

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

САВОМЕТУХ 20 mg филмирани таблетки

САВОМЕТУХ 40 mg филмирани таблетки

САВОМЕТУХ 60 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

САВОМЕТУХ 20 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа кабозантиниб (S)-малат, еквивалентно на 20 mg кабозантиниб (cabozantinib).

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 15,54 mg лактоза.

САВОМЕТУХ 40 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа кабозантиниб (S)-малат, еквивалентно на 40 mg кабозантиниб (cabozantinib).

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 31,07 mg лактоза.

САВОМЕТУХ 60 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа кабозантиниб (S)-малат, еквивалентно на 60 mg кабозантиниб (cabozantinib).

Помощни вещества с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 46,61 mg лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

САВОМЕТУХ 20 mg филмирани таблетки

Таблетките са жълти, кръгли без делителна черта и с вдлъбнато релефно означение „XL“ от едната страна и „20“ от другата страна на таблетката.

САВОМЕТУХ 40 mg филмирани таблетки

Таблетките са жълти с триъгълна форма без делителна черта и с вдлъбнато релефно означение „XL“ от едната страна и „40“ от другата страна на таблетката.

САВОМЕТУХ 60 mg филмирани таблетки

Таблетките са жълти с овална форма без делителна черта и с вдлъбнато релефно означение „XL“ от едната страна и „60“ от другата страна на таблетката.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Бъбречноклетъчен карцином (БКК)

САВОМЕТУХ е показан като монотерапия за авансирал бъбречноклетъчен карцином

- като първа линия на лечение на възрастни пациенти със среден или висок риск (вж. точка 5.1),
- при възрастни след предшестваща таргетна терапия срещу съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF) (вж. точка 5.1).

САВОМЕТУХ в комбинация с ниволумаб е показан за първа линия на лечение на възрастни пациенти с авансирал бъбречноклетъчен карцином (вж. точка 5.1).

Хепатоцелуларен карцином (ХЦК)

САВОМЕТУХ е показан като монотерапия за лечение на хепатоцелуларен карцином (ХЦК) при възрастни, които преди това са лекувани със сорафениб.

Диференциран карцином на щитовидната жлеза (ДКЩЖ)

САВОМЕТУХ е показан като монотерапия за лечение на възрастни пациенти с локално авансирал или метастатичен диференциран карцином на щитовидната жлеза (ДКЩЖ), рефрактерен или неподходящ за лечение с радиоактивен йод (RAI), прогресирал по време на или след предходна системна терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с САВОМЕТУХ трябва да се започва от лекар с опит в прилагането на противоракови лекарствени продукти.

Дозировка

Таблетките САВОМЕТУХ и капсулите кабозантиниб не са биоеквивалентни и не трябва да се използват взаимозаменяемо (вж. точка 5.2).

САВОМЕТУХ като монотерапия

При БКК, ХЦК и ДКЩЖ препоръчителната доза САВОМЕТУХ е 60 mg веднъж дневно.

Лечението трябва да продължи, докато пациентът вече не получава клинична полза от терапията или докато настъпи неприемлива токсичност.

САВОМЕТУХ в комбинация с ниволумаб като първа линия на лечение на авансирал бъбречноклетъчен карцином

Препоръчителната доза е САВОМЕТУХ 40 mg веднъж дневно в комбинация с ниволумаб, приложен интравенозно 240 mg на всеки 2 седмици или 480 mg на всеки 4 седмици. Лечението трябва да продължи до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност. Лечението с ниволумаб трябва да продължи до прогресия на заболяването, неприемлива токсичност или до 24 месеца при пациенти без прогресия на заболяването (вж. кратката характеристика на продукта (КХП) за дозировката на ниволумаб).

Модификация на лечението

Лечението на подозирани нежелани лекарствени реакции може да изисква временно прекъсване и/или намаляване на дозата (вж. таблица 1). В случай че при монотерапия е необходимо намаляване на дозата, се препоръчва тя да се намали до 40 mg дневно, а след това – до 20 mg дневно.

Когато САВОМЕТУХ се прилага в комбинация с ниволумаб, се препоръчва да се намали дозата до 20 mg САВОМЕТУХ веднъж дневно и след това до 20 mg през ден (вж. КХП на ниволумаб относно препоръчителни модификации на лечението с ниволумаб).

Прекъсвания на приема се препоръчват за овладяване на токсичност от 3-та или по-висока степен по общите терминологични критерии за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse

Events, CTCAE) или непоносима токсичност степен 2. Намалявания на дозата се препоръчват при събития, които, ако са персистиращи, могат да станат сериозни или непоносими.

Ако пациентът пропусне доза, същата не трябва да се приема, ако до следващата доза има по-малко от 12 часа.

Таблица 1: Препоръчителни модификации на дозата САВОМЕТУХ при нежелани реакции

Нежелана реакция и тежест	Модификация на лечението
Нежелани реакции степен 1 и 2, които са поносими и се контролират лесно	Обикновено не се изисква коригиране на дозата. Добавете поддържащи грижи според необходимостта.
Нежелани реакции степен 2, които са непоносими и не могат да се контролират с намаляване на дозата или поддържащи грижи	Прекъснете лечението, докато нежеланата реакция отзвучи до степен ≤ 1 . Добавете поддържащи грижи според необходимостта. Обмислете повторно започване на лечението с намалена доза.
Нежелани реакции степен 3 (с изключение на клинично незначими лабораторни отклонения)	Прекъснете лечението, докато нежеланата реакция отзвучи до степен ≤ 1 . Добавете поддържащи грижи според необходимостта. Започнете отново лечението с намалена доза.
Нежелани реакции степен 4 (с изключение на клинично незначими лабораторни отклонения)	Прекъснете лечението. Приложете подходящи медицински грижи. Ако нежеланата реакция отзвучи до степен ≤ 1 , започнете отново лечението с намалена доза. Ако нежеланата реакция не отзвучи, спрете окончателно лечението.
Повишаване на чернодробните ензими при пациенти с БКК, лекувани с САВОМЕТУХ в комбинация с ниволумаб	
ALT или AST са >3 пъти горната граница на нормата (ULN), но са ≤ 10 пъти ULN без едновременно общият билирубин да е ≥ 2 пъти ULN	Прекъснете лечението с САВОМЕТУХ и ниволумаб, докато нежеланите реакции отзвучат до степен ≤ 1 . Може да се обмисли терапия с кортикостероиди, ако има съмнение за имуномедирана реакция (вж. КХП на ниволумаб). Може да се обмисли повторно започване на монотерапия или последователно повторно започване на двете лекарства след възстановяване на показателите. В случай на повторно започване на лечение с ниволумаб, вижте КХП на ниволумаб.
ALT или AST са >10 пъти ULN или >3 пъти ULN едновременно с общ билирубин ≥ 2 пъти ULN	Прекратете окончателно приема на САВОМЕТУХ и ниволумаб. Може да се обмисли терапия с кортикостероиди, ако се подозира имуномедирана реакция (вж. КХП на ниволумаб).

Забележка: Степените на токсичност са в съответствие с общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт на САЩ версия 4.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 (NCI-CTCAE v4))

Съпътстващи лекарствени продукти

Съпътстващи лекарствени продукти, които са силни инхибитори на СYP3A4, трябва да се използват с повишено внимание, а продължителната употреба на съпътстващи лекарствени продукти, които са силни индуктори на СYP3A4, трябва да се избягва (вж. точки 4.4 и 4.5).

Трябва да се обмисли избор на алтернативен съпътстващ лекарствен продукт без или с минимален потенциал да индуцира или инхибира СYP3A4.

Специални популации

Старческа възраст

Не се препоръчва специално коригиране на дозата на кабозантиниб при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години).

Раса

Не е необходима корекция на дозата на базата на етническа принадлежност (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Кабозантиниб трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане.

Не се препоръчва употребата на кабозантиниб при пациенти с тежко бъбречно увреждане, тъй като при тази популация безопасността и ефикасността не са установени.

Чернодробно увреждане

При пациентите с леко чернодробно увреждане не се изисква корекция на дозата. Данните при пациенти с умерено чернодробно увреждане (клас В по Child Pugh), са ограничени, поради което не може да дадат препоръки относно дозата. При такива пациенти се препоръчва внимателно проследяване на цялостната безопасност (вж. точки 4.4 и 5.2). Липсва клиничен опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child Pugh), поради което кабозантиниб не се препоръчва за употреба при тези пациенти (вж. точка 5.2).

Сърдечно увреждане

Данните при пациенти със сърдечно увреждане са ограничени. Не могат да се дадат конкретни препоръки относно дозата.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на кабозантиниб при деца и юноши на възраст < 18 години все още не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но не може да бъде направена препоръка за дозировка.

Начин на приложение

САВОМЕТУХ е за перорална употреба. Таблетките се поглъщат цели и не трябва да не се разтрошават. На пациентите трябва да се дадат указания да не приемат никаква храна за целия период от поне 2 часа преди до 1 час след приема на САВОМЕТУХ.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тъй като повечето нежелани реакции настъпват рано в хода на лечението, лекарят трябва да извършва внимателна оценка на пациента през първите осем седмици от лечението, за да се определи дали са необходими модификации на дозата. Нежеланите реакции, които обикновено са с ранна поява, включват хипокалциемия, хипокалиемия, тромбоцитопения, хипертония, синдром на

палмарно-плантарна еритродизестезия (PPES), протеинурия и стомашно-чревни (СЧ) събития (болка в корема, възпаление на лигавиците, запек, диария, повръщане).

Лечението на подозирани нежелани реакции може да изисква временно прекъсване или намаляване на дозата кабозантиниб (вж. точка 4.2):

При бъбречноклетъчен карцином, след предшестваща таргетна терапия срещу съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF), намалявания на дозата и прекъсвания на лечението поради нежелано събитие (НС) се наблюдават съответно при 59,8% и 70% от лекуваните с кабозантиниб пациенти в основното клинично проучване (METEOR). Две намалявания на дозата са необходими при 19,3% от пациентите. Медианата на времето до първото намаляване на дозата е 55 дни, а до първото прекъсване на лечението – 38 дни.

При нелекуван досега бъбречноклетъчен карцином, намалявания на дозата и прекъсвания на лечението се наблюдават съответно при 46% и 73% от лекуваните с кабозантиниб пациенти в клиничното проучване (CABOSUN).

При прием на кабозантиниб в комбинация с ниволумаб, като първа линия на лечение на авансирал бъбречноклетъчен карцином, намаляване на дозата и прекъсване на лечението с кабозантиниб поради нежелано събитие се наблюдава при 54,1% и 73,4% от пациентите в клиничното изпитване (CA2099ER). Две намалявания на дозата са необходими при 9,4% от пациентите. Медианата на времето до първото намаляване на дозата е 106 дни, а до първото прекъсване на лечението – 68 дни.

При хепатоцелуларен карцином след предходна системна терапия намаляване на дозата и прекъсвания на приложението настъпват съответно при 62% и 84% от лекуваните с кабозантиниб пациенти в клиничното проучване (CELESTIAL). При 33% от пациентите са били необходими по две прекъсвания на приложението. Медианата на времето до първото намаляване на дозата е 38 дни, а до първото прекъсване на приложението е 28 дни. Препоръчва се по-внимателно проследяване при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане.

При диференциран карцином на щитовидната жлеза намаляване на дозата и прекъсване на приложението се случва съответно при 67% и 71% от пациентите, лекувани с кабозантиниб в клиничното изпитване (COSMIC-311). Две намалявания на дозата са необходими при 33% от пациентите. Медианата на времето до първото намаляване на дозата е 57 дни, а до първото прекъсване на приложението – 38,5 дни.

Хепатотоксичност

Отклонения в чернодробните функционални показатели (повишаване на аланин аминотрансферазата [ALT], аспартат аминотрансферазата [AST] и билирубина) са наблюдавани често при пациенти, лекувани с кабозантиниб. Препоръчва се провеждане на чернодробни функционални изследвания (ALT, AST и билирубин) преди началото на приложението на кабозантиниб и внимателно проследяване по време на лечението. При пациенти с влошаване на чернодробни функционални показатели, за които се счита, че са свързани с лечението с кабозантиниб (т.е. когато липсва очевидна алтернативна причина), трябва да се спазват препоръките за модифициране на дозата съгласно Таблица 1 (вж. точка 4.2).

Когато кабозантиниб се прилага с ниволумаб, се съобщават по-високи честоти на повишаване на ALT и AST степен 3 и 4, в сравнение с кабозантиниб като монотерапия при пациенти с авансирал БКК (вж. точка 4.8). Чернодробните ензими трябва да се наблюдават преди започване и периодично по време на лечението. Трябва да се спазват указанията относно лечението и за двете лекарства (вж. точка 4.2 и КХП на ниволумаб).

Съобщавани са редки случаи на синдром на изчезващия жлъчен канал. Всички случаи са наблюдавани при пациенти, които са получавали инхибитори на имунни контролни точки (чекпойнт инхибитори), преди или едновременно с лечението с кабозантиниб.

Кабозантиниб се елиминира основно чрез черния дроб. Препоръчва се по-внимателно проследяване на общата безопасност при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. също и точки 4.2 и 5.2). По-голям относителен дял от пациентите с умерено чернодробно увреждане (Клас В по Child-Pugh) развиват чернодробна енцефалопатия при лечението с кабозантиниб. Кабозантиниб не

се препоръчва за употреба при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh, вж. точка 4.2).

Чернодробна енцефалопатия

В проучването при ХЦК (CELESTIAL) чернодробна енцефалопатия се съобщава по-често в рамото на кабозантиниб, отколкото в рамото на плацебо. Кабозантиниб е свързан с диария, повръщане, намален апетит и електролитен дисбаланс. При пациентите с ХЦК с увреден черен дроб тези нехепатални ефекти може да станат отключващи фактори за развитие на чернодробна енцефалопатия. Пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци и симптоми на чернодробна енцефалопатия.

Перфорации и фистули

Наблюдавани са сериозни СЧ перфорации и фистули, понякога летални, при употребата на кабозантиниб. Трябва да се извърши внимателна оценка на пациентите с възпалително заболяване на червата (напр. болест на Crohn, улцерозен колит, перитонит, дивертикулит или апендицит), туморна инфилтрация в СЧ тракт или усложнения от предходна СЧ операция (особено свързани със забавено или непълно оздравяване) преди започване на лечение с кабозантиниб и след това трябва внимателно да се наблюдават за симптоми на перфорации и фистули, включително абсцеси и сепсис. Персистиращата или рекурентна диария по време на лечението може да е рисков фактор за развитие на анална фистула. Приложението на кабозантиниб трябва се прекрати при пациенти, при които се появи СЧ перфорация или фистула, които не могат бъдат адекватно контролирани.

Стомашно-чревни (СЧ) нарушения

Сред най-често съобщаваните събития от страна на стомашно-чревния тракт са диария, гадене/повръщане, намален апетит и стоматит/болки в устата (вж. точка 4.8). Трябва да се приложат незабавни медицински мерки за овладяването им, включващи поддържащи грижи с антиеметици, антидиарийни или антиацидни средства, за да се предотвратят диарията, електролитният дисбаланс и загубата на тегло. В случай на упорити или рецидивиращи значителни нежелани реакции от страна на стомашно-чревния тракт трябва да се обмисли прекъсване на лечението, намаляване на дозата или трайно прекратяване на кабозантиниб (вж. Таблица 1).

Тромбемболични събития

Наблюдавани са събития на венозен тромбемболизъм, включително белодробен емболизъм, както и артериален тромбемболизъм, понякога летални, при употреба на кабозантиниб. Кабозантиниб трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, изложени на риск от или с анамнеза за такива събития. В проучването при ХЦК (CELESTIAL) при кабозантиниб е наблюдавана тромбоза на порталната вена, включително едно събитие с летален изход. Пациентите с анамнеза за инвазия в порталната вена изглежда са с по-висок риск от развитие на тромбоза на порталната вена. Приложението на кабозантиниб трябва да се прекрати при пациенти, при които настъпи остър инфаркт на миокарда или друго клинично значимо тромбемболично усложнение.

Кръвоизлив

Наблюдаван е сериозен кръвоизлив, понякога летален, при употребата на кабозантиниб. При пациентите с анамнеза за тежко кървене, преди започване на лечението с кабозантиниб трябва да се извърши внимателна оценка. Кабозантиниб не трябва да се прилага при пациенти, които имат или са изложени на риск от сериозен кръвоизлив.

В проучването при ХЦК (CELESTIAL) леталните хеморагични събития се съобщават с по-висока честота при кабозантиниб, отколкото при плацебо. Предразполагащите рискови фактори за тежка хеморагия при популацията с авансирал ХЦК може да включват туморна инвазия в големи кръвоносни съдове и наличието на подлежаща чернодробна цироза, водеща до варици на хранопровода, портална хипертония и тромбоцитопения. Проучването CELESTIAL изключва пациенти със съпътстващо антикоагулантно лечение или приемащи антитромбоцитни средства. Участниците с нелекувани или непълно излекувани варици с кървене или висок риск от кървене също са изключени от това проучване.

Проучването на кабозантиниб в комбинация с ниволумаб като първа линия на лечение на авансирал БКК (CA2099ER) изключва пациенти, приемащи антикоагуланти в терапевтични дози.

Аневризми и артериални дисекции

Използването на инхибитори на пътя на VEGF при пациенти със или без хипертония може да подпомогне образуването на аневризми и/или артериални дисекции. Преди започването на лечение с кабозантиниб трябва внимателно да се прецени този риск при пациенти с рискови фактори като хипертония или анамнеза за аневризма.

Тромбоцитопения

В проучването при ХЦК (CELESTIAL) и в проучването при ДКЦЖ (COSMIC-311) се съобщава за тромбоцитопения и намален брой на тромбоцитите. По време на лечението с кабозантиниб трябва да се проследяват нивата на тромбоцитите и дозата да се модифицира в съответствие с тежестта на тромбоцитопенията (вж. Таблица 1).

Раневи усложнения

Наблюдавани са раневи усложнения при употребата на кабозантиниб. Лечението с кабозантиниб трябва да бъде прекратено поне 28 дни преди планирана операция, включително дентални операции или инвазивни дентални процедури, ако е възможно. Решението за възобновяване на лечението с кабозантиниб след операция трябва да е основано на клинична преценка за адекватното заздравяване на раната. Кабозантиниб трябва да се прекрати при пациенти с усложнения на заздравяването на раната, изискващи медицинска интервенция.

