

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CABOMETYX 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
CABOMETYX 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
CABOMETYX 60 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

CABOMETYX 20 mg:n kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää kabotsantinibi (S)-malaattia määrän, joka vastaa 20 mg:aa kabotsantinibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15,54 mg laktoosia.

CABOMETYX 40 mg:n kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää kabotsantinibi (S)-malaattia määrän, joka vastaa 40 mg:aa kabotsantinibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 31,07 mg laktoosia.

CABOMETYX 60 mg:n kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää kabotsantinibi (S)-malaattia määrän, joka vastaa 60 mg:aa kabotsantinibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 46,61 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

CABOMETYX 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabletit ovat keltaisia, pyöreitä, ilman jakourretta ja niiden toisella puolella on teksti ”XL” ja toisella ”20”.

CABOMETYX 40 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabletit ovat keltaisia, kolmionmuotoisia, ilman jakourretta ja niiden toisella puolella on teksti ”XL” ja toisella ”40”.

CABOMETYX 60 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabletit ovat keltaisia, soikeita, ilman jakourretta ja niiden toisella puolella on teksti ”XL” ja toisella ”60”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

CABOMETYX on tarkoitettu edenneen munuaissyövän (RCC:n) hoitoon

- aiemmin hoitamattomille aikuispotilaille, joiden ennuste on kohtalainen tai huono (ks. kohta 5.1)
- aikuispotilaille aiemman endoteelikasvutekijään (VEGF) kohdistetun hoidon jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

CABOMETYX-hoito on aloitettava syövän hoitoon tarkoitettujen lääkevalmisteiden antamiseen perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

CABOMETYX (kabotsantinibi) -tabletit ja COMETRIQ (kabotsantinibi) -kapselit eivät ole keskenään biologisesti samanarvoisia eivätkä siten keskenään vaihtokelpoisia (ks. kohta 5.2). Jos potilaan kabotsantinibikapselit on vaihdettava kabotsantinibitabletteihin, potilaan CABOMETYX-annos ei saa olla yli 60 mg tai suurempi kuin hänen nykyinen COMETRIQ-annoksensa (näistä pienempi määrä).

Suosittelun CABOMETYX-annos on 60 mg kerran vuorokaudessa. Hoitoa on jatkettava, kunnes potilas ei enää kliinisesti hyödy hoidosta tai kunnes potilaalla ilmenee liiallista toksisuutta.

Lääkkeen epäiltyjen haittavaikutusten hoito saattaa edellyttää CABOMETYX-hoidon tilapäistä keskeyttämistä ja/tai annoksen pienentämistä (ks. taulukko 1). Kun annoksen pienentäminen on tarpeen, suositellaan sen pienentämistä ensin 40 mg:aan vuorokaudessa ja sen jälkeen 20 mg:aan vuorokaudessa. Hoidon keskeyttämistä suositellaan CTCAE-kriteerien mukaisen 3. asteen tai sitä pahemman toksisuuden hoitoon sekä sietämättömän 2. asteen toksisuuden hoitoon. Annoksen pienentämistä suositellaan, jos potilaalla esiintyy haittavaikutuksia, jotka jatkuessaan voivat kehittyä vakaviksi tai sietämättömiksi.

Jos potilaalta jää väliin yksi annos, väliin jäänyttä annosta ei saa ottaa, jos seuraavan annoksen ottamiseen on alle 12 tuntia.

Taulukko 1: Suositellut CABOMETYX-annosmuutokset haittavaikutusten yhteydessä

Haittavaikutus ja vakavuus	Hoitoon tehtävä muutos
1. ja 2. asteiden haittavaikutukset, jotka ovat siedettäviä ja helposti hallittavissa	Annoksen muutos ei yleensä ole tarpeen. Harkitse tukihoidojen ottamista käyttöön tarpeen mukaan.
2. asteen haittavaikutukset, jotka ovat sietämättömiä ja joita ei voida hallita pienentämällä annosta tai tukihoidoilla	Keskeytä hoito, kunnes haittavaikutus lievenee asteeseen ≤ 1 . Lisää tukihoidoja tarpeen mukaan. Harkitse hoidon aloittamista uudelleen pienemmällä annoksella.
3. asteen haittavaikutukset (paitsi poikkeavat laboratoriolöydökset, jotka eivät ole kliinisesti oleellisia)	Keskeytä hoito, kunnes haittavaikutus lievenee asteeseen ≤ 1 . Lisää tukihoidoja tarpeen mukaan. Aloita hoito uudelleen pienemmällä annoksella.
4. asteen haittavaikutukset (paitsi poikkeavat laboratoriolöydökset, jotka eivät ole kliinisesti oleellisia)	Keskeytä hoito. Aloita asianmukaiset hoitotoimenpiteet. Jos haittavaikutus lievenee asteeseen ≤ 1 , aloita hoito uudelleen pienemmällä annoksella. Jos haittavaikutus ei häviä, CABOMETYX-hoito on lopetettava pysyvästi.

Huomautus: Toksisuusasteet perustuvat NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) -luokituksen versioon 4.0.

Samanaikaiset lääkevalmisteet

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas saa samanaikaisesti lääkevalmisteita, jotka ovat voimakkaita CYP3A4:n estäjiä. Lisäksi on vältettävä sellaisten lääkevalmisteiden pitkään jatkuvaa samanaikaista käyttöä, jotka ovat voimakkaita CYP3A4:n induktoreja (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Samanaikaiseen hoitoon on harkittava vaihtoehtoista lääkevalmistetta, jolla ei ole CYP3A4:ää estävää tai indusoivaa vaikutusta tai jonka tällainen mahdollinen vaikutus on minimaalinen.

Erytisyryhmät

Iäkkäät potilaat

Erytistä annoksen muuttamista ei suositella, kun kabotsantinibia annetaan iäkkäille henkilöille (≥ 65-vuotiaille).

Etninen tausta

Kokemusta kabotsantinibin käytöstä muiden kuin valkoihoisten potilaiden hoidossa on vain vähän.

Munuaisten vajaatoiminta

Kabotsantinibia on käytettävä varoen potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta.

Kabotsantinibin käyttö ei ole suositeltavaa, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, koska sen turvallisuutta ja tehoa tämän potilasryhmän hoidossa ei ole varmistettu.

Maksan vajaatoiminta

Kabotsantinibin suositusannos lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville on 40 mg kerran vuorokaudessa. Potilasta on seurattava haittavaikutusten varalta ja annoksen on muuttamista tai hoidon keskeyttämistä on tarvittaessa harkittava (ks. kohta 4.2). Kabotsantinibin käyttö ei ole suositeltavaa, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta, koska sen turvallisuutta ja tehoa tämän potilasryhmän hoidossa ei ole varmistettu.

Sydämen vajaatoiminta

Sydämen vajaatoimintaa sairastavista potilaista on vain vähän tietoa, eikä erityisiä annostussuosituksia voida antaa.

Pediatriset potilaat

Kabotsantinibin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

CABOMETYX otetaan suun kautta. Tabletit niellään kokonaisina eikä niitä saa murskata. Potilaita on neuvottava olemaan syömättä vähintään 2 tuntia ennen CABOMETYX-valmisteen ottamista ja 1 tunti sen jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Koska useimmat haittavaikutukset voivat ilmetä hoidon alkuvaiheessa, lääkärin on seurattava potilaan tilaa huolellisesti kahdeksan ensimmäisen hoitoviikon aikana mahdollisten annosmuutosten tarpeen arvioimiseksi. Seuraavia haittavaikutuksia esiintyy yleensä hoidon alkuvaiheessa: hypokalsemia, hypokalemia, trombosytopenia, hypertensio, palmoplantaarinen erytrodysestesia (PPES) -oireyhtymä, proteinuria ja ruoansulatuselimistön haittavaikutukset (vatsakipu, limakalvojen tulehdus, ummetus, ripuli, oksentelu).

Keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa (METEOR), jossa potilaiden munuaissyöpää hoidettiin aiemman endoteelikasvutekijään (VEGF) kohdistetun hoidon jälkeen, annosta pienennettiin 59,8 %:lla

ja hoito keskeytettiin 70 %:lla kabotsantinibihoitoa saaneista potilaista haittavaikutuksen vuoksi. Annosta jouduttiin pienentämään kahdesti 19,3 %:lla potilaista. Mediaaniaika ensimmäiseen annoksen pienentämiseen oli 55 päivää ja ensimmäiseen hoidon keskeytykseen 38 päivää.

Kliinisessä tutkimuksessa (CABOSUN), jossa oli mukana aiemmin hoitamattomia munuaissyöpäpotilaita, annosta pienennettiin 46 %:lla ja hoito keskeytettiin 73 %:lla kabotsantinibihoitoa saaneista potilaista.

Perforaatiot ja fistelit

Kabotsantinibia käytettäessä on havaittu vakavia ruoansulatuskanavan perforaatioita ja fisteleitä, jotka ovat joskus johtaneet kuolemaan. Ennen kabotsantinibihoidon aloittamista on arvioitava huolellisesti potilaat, joilla on tulehduksellinen suolistosairaus (esim. Crohnin tauti, ulseratiivinen koliitti, peritoniitti, divertikuliitti tai appendisiitti), kasvaimen infiltraatio ruoansulatuskanavaan tai komplikaatioita aiemmista vatsaelinkirurgisista toimenpiteistä (varsinkin jos näihin liittyy viivästynyt tai epätäydellinen paraneminen). Hoidon aloittamisen jälkeen näitä potilaita on seurattava huolellisesti perforaation, fistelin sekä absessin ja sepsiksen oireiden varalta. Pitkään jatkuva tai toistuva ripuli hoidon aikana voi olla riskitekijä anaalifistelin kehittymiselle. Kabotsantinibi on lopetettava, jos potilaalla ilmenee ruoansulatuskanavan perforaatio tai fisteli, jota ei voida hoitaa riittävän tehokkaasti.

Tromboemboliset tapahtumat

Kabotsantinibia käytettäessä on havaittu laskimoiden tromboembolisia tapahtumia, mukaan lukien keuhkoemboliaa, sekä valtimoiden tromboembolisia tapahtumia. Kabotsantinibia on annettava varoen potilaille, joilla on ollut tällaisia tapahtumia aiemmin tai joilla on niiden riski. Kabotsantinibi on lopetettava, jos potilaalle kehittyy akuutti sydäninfarkti tai jokin muu kliinisesti merkittävä valtimotromboembolinen komplikaatio.

