

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

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 за лечение на авансирал бъбречноклетъчен карцином (БКК):

- при нелекувани досега възрастни с умерен или нисък риск (вж. точка 5.1).
- при възрастни след предшестваща таргетна терапия срещу съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF).

Хепатоцелуларен карцином (ХЦК)

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

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 (кабозантиниб) и капсулите СОМЕТРИQ (кабозантиниб) не са биоеквивалентни и не трябва да се използват взаимозаменяемо (вж. точка 5.2). Ако пациентът трябва да премине от кабозантиниб капсули на кабозантиниб таблетки, трябва да се продължи с доза САВОМЕТУХ, която не превишава 60 mg, или с настоящата доза СОМЕТРИQ (която от двете е по-ниска).

При БКК и ХЦК 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.

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

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 СУРЗА4, трябва да се използват с повишено внимание, а продължителната употреба на съпътстващи лекарствени продукти, които са силни индуктори на СУРЗА4, 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 СУРЗА4.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

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

Раса

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

Пациенти с 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.

Пациенти с 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 C по Child Pugh), поради което кабозантиниб не се препоръчва за употреба при тези пациенти (вж. точка 5.2).

Пациенти със 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. Липсват данни.

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 събития 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. Събитията, 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).

При бъбречноклетъчен карцином, след предшестваща таргетна терапия срещу съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF), намалявания на дозата и прекъсвания на лечението поради 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 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.

Чернодробни ефекти

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).

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. Cabometyx не се препоръчва за употреба при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh), тъй като кабозантиниб не е проучен при тази популация и е възможно при такива пациенти експозицията да бъде повишена.

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 стомашно-чревни (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 нарушения

Сред най-често съобщаваните нежелани реакции 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.

Тромбоцитопения

В проучването при ХЦК (CELESTIAL) 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, 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 при употребата на кабозантиниб. Кръвното налягане трябва да бъде добре контролирано преди започване на лечение с кабозантиниб. По време на лечението с кабозантиниб всички пациенти трябва да се следят внимателно за хипертония и да се лекуват според необходимостта със стандартна антихипертензивна терапия. В случай на персистираща хипертония, въпреки употребата на антихипертензивно средство, дозата на кабозантиниб трябва да се намали. 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.

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 обратима постериорна левкоенцефалопатия

При употреба на кабозантиниб се наблюдава синдрома на обратима постериорна левкоенцефалопатия (RPLS), известен още като 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 RPLS.

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.

Отклонения в биохимичните показатели

Кабозантиниб се свързва с повишена честота на електролитен дисбаланс (включително хипо- и хиперкалиемия, хипомагнезиемия, хипокалциемия, хипонатриемия). 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 обърща особено внимание при едновременната употреба на MRP2 инхибитори (напр. циклоспорин, ефавиренц, емтрицитабин) (вж. точка 4.5).

Предупреждения, свързани с помощните вещества

Пациентите с редки наследствени състояния на непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

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 pH

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.

Поради високите нива на свързване на кабозантиниб с плазмените протеини (точка 5.2), при взаимодействие с варфарин е възможно изместването му от плазмените протеини. При такава комбинация трябва да се наблюдават INR стойностите.

Субстрати на Р-глицопротеина

Кабозантиниб е инхибитор ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), 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

Резюме на профила за безопасност

Най-честите сериозни нежелани лекарствени реакции в популацията с БКК ($\geq 1\%$ честота) са диария, хипертония, дехидратация, хипонатриемия, гадене, намален апетит, емболия, умора, хипомагнезиемия, синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия (PPES) .

Най-честите нежелани реакции от всяка степен (възникващи при поне 25% от пациентите) в популацията с БКК включват диария, хипертония, умора, повишена AST, повишена ALT, гадене, намален апетит, PPES, дисгеузия, намален брой на тромбоцитите, стоматит, анемия, повръщане, загуба на тегло, диспепсия и констипация. 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, синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия, астения и диария.