Хипертония

Наблюдавана е хипертония, включително хипертонична криза, при употребата на кабозантиниб. Кръвното налягане трябва да бъде добре контролирано преди започване на лечение с кабозантиниб. След започване на прием на кабозантиниб кръвното налягане трябва да се проследява от началото на лечението и редовно след това и да се лекува при необходимост с подходяща антихипертензивна терапия. В случай на персистираща хипертония, въпреки употребата на антихипертензивно средство, лечението с кабозантиниб трябва да бъде прекратено до овладяване на кръвното налягане, след което приложението на кабозантиниб може да бъде възобновено с намалена доза. Приложението на кабозантиниб трябва да се прекрати, ако хипертонията е тежка и персистираща, без да се повлиява от антихипертензивното лечение и намаляването на дозата на кабозантиниб. В случай на хипертонична криза, приложението на кабозантиниб трябва да се спре.

Остеонекроза

Наблюдавани са събития на остеонекроза на челюстта (ОНЧ) при употребата на кабозантиниб. Преди започване на лечение с кабозантиниб, както и периодично по време на лечението с кабозантиниб, трябва се извършва дентален преглед. На пациентите трябва да се дадат указания относно поддържането на орална хигиена. Лечението с кабозантиниб трябва да се спре поне 28 дни преди планираната дентална операция или инвазивни дентални процедури, ако е възможно. Трябва да се обръща повишено внимание при пациенти, получаващи средства, свързани с ОНЧ, като бисфосфонати. Лечението с кабозантиниб трябва да се прекрати при пациенти, които получат ОНЧ.

Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия

Наблюдаван е синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия (PPES) при употребата на кабозантиниб. Трябва да се обмисли прекъсване на лечението с кабозантиниб при тежък PPES. Възобновяването на лечението с кабозантиниб трябва да се извърши с по-ниска доза при отзвучаване на PPES до степен 1.

Протеинурия

Наблюдавана е протеинурия при употребата на кабозантиниб. По време на лечение с кабозантиниб трябва да се извършва редовно проследяване на протеините в урината. Приемът на кабозантиниб трябва да се прекрати при пациенти, при които се появи нефротичен синдром.

Синдром на постериорна обратима енцефалопатия

При употреба на кабозантиниб е наблюдаван синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES). Този синдром трябва да се вземе предвид при всеки пациент с множество симптоми, включващи гърчове, главоболие, зрителни нарушения, обърканост или променена психична функция. Лечението с кабозантиниб трябва да се прекрати при пациенти с PRES.

Удължаване на QT интервала

Кабозантиниб трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за удължаване на QT интервала, както и при пациенти, които приемат антиаритмични средства, или пациенти, които имат значимо съществуващо сърдечно заболяване, брадикардия **или** нарушения на електролитния баланс. При прилагането на кабозантиниб трябва да се обмисли периодично проследяване с ЕКГ и изследване на електролитите (серумен калций, калий и магнезий) по време на лечението.

Дисфункция на щитовидната жлеза

Препоръчва се лабораторно изследване за оценка на функцията на щитовидната жлеза на изходното ниво при всички пациенти. Пациентите със съществуващ хипотиреоидизъм или хипертиреоидизъм трябва да бъдат лекувани според стандартната медицинска практика преди започване на лечението с кабозантиниб. Всички пациенти трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци и симптоми на дисфункция на щитовидната жлеза по време на лечението с кабозантиниб. Функцията на щитовидната жлеза трябва да се проследява периодично по време на лечението с кабозантиниб. Пациентите, които развиват дисфункция на щитовидната жлеза, трябва да бъдат лекувани съгласно стандартната медицинска практика.

Отклонения в биохимичните показатели

Кабозантиниб се свързва с повишена честота на електролитен дисбаланс (включително хипо- и хиперкалиемия, хипомагнезиемия, хипокалциемия, хипонатриемия). Наблюдавана е хипокалциемия при кабозантиниб с по-висока честота и/или по-голяма тежест (включително степен 3 и 4) при пациенти с карцином на щитовидната жлеза в сравнение с пациенти с други видове карцином. По време на лечението с кабозантиниб се препоръчва проследяване на биохимичните параметри и прилагане на подходяща заместваща терапия в съответствие със стандартната клинична практика, ако се наложи. Случаите на чернодробна енцефалопатия при пациенти с ХЦК може да се дължат на развитието на електролитни нарушения. В случаи на упорити или рецидивиращи значителни отклонения трябва да се обмисли прекъсване на лечението или трайно прекратяване на кабозантиниб (вж. Таблица 1).

Индуктори и инхибитори на CYP3A4

Кабозантиниб е субстрат на CYP3A4. Едновременното приложение на кабозантиниб със силния инхибитор на CYP3A4 кетоконазол води до увеличаване на плазмената експозиция на кабозантиниб. Необходимо е повишено внимание при прилагането на кабозантиниб със средства, които са силни инхибитори на CYP3A4. Едновременното приложение на кабозантиниб със силния индуктор на CYP3A4 рифампицин води до намаляване на плазмената експозиция на кабозантиниб. Поради това продължителното прилагане на средства, които са силни индуктори на CYP3A4, с кабозантиниб трябва да се избягва (вж. точки 4.2 и 4.5).

Субстрати на P-гликопротеина

Кабозантиниб е инхибитор ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), но не е субстрат на транспортера P-гликопротеин (P-gp) в двупосочна тестова система с използване на MDCK-MDR1 клетки. Следователно, кабозантиниб може да притежава потенциал за увеличаване на плазмените концентрации на едновременно приложени субстрати на P-gp. Пациентите трябва да бъдат предупредени относно приема на субстрат на P-gp (напр. фексофенадин, алискирен, амбрисентан, дабигатран етексилат, дигоксин, колхицин, маравирок, позаконазол, ранолазин, саксаглиптин, ситаглиптин, талинолол, толваптан), докато получават кабозантиниб (вж. точка 4.5).

Инхибитори на MRP2

Прилагането на инхибитори на MRP2 може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на кабозантиниб. Поради това трябва да се обръща особено внимание при едновременната употреба на MRP2 инхибитори (напр. циклоспорин, ефавиренц, емтрицитабин) (вж. точка 4.5).

Помощни вещества

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху кабозантиниб

Инхибитори и индуктори на CYP3A4

Прилагането на силния инхибитор на CYP3A4 кетоконазол (400 mg дневно за 27 дни) на здрави доброволци намалява клирънса на кабозантиниб (с 29%) и увеличава плазмената експозиция при единична доза кабозантиниб (AUC) с 38%. Поради това към едновременното приложение на силни инхибитори на CYP3A4 (напр. ритонавир, итраконазол, еритромицин, кларитромицин, сок от грейпфрут) с кабозантиниб трябва да се подхожда с повишено внимание.

Прилагането на силния индуктор на CYP3A4 рифампицин (600 mg дневно за 31 дни) на здрави доброволци увеличава клирънса на кабозантиниб (4,3-кратно) и намалява плазмената експозиция при единична доза кабозантиниб (AUC) със 77%. Продължителното едновременно приложение на силни индуктори на CYP3A4 (напр. фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал или билкови препарати, съдържащи жълт кантарион [*Hypericum perforatum*]) с кабозантиниб трябва да се избягва.

Средства, променящи стомашното рН

Едновременното приложение на инхибитора на протонната помпа (ИПП) езомепразол (40 mg дневно в продължение на 6 дни) с единична доза кабозантиниб от 100 mg при здрави доброволци не оказва клинично значим ефект върху плазмената експозиция на кабозантиниб (AUC). Не е необходима корекция на дозата при едновременно приложение на средства, променящи стомашното рН (напр. ИПП, H₂-рецепторни антагонисти и антиацидни средства), и кабозантиниб.

Инхибитори на MRP2

In vitro данните показват, че кабозантиниб е субстрат на MRP2. Поради това прилагането на инхибитори на MRP2 може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на кабозантиниб.

Секвестранти на жлъчните киселини

Секвестрантите на жлъчните киселини, като холестирамин и холестагел, може да взаимодействат с кабозантиниб и да повлияят абсорбцията (или реабсорбцията) и по този начин да доведат до потенциално намалена експозиция (вж. точка 5.2). Клиничното значение на тези потенциални взаимодействия не е известно.

Ефекти на кабозантиниб върху други лекарствени продукти

Ефектът на кабозантиниб върху фармакокинетиката на контрацептивните стероиди не е проучван. Тъй като не може да се гарантира непроменен контрацептивен ефект, се препоръчва допълнителен контрацептивен метод, като бариерен метод.

Ефектът на кабозантиниб върху фармакокинетиката на варфарин не е изследван. Взаимодействие с варфарин е възможно. При такава комбинация трябва да се наблюдават INR стойностите.

Субстрати на Р-гликопротеина

Кабозантиниб е инхибитор (IC₅₀ = 7,0 μM), но не е субстрат на транспортера Р-гр в двупосочна тестова система с използване на MDCK-MDR1 клетки. Следователно, кабозантиниб може да притежава потенциал за увеличаване на плазмените концентрации на едновременно приложени субстрати на Р-гр. Пациентите трябва да бъдат предупредени относно приема на субстрат на Р-гр (напр. фексофенадин, алискирен, амбрисентан, дабигатран етексилат, дигоксин, колхицин, маравирок, позаконазол, ранолазин, саксаглиптин, ситаглиптин, талинолол, толваптан), докато получават кабозантиниб.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

На жените с детероден потенциал трябва да се даде съвет да избягват бременност, докато приемат кабозантиниб. Партньорките на пациенти от мъжки пол, които приемат кабозантиниб, също трябва да избягват бременност. Трябва да се използват ефективни методи на контрацепция от пациентите от мъжки и женски пол, както и от техните партньори по време на лечението и за най-малко 4 месеца след завършване на лечението. Тъй като пероралните контрацептиви вероятно не могат да бъдат считани за „ефективни методи на контрацепция”, те трябва да се използват заедно с друг метод, като бариерен метод (вж. точка 4.5).

Бременност

Не са провеждани проучвания с кабозантиниб при бременни жени. Проучванията при животни показват ембрио-фетални и тератогенни ефекти (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Кабозантиниб не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената изисква лечение с кабозантиниб.

Кърмене

Не е известно дали кабозантиниб и/или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Поради възможните вредни ефекти върху кърмачето, майките трябва да прекратят кърменето по време на лечението с кабозантиниб, както и за най-малко 4 месеца след завършване на лечението.

Фертилитет

Няма данни относно фертилитета при хора. Въз основа на неклиничните данни за безопасност фертилитетът при мъжете и жените може да се компрометира от лечението с кабозантиниб (вж. точка 5.3). Както на мъжете, така и на жените трябва да се даде съвет да се консултират и да обмислят запазване на фертилитета преди лечението.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Кабозантиниб повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Нежелани лекарствени реакции, като умора и слабост, се свързват с кабозантиниб. Поради това трябва да се препоръча обръщане на особено внимание при шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Кабозантиниб като монотерапия

Резюме на профила за безопасност

Най-честите сериозни нежелани лекарствени реакции в популацията с БКК ($\geq 1\%$ честота) са пневмония, коремна болка, диария, гадене, хипертония, емболия, хипонатриемия, белодробен емболизъм, повръщане, дехидратация, умора, астения, намален апетит, дълбока венозна тромбоза, замайване, хипомагнезиемия и синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия (PPES).

Най-честите нежелани реакции от всяка степен (възникващи при поне 25% от пациентите) в популацията с БКК включват диария, умора, гадене, намален апетит, PPES, хипертония, загуба на тегло, повръщане, дисгеузия, констипация и повишена AST. Хипертония се наблюдава по-често при нелекуваната досега популация с БКК (67%) в сравнение с пациенти с БКК след предшестваща таргетна терапия срещу съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF) (37%).

Най-честите сериозни нежелани лекарствени реакции в популацията с ХЦК ($\geq 1\%$ честота) са чернодробна енцефалопатия, астения, умора, PPES, диария, хипонатриемия, повръщане, коремна болка и тромбоцитопения.

Най-честите нежелани лекарствени реакции от всякаква степен на тежест (появили се при най-малко 25% от пациентите) в популацията с ХЦК включват диария, намален апетит, PPES, умора, гадене, хипертония и повръщане.

Най-честите сериозни нежелани лекарствени реакции в популацията с ДКЦЖ ($\geq 1\%$ честота) са диария, плеврален излив, пневмония, белодробна емболия, хипертония, анемия, дълбока венозна тромбоза, хипокалциемия, остеонекроза на челюстта, болка, синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия, повръщане и бъбречно увреждане.

Най-честите нежелани лекарствени реакции от всякаква степен на тежест (проявили се при най-малко 25% от пациентите) в популацията с ДКЦЖ включват диария, PPES, хипертония, умора, намален апетит, повръщане, повишена аланин аминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза и хипокалциемия.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции, съобщени в сборния набор от данни за пациенти, лекувани с кабозантиниб при БКК, ХЦК и ДКЦЖ (n=1128), или съобщени от постмаркетинговата употреба на кабозантиниб, са изброени в таблица 2. Нежеланите реакции са изброени по системо-органен клас и категория по честота по MedDRA. Честотите са базирани на всички степени и се дефинират като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2: Нежелани лекарствени реакции (НЛР), съобщени при клиничните изпитвания или от постмаркетингова употреба при пациенти, лекувани с кабозантиниб като монотерапия

Инфекции и инфестации	
Чести	абсцес, пневмония
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести	анемия, тромбоцитопения
Чести	неутропения, лимфопения
Нарушения на ендокринната система	
Много чести	хипотиреоидизъм*
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	намален апетит, хипомагнезиемия, хипокалиемия, хипоалбуминемия
Чести	дехидратация, хипофосфатемия, хипонатриемия, хипокалциемия, хиперкалиемия, хипербилирубинемия, хипергликемия, хипогликемия
Нарушения на нервната система	
Много чести	дизгеузия, главоболие, замаяност
Чести	периферна невропатия ^a
Нечести	гърчове, цереброваскуларен инцидент, синдром на постериорна обратима енцефалопатия
Нарушения на ухото и лабиринта	
Чести	тинитус
Сърдечни нарушения	
Нечести	остър инфаркт на миокарда
Съдови нарушения	
Много чести	хипертония, хеморагия ^{b*}
Чести	венозна тромбоза ^b
Нечести	хипертонична криза, артериална тромбоза, артериална емболия
С неизвестна честота	аневризми и артериални дисекции
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много чести	дисфония, диспнея, кашлица
Чести	белодробен емболизъм
Нечести	пневмоторакс
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	диария*, гадене, повръщане, стоматит, запек, коремна болка, диспепсия

Чести	гастроинтестинална перфорация*, панкреатит, фистула*, гастроезофагеална рефлуксна болест, хемороиди, болки в устата, сухота в устата, дисфагия
Нечести	глосодиния
Хепатобилиарни нарушения	
Чести	чернодробна енцефалопатия*
Нечести	холестатичен хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия, обрив
Чести	пруритус, алопеция, суха кожа, акнеформен дерматит, промяна на цвета на косата, хиперкератоза, еритем
С неизвестна честота	кожен васкулит
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести	болка в крайник
Чести	мускулни спазми, артралгия
Нечести	остеонекроза на челюстта
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести	протеинурия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	умора, възпаление на лигавиците, астения, периферен оток
Изследвания^Г	
Много чести	понижено тегло, повишена серумна ALT, повишена серумна AST
Чести	повишена ALP в кръвта, повишена GGT, повишен креатинин в кръвта, повишена амилаза, повишена липаза, повишен холестерол в кръвта, повишени триглицериди в кръвта
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
Нечести	усложнения на рана ^Д

*Вижте точка 4.8 Описание на избрани нежелани реакции за повече информация.

^а Включително полиневропатия; периферната невропатия е предимно сензорна

^б Включително епистаксис като най-често съобщаваната нежелана реакция

^в Всички венозни тромбози, включително дълбоки венозни тромбози

^Г Въз основа на съобщени нежелани реакции

^Д Затруднено зарастване, усложнения на мястото на разреза и дехисценция на рана

Кабозантиниб в комбинация с ниволумаб при първа линия на лечение на авансирал БКК

Обобщен профил на безопасност

Когато кабозантиниб ще се прилага в комбинация с ниволумаб, преди започване на лечението, вижте КХП на ниволумаб. За допълнителна информация относно профила на безопасност на монотерапия с ниволумаб, моля, вижте КХП на ниволумаб.

В набора от данни за кабозантиниб 40 mg веднъж дневно в комбинация с ниволумаб 240 mg прилаган на всеки 2 седмици при RCC (n = 320), с минимален период на проследяване от 16 месеца, най-честите сериозни нежелани реакции ($\geq 1\%$ честота) са диария, пневмонит, белодробен емболизъм, пневмония, хипонатриемия, пирексия, надбъбречна недостатъчност, повръщане, дехидратация.