Verenvuoto

Kabotsantinibia käytettäessä on havaittu vaikeaa verenvuotoa. Potilaat, joilla on ennen hoidon aloittamista esiintynyt vaikeaa verenvuotoa, on arvioitava huolellisesti ennen kabotsantinibihoidon aloittamista. Kabotsantinibia ei saa antaa potilaille, joilla on aiemmin ollut vaikea verenvuoto tai joilla on vaikean verenvuodon riski.

Haavakomplikaatiot

Kabotsantinibia käytettäessä on havaittu haavakomplikaatioita. Kabotsantinibihoito pitää lopettaa vähintään 28 vuorokautta ennen suunniteltua leikkausta, mukaan lukien hammaskirurgiset toimenpiteet. Päätettäessä kabotsantinibihoidon jatkamisesta leikkauksen jälkeen on perusteena käytettävä kliinistä arviota haavan riittävästä paranemisesta. Kabotsantinibi on lopetettava, jos potilaan haavan paranemiseen liittyy lääketieteellisiä toimenpiteitä edellyttäviä komplikaatioita.

Hypertensio

Kabotsantinibia käytettäessä on havaittu verenpaineen kohoamista. Verenpaine on saatava hyvään hoitotasapainoon ennen kabotsantinibihoidon aloittamista. Kabotsantinibihoidon aikana kaikkia potilaita on seurattava hypertensioon varalta ja hoidettava tarpeen mukaan tavanomaisilla verenpainelääkkeillä. Jos verenpaine on jatkuvasti koholla verenpainelääkityksestä huolimatta, on kabotsantinibin annosta pienennettävä. Kabotsantinibi on lopetettava, jos hypertensio on vaikea ja jatkuu verenpainelääkityksestä ja kabotsantinibiannoksen pienentämisestä huolimatta. Hypertensiivisen kriisin ilmetessä kabotsantinibihoito on lopetettava.

Palmoplantaarinen erytrodysestesia

Kabotsantinibia käytettäessä joillakin potilailla on havaittu palmoplantaarinen erytrodysestesia -oireyhtymää (kämmeniin ja jalkapohjiin liittyvä oireyhtymä, PPES). Jos PPES on vaikea, kabotsantinibihoidon keskeyttämisestä on harkittava. Kun PPES lievenee 1. asteeseen, kabotsantinibi on aloitettava uudelleen pienemmällä annoksella.

Proteinuria

Kabotsantinibia käytettäessä on havaittu proteinuriaa. Virtsan valkuaispitoisuutta on seurattava säännöllisesti kabotsantinibihoidon aikana. Kabotsantinibi on lopetettava, jos potilaalle kehittyy nefroottinen oireyhtymä.

Reversiibeli posteriorinen leukoencefalopatia -oireyhtymä

Kabotsantinibia käytettäessä on havaittu reversiibeliä posteriorista leukoencefalopatia -oireyhtymää (RPLS), joka tunnetaan myös nimellä posteriorinen reversiibeli enkefalopatia -oireyhtymä (PRES). Oireyhtymän mahdollisuus on otettava huomioon, jos potilaalla on useita oireita, kuten kouristuskohtauksia, päänsärkyä, näköhäiriöitä, sekavuutta tai henkisen vireystilan muutoksia. Kabotsantinibihoito on lopetettava, jos potilaalla on RPLS/PRES.

QT-ajan pidentyminen

Kabotsantinibia on käytettävä varoen potilaille, joilla on aiemmin esiintynyt QT-ajan pidentymistä, jotka käyttävät rytmihäiriölääkkeitä tai joilla on merkityksellinen sydänsairaus, bradykardia tai elektrolyyttihäiriö. Kabotsantinibia käytettäessä on harkittava ajoittaista hoidonaikaista EKG:n ja elektrolyyttipitoisuuksien (seerumin kalsium, kalium ja magnesium) seurantaa.

CYP3A4-induktorit ja -estäjät

Kabotsantinibi on CYP3A4:n substraatti. Ketokonatsoli on voimakas CYP3A4:n estäjä, ja kabotsantinibin samanaikainen anto ketokonatsolin kanssa suurensi kabotsantinibin plasma-altistusta. Varovaisuutta on noudatettava, kun kabotsantinibia annetaan sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka ovat voimakkaita CYP3A4:n estäjiä. Rifampisiini on voimakas CYP3A4:n induktori, ja kabotsantinibin anto samanaikaisesti rifampisiinin kanssa pienensi kabotsantinibin plasma-altistusta. Siksi kabotsantinibia käytettäessä on vältettävä sellaisten lääkeaineiden pitkään jatkuvaa käyttöä, jotka ovat voimakkaita CYP3A4:n induktoreja (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

P-glykoproteiinin substraattit

Kabotsantinibi oli P-glykoproteiinin (P-gp:n) kuljetustoiminnan estäjä ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), mutta ei substraatti, kaksisuuntaisessa analyysijärjestelmässä, jossa käytettiin MDCK-MDR1-soluja. Siksi kabotsantinibi saattaa mahdollisesti suurentaa samanaikaisesti annettujen P-gp:n substraattien pitoisuuksia plasmassa. Potilaita on varoitettava P-gp:n substraattien (esim. feksofenadiinin, aliskireenin, ambrisentaanin, dabigatraanieteksiläatin, digoksiinin, kolkisiinin, maravirokin, posakonatsolin, ranolatsiin, saksagliptiin, sitagliptiin, talinololin, tolvaptaanin) käytöstä kabotsantinibihoidon aikana (ks. kohta 4.5).

MRP2-estäjät

MRP2-estäjien käyttö saattaa suurentaa kabotsantinibin pitoisuuksia plasmassa. Siksi MRP2-estäjien (esim. siklosporiinin, efavirentsin, emtrisitabiinin) samanaikaiseen käyttöön on suhtauduttava varoen (ks. kohta 4.5).

Apuaineisiin liittyvät varoitukset

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisten laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus kabotsantinibiin

CYP3A4-estäjät ja -induktorit

Kun terveille vapaaehtoisille annettiin ketokonatsolia, joka on voimakas CYP3A4:n estäjä (400 mg vuorokaudessa 27 päivän ajan), kabotsantinibin puhdistuma väheni (29 %) ja kabotsantinibin kerta-annoksen plasma-altistus (AUC) suureni 38 %. Siksi voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (esim. ritonaviirin, itrakonatsolin, erytromysiinin, klaritromysiinin, greippimehun) samanaikaiseen käyttöön kabotsantinibin kanssa on suhtauduttava varoen.

Kun terveille vapaaehtoisille annettiin rifampisiinia, joka on voimakas CYP3A4:n induktori (600 mg vuorokaudessa 31 päivän ajan), kabotsantinibin puhdistuma suureni (4,3-kertaisesti) ja kabotsantinibin kerta-annoksen plasma-altistus (AUC) pieneni 77 %. Siksi voimakkaiden CYP3A4:n induktorien (esim. fenytoiinin, karbamatsepiinin, rifampisiinin, fenobarbitaalin tai mäkikuismaa [*Hypericum perforatum*] sisältävien rohdosvalmisteiden) pitkään jatkuvaa käyttöä kabotsantinibin kanssa on vältettävä.

Mahan pH-arvoa muuttavat aineet

Protonipumpun estäjän (PPI:n) esomepratsolin (40 mg vuorokaudessa 6 päivän ajan) annolla terveille vapaaehtoisille samanaikaisesti yhden 100 mg:n kabotsantinibiannoksen kanssa ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta kabotsantinibin plasma-altistukseen (AUC-arvoon). Annoksen muuttaminen ei ole aiheellista, kun potilaille annetaan mahan pH-arvoa muuttavia aineita (esim. protonipumpun estäjiä, H₂-reseptorisalpaajia tai antasideja) samanaikaisesti kabotsantinibin kanssa.

MRP2-estäjät

In vitro -tiedot osoittavat, että kabotsantinibi on MRP2:n substraatti. Siksi MRP2-estäjien antaminen saattaa suurentaa kabotsantinibin pitoisuutta plasmassa.

Sappisuoloja sitovat aineet

Sappisuoloja sitovilla aineilla, kuten kolestyramiinilla ja kolesevelaamilla (Cholestagel), voi olla yhteisvaikutuksia kabotsantinibin kanssa, ja ne voivat vaikuttaa sen imeytymiseen (tai takaisinimeytymiseen), mikä voi johtaa vähäisempään altistukseen (ks. kohta 5.2). Näiden mahdollisten yhteisvaikutusten kliininen merkitys ei ole tiedossa.

Kabotsantinibin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Kabotsantinibin vaikutusta steroidiryhmän ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Koska ehkäisevän vaikutuksen pysyvyyttä ei voida taata, suositellaan lisäehkäisyä, kuten estemenetelmän, käyttöä.

Koska kabotsantinibi sitoutuu plasman proteiineihin suuressa määrin (kohta 5.2), plasman proteiinidoksesta syrjäytymiseen perustuva yhteisvaikutus varfariinin kanssa voi olla mahdollinen. Tällaista yhdistelmää käytettäessä on seurattava INR-arvoja.

P-glykoproteiinin substraatit

Kabotsantinibi oli P-gp:n kuljetustoiminnan estäjä (IC₅₀ = 7,0 μM) mutta ei substraatti kaksisuuntaisessa analyysijärjestelmässä, jossa käytettiin MDCK-MDR1-soluja. Siksi kabotsantinibi saattaa mahdollisesti suurentaa samanaikaisesti annettujen P-gp:n substraattien pitoisuuksia plasmassa. Potilaita on varoitettava P-gp:n substraattien (esim. feksofenadiinin, aliskireenin, ambrisentaanin, dabigatranieteksiläatin, digoksiinin, kolkisiinin, maravirokin, posakonatsolin, ranolatsiinin, saksagliptiinin, sitagliptiinin, talinololin, tolvaptaanin) käytöstä kabotsantinibihoidon aikana.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehille ja naisille

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskaaksi tuloa kabotsantinibihoidon aikana. Kabotsantinibihoitoa saavien miespotilaiden naispuolisia kumppaneita on neuvottava välttämään raskaaksi tuloa. Mies- ja naispotilaiden sekä heidän kumppaneidensa on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään neljä kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Koska ehkäisy pillereitä ei ehkä voida pitää ”tehokkaana ehkäisymenetelmänä”, niitä on käytettävä jonkun toisen menetelmän, kuten estemenetelmän, kanssa (ks. kohta 4.5).