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

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите лекарствени реакции са изброени в таблица 2 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 ($\geq 1/1\ 000$ 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 при пациенти, лекувани с кабозантиниб

Системо-органен клас по MedDRA	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации		абсцес		
Нарушения на кръвта и лимфната система	анемия	тромбоцитопения, неутропения	лимфопения	
Нарушения на ендокринната система	хипотиреоидизъм			
Нарушения на метаболизма и храненето	намален апетит, хипомагнезиемия, хипокалиемия,	дехидратация, хипоалбуминемия, хипофосфатемия, хипонатриемия, хипокалциемия, хиперкалиемия, хипербилирубинемия, хипергликемия, хипогликемия		
Нарушения на нервната система	дизгеузия, главоболие, замаяност	периферна сензорна невропатия	гърчове	цереброваскуларен инцидент
Нарушения на ухото и лабиринта		тинитус		
Сърдечни нарушения				инфаркт на миокарда
Съдови нарушения	хипертония, хеморагия	венозна тромбоза артериална тромбоза		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	дисфония, диспнея, кашлица	белодробен емболизъм		

Системо-органен клас по MedDRA	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	диария, гадене, повръщане, стоматит, запек, коремна болка, диспепсия, болка в горната част на корема	гастроинтестинална перфорация, фистула, гастроезофагеална рефлуксна болест, хемороиди, болки в устата, сухота в устата	панкреатит, глосодиния	
Хепатобилиарни нарушения		чернодробна енцефалопатия	холестатичен хепатит	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия, обрив	пруритус, алопеция, суха кожа, акнеформен дерматит, промяна на цвета на косата		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	болка в крайник	Фистула , мускулни спазми, артралгия	остеонекроза на челюстта	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		протеинурия		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	умора, възпаление на лигавиците, астения, периферен оток			

Системо-органен клас по MedDRA	Много чести	Чести	Нечести	С неизвестна честота
Изследвания	понижено тегло, повишена серумна ALT, повишена серумна AST	повишена ALP в кръвта, повишена GGT, повишен креатинин в кръвта, повишена амилаза, повишена липаза, повишен холестерол в кръвта, понижен брой на белите кръвни клетки	повишени триглицериди в кръвта	
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции			усложнения на рана	

Описание на избрани нежелани реакции

Данните за следните реакции са базирани на пациентите, получавали Cabometyx 60 mg перорално веднъж дневно в основните проучвания при БКК след предшестваща таргетна терапия срещу VEGF, и при нелекуван досега БКК и при ХЦК след предшестваща системна терапия (точка 5.1).

Стомачно-чревна (СЧ) перфорация

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 клиничната програма с кабозантиниб се наблюдават летални перфорации.

Чернодробна енцефалопатия

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 и CABOSUN) не съобщават за случаи на чернодробна енцефалопатия.

Диария

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.

Фистули

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.

Летални фистули са настъпили в проучванията в клиничната програма на кабозантиниб.

Кървене

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.

В клиничната програма с кабозантиниб са наблюдавани летални кръвоизливи.

Синдром на обратима постериорна левкоенцефалопатия (RPLS)

В проучванията METEOR или CABOSUN, или CELESTIAL не е съобщен случай на RPLS, но RPLS се съобщава рядко в други клинични проучвания (при 2/4872 участници; 0,04%).

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: L01XE26.

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 проучване 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

Клинични данни при бъбречноклетъчен карцином след предшестваща таргетна терапия срещу съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF)

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 САВОМЕТУХ (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.

Изходните демографски характеристики и тези на заболяването са подобни между рамото с САВОМЕТУХ 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 САВОМЕТУХ в сравнение с еверолимус (фигура 1 и таблица 3). 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 САВОМЕТУХ, 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 САВОМЕТУХ 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-ТКИ (1 спрямо ≥ 2), продължителност на прилагане на предходния VEGFR-ТКИ (≤ 6 месеца спрямо > 6 месеца).

Находките за степен на обективен отговор са обобщени в таблица 4.

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)