Най-честите нежелани реакции ($\geq 25\%$) са диария, умора, синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия, стоматит, мускулно-скелетна болка, хипертония, обрив, хипотиреоидизъм, намален апетит, гадене, коремна болка. Повечето нежелани реакции са леки до умерени по степен на тежест (степен 1 или 2).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции, идентифицирани в клинично проучване на кабозантиниб в комбинация с ниволумаб са представени в Таблица 3, според системено-органен клас и категория по честота по MedDRA. Честотите са определени на база на всички степени и се дефинират като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); с неизвестна честота (от наличните

данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 3: Нежелани реакции с кабозантиниб в комбинация с ниволумаб

Инфекции и инфестации	
Много чести	инфекция на горните дихателни пътища
Чести	пневмония
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Чести	еозинофилия
Нарушения на имунната система	
Чести	свръхчувствителност (включително анафилактична реакция)
Нечести	реакция на свръхчувствителност, свързана с инфузията
Нарушения на ендокринната система	
Много чести	хипотиреоидизъм, хипертиреоидизъм
Чести	надбъбречна недостатъчност
Нечести	хипофизит, тиреоидит
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	намален апетит
Чести	дехидратация
Нарушения на нервната система	
Много чести	дисгеузия, замаяност, главоболие
Чести	периферна невропатия
Нечести	автоимунен енцефалит, синдром на Guillain-Barré, миастеничен синдром
Нарушения на ухото и лабиринта	
Чести	тинитус
Нарушения на очите	
Чести	сухота в очите, замъглено зрение
Нечести	увеит
Сърдечни нарушения	
Чести	предсърдно мъждене, тахикардия
Нечести	миокардит
Съдови нарушения	
Много чести	хипертония
Чести	тромбоза ^a
Нечести	артериална емболия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много чести	дисфония, диспнея, кашлица
Чести	пневмонит, белодробен емболизъм, епистаксис, плеврален излив
Нечести	пневмоторакс
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	диария, повръщане, гадене, запек, стоматит, коремна болка, диспепсия
Чести	колит, гастрит, орална болка, сухота в устата, хемороиди
Нечести	панкреатит, перфорация на тънките черва ^b , глосодиния
Хепатобилиарни нарушения	
Чести	хепатит
С неизвестна честота	синдром на изчезващия жлъчен канал ^b
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия, обрив ^f , сърбеж
Чести	алопеция, суха кожа, еритем, промяна на цвета на косата
Нечести	псориазис, уртикария

С неизвестна честота	кожен васкулит
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести	мускулно-скелетна болка ^д , артралгия, мускулен спазъм
Чести	артрит
Нечести	миопатия, остеонекроза на челюстта, фистула
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Много чести	протеинурия
Чести	бъбречна недостатъчност, остра бъбречна травма
Нечести	нефрит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	умора, пирексия, оток
Чести	болка, болка в гърдите
Изследвания^е	
Много чести	повишен ALT, повишен AST, хипофосфатемия, хипокалиемия, хипомагнезиемия, хипонатриемия, хипергликемия, лимфопения, повишена алкална фосфатаза, повишена липаза, повишена амилаза, тромбоцитопения, повишен креатинин, анемия, левкопения, хиперкалиемия, неутропения, хиперкалциемия, хипогликемия, хипокалиемия, повишен общ билирубин, хипермагнезиемия, хипернатриемия, намалено тегло
Чести	повишен холестерол в кръвта, хипертриглицеридемия

Честотите на нежеланите реакции, представени в Таблица 3, може да не се дължат изцяло само на кабозантиниб, но принос могат да имат основното заболяване или на ниволумаб, използван в комбинация.

^а Тромбоза е съставен термин, който включва тромбоза на порталната вена, белодробна венозна тромбоза, белодробна тромбоза, тромбоза на аортата, артериална тромбоза, дълбока венозна тромбоза, тромбоза на тазовите вени, тромбоза на вена кава, венозна тромбоза, венозна тромбоза на крайниците

^б Има съобщения за летални случаи

^в С предходна или съпътстваща експозиция на инхибитор на имунни контролни точки.

^г Обрив е съставен термин, който включва дерматит, акнеформен дерматит, булозен дерматит, ексфолиативен обрив, еритематозен обрив, фоликуларен обрив, макуларен обрив, макуло-папулозен обрив, папулозен обрив, обрив със сърбеж и лекарствен обрив

^д Мускулно-скелетна болка е съставен термин, който включва болки в гърба, болки в костите, мускулно-скелетна болка в гръдния кош, мускулно-скелетен дискомфорт, миалгия, болка в шията, болка в крайниците, болки в гърба.

^е Честотата при лабораторните термини отразява процента на пациентите, които са имали влошаване от изходното ниво при лабораторни изследвания, с изключение на намалено тегло, повишен холестерол в кръвта и хипертриглицеридемия.

Описание на избрани нежелани реакции

Данните за следните реакции са базирани на пациентите, получавали Cabometyx 60 mg перорално веднъж дневно като монотерапия в основните проучвания при БКК след предшестваща таргетна терапия срещу VEGF, и при нелекуван досега БКК, при ХЦК след предходна системна терапия и при пациенти с ДКЩЖ, рефрактерен или неподходящ за лечение с радиоактивен йод (RAI), прогресирал по време на или след предшестваща системна терапия или при пациенти, които са получавали Cabometyx 40 mg перорално веднъж дневно в комбинация с ниволумаб като първа линия лечение за авансирал БКК (вж. точка 5.1).

Стомашно-чревна (СЧ) перфорация (вж. точка 4.4)

При проучването при БКК след предшестваща таргетна терапия срещу VEGF (METEOR), СЧ перфорации са съобщени при 0,9% от лекуваните с кабозантиниб пациенти с БКК. Събитията са от степен 2 или 3. Медианата на времето до появата е 10,0 седмици.

При проучването при нелекуван досега БКК (CABOSUN), СЧ перфорации са съобщени при 2,6% (2/78) от лекуваните с кабозантиниб пациенти. Събитията са от степен 4 и 5.

При проучването при ХЦК (CELESTIAL) гастроинтестинални перфорации се съобщават при 0,9% от лекуваните с кабозантиниб пациенти (4/467). Всички събития са от степен 3 или 4. Медианата на времето до появата е 5,9 седмици.

В проучването при ДКЩЖ (COSMIC-311) е съобщена перфорация на стомашно-чревния тракт степен 4 при един пациент (0,6%), лекуван с кабозантиниб, настъпила след 14 седмици лечение. При пациенти с авансирал БКК, лекувани в комбинация с ниволумаб, като първа линия на лечение (CA2099ER), се съобщава за честота на поява на СЧ перфорации при 1,3% (4/320) от лекуваните пациенти. Едно от събитията е степен 3, две са степен 4 и едно – степен 5 (с летален изход). В клиничната програма с кабозантиниб се наблюдават летални перфорации.

Чернодробна енцефалопатия (вж. точка 4.4.)

В проучването при ХЦК (CELESTIAL) за чернодробна енцефалопатия (чернодробна енцефалопатия, енцефалопатия, хиперамоноемична енцефалопатия) се съобщава при 5,6% от лекуваните с кабозантиниб пациенти (26/467); за събития от степен 3 – 4 – при 2,8% и се съобщава за едно събитие (0,2%) от степен 5. Медианата на времето до началото е 5,9 седмици.

Проучванията при БКК (METEOR, CABOSUN и CA2099ER) и проучването при ДКЩЖ (COSMIC-311) не съобщават за случаи на чернодробна енцефалопатия.

Диария (вж. точка 4.4)

При проучването при БКК след предшестваща таргетна терапия срещу VEGF (METEOR) за диария се съобщава при 74% от лекуваните с кабозантиниб пациенти с БКК (245/331); за събития от степен 3-4 – при 11%. Медианата на времето до появата е 4,9 седмици.

При проучването при нелекувани дотогава пациенти с БКК (CABOSUN) за диария се съобщава при 73% от лекуваните с кабозантиниб пациенти (57/78); за събития от степен 3-4 – при 10%.

При проучването при ХЦК (CELESTIAL) за диария се съобщава при 54% от лекуваните с кабозантиниб пациенти (251/467); за събития от степен 3-4 – при 9,9%. Медианата на времето до поява на всичките събития е 4,1 седмици. Диарията е довела до модификация на дозата, прекъсвания и прекратяване при съответно 84/467 (18%), 69/467 (15%) и 5/467 (1%) от пациентите.

В проучването при ДКЩЖ (COSMIC-311) за диария се съобщава при 62% от лекуваните с кабозантиниб пациенти (105/170); за събития степен 3-4 – при 7,6%. Диарията е довела до намаляване на дозата и прекъсване на лечението съответно при 24/170 (14%) и 36/170 (21%) от пациентите.

При пациенти с авансирал БКК, лекувани в комбинация с ниволумаб, като първа линия на лечение (CA2099ER), се съобщава за честота на поява на диария при 64,7% (207/320) от лекуваните пациенти; събития степен 3-4 са съобщени при 8,4% (27/320). Медианата на времето до поява на всички събития е 12,9 седмици. Отлагане или намаляване на дозата се наблюдава съответно при 26,3% (84/320), а прекратяване на лечението при 2,2% (7/320) от пациентите с диария.

Фистули (вж. точка 4.4.)

При проучването при БКК след предшестваща таргетна терапия срещу VEGF (METEOR), фистули са съобщени при 1,2% (4/331) от лекуваните с кабозантиниб пациенти и включват анални фистули при 0,6% (2/331) от лекуваните с кабозантиниб пациенти. Едно събитие е от степен 3, а останалите са от степен 2. Медианата на времето до появата е 30,3 седмици.

При проучването при нелекуван досега БКК (CABOSUN), не са съобщени случаи на фистули.

В проучването при ХЦК (CELESTIAL) фистули се съобщават при 1,5% (7/467) от пациентите с ХЦК. Медианата на времето до появата е 14 седмици.

В проучването при ДКЩЖ (COSMIC-311) фистули (две анални и една фарингеална фистула) са съобщени при 1,8% (3/170) от пациентите, лекувани с кабозантиниб.

При пациенти с авансирал БКК, лекувани в комбинация с ниволумаб, като първа линия на лечение (CA2099ER), се съобщава за честота на поява на фистула с тежестта степен 1 при 0,9% (3/320) от лекуваните пациенти. Летални фистули са настъпили в проучванията в клиничната програма на кабозантиниб.

Кървене (вж. точка 4.4)

При проучването при БКК след предшестваща таргетна терапия срещу VEGF (METEOR), честотата на сериозните хеморагични събития (степен ≥ 3) е 2,1% (7/331) при лекуваните с кабозантиниб пациенти с БКК. Медианата на времето до поява е 20,9 седмици. При проучването при нелекуван досега БКК (CABOSUN), честотата на тежките хеморагични събития (степен ≥ 3) е 5,1% (4/78) при лекуваните с кабозантиниб пациенти с БКК.

В проучването при ХЦК (CELESTIAL) честотата на тежките хеморагични събития (степен ≥ 3) е 7,3% при пациентите, лекувани с кабозантиниб (34/467). Медианата на времето до поява е 9,1 седмици.

При пациенти с авансирал БКК, лекувани в комбинация с ниволумаб, като първа линия на лечение (CA2099ER), се съобщава за честота на поява на кръвоизлив степен ≥ 3 при 1,9% (6/320) от лекуваните пациенти.

В проучването при ДКЦЖ (COSMIC-311) честотата на тежките хеморагични събития (степен ≥ 3) е 2,4% при лекуваните с кабозантиниб пациенти (4/170). Медианата на времето до поява е 80,5 дни.

В клиничната програма с кабозантиниб са наблюдавани летални кръвоизливи.

Синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES)

В проучванията METEOR, CABOSUN, CA2099ER или CELESTIAL не е съобщен случай на PRES, но PRES се съобщава при един пациент в проучването при ДКЦЖ (COSMIC-311) и рядко в други клинични изпитвания (при 2/4872 участници; 0,04%).

Повишени чернодробни ензими, когато кабозантиниб се комбинира с ниволумаб при БКК

В клинично проучване при нелекувани преди това пациенти с БКК, получаващи кабозантиниб в комбинация с ниволумаб, се наблюдава повишена честота на степен 3 и 4 на повишаване на ALT (10,1%) и повишаване на AST (8,2%) в сравнение с монотерапия с кабозантиниб при пациенти с авансирал БКК (повишаване на ALT с 3,6% и повишаване на AST с 3,3% в проучването METEOR) Медианата на времето до първа поява на степен ≥ 2 повишаване на ALT или AST е 10,1 седмици (диапазон: 2,0 до 106,6 седмици; $n = 85$). При пациенти със степен ≥ 2 повишаване на ALT или AST, повишаването отшумява до степени 0-1 при 91% със средно време до отшумяване 2,29 седмици (диапазон: 0,4 до 108,1 седмици).

Сред 45-те пациенти със степен ≥ 2 повишена ALT или AST, които са подложени на повторно лечение с кабозантиниб ($n = 10$) или ниволумаб ($n = 10$), прилагани като самостоятелно терапевтично средство, или и с двете ($n = 25$), рецидивът на степен ≥ 2 повишен ALT или AST се наблюдава при 4 пациенти, получаващи кабозантиниб, 3 пациенти получаващи ниволумаб и 8 пациенти, получаващи и кабозантиниб и ниволумаб.

Хипотиреоидизъм

В проучване при БКК след предшестваща терапия срещу VEGF (METEOR), честотата на поява на хипотиреоидизъм е 21% (68/331).

В проучване на нелекуван преди това БКК (CABOSUN), честотата на поява на хипотиреоидизъм е 23% (18/78) при пациенти с КББ, лекувани с кабозантиниб.

В проучване на пациенти с хепатоцелуларен карцином (CELESTIAL), честотата на поява на хипотиреоидизъм е 8,1% (38/467) при пациенти, лекувани с кабозантиниб, а появата на събития степен 3 при 0,4% (2/467).

В проучването при ДКЦЖ (COSMIC-311) честотата на поява на хипотиреоидизъм е 2,4% (4/170), само степен 1-2, като никой от случаите не изисква модификация на лечението.

В комбинация с ниволумаб при авансирал БКК, като първа линия на лечение (CA2099ER), честотата на хипотиреоидизъм е 35,6% (114/320) от лекуваните пациенти.

Педиатрична популация (вж точка 5.1)

В проучването ADVL1211 – ограничено проучване за повишаване на дозата кабозантиниб при пациенти в педиатрична и юношеска възраст с рецидивирали или рефрактерни солидни тумори, включително тумори на ЦНС – е наблюдавано, че честотата на следните събития е по-висока при всички участници във всички дозови групи, включени в популацията за безопасност ($N = 39$), в сравнение с честотата им при възрастните участници: повишена аспартат аминотрансфераза (AST) (много чести, 76,9%), повишена аланин аминотрансфераза (ALT) (много чести, 71,8%), понижен брой на лимфоцитите (много чести, 48,7%), понижен брой на неутрофилите (много чести, 35,9%) и повишена липаза (много чести, 33,3%). Повишените честоти на тези предпочитани термини (ПТ) се отнасят за НЛР от всяка степен, включително за НЛР степен 3/4. Описанието на съобщените нежелани събития съответства на известния профил на безопасност на кабозантиниб при възрастни. Поради малкия брой участници обаче не може да се направи окончателна оценка на тенденциите и на честотите, както и допълнително сравнение с известния профил на безопасност на кабозантиниб.

В проучването ADVL1622 на кабозантиниб при деца и млади възрастни със следните страти солидни тумори: сарком на Ewing, рабдомиосарком, саркоми на меките тъкани, различни от рабдомиосарком (NRSTS), остеосарком, тумор на Wilms и други видове редки солидни тумори (нестатистическа кохорта) профилът на безопасност при лекуваните с кабозантиниб деца и млади възрастни във всички страти е сравним с наблюдавания профил на безопасност при възрастните, лекувани с кабозантиниб.

При деца с отворени растежни плочки е наблюдавано разширяване на физата при лечение с кабозантиниб.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма специфично лечение за предозиране с кабозантиниб и възможните симптоми на предозиране не са установени.

При съмнение за предозиране кабозантиниб трябва да се спре и да се приложат поддържащи грижи. Трябва да се следят клинично-лабораторните метаболитни показатели поне веднъж седмично или според клиничната необходимост, за да се оценят възможните тенденции за промяна. Нежеланите реакции, свързани с предозиране, трябва да се лекуват симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, протеинкиназни инхибитори, АТС код: L01EX07.

Механизъм на действие

Кабозантиниб е малка молекула, която инхибира множество рецепторни тирозинкинази (RTK), за които се счита, че участват в растежа на туморите и ангиогенезата, патологичното костно ремоделиране и метастатичната прогресия на рака. Кабозантиниб е оценен за инхибиторна активност спрямо различни кинази и е установено, че е инхибитор на MET (hepatocyte growth factor receptor protein, рецепторен протеин на хепатоцитния растежен фактор) и VEGF (vascular endothelial growth factor, съдов ендотелен растежен фактор). Освен това кабозантиниб инхибира други тирозинкинази, включително GAS6 рецептора (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, рецептора на стволовоклетъчния фактор (KIT), TRKB и Fms-подобна тирозинкиназа-3 (FLT3) и TIE-2.

Фармакодинамични ефекти

Кабозантиниб показва дозозависимо инхибиране на туморния растеж, регресия на тумора и/или инхибиране на метастазата при множество предклинични туморни модели.

Кардиологична електрофизиология

Удължаване от изходното ниво на коригирания QT интервал по Fridericia (QTcF) с 10 – 15 ms на ден 29 (но не на ден 1) след започване на лечението с кабозантиниб (с доза 140 mg веднъж дневно) е наблюдавано в контролирано клинично изследване при пациенти с медуларен рак на щитовидната жлеза. Този ефект не се свързва с промяна на морфологията на сърдечната вълна или нови аритмии. Няма лекувани с кабозантиниб участници с потвърден QTcF > 500 ms както в това проучване, така и в проучванията при БКК или ХЦК (при доза 60 mg).

Клинична ефикасност и безопасност

Бъбречноклетъчен карцином

Рандомизирано проучване при пациенти с БКК с предшестваща таргетна терапия срещу съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF)(METEOR)

Безопасността и ефикасността на САВОМЕТУХ за лечение на бъбречноклетъчен карцином след предшестваща таргетна терапия, срещу съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF) са оценени в рандомизирано, открито, многоцентрово проучване фаза 3 (METEOR). Пациентите (N=658) с авансирал БКК със светлоклетъчен компонент, които преди това са получили поне 1 предходен тирозинкиназен инхибитор на VEGF рецептор (VEGFR TKI), са рандомизирани (1:1) да получават кабозантиниб (N=330) или еверолимус (N=328). Разрешено е пациентите преди това да са получавали други терапии, включително цитокини, и антитела срещу VEGF, рецептора на програмирана смърт 1 (PD-1) или неговите лиганди. Допускани са пациенти, лекувани за мозъчни метастази. Преживяемостта без прогресия (PFS) е оценена от заслепена независима комисия за рентгенологичен преглед и основният анализ е извършен на първите 375 рандомизирани участници. Вторичните крайни точки за безопасност са степен на обективен отговор (ORR) и обща преживяемост (OS). Оценки на тумора са извършвани на всеки 8 седмици за първите 12 месеца, а след това на всеки 12 седмици.