Raskaus

Kabotsantinibia käyttävistä raskaana olevista naisista ei ole tutkimuksia. Eläinkokeissa on havaittu alkio- ja sikiövaikutuksia sekä teratogeenisiä vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Kabotsantinibia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä kabotsantinibihoitoa.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö kabotsantinibi ja/tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Lapseen kohdistuvan mahdollisen vahingollisen vaikutuksen takia äidin on lopetettava imetys kabotsantinibihoidon ajaksi ja vähintään neljän kuukauden ajaksi hoidon päättymisen jälkeen.

Hedelmällisyys

Kabotsantinibin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole olemassa tietoja. Ei-kliinisten turvallisuutta koskevien löydösten perusteella kabotsantinibihoito saattaa vaarantaa miesten ja naisten hedelmällisyyden (ks. kohta 5.3). Sekä miehiä että naisia on kehoitettava hakeutumaan hedelmällisyysneuvontaan ja harkitsemaan mahdollisuuksia hedelmällisyyden säilyttämiseen ennen hoidon aloittamista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kabotsantinibilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Kabotsantinibiin on yhdistetty haittavaikutuksia, kuten väsymystä ja heikkoutta, ja siksi suositellaan varovaisuutta ajattaessa tai koneita käytettäessä.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät vakavat haittavaikutukset ovat hypertensio, ripuli, palmoplantaarinen erytrodysesia -oireyhtymä (PPES), keuhkoembolia, väsymys ja hypomagnesemia. Yleisimmin esiintyneitä kaikenasteisia (esiintyivät vähintään 25 prosentilla potilaista) haittavaikutuksia olivat ripuli, hypertensio, väsymys, ASAT-arvon nousu, ALAT-arvon nousu, pahoinvointi, ruokahalun heikkeneminen, palmoplantaarinen erytrodysesia -oireyhtymä (PPES), makuhäiriö, trombosyyttimäärän lasku, suutulehdus, anemia, oksentelu, painon lasku, dyspepsia ja ummetus. Hypertensiota havaittiin yleisemmin aiemmin hoitamaton munuaissyöpää sairastavassa potilasjoukossa (67 %) verrattuna potilaisiin, joiden munuaissyöpää hoidettiin aiemman endoteelikasvutekijään (VEGF) kohdistetun hoidon jälkeen (37 %).

Luettelo haittavaikutuksista taulukkomuodossa

Haittavaikutukset on esitetty taulukossa 2 MedDRA-elinjärjestelmä- ja yleisyysluokituksen mukaan. Esiintymistiheydet perustuvat kaikkiin asteisiin ja ne on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2: Kabotsantinibiin edenneen munuaissyövän hoidossa liittyvät raportoidut haittavaikutukset

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Infektiot		absessi		
Veri ja imukudos	anemia, lymfopenia, neutropenia, trombositopenia			
Umpieritys	hypotyreoosi			
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	kuivuminen, ruokahalun heikkeneminen, hyperglykemia, hypoglykemia, hypofosfatemia, hypoalbuminemia, hypomagnesemia, hyponatremia, hypokalemia, hyperkalemia, hypokalsemia, hyperbilirubinemia			
Hermosto	perifeerinen sensorinen neuropatia, makuhäiriö, päänsärky, huimaus		kouristukset	aivoverisuonitapahtuma
Kuulo ja tasapainoelin		tinnitus		
Sydän				sydäninfarkti
Verisuonisto	hypertensio	laskimotukos, valtimotukos		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	äänen käheys, hengenahdistus, yskä	keuhkoembolia		
Ruoansulatuselimistö	ripuli, pahoinvointi, oksentelu, suutulehdus, ummetus, vatsakipu, dyspepsia, suukipu, suun kuivuminen	haimatulehdus, ylävatsakipu, gastroesofageaalinen refluksitauti, peräpukamat	anaalifisteli	
Maksa ja sappi			kolestaattinen maksatulehdus	

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudus	palmoplantaarinen erytrodysestesia-oireyhtymä, aknen kaltainen dermatiitti, ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, kuiva iho, hiustenlähtö, hiusten värimuutos	kutina		
Luusto, lihakset ja sidekudos	raajakipu, lihaskouristukset, nivelkipu		leuan osteonekroosi	
Munuaiset ja virtsatiet	valkuaisvirtsaus			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	uupumus, limakalvojen tulehdus, voimattomuus	perifeerinen edeema		
Tutkimukset	painon lasku, seerumin ALAT-, ASAT- ja AFOS-arvojen nousu, veren bilirubiiniarvon nousu, kreatiniiniarvon nousu, triglyseridiarvojen nousu, veren valkosolumäärän lasku, GGT-arvojen nousu, amylaasiarvojen nousu, veren kolesteroliarvojen nousu, lipaasiarvojen nousu			
Vammat ja myrkytykset		haavakomplikaatiot		

Valittujen hättävähaittojen kuvaus

Seuraavia hättävähaittoja koskevat tiedot perustuvat potilaisiin, jotka saivat pivotaalitutkimuksessa Cabometyx-lääkevalmistetta 60 mg kerran vuorokaudessa suun kautta joko munuaissyöpään aiemmin annetun endoteelikasvutekijään (VEGF) kohdistetun hoidon jälkeen tai aiemmin hoitamattoman munuaissyövän hoitoon (kohta 5.1).

Ruoansulatuskanavan perforaatio

Tutkimuksessa, jossa munuaissyöpää hoidettiin aiemman endoteelikasvutekijään (VEGF) kohdistetun hoidon jälkeen (METEOR), ruoansulatuskanavan perforaatioita raportoitiin 0,9 prosentilla (3/331) kabotsantinibia saaneista munuaissyöpää sairastavista potilaista. Näiden tapahtumien vaikeusaste oli 2. tai 3. aste ja alkamiseen kulunut mediaaniaika 10,0 viikkoa.

Aiemmin hoitamaton munuaissyöpää koskeneessa tutkimuksessa (CABOSUN) ruoansulatuskanavan perforaatioita raportoitiin 2,6 prosentilla (2/78) kabotsantinibia saaneista potilaista. Tapahtumien vaikeusaste oli 4. tai 5. aste.

Kabotsantinibin kliinisessä ohjelmassa on esiintynyt kuolemaan johtaneita perforaatioita.

Fistelit

Tutkimuksessa, jossa munuaissyöpää hoidettiin aiemman endoteelikasvutekijään (VEGF) kohdistetun hoidon jälkeen (METEOR), fisteleitä ilmoitettiin esiintyneen 1,2 prosentilla (4/331) kabotsantinibia saaneista potilaista. Tämä luku sisältää anaalifistelit, joita esiintyi 0,6 prosentilla (2/331) kabotsantinibia saaneista potilaista. Yhden tapahtuman vaikeusaste oli 3. aste ja muiden 2. aste. Alkamiseen kulunut mediaaniaika oli 30,3 viikkoa.

Aiemmin hoitamaton munuaissyöpää koskeneessa tutkimuksessa (CABOSUN) ei raportoitu fisteleitä.

Verenvuoto

Tutkimuksessa, jossa munuaissyöpää hoidettiin aiemman endoteelikasvutekijään (VEGF) kohdistetun hoidon jälkeen (METEOR), vakavien verenvuototapahtumien ilmaantuvuus (aste ≥ 3) oli 2,1 % (7/331) kabotsantinibia saaneiden munuaissyöpää sairastavien potilaiden ryhmässä. Alkamiseen kulunut mediaaniaika oli 20,9 viikkoa.

Aiemmin hoitamaton munuaissyöpää koskeneessa tutkimuksessa (CABOSUN) vaikea-asteisten verenvuototapahtumien (aste ≥ 3) ilmaantuvuus oli 5,1 % (4/78) kabotsantinibia saaneiden munuaissyöpää sairastavien potilaiden ryhmässä.

Kabotsantinibin kliinisessä ohjelmassa on esiintynyt kuolemaan johtaneita verenvuotoja.

Reversiibeli posteriorinen leukoenkefalopatia -oireyhtymä (RPLS)

METEOR- ja CABOSUN-tutkimuksissa ei raportoitu yhtään RPLS-tapausta, mutta muissa kliinisissä kabotsantinibitutkimuksissa on raportoitu RPLS-tapauksia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kabotsantinibin yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa, eikä yliannostuksen mahdollisia oireita ole määritetty.

Jos yliannostusta epäillään, kabotsantinibin anto on heti lopetettava ja aloitettava tukihoido. Aineenvaihduntaan liittyviä kliinisiä laboratorioparametreja on seurattava vähintään viikoittain tai sopivaksi katsotulla aikavälillä mahdollisten muutostrendien arvioimiseksi. Yliannostukseen liittyviä haittavaikutuksia on hoidettava oireenmukaisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: solunsalpaajat, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01XE26.

Vaikutusmekanismi

Kabotsantinibi on pieni molekyyli ja se estää useita reseptorityrosiinikinaaseja (RTK), jotka liittyvät tuumorin kasvuun ja angiogeneesiin, patologiseen luun uudelleenmuotoutumiseen, lääkeresistenssiin ja syövän metastaattiseen etenemiseen. Kabotsantinibin kykyä estää useita kinaaseja arvioitiin, ja sen todettiin olevan MET-reseptorien (hepatosyyttikasvutekijän reseptoriproteiinin) ja endoteelikasvutekijän (VEGF) reseptorien estäjä. Kabotsantinibi estää myös muita tyrosiinikinaaseja, mukaan lukien GAS6-reseptori (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, kantasolutekijän reseptori (KIT), TRKB, Fms:n kaltainen tyrosiinikinaasi 3 (FLT3) ja TIE-2.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kabotsantinibi esti annoksesta riippuvaisesti tuumorin kasvua, aiheutti tuumorin regressiota ja/tai esti etäpesäkkeiden muodostumista useissa prekliinisissä tuumorimalleissa.

Kardiologinen elektrofysiologia

Medullaarista kilpirauhassyöpää sairastaville potilaille tehdyssä kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa havaittiin Friderician menetelmällä korjatun QT-ajan (QTcF) 10–15 ms:n piteneminen lähtötasosta 29. päivänä (mutta ei 1. päivänä) kabotsantinibihoidon (140 mg kerran vuorokaudessa) aloittamisen jälkeen. Tähän vaikutukseen ei liittynyt sydämen aaltomuodon morfologian muutoksia tai uusia rytmejä. Tässä tutkimuksessa tai munuaissyöpää sairastaville tehdyissä tutkimuksissa (annos 60 mg) ei yhdenkään kabotsantinibihoitoa saaneen potilaan vahvistettu QTcF-aika ollut >500 ms.