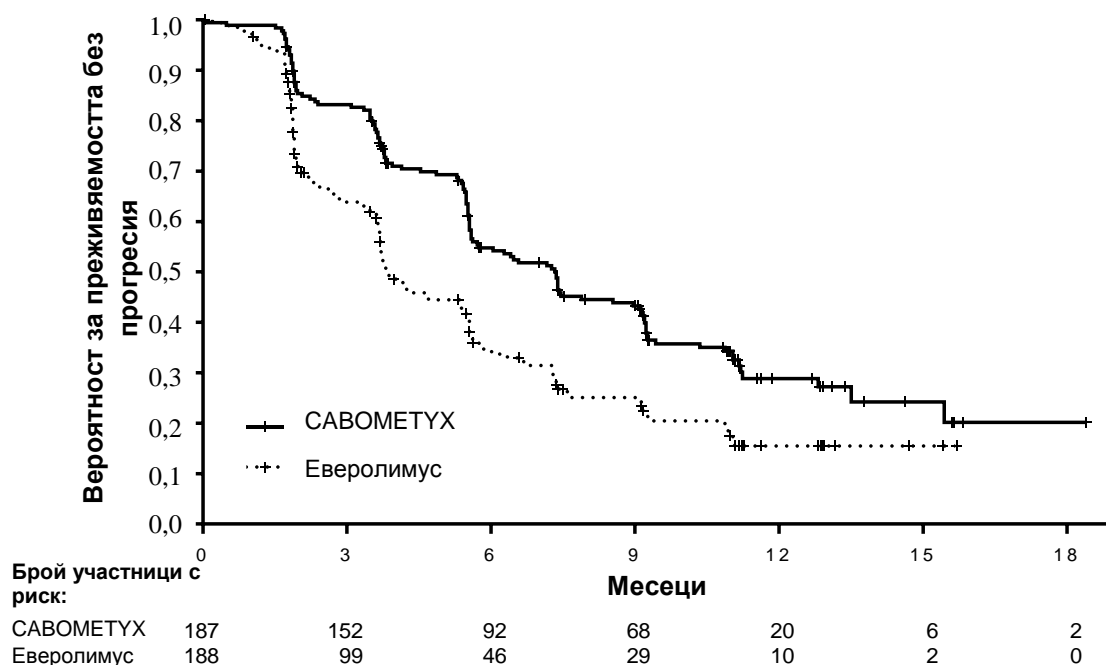


Таблица 3: Резюме на данните за PFS от независима комисия за рентгенологичен преглед при участници с БКК след предшестваща таргетна терапия срещу съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF) (METEOR)

Крайна точка	Популация за основен анализ на PFS		Intent-To-Treat популация	
	CAVOМЕТУХ	Еверолимус	CAVOМЕТУХ	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)

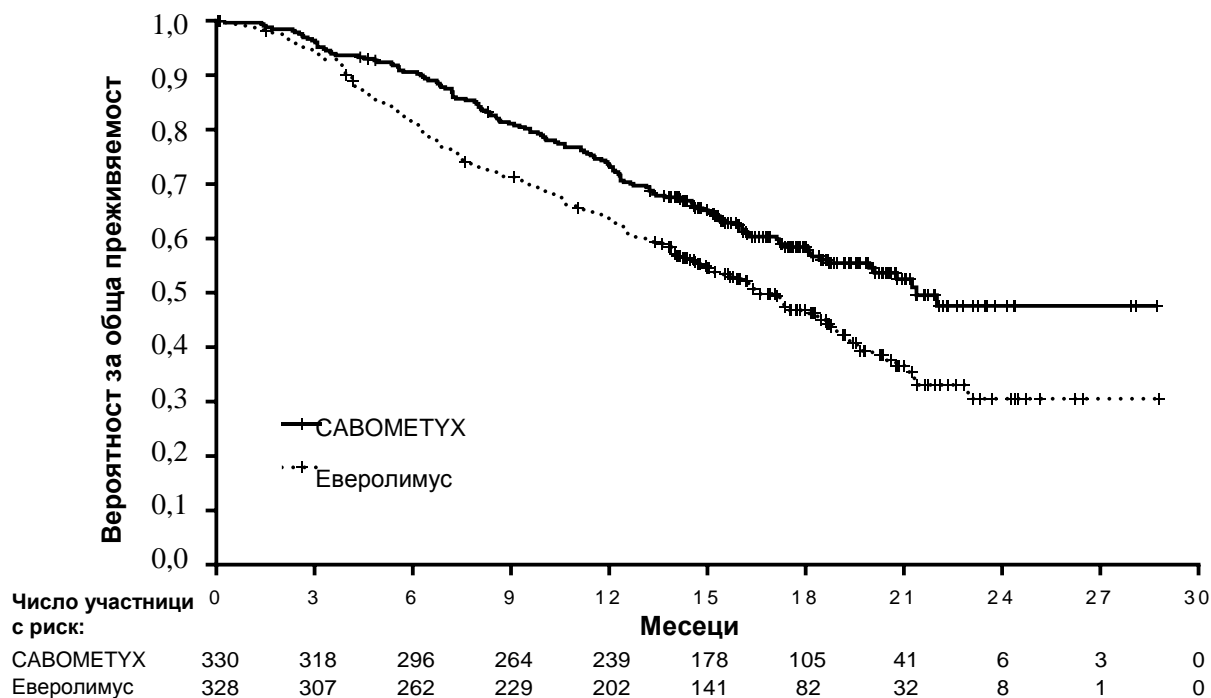


Таблица 4: Резюме на данните за ORR от независима комисия за рентгеногичен преглед (IRC) и преглед от изследователя при участници с БКК след предшестваща таргетна терапия срещу съдовия ендотелен растежен фактор (VEGF)

