

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CABOMETRYX 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

CABOMETRYX 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

CABOMETRYX 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

CABOMETRYX 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab kabosantiniib-(S)-maleaati, mis vastab 20 mg kabosantiniibile.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 15,54 mg laktoosi.

CABOMETRYX 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab kabosantiniib-(S)-maleaati, mis vastab 40 mg kabosantiniibile.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 31,07 mg laktoosi.

CABOMETRYX 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab kabosantiniib-(S)-maleaati, mis vastab 60 mg kabosantiniibile.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 46,61 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

CABOMETRYX 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tabletid on kollased, ümmargused ja ilma poolitusjooneta ning tableti ühel küljel on pimetrükk „XL“ ja teisel küljel „20“.

CABOMETRYX 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tabletid on kollased, kolmnurkse kujuga ja ilma poolitusjooneta ning tableti ühel küljel on pimetrükk „XL“ ja teisel küljel „40“.

CABOMETRYX 60 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tabletid on kollased, ovaalse kujuga ja ilma poolitusjooneta ning tableti ühel küljel on pimetrükk „XL“ ja teisel küljel „60“.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Neerurakk-kartsinoom

CABOMETRYX on näidustatud kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomi monoterapiaks:

- esimese rea ravina keskmise või kõrge riskiga täiskasvanud patsientidel (vt lõik 5.1)
- täiskasvanutel pärast eelnenud vaskulaarse endoteeli kasvufaktorile (VEGF) suunatud ravikuuri (vt lõik 5.1).

CABOMETRYX kombinatsioonis nivolumabiga on näidustatud esimese rea ravina kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomi raviks täiskasvanud patsientidel (vt lõik 5.1)

#### Hepatotsellulaarne kartsinoom

CABOMETRYX on näidustatud monoterapiana hepatotsellulaarse kartsinoomi raviks täiskasvanud patsientidele, keda on eelnevalt ravitud sorafeniibiga.

#### Diferentseerunud kilpnäärme kartsinoom

CABOMETRYX on näidustatud monoterapiana lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise diferentseerunud kilpnäärme kartsinoomi raviks täiskasvanud patsientidele, kui haigus ei allu ravile radioaktiivse joodiga või see ei sobi patsientidele, kelle haigus on progresseerunud eelneva süsteemse ravi ajal või pärast seda.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi CABOMETRYX'iga peab alustama kasvjavastaste ravimite manustamise alal kogunud arst.

#### Annustamine

CABOMETRYX'i tabletid ja kabosantiniibi kapslid ei ole bioekvivalentsed ja neid ei tohi kasutada vaheldumisi (vt lõik 5.2).

#### *CABOMETRYX monoterapiana*

CABOMETRYX'i soovitatav annus neerurakk-kartsinoomi, hepatotsellulaarse kartsinoomi või diferentseerunud kilpnäärme kartsinoomi raviks on 60 mg üks kord ööpäevas. Ravi tuleb jätkata seni, kuni patsient saab ravist kliinilist kasu või kuni ilmneb vastuvõetamatu toksilisus.

#### *CABOMETRYX kombinatsioonis nivolumabiga esimese rea ravina kaugelearenenud RCC raviks*

CABOMETRYX'i soovitatav annus on 40 mg üks kord ööpäevas kombinatsioonis nivolumabiga manustatuna intravenoosselt annuses 240 mg iga 2 nädala järel  **või**  480 mg iga 4 nädala järel. Ravi tuleb jätkata kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuseni. Ravi nivolumabiga tuleb jätkata kuni haiguse progresseerumiseni, vastuvõetamatu toksilisuseni või kuni 24 kuu jooksul patsientidel, kellel haigus ei progresseeru (teavet nivolumabi annustamise kohta vt nivolumabi ravimi omaduste kokkuvõttest).

#### *Ravi muutus*

Ravimi kõrvaltoimete esinemise kahtluse korral võib vajalikuks osutada ravi ajutine katkestamine ja/või annuse vähendamine (vt tabel 1). Kui monoterapia korral on vajalik annuse vähendamine, on soovitatav vähendada annust 40 mg-le ööpäevas ja seejärel 20 mg-le ööpäevas. CABOMETRYX'i manustamisel kombinatsioonis nivolumabiga on soovitatav vähendada CABOMETRYX'i annust 20 mg-ni ööpäevas ning seejärel 20 mg-ni ülepäeviti (teavet nivolumabi soovitatava annuse muutmise kohta vt nivolumabi ravimi omaduste kokkuvõttest).

Raviannuste katkestamine on soovitatav CTCAE 3. või kõrgema astme mürgistuste või talumatute 2. astme mürgistuste korral. Annuste vähendamine on soovitatav kõrvaltoimete puhul, mis püsima jäädes võivad kujuneda raskeks või talumatuks.

Kui patsiendil jääb annuse võtmine vahele, ei tohi võtmata jäänud annust manustada, kui järgmise annuseni jääb vähem kui 12 tundi.

**Tabel 1. CABOMETRYX'i annuse soovitatav muutmine kõrvaltoimete korral**

<b>Kõrvaltoime ja raskusaste</b>	<b>Ravi muutus</b>
1. astme ja 2. astme kõrvaltoimed, mis on talutavad ja lihtsalt käsitletavad	Annuse muutmine ei ole tavaliselt nõutav. Näidustuse korral lisage toetav ravi.
2. astme kõrvaltoimed, mis on talumatud ja ei ole käsitletavad annuse vähendamise või toetava raviga	Katkestage ravi, kuni kõrvaltoime taandub $\leq 1$ . astmele. Näidustuse korral lisage toetav ravi. Kaaluge väiksema annusega ravi uuesti alustamist.
3. astme kõrvaltoimed (välja arvatud kliiniliselt mitteolulised laboratoorsed kõrvalekalded)	Katkestage ravi, kuni kõrvaltoime taandub $\leq 1$ . astmele. Näidustuse korral lisage toetav ravi. Alustage uuesti väiksema annusega ravi.
4. astme kõrvaltoimed (välja arvatud kliiniliselt mitteolulised laboratoorsed kõrvaltoimed)	Katkestage ravi. Alustage vastava meditsiinilise abi andmist. Kui kõrvaltoimed taanduvad $\leq 1$ . astmele, alustage ravi uuesti väiksema annusega. Kui kõrvaltoimed ei taandu, katkestage ravi püsivalt.
Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine RCC patsientidel, kes saavad ravi CABOMETRYX'i ja nivolumabi kombinatsiooniga	
ALAT või ASAT aktiivsuse suurenemine $> 3$ korda üle normi ülemise piiri, kuid $\leq 10$ korda üle normi ülemise piiri, koos üldbilirubiini sisalduse suurenemisega $\geq 2$ korda üle normi ülemise piiri.	Ravi CABOMETRYX'i ja nivolumabiga tuleb katkestada, kuni kõrvaltoimed taanduvad 1. astmeni. Kui kahtlustatakse immuunsüsteemi vahendatud reaktsiooni, võib kaaluda kortikosteroidravi (vt nivolumabi ravimi omaduste kokkuvõtet). Pärast taastumist võib kaaluda ravi taasalustamist ühe ravimiga või järk-järgult mõlema ravimiga. Nivolumabi taasalustamisel lugege nivolumabi ravimi omaduste kokkuvõtet.
ALAT või ASAT aktiivsuse suurenemine $> 10$ korda üle normi ülemise piiri või $> 3$ korda üle normi ülemise piiri koos üldbilirubiini sisalduse suurenemisega $\geq 2$ korda üle normi ülemise piiri.	Ravi CABOMETRYX'i ja nivolumabiga tuleb püsivalt lõpetada. Kui kahtlustatakse immuunsüsteemi vahendatud reaktsiooni, võib kaaluda kortikosteroidravi (vt nivolumabi ravimi omaduste kokkuvõtte).

Märkus. Toksilisuse astmed on vastavuses USA Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete üldiste terminoloogiliste kriteeriumide versiooniga 4.0 (NCI-CTCAE v4)

#### Kooskasutatavad ravimid

Samaaegselt kasutatavaid ravimeid, mis on tugevad CYP3A4 inhibiitorid, tuleb kasutada ettevaatusega ning vältida tuleb ravimite, mis on tugevad CYP3A4 indutseerijad, kestvat kooskasutamist (vt lõik 4.4 ja 4.5).

Kaaluda tuleb minimaalse või puuduva CYP3A4 indutseerimise või inhibeerimise potentsiaaliga alternatiivse kooskasutatava ravimi valimist.

## Erirühmad

### Eakad

Spetsiaalne annuse korrigeerimine kabosantiniibi kasutamiseks eakatel patsientidel ( $\geq 65$ -aastastel) ei ole soovitatud.

### Rass

Etniline päritolu ei mõjuta annuse kohandamist (vt lõik 5.2).

### Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb kabosantiniibi kasutada ettevaatusega. Kabosantiniibi ei soovitata kasutada raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel, sest selles populatsioonis ei ole ohutust ja efektiivsust määratud.

### Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Kuna mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientide (Child-Pugh B) kohta on andmeid piiratud hulgal, ei ole võimalik annustamissoovitust anda. Neid patsiente tuleb üldise ohutuse osas hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Kuna kliiniline kogemus raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel puudub, ei soovitata kabosantiniibi nendel patsientidel kasutada (vt lõik 5.2).

### Südamefunktsiooni kahjustus

Südamefunktsiooni kahjustusega patsientide kohta on piiratud andmed. Spetsiaalseid annustamise soovitusi ei ole võimalik anda.

### Lapsed

Kabosantiniibi ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses  $< 18$  aasta ei ole veel tõestatud. Hetkel saadaolevad andmed on kirjeldatud lõigus 5.2, kuid annustamissoovitusi ei ole võimalik anda.

### Manustamisviis

CABOMETYX on suukaudseks kasutamiseks. Tabletid tuleb alla neelata tervena, mitte purustatult. Patsiente tuleb juhendada mitte sööma vähemalt 2 tundi enne ja kuni 1 tund pärast CABOMETYX'i võtmist.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Kuna enamik kõrvaltoimeid ilmnevad ravi varases staadiumis, peab arst patsienti põhjalikult hindama ravi esimese kaheksa nädala jooksul, et tuvastada annuse muutmise vajalikkus. Varased kõrvaltoimed hõlmavad hüpokaltseemiat, hüpokaleemiat, trombotsütopeeniat, hüpertensiooni, palmoplantaarset erütrodüesteesia sündroomi (PPES), proteiinuuriat ja seedetrakti nähte (köhuvalu, limaskestade põletik, kõhukinnisus, kõhulahtisus, oksendamine).