Исходните демографски характеристики и тези на заболяването са подобни между рамото с кабозантиниб и еверолимус. По-голямата част от пациентите са от мъжки пол (75%), с медиана на възрастта 62 година. Седемдесет и един процента (71%) са получили само един предходен VEGFR TKI; 41% от пациентите са получили сунитиниб като единствен предходен VEGFR TKI. Съгласно критериите на Мемориален онкологичен център Sloan-Kettering (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center) за прогностична рискова категория 46% са с нисък риск (0 рискови фактора), 42% са с междинен риск (1 рисков фактор) и 13% са с висок риск (2 или 3 рискови фактора). Петдесет и четири процента (54%) от пациентите имат 3 или повече органа с метастатично заболяване, включително бял дроб (63%), лимфни възли (62%), черен дроб (29%) и кости (22%). Медианата на продължителността на лечението е 7,6 месеца (диапазон 0,3 – 20,5) за пациентите, получаващи САВОМЕТУХ, и 4,4 месеца (диапазон 0,21 – 18,9) за пациентите, получаващи еверолимус.

Доказано е статистически значимо подобрение на PFS при кабозантиниб в сравнение с еверолимус (фигура 1 и таблица 4). Планираният междинен анализ на OS е проведен по време на анализа на PFS и не достига междинната граница за статистическа значимост (202 събития, HR=0,68 [0,51, 0,90], p=0,006). При последващ непланиран междинен анализ на OS статистически значимо подобрение е доказано при пациентите, рандомизирани на кабозантиниб, в сравнение с еверолимус (320 събития, медиана от 21,4 месеца спрямо 16,5 месеца; HR=0,66 [0,53, 0,83], p=0,0003; фигура 2). Сравними резултати за OS са наблюдавани с последващ анализ (дескриптивен) при 430 събития.

Експлораторните анализи на PFS и OS в ИТТ популацията също показват съответстващи резултати в полза на кабозантиниб в сравнение с еверолимус при различни подгрупи по възраст (< 65 спрямо ≥ 65), пол, рискова група по MSKCC (нисък, междинен, висок риск), статус по ECOG (0 спрямо 1), време от диагнозата до рандомизирането (< 1 година спрямо ≥ 1 година), туморен MET статус (висок спрямо нисък спрямо неизвестен), костни метастази (липса спрямо наличие), висцерални метастази (липса спрямо наличие), висцерални и костни метастази (липса спрямо наличие), брой предходни VEGFR-TKI (1 спрямо ≥ 2), продължителност на прилагане на предходния VEGFR-TKI (≤ 6 месеца спрямо > 6 месеца).

Находките за степен на обективен отговор са обобщени в таблица 5.

Фигура 1: Крива на Kaplan Meier за преживяемост без прогресия от независима комисия за рентгенологичен преглед при участници с БКК след предшестваща таргетна терапия, срещу съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF) (първите 375 рандомизирани участници) (METEOR)

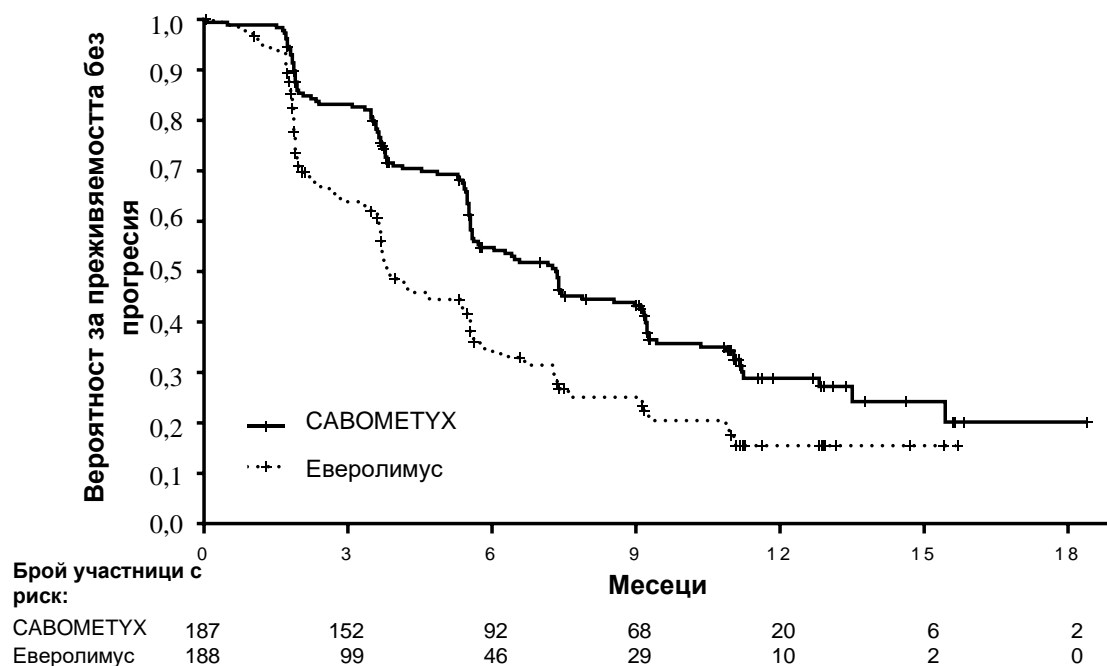


Таблица 4: Резюме на данните за PFS от независима комисия за рентгенологичен преглед при участници с БКК след предшестваща таргетна терапия срещу съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF) (METEOR)

Крайна точка	Популация за основен анализ на PFS		Intent-To-Treat популация	
	CABOMETYX	Еверолимус	CABOMETYX	Еверолимус
	N = 187	N = 188	N = 330	N = 328
Медиана на PFS (95% CI), месеци	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 (95% CI), p-стойност ¹	0,58 (0,45, 0,74), p<0,0001		0,51 (0,41, 0,62), p<0,0001	

¹ стратифициран log-rank тест

Фигура 2: Крива на Kaplan-Meier за обща преживяемост при участници с БКК след предшестваща таргетна терапия срещу съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF) (МЕТЕОР)

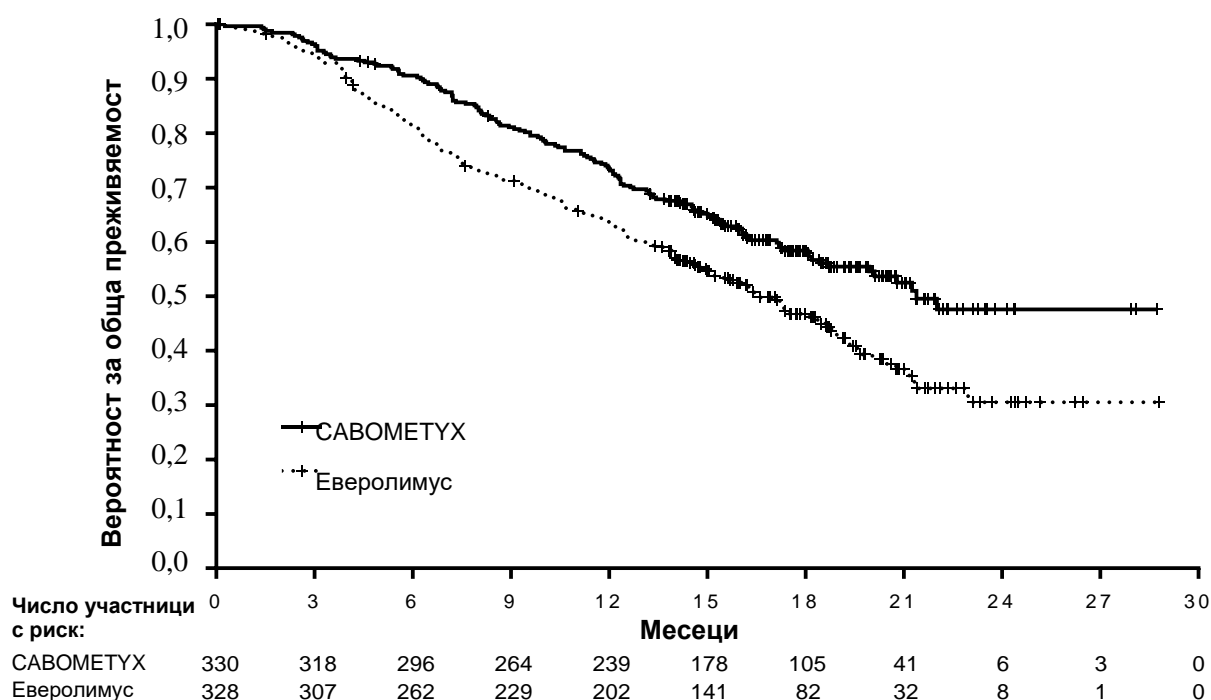


Таблица 5: Резюме на данните за ORR от независима комисия за рентгеногичен преглед (IRC) и преглед от изследователя при участници с БКК след предшестваща таргетна терапия срещу съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF)

	Основен анализ на ORR за intent-to-treat популацията (IRC)		ORR съгласно преглед на изследователя за intent-to-treat популацията	
	САВОМЕТУХ	Еверолимус	САВОМЕТУХ	Еверолимус
Крайна точка	N = 330	N = 328	N = 330	N = 328
ORR (само частичен отговор) (95% CI)	17% (13%, 22%)	3% (2%, 6%)	24% (19%, 29%)	4% (2%, 7%)
p-стойност ¹	p<0,0001		p< 0,0001	
Частичен отговор	17%	3%	24%	4%
Медиана на времето до първия отговор, месеци (95% CI)	1,91 (1,6, 11,0)	2,14 (1,9, 9,2)	1,91 (1,3, 9,8)	3,50 (1,8, 5,6)
Стабилно заболяване като най-добър отговор	65%	62%	63%	63%
Прогресиращо заболяване като най-добър отговор	12%	27%	9%	27%

¹ chi-squared test

Рандомизирано проучване при нелекувани досега пациенти с бъбречноклетъчен карцином (CABOSUN)

Безопасността и ефикасността на CABOMETYX за лечение на нелекуван досега бъбречноклетъчен карцином, са оценени в рандомизирано, открито, многоцентрово проучване (CABOSUN). Пациентите (N=157) с нелекуван досега, локално авансирал или метастатичен БКК със светлоклетъчен компонент, са рандомизирани (1:1) да получават кабозантиниб (N=79) или сунитиниб (N=78). Пациентите трябва да са със заболяване със среден или висок риск, определен съгласно рисковите категории на Международния консорциум за база данни относно метастатичен БКК (International Metastatic RCC Database Consortium, IMDC). Пациентите са стратифицирани по рискова група по IMDC и наличие на костни метастази (да/не). Приблизително 75% от пациентите са с нефректомия преди началото на лечението.

При заболяванията със среден риск са установени един или два от следните рискови фактора, докато при висок риск са установени три или повече фактора: време от диагностицирането на БКК до системното лечение < 1 година, Hgb < LLN, коригиран калций > ULN, KPS < 80%, брой на неутрофилите > ULN и брой на тромбоцитите > ULN.

Първичната крайна точка е PFS. Степен на обективен отговор (ORR) и обща преживяемост (OS) са вторичните крайни точки за ефикасност. На всеки 12 седмици се извършват оценки на тумора.

Исходните демографски характеристики и характеристиките на заболяването са подобни при рамената на кабозантиниб и сунитиниб. По-голямата част от пациентите са мъже (78%) с медiana на възрастта 62 години. Разпределението на пациентите съгласно рисковите групи по IMDC е 81% междинен (1-2 рискови фактора) и 19% висок риск (≥ 3 рискови фактора). Повечето пациенти (87%) имат функционален статус по ECOG 0 или 1, 13% имат функционално състояние по ECOG 2. Тридесет и шест процента (36%) от пациентите са с костни метастази.

Съгласно ретроспективната оценка на заслепена независима комисия за рентгенологичен преглед (Independent Radiology Committee, IRC) се доказва статистически значимо подобрение на преживяемостта без прогресия (PFS) за кабозантиниб в сравнение със сунитиниб (Фигура 3 и Таблица 6). Резултатите от анализа, определен от изследователя, и тези от анализа на PFS, определен от ICR, съответстват едни с други.

Както пациентите с положителен, така и тези с отрицателен MET статус показват благоприятен ефект с кабозантиниб в сравнение със сунитиниб, с по-голяма активност при пациентите с положителен MET статус в сравнение с пациенти с отрицателен MET статус (HR=0,32 (0,16; 0,63) спрямо съответно 0,67 (0,37; 1,23)).

Лечението с кабозантиниб се свързва с тенденция за по-дълга преживяемост в сравнение със сунитиниб (таблица 6). Изпитването няма мощност за анализ на общата преживяемост и данните не са достатъчни.

Данните за степента на обективен отговор (ORR) са обобщени в таблица 6.

Фигура 3: Крива на Kaplan Meier за преживяемост без прогресия съгласно IRC при нелекувани досега участници с БКК

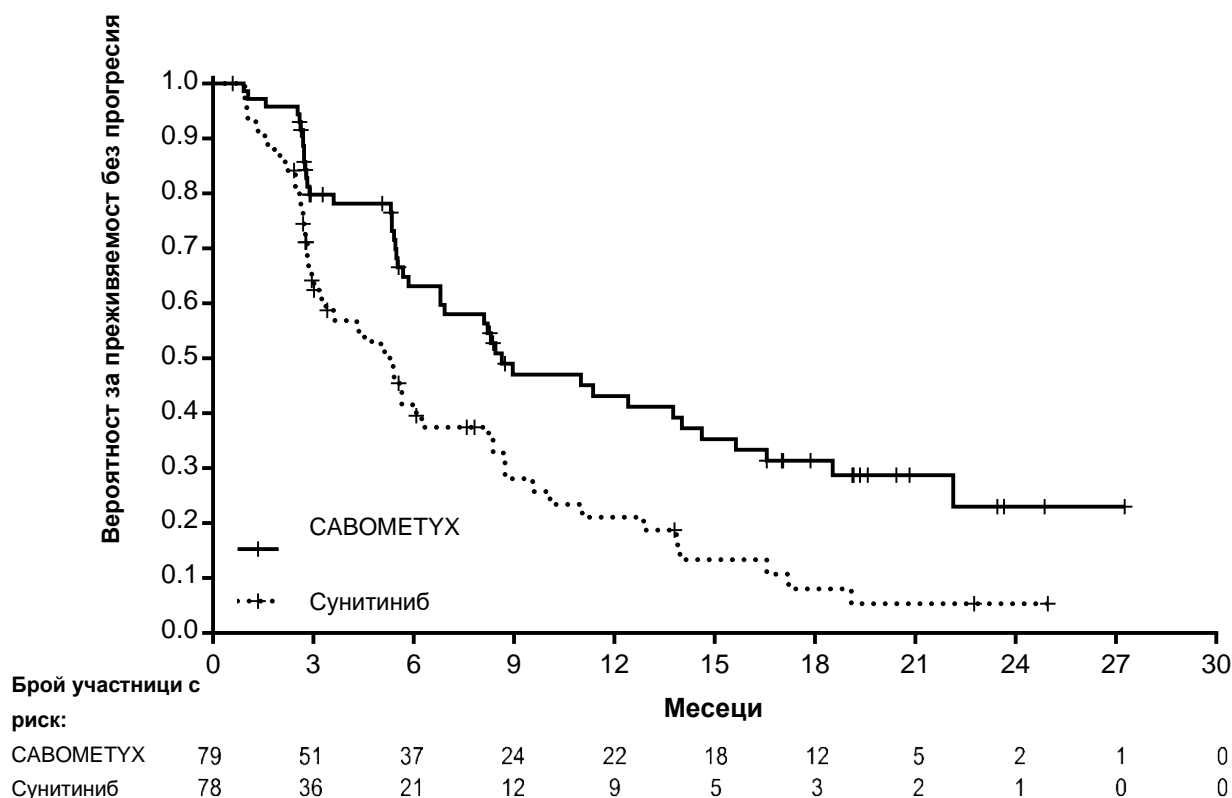


Таблица 6: Резултати за ефикасност при нелекувани досега участници с БКК (ITT популация, CABOSUN)

	CAVOMETYX (N=79)	Сунитиниб (N=78)
<u>Преживяемост без прогресия (PFS) от IRC^a</u>		
Медиана на PFS в месеци (95% CI)	8,6 (6,2; 14,0)	5,3 (3,0; 8,2)
HR (95% CI); стратифициран ^{б,в}	0,48 (0,32; 0,73)	
Двустранна log-rank p-стойност: стратифицирана ^б	p = 0,0005	
<u>Преживяемост без прогресия (PFS) от изследвателя</u>		
Медиана на PFS в месеци (95% CI)	8,3 (6,5; 12,4)	5,4 (3,4; 8,2)
HR (95% CI); стратифициран ^{б,в}	0,56 (0,37; 0,83)	
Двустранна log-rank p-стойност: стратифицирана ^б	p = 0,0042	
<u>Обща преживяемост</u>		
Медиана на OS в месеци (95% CI)	30,3 (14,6; NE)	21,0 (16,3; 27,0)
HR (95% CI); стратифициран ^{б,в}	0,74 (0,47; 1,14)	
<u>Степен на обективен отговор n (%) от IRC</u>		
Пълни отговори	0	0
Частични отговори	16 (20)	7 (9)
ORR (само частични отговори)	16 (20)	7 (9)
Стабилно заболяване	43 (54)	30 (38)
Прогресиращо заболяване	14 (18)	23 (29)
<u>Степен на обективен отговор n (%) от изследвателя</u>		
Пълни отговори	1 (1)	0

Частични отговори	25 (32)	9 (12)
ORR (само частични отговори)	26 (33)	9 (12)
Стабилно заболяване	34 (43)	29 (37)
Прогресиращо заболяване	14 (18)	19 (24)

^a в съответствие с цензурирането на ЕС

^b Стратификационните фактори по IxRS се състоят от рисковите категории по IMDC (междинен риск, висок риск и костна метастаза (да, не)

^c Изчислено по модела на Cox за пропорционалност на риска, коригиран за стратификационните фактори по IxRS. Коефициент на риск < 1 показва преживяемост без прогресия в полза на кабозантиниб.

Рандомизирано проучване фаза 3 на кабозантиниб в комбинация с ниволумаб спрямо сунитиниб (CA2099ER)

Безопасността и ефикасността на кабозантиниб 40 mg перорално дневно в комбинация с ниволумаб 240 mg интравенозно на всеки 2 седмици като първа линия на лечение на авансирал/метастатичен БКК са оценени в рандомизирано, отворено проучване фаза 3 (CA2099ER). Проучването включва пациенти (на 18 или повече години) с авансирал или метастатичен БКК със светлоклетъчна компонента, функционален статус по скалата на Karnofsky (Karnofsky Performance Status, KPS) \geq 70%, и измеримо заболяване съгласно RECIST v1.1 независимо от техния PD-L1 статус или рисковата група по IMDC. От проучването са изключени пациенти с автоимунно заболяване или други заболявания, изискващи системна имunosупресия, пациенти, които са имали предшествашо лечение с анти-PD-1, анти-PD-L1, анти-PD-L2, анти-CD137 или анти-CTLA-4 антитяло, недостатъчно добре контролирана хипертония, въпреки антихипертензивната терапия, активни метастази в мозъка и неконтролирана надбъбречна недостатъчност. Пациентите са стратифицирани по прогностичен скор по скалата на IMDC, PD-L1 туморна експресия и по регион.