Kliininen teho ja turvallisuus

Endoteelikasvutekijään (VEGF) kohdistetulla hoidolla aiemmin hoidettuun munuaissyöpään liittyvät kliiniset tiedot

CABOMETRYX-valmisteen turvallisuutta ja tehoa munuaissyövän hoitoon aiemmin annetun endoteelikasvutekijään (VEGF) kohdistetun hoidon jälkeen arvioitiin satunnaistetussa avoimessa 3. vaiheen monikeskustutkimuksessa (METEOR). Edennyttä munuaissyöpää (jossa oli kirkassolukomponentti) sairastavat potilaat (N = 658), jotka olivat aiemmin saaneet vähintään yhtä VEGF-reseptorin tyrosiinikinaasiestäjää (VEGFR TKI), satunnaistettiin (1:1) CABOMETRYX-ryhmään (N = 330) ja everolimuuksiryhmään (N = 328). Potilaat olivat saattaneet saada aiempaa hoitoa sytokiineilla tai vasta-aineilla, joiden kohteena on VEGF, ohjelmoituun solukuolemaan vaikuttava PD-1-reseptori tai sen ligandit. Tutkimukseen otettiin potilaita, jotka olivat saaneet hoitoa aivometastaaseihin. Sokkoutettu riippumaton radiologinen arviointiryhmä arvioi etenemisvapaan elinajan (PFS), ja ensisijaisessa analyysissä oli mukana 375 ensimmäistä satunnaistettua tutkittavaa. Tehon toissijaisia päätetapahtumia olivat objektiivinen vasteisuus (ORR) ja kokonaiselossaoloaika (OS). Tuumorit arvioitiin 8 viikon välein ensimmäisen 12 kuukauden ajan ja sen jälkeen 12 viikon välein.

Lähtötason demografiset ja tautitiedot olivat samankaltaiset CABOMETRYX- ja everolimuuksihaaroissa. Suurin osa potilaista oli miehiä (75 %), ja iän mediaani oli 62 vuotta. Potilaista 71 % sai aiemmin vain yhtä VEGFR TKI -hoitoa ja 41 % sai sunitinibia ainoana aiempana VEGFR TKI -hoitona. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) -keskuksen ennustepisteiden mukaan 46 % potilaista kuului hyvän ennusteen ryhmään (0 riskitekijää), 42 % kohtalaisen ennusteen ryhmään (1 riskitekijä) ja 13 % huonon ennusteen ryhmään (2 tai 3 riskitekijää). Potilaista 54 prosentilla tauti oli metastasoinut kolmeen tai useampaan elimeen, kuten keuhkoihin (63 %), imusolmukkeisiin (62 %), maksaan (29 %) ja luustoon (22 %). Hoidon mediaanikesto oli 7,6 kuukautta (0,3–20,5) CABOMETRYX-ryhmän potilailla ja 4,4 kuukautta (0,21–18,9) everolimuuksiryhmässä.

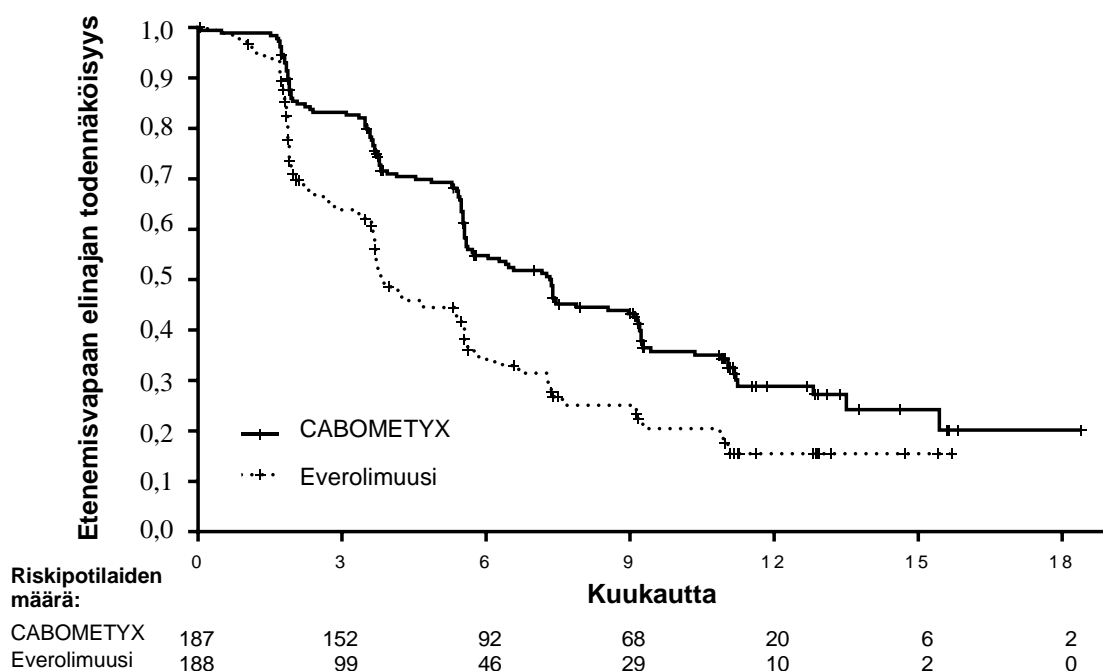
CABOMETRYX-ryhmässä osoitettiin tilastollisesti merkitsevä parannus etenemisvapaassa elinajassa verrattuna everolimuuksiryhmään (kuva 1, taulukko 3). Etenemisvapaan elinajan (PFS) analyysin

kanssa samanaikaisesti toteutetussa suunnitellussa kokonaiselossaoloajan (OS) välianalyysissä ei saavutettu tilastollisen merkitsevyyden väliraja-arvoa (202 tapahtumaa, riskisuhde= 0,68 [0,51; 0,90], $p = 0,006$). Tämän jälkeisissä suunnittelemattomissa OS-välianalyysissä osoitettiin tilastollisesti merkitsevä parannus CABOMETRYX-ryhmään satunnaistetuilla potilailla verrattuna everolimuusiryhmän potilaisiin (320 tapahtumaa, mediaani 21,4 kk vs. 16,5 kk; riskisuhde = 0,66 [0,53; 0,83], $p = 0,0003$; kuva 2). Seuranta-analyysin (deskriptiivinen) OS-tulokset 430 tapahtumasta olivat vertailukelpoiset.

Myös hoitoaikeen mukaisen potilasryhmän eksploratiivisten PFS- ja OS-analyysien tulokset ovat yhdenmukaisesti paremmat CABOMETRYX-lääkevalmisteella kuin everolimuusilla erilaisissa alaryhmissä, jotka perustuvat ikään (< 65 vs. ≥ 65), sukupuoleen, MSKCC-riskiryhmään (hyvä, kohtalainen, huono), ECOG-luokitukseen (0 vs. 1), aikaan diagnoosista satunnaistamiseen (< 1 vuosi vs. ≥ 1 vuosi), tuumorin MET-luokitukseen (suuri vs. pieni vs. tuntematon), luuston metastaaseihin (ei ole vs. on), sisäelimestön metastaaseihin (ei ole vs. on), luuston ja sisäelimestön metastaaseihin (ei ole vs. on), aiempien VEGFR-TKI-hoitosten määrään (1 vs. ≥ 2), ensimmäisen VEGFR-TKI-hoidon keston (≤ 6 kk vs. > 6 kk).

Objektiivisten vasteosuuksien yhteenveto on taulukossa 4.

Kuva 1. Riippumattoman radiologisen arviointiryhmän arvioimaa etenemisvapaata elinaikaa munuaissyöpää sairastavilla tutkittavilla aiemman endoteelikasvutekijään (VEGF) kohdistetun hoidon jälkeen kuvaava Kaplan-Meier-käyrä (ensimmäiset 375 satunnaistettua tutkittavaa)

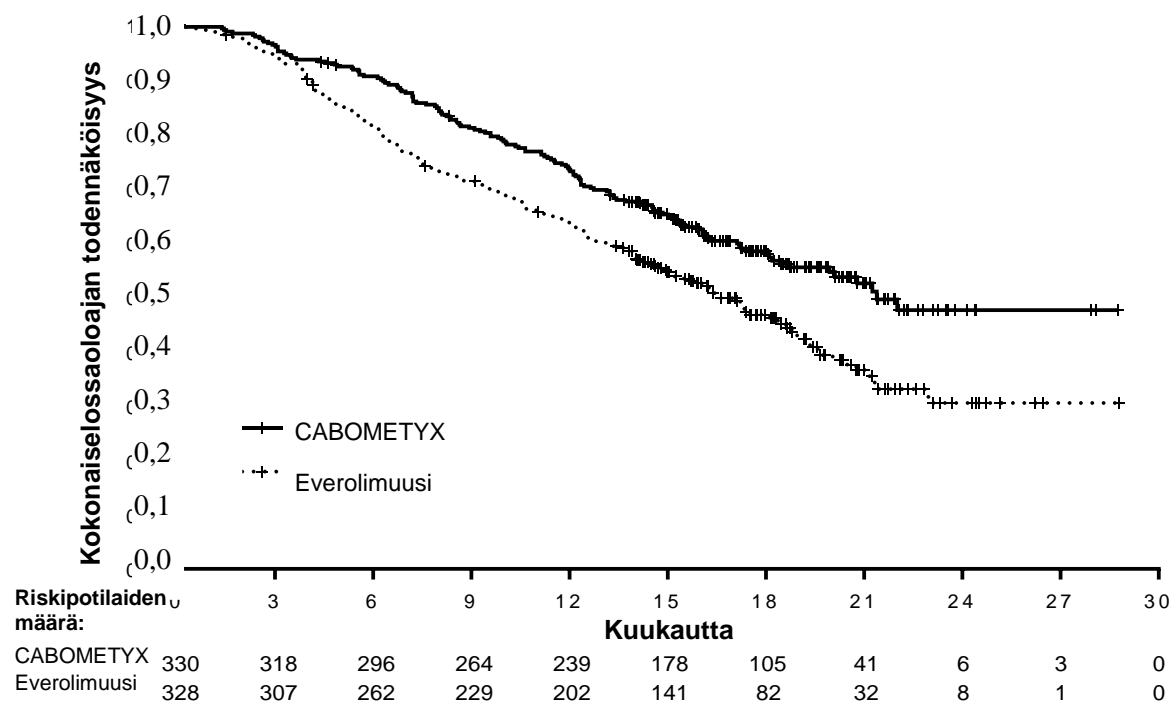


Taulukko 3. Yhteenveto riippumattoman radiologisen arviointiryhmän arvioimista etenemisvapaista elinajoista munuaissyöpää sairastavilla tutkittavilla aiemman endoteelikasvutekijään (VEGF) kohdistetun hoidon jälkeen