Kõrvaltoimete kahtluse korral võib vajalik olla ajutine kabosantiniibiga ravi lõpetamine või annuse vähendamine (vt lõik 4.2):

*Neerurakk-kartsinoomi ravimisel pärast eelnevat sihtmärkravi vaskulaarse endoteliaalse kasvufaktoriga (VEGF), esines keskses kliinilises uuringus (METEOR) annuse vähendamist 59,8% ja annustamise katkestamist kõrvaltoimete tõttu 70% kabosantiniibiga ravitud patsientidel. Annuse vähendamist kahel korral vajas 19,3% patsientidest. Esimese annuse vähendamise aja mediaan oli 55 päeva ja esimene annustamise katkestamine toimus 38 päeva pärast.*

*Eelneva ravita neerurakk-kartsinoomi korral, esines kliinilises uuringus (CABOSUN) annuse vähendamist ja annustamise katkestamist vastavalt 46%-l ja 73%-l kabosantiniibiga ravitud patsientidel.*

*RCC ravimisel kabosantiniibi ja nivolumabi kombinatsiooniga esimese rea ravina esines kliinilises uuringus (CA2099ER) annuse vähendamist ja annustamise katkestamist kõrvaltoimete tõttu vastavalt 54,1% ja 73,4%-l kabosantiniibiga ravitud patsientidest. Annuse vähendamist kahel korral vajas 9,4% patsientidest. Esimese annuse vähendamise aja mediaan oli 106 päeva ja esimene annustamise katkestamine toimus 68 päeva pärast.*

*Hepatotsellulaarse kartsinoomi ravimisel pärast eelnevat süsteemset ravi, esines kabosantiniibiga ravitud patsientidel kliinilises uuringus (CELESTIAL) annuse vähendamist ja annuse katkestamist vastavalt 62% ja 84%. Annuse vähendamist vajas kahel korral 33% patsientidest. Esimese annuse vähendamise aja mediaan oli 38 päeva ja esimene annustamise katkestamine toimus 28 päeva pärast. Kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsiente on vaja hoolikalt jälgida.*

*Diferentseerunud kilpnäärme kartsinoomi korral, esines kabosantiniibiga ravitud patsientidel kliinilises uuringus (COSMIC-311) annuse vähendamist ja annuse katkestamist vastavalt 67% ja 71%. Annuse vähendamist vajas kahel korral 33% patsientidest. Esimese annuse vähendamise aja mediaan oli 57 päeva ja esimene annustamise katkestamine toimus 38,5 päeva pärast.*

### Hepatotoksilisus

Kabosantiniibiga ravitud patsientidel on sageli tähendatud maksafunktsiooni testides kõrvalekaldeid (suurenenudalaniinaminotransferaasi [ALAT], aspartaaminotransferaasi [ASAT] ja bilirubiini väärtused). Maksafunktsiooni teste (ALAT, ASAT ja bilirubiin) soovitatakse teha enne ravi alustamist kabosantiniibiga ning ravi ajal tuleb patsiente hoolikalt jälgida. Nendel patsientidel, kellel maksafunktsiooni näitajad halvenevad, mida seostatakse kabosantiniibi raviga (st, kui alternatiivsed põhjustajad ei ole teada), tuleb kohandada annust vastavalt Tabelis 1 toodud juhiste (vt lõik 4.2).

Kabosantiniibi kasutamisel kombinatsioonis nivolumabiga kaugelarenenud RCC ravis teatati sagedamini 3. ja 4. astme ALAT ja ASAT aktiivsuse suurenemisest võrreldes kabosantiniibi monoterapiaga (vt lõik 4.8). Maksaensüümide analüüsid tuleb teha enne ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal. Järgida tuleb mõlema ravimiga seotud ravijuhiseid (vt lõik 4.2 ja nivolumabi ravimi omaduste kokkuvõte).

Kabosantiniib elimineeritakse peamiselt maksa kaudu. Kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsiente on soovitatav üldise ohutuse osas hoolikalt jälgida (vt ka lõigud 4.2 ja 5.2). Hepaatilise entsefalopaatia tekkis enam kabosantiniibiga ravitud mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh B) patsientidel. Kabosantiniibi ei soovitata kasutada raske maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh C) patsientidel (vt lõik 4.2).

### Hepaatilise entsefalopaatia

Hepatotsellulaarse kartsinoomi uuringus (CELESTIAL) teatati hepaatilise entsefalopaatia esinemisest sagedamini kabosantiniibi rühmas kui platseeborühmas. Kabosantiniibi on seostatud kõhulahtisusega, oksendamise, söögiisu vähenemisega ja elektrolüütide tasakaalu häiretega. Hepatotsellulaarse kartsinoomiga patsientidel, kellel esineb maksakahjustus, võivad need mittehepaatilised toimed olla soodustavateks teguriteks hepaatilise entsefalopaatia tekkes. Patsiente tuleb jälgida hepaatilise entsefalopaatia nähtude ja sümptomite osas.

### Perforatsioonid ja fistulid

Kabosantiniibi kasutamisel on täheldatud tõsiseid seedetrakti perforatsioone ja fistuleid, mõnikord fataalseid. Patsientide, kellel esineb põletikuline soolehaigus (nt Crohni tõbi, haavandiline koliit, peritoniit, divertikuliit või apenditsiit), kellel esineb tuumori infiltratsioon seedetraktis või seedetrakti varasema operatsiooni tüsistused (eeskätt siis, kui seda seostatakse aeglustunud või mittetäieliku paranemisega) sobivust tuleb hoolikalt hinnata enne kabosantiniibiga ravi alustamist ja seejärel hoolega jälgida perforatsioonide ja fistulite sümptomite osas, sh abstsessid ja sepsis. Raviaegne püsiv või korduv kõhulahtisus võib olla pärakufistuli tekke riskifaktoriks. Ravi kabosantiniibiga tuleb katkestada patsientidel, kellel esineb seedetrakti perforatsioon või fistul, mida ei saa piisavalt ravida.

### Seedetrakti häired

Kõhulahtisus, iiveldus/oksendamine, söögiisu vähenemine ja stomatiit/valulik suu on osa kõige sagedamini teatatud seedetrakti kõrvaltoimetest (vt lõik 4.8). Dehüdratsiooni, elektrolüütide tasakaalu häirete ja kaalulanguse vältimiseks tuleb tagada kiire meditsiiniline abi, sealhulgas alustada toetavat ravi antiemeetikumidega, kõhulahtisusevastaste ravimitega või antatsiididega. Kui tõsised seedetrakti

kõrvaltoimed esinevad püsivalt või korduvalt, tuleb kaaluda kabosantiniibi annuse katkestamist või vähendamist või püsivalt ravi lõpetamist (vt Tabel 1).

#### Trombemboolilised nähud

Kabosantiniibiga on täheldatud venoosse trombemboolia nähte, sh pulmonaalne emboolia ja arteriaalne trombemboolia, mis on mõnikord fataalse lõppega. Kabosantiniibi tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel esineb nende nähtude osas risk või kellel on need nähud varem esinenud. Hepatotsellulaarse kartsinoomi uuringus (CELESTIAL) kabosantiniibiga täheldati portaalveeni tromboosi teket, sealhulgas üks fataalse lõpuga juht. Patsientidel, kellel oli varem esinenud portaalveeni invasioon, oli portaalveeni tromboosi tekkerisk suurem. Ravi kabosantiniibiga tuleb katkestada patsientidel, kellel tekib äge müokardiinfarkt või mõni muu kliiniliselt oluline arteriaalne trombembooliline tüsistus.

#### Hemorraagia

Kabosantiniibiga on täheldatud rasket hemorraagiat, mõnikord fataalse lõppega. Patsiente, kellel on enne ravi alustamist esinenud rasket hemorraagiat, tuleb enne ravi kabosantiniibiga hoolikalt hinnata. Kabosantiniibi ei tohi manustada patsientidele, kellel on või esineb raske hemorraagia risk.

Hepatotsellulaarse kartsinoomi uuringus (CELESTIAL) esines fataalse lõppega hemorraagia juhte rohkem kabosantiniibiga ravitud patsientide rühmas kui platseeborühmas. Raske hemorraagia tekke riskifaktoriteks kaugelearenenud hepatotsellulaarse kartsinoomiga patsientidel võivad olla kasvaja invasioon suurtesse veresoontesse ja maksatsirroosi esinemine, mille tagajärjel on tekkinud söögitoru veenilaiendid, portaalne hüpertensioon ja trombotsütopeenia. CELESTIAL uuringusse ei kaasatud patsiente, keda raviti samaaegselt antikoagulantidega või antiagregantidega. Uuringusse ei kaasatud ka patsiente, kellel esinesid ravimata või mittetäielikult ravitud veenilaiendid, mis veritsesid või olid kõrge verejooksu tekkeriskiga. Uuringus, milles uuriti kabosantiniibi ja nivolumabi kombinatsiooni RCC esimese valiku ravis (CA2099ER), välistati patsiendid, kes said terapeutilises annuses antikoagulante.

#### Aneurüsmid ja arteridissektsioonid

VEGF-raja inhibiitorite kasutamine hüpertensiooniga või hüpertensioonita patsientidel võib soodustada aneurüsmide ja/või arteridissektsioonide teket. Enne kabosantiniibi kasutamist, tuleb riskiteguritega patsientidel (nt hüpertensioon või anamneesis aneurüsm) seda riski hoolikalt hinnata.

#### Trombotsütopeenia

Hepatotsellulaarse kartsinoomi uuringus (CELESTIAL) ja diferentseerunud kilpnäärme kartsinoomi uuringus (COSMIC-311) teatati trombotsütopeeniast ja trombotsüütide arvu vähenemisest. Kabosantiniibiga ravi ajal tuleb jälgida trombotsüütide taset ning annust tuleb kohandada vastavalt trombotsütopeenia raskusastmele (vt Tabel 1).

#### Haava tüsistused

Kabosantiniibiga on täheldatud haava tüsistusi. Võimalusel tuleb kabosantiniibiga ravi peatada vähemalt 28 päeva enne plaanilist operatsiooni, sh stomatoloogilist operatsiooni või invasiivset stomatoloogilist protseduuri. Otsus jätkata kabosantiniibiga raviga pärast operatsiooni peab põhinema haava küllaldase paranemise kliinilisel otsusel. Kabosantiniibiga ravi tuleb katkestada patsientidel, kelle haava paranemise tüsistused nõuavad meditsiinilist sekkumist.

#### Hüpertensioon

Kabosantiniibi kasutamisel on täheldatud hüpertensiooni, sealhulgas hüpertensiivset kriisi. Enne kabosantiniibiga ravi alustamist peab vererõhk olema kontrolli all. Pärast kabosantiniibiga ravi alustamist tuleb regulaarselt jälgida vererõhku ning vastavalt vajadusele ravida sobiliku antihüpertensiivse raviga. Antihüpertensiivsete ravimite kasutamisele vaatamata püsiva hüpertensiooni puhul tuleb kabosantiniibiga ravi katkestada kuni vererõhk saadakse kontrolli alla ning seejärel võib ravi jätkata vähendatud annusega. Kabosantiniibiga ravi tuleb katkestada, kui hüpertensioon on raske ja püsiv hoolimata vererõhu ravist ja kabosantiniibi annuse vähendamisest. Hüpertensiivse kriisi korral tuleb kabosantiniibravi katkestada.