Общо 651 пациенти са рандомизирани в проучването да получат или кабозантиниб 40 mg веднъж дневно перорално в комбинация с ниволумаб 240 mg (n = 323), прилаган интравенозно на всеки 2 седмици или сунитиниб (n = 328) 50 mg дневно, прилаган перорално в продължение на 4 седмици, последвано от 2 седмици без приложение. Лечението продължава до прогресия на заболяването или неприемлива токсичност при приложение на ниволумаб до 24 месеца. Лечението след първоначална прогресия, оценена от изследователя съгласно RECIST, версия 1.1, е разрешено, ако пациентът има клинична полза и понася изпитваното лекарство, както е определено от изследователя. Първата оценка на тумора след изходното ниво се извършва 12 седмици (\pm 7 дни) след рандомизиране. Последващи оценки на тумора се провеждат на всеки 6 седмици (\pm 7 дни) до 60-та седмица, след това на всеки 12 седмици (\pm 14 дни) до радиографска прогресия, потвърдена от BICR (Blinded Independent Central review). Първичната крайна точка за ефикасност е PFS, съгласно BICR. Допълнителните измерители за ефикасност включват OS и ORR като ключови вторични крайни точки.

Като цяло характеристиките на изходното ниво са балансирани между двете групи. Медианата на възрастта е 61 години (диапазон: 28-90) с 38,4% на възраст \geq 65 години и 9,5% на възраст \geq 75 години. Повечето пациенти са мъже (73,9%) и са от бялата раса (81,9%). Осем процента от пациентите са от азиатски произход, 23,2% и 76,5% от пациентите имат KPS на изходно ниво съответно от 70 до 80% и от 90 до 100%. Разпределението на пациентите според рисковите категории по IMDC е 22,6% със нисък риск, 57,6% със среден риск и 19,7% висок риск. 72,5% от пациентите имат туморна PD-L1 експресия <1% или неопределено, а 24,9% от пациентите имат туморна PD-L1 експресия \geq 1%. 11,5% от пациентите имат тумори със саркоматоидни характеристики. Медианата на продължителността на терапията е 14,26 месеца (диапазон: 0,2- 27,3 месеца) при пациенти лекувани с кабозантиниб и ниволумаб и 9,23 месеца (диапазон: 0,8 - 27,6 месеца) при пациенти лекувани със сунитиниб.

Проучването демонстрира статистически значима полза при PFS, OS и ORR при пациенти, рандомизирани на кабозантиниб в комбинация с ниволумаб в сравнение със сунитиниб. Резултатите

за ефикасност от първичния анализ (минимално проследяване 10,6 месеца; среден период на проследяване 18,1 месеца) са показани в Таблица 7.

Таблица 7: Резултати за ефикасност (CA2099ER)

	ниволумаб + кабозантиниб (n = 323)	сунитиниб (n = 328)
Преживяемост без прогресия според BICR		
Събития	144 (44,6%)	191 (58,2%)
Коефициент на риска ^a	0,51	
95% CI	(0, 41; 0,64)	
р-стойност ^{б, в}	< 0,0001	
Медиана (95% CI) ^г	16,59 (12,45; 24,94)	8,31 (6,97; 9,69)
Обща преживяемост OS		
Събития	67 (20,7%)	99 (30,2%)
Коефициент на риска ^a	0,60	
98,89% CI	(0,40; 0,89)	
р-стойност ^{б, в, д}	0,0010	
Медиана (95% CI)	N.E.	N.E. (22,6; N.E.)
Степен (95% CI)		
На 6 месеца	93,1 (89,7; 95,4)	86,2 (81,9; 89,5)
ORR според BICR (CR + PR) Потвърден обективен отговор		
(95% CI) ^е	180 (55,7%) (50,1; 61,2)	89 (27,1%) (22,4; 32,3)
Разлика в ORR (95% CI) ^ж	28,6 (21,7; 35,6)	
р-стойност ^з	< 0,0001	
Пълен отговор (CR)	26 (8,0%)	15 (4,6%)
Частичен отговор (PR)	154 (47,7%)	74 (22,6%)
Стабилно заболяване (SD)	104 (32,2%)	138 (42,1%)
Медиана на продължителността на отговора^г		
Месеци (диапазон)	20,17 (17,31; N.E.)	11,47 (8,31; 18,43)
Медиана на времето до отговор		
Месеци (диапазон)	2,83 (1,0-19,4)	4,17 (1,7-12,3)

^a На база стратифициран модел на Cox за пропорционалност на риска. Съотношението на риска е за кабозантиниб и ниволумаб спрямо сунитиниб.

^б Двустранни р-стойности от стратифициран редовен log-rank тест.

^в log-rank тест, стратифициран по прогностичния скор за оценка на риска IMDC (0, 1-2, 3-6), туморна PD-L1 експресия ($\geq 1\%$ спрямо $< 1\%$ или неопределено) и регион (Съединени щати/Канада/Западна Европа/Северна Европа/ROW), както са въведени в IRT.

^г Изчислена по метода на Kaplan-Meier.

^д Граница за статистически значима р-стойност $< 0,0111$.

^е CI въз основа на метода на Clopper и Pearson.

^ж Корекция според стратата на разликата в степента на обективен отговор (ниволумаб + кабозантиниб - сунитиниб) въз основа DerSimonian and Laird.

^з Двустранни р-стойности от CMH тест.

NE = не може да бъде определено

Първичният анализ на PFS включва цензуриране за ново противораково лечение (Таблица 7). Резултатите за PFS със и без цензуриране за ново противораково лечение са съпоставими.

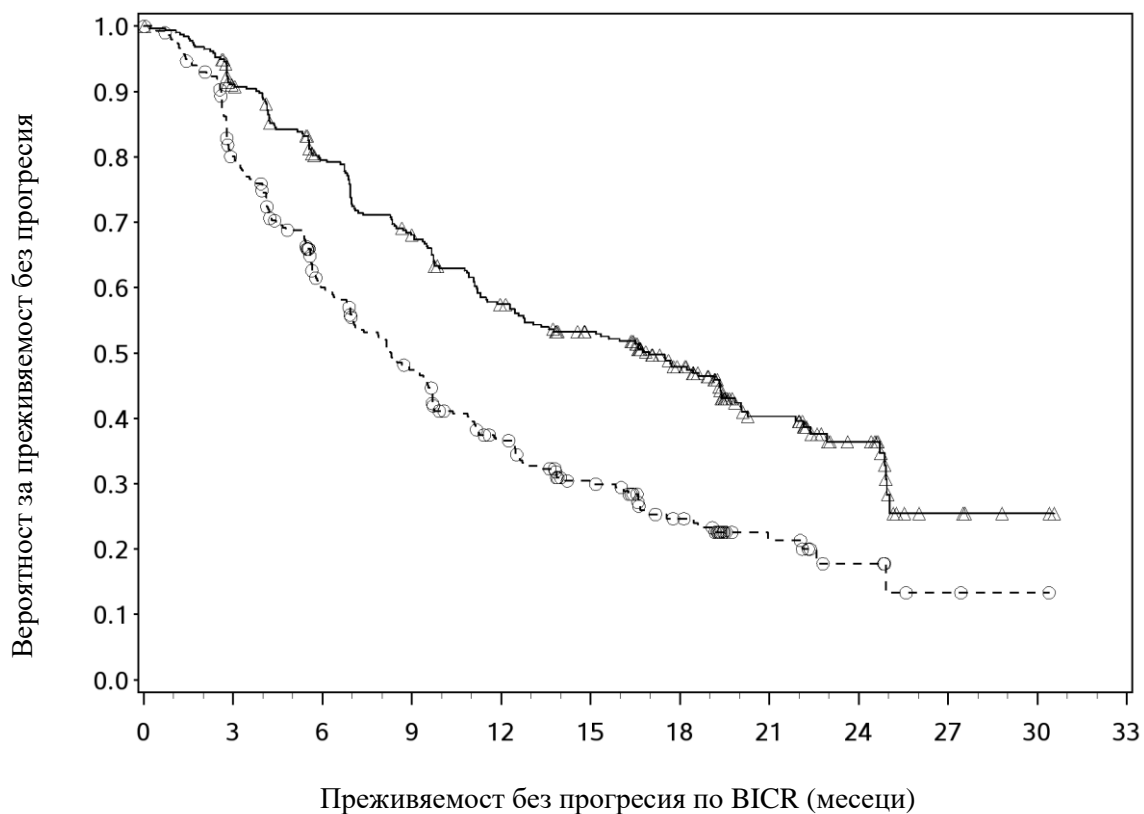
Полза по отношение на PFS се наблюдава в рамото на кабозантиниб в комбинация с ниволумаб спрямо сунитиниб независимо от туморната PD-L1 експресия. Медианата на PFS при туморна PD-L1

експресия $\geq 1\%$ е 13,08 месеца за кабозантиниб в комбинация с ниволумаб и 4,67 месеца в рамото на сунитиниб (HR = 0,45; 95% CI: 0,29; 0,68). При туморна PD-L1 експресия $<1\%$, медианата на PFS е 19,84 месеца за кабозантиниб в комбинация с ниволумаб и 9,26 месеца в рамото на сунитиниб (HR = 0,50; 95% CI: 0,38; 0,65).

Полза по отношение на PFS се наблюдава в рамото на кабозантиниб в комбинация с ниволумаб спрямо сунитиниб независимо от категория на риска по IMDC. Медианата на PFS на групата с нисък риск не е достигната за кабозантиниб в комбинация с ниволумаб и е 12,81 месеца в рамото на сунитиниб (HR = 0,60; 95% CI: 0,37, 0,98). Медианата на PFS за група със среден риск е 17,71 месеца за кабозантиниб в комбинация с ниволумаб и е 8,38 месеца в рамото на сунитиниб (HR = 0,54; 95% CI: 0,41; 0,73). Медианата на PFS за групата с висок риск е 12,29 месеца за кабозантиниб в комбинация с ниволумаб и е 4,21 месеца в рамото на сунитиниб (HR = 0,36; 95% CI: 0,23; 0,58).

Извършен е актуализиран анализ на PFS и OS, когато всички пациенти са имали минимално време на проследяване 16,0 месеца и медиана на проследяване от 23,5 месеца (вж. Фигура 4 и 5). Коефициентът на риск за PFS е 0,52 (95% CI: 0,43; 0,64). Коефициентът на риск за OS е 0,66 (95% CI: 0,50; 0,87). Актуализираните данни за ефикасност (PFS и OS) в подгрупите по рискови категории по IMDC и нивата на PD-L1 експресия потвърждават първоначалните резултати. Съгласно актуализирания анализ се достига медиана на PFS в групата с нисък риск.

Фигура 4: Криви на Kaplan-Meier за PFS (CA2099ER)



Брой участници в риск

Ниволумаб + Кабозантиниб

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

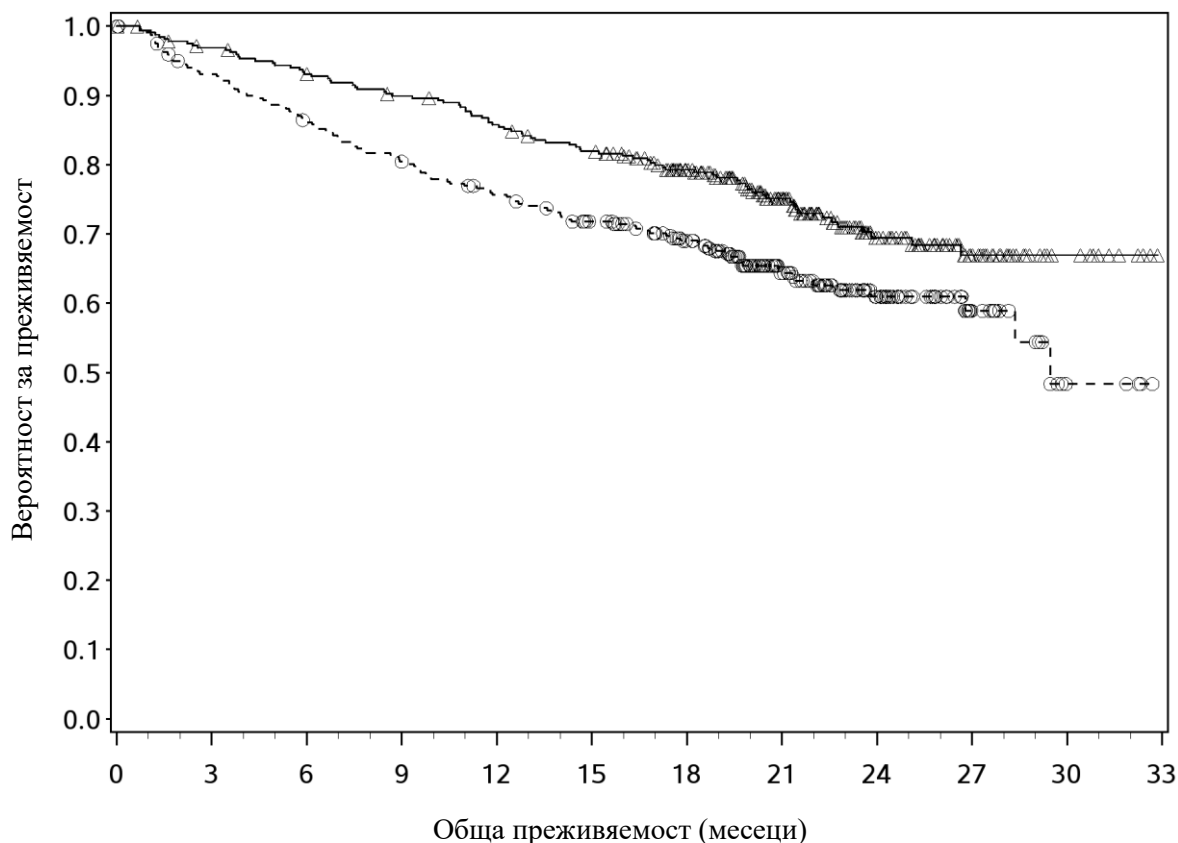
Сунитиниб

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

—△— Ниволумаб + кабозантиниб (събития: 175/323), медиана и 95.0% CI: 16.95 (12.58, 19.38)

--○-- Сунитиниб (събития: 206/328), медиана и 95.0% CI: 8,31 (6,93; 9,69)

Фигура 5: Криви на Kaplan-Meier за OS (CA2099ER)



Брой участници в риск

Ниволумаб + кабозантиниб

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

—△— Ниволумаб + кабозантиниб (събития: 86/323), медиана и 95% CI: NE

--○-- Сунитиниб (събития: 116/328), медиана и 95% CI: 29,47 (28,35; NE)

Хепатоцелуларен карцином

Контролирано проучване при пациенти получаващи сорафениб (CELESTIAL)

Безопасността и ефикасността на CABOMETYX са оценени в условията на рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване фаза 3 (CELESTIAL). Пациентите (N=707) с ХЦК, неподлежащи на терапия за окончателно излекуване, които преди това са получавали сорафениб за авансирало заболяване, са рандомизирани (2:1) да получават кабозантиниб (N=470) или плацебо (N=237). Пациентите е можело да получават още едно предходно системно лечение за авансирало заболяване в допълнение към сорафениб. Рандомизацията е стратифицирана по етиология на заболяването (HBV [със или без HCV], HCV [без HBV] или друго), географски регион (Азия, други региони) и по наличие на екстрахепатално разпространение на заболяването и/или макроаскулярна инвазия (да, не).

Първичната крайна точка за ефикасност е общата преживяемост (OS). Вторичните крайни точки за ефикасност са преживяемост без прогресия (PFS) и степен на обективен отговор (ORR) съгласно оценката на изследователя чрез прилагане на Критериите за оценка на отговора при солидни тумори

(Response Evaluation Criteria in Solid Tumours – RECIST) 1.1. Оценки на туморите са извършвани на всеки 8 седмици. Участниците са продължили със заслепеното лечение след рентгенологична прогресия на болестта, докато са имали клинична полза или до поява на необходимост от последващо системно или насочено към черния дроб локално противораково лечение. Кръстосано преминаване от плацебо към кабозантиниб не е било разрешено по време на заслепената фаза на лечение.

Изходните демографски характеристики и характеристиките на заболяването са подобни при рамената на кабозантиниб и на плацебо и са показани по-долу за всичките 707 рандомизирани пациенти:

Повечето от пациентите (82%) са мъже: медиана на възрастта е 64 години. Повечето от пациентите (56%) са от бяла раса и 34% са от азиатски произход. Петдесет и три процента (53%) са имали функционален статус по ECOG (PS) 0 и 47% са имали ECOG PS 1. Почти всички пациенти (99%) са с Child Pugh A и 1% Child Pugh B. Етиологията на ХЦК включва 38% вирус на хепатит В (HBV), 21% вирус на хепатит С (HCV), 40% други (нито HBV, нито HCV). Седемдесет и осем процента (78%) са имали макроскопска съдова инвазия и/или екстрахепатално разпространение на тумора. 41% са имали алфа-фетопротеинови (AFP) нива $\geq 400 \mu\text{g/l}$. 44% са били подложени на локорегионална трансартериална емболизация или хемоинфузионни процедури. 37% са на лъчетерапия преди лечението с кабозантиниб. Медиана на продължителността на лечението със сорафениб е 5,32 месеца.

Седемдесет и два процента (72%) от пациентите са провели 1, а 28% са провели 2 предходни системни терапевтични схеми за авансирало заболяване.

При кабозантиниб е установено статистически значимо подобрение по отношение на OS в сравнение с плацебо (Таблица 8 и Фигура 6).

Резултатите за PFS и ORR са описани накратко в Таблица 8.