Päätetapahtuma	Ensisijaisen PFS-analyysin populaatio		Lähtöryhmien muk. populaatio (ITT)	
	CABOMETYX	Everolimuusi	CABOMETYX	Everolimuusi
	N = 187	N = 188	N = 330	N = 328
Mediaani PFS (95 % CI), kk	7,4 (5,6; 9,1)	3,8 (3,7; 5,4)	7,4 (6,6; 9,1)	3,9 (3,7; 5,1)
Riskisuhde (95 % CI), p-arvo ¹	0,58 (0,45; 0,74), p<0,0001		0,51 (0,41; 0,62), p<0,0001	

¹ stratifioidun log-rank-testin arvo

Kuva 2. Kokonaiselossaoloaikaa munuaissyöpää sairastavien tutkittavien aiemman endoteelikasvutekijään (VEGF) kohdistetun hoidon jälkeen kuvaava Kaplan-Meier-käyrä



Taulukko 4. Yhteenveto ORR-löydöksistä munuaissyöpää sairastavilla tutkittavilla aiemman endoteelikasvutekijään (VEGF) kohdistetun hoidon jälkeen, riippumattoman radiologisen arviointiryhmän (IRC) ja tutkijan arviot

Päätetapahtuma	Ensisijaisen analyysin ORR, ITT-populaatio, IRC		ORR, tutkijan analyysi, ITT-populaatio	
	CABOMETYX	Everolimuusi	CABOMETYX	Everolimuusi
	N = 330	N = 328	N = 330	N = 328
ORR (vain osittaiset vasteet) (95 % CI)	17 % (13 %, 22 %)	3 % (2 %, 6 %)	24 % (19 %, 29 %)	4 % (2 %, 7 %)
p-arvo ¹	p<0,0001		p<0,0001	
Osittainen vaste	17 %	3 %	24 %	4 %
Mediaaniaika ensimmäiseen vasteeseen, kk (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)
Stabiili tauti (SD) parhaana vasteena	65 %	62 %	63 %	63 %
Progressiivinen tauti (PD) parhaana vasteena	12 %	27 %	9 %	27 %

¹ khiin neliö -testi

Aiemmin hoitamattomaan munuaissyöpään liittyvät kliiniset tiedot

CABOMETYX-valmisteen turvallisuutta ja tehoa aiemmin hoitamattoman munuaissyövän hoitoon arvioitiin satunnaistetussa avoimessa monikeskustutkimuksessa (CABOSUN). Aiemmin hoitamattomia, paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta munuaissyöpää (jossa oli kirkassolukomponentti) sairastavat potilaat (N = 157) satunnaistettiin (1:1) CABOMETYX-ryhmään (N = 79) ja sunitinibiryhmään (N = 78). Potilailla piti olla kohtalaisen tai huonon ennusteen tauti, joka oli määritelty International Metastatic RCC Database Consortiumin (IMDC) riskiryhmäluokituksen mukaan. Potilaat ositettiin IMDC-riskiryhmän ja luustometastaasien (kyllä/ei) mukaan. Noin 75 %:lle potilaista oli tehty munuaisenpoisto ennen hoidon aloittamista.

Kohtalaisen ennusteen taudissa oli yksi tai kaksi seuraavista riskitekijöistä, kun taas huonon ennusteen taudissa oli kolme tai useampia riskitekijöitä: aika diagnoosista munuaissyövän systeemiseen hoitoon < 1 vuosi, hemoglobiinipitoisuus < normaaliarvon alarajan (lower limit of normal, LLN), korjattu kalsiumpitoisuus > normaaliarvon ylärajan (upper limit of normal, ULN), Karnofskyn suorituspisteet < 80 %, neutrofiilimäärä > normaaliarvon ylärajan ja trombosyyttimäärä > normaaliarvon ylärajan.

Ensisijainen päätetapahtuma oli etenemisvapaa elin aika (PFS). Toissijaisia päätetapahtumia olivat objektiivinen vasteisuus (ORR) ja kokonaiselossaoloaika (OS). Tuumorit arvioitiin 12 viikon välein.

Lähtötason demografiset ja tautitiedot olivat samankaltaiset CABOMETYX- ja sunitinibihaaroissa. Suurin osa potilaista oli miehiä (78 %), ja iän mediaani oli 62 vuotta. Potilaat jakautuivat IMDC-riskiryhmiin siten, että 81 prosentilla oli kohtalainen ennuste (1–2 riskitekijää) ja 19 prosentilla oli huono ennuste (≥ 3 riskitekijää). Suurimmalla osalla potilaista (87 %) ECOG-luokitus oli 0 tai 1; 13 prosentilla ECOG-luokitus oli 2. Kolmellakymmenelläkuudella prosentilla (36 %) potilaista oli luustometastaaseja.

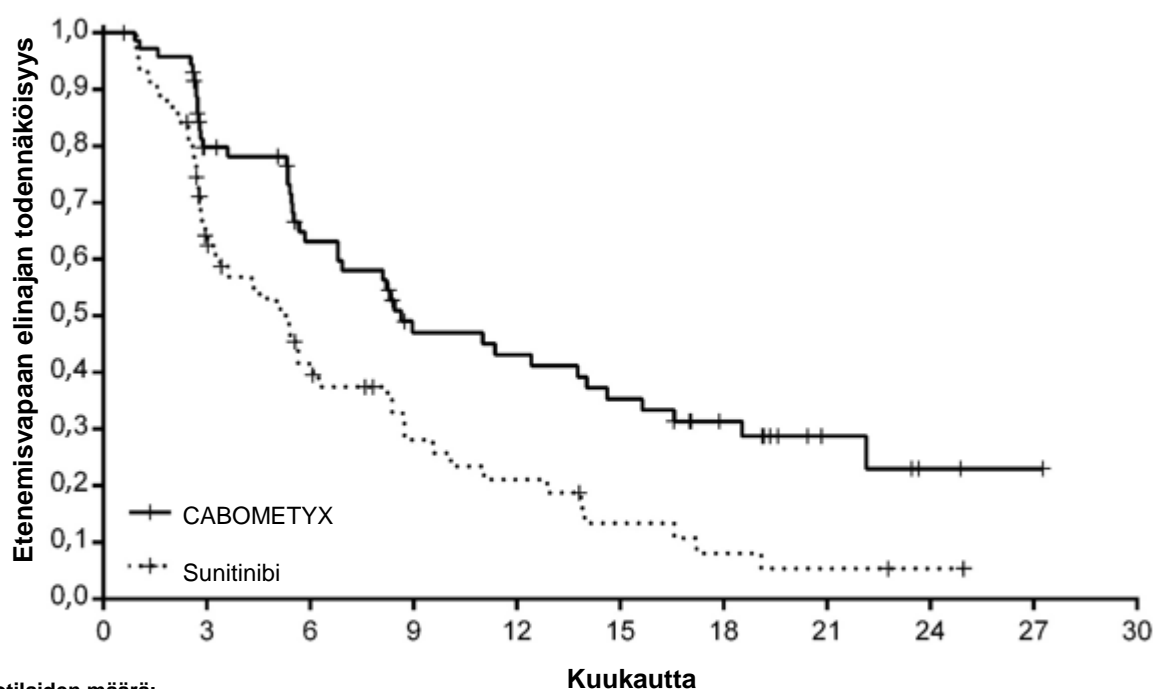
CABOMETYX-ryhmässä osoitettiin sokkoutetun riippumattoman radiologisen arviointiryhmän arviointiperusteella tilastollisesti merkitsevä parannus etenemisvapaassa elinajassa verrattuna sunitinibiryhmään (kuva 3 ja taulukko 5). Tutkijoiden arvioista tehdyn analyysin ja riippumattoman radiologisen arviointiryhmän arvioiden analyysin etenemisvapaata elinajaa koskevat tulokset olivat yhdenmukaiset.

CABOMETRYX-hoidon vaikutus potilaiden sekä MET-positiivisiin että MET-negatiivisiin tuumoreihin oli suotuisa verrattuna sunitinibiin, ja hoidon aktiivisuus oli MET-positiivisiin tuumoreihin suurempi kuin MET-negatiivisiin tuumoreihin (riskisuhde = 0,32 [0,16; 0,63] [MET-positiiviset] vs. 0,67 [0,37; 1,23] [MET-negatiiviset]).

CABOMETRYX-hoidossa potilaiden elinaika oli yleensä pidempi verrattuna sunitinibihoitoon (taulukko 5). Tutkimuksella ei ollut osoitusvoimaa OS-analyysin suhteen, ja tiedot ovat keskeneräisiä.

Yhteenveto objektiivista vasteosuutta (ORR) koskevista löydöksistä on taulukossa 5.