#### Osteonekroos

Kabosantiniibi kasutamisel on täheldatud lõualuu osteonekroosi (LON). Enne ravi alustamist kabosantiniibiga ning perioodiliselt ravi kestel tuleb teostada suuõõne uuring. Patsientidele tuleb jagada soovitusi suuhügieeni osas. Võimalusel tuleb ravi kabosantiniibiga peatada vähemalt 28 päeva enne plaanilist

stomatoloogilist operatsiooni või invasiivset stomatoloogilist protseduuri. LON-iga seostatavaid aineid, nagu näiteks bisfosfonaate, saavate patsientide puhul tuleb olla ettevaatlik. Katkestage ravi kabosantiniibiga patsientidel, kellel esineb LON-i.

#### Palmoplantaarne erütrodüsesteesia sündroom

Kabosantiniibiga on täheldatud palmoplantaarse erütrodüsesteesia sündroomi (PPES). Kui PPES on raske, tuleb kaaluda kabosantiniibiga ravi katkestamist. Ravi kabosantiniibiga tuleb uuesti alustada väiksema annusega, kui PPES on taandunud 1. astmele.

#### Proteinuuria

Kabosantiniibi kasutamisel on täheldatud proteinuuriat. Valgusisaldust uriinis tuleb kabosantiniibiga ravi ajal regulaarselt jälgida. Kabosantiniibiga ravi tuleb katkestada patsientidel, kellel tekib nefrootiline sündroom.

#### Posterioorse pöörduva leukoentsefalopaatia sündroom

Kabosantiniibi kasutamisel on täheldatud posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroomi (*Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*, PRES). Selle sündroomi olemasolu tuleb kaaluda kõigil patsientidel, kellel esinevad mitmed sümptomid, sh epileptilised hood, peavalu, nägemishäired, segasusseisund või muutunud vaimne seisund. Kabosantiniibiga ravi tuleb katkestada PRES-tunnustega patsientidel.

#### QT- intervalli pikenemine

Patsientidel, kellel on esinenud QT-intervalli pikenemist, kes võtavad antiarütmikume või kellel esineb juba varasemast mõni oluline südamehaigus, bradükardia või elektrolüütide häired, tuleb kabosantiniibi kasutada ettevaatusega. Kabosantiniibi kasutamisel tuleb kaaluda perioodilist EKG tegemist ja elektrolüütide (seerumi kaltsium, kaalium ja magneesium) jälgimist ravi ajal.

#### Kilpnäärme talitluse häire

Kilpnäärme talitluse analüüside võtmine on soovitatav kõikidelt patsientidelt. Patsiente, kellel esineb ravieelselt kilpnäärme ala- või ületalitus, tuleb enne kabosantiniibiga ravi alustamist ravida vastavalt tavapärasele meditsiinilisele praktikale. Kabosantiniibiga ravi ajal tuleb kõiki patsiente regulaarselt jälgida kilpnäärme talitluse häire suhtes. Patsiente, kellel tekib kilpnäärme talitluse häire, tuleb ravida vastavalt tavapärasele meditsiinilisele praktikale.

#### Biokeemiliste laboratoorsete uuringute kõrvalekalded

Kabosantiniibi seostatakse elektrolüütide tasakaalu häirete suurenenud tekkesagedusega (sealhulgas hüpo- ja hüperkaleemia, hüpomagneseemia, hüpokaleemia, hüponatreemia). Kilpnäärme vähiga patsientidel on kabosantiniibiga ravi korral täheldatud sagedasemat ja raskema kuluga hüpokaltseemia (3. ja 4. raskusaste) teket võrreldes teiste vähiga patsientidega. Kabosantiniibiga ravi ajal on soovitatav jälgida biokeemilisi näitajaid ja vajadusel tuleb alustada asendusravi, vastavalt standardsele kliinilisele praktikale. Hepaatilise entsefalopaatia juhud hepatotsellulaarse kartsinoomiga patsientidel võivad olla seotud elektrolüütide tasakaalu häirete tekkega. Püsivate või korduvate oluliste kõrvalekallete korral tuleb kaaluda kabosantiniibi annuse katkestamist või vähendamist või püsivalt ravi lõpetamist (vt Tabel 1).

#### CYP3A4 indutseerijad ja inhibiitorid

Kabosantiniib on CYP3A4 substraat. Kabosantiniibi samaaegne manustamine koos tugeva CYP3A4 inhibiitori ketokonasooliga põhjustas kabosantiniibi plasmakontsentratsiooni suurenemist. Manustades kabosantiniibi koos ainetega, mis on tugevad CYP3A4 inhibiitorid, tuleb olla ettevaatlik. Kabosantiniibi samaaegne manustamine koos tugeva CYP3A4 indutseerija rifampitsiiniga põhjustas kabosantiniibi plasmakontsentratsiooni vähenemist. Seetõttu tuleb vältida koos kabosantiniibiga tugevate CYP3A4 indutseerijate kestvat manustamist (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

#### P-glükoproteiini substraadid

Kahesuunalises analüüsisüsteemis, kus kasutati MDCK-MDR1 rakke, oli kabosantiniib P-glükoproteiini (P-gp) transpordi aktiivsuse inhibiitor ( $IC_{50} = 7,0 \mu M$ ), aga mitte substraat. Seega võib kabosantiniibil olla koosmanustamisel P-gp substraatide plasmakontsentratsioone suurendav potentsiaal. Patsiente tuleb hoiatada kabosantiniibi võtmise ajal P-gp substraatide kasutamise suhtes (nt feksofenadiin, aliskireen, ambirisentaan,



dabigatraan-etaksilaat, digoksiin, kolhitsiin, maravirok, posakonasool, ranolasiin, saksagliptiin, sitagliptiin, talinolool, tolvaptaan) (vt lõik 4.5).

#### MRP2 inhibiitorid

MRP2 inhibiitorite manustamine võib põhjustada kabosantiniibi plasmakontsentratsiooni tõusu. Seega tuleb samaaegsel MRP2 inhibiitorite kasutamisel (nt tsüklosporiin, efaviirents, emtritsitabiin) olla ettevaatlik (vt lõik 4.5).

#### Abiaine

##### *Laktoos*

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

##### *Naatrium*

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Teiste ravimite mõju kabosantiniibile

#### *CYP3A4 inhibiitorid ja indutseerijad*

Tugeva CYP3A4 inhibiitori ketokonasooli (400 mg ööpäevas 27 päeva jooksul) manustamine tervetele vabatahtlikele vähendas kabosantiniibi kliirensit (29% võrra) ning suurendas ühekordse annuse järgset kabosantiniibi plasmakontsentratsiooni (AUC) 38% võrra. Seega tuleb tugevate CYP3A4 inhibiitorite (nt ritonaviir, itrakonool, erütromütsiin, klaritromütsiin, greipfruudi mahl) manustamisele koos kabosantiniibiga suhtuda ettevaatusega.

Tugeva CYP3A4 indutseerija, rifampitsiini (600 mg ööpäevas 31 päeva jooksul) manustamine tervetele vabatahtlikele suurendas kabosantiniibi kliirensit (4,3 korda) ning vähendas ühekordse annuse järgset kabosantiniibi plasmakontsentratsiooni (AUC) 77% võrra. Tugevate CYP3A4 indutseerijate (nt fenütoin, karbamasepiin, rifampitsiin, fenobarbitaal või liht-naistepuna [*Hypericum perforatum*] sisaldavad taimsed preparaadid) kestvat manustamist koos kabosantiniibiga tuleb seetõttu vältida.

#### *Mao pH-d muutvad ained*

Prootonpumba inhibiitori (PPI) esomeprasooli (40 mg ööpäevas 6 päeva vältel) koosmanustamine 100 mg kabosantiniibi ühekordse annusega tervetele vabatahtlikele ei põhjustanud kliiniliselt olulist toimet kabosantiniibi plasmakontsentratsioonile (AUC). Kui mao pH-d muutvaid aineid (st PPI-d, H<sub>2</sub>-retseptori antagonistid ja antatsiidid) manustatakse koos kabosantiniibiga, ei ole annuse kohandamine näidustatud.

#### *MRP2 inhibiitorid*

*In vitro* andmed näitavad, et kabosantiniib on MRP2 substraat. Seega võib MRP2 inhibiitorite manustamine põhjustada kabosantiniibi plasmakontsentratsiooni suurenemist.

#### *Sappi siduvad ained*

Sappi siduvad ained nagu kolestüramiin ja kolestageel võivad olla kabosantiniibiga koostoimes ja mõjutada absorptsiooni (või reabsorptsiooni), põhjustades võimalikku kontsentratsiooni vähenemist (vt lõik 5.2). Nende võimalike koostoimete kliiniline tähendus ei ole teada.

### Kabosantiniibi toime teistele ravimitele

Kabosantiniibi toimet kontratseptiivide farmakokineetikale ei ole uuritud. Kuna kontratseptiivide toime ei pruugi samasuguseks jääda, on soovitatav kasutada lisakontratseptiooni, näiteks barjääri meetodit.

Kabosantiniibi toimet varfariini farmakokineetikale ei ole uuritud. Koostoimed varfariiniga on võimalikud. Niisuguse kombinatsiooni puhul tuleb jälgida INR väärtusi.

### *P-glükoproteiini substraadid*

Kahesuunalises analüüsisüsteemis, kus kasutati MDCK-MDR1 rakke, oli kabosantiniib P-gp transpordi aktiivsuse inhibiitor ( $IC_{50} = 7,0 \mu M$ ), aga mitte substraat. Seega võib kabosantiniibil olla koosmanustamisel P-gp substraatide plasmakontsentratsioone suurendav potentsiaal. Patsiente tuleb hoiatada P-gp substraatide (nt feksofenadiin, aliskireen, ambrisentaan, dabigatraan-eteksilaat, digoksiin, kolhitsiin, maravirok, posakonasool, ranolasiin, saksagliptiin, sitagliptiin, talinolool, tolvaptaan) võtmise suhtes kabosantiniibiga ravi ajal.

## **4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasestuda võivad naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasestuda võivatele naistele tuleb soovitada kabosantiniibiga ravi ajal rasestumist vältida. Rasestumist peavad vältima ka kabosantiniibi võtvate meespatsientide naispartnerid. Nii mees- ja naispatsiendid kui ka nende partnerid peavad ravi ajal ja vähemalt 4 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist kasutama tõhusaid kontratseptsiooni meetodeid. Kuna suukaudsed kontratseptiivid ei pruugi kuuluda „efektiivsete kontratseptsiooni meetodite“ hulka, tuleb nende kasutamist kombineerida teise meetodiga, näiteks barjääri meetodiga (vt lõik 4.5).