Таблица 8: Резултати за ефикасност при ХЦК (ITT популация, CELESTIAL)

	САВОМЕТЪХ (N=470)	Плацебо (N=237)
Обща преживяемост (OS)		
Медиана на OS (95% CI), месеци	10,2 (9,1, 12,0)	8,0 (6,8, 9,4)
HR (95% CI) ^{1,2}	0,76 (0,63, 0,92)	
p-стойност ¹	p=0,0049	
Преживяемост без прогресия (PFS)³		
Медиана на PFS в месеци (95% CI)	5,2 (4,0, 5,5)	1,9 (1,9, 1,9)
HR (95% CI) ¹	0,44 (0,36, 0,52)	
p-стойност ¹	p<0,0001	
Оценки по Kaplan-Meier за процента участници без събитие след 3 месеца		
% (95% CI)	67,0% (62,2%, 71,3%)	33,3% (27,1%, 39,7%)
Степен на обективен отговор n (%)³		
Пълен отговор (CR)	0	0
Частични отговори (PR)	18 (4)	1 (0,4)
ORR (CR+PR)	18 (4)	1 (0,4)
p-стойност ^{1,4}	p=0,0086	
Стабилно заболяване	282 (60)	78 (33)
Прогресиращо заболяване	98 (21)	131 (55)

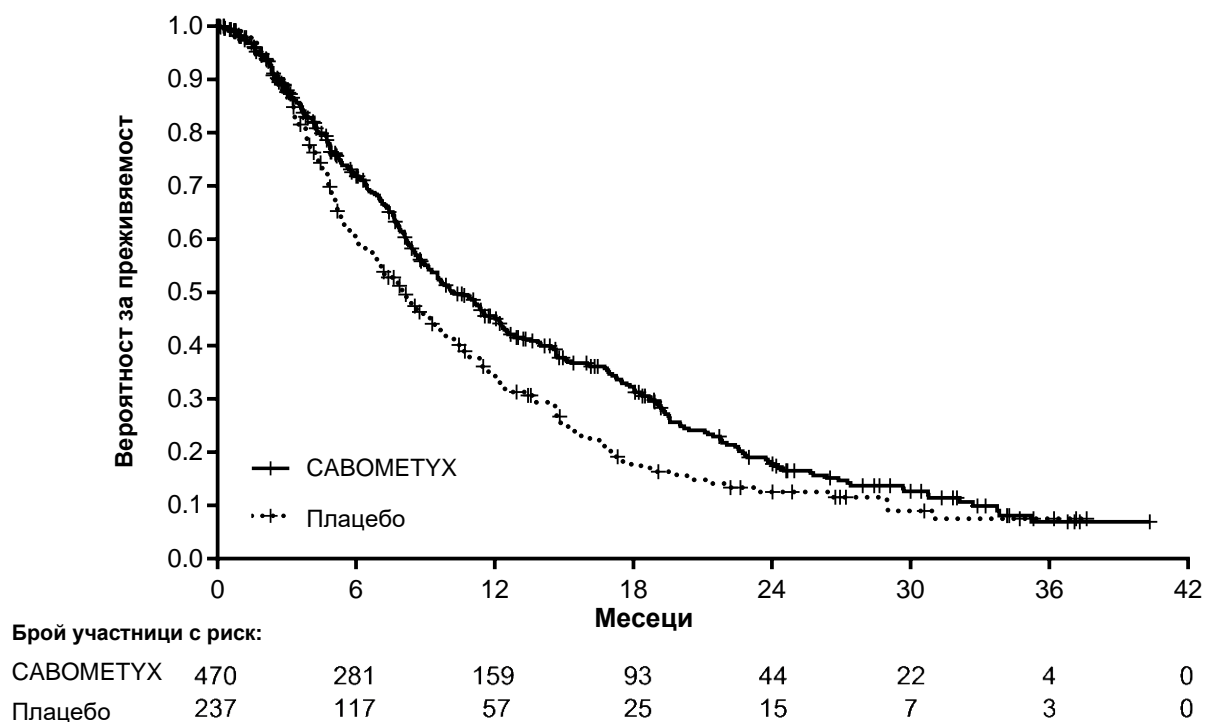
¹ 2-странин log-rank тест, стратифициран по етиология на заболяването (HBV [със или без HCV], HCV [без HBV] или други), географски регион (Азия, други региони) и наличие на екстрахепатално разпространение на заболяването и/или макроваскуларна инвазия (да, не) като стратифициращи фактори (според IVRS данните)

² определено на базата на модела на Cox за пропорционалност на риска

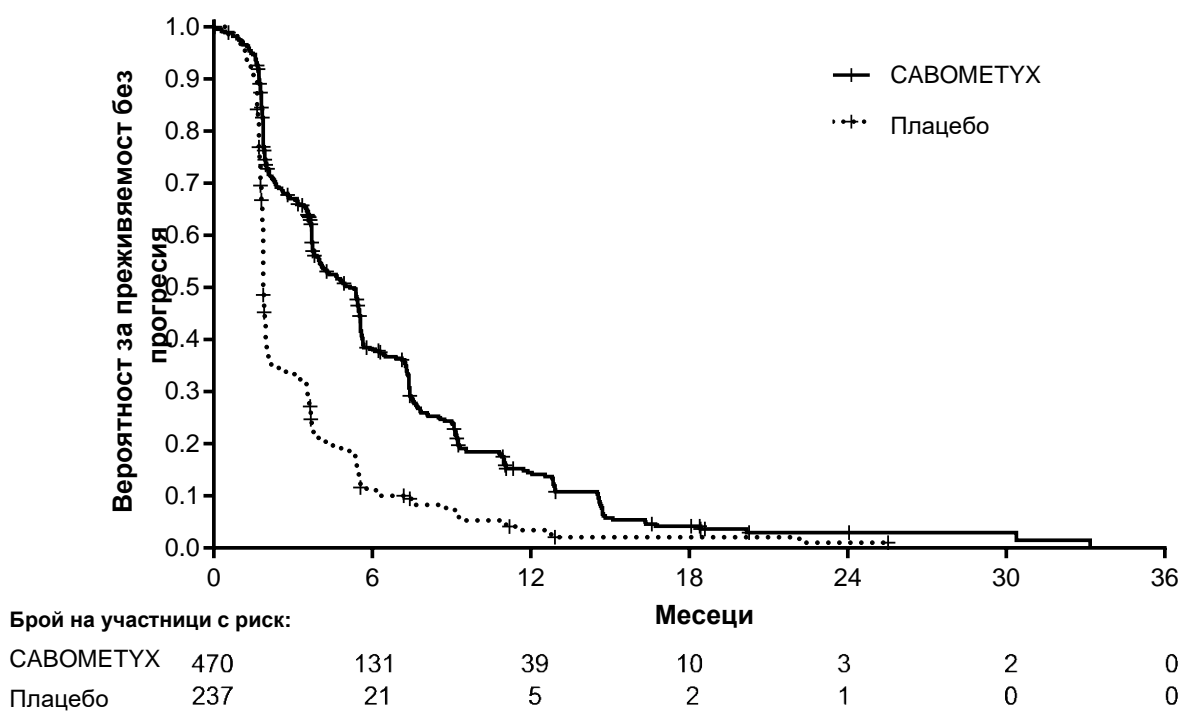
³ според оценката на изследователя съгласно RECIST 1.1

⁴ стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)

Фигура 6: Криви на Kaplan-Meier за общата преживяемост (CELESTIAL)



Фигура 7: Крива на Kaplan Meier за преживяемост без прогресия (CELESTIAL)



Честотата на системната нелъчева и локална чернодробно насочена системна непротоколна противоракова терапия (NPACT) е 26% в рамото на кабозантиниб и 33% в рамото на плацебо. Участниците, получаващи тези лечения, е трябвало да спрат лечението по проучването. Експлораторният анализ на OS с цензуриране за употреба на NPACT е в подкрепа на първичния анализ: HR, коригиран за стратифициращи фактори (според IxRS), е 0,66 (95% CI: 0,52, 0,84;

стратифицирана log-rank p-стойност = 0,0005). Определената стойност по Kaplan-Meier за медианата на продължителността на OS е 11,1 месеца в рамото на кабозантиниб спрямо 6,9 месеца в рамото на плацебо, изчислена 4,2-месечна разлика в медианите.

Неспецифичното за заболяването качество на живот (QoL) е оценено чрез използване на EuroQoL EQ-5D-5L. През първите седмици от лечението се наблюдава отрицателен ефект на кабозантиниб в сравнение с плацебо върху оценката по индекса на полезност – EQ-5D utility index score. След този период данните за QoL са ограничени.

Диференциран карцином на щитовидната жлеза (ДКЩЖ)

Плацебо-контролирано проучване при възрастни пациенти с рефрактерен или неподходящ за лечение с радиоактивен йод ДКЩЖ, които са получили предходна системна терапия (COSMIC-311)

Безопасността и ефикасността на САВОМЕТУХ са оценени в условията на рандомизирано (2:1), двойносляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово изпитване при възрастни пациенти с локално авансирало или метастатично заболяване с диференциран карцином на щитовидната жлеза, прогресирал след до две предходни таргетни терапии, насочени срещу VEGFR (включително, но не само, ленватиниб или сорафениб), и с карцином, който е рефрактерен към или неподходящ за лечение с радиоактивен йод. Пациентите с измеримо заболяване и документирана радиографска прогресия съгласно RECIST 1.1, съгласно оценка на изследователя, по време на или след таргетна терапия, насочена срещу ТКИ на VEGFR са рандомизирани (N=258) да получават САВОМЕТУХ 60 mg перорално веднъж дневно (N=170) или плацебо (N=88).

Рандомизацията е стратифицирана по предходен прием на ленватиниб (да спрямо не) и възраст (≤ 65 години спрямо > 65 години). На рандомизираните на плацебо пациенти, отговарящи на условията, е разрешено да преминат към прием на САВОМЕТУХ при потвърждаване на прогресиращо заболяване от заслепен независим комитет за радиологичен преглед (BIRC, blinded independent radiology review committee). Участниците продължават заслепеното лечение в рамките на проучването, докато имат клинична полза или до поява на неприемлива токсичност. Първичните крайни точки за ефикасност са преживяемост без прогресия (PFS) в ИТТ популацията и степен на обективен отговор (ORR) при първите 100 рандомизирани пациенти според оценката на BIRC съгласно RECIST 1.1. Оценки на тумора са извършвани на всеки 8 седмици след рандомизацията за първите 12 месеца на проучването, а след това – на всеки 12 седмици. Общата преживяемост (OS) е допълнителна крайна точка.

Първичният анализ на PFS включва 187 рандомизирани пациенти, като 125 от тях – на САВОМЕТУХ, и 62 – на плацебо. Изходните демографски характеристики и тези на заболяването като цяло са балансираны и за двете групи на лечение. Медианата на възрастта е 66 години (диапазон от 32 до 85 години), като 51% от тях са на възраст ≥ 65 години, а 13% – на възраст ≥ 75 години. По-голямата част от пациентите са бели (70%), 18% от пациентите са от азиатски произход, а 55% са жени. 55% са с хистологично потвърдена диагноза на папиларен карцином на щитовидната жлеза, 48% са с фоликуларен карцином на щитовидната жлеза, включително 17% от пациенти с Hürthle-клетъчен карцином на щитовидната жлеза. Метастази са налице при 95% от пациентите: в бели дробове при 68%, в лимфни възли при 67%, в кости при 29%, в плевра при 18% и в черен дроб при 15%. Петима пациенти не са получавали предходно лечение с RAI, поради това че не са подходящи, 63% са получавали предходно лечение с ленватиниб, 60% са получавали предходно лечение със сорафениб, а 23% са получавали едновременно сорафениб и ленватиниб. Изходният функционален статус по ECOG е 0 (48%) или 1 (52%).

Медианата на продължителността на лечението е 4,4 месеца в рамото на САВОМЕТУХ и 2,3 месеца в рамото на плацебо.

Резултатите от първичния анализ (с крайна дата 19 август 2020 г. и медиана на проследяване 6,2 месеца за PFS) и актуализирания анализ (с крайна дата 08 февруари 2021 г. и медиана на проследяване 10,1 месеца за PFS) са представени в Таблица 9. Проучването не показва статистически значимо подобрене на ORR при пациентите, рандомизирани на САВОМЕТУХ (n=67), в сравнение с плацебо (n=33): 15% спрямо 0%. Проучването показва статистически значимо подобрене на PFS (медиана на проследяване 6,2 месеца) при пациентите, рандомизирани на САВОМЕТУХ (n=125), в сравнение с тези на плацебо (n=62).

Извършен е актуализиран анализ на PFS и OS (медиана на проследяване 10,1 месеца), включващ 258 рандомизирани пациенти, като 170 от тях – на САВОМЕТУХ и 88 – на плацебо.

В анализа на общата преживяемост се наблюдават отклонения, тъй като участниците на плацебо с потвърдена прогресия на заболяването са имали възможност да преминат към кабозантиниб.

Таблица 9: Резултати за ефикасност при COSMIC-311

	Първичен анализ ¹ (ITT)		Актуализиран анализ ² (пълна ITT популация)	
	САВОМЕТУХ (n=125)	Плацебо (n=62)	САВОМЕТУХ (n=170)	Плацебо (n=88)
Преживяемост без прогресия*				
Брой събития, (%)	31 (25)	43 (69)	62 (36)	69 (78)
Прогресиращо заболяване	25 (20)	41 (66)	50 (29)	65 (74)
Смърт	6 (4,8)	2 (3,2)	12 (7,1)	4 (4,5)
Медиана на PFS в месеци (96% CI)	NE (5,7, NE)	1.9 (1,8, 3,6)	11,0 (7,4, 13,8)	1,9 (1,9, 3,7)
HR (96% CI) ³	0,22 (0,13, 0,36)		0,22 (0,15, 0,32)	
p-стойност ⁴	< 0,0001			
Обща преживяемост				
Събития, n (%)	17 (14)	14 (23)	37 (22)	21 (24)
HR ³ (95% CI)	0,54 (0,27, 1,11)		0,76 (0,45, 1,31)	
	Основен анализ¹			
Степен на обективен отговор (ORR)⁵				
	САВОМЕТУХ (n=67)		Плацебо (n=33)	
Обща степен на отговор, (%)	10 (15)		0 (0)	
Пълен отговор	0		0	
Частичен отговор	10 (15)		0	
Стабилно заболяване	46 (69)		14 (42)	
Прогресиращо заболяване	4 (6)		18 (55)	

* Първичният анализ на PFS включва цензуриране за ново противораково лечение. Резултатите за PFS със и без цензуриране за ново противораково лечение са съпоставими.

CI, доверителен интервал; NE, не може да се оцени

¹ Крайната дата на основния анализ е 19 август 2020 г.

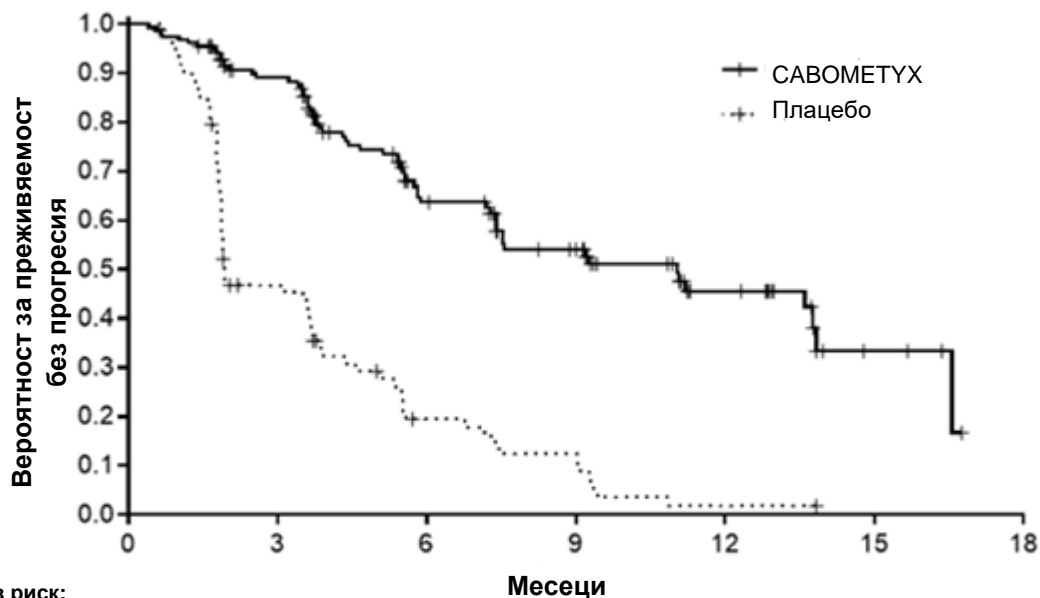
² Крайната дата на вторичния анализ е 08 февруари 2021 г.

³ Определено на базата на модела на Сох за пропорционалност на риска.

⁴ Log-rank тест, стратифициран по прилагане на предходно лечение с ленватиниб (да спрямо не) и възраст (≤ 65 години спрямо > 65 години) като стратифициращи фактори (според IXRS данните).

⁵ Въз основа на първите 100 пациенти, включени в проучването с медиана на проследяване 8,9 месеца, n=67 в групата на САВОМЕТУХ и n=33 в групата на плацебо. Подобрието на ORR не е статистически значимо.

Фигура 8: Крива на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия в COSMIC-311 (Актуализиран анализ (с крайна дата: 8 февруари 2021 г.), N=258)



Брой в риск:

	0	3	6	9	12	15	18
САВОМЕТУХ	170	117	59	41	20	4	0
Плацебо	88	33	11	7	1	0	0

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от някои проучвания с САВОМЕТУХ в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на солидни злокачествени тумори (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

ADVLI211

Групата по детска онкология (Children Oncology Group, COG) е провела проучване фаза 1 (ADVLI211) на кабозантиниб при педиатрични пациенти със солидни тумори. Подходящите за участие пациенти са на възраст ≥ 2 години и ≤ 18 години. В това проучване са включени пациенти при 3 дозови нива: 30 mg/m^2 , 40 mg/m^2 и 55 mg/m^2 веднъж дневно по схема за непрекъснато прилагане (ежеседмично прилагане според телесната повърхност (BSA) и закръгляне на стойностите към най-близките 20 mg). Кабозантиниб е дозиран в зависимост от телесната повърхност (BSA) съгласно номограма за прилагане.