Kuva 3. Kaplan-Meierin käyrä etenemisvapaista elinajoista aiemmin hoitamaton munuaissyöpää sairastavilla tutkittavilla, riippumattoman radiologisen arviointiryhmän arvio



Riskipotilaiden määrä:	Kuukautta										
CABOMETRYX	79	51	37	24	22	18	12	5	2	1	0
Sunitinibi	78	36	21	12	9	5	3	2	1	0	0

Taulukko 5. Tehoa koskevat tulokset aiemmin hoitamaton munuaissyöpää sairastavilla tutkittavilla (hoitoaikkeen mukainen potilasjoukko [ITT], CABOSUN)

	CABOMETRYX (N = 79)	Sunitinibi (N = 78)
Etenemisvapaa elinaika (PFS), riippumattoman radiologisen arviointiryhmän arvio^a		
Mediaani PFS (95 % CI), kk	8,6 (6,2; 14,0)	5,3 (3,0; 8,2)
virheellisesti kohonnut	virheellisesti kohonnut	
Kaksitahoisen log-rank-testin p-arvo: ositettu ^b	p = 0,0005	
Etenemisvapaa elinaika (PFS), tutkijan arvio		
Mediaani PFS (95 % CI), kk	8,3 (6,5; 12,4)	5,4 (3,4; 8,2)
Riskisuhde (95 % CI); ositettu ^{b,c}	0,56 (0,37; 0,83)	
Kaksitahoisen log-rank-testin p-arvo: ositettu ^b	p = 0,0042	
Kokonaiselossaoloaika (OS)		

Mediaani OS (95 % CI), kk	30,3 (14,6; ei arvioitavissa)	21,0 (16,3; 27,0)
Riskisuhde (95 % CI); ositettu ^{b,c}	0.74 (0.47, 1.14)	
Objektiivinen vasteosuus (ORR), riippumattoman radiologisen arviointiryhmän arvio n (%)		
Täydellinen vaste	0	0
Osittainen vaste	16 (20)	7 (9)
ORR (vain osittainen vaste)	16 (20)	7 (9)
Stabiili tauti	43 (54)	30 (38)
Progressiivinen tauti	14 (18)	23 (29)
Objektiivinen vasteosuus (ORR), tutkijan arvio n (%)		
Täydellinen vaste	1 (1)	0
Osittainen vaste	25 (32)	9 (12)
ORR (vain osittainen vaste)	26 (33)	9 (12)
Stabiili tauti	34 (43)	29 (37)
Progressiivinen tauti	14 (18)	19 (24)

^a EU:n sensoroinnin mukaan

^b IxRS:n mukaisia ositustekijöitä ovat IMDC-riskiluokat (kohtalainen ennuste, huono ennuste ja luustometastaasit [kyllä, ei])

^c Arvioitu IxRS:n mukaisilla ositustekijöillä korjatulla Coxin suhteellisen vaaran regressiomallilla. Riskin suhde < 1 osoittaa etenemismapaan elinajan olevan kabotsantinibin eduksi.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset CABOMETYX-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien munuais- ja munuaisallaskarsinoomien hoidossa (lukuun ottamatta nefroblastoomaa, nefroblastomatoosia, kirkassolusarkoomaa, mesoblastista nefroomaa, medullaarista munuaiskarsinoomaa ja munuaisten rabdotuumoria) (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otetun kabotsantinibin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 3–4 tuntia annoksen ottamisen jälkeen. Pitoisuus-aikaprofiilit plasmassa osoittavat toisen imeytymishuipun noin 24 tuntia annoksen ottamisen jälkeen, mikä viittaa siihen, että kabotsantinibi saattaa läpikäydä enterohepaattisen uudelleenkierron.

Toistuva kabotsantinibin anto 140 mg:n annoksella 19 vuorokauden ajan sai aikaan noin 4–5-kertaisen kabotsantinibin keskimääräisen kertymisen (AUC-käyrän perusteella) verrattuna kerta-annokseen. Vakaa tila saavutetaan suunnilleen 15. päivänä.

Runsaasti rasvaa sisältävä ateria nosti C_{max} - ja AUC-arvoja (41 % ja 57 %) suhteessa paastamiseen terveillä vapaaehtoisilla, joille annettiin yksi 140 mg:n kabotsantinibiannos suun kautta. Ruoan tarkasta vaikutuksesta ei ole tietoja, kun ruoka nautitaan 1 tunti kabotsantinibin ottamisen jälkeen.

Biologista samanarvoisuutta kabotsantinibikapselien ja -tablettien välillä ei voitu osoittaa terveille vapaaehtoisille annetun yhden 140 mg:n annoksen jälkeen. Kabotsantinibitabletin (CABOMETYX) C_{max} -arvossa todettiin 19 %:n nousu verrattuna kabotsantinibikapseliin (COMETRIQ). AUC-arvossa todettiin alle 10 %:n ero kabotsantinibitabletin (CABOMETYX) ja kabotsantinibikapselin (COMETRIQ) välillä.

Jakautuminen

Kabotsantinibi sitoutuu voimakkaasti ihmisen plasman proteiineihin *in vitro* ($\geq 99,7$ %). Populaatiofarmakokineettisen mallin (PK-mallin) perusteella jakautumistilavuus (V_z) on noin 319 l (keskivirhe: $\pm 2,7$ %). Proteiineihin sitoutuminen ei muuttunut potilailla, joilla oli lievä tai kohtalainen munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

Biotransformaatio

Kabotsantinibi metaboloituu *in vivo*. Plasmassa todettiin neljä metaboliittia altistuksella (AUC), joka oli suurempi kuin 10 % emoyhdisteistä: XL184-N-oksidi, XL184-amidin jakautumistuote, XL184-monohydroksisulfaatti ja 6-desmetyyliamidin jakautumistuote sulfaatti. Kumpikin kahdesta konjugoimattomasta metaboliitista (XL184-N-oksidi ja XL184-amidin hajoamistuote), joilla on < 1 % emoyhdiste kabotsantinibin kohteena olevan kinaasin estopotentialista, vastaa < 10 %:a lääkkeeseen liittyvästä plasman kokonaisaltistuksesta.

Kabotsantinibi on CYP3A4:n substraatti *in vitro*, koska CYP3A4:ää neutraloiva vasta-aine estää metaboliitin XL184 N-oksidin muodostumista > 80-prosenttisesti NADPH:n katalysoimassa ihmisen maksan mikrosomaalien inkubaatioissa (HLM), kun taas CYP1A2:ta, CYP2A6:ta, CYP2B6:ta, CYP2C8:aa, CYP2C19:ää, CYP2D6:ta ja CYP2E1:tä neutraloivilla vasta-aineilla ei ollut vaikutusta kabotsantinibin metaboliittien muodostumiseen. CYP2C9:n neutraloivalla vasta-aineella oli vähäinen vaikutus kabotsantinibin metaboliittien muodostumiseen (muodostuminen väheni < 20 %).

Eliminaatio

Populaatiofarmakokineettisissä analyysissä, jossa käytetyt tiedot kerättiin 318:ta munuaissyöpää sairastavalta potilaalta ja 63 terveeltä vapaaehtoiselta, jotka saivat kabotsantinibia suun kautta 60 mg, 40 mg ja 20 mg, kabotsantinibin terminaalinen puoliintumisaika oli noin 99 tuntia. Vakaan tilan keskimääräisen puhdistuman (CL/F) arvioitiin olevan 2,2 l/h. Terveille vapaaehtoisille annetun ¹⁴C-merkityn kabotsantinibin kerta-annoksen jälkeen noin 81 % annetusta radioaktiivisesta kokonaisannoksesta erittyi 48 päivän keräysjakson aikana ulosteeseen (54 %) ja virtsaan (27 %).

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyn tutkimuksen tulokset osoittavat, että verrattuna normaaliin munuaisten toimintaan plasman kabotsantinibin C_{max} - ja AUC_{0-inf} -arvojen pienimmän neliösumman geometristen keskiarvojen suhteet olivat 19 % ja 30 % suuremmat, kun munuaisten vajaatoiminta oli lievä (luottamusväli 90 %; C_{max} 91,60–155,51 %; AUC_{0-inf} 98,79–171,26 %), ja vastaavasti 2 % ja 6–7 % suuremmat (luottamusväli 90 %; C_{max} 78,64–133,52 %; AUC_{0-inf} 79,61–140,11 %), kun munuaisten vajaatoiminta oli kohtalainen. Tutkimuksia ei ole tehty vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tehdyn tutkimuksen tulokset osoittavat, että altistus (AUC_{0-inf}) suureni 81 %, kun maksan vajaatoiminta oli lievä, ja 63 %, kun maksan vajaatoiminta oli kohtalainen (luottamusväli 90 %; AUC_{0-inf} 121,44–270,34 % lievässä ja 107,37–246,67 % kohtalaisessa vajaatoiminnassa). Tutkimuksia ei ole tehty vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville.

Etninen tausta

Populaatiofarmakokineettisissä analyysissä ei havaittu kliinisesti oleellisia, etniseen taustaan perustuvia eroja kabotsantinibin farmakokinetiikassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Seuraavia haittavaikutuksia ei ole todettu kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä on havaittu koe-eläimillä, jotka olivat saaneet lääkevalmistetta hoitoannoksia vastaavina annoksina, ja siksi haittoilla voi olla kliinistä merkitystä:

Rotille ja koirille tehdyissä enintään 6 kuukautta kestävässä toistuvan annoksen toksisuutta koskevissa tutkimuksissa toksisuuden kohde-elimet olivat ruoansulatuskanava, luuydin, imukudokset, munuaiset, lisämunuaiset ja sukupuolielimet. Altistustaso, jolla ei havaittu haittavaikutuksia (NOAEL), oli näiden löydösten osalta aiotulla terapeuttisella annostuksella ihmisen kliinistä altistusta pienempi.

Kabotsantinibi ei ollut mutageeninen tai karsinogeeninen tavanomaisissa geenitoksisuutta koskevissa tutkimussarjoissa. Kabotsantinibin karsinogeenisuutta on arvioitu kahdella eläinlajilla: rasH2-siirtogeenisillä hiirillä ja Sprague-Dawley-rotilla. Rotilla tehdyssä 2-vuotisessa karsinogeenisuustutkimuksessa kabotsantinibiin liittyviin kasvainlöydöksiin kuului hyvänlaatuisen feokromosytooman ilmaantuvuuden lisääntyminen: sitä ilmeni rotilla sukupuolesta riippumatta joko sellaisenaan tai yhdessä lisämunuaisytimen pahanlaatuisen feokromosytooman / monimuotoisen pahanlaatuisen feokromosytooman kanssa altistuksilla, jotka olivat huomattavasti ihmiselle tarkoitetun kliinisen altistuksen alapuolella. Rotilla havaittujen kasvainleesioiden kliininen merkitys on epäselvä, mutta todennäköisesti se on vähäinen.

Kabotsantinibi ei ollut karsinogeeninen rasH2-hiirimallissa altistuksella, joka oli hieman suurempi kuin aiotun hoitoannoksen ihmiselle aiheuttama altistus.

Rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa on havaittu uroksen ja naaraan hedelmällisyyden heikkenemistä. Lisäksi uroskoirien siittiöntuotannon havaittiin olevan epänormaalin niukkaa altistuksella, joka oli pienempi kuin aiotun hoitoannoksen ihmiselle aiheuttama kliininen altistus.

Alkion/sikiön kehitystä koskevia tutkimuksia on tehty rotilla ja kaneilla. Rotilla kabotsantinibi aiheutti sikiön menetyksen kiinnittymisen jälkeen, sikiön edeeman, huulihalkion/ristihuulen, ihon aplasian ja sykkyräisen tai alkeellisen hännän. Kaneilla kabotsantinibi aiheutti muutoksia sikiön pehmytkudoksissa (pienempi pernan koko, pieni tai puuttuva keuhkon keskilohko) ja lisäsi täydellisten epämuodostumien ilmaantuvuutta. Alkio-/sikiötoksisuuden ja teratogeenisten löydösten altistustaso, jolla ei havaittu haittavaikutuksia (NOAEL), oli pienempi kuin aiotun hoitoannoksen ihmiselle aiheuttama kliininen altistus.