### Rasedus

Kabosantiniibi kasutamise kohta rasedatel naistel ei ole uuringuid läbi viidud. Loomkatsetega on näidatud embrüofetaalset ja teratogeenset toimet (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimestele ei ole teada. Kabosantiniibi ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul kui naise kliiniline seisund vajab ravi kabosantiniibiga.

### Imetamine

Ei ole teada, kas kabosantiniibi ja/või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Võimaliku kahju tõttu imikule peavad emad kabosantiniibiga ravi ajaks ja vähemalt 4 kuuks pärast selle lõpetamist imetamise katkestama.

### Fertilsus

Puuduvad andmed inimeste fertiilsuse kohta. Mittekliiniliste ohutust puudutavate leidude alusel võib ravi kabosantiniibiga ohustada nii meeste kui ka naiste fertiilsust (vt lõik 5.3). Nii meestele kui ka naistele tuleb soovitada enne ravi algust küsida nõu ning kaaluda fertiilsuse säilitamist.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Kabosantiniib mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kabosantiniibiga on seostatud kõrvaltoimeid, nagu näiteks väsimus ja nõrkus. Seega tuleb autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel soovitada ettevaatlikkust.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### *Kabosantiniib monoterapiiana*

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad kabosantiniibiga seotud rasked kõrvaltoimed ( $\geq 1\%$  juhtudest) neerurakk-kartsinoomiga patsientidel on kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus, hüpertensioon, emboolia, hüponatreemia, kopsuemboolia, oksendamine, dehüdratsioon, väsimus, asteenia, söögiisu vähenemine, süvaveenitromboos, pearinglus, hüpomagneseemia ja palmoplantaarne erütrodüsesteesia sündroom (PPES).

Erinevate raskustega kõige sagedamad kõrvaltoimed (esinesid vähemalt 25%-l patsientidest) neerurakk-kartsinoomiga patsientidel hõlmasid kõhulahtisust, väsimust, iiveldust, söögiisu vähenemist, PPES-i, hüpertensiooni, kehakaalu langust, oksendamist, düsgeusiat, kõhukinnisust, ASAT-i aktiivsuse suurenemist. Hüpertensioon esines enam varem ravimata neerurakk-kartsinoomiga patsientidel (67%), võrreldes neerurakk-kartsinoomi patsientidega, kes on saanud eelnevat VEGF-sihtmäärkravi (37%).

Kõige sagedamad tõsised kõrvaltoimed hepatotsellulaarse kartsinoomiga patsientidel ( $\geq 1\%$  juhtudest) on hepaatiline entsefalopaatia, asteenia, väsimus, PPES, kõhulahtisus, hüponatreemia, oksendamine, kõhuvalu ja trombotsütopeenia.

Erinevate raskustega kõige sagedasemad kõrvaltoimed (esinesid vähemalt 25%-l patsientidest) hepatotsellulaarse kartsinoomiga patsientidel hõlmasid kõhulahtisust, söögiisu vähenemist, PPES-i, väsimust, iiveldust, hüpertensiooni ja oksendamist.

Kõige sagedamad tõsised kõrvaltoimed diferentseerunud kilpnäärme kartsinoomiga patsientidel ( $\geq 1\%$  juhtudest) on kõhulahtisus, pleuraefusioon, kopsupõletik, kopsuemboolia, hüpertensioon, aneemia, süvaveenitromboos, hüpokaltseemia, lõualuu osteonekroos, valu, palmaar-plantaar erütrodüsesteesia sündroom, oksendamine ja neerukahjustus.

Erinevate raskustega kõige sagedamad kõrvaltoimed (esinesid vähemalt 25%-l patsientidest) diferentseerunud kilpnäärme kartsinoomiga patsientidel olid kõhulahtisus, PPES, hüpertensioon, väsimus, söögiisu vähenemine, iiveldus, alaniini-aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, aspartaadi-aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, hüpokaltseemia.

#### Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

Kõrvaltoimete koondandmed, mis on teatatud kabosantiniibi monoteeraapia käigus neerurakk-kartsinoomiga, hepatotsellulaarse kartsinoomiga ja diferentseerunud kilpnäärme kartsinoomiga patsientidel (n=1128) või kabosantiniibi turuletulekujärgse kasutamise käigus on esitatud tabelis 2. Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemide klasside ja esinemissageduste järgi. Sagedused põhinevad kõigil astmetel ning on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Iga esinemissageduse grupi piires on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras.

**Tabel 2 Kliinilises uuringus või turuletulekujärgse kasutamise käigus monoteeraapiana kabosantiniibiga ravitud patsientidel teatatud kõrvaltoimed**

<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	
Sage	abstsess
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
Väga sage	aneemia, trombotsütopeenia
Sage	neutropeenia, lümfopeenia
<b>Endokriinsüsteemi häired</b>	
Väga sage	hüpotüreos
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
Väga sage	vähenenud söögiisu, hüpomagneseemia, hüpokaleemia, hüpoalbumineemia,
Sage	dehüdratsioon, hüpofosfateemia, hüponatreemia, hüpokaltseemia, hüperkaleemia, hüperbilirubineemia, hüperglükeemia, hüpoglükeemia
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Väga sage	düsgeusia, peavalu, pearinglus
Sage	perifeerne neuropaatia <sup>a</sup>
Aeg-ajalt	krambid, tserebrovaskulaarne sündmus, posterioorse pöörduva leukoentsefalopaatia sündroom
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>	
Sage	tinnitus
<b>Südame häired</b>	
Aeg-ajalt	äge müokardiinfarkt
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Väga sage	hüpertensioon, hemorraagia <sup>b*</sup>
Sage	venoosne tromboos <sup>c</sup>
Aeg-ajalt	hüpertensiivne kriis, arteriaalne tromboos
Teadmata	aneürüsmid ja arteridisseksioonid
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Väga sage	düsfoonia, hingeldus, köha
Sage	kopsuemboolia
Aeg-ajalt	pneumotooraks

<b>Seedetrakti häired</b>	
Väga sage	kõhulahtisus*, iiveldus, oksendamine, stomatiit, kõhukinnisus, kõhuvalu, düspepsia,
Sage	seedetrakti perforatsioon*, pankreatiit, fistul*, gastroösofageaalne reflukshaigus, hemorroidid, suuvalu, suukuivus, düsfaagia
Aeg-ajalt	glossodüünia
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
Sage	hepaatiline entsefalopaatia*
Aeg-ajalt	kolestaatiline hepatiit
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Väga sage	palmoplantaarse erütrodüsesteesia sündroom, lööve
Sage	pruuritus, alopeetsia, kuiv nahk, dermatiit, aknetaoline dermatiit, juukse värvi muutused, hüperkeratoos, erüteem
Teadmata	kutaanne vaskuliit
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	
Väga sage	valu jäsemetes
Sage	lihasspasmid, artralgia
Aeg-ajalt	lõualuu osteonekroos
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
Sage	proteinuuria
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Väga sage	väsimus, limaskestade põletik, astenia, perifeerne turse
<b>Uuringud<sup>d</sup></b>	
Väga sage	kaalulangus, seerumi ALAT aktiivsuse suurenemine, ASAT aktiivsuse suurenemine
Sage	vere ALP aktiivsuse suurenemine, GGT aktiivsuse suurenemine, vere kreatiniini sisalduse suurenemine, amülaasi aktiivsuse suurenemine, lipaasi aktiivsuse suurenemine, vere kolesteroolisisalduse suurenemine, triglütseriidide sisalduse suurenemine
<b>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</b>	
Aeg-ajalt	haava komplikatsioonid <sup>e</sup>

\*Lisateabe saamiseks vt lõik 4.8 Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

<sup>a</sup> sealhulgas polüneuropaatia; perifeerne neuropaatia on peamiselt sensoorne

<sup>b</sup> Sealhulgas epistaksis, mis on kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime

<sup>c</sup> Venoosne tromboos, sealhulgas süveveenitromboos

<sup>d</sup> Vastavalt teatatud kõrvaltoimetele

<sup>e</sup> Paranemise halvenemine, sisselõike koha komplikatsioonid ja haava avanemine

### *Kabosantiniibi ja nivolumabi kombinatsioon neerurakk-kartsinoomi esimese valiku ravis*

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kui kabosantiniibi manustatakse kombinatsioonis nivolumabiga, lugege enne ravi alustamist nivolumabi ravimi omaduste kokkuvõtet. Täiendavat teavet nivolumabi ohutusprofiili kohta lugege nivolumabi ravimi omaduste kokkuvõttest.

Neerurakk-kartsinoomi ravimisel 40 mg kabosantiniibiga üks kord ööpäevas koos 240 mg nivolumabiga iga 2 nädala järel (n = 320) ning minimaalse jälgimisajaga 16 kuud, olid kõige sagedamini esinevateks rasketeks kõrvaltoimeteks (esinemissagedus  $\geq 1\%$ ) kõhulahtisus, pneumoniit, kopsuemboolia, kopsupõletik, hüponatreemia, palavik, neerupealiste puudulikkus, oksendamine, dehüdratsioon.

Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed ( $\geq 25\%$ ) olid kõhulahtisus, väsimus, palmoplantaarse erütrodüsesteesia sündroom, stomatiit, lihaste ja luustiku valu, hüpertensioon, lööve, hüpotüreos, söögiisu vähenemine, iiveldus, kõhuvalu. Enamus kõrvaltoimetest olid kerged kuni mõõdukad (1. või 2. aste).

#### Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

Kabosantiniibi ja nivolumabi kombinatsiooni kliiniliste uuringute käigus tuvastatud kõrvaltoimed on MedDRA organsüsteemide klasside ja esinemissageduste järgi esitatud tabelis 3. Sagedused põhinevad

kõigil astmetel ning on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

**Tabel 3 Kõrvaltoimed kabosantiniibi ja nivolumabi kombinatsiooni kasutamisel**

<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	
Väga sage	ülemiste hingamisteede infektsioon
Sage	kopsupõletik
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>	
Sage	eosinofiilia
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Sage	ülitundlikkus (sh anafülaktiline reaktsioon)
Väga sage	infusiooniga seotud ülitundlikkusreaktsioon
<b>Endokriinsüsteemi häired</b>	
Väga sage	hüpotüreos, hüpertüreos
Sage	neerupealiste puudulikkus
Aeg-ajalt	hüpofüsiit, türeoidiit
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
Väga sage	vähenenud söögiisu
Sage	dehüdratsioon
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Väga sage	düsgeusia, pearinglus, peavalu
Sage	perifeerne neuropaatia
Aeg-ajalt	autoimmuunne entsefaliit, Guillain-Barré sündroom, müasteenia sündroom
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>	
Sage	tinnitus
<b>Silma kahjustused</b>	
Sage	kuivsilmsus, hägune nägemine
Aeg-ajalt	uveiit
<b>Südame häired</b>	
Sage	kodade virvendusarütmia, tahhükardia
Aeg-ajalt	müokardiinfarkt
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Väga sage	hüpertensioon
Sage	tromboos <sup>a</sup>
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Väga sage	düsfoonia, hingeldus, köha
Sage	pneumoniit, kopsuemboolia, epistaksis, pleuraefusioon
Aeg-ajalt	pneumotooraks
<b>Seedetrakti häired</b>	
Väga sage	kõhulahtisus <sup>*</sup> , iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, stomatiit, kõhuvalu, düspepsia
Sage	koliit, gastriit, suu valu, suukuivus, hemorroidid
Aeg-ajalt	pankreatiit, peensoole perforatsioon <sup>b</sup> , glossodüünia
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
Sage	hepatiit
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Väga sage	palmoplantaarse erütrodüsesteesia sündroom, lööve <sup>c</sup> , pruuritus
Sage	alopeetsia, kuiv nahk, erüteem, juukse värvi muutused
Aeg-ajalt	psoriaas, urtikaaria
Tadmata	kutaanne vaskuliit
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	
Väga sage	lihaste ja luustiku valu <sup>d</sup> , artralgia, lihasspasmid
Sage	artriit

Aeg-ajalt	müopaatia, lõualuu osteonekroos, fistul
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
Väga sage	proteinuuria
Sage	neerupuudulikkus, äge neerukahjustus
Aeg-ajalt	nefriit
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Väga sage	väsimus, palavik, turse
Sage	valu, rinnavalgu
<b>Uuringud<sup>e</sup></b>	
Väga sage	seerumi ALAT aktiivsuse suurenemine, ASAT aktiivsuse suurenemine, hüpofosfateemia, hüpokaltseemia, hüpomagneseemia, hüponatreemia, hüperglükeemia, lümfopenia, alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, lipaasi aktiivsuse suurenemine, amülaasi aktiivsuse suurenemine, trombotsütopeenia, kreatiniini sisalduse suurenemine, aneemia, leukopeenia, hüperkaleemia, neutropeenia, hüperkaltseemia, hüpoglükeemia, hüpokaleemia, bilirubiini sisalduse suurenemine, hüpermagneseemia, hüpernatreemia, kehakaalu suurenemine
Sage	vere kolesteroolisisalduse suurenemine, triglütseriidide sisalduse suurenemine

Tabelis 3 esitatud kõrvaltoimete sagedused ei pruugi olla täielikult omistatavad kabosantiniibile üksi, kuid võivad olla seotud kaasuva haigusega või nivolumabi samaaegse kasutamisega.

- <sup>a</sup> Tromboos on ühendtermin, mis hõlmab portaalveeni tromboosi, kopsuveeni tromboosi, aordi tromboosi, arteriaalset tromboosi, süvaveenitromboosi, vaagnaveeni tromboosi, *vena cava* tromboosi, venoosset tromboosi, jäsene venoosset tromboosi
- <sup>b</sup> Teatatud on surmajuhtudest
- <sup>c</sup> Lööve on ühendtermin, mis hõlmab dermatiiti, aknetaolist dermatiiti, bulloosset dermatiiti, eksfoliativset löövet, erütematoosset löövet, follikulaarset löövet, makuloosset löövet, makulopapuloosset löövet, papuloosset löövet, sügelevat löövet ja naha kõrvaltoimeid
- <sup>d</sup> Lihaste ja luustiku valu on ühendtermin, mis hõlmab seljavalu, luuvalu, lihaste ja luustiku valu rinnapiirkonnas, lihaste ja luustiku ebamugavustunnet, müalgia, kaelavalu, valu jäsemetes, lülisamba valu
- <sup>e</sup> Laborianalüüside terminite sagedused peegeldavad patsientide osakaalu, kellel tekkisid laboratoorsete algväärtustega võrreldes halvenemised, välja arvatud kehakaalu langus, kolesteroolisisalduse suurenemine veres ja triglütseriidid sisalduse suurenemine veres

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Järgmiste kõrvaltoimete andmed pärinevad patsientidelt, kes said neerurakk-kartsinoomi (*renal cell carcinoma*, RCC) kesksetes uuringutes suukaudselt monoterapiana CABOMETYX'i 60 mg üks kord ööpäevas pärast eelnevat VEGF-sihtmärkravi ja eelneva ravita neerurakk-kartsinoomi korral, pärast eelnevat süsteemset ravi hepatotsellulaarse kartsinoomi korral ja diferentseerunud kilpnäärme patsientidelt, kellel see ei allu ravile radioaktiivse joodiga või ei ole sobilik või kelle haigus on progresseerunud pärast eelnevat süsteemset ravi või patsientidelt, kes said kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomi esimese valiku ravina suukaudselt CABOMETYX'i 40 mg üks kord ööpäevas kombinatsioonis nivolumabiga (vt lõik 5.1).

#### Seedetrakti perforatsioon (vt lõik 4.4)

Neerurakk-kartsinoomi uuringutes pärast eelnevat VEGF-sihtmärkravi (METEOR), teavitati seedetrakti perforatsioonidest 0,9% (3/331) kabosantiniibiga ravitud RCC patsientidest. Kõrvaltoimed kuulusid 2. või 3. raskusastme alla. Algasaja mediaan oli 10 nädalat.

Eelneva ravita neerurakk-kartsinoomi uuringutes (CABOSUN), teavitati seedetrakti perforatsioonidest 2,6% (2/78) kabosantiniibiga ravitud patsientidest. Kõrvaltoimed kuulusid 4. ja 5. raskusastme alla.

Hepatotsellulaarse kartsinoomi uuringus (CELESTIAL) teatati seedetrakti perforatsioonidest 0,9% (4/467) kabosantiniibiga ravitud patsientidest. Kõik kõrvaltoimed kuulusid 3. või 4. raskusastme alla. Algasaja mediaan oli 5,9 nädalat.

Diferentseerunud kilpnäärme kartsinoomi uuringus (COSMIC-311) teatati 4. raskusastme seedetrakti perforatsioonist ühel kabosantiniibiga ravitud patsiendil (0,6%) ja see tekkis pärast 14 nädalast ravi.

Kasutamisel kombinatsioonis nivolumabiga RCC esimese valiku ravina (CA2099ER) esines seedetrakti perforatsioone 1,3%-l (4/320) ravitud patsientidest. Üks juht oli 3. astme kõrvaltoime, 2 juhtu olid 4. astme ning üks juht 5. astme (surмага lõppenud) kõrvaltoimed.

Fataalsed perforatsioonid esinesid kabosantiniibi kliinilises programmis.

#### Hepaatiline entsefalopaatia (vt lõik 4.4)

Hepatotsellulaarse kartsinoomi uuringus (CELESTIAL) teatati 5,6% (26/467) kabosantiniibiga ravitud patsiendil hepaatilise entsefalopaatia (hepaatiline entsefalopaatia, entsefalopaatia, hüperammoneemiline entsefalopaatia); 3. kuni 4. raskusastme alla kuulus 2,8% kõrvaltoimetest ja üks (0,2%) kõrvaltoime kuulus 5. raskusastme alla. Algasaja mediaan oli 5,9 nädalat.

Neerurakk-kartsinoomi uuringutes (METEOR, CABOSUN ja CA2099ER) ja diferentseerunud kilpnäärme kartsinoomi uuringutes (COSMIC-311) ei teatatud ühestki hepaatilise entsefalopaatia juhist.

#### Kõhulahtisus (vt lõik 4.4)

Neerurakk-kartsinoomi uuringutes pärast eelnevat VEGF-sihtmärke (METEOR) teatati 74% (245/331) kabosantiniibiga ravitud neerurakk-kartsinoomiga patsiendil kõhulahtisuse esinemisest; 3. kuni 4. raskusastme alla kuulus 11% kõrvaltoimetest. Algasaja mediaan oli 4,9 nädalat.

Eelneva ravita neerurakk-kartsinoomi uuringus (CABOSUN), teatati 73% (57/78) kabosantiniibiga ravitud patsiendil kõhulahtisuse esinemisest; 3. kuni 4. raskusastme alla kuulus 10% kõrvaltoimetest.

Hepatotsellulaarse kartsinoomi uuringus (CELESTIAL) teatati 54% (251/467) kabosantiniibiga ravitud patsiendil kõhulahtisuse esinemisest; 3. kuni 4. raskusastme alla kuulus 9,9% kõrvaltoimetest. Kõikide kõrvaltoimete algusaja mediaan oli 4,1 nädalat. Kõhulahtisuse tõttu tuli annust muuta, ravi katkestada ja ravi lõpetada vastavalt 84/467 (18%), 69/467 (15%) ja 5/467 (1%) patsientidest.

Diferentseerunud kilpnäärme kartsinoomi uuringus (COSMIC-311) teatati 62% (105/170) kabosantiniibiga ravitud patsiendil kõhulahtisuse esinemisest; 3. kuni 4. raskusastme alla kuulus 7,6% kõrvaltoimetest. Kõhulahtisuse tõttu tuli annust vähendada ja ravi katkestada vastavalt 24/170 (14%) ja 36/170 (21%) patsientidest. Kasutamisel kombinatsioonis nivolumabiga RCC esimese valiku ravina (CA2099ER) esines kõhulahtisust 64,7% (207/320) ravitud patsientidest; 3. ja 4. astme kõrvaltoimeid oli 8,4% (27/320). Kõikide kõrvaltoimete algusaja mediaan oli 12,9 nädalat. Annuse edasilükkamist või vähendamist esines 26,3%-l (84/320) ja ravi katkestamist 2,2%-l (7/230) kõhulahtisusega patsientidest.

#### Fistulid (vt lõik 4.4)

Neerurakk-kartsinoomi uuringutes pärast eelnevat VEGF-sihtmärke (METEOR), teavitati fistulitest 1,2% (4/331) kabosantiniibiga ravitud patsientidest ja see hõlmas pärafistuleid 0,6% (2/331) kabosantiniibiga ravitud patsientidest. Üks kõrvaltoime oli 3. astme, ülejäänud 2. astme kõrvaltoimed. Algasaja mediaan oli 30,3 nädalat. Eelneva ravita neerurakk-kartsinoomi uuringutes (CABOSUN), ei teavitatud fistulite tekkest.

Hepatotsellulaarse kartsinoomi uuringus (CELESTIAL) teatati 1,5% (7/467) hepatotsellulaarse kartsinoomiga patsientidel fistulite esinemisest. Algasaja mediaan oli 14 nädalat.

Diferentseerunud kilpnäärme kartsinoomi uuringus (COSMIC-311) teatati fistulite (kaks anaalset ja üks farüingeaalne fistul) esinemisest 1,8%-l (3/170) kabosantiniibiga ravitud patsientidest. Kasutamisel kombinatsioonis nivolumabiga RCC esimese valiku ravina (CA2099ER) esines fistuleid 0,9% (3/320) ravitud patsientidest ning need olid 1. astme kõrvaltoimed.