Целите на проучването са да се определи дозолIMITИРАЩАТА токсичност (DLT), да се определи препоръчителната доза за фаза 2 (RP2D), да се получат предварителни данни за фармакокинетиката при деца и да се проучи ефикасността при солидни тумори. Включени са четиредесет и един пациенти, при 36 от които е могло да се извърши цялостна оценка. Пациентите са имали различни видове солидни тумори: медуларен карцином на щитовидната жлеза (МТС) ($n = 5$), остеосарком ($n = 2$), сарком на Ewing (EWS) ($n = 4$), рабдомиосарком (RMS) ($n = 2$), други видове сарком на меките тъкани (STS) ($n = 4$), тумор на Wilms (WT) ($n = 2$), хепатобластом ($n = 2$), хепатоцелуларен карцином (HCC) ($n = 2$), бъбречноклетъчен карцином (RCC) ($n = 3$), тумори на централната нервна система (ЦНС) ($n = 9$) и други ($n = 6$).

От 36 участници в популацията, при която е могло да се извърши оценка, четирима (11,1%) са имали най-добър общ отговор, който е частичен отговор (PR), а осем (22,2%) – стабилно заболяване (SD) (с продължителност най-малко 6 цикъла). 10 от 12 участници с PR или SD в продължение на 6 или повече цикъла са в групите на кабозантиниб 40 mg/m^2 или 55 mg/m^2 (съответно седем и трима). По данни от централния преглед частични отговори са наблюдавани при 2/5 пациенти с МТС, един пациент с тумор на Wilms и един пациент със светлоклетъчен сарком.

ADV1622

В проучването ADV1622 е оценена активността на кабозантиниб при избрани видове педиатрични солидни тумори. В това многоцентрово, открито двуетапно проучване фаза 2 са включени следните видове солидни тумори: страти без остеосарком (включително сарком на Ewing, рабдомиосарком (RMS), саркоми на меките тъкани, различни от рабдомиосарком (NRSTS) и тумор на Wilms), страта с остеосарком и страти с редки солидни тумори (включително медуларен карцином на щитовидната жлеза (МТС), бъбречноклетъчен карцином (БКК), хепатоцелуларен карцином (ХЦК), хепатобластом, аденокарцином и други видове солидни тумори). Кабозантиниб е прилаган перорално веднъж дневно по схема за непрекъснато прилагане с 28-дневни цикли в доза 40 mg/m²/ден (кумулятивна седмична доза 280 mg/m² по номограма за дозиране). Към момента на започване на участието в проучването участниците са на възраст ≥ 2 и ≤ 30 години за всички страти с изключение на горната възрастова граница ≤ 18 години за МТС, РСС и НСС.

За стратите без остеосарком и за стратите с редки тумори първичната крайна точка е честотата на обективен отговор (ORR). За стратата с остеосарком е използван двуетапен дизайн, който включва две крайни точки — обективен отговор (CR + PR) съгласно Критериите за оценка на отговора при солидни тумори (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) версия 1.1 и успех на лечението, дефиниран като SD в продължение на ≥ 4 месеца. Извършена е оценка на ФК на кабозантиниб при участници в педиатрична и юношеска възраст (вж. точка 5.2).

Обобщение на резултатите за ефикасност

Към датата на заключване на данните (30 юни 2021 г.) 108/109 участници са получили поне една доза кабозантиниб. Всяка статистическа кохорта в стратите без остеосарком е включвала 13 участници. В тези статистически кохорти не са наблюдавани отговори. Стратата с остеосарком е включвала общо 29 участници, в това число 17 деца (на възраст от 9 до 17 години) и 12 възрастни (на възраст от 18 до 22 години).

Всички участници в стратата с остеосарком са получавали предишна системна терапия. PR е наблюдаван при един възрастен и при едно дете. Степента на контрол на заболяването (DCR) е 34,5% (95% ДИ: 17,9; 54,3).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на кабозантиниб пиковите плазмени концентрации на кабозантиниб се достигат 3 до 4 часа след приема. Профилите плазмена концентрация-време показват втори пик на абсорбцията около 24 часа след прилагане, което предполага, че кабозантиниб може да претърпява ентерохепатална рециркулация.

Многократното приложение на кабозантиниб 140 mg веднъж дневно в продължение на 19 дни води до около 4- до 5-кратно средно кумулиране на кабозантиниб (на базата на AUC) в сравнение с прилагането на единична доза; стационарно състояние се постига около ден 15.

Храните с високо съдържание на мазнини увеличават умерено стойностите на C_{max} и AUC (съответно 41% и 57%) спрямо приема на гладно при здрави доброволци, на които е приложена единична перорална доза от 140 mg кабозантиниб. Няма информация за точния ефект на храната, когато се приема 1 час след прилагането на кабозантиниб.

Не може да се докаже биоеквивалентност между кабозантиниб под формата на капсули и под формата на таблетки след единична доза от 140 mg при здрави доброволци. Наблюдава се 19% увеличение на C_{max} при таблетната форма в сравнение с капсулите. Между кабозантиниб под формата на таблетки и под формата на капсули е наблюдавана разлика от 10% в AUC.

Разпределение

Кабозантиниб се свързва във висока степен с протеините *in vitro* в човешка плазма ($\geq 99,7\%$). Въз основа на популяционен фармакокинетичен (ФК) модел, обемът на разпределение в централния компартимент (V_c/F) е с изчислена стойност 212 l.

Биотрансформация

Кабозантиниб се метаболизира *in vivo*. В плазмата са налични четири метаболита при експозиции (AUC) над 10% от основното вещество: XL184-N-оксид, продукт от разцепването на XL184 амид, XL184 монохидрокси сулфат и сулфат на продукт от разцепване на 6-десметил амид. От двата неконюгирани метаболита (XL184-N-оксид и продуктът от разцепването на XL184 амид), които имат $< 1\%$ от целевата активност за инхибиране на киназа на основното вещество кабозантиниб, всеки представлява $< 10\%$ от общата, свързана с лекарството, плазмена експозиция.

Кабозантиниб е субстрат на CYP3A4 метаболизма *in vitro* като неутрализиращо антителио срещу CYP3A4 инхибира образуването на метаболита XL184 N-оксид с $> 80\%$ при NADPH-катализирана инкубация в човешки чернодробни микросоми (HLM), за разлика от това, неутрализиращите антителиа срещу CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 и CYP2E1 не оказват влияние върху образуването на метаболитите на кабозантиниб. Неутрализиращите антителиа срещу CYP2C9 показват минимален ефект върху образуването на метаболитите на кабозантиниб (т.е. намаление от $< 20\%$).

Елиминиране

При популяционен ФК анализ на кабозантиниб с използване на данни, събрани от 1 883 пациенти и 140 здрави доброволци след перорално приложение на дози в диапазона от 20 до 140 mg, плазменният терминален полуживот на кабозантиниб е около 110 часа. Определено е, че средният клирънс (CL/F) в стационарно състояние е приблизително е 2,48 l/ч. В рамките на 48-дневен период на вземане на проби след единична доза ^{14}C -кабозантиниб при здрави доброволци около 81% от общо приложената радиоактивност е възстановена – 54% в изпражненията и 27% в урината.

Фармакокинетични свойства при специални популации пациенти

Бъбречно увреждане

При проучване върху бъбречно увреждане, проведено с единична доза от 60 mg кабозантиниб, отношенията на най-малките квадрати на средните геометрични на общия кабозантиниб в плазмата. C_{max} и AUC_{0-inf} са 19% и 30% по-високи при участниците с леко бъбречно увреждане (90% CI за C_{max} 91,60% до 155,51%; AUC_{0-inf} 98,79% до 171,26%), както и 2% и 6-7% по-високи (90% CI за C_{max} 78,64% до 133,52%; AUC_{0-inf} 79,61% до 140,11%) при участниците с умерено бъбречно увреждане в сравнение с участниците с нормална бъбречна функция. Средните геометрични стойности на несвързания плазмен кабозантиниб AUC_{0-inf} са с 0,2% по-високи при участници с леко бъбречно увреждане (90% CI 55,9% до 180%) и 17% по-високи (90% CI 65,1% до 209,7%) при участници с умерено бъбречно увреждане в сравнение с такива с нормална бъбречна функция. Участници с тежко бъбречно увреждане не са проучвани.

Чернодробно увреждане

На базата на интегриран популяционен фармакокинетичен анализ на кабозантиниб при здрави доброволци и пациенти с рак (включително ХЦК) не е наблюдавана клинично значима разлика в средната плазмена експозиция на кабозантиниб между участниците с нормална чернодробна функция ($n=1425$) и с леко чернодробно увреждане ($n=558$). Ограничени са данните при пациенти с умерено чернодробно увреждане ($n=15$) съгласно критериите на Работната група по органа дисфункция към Националния раков институт (NCI-ODWG – National Cancer Institute – Organ Dysfunction working Group). Фармакокинетиката на кабозантиниб не е оценявана при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

Раса

Липсват данни за определяне на разлика във ФК въз основа на расата.

Педиатрична популация

Данните, получени от симулация с използване на популяционен фармакокинетичен модел, разработен както при здрави участници, така и при възрастни пациенти с различни видове

злокачествени заболявания, показват, че при пациенти в юношеска възраст на 12 и повече години, доза от 40 mg кабозантиниб веднъж дневно за пациенти с тегло < 40 kg или доза от 60 mg веднъж дневно за пациенти с тегло \geq 40 kg води до подобна плазмена експозиция, каквато се постига при възрастни, лекувани с 60 mg кабозантиниб веднъж дневно (вж. точка 4.2).

В двете клинични проучвания, проведени от COG при педиатрични пациенти със солидни тумори (ADVL1211 и ADVL1622), кабозантиниб е дозиран в зависимост от телесната повърхност (BSA) съгласно номограма за прилагане, като са използвани наличните 20 mg и 60 mg таблетки, предназначени за възрастни. Медианата на възрастта на 55 пациенти е 13 години (диапазон: 4 до 18 години). Изготвен е популяционен ФК анализ, като са използвани данни за ФК, които са събрани по време на двете проучвания. ФК на кабозантиниб се описва адекватно чрез двукомпартиментен модел с процеси на елиминиране от първи порядък и абсорбция от първи порядък. Няма данни, че възрастта, полът, расовата и етническата принадлежност и видът на тумора оказват влияние върху ФК на кабозантиниб при деца и юноши. Установено е, че BSA е единственият значим прогностичен фактор за ФК на кабозантиниб. В разработения модел не се наблюдава зависимост от дозата при трите тествани дозови нива (30, 40 и 55 mg/m²). Експозициите при деца и юноши след прилагане на доза 40 mg/m² в зависимост от BSA са сходни на експозициите при възрастни с фиксирана доза 60 mg веднъж дневно (QD).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Нежеланите реакции, които не се наблюдават при клиничните изпитвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция, и е възможно да имат значение за клиничната употреба, са както следва:

В токсикологични проучвания с многократно прилагане при плъхове и кучета с продължителност до 6 месеца, целевите органи за токсичност са СЧ тракт, костният мозък, лимфоидните тъкани, бъбреците, тъканите на надбъбречните жлези и възпроизводителната система. Нивото, при което не се наблюдават нежелани ефекти (NOAEL) за тези находки, е под нивата на клинична експозиция при хора при предвидената терапевтична доза.

Кабозантиниб не показва мутагенен или кластогенен потенциал при стандартна серия от тестове за генотоксичност. Канцерогенният потенциал на кабозантиниб е оценен при два вида: трансгенни мишки *gasH2* и плъхове Sprague-Dawley. В двугодишното проучване за канцерогенност при плъхове, свързаните с кабозантиниб неопластични находки се състоят от повишена честота на доброкачествен феохромоцитом, самостоятелно или в комбинация със злокачествен феохромоцитом/комплексен злокачествен феохромоцитом на надбъбречната медула и при двата пола при експозиции, които са значително под очакваната експозиция при хора. Клиничното значение на наблюдаваните неопластични лезии при плъхове не е сигурно, но вероятно е ниско.

Кабозантиниб не е карциногенен в *gasH2* миши модел при малко по-висока експозиция, отколкото предвидената терапевтична експозиция при хора.

Проучванията за фертилитета при плъхове показват намаляване на фертилитета при мъжките и женските индивиди. Освен това, наблюдава се хипосперматогенеза при мъжки кучета при нива на експозиция под нивата на клинична експозиция при хора при предвидената терапевтична доза.

Проучвания за ембрио-феталното развитие са проведени при плъхове и зайци. При плъхове кабозантиниб предизвиква постимплантационна загуба, едем на фетуса, цепнато небце/устна, дермална аплазия и пречупена или рудиментарна опашка. При зайци кабозантиниб предизвиква промени на меките тъкани на плода (намален размер на далака, малък или липсващ среден дял на белия дроб) и увеличаване на честотата на общите малформации при фетусите. NOAEL за ембрио-феталната токсичност и тератогенните находки са под клиничните нива на експозиция при хора при предвидената терапевтична доза.

При млади плъхове (сравнено с педиатрична популация > 2-годишна възраст), на които е приложен кабозантиниб, се наблюдава повишаване на параметрите на левкоцитите, намалена хематопоеза,

съзряваща/незряла женска възпроизводителна система (без забавено вагинално отваряне), аномалии на зъбите, понижено костно минерално съдържание и плътност, чернодробна пигментация и лимфоидна хиперплазия на лимфен възел. Находките в матката/яйчниците и намалената хематопоеза изглежда са преходни, докато ефектите върху костните параметри и чернодробната пигментация са трайни. При младите плъхове (сравнимо с педиатричната популация < 2-годишна възраст) се наблюдават сходни находки, свързани с лечението, с допълнителни находки в мъжката репродуктивна система (дегенерация и/или атрофия на семенните каналчета в тестисите, намалено количество луминални сперматозоиди в надсеменника), като изглежда, че те са по-чувствителни към токсичност, свързана с кабозантиниб, при сравними дозови нива.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза

Безводна лактоза

Хидроксипропилцелулоза

Кроскармелоза натрий

Колоиден безводен силициев диоксид

Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза 2910

Титанов диоксид (E171)

Триацетин

Жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилки от HDPE с полипропиленова, защитена от деца капачка, три контейнера със сушител силикагел и полиестерна спирала. Всяка бутилка съдържа 30 филмирани таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

САВОМЕТУХ 20 mg филмирани таблетки
EU/1/16/1136/002

САВОМЕТУХ 40 mg филмирани таблетки
EU/1/16/1136/004

САВОМЕТУХ 60 mg филмирани таблетки
EU/1/16/1136/006

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 9 септември 2016 г.

Дата на последно подновяване: 21 април 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Франция

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelderstrasse 51 – 61
D-59320 Ennigerloh
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание.

V. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

САВОМЕТУХ 20 mg филмирани таблетки
кабозантиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа кабозантиниб (S)-малат, еквивалентно на 20 mg кабозантиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка
30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърлете в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1136/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

САВОМЕТУХ 20 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

САВОМЕТУХ 40 mg филмирани таблетки
кабозантиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа кабозантиниб (S)-малат, еквивалентно на 40 mg кабозантиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка
30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърлете в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1136/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

САВОМЕТУХ 40 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

САВОМЕТУХ 60 mg филмирани таблетки
кабозантиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа кабозантиниб (S)-малат, еквивалентно на 60 mg кабозантиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка
30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Изхвърлете в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1136/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

САВОМЕТУХ 60 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

САВОМЕТУХ 20 mg филмирани таблетки
кабозантиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа кабозантиниб (S)-малат, еквивалентно на 20 mg кабозантиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1136/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

САВОМЕТУХ 40 mg филмирани таблетки
кабозантиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа кабозантиниб (S)-малат, еквивалентно на 40 mg кабозантиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1136/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

САВОМЕТУХ 60 mg филмирани таблетки
кабозантиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа кабозантиниб (S)-малат, еквивалентно на 60 mg кабозантиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/16/1136/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

САВОМЕТУХ 20 mg филмирани таблетки
САВОМЕТУХ 40 mg филмирани таблетки
САВОМЕТУХ 60 mg филмирани таблетки
кабозантиниб (cabozantinib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява САВОМЕТУХ и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете САВОМЕТУХ
3. Как да приемате САВОМЕТУХ
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате САВОМЕТУХ
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява САВОМЕТУХ и за какво се използва

Какво представлява САВОМЕТУХ

САВОМЕТУХ е противораково лекарство, което съдържа активното вещество кабозантиниб. Използва се при възрастни за лечение на:

- напреднал рак на бъбреците, наречен напреднал бъбречноклетъчен карцином
- рак на черния дроб, когато конкретно лекарство срещу рак (сорафениб) вече не спира развитието на заболяването.

САВОМЕТУХ се използва и за лечение на локално авансирал или метастатичен диференциран карцином на щитовидната жлеза – вид рак на щитовидната жлеза, при възрастни, когато лечението с радиоактивен йод и противоракови лекарства вече не спира прогресията на заболяването.

САВОМЕТУХ може да се прилага в комбинация с ниволумаб при напреднал рак на бъбреците. Важно е също да прочетете листовката на ниволумаб. Ако имате някакви въпроси относно тези лекарства, моля попитайте Вашия лекар.

Как действа САВОМЕТУХ

САВОМЕТУХ блокира действието на протеини, наречени рецепторни тирозинкинази, които участват в растежа на клетките и развитието на нови кръвоносни съдове, които ги захванват. Тези протеини може да са налични в големи количества в раковите клетки и чрез блокиране на тяхното действие това лекарство може да забави скоростта на растеж на тумора и да подпомогне прекъсването на кръвоснабдяването, от което се нуждаят раковите клетки.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете САВОМЕТУХ

Не приемайте САВОМЕТУХ

- ако сте алергични към кабозантиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете САВОМЕТУХ, ако:

- имате високо кръвно налягане
- имате или сте имали аневризма (разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд) или разкъсване на стена на кръвоносен съд
- имате диария
- имате скорошна анамнеза за значително кървене
- имали сте операция в рамките на последния месец (или ако са планирани хирургични процедури), включително стоматологични операции
- имате възпалително заболяване на червата (например болест на Крон или улцеративен колит, дивертикулит или апендицит)
- имате анамнеза за скорошен кръвен съсирек в крака, мозъчен удар или сърдечен инфаркт
- имате проблеми с щитовидната жлеза. Кажете на Вашия лекар, ако се уморявате по-лесно, обикновено сте по-чувствителни на студ от други хора, или гласът Ви става по-дебел, докато приемате това лекарство
- имате чернодробно или бъбречно заболяване.

Информирайте Вашия лекар, ако някое от горепосочените се отнася за Вас.