Крайна точка	Intent-To-Treat популация за основен анализ на ORR (IRC)		ORR съгласно преглед на изследователя за intent-to-treat популацията	
	САВОМЕТУХ N = 330	Еверолимус N = 328	САВОМЕТУХ N = 330	Еверолимус 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 тест

Клинични данни при нелекуван досега бъречноклетъчен карцином

Безопасността и ефикасността на САВОМЕТУХ за лечение на нелекуван досега бъбречноклетъчен карцином, са оценени в рандомизирано, открито, многоцентрово проучване (САВОСУН). Пациентите (N=157) с нелекуван досега, локално авансирал или метастатичен БКК със светлоклетъчен компонент, са рандомизирани (1:1) да получават САВОМЕТУХ (N=79) или сунитиниб (N=78). Пациентите трябва да са със заболяване с умерен или нисък риск, определен съгласно груповите категории рискове 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 с умерен риск са установени един или два от следните рискови фактора, докато при ниския 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.

Изходните демографски характеристики и характеристиките на заболяването са подобни при рамената на САВОМЕТУХ и сунитиниб. По-голямата част от пациентите са мъже (78%) с медиана на възрастта 62 години. Разпределението на пациентите съгласно рисковите групи по IMDC е 81% междинен (1-2 рискови фактора) и 19% нисък риск (≥ 3 рискови фактора). Повечето пациенти (87%) имат функционално състояние 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 САВОМЕТУХ в сравнение със сунитиниб (Фигура 3 и Таблица 5). 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 САВОМЕТУХ 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 САВОМЕТУХ се свързва с тенденция за по-дълга преживяемост в сравнение със сунитиниб (таблица 5). Изпитването няма мощност за анализ на общата преживяемост и данните не са достатъчни.

Данните за степента на обективен отговор (ORR) са обобщени в таблица 5.