Kabosantiniibi kliinilises programmis esines fataalse lõppega fistuleid.

#### Hemorraagia (vt lõik 4.4)

Neerurakk-kartsinoomi uuringutes pärast eelnevat VEGF-sihtmärke (METEOR), oli raskete hemorraagiliste kõrvaltoimete esinemissagedus ( $\geq 3$ . aste) 2,1% (7/331) kabosantiniibiga ravitud RCC patsientidest. Algasaja mediaan oli 20,9 nädalat.

Eelneva ravita neerurakk-kartsinoomi uuringutes (CABOSUN), oli raskete hemorraagiliste kõrvaltoimete esinemissagedus ( $\geq 3$ . aste) 5,1% (4/78) kabosantiniibiga ravitud RCC patsientidest.

Hepatotsellulaarse kartsinoomi uuringus (CELESTIAL) esines raske hemorraagia juhte (raskusaste  $\geq 3$ ) 7,3% (34/467) kabosantiniibiga ravitud patsientidest. Algasaja mediaan oli 9,1 nädalat.

Kasutamisel kombinatsioonis nivolumabiga RCC esimese valiku ravina (CA2099ER) esines 3. ja suurema raskusastmega hemorraagiat 1,9% (6/320) ravitud patsientidest.

Diferentseerunud kilpnäärme kartsinoomi uuringus (COSMIC-311) esines raske hemorraagia juhte (raskusaste  $\geq 3$ ) 2,4% (4/170) kabosantiniibiga ravitud patsientidest. Algasaja mediaan oli 80,5 päeva.

Kabosantiniibi kliinilises programmis esines fataalse lõppega hemorraagiaid.

#### Posterioorse pöörduva leukoentsefalopaatia sündroom (PRES) (vt lõik 4.4)

METEOR'i, CABOSUN'i, CA2099ER või CELESTIAL uuringutes ei teatatud ühestki RPLS-i juhtumist, kuid RPLS-ist on teavitatud ühel patsiendil diferentseeritud kilpnäärme kartsinoomi uuringus (COSMIC-311) ja harva teistes kliinilistes uuringutes (2 patsiendil/4872-st; 0,04%).

#### Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine patsientidel, kes saavad ravi kabosantiniibi ja nivolumabi kombinatsiooniga RCC ravis

Eelnevalt ravimata RCC patsientidega läbiviidud uuringus, mille käigus said patsiendid kabosantiniibi kombinatsioonis nivolumabiga, täheldati 3. ja 4. astme ALAT aktiivsuse (10,1%) ja ASAT aktiivsuse (8,2%) suurenemise suuremat esinemissagedust võrreldes kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomi patsientidega, kes said kabosantiniibi monoterapiat (ALAT aktiivsus suurenes 3,6% ja ASAT aktiivsus 3,3% METEOR uuringus). ALAT ja ASAT aktiivsuse suurenemise 2. ja kõrgema astmega kõrvaltoimete algusaja mediaan oli 10,2 nädalat (vahemikus 2 kuni 106,6 nädalat; n=85). Patsientidel, kellel esines 2. ja kõrgema astme ALAT ja ASAT aktiivsuse suurenemine, taandus suurenemine 91%-l juhtudel 0...1. astmeni mediaanajaga 2,29 nädalat (vahemikus 0,4 kuni 108,1 nädalat).

45-st patsiendist, kellel esines 2. ja kõrgema astme ALAT ja ASAT aktiivsuse suurenemine ning kellel taasalustati ravi kabosantiniibiga (n=10) või nivolumabiga (n=10) monoterapiana või kombinatsioonis (n=25), ilmnes 2. ja kõrgema astme ALAT ja ASAT aktiivsuse suurenemine 4-l kabosantiniibi saanud patsiendil, 3-l nivolumabi saanud patsiendil ning 8-l kabosantiniibi ja nivolumabi saanud patsiendil.

#### Hüpotüreos

RCC uuringutes pärast eelnevat VEGF-sihtmärkravi (METEOR) esines hüpotüreooosi juhtusid 21%-l patsientidest (68/331).

Eelneva ravita RCC uuringutes (CABOSUN) oli hüpotüreooosi esinemissagedus 23% (18/78) kabosantiniibiga ravitud RCC patsientidest.

Hepatotsellulaarse kartsinoomi uuringus (CELESTIAL) esines hüpotüreooosi 8,1%-l (38/467) kabosantiniibiga ravitud patsientidest ning 3. astme kõrvaltoimeid 0,4%-l patsientidest (2/467).

Diferentseerunud kilpnäärme kartsinoomi uuringus (COSMIC-311) esines hüpotüreooosi 2,4%-l (4/170) patsientidest, kõik olid 1. kuni 2. raskusastme kõrvaltoimed, mis ei vajanud ravi kohandamist.

Kasutamisel kombinatsioonis nivolumabiga RCC esimese valiku ravina (CA2099ER) esines hüpotüreoidismi 35,6% (114/320) ravitud patsientidest.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Kabosantiniibi üleannustamise spetsiifilist ravi ei ole ning võimalikke üleannustamise sümptomeid ei ole tuvastatud.

Üleannustamise kahtlusel tuleb ravi kabosantiniibiga katkestada ning alustada toetava raviga. Iganädalaselt või vastavalt kliinilisele vajadusele tuleb jälgida metaboolseid kliinilisi laboratoorseid parameetreid, et hinnata võimalikke muutusi. Üleannustamisega seotud kõrvaltoimeid ravitakse sümptomaatiliselt.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01EX07.

#### Toimemehhanism

Kabosantiniib on väike molekul, mis inhibeerib tuumori kasvu ja angiogeneesi, patoloogilise luu remodelleerimise, ravimresistentsuse ja kasvaja metastaatilise progresseerumisega seotud mitmeid retseptor-



türosiinkinaase (RTK-d). Kabosantiniibi inhibeerivad aktiivsust hinnati mitmete kinaaside osas ja leiti, et see on MET (hepatotsüütide kasvufaktori retseptorvalk) ja VEGF-i (vaskulaarne endoteeli kasvufaktor) retseptorite inhibiitor. Lisaks inhibeerib kabosantiniib teisi türosiinkinaase, sealhulgas GAS6 retseptor (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, tüviraku faktori retseptor (KIT), TRKB, Fmsi-sarnane türosiinkinaas-3 (FLT3) ja TIE-2.

#### Farmakodünaamilised toimed

Kabosantiniib ilmutas laia spektriga prekliinilistes tuumorimudelites annusest sõltuvat kasvaja kasvu inhibeerimist, tuumori regressiooni ja/või metastaseerumise inhibeerimist.

#### Südame elektrofüsioloogia

Medullaarse kilpnäärmekasvajaga patsientidel täheldati kontrollitud kliinilises uuringus 29. päeval (aga mitte 1. päeval) pärast kabosantiniibiga ravi alustamist (annusega 140 mg ööpäevas) võrreldes ravieelsega 10...15 ms pikkust Fridericia meetodi järgi korrigeeritud QT-intervalli (QTcF) pikenemist. Seda toimet ei seostatud morfoloogiast või uutest rütmidest tuleneva südame laine muutusega. Mitte ühelgi kabosantiniibiga ravitud patsientidest ei olnud kinnitatud QTcF >500 ms, samuti ühelgi kabosantiniibiga ravitud patsientidest RCC- või HCC (hepatotsellulaarse kartsinoomiga) uuringutes (annusega 60 mg).

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

##### *Neerurakk-kartsinoom*

*Randomiseeritud uuring neerurakk-kartsinoomi (RCC) patsientidel, kes said eelnevat sihtmärkravi vaskulaarse endoteliaalse kasvufaktoriga (VEGF) (METEOR)*

CABOMETYX'i ohutust ja efektiivsust neerurakk-kartsinoomi (RCC) ravis pärast eelnevat sihtmärkravi vaskulaarse endoteliaalse kasvufaktoriga (VEGF), hinnati randomiseeritud, avatud, mitmekeskuselises III faasi uuringus (METEOR). Kaugelearenenud heledarakulise neerurakk-kartsinoomiga (RCC) patsiendid (N=658), kes said eelnevalt vähemalt 1 eelmist VEGF-retseptori türosiinkinaasi inhibiitorit (VEGFR TKI), randomiseeriti (1 : 1) saama kabosantiniibi (N=330) või everoliimust (N=328). Patsiendid võisid saada teisi eelnevaid raviseid, sh tsütokiine ja VEGF-i sihtivaid antikehi, programmeeritud rakusurm-1 (PD-1) retseptoreid või selle ligandeid. Ravitud ajumetastaasidega patsientidel lubati osaleda. Progressioonivaba elulemust (PFS) hinnati pimemeetodiga sõltumatu radioloogide kooskõlastuskomitee poolt ja esmane analüüs viidi läbi esimese 375 randomiseeritud osalejaga. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid objektiivne ravivastuse määr (ORR) ja üldine elulemus (OS). Tuumori hindamised viidi läbi 8-nädalaste intervallidega esimese 12 kuu jooksul, seejärel 12-nädalaste intervallidega.

Algsed demograafilised ja haiguse karakteristikud olid kabosantiniibi ja everoliimuse rühmade vahel sarnased. Enamik patsientidest olid mehed (75%), vanuse mediaaniga 62 aastat. Seitsekümmend üks protsenti (71%) said ainult ühe eelneva VEGFR TKI; 41% patsientidest said sunitiniibi oma ainsa eelneva VEGFR TKI-na. Vastavalt MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) prognoosi riskikategooria kriteeriumidele olid 46% positiivsed (0 riskifaktorit), 42% keskmised (1 riskifaktor) ja 13% halvad (2 või 3 riskifaktorit). Viiekümne neljal protsendil (54%) patsientidest olid 3 või enam organit metastaatilise kahjustusega, sh kops (63%), lümfisõlmed (62%), maks (29%) ja luud (22%). Kabosantiniibi saanud patsientide ravi kestuse mediaan oli 7,6 kuud (vahemik 0,3.....20,5) ja everoliimust saanud patsientidel 4,4 kuud (vahemik 0,21.....18,9).

