Manifattur

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu, France

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

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

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

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

Italia

Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: +359 2 8952 110

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

Česká republika

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

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. +370 700 33305

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

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

Magyarország

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

Deutschland, Österreich

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

Nederland

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

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Polska

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

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

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

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

Hrvatska
Bausch Health Poland sp. z.o.o. podružnica Zagreb
Tel: +385 1 6700 750

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

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

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

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

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

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