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

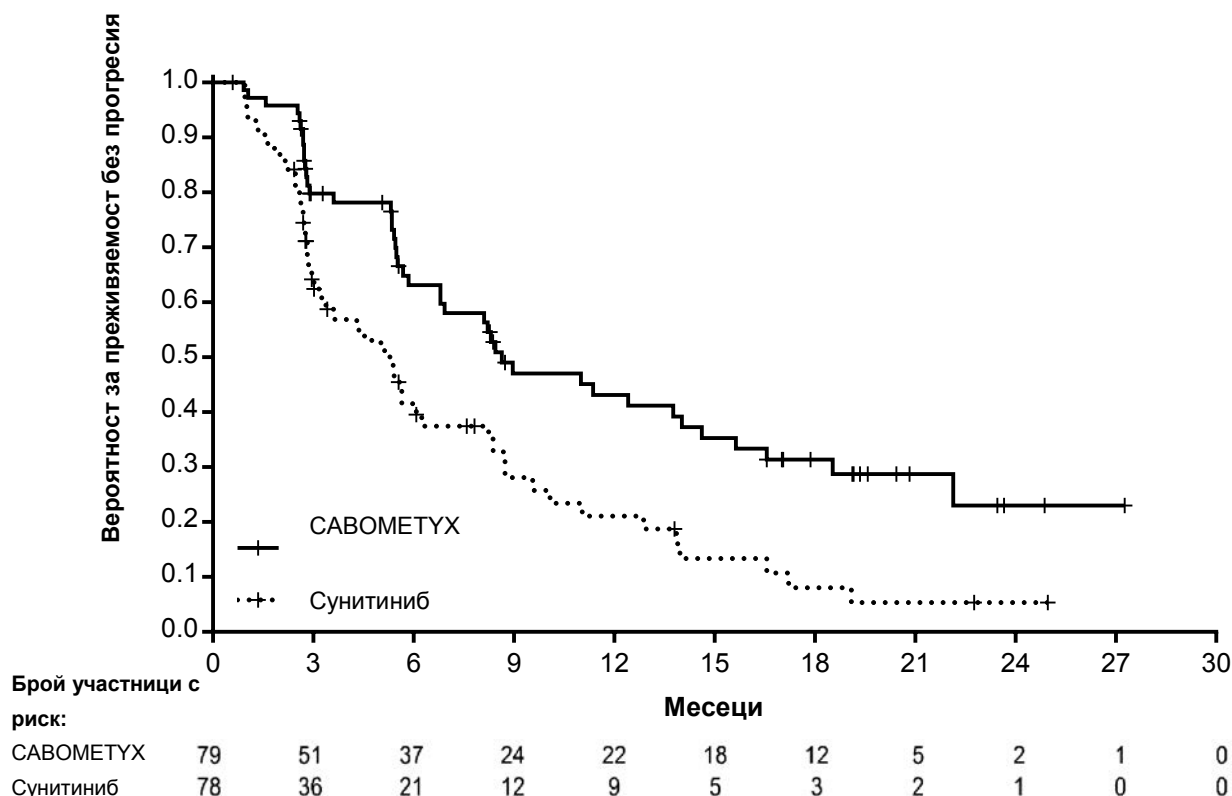


Таблица 5: Резултати за ефикасност при нелекувани досега участници с БКК (ITT популация, CABOSUN)

	САВОМЕТУХ (N=79)	Сунитиниб (N=78)
Преживяемост без прогресия (PFS) от IRC ^a		
Медиана на PFS в месеци (95% CI)	8,6 (6,2; 14,0)	5,3 (3,0; 8,2)
HR (95% CI); стратифициран ^{b,c}	0,48 (0,32; 0,73)	
Двустранна log-rank p-стойност: стратифицирана ^b	p = 0,0005	
Преживяемост без прогресия (PFS) от изследователя		
Медиана на PFS в месеци (95% CI)	8,3 (6,5; 12,4)	5,4 (3,4; 8,2)
HR (95% CI); стратифициран ^{b,c}	0,56 (0,37; 0,83)	
Двустранна log-rank p-стойност: стратифицирана ^b	p = 0,0042	
Обща преживяемост		
Медиана на OS в месеци (95% CI)	30,3 (14,6; NE)	21,0 (16,3; 27,0)
HR (95% CI); стратифициран ^{b,c}	0,74 (0,47; 1,14)	
Степен на обективен отговор n (%) от IRC		
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)
Степен на обективен отговор n (%) от изследователя		
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, малък 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.

Клинични данни при хепатоцелуларен карцином

Безопасността и ефикасността на САВОМЕТУХ 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 САВОМЕТУХ (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 макроваскуларна 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.

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

Мъже: 82%

Медиана на възрастта: 64 години.

Бяла раса: 56%, Азиатци: 34%

Функционален статус по ECOG (PS) 0: 53% или ECOG PS 1: 47%.

Child Pugh A: 99%, Child Pugh B: 1%

Етиологията на ХЦК включва 38% вирус на хепатит В (HBV), 21% вирус на хепатит С (HCV), 40% други (ниито HBV, ниито HCV).

Наличието на макроскопска съдова инвазия и/или екстрахепатално разпространение на тумора: 78%.

Алфа-фетопротеинови (AFP) нива ≥ 400 $\mu\text{g/l}$: 41%.

Локорегионална трансартериална емболизация или хемоинфузионни процедури: 44%

Лъчетерапия преди лечението с кабозантиниб: 37%

Медиана на продължителността на лечението със сорафениб: 5,32 месеца

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

При САВОМЕТУХ е установено статистически значимо подобрение по отношение на OS в сравнение с плацебо (Таблица 6 и Фигура 4).

Резултатите за PFS и ORR са описани накратко в Таблица 6.

Таблица 6: Резултати за ефикасност при ХЦК (ITT популация, CELESTIAL)

	САВОМЕТУХ (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)