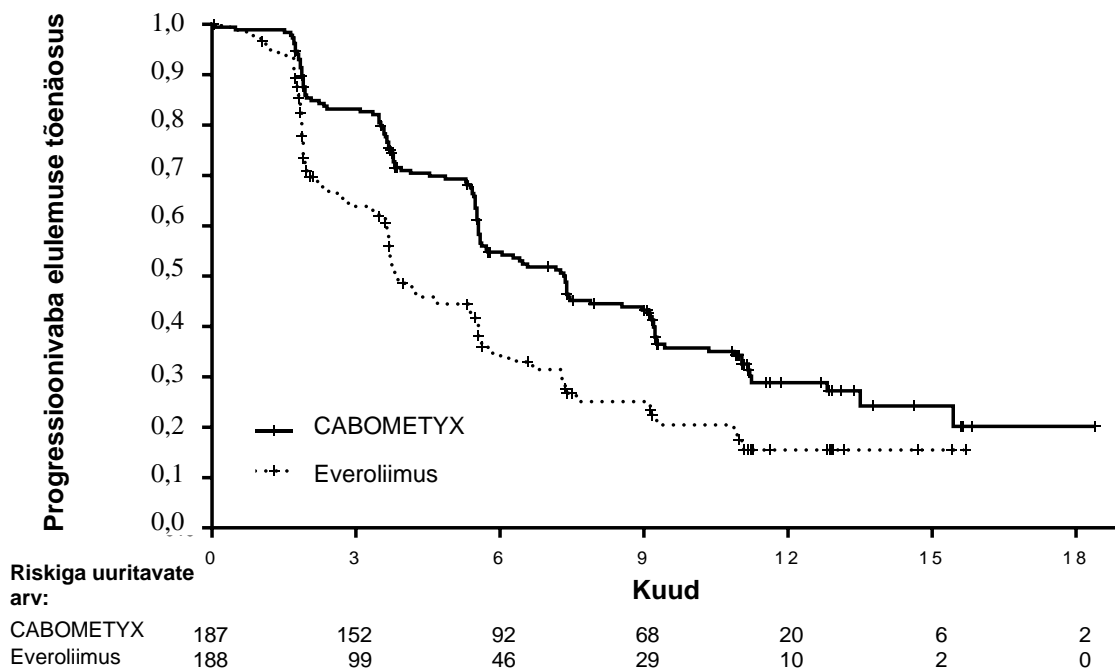
Kabosantiniib näitas võrreldes everoliimusega statistiliselt olulist PFS-i paranemist (joonis 1 ja tabel 4). OS-i plaanitud vaheanalüüs viidi läbi PFS-i analüüsi ajal ja ei jõudnud statistiliselt olulise vahepealse piirini (202 juhtu, HR=0,68 [0,51; 0,90], p=0,006). OS-i järgneva plaanimata vaheanalüüsi puhul näidati statistiliselt olulist paranemist kabosantiniibi rühma randomiseeritud patsientidel võrreldes everoliimuse rühmaga (320 juhtu, mediaan 21,4 kuud vs. 16,5 kuud; HR=0,66 [0,53, 0,83], p=0,0003; joonis 2). Võrreldavaid tulemusi OS-i osas täheldati järelkontrolli analüüsis (kirjeldav) 430 juhul.

PFS-i ja OS-i selgitavad analüüsid ITT populatsioonil on samuti näidanud kabosantiniibi soosivaid püsivaid tulemusi võrreldes everoliimusega erinevate alamrühmade kaupa vastavalt vanusele < 65 vs ≥ 65, soole, MSKCC riskirühmale (positiivne, keskmine, halb), ECOG olekule (0 vs 1), diagnoosimisest randomiseerimiseni kuluvale ajale (< 1 aasta vs ≥ 1 aasta), tuumori MET-seisundile (kõrge vs madal vs teadmata), luumetastaasidele (puuduvad vs esinevad), vistseraalsetele metastaasidele (puuduvad vs

esinevad), vistseraalsetele ja luumetastaasidele (puuduvad vs esinevad), eelnevate VEGFR-TKI-de arvule (1 vs  $\geq 2$ ), esimese VEGFR-TKI vältusele ( $\leq 6$  kuud vs  $> 6$  kuud).

Objektiivsete ravivastuste määrad on kokku võetud tabelis 5.

**Joonis 1. Kaplan-Meieri progressioonivaba elulemuse kõver sõltumatu radioloogide järelvalvekomitee poolt, neerurakk-kartsinoomiga osalejatel pärast eelnevat sihtmärkravi vaskulaarse endoteliaalse kasvufaktoriga (VEGF) (esimesed 375 randomiseeritud osalejat) (METEOR)**

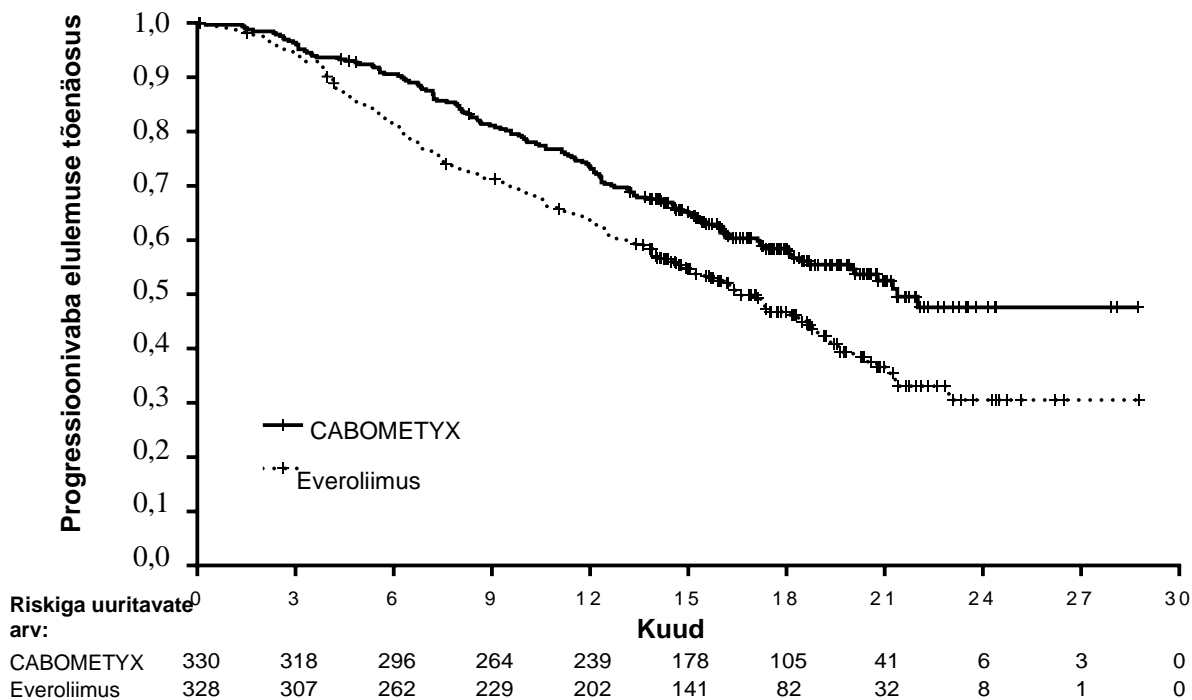


**Tabel 4. PFS-i tulemused sõltumatu radioloogide järelvalvekomitee poolt neerurakk-kartsinoomiga osalejatel pärast eelnevat sihtmärkravi vaskulaarse endoteliaalse kasvufaktoriga (VEGF) (METEOR)**

Tulemusnäitaja	Esmane PFS-i analüüsi populatsioon		Kaasatud patsientide populatsioon	
	CABOMETYX	Everoliimus	CABOMETYX	Everoliimus
	N = 187	N = 188	N = 330	N = 328
PFS mediaan (95% CI), kuud	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-väärtus <sup>1</sup>	0,58 (0,45; 0,74), p<0,0001		0,51 (0,41; 0,62), p<0,0001	

<sup>1</sup> stratifitseeritud log-rank test

**Joonis 2. Kaplan-Meieri üldise elulemuse kõver neerurakk-kartsinoomiga osalejatel pärast eelnevat sihtmärkravi vaskulaarse endoteliaalse kasvufaktoriga (VEGF) (METEOR)**



**Tabel 5: ORR tulemuste kokkuvõte vastavalt sõltumatu radioloogide komitee (*independent radiology committee, IRC*) ülevaatele ja uurijate ülevaatele neerurakk-kartsinoomiga osalejatel pärast eelnevat sihtmärkravi vaskulaarse endoteliaalse kasvufaktoriga (VEGF)**

Tulemusnäitaja	Esmane analüüs ORR-i kaasatud patsientide populatsioon (IRC)		ORR vastavalt uurijate ülevaatele kaasatud patsientide populatsioon	
	CABOMETYX	Everoliimus	CABOMETYX	Everoliimus
	N = 330	N = 328	N = 330	N = 328
ORR (ainult osalised ravivastused) (95% CI)	17% (13%, 22%)	3% (2%, 6%)	24% (19%, 29%)	4% (2%, 7%)
p-väärtus <sup>1</sup>	p<0,0001		p<0,0001	
Osaline ravivastus	17%	3%	24%	4%
Aja mediaan esmase ravivastuseni, kuud (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)
Stabiilne haigus parima ravivastusena	65%	62%	63%	63%
Progressiivne haigus parima ravivastusena	12%	27%	9%	27%

<sup>1</sup> Hii-ruut test

*Randomiseeritud uuring eelneva ravita neerurakk-kartsinoomi patsientidel (CABOSUN)*

CABOMETYX'i ohutust ja efektiivsust eelneva ravita neerurakk-kartsinoomi ravis hinnati randomiseeritud, avatud, mitmekeskuselises uuringus (CABOSUN). Eelneva ravita lokaalse kaugelearenenud või

metastaatilise heledarakulise neerurakk-kartsinoomiga (RCC) patsiendid (N=157), randomiseeriti (1 : 1) saama kabosantiniibi (N=79) või sunitiniibi (N=78). Patsiendid pidid kuuluma vastavalt IMDC kriteeriumile (*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*) keskmise või halva riskiga patsientide kategooriasse. Patsiendid stratifitseeriti IMDC riskigrupi ja luumetastaaside esinemise alusel (jah/ei). Ligikaudu 75%-l patsientidest oli enne ravi alustamist teostatud nefrektoomia.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli progressioonivaba elulemus (PFS). Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid objektiivne ravivastuse määr (ORR) ja üldine elulemus (OS). Tuumori hindamised viidi läbi 12-nädalaste intervallidega.

Algsed demograafilised ja haiguse karakteristikud olid kabosantiniibi ja sunitiniibi rühmade vahel sarnased. Enamik patsientidest olid mehed (78%), vanuse mediaaniga 62 aastat. Patsientide jaotus vastavalt IMDC riskigruppidele olid 81%-l keskmine (1...2 riskifaktorit) ja 19%-l halb ( $\geq 3$  riskifaktorit). Enamikul patsientidest (87%) oli ECOG olek 0 või 1; 13%-l patsientidest oli ECOG olek 2. 36%-l patsientidest esinesid luumetastaasid.