Nuorilla rotilla (verrattavissa > 2 -vuotiaisiin lapsipotilaisiin) esiintyi kabotsantinibin annon jälkeen valkosolujen määrän nousua, heikentynyttä hematopoeesia, puberteetti-ikäisiä/kypsymättömiä sukupuolielimiä naarailla (ilman hidastunutta emättimen aukeamista), hampaiden epämuodostumia, luuston mineraalipitoisuuden ja -tiheyden vähenemistä, maksan pigmентаaatiota ja sappitiehyeen hyperplasiaa. Kohdussa/munasarjoissa havaitut löydökset ja heikentynyt hematopoeesi vaikuttivat olevan ohimeneviä, kun taas luuston parametrien ja maksan pigmентаation vaikutukset olivat pysyviä. Nuorilla rotilla (verrattavissa < 2-vuotiaisiin lapsipotilaisiin) ilmeni samansuuntaisia hoitoon liittyviä löydöksiä, mutta ne vaikuttivat olevan herkempiä kabotsantinibiin liittyvälle toksisuudelle vastaavilla annostasoilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin koostumus

Mikrokiteinen selluloosa

Vedetön laktoosi

Hydroksipropyyliselluloosa

Kroskarmelloosinatrium

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi 2910

Titaniumdioksidi (E171)

Triasetiini

Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PCTFE-läpipainopakkaus, jossa on alumiinikalvotausta. Levy sisältää 7 kalvopäällysteistä tablettia. Kukin pakkaus sisältää 4 läpipainolevyä ja 28 kalvopäällysteistä tablettia.

HDPE-purkki, jossa on lapsiturvallinen polypropeenikorkki ja kolme silikageeliä sisältävää kuivausainepakkausta. Kussakin purkissa on 30 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

CABOMETRYX 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
EU/1/16/1136/001
EU/1/16/1136/002

CABOMETRYX 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
EU/1/16/1136/003
EU/1/16/1136/004

CABOMETRYX 60 mg kalvopäällysteiset tabletit
EU/1/16/1136/005
EU/1/16/1136/006

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9. syyskuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
RANSKA

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla. Myyntiluvanhaltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CABOMETYX 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
kabotsantinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää kabotsantinibi (S)-malaattia määrän, joka vastaa 20 mg:aa kabotsantinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Lisätietoja on pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITIT

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/16/1136/001
EU/1/16/1136/002

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

CABOMETYX 20 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA JA LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CABOMETYX 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
kabotsantinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Ipsen Pharma

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CABOMETYX 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
kabotsantinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää kabotsantinibi (S)-malaattia määrän, joka vastaa 40 mg:aa kabotsantinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Lisätietoja on pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITIT

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/16/1136/003
EU/1/16/1136/004

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

CABOMETYX 40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA JA LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CABOMETYX 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
kabotsantinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Ipsen Pharma

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CABOMETYX 60 mg kalvopäällysteiset tabletit
kabotsantinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää kabotsantinibi (S)-malaattia määrän, joka vastaa 60 mg:aa kabotsantinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Lisätietoja on pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti
28 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITIT

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/16/1136/005
EU/1/16/1136/006

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

CABOMETYX 60 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA JA LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CABOMETYX 60 mg kalvopäällysteiset tabletit
kabotsantinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Ipsen Pharma

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CABOMETYX 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
kabotsantinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää kabotsantinibi (S)-malaattia määrän, joka vastaa 20 mg:aa kabotsantinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Lisätietoja on pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITIT

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/16/1136/002

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CABOMETYX 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
kabotsantinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää kabotsantinibi (S)-malaattia määrän, joka vastaa 40 mg:aa kabotsantinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Lisätietoja on pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITIT

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/16/1136/004

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CABOMETYX 60 mg kalvopäällysteiset tabletit
kabotsantinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää kabotsantinibi (S)-malaattia määrän, joka vastaa 60 mg:aa kabotsantinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Lisätietoja on pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITIT

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/16/1136/006

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

CABOMETRYX 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
CABOMETRYX 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
CABOMETRYX 60 mg kalvopäällysteiset tabletit
kabotsantinibi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä CABOMETRYX on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät CABOMETRYX-lääkevalmistetta
3. Miten CABOMETRYX-lääkevalmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. CABOMETRYX-lääkevalmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä CABOMETRYX on ja mihin sitä käytetään

Mitä CABOMETRYX on

CABOMETRYX on syöpälääke, joka sisältää vaikuttavana aineena kabotsantinibia. Sitä käytetään edenneen munuaissyövän hoitoon aikuispotilaille.

Miten CABOMETRYX vaikuttaa

CABOMETRYX estää sellaisten reseptorityrosiinikinaaseiksi (RTK) kutsuttujen proteiinien toimintaa, jotka liittyvät solujen kasvuun ja niitä ylläpitävien verisuonten kehittymiseen. Syöpäsoluissa voi olla suuri määrä näitä proteiineja, ja estämällä niiden toimintaa CABOMETRYX voi hidastaa kasvaimen kasvunopeutta ja vähentää kasvaimen verensaantia.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät CABOMETRYX-lääkevalmistetta

Älä käytä CABOMETRYX-lääkevalmistetta

- jos olet allerginen kabotsantinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat CABOMETRYX-valmistetta:

- jos sinulla on korkea verenpaine

- jos sinulla on ripuli
- jos sinulla on äskettäin ollut merkittävää verenvuotoa
- jos olet ollut leikkauksessa viimeksi kuluneen kuukauden aikana (tai jos kirurgisia toimenpiteitä on suunnitteilla), mukaan lukien hammaskirurgiset toimenpiteet
- jos sinulla on tulehduksellinen suolistosairaus (esim. Crohnin tauti, haavainen paksusuolen tulehdus, umpipussitulehdus eli divertikuliitti tai umpilisäketulehdus eli appendisiitti)
- jos sinulla on äskettäin ollut veritulppa sääressä, aivohalvaus tai sydänkohtaus
- jos sinulla on maksa- tai munuaissairaus.

Kerro lääkärillesi, jos jokin edellä mainitusta koskee sinua. Saatat tarvita niihin hoitoa, tai lääkäri voi päättää muuttaa CABOMETYX-annostasi tai lopettaa sen käytön kokonaan. Ks. myös kohta 4 ”*Mahdolliset haittavaikutukset*”.

Lapset ja nuoret

CABOMETYX-valmistetta ei suositella lapsille tai nuorille. CABOMETYX-valmisteen vaikutuksia alle 18-vuotiaisiin ei tunneta.

Muut lääkevalmisteet ja CABOMETYX

Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Tämä johtuu siitä, että CABOMETYX-valmiste voi muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta, ja jotkut lääkkeet saattavat myös muuttaa CABOMETYX-valmisteen vaikutusta. Tämä voi merkitä sitä, että lääkäri joutuu muuttamaan ottamaasi annosta (annoksia). Kerro lääkäriille kaikista käyttämistäsi lääkkeistä, mutta erityisesti jos käytät seuraavia lääkkeitä:

- sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten itrakonatsoli, ketokonatsoli ja posakonatsoli
- bakteeri-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (antibiootit), kuten erytromysiini, klaritromysiini ja rifampisiini
- allergian hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten feksofenadiini ja ranolatsiini
- epilepsian tai kouristuskohtausten hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten fenytoiini, karbamatsipiini ja fenobarbitaali
- mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet, joita käytetään joskus masennuksen tai masennukseen liittyvien tilojen, kuten ahdistuneisuuden, hoitoon
- veren ohennukseen käytettävät lääkkeet, kuten varfariini
- korkean verenpaineen tai muiden sydänsairauksien hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten aliskireeni, ambrisentaani, dabigatraanieteksilaaatti, digoksiini, talinololi ja tolvaptaani
- diabetislääkkeet, kuten saksagliptiini ja sitagliptiini
- kihdin hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten kolkisiini
- HIV-infektion ja AIDS:n hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten efavirentsi, ritonaviiri, maraviroki ja emtrisitabiini
- elinsiirteiden hylkimisen estoon käytettävät lääkkeet (siklosporiini) ja siklosporiiniin perustuvat hoitokuurit reuma- ja psoriasistapauksissa.

Ehkäisytabletit

Jos käytät CABOMETYX-hoidon aikana ehkäisytabletteja, ehkäisytabletit saattavat olla tehottomia. Ehkäisyyn on käytettävä estemenetelmää (esim. kondomia tai pessaria) CABOMETYX-hoidon aikana ja vähintään 4 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

CABOMETYX ruoan kanssa

CABOMETYX-valmistetta ei saa ottaa ruoan kanssa. Älä syö mitään vähintään 2 tuntiin ennen CABOMETYX-lääkevalmisteen ottamista äläkä 1 tuntiin sen ottamisen jälkeen. Vältä greippimehua sisältävien valmisteiden nauttimista koko sen ajan, kun käytät tätä lääkettä, sillä ne saattavat lisätä veren CABOMETYX-pitoisuutta.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Raskaaksi tulemista on vältettävä CABOMETYX-hoidon aikana. Jos sinulla tai kumppanillasi on mahdollisuus tulla raskaaksi, käytäkää riittävää ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 4 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Kysy lääkäriltä ehkäisymenetelmistä, jotka ovat asianmukaisia CABOMETYX-valmisteen käytön aikana (ks. myös yllä kohta Muut lääkevalmisteet ja CABOMETYX).

Kerro lääkärille, jos sinä tai kumppanisi tulee raskaaksi tai suunnittelette lapsen hankkimista CABOMETYX-hoitosi aikana.

Keskustele lääkärin kanssa ENNEN CABOMETYX-lääkevalmisteen käyttämistä, jos sinä tai kumppanisi harkitsette tai suunnittelette lapsen hankkimista hoitosi päättymisen jälkeen. On olemassa mahdollisuus, että CABOMETYX-hoito voi vaikuttaa hedelmällisyyteen.

CABOMETYX-valmistetta käyttävien naisten ei pidä imettää hoidon aikana eikä vähintään 4 kuukauteen hoidon päättymisen jälkeen, sillä kabotsantinibi voi ja/tai sen metaboliitit voivat erittyä rintamaitoon ja olla vahingollisia lapselle.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Noudata varovaisuutta ajaessasi autoa tai käyttäessäsi koneita. Pidä mielessä, että CABOMETYX-hoito saattaa aiheuttaa väsymyksen tai heikkouden tunnetta ja vaikuttaa kykyysi ajaa autoa ja käyttää koneita.