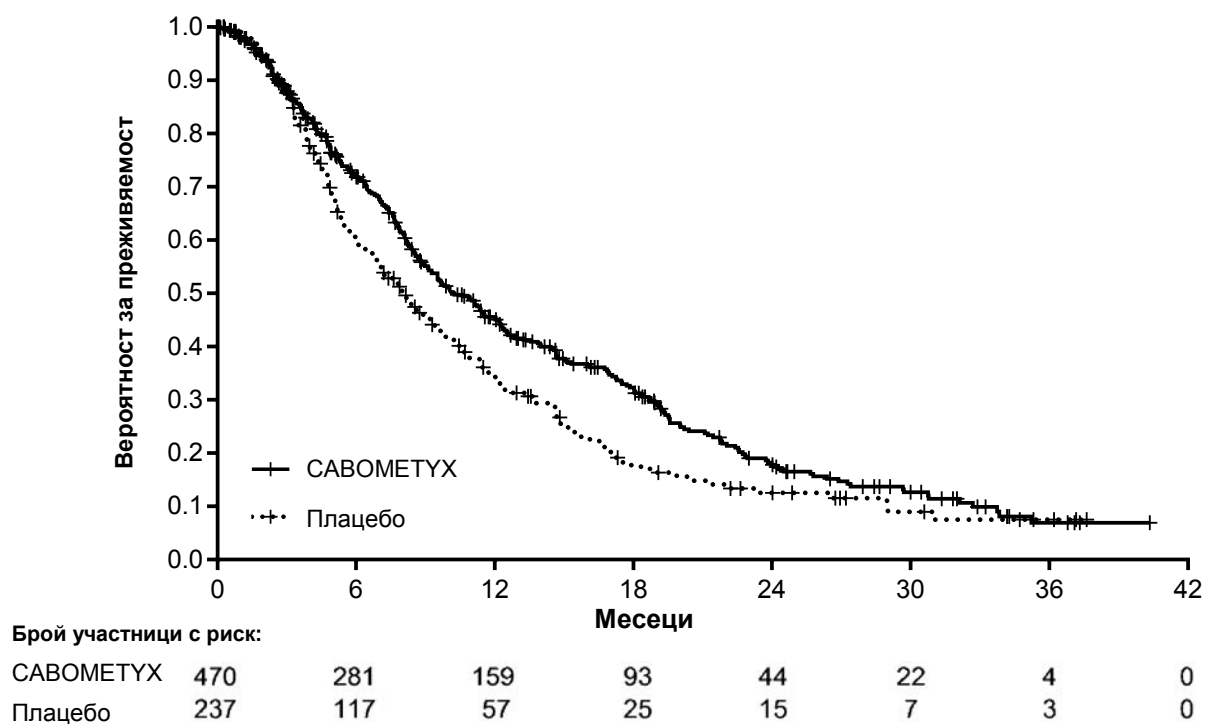
¹ 2-странен log-rank тест, стратифициран по етиология на заболяването (HBV [със или без HCV], HCV [без HBV] или други), географски регион (Азия, други региони) и наличие на екстрахепатално разпространение на заболяването и/или макроваскуларна инвазия (да, не) като стратифициращи фактори (според IVRS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

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

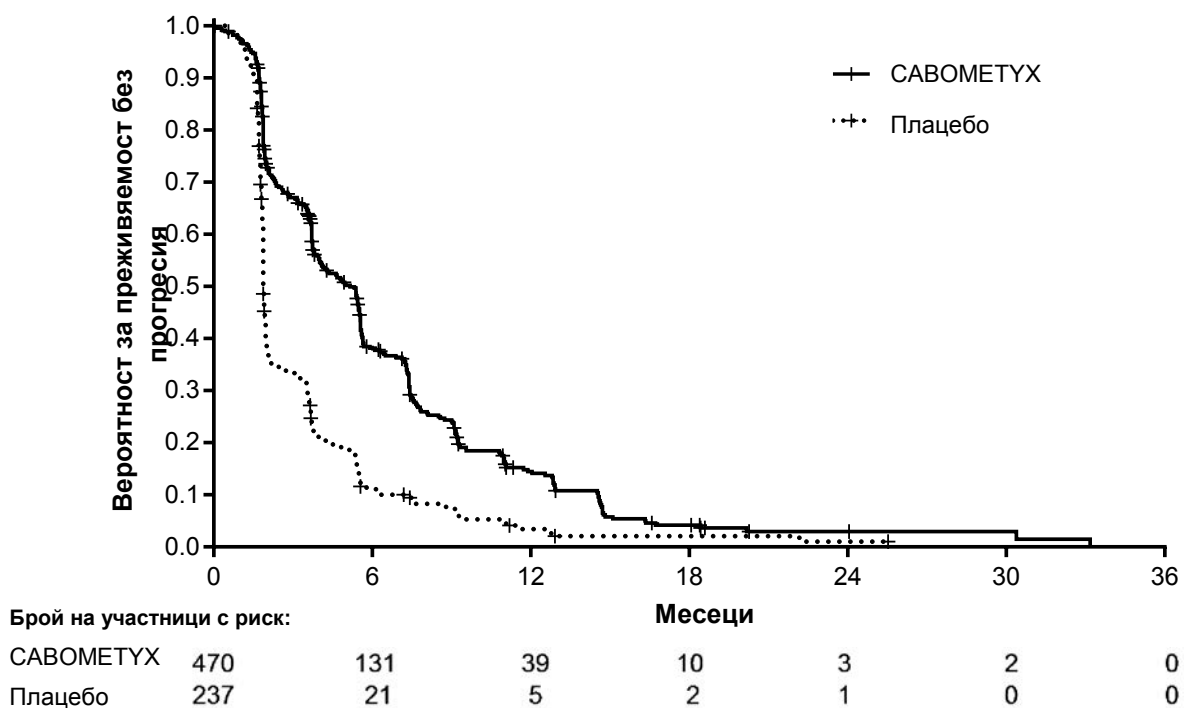
³ според оценката на изследователя съгласно RECIST 1.1