Може да се нуждаете от лечение за тях или Вашият лекар може да реши да промени дозата САВОМЕТУХ или да спре напълно лечението Ви. Вижте също точка 4 „Възможни нежелани реакции“.

Също така, трябва да кажете на Вашия зъболекар, че приемате това лекарство. Важно е да спазвате добра устна хигиена по време на лечението с САВОМЕТУХ.

Деца и юноши

САВОМЕТУХ не се препоръчва за деца и юноши. Ефектите на това лекарство при хора под 18-годишна възраст не са известни.

Други лекарства и САВОМЕТУХ

Кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително лекарства, отпускани без рецепта. Това е така, тъй като САВОМЕТУХ може да окаже влияние върху начина, по който действат някои други лекарства. Също така, някои лекарства могат да повлияят начина на действие на САВОМЕТУХ. Това може да означава, че Вашият лекар трябва да промени дозите, които приемате. Трябва да информирате Вашия лекар за всяко лекарство, но особено, ако приемате:

- лекарства за лечение на гъбични инфекции, като итраконазол, кетоконазол и позаконазол
- лекарства, използвани за лечение на бактериални инфекции (антибиотици), като еритромицин, кларитромицин и рифампицин
- лекарства против алергия, като фексофенадин
- лекарства, използвани за лечение на стенокардия (болка в гърдите, резултат от недостатъчно кръвоснабдяване на сърцето), като ранолазин
- лекарства, използвани за лечение на епилепсия или гърчове, като фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал
- билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), използвани понякога за лечение на депресия или свързани с депресия състояния, като безпокойство
- лекарства за разреждане на кръвта, като варфарин и дабигатран етексилат

- лекарства за лечение на високо кръвно налягане или други сърдечни заболявания, като алискирен, амбрисентан, дигоксин, талинолол и толваптан
- лекарства за диабет, като саксаглиптин и ситаглиптин
- лекарства за лечение на подагра, като колхицин
- лекарства за лечение на ХИВ или СПИН, като ефавиренц, ритонавир, маравирок и емтрицитабин
- лекарства за предотвратяване на отхвърлянето на трансплантати (циклоспорин) и схеми на лечение на база циклоспорин при ревматоиден артрит и псориазис

САВОМЕТУХ с храна

Избягвайте приемането на продукти, съдържащи грейпфрут, докато използвате това лекарство, тъй като те могат да увеличат нивата на САВОМЕТУХ в кръвта Ви.

Бременност, кърмене и фертилитет

Избягвайте забременяване, докато приемате САВОМЕТУХ. Ако може да забременеете или ако сте мъж и Вашата партньорка може да забременее, използвайте подходящи противозачатъчни средства по време на лечението и поне 4 месеца след завършване на лечението. Консултирайте се с Вашия лекар относно това кои противозачатъчни методи са най- подходящи, докато приемате това лекарство (Вижте също „Други лекарства и САВОМЕТУХ“ по-горе).

Информирайте Вашия лекар, ако забременеете или ако сте мъж и Вашата партньорка забременее, докато получавате лечение с това лекарство.

Посъветвайте се с Вашия лекар, ПРЕДИ да приемете това лекарство, ако обмисляте или планирате бременност или ако сте мъж и Вашата партньорка обмисля или планира бременност, след като завърши Вашето лечение. Съществува вероятност фертилитетът Ви да бъде засегнат от лечението с това лекарство.

Жени, които приемат това лекарство, не трябва да кърмят по време на лечението и най-малко 4 месеца след завършване на лечението, тъй като кабозантиниб и/или неговите метаболити се отделят в кърмата и може да се вредни за детето.

Ако приемате това лекарство, докато използвате перорални противозачатъчни средства, те може да нямат ефект. Трябва да използвате и бариерен метод за контрацепция (напр. презерватив или диафрагма), докато приемате това лекарство и поне 4 месеца след завършване на лечението.

Шофиране и работа с машини

Бъдете особено внимателни, когато шофирате или работите с машини. Обърнете внимание, че САВОМЕТУХ може да причини умора или слабост и да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини.

САВОМЕТУХ съдържа лактоза

Това лекарство съдържа лактоза (вид захар). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, говорете с него, преди да приемете това лекарство.

САВОМЕТУХ съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате САВОМЕТУХ

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Трябва да продължите да приемате това лекарство, докато Вашият лекар реши да спре лечението. Ако получите сериозни нежелани реакции, Вашият лекар може да реши да промени дозата или да спре лечението по-рано, отколкото е първоначално планирано. Вашият лекар ще Ви каже дали е необходимо коригиране на дозата.

САВОМЕТУХ трябва да се приема веднъж дневно. Обичайната доза е 60 mg, но Вашият лекар ще определи подходящата за Вас доза.

Когато това лекарство се прилага в комбинация с ниволумаб за лечение на напреднал рак на бъбреците, препоръчителната доза САВОМЕТУХ е 40 mg веднъж дневно.

Не трябва да приемате САВОМЕТУХ с храна. Не трябва да приемате никаква храна поне 2 часа преди приемане на САВОМЕТУХ и в продължение на 1 час след приемане на лекарството. Гълтайте таблетката с пълна чаша вода. Неразтрошавайте таблетките.

Ако сте приели повече от необходимата доза САВОМЕТУХ

Ако сте приели повече от необходимата доза от това лекарство, за която сте получили указания, веднага разговаряйте с Вашия лекар или отидете в болница, като вземете таблетките и тази листовка.

Ако сте пропуснали да приемете САВОМЕТУХ

- Ако все още има 12 часа или повече преди времето за приемане на следващата доза, приемете пропуснатата доза, веднага след като се сетите. Приемете следващата доза в нормалното време.
- Ако трябва да приемете следващата си доза след по-малко от 12 часа, тогава не приемайте пропуснатата доза. Приемете следващата доза в обичайното време.

Ако сте спрели употребата на САВОМЕТУХ

Спирането на лечението може да попречи на действието на лекарството. Не спирайте лечението с това лекарство, освен ако не сте го обсъдили с Вашия лекар.

Когато това лекарство се прилага в комбинация с ниволумаб, първо ще Ви се приложи ниволумаб, последван от САВОМЕТУХ.

Моля прочетете внимателно листовката на ниволумаб, за да разберете как да използвате това лекарство. Ако имате допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Ако получите нежелани реакции, Вашият лекар може да Ви каже да приемате по-ниска доза САВОМЕТУХ. Вашият лекар също така може да предпише други лекарства за контрол на нежеланите реакции.

Веднага информирайте Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани реакции – може да Ви е необходимо спешно медицинско лечение:

- симптоми, включително болка в корема, гадене, повръщане, запек или треска. Те може да са признаци на стомашно-чревна перфорация – отвор, който се получава на стомаха или червата и може да е животозастрашаващ. Стомашно-чревната перфорация е честа (може да засегне до 1 на 10 човека).
- сериозно или невъзможно за контролиране кървене със симптоми като: повръщане на кръв, черни изпражнения, кървава урина, главоболие, изкашляне на кръв. То е често (може да засегне до 1 на 10 човека).

- сънливост, обърканост или загуба на съзнание. Те може да се дължат на чернодробни проблеми, които са чести (може да засегнат до 1 на 10 човека).
- подуване или задух. Те са много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 човека)
- рана, която не заздравява. Това е нечесто (може да засегне 1 на 100 човека)
- припадъци, главоболие, обърканост или затруднена концентрация. Те може да са признаци на заболяване, наречено синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES). Това заболяване е нечесто (може да засегне 1 на 100 човека).
- болка в устата, зъбите и/или челюстта, подуване или язви в устата, скованост или усещане за тежест в челюстта или разклащане на зъб. Това може да са признаци на увреждане на костта на челюстта (остеонекроза). Това е нечесто (може да засегне 1 на 100 човека).

Другите нежелани реакции с САВОМЕТУХ, прилаган самостоятелно включват:

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- Анемия (ниски нива на червените кръвни клетки, които пренасят кислород), нисък брой тромбоцити (клетки, които помагат за кръвосъсирването)
- Намалена функция на щитовидната жлеза; симптомите може да включват: умора, повишаване на телното, запек, усещане за студ и суха кожа
- Намален апетит, променен вкус
- Намалено количество на магнезий или калий в кръвта
- Намалено количество на белтъка албумин в кръвта (който пренася вещества като хормони, лекарства и ензими в организма)
- Главоболие, замаяност
- Високо кръвно налягане (хипертония)
- Кървене
- Затруднен говор, дрезгав глас (дисфония), кашлица и задух
- Разстроен стомах, включително диария, гадене, повръщане, запек, нарушено храносмилане и болка в корема
- Зачервяване, подуване или болка в устата или гърлото (стоматит)
- Кожен обрив, понякога с мехури, сърбеж, болка в ръцете или стъпалата на краката, обрив
- Болка в ръцете, дланите, краката или стъпалата
- Чувство на умора или слабост, възпаление на устната и стомашно-чревната лигавица, подуване на краката и ръцете
- Загуба на тегло
- Отклонения в чернодробните функционални показатели (повишени количества на чернодробните ензими аспартат аминотрансфераза, аланин аминотрансфераза)

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 човека)

- Абсцес (събиране на гной с подуване и възпаление)
- Нисък брой бели кръвни клетки (които са важни в борбата с инфекциите)
- Дехидратация
- Понижени нива на фосфат, натрий и калций в кръвта
- Повишено количество на калий в кръвта
- Повишени нива на отпадния продукт билирубин в кръвта (което може да доведе до жълтеница/жълто оцветяване на кожата или очите)
- Повишени (хипергликемия) или понижени (хипогликемия) нива на кръвната захар в кръвта
- Възпаление на нервите (причиняващо изтръпване, слабост, боцкане или пареща болка в ръцете и краката)
- Шум в ушите (тинитус)
- Кръвни съсиреци във вените
- Кръвни съсиреци в белите дробове
- Възпаление на панкреаса, болезнено разкъсване или образуване на неестествена връзка между тъкани или кухини в тялото Ви (фистула), гастроезофагеална рефлуксна болест (връщане на стомашна киселина), хемороиди, сухота в устата и болка в устата, затруднено преглъщане

- Силен сърбеж на кожата, алопеция (косопад или оредяване на косата), суха кожа, акне, промени в цвета на косата, удебеляване на външния слой на кожата, зачервяване на кожата
- Мускулни спазми, болки в ставите
- Белтък в урината (установява се с изследвания)
- Отклонения в чернодробните функционални показатели (повишени количества на чернодробните ензими алкална фосфатаза и гама-глутамил трансфераза в кръвта Ви)
- Отклонения в бъбречните функционални показатели (повишени количества на креатинин в кръвта Ви)
- Повишено ниво на ензима, който разгражда мазнините (липаза) и на ензима, който разгражда нишестето (амилаза)
- Повишени нива на холестерол или триглицериди в кръвта
- Белодробна инфекция (пневмония)

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат 1 на 100 човека)

- Гърчове, мозъчен удар
- Много високо кръвно налягане
- Кръвни съсиреци в артериите
- Намалване на потока на жлъчка от черния дроб
- Чувство на парене или болка в езика (глосодиния)
- Сърдечен инфаркт
- Съсирек/ембол, който се е придвижил по артериите и е заседнал
- Колапс на белия дроб със задържане на въздух в пространството между белия дроб и гръдния кош, често причиняващ задух (пневмоторакс)

С неизвестна честота (не е известен процентният дял на засегнатите хора)

- Разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд или разкъсване на стена на кръвоносен съд (аневризми и артериални дисекации)
- Възпаление на кръвоносните съдове в кожата (кожен васкулит)

Следните нежелани реакции са съобщавани с **САВОМЕТУХ, прилаган в комбинация с ниволумаб:**

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Инфекция на горните дихателни пътища
- Понижена функция на щитовидната жлеза; симптомите може да включват умора, повишено телло, запек, чувство на студ и суха кожа
- Повишена функция на щитовидната жлеза; симптомите може да включват учестен пулс, изпотяване и загуба на телло
- Намален апетит, променено усещане за вкус
- Главоболие, замаяване
- Високо кръвно налягане (хипертония)
- Трудност при говорене, дрезгавост на гласа (дисфония), кашлица и задух
- Стомашно разстройство, включително диария, гадене, повръщане, лошо храносмилане, коремна болка и запек
- Зачервяване, подуване или болка в устата или гърлото (стоматит)
- Кожен обрив, понякога с мехури, сърбеж, болка в ръцете или стъпалата, обрив или силен сърбеж на кожата
- Болки в ставите (артралгия), мускулен спазъм, слабост и болка в мускулите
- Белтък в урината (при изследвания)
- Усещане за умора или слабост, повишена температура и оток (подуване)
- Отклонения в чернодробните функционални показатели (повишени нива на чернодробните ензими аспартат аминотрансфераза, аланин аминотрансфераза или алкална фосфатаза в кръвта, повишени нива на отпадния продукт билирубин)
- Отклонения в бъбречните функционални показатели (повишени нива на креатинин в кръвта)
- Високи (хипергликемия) или ниски (хипогликемия) нива на кръвната захар

- Анемия (ниски нива на червените кръвни клетки, които пренасят кислород), нисък брой бели кръвни клетки (които са важни за борбата с инфекциите), нисък брой тромбоцити (клетки, които помагат за кръвосъсирването)
- Повишено ниво на ензима, който разгражда мазнините (липаза) и на ензима, който разгражда нишестето (амилаза)
- Намалено количество на фосфатите
- Повишено или намалено количество на калий
- Намалени или повишени нива на калций, магнезий или натрий в кръвта
- Намаляване на телесното тегло

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Сериозна белодробна инфекция (пневмония)
- Повишаване на броя на някои бели кръвни клетки, наречени еозинофили
- Алергична реакция (включително анафилактична реакция)
- Намалена секреция на хормоните, произведени от надбъбречните жлези (жлези, разположени над бъбреците)
- Дехидратация
- Възпаление на нервите (което причинява изтръпване, слабост, мравучкане или пареща болка в ръцете и краката)
- Шум в ушите (тинитус)
- Сухота в очите и замъглено виждане
- Промени в сърдечния ритъм или честотата, ускорен пулс
- Образуване на кръвни съсиреци в кръвоносните съдове
- Възпаление на белите дробове (пневмонит, за който е характерна кашлица и затруднено дишане), кръвни съсиреци в белите дробове, натрупване на течност около белите дробове
- Кървене от носа
- Възпаление на дебелото черво (колит), сухота в устата, болка в устата, възпаление на стомаха (гастрит) и хемороиди
- Възпаление на черния дроб (хепатит)
- Суха кожа и зачервяване на кожата
- Алопеция (косопад и изтъняване на косата), промяна на цвета на косата
- Възпаление на ставите (артрит)
- Бъбречна недостатъчност (включително бъбреците внезапно спират да функционират)
- Болка, болка в гръдния кош
- Повишени нива на триглицеридите в кръвта
- Повишени нива на холестерола в кръвта

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Алергични реакции, свързани с инфузията на лекарството ниволумаб
- Възпаление на хипофизната жлеза, разположена в основата на мозъка (хипофизит), подуване на щитовидната жлеза (тиреоидит)
- Временно възпаление на нервите, предизвикващо болка, слабост и парализа на крайниците (синдром на Гилен-Баре); мускулна слабост и умора без атрофия (миастеничен синдром)
- Възпаление на мозъка
- Възпаление на окото (което причинява болка и зачервяване)
- Възпаление на сърдечния мускул
- Съсирек/ембол, който се е придвижил по артериите и е заседнал
- Възпаление на панкреаса (панкреатит), перфорация на червата, парене или болезнено усещане в езика (глосодиния)

- Кожно заболяване с удебелени плаки от зачервена кожа, често със сребристи люспи (псориазис)
- Копривна треска (сърбящ обрив)
- Чувство на слабост в мускулите, което не е причинено от физически усилия (миопатия), костно увреждане на челюстта, болезнено разкъсване или необичайно свързване на тъкани в тялото чрез образуване на отвор между тях (фистула)
- Възпаление на бъбреците
- Колапс на белия дроб със задържане на въздух в пространството между белия дроб и гръдния кош, често причиняващ задух (пневмоторакс)

С неизвестна честота (не е известен процентният дял на засегнатите хора)

- Възпаление на кръвоносните съдове в кожата (кожен васкулит)
- Прогресивно разрушаване и загуба на жлъчни канали в черния дроб, придружено с жълтеница

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате САВОМЕТУХ

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на бутилката и картонената опаковка след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа САВОМЕТУХ

Активното вещество е кабозантиниб (*S*)-малат.

Филмирани таблетки САВОМЕТУХ 20 mg: всяка таблетка съдържа кабозантиниб (*S*)-малат, еквивалентно на 20 mg кабозантиниб.

Филмирани таблетки САВОМЕТУХ 40 mg: всяка таблетка съдържа кабозантиниб (*S*)-малат, еквивалентно на 40 mg кабозантиниб.

Филмирани таблетки САВОМЕТУХ 60 mg: всяка таблетка съдържа кабозантиниб (*S*)-малат, еквивалентно на 60 mg кабозантиниб.

Другите съставки са:

- **Ядро на таблетката:** микрокристална целулоза, лактоза, безводна, хидроксипропилцелулоза, кроскармелоза натрий, колоиден безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат (Вижте точка 2 за съдържанието на лактоза)
- **Филмово покритие:** хипромелоза, титанов диоксид (E171), триацетин, жълт железен оксид (E172)

Как изглежда САВОМЕТУХ и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки САВОМЕТУХ 20 mg са жълти, кръгли без делителна черта и означени с „XL“ от едната страна и „20“ от другата страна.

Филмираните таблетки САВОМЕТУХ 40 mg са жълти, с триъгълна форма без делителна черта и означени с „XL“ от едната страна и „40“ от другата страна.

Филмираните таблетки САВОМЕТУХ 60 mg са жълти, с овална форма без делителна черта и означени с „XL“ от едната страна и „60“ от другата страна.

САВОМЕТУХ се предлага в опаковки, съдържащи една пластмасова бутилка с 30 филмирани таблетки. Бутилката съдържа три контейнерчета със сушител силикагел и полиестерна спирала за предпазване на филмираните таблетки от повреждане. Дръжте контейнерчетата и полиестерната спирала в бутилката и не ги гълтайте.

Притежател на разрешението за употреба

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Франция

Производител

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu, Франция

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

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
Tel: +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

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

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

Nederland

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.