CABOMETYX sisältää laktoosia

CABOMETYX sisältää laktoosia (erästä sokerityyppiä). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten CABOMETYX-lääkevalmistetta käytetään

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Sinun on jatkettava tämän lääkkeen ottamista, kunnes lääkäri päättää hoitosi lopettamisesta. Jos saat vakavia haittavaikutuksia, lääkäri voi päättää muuttaa annostasi tai lopettaa hoidon suunniteltua aikaisemmin. Lääkäri kertoo sinulle, tarvitseeko annostasi muuttaa.

CABOMETYX otetaan kerran vuorokaudessa. Tavanomainen annos on 60 mg, mutta lääkäri päättää sinulle sopivasta annoksesta.

CABOMETYX-valmistetta **ei saa** ottaa ruoan kanssa. Älä syö mitään vähintään 2 tuntiin ennen CABOMETYX-lääkevalmisteen ottamista äläkä 1 tuntiin sen ottamisen jälkeen. Nielaise tabletti täyden vesilasillisen kanssa. Älä murskaa tabletteja.

Jos otat enemmän CABOMETYX-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut enemmän CABOMETYX-valmistetta kuin sinulle on määrätty, keskustele siitä lääkärin kanssa tai mene välittömästi sairaalaan. Ota tabletit ja tämä pakkausseloste mukaasi.

Jos unohtat ottaa CABOMETYX-valmistetta

- Jos seuraavaan annokseen on vielä yli 12 tuntia, ota unohtunut annos heti muistaessasi. Ota sitten seuraava annos tavanomaiseen aikaan.
- Jos seuraava annos on määrä ottaa alle 12 tunnin kuluessa, älä ota annosta, jonka olet unohtanut ottaa. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jos saat haittavaikutuksia, lääkäri saattaa kehottaa sinua ottamaan pienemmän CABOMETYX-annoksen. Lääkäri saattaa myös määrätä muita lääkkeitä, joilla haittavaikutuksia voidaan hallita.

Kerro lääkärille välittömästi, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista, sillä saatat tarvita kiireellistä hoitoa:

- Vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ummetus tai kuume. Nämä oireet saattavat liittyä ruoansulatuskanavan perforaatioon eli mahalaukkuun tai suolistoon kehittyvään puhkeamaan, joka saattaa olla hengenvaarallinen.
- Vaikea tai hallitsematon verenvuoto johon liittyy seuraavan tyyppisiä oireita: veren oksentaminen, mustat ulosteet, verinen virtsa, päänsärky, veren yskiminen.
- Turvotus, käsien ja jalkojen kipu tai hengenahdistus
- Haava, joka ei parane
- Kouristuskohtaukset, päänsäryt, sekavuus tai keskittymisvaikeudet. Nämä oireet saattavat olla merkkejä sairaudesta nimeltä reversiibeli posteriorinen leukoenkefalopatia -oireyhtymä (RPLS). RPLS on melko harvinainen (esiintyy harvemmalla kuin 1 henkilöllä 100:sta).

Muita haittavaikutuksia:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)

- vatsavaivat, mukaan lukien ripuli, pahoinvointi, oksentelu, ummetus, ruoansulatushäiriöt ja vatsakipu
- rakkulat, kipu käsissä tai jalanpohjissa, ihottuma tai ihon punoitus, kuiva iho, ihotulehdus, johon liittyy iho-oireita ja litteitä tai koholla olevia kyhmyjä
- ruokahalun heikkeneminen, painon lasku, makuaiistin muutokset
- uupumus, heikkous, päänsärky, huimaus, tunnottomuus, kihelmöinti, kirvelyn tunne, raajakipu
- kohonnut verenpaine (hypertensio)
- veren punasolumäärän väheneminen (anemia)
- verihiutalemäärän väheneminen (mikä lisää verenvuotojen tai mustelmien riskiä)
- veren valkosolumäärän väheneminen
- punoitus, turvotus tai kipu suussa tai nielussa, puhumisvaikeudet, äänen käheys, yskä, suun kuivuminen
- muutoksia verikokeissa, joita käytetään yleisen terveydentilan ja elimien (mukaan lukien maksan) toiminnan seurantaan
- veren alhainen elektrolyyttien (kuten magnesiumin, kalsiumin, fosfaatin, natriumin tai kaliumin) määrä
- suuri veren kaliumpitoisuus
- veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen (josta voi seurata ihon tai silmien keltaisuutta)
- veren tietyntyyppisten valkuaisaineiden väheneminen (hypoalbuminemia)
- muutokset haiman toimintaa kuvaavien verikokeiden tuloksissa (mukaan lukien lipaasi- ja amylaasipitoisuuden suureneminen)
- veren kreatiinipitoisuuden suureneminen (kreatiiniini on munuaisten erittämä lihaksista vapautuva kemiallinen tuote)
- veren sokeripitoisuuden suureneminen tai pieneminen
- veren kolesterolipitoisuuden suureneminen
- kipua käsivarsissa, jaloissa ja nivelissä, lihaskouristukset
- hengenahdistus
- proteiinia virtsassa (todetaan laboratoriotutkimuksissa)
- kilpirauhasen toiminnan heikentyminen, jonka oireita saattavat olla väsymys, painon nousu, ummetus, kylmän tunne ja kuiva iho
- dehydraatio (nestevajaus)

- hiusten oheneminen ja hiustenlähtö (alopesia), hiusten värimuutos.

Yleiset hättävvaikutukset (saattaa esiintyä korkeintaan 1 henkilöllä 10:stä)

- märkäpesäke (märän kertyminen, samanaikaista turvotusta ja tulehdusta)
- korvien soiminen
- verihyytymät laskimoissa, valtimoissa ja keuhkoissa
- haimatulehdus
- ylävatsakipu
- ruokatorven refluksitauti (happamat röyhtäisyt, gastroesofageaalinen refluksitauti)
- peräpukamat
- kutina
- turvotusta sääriissä, jaloissa, käsivarsissa ja käsissä
- haavakomplikaatiot.

Melko harvinaiset hättävvaikutukset (saattaa esiintyä 1 henkilöllä 100:sta)

- kouristukset
- kivulias peräaukon repeämä tai poikkeava kudosten yhteys peräaukossa
- sappinesteen virtauksen väheneminen maksasta
- leuan luuvauriot.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- aivohalvaus
- sydänkohtaus.

Hättävvaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset hättävvaikutuksia, kerro niistä lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia hättävvaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa hättävvaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla hättävvaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. CABOMETRYX-lääkevalmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa sekä purkin etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä CABOMETRYX sisältää

Vaikuttava aine on kabotsantinibi (*S*)-malaatti.

CABOMETYX 20 mg kalvopäällysteiset tabletit: Yksi tabletti sisältää kabotsantinibi (*S*)-malaattia määrän, joka vastaa 20 mg:aa kabotsantinibia.

CABOMETYX 40 mg kalvopäällysteiset tabletit: Yksi tabletti sisältää kabotsantinibi (*S*)-malaattia määrän, joka vastaa 40 mg:aa kabotsantinibia.

CABOMETYX 60 mg kalvopäällysteiset tabletit: Yksi tabletti sisältää kabotsantinibi (*S*)-malaattia määrän, joka vastaa 60 mg:aa kabotsantinibia.

Muut aineet ovat:

- **Tabletin sisältö:** mikrokiteinen selluloosa, vedetön laktoosi, hydroksiopropyyliselluloosa, kroskarmelloosinatrium, vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti (laktoosin määrä ks. kohta 2)
- **Kalvopäällyste:** hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), triasetiini, keltainen rautaoksidi (E172)

CABOMETYX-lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

CABOMETYX 20 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat keltaisia ja pyöreitä eikä niissä ole jakouurretta. Tabletin toisella puolella on teksti ”XL” ja toisella ”20”.

CABOMETYX 40 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat keltaisia ja kolmionmuotoisia eikä niissä ole jakouurretta. Tabletin toisella puolella on teksti ”XL” ja toisella ”40”.

CABOMETYX 60 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat keltaisia ja soikeita eikä niissä ole jakouurretta. Tabletin toisella puolella on teksti ”XL” ja toisella ”60”.

CABOMETYX-tabletit ovat saatavana pakkauksissa, joissa on joko 4 läpipainopakkausta, joissa on 7 tablettia (yhteensä 28), tai yksi muovipurkki, jossa on 30 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä kaikissa maissa.

Myyntiluvan haltija

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Ranska

Valmistaja

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

Italia

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

България

PharmaSwiss EOOD
16, Troyanski Prohod Street,

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Kalnciema street 33-5

Floor 3, Office 8, Lagera
1612 Sofia
Тел.: +359 2 8952 110

Česká republika

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

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

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

Deutschland, Österreich

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

Eesti

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

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

España

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

France

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

Hrvatska

PharmaSwiss d.o.o.
Strojarska 20, 10 000 Zagreb,
Hrvatska

Riga
LV 1046
Tel: +371 67622233

Lietuva

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

Magyarország

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

Nederland

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Liek s.r.o.
Hviezdoslavova 19
SK-90301 Senec

Tel: +385 1 6311 833
Fax: +385 1 6311 844

Ireland

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

Slovenská republika
Tel: + 421 253 412 018

United Kingdom

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE IV

**TIETEELLISET PÄATELMÄT JA PERUSTEET
MYYNTELUPUEN EHTOJEN MUUTTAMISELLE**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt kabosantinibia koskevista määräajoin julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR), lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Tarkasteltaessa tromboembolisia tapahtumia todettiin kliinisissä tutkimuksissa ja/tai markkinoille tulon jälkeisessä käytössä ilmenneen aivoverisuonitapahtumia, sydäninfarkteja sekä laskimo- ja valtimotukoksia kabosantinibin käytön jälkeen. Vaikka tiedot tapauksista ovat riittämättömät ja joissakin tapauksissa on mukana sekoittavia tekijöitä, syy-yhteyttä ei voida sulkea pois. Lisäksi kirjallisuuden perusteella VEGFR TKI -hoitoon liittyy suurentunut (valtimo)tromboembolisten tapahtumien riski. Näitä tapahtumia koskevat tiedot suositellaan siksi lisäämään valmistetietoihin.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Kabosantinibia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että kabosantinibia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.