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

Фигура 4: Криви на Kaplan-Meier за общата преживяемост (CELESTIAL)



Фигура 5: 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 Cabometyx в сравнение с плацебо върху оценката по индекса на полезност – EQ-5D utility index score. След този период данните за QoL са ограничени.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с САВОМЕТУХ във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на хепатоцелуларен карцином и карцином на бъбрека и на бъбречното легенче (с изключение на нефробластом, нефробластоматоза, светлоклетъчен сарком, мезобластен нефром, бъбречен медуларен карцином и рабдоиден тумор на бъбрека) (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

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 (САВОМЕТУХ) в сравнение с капсулите (COMETRIQ). Между кабозантиниб под формата на таблетки (САВОМЕТУХ) и под формата на капсули (COMETRIQ) 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. Свързването с протеините не се променя при участниците с леко или умерено нарушение на бъбречната или чернодробната функция.

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 amid, XL184 монохидрокси сулфат и сулфат на продукт от разцепване на 6-десметил amid. От двата неконюгирани метаболита (XL184-N-оксид и продуктът от разцепването на XL184 amid), 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 микрозомни (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 популационен 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 л/ч. В рамките на 48-дневен период на вземане на проби след единична доза ¹⁴C-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 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. Участници с тежко бъбречно увреждане не са проучвани.

Чернодробно увреждане

На базата на интегриран популационен 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 органна 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.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Нежеланите реакции, които не се наблюдават при клиничните проучвания, 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 предвидена терапевтична доза.

При млади плъхове (сравнимо 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, но изглежда 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

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер от PVC/PCTFE, запечатан с алуминиево фолио, през което се избутват таблетките, съдържащ 7 филмирани таблетки. Всяка опаковка съдържа 4 блистера с 28 филмирани таблетки.

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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/1/16/1136/001

EU/1/16/1136/002

САВОМЕТУХ 40 mg филмирани таблетки

EU/1/16/1136/003

EU/1/16/1136/004

САВОМЕТУХ 60 mg филмирани таблетки

EU/1/16/1136/005

EU/1/16/1136/006

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

Дата на първо разрешаване: 9 септември 2016 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, ОТГОВОРЕН 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**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
ФРАНЦИЯ

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност 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.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

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

• План за управление на риска (ПУР)

ПУР 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 при всички следващи съгласувани 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

A. 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
28 филмирани таблетки
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

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят 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/1/16/1136/001
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:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

САВОМЕТУХ 20 mg филмирани таблетки
кабозантиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ipsen Pharma

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

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
28 филмирани таблетки
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

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят 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/1/16/1136/003
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:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

САВОМЕТУХ 40 mg филмирани таблетки
кабозантиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ipsen Pharma

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

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
28 филмирани таблетки
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

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят 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/1/16/1136/005
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 БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

САВОМЕТУХ 60 mg филмирани таблетки
кабозантиниб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ipsen Pharma

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. ДРУГО

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<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

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/1/16/1136/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

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<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

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

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

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

1. Какво представлява CAVOMETYX и за какво се използва

Какво представлява CAVOMETYX

CAVOMETYX е противораково лекарство, което съдържа активното вещество кабозантиниб.

Използва се за лечение на:

- рак на бъбреците, наречен бъбречноклетъчен карцином, в напреднал стадий
- рак на черния дроб при възрастни, които преди това са лекувани с едно конкретно лекарство срещу рак (сорафениб).

Как действа CAVOMETYX

CAVOMETYX блокира действието на протеини, наречени рецепторни тирозинкинази, които участват в растежа на клетките и развитието на нови кръвоносни съдове, които ги хранят. Тези протеини може да са налични в големи количества в раковите клетки и чрез блокиране на тяхното действие CAVOMETYX 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 CAVOMETYX

Не приемайте CAVOMETYX

- ако сте алергични към кабозантиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

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

- имате високо кръвно налягане
- 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 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“.

Деца и юноши

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

Други лекарства и САВОМЕТУХ

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемат 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 и 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
- лекарства за лечение на високо кръвно налягане или други сърдечни заболявания, като алискирен, амбрисентан, дабигатран етексилат, 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

Перорални противозачатъчни средства

Ако приемате САВОМЕТУХ, докато използвате перорални противозачатъчни средства, те може да са неефективни. Трябва да използвате и бариерно противозачатъчно средство (напр. презерватив или диафрагма), докато приемате САВОМЕТУХ и поне 4 месеца след завършване на лечението.

САВОМЕТУХ с храна

САВОМЕТУХ не трябва да се приема 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. 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 САВОМЕТУХ (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 САВОМЕТУХ.

Посъветвайте се с Вашия лекар, ПРЕДИ да приемете САВОМЕТУХ, 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 САВОМЕТУХ.

Жени, които приемат САВОМЕТУХ, 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.

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

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

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.

САВОМЕТУХ **не** трябва да се приема 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 САВОМЕТУХ, 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.

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
- сериозно или невъзможно за контролиране кървене със симптоми като: повръщане на кръв, черни изпражнения, кървава урина, главоболие, изкашляне на кръв
- подуване, болка в ръцете и краката или задух
- рана, която не заздравява
- гърчове, главоболие, обърканост или затруднена концентрация. Те може да са признаци на заболяване, наречено синдром на обратима постериорна левкоенцефалопатия. Това заболяване е рядко (засяга по-малко от 1 на 1000 човека).
- сънливост, обърканост или загуба на съзнание. Това може да се дължи на чернодробни проблеми.

Другите нежелани реакции включват:

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

- Разстроено стомах, включително диария, гадене, повръщане, запек, нарушено храносмилане, болка в корема
- Мехури, болка в ръцете или стъпалата на краката, обрив или зачервяване на кожата
- Намален апетит, загуба на тегло, променен вкус
- Умора, слабост, главоболие, замаяност
- Хипертония (повишаване на кръвното налягане)
- Анемия (ниски нива на червени кръвни клетки)
- Зачервяване, подуване или болка в устата или гърлото, затруднен говор, дрезгав глас, кашлица
- Отклонения в резултатие от кръвните изследвания, използвани за проследяване на общото Ви здравословно състояние и функционирането на органите (включително черния дроб и бъбреците), ниски нива на електролити (като магнезий или калий)
- Задух
- Намалена активност на щитовидната жлеза; симптомите може да включват: умора, повишаване на теглото, запек, усещане за студ и суха кожа
- Подуване на краката и ръцете Ви.

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

- Абсцес (събиране на гной с подуване и възпаление)
- Дехидратация
- Шум в ушите
- Кръвни съсиреци във вените, артериите и белите дробове
- Ниски нива на тромбоцитите и белите кръвни клетки
- Ниски нива на албумин в кръвта
- Повишени или понижени нива на глюкоза в кръвта
- Понижени нива на калций, натрий и фосфат в кръвта
- Повишени нива на калий в кръвта
- Повишени нива на билирубин в кръвта (което може да доведе до жълтеница/жълто оцветяване на кожата или очите)
- Повишени нива на амилаза в кръвта
- Повишени нива на липаза в кръвта
- Повишени нива на холестерол в кръвта
- Скованост, изтръпване, усещане за парене или болка в крайниците
- Болезнено разкъсване или необичайно свързване на тъкани в тялото Ви
- Гастроезофагеална рефлуксна болест (връщане на стомашна киселина)
- Хемороиди
- Сухота в устата и болка в устата
- Сънливост, обърканост или загуба на съзнание поради чернодробни проблеми
- Суха кожа, тежък сърбеж на кожата, акне
- Алопеция (косопад или оредяване на косата), промени в цвета на косата
- Болки в ръцете, краката, ставите, мускулни спазми
- Белтък в урината (установява се с изследвания).

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

- Гърчове
- Ниски нива на един вид бели кръвни клетки (лимфоцити)
- Чувство на парене или смъдене на езика
- Възпаление на панкреаса
- Намаляване на потока на жлъчка от черния дроб
- Костно увреждане на челюстта
- Повишаване на нивата на триглицериди в кръвта
- Усложнения на рани.

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

- Мозъчен удар
- Сърдечен инфаркт

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 блистера, етикета на бутилката и картонената опаковка след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт 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.

Таблетките САВОМЕТУХ се предлагат в опаковки, съдържащи 4 блистера по 7 таблетки (общо 28) или една пластмасова бутилка с 30 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

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

България

PharmaSwiss EOOD
16, Troyanski prohod Street,
Floor 3, Office 8, Lagera
1612 Sofia
Tel: +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

Italia

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

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Kalnciema street 33-5
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, nº 16a – 1º
Miraflores P-1495 - 190 Algés
Portugal
Tel: + 351 - 21 - 412 3550

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
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

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
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

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>.