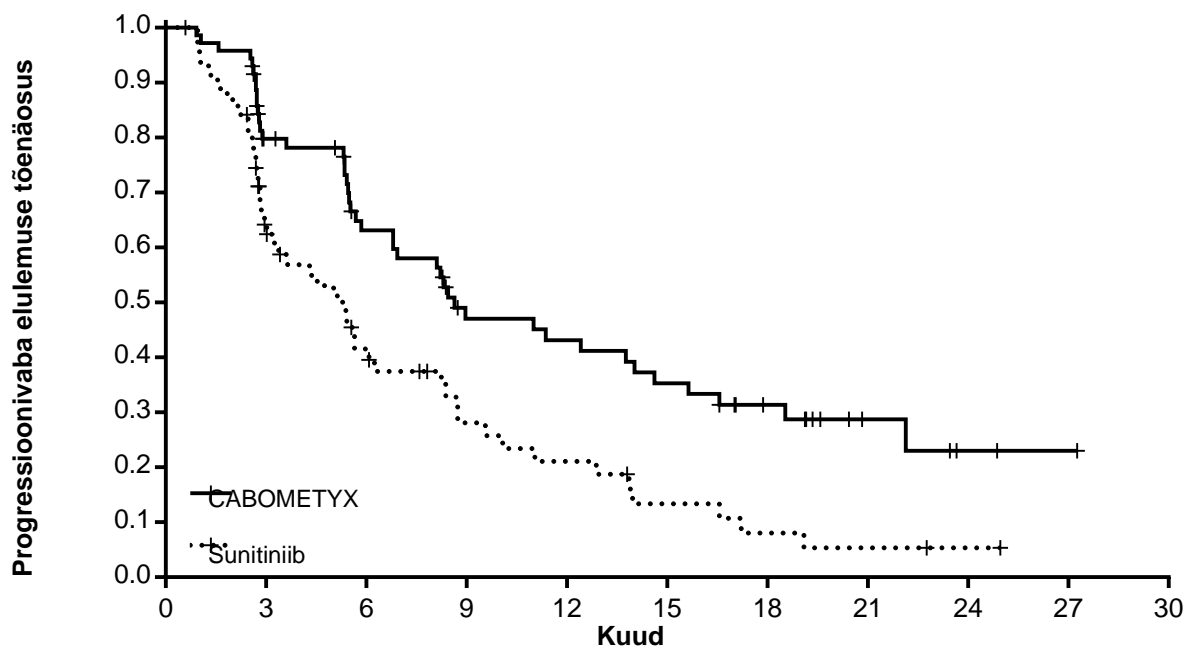
Kabosantiniib näitas võrreldes sunitiniibiga statistiliselt olulist PFS-i paranemist hinnatuna pimemeetodiga sõltumatu radioloogide kooskõlastuskomitee poolt (IRC) (Joonis 3 ja tabel 6). Uurijate ja IRC määratud analüüsitulemused PFS-i paranemise hinamisel olid samad.

Nii positiivse kui negatiivse MET-seisundiga patsientidel esines positiivne toime Kabosantiniibiga ravi korral võrreldes sunitiniibiga; suurem aktiivsus esines vastavalt positiivse MET-seisundiga patsientidel võrreldes negatiivse MET-seisundiga patsientidega (HR=0,32 (0,16, 0,63) vs 0,67 (0,37, 1,23)).

Kabosantiniibiga ravi seostati pikema elulemusega võrreldes sunitiniibiga (Tabel 6). Uuringut ei laiendatud üldise elulemuse analüüsile ning andmed ei ole lõplikud.

Objektiivsete ravivastuste määrad on kokku võetud tabelis 6.

**Joonis 3: Kaplan-Meieri progressioonivaba elulemuse kõver sõltumatu radioloogide järelvalvekomitee poolt (IRC), eelneva ravita neerurakk-kartsinoomiga osalejatel**



Riskipatsientide arv:

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

**Tabel 6: Efektiivsuse tulemused eelneva ravita neerurakk-kartsinoomiga osalejatel (ITT populatsioon, CABOSUN)**

	CABOMETYX (N=79)	Sunitiniib (N=78)
<b>Progressioonivaba elulemus (PFS) hinnatuna IRC poolt<sup>a</sup></b>		
Mediaan PFS kuudes (95% CI)	8,6 (6,2, 14,0)	5,3 (3,0, 8,2)
HR (95% CI); stratifitseeritud <sup>b,c</sup>	0,48 (0,32, 0,73)	
Kahepoolne log-rank stratifitseeritud <sup>b</sup> p-väärtus:	p=0,0005	
<b>Progressioonivaba elulemus (PFS) hinnatuna uurijate poolt</b>		
Mediaan PFS kuudes (95% CI)	8,3 (6,5, 12,4)	5,4 (3,4, 8,2)
HR (95% CI); stratifitseeritud <sup>b,c</sup>	0,56 (0,37, 0,83)	
Kahepoolne log-rank stratifitseeritud <sup>b</sup> p-väärtus:	p=0,0042	
<b>Üldine elulemus</b>		
Üldise elulemuse mediaan kuudes (95% CI)	30,3 (14,6, NE)	21,0 (16,3, 27,0)
HR (95% CI); stratifitseeritud <sup>b,c</sup>	0,74 (0,47, 1,14)	
<b>Objektiivne ravivastuse määr n (%) hinnatuna IRC poolt</b>		
Täielik ravivastus	0	0
Osaline ravivastus	16 (20)	7 (9)
ORR (vaid osalised ravivastused)	16 (20)	7 (9)
Stabiilne haigus	43 (54)	30 (38)

Progresseeruv haigus	14 (18)	23 (29)
<b>Objektiivne ravivastuse määr n (%) hinnatuna uurijate poolt</b>		
Täielik ravivastus	1 (1)	0
Osaline ravivastus	25 (32)	9 (12)
ORR (vaid osalised ravivastused)	26 (33)	9 (12)
Stabiilne haigus	34 (43)	29 (37)
Progresseeruv haigus	14 (18)	19 (24)

<sup>a</sup> kooskõlas EL-i keeluga

<sup>b</sup> Stratifitseerimise faktorid vastavalt IxRS-le koosnevad IMDC riskikategooriatest (keskmine risk, madal risk ja luu metastaasid (jah, ei))

<sup>c</sup> Hinnatud kasutades Cox proportsionaalset ohumudelit, mis on kohandatud IxRS stratifitseerimise faktoritele. Ohumäär < 1 viitab progressioonivabale elulemusele, mis on soodsam kabosantiniibi rühmas

### *Kabosantiniibi ja nivolumabi kombinatsiooni vs sunitiniibi randomiseeritud III faasi uuring (CA2099ER)*

Kabosantiniibi (40 mg suukaudselt) ja nivolumabi (240 mg iga 2 nädala järel intravenoosselt) kombinatsiooni ohutust ja efektiivsust kaugelearenenud/metastaatilise RCC esimese valiku ravivastuse hinnati randomiseeritud, avatud III faasi uuringus (CA2099ER). Uuringusse kaasati kaugelearenenud või metastaatilise heledarakulise RCC-ga patsiendid (18-aastased ja vanemad), kelle Karnofsky sooritusvõime skoor (KPS) oli  $\geq 70\%$  ning haigus oli mõõdetav RECIST v1.1 kriteeriumi järgi, hoolimata sellest, milline oli nende PD-L1 väärtus või IMDC riskikategooria. Uuringust jäeti välja autoimmuunhaigustega patsiendid ja teiste meditsiiniliste seisunditega patsiendid, kes vajasisid süsteemset immunosupressiooni, samuti patsiendid, kes olid saanud eelnevalt anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 või anti-CTLA-4 antikehasid, kelle hüpertensioon ei allunud hüpertensioonivastasele ravile või kellel olid aktiivsed metastaasid ajus või ravile allumatu neerupealiste puudulikkus. Patsiendid stratifitseeriti IMDC prognoosiskoori, kasvaja PD-L1 ekspressiooni ja piirkonna alusel.

Kokku randomiseeriti 651 patsienti kas kabosantiniibi (40 mg ööpäevas suukaudselt) ja nivolumabi (240 mg iga 2 nädala järel intravenoosselt) kombinatsiooni saavasse rühma (n=323) või sunitiniibi rühma (50 mg ööpäevas suukaudselt 4 nädalat, seejärel 2 nädalat ilma) (n=328). Ravi kestis kuni haiguse progresseerumiseni, vastuvõetamatu toksilisuseni või nivolumabi puhul kuni 24 kuuni. Ravi jätkamine pärast esialgset uurija hinnatud RECIST v1.1 alusel defineeritud progressiooni oli lubatud, kui patsiendil saavutati uurija hinnangul kliiniline kasu ning ravim oli talutav. Esimene kasvaja hindamine võrreldes algväärtusega teostati 12. nädalal ( $\pm 7$  päeva) pärast randomiseerimist. Järgmised kasvaja hindamised teostati igal 6. nädalal ( $\pm 7$  päeva) kuni 60. nädalani, seejärel iga 12 nädala järel ( $\pm 14$  päeva) kuni radiograafilise progresseerumiseni, mis leidis kinnitust pimendatud sõltumatu tsentraalse hindamise (*Blinded Independent Central Review*, BICR) käigus. Esmaseks efektiivsuse tulemusnäitajaks oli BICR alusel määratletud progressioonivaba elulemus. Täiendavateks efektiivsuse näitajateks olid teiste tulemusnäitajatenäitajateks üldine elulemus (OS) ja objektiivne ravivastuse määr (ORR).

Algväärtuse karakteristikud kahes rühmas olid üldjuhul sarnased. Mediaanne vanus oli 61 aastat (vahemikus 28...90), kusjuures 38,4%  $\geq 65$  aastat ja 9,5%  $\geq 75$  aastat. Enamus patsientidest olid meessoost (73,9%) ja euroopiidse rassi esindajad (81,9%). 8% patsientidest olid asiaadid, 23,2%-l ja 76,5%-l patsientidest olid KPS algväärtused vastavalt 70% kuni 80% ja 90% kuni 100%. Patsientide jaotus vastavalt IMDC riskikategooriatele oli 22,6%-l soodne, 57,6% keskmine ja 19,7%-l halb. 72,5%-l patsientidest oli kasvaja PD-L1 ekspressioon alla 1% või määramatu ja 24,9%-l oli PD-L1 ekspressioon  $\geq 1\%$ . 11,5%-l patsientidest oli tegu sarkomatoidse tuumoriga. Ravikestuse mediaan kabosantiniibi ja nivolumabi ravirühmas oli 14,26 kuud (vahemik: 0,2...27,3 kuud) ja sunitiniibi ravirühmas 9,23 kuud (vahemik: 0,8...27,6 kuud).

Patsientidel, kes olid randomiseeritud kabosantiniibi ja nivolumabi ravirühma, näitas uuring statistiliselt olulist kliinilist kasu nii progressioonivabas elulemuses, üldises elulemuses ja objektiivses ravivastuse määras võrreldes sunitiniibi rühmaga.

Esmase analüüsi efektiivsuse tulemused (minimaalne jälgimisaeg 10,6 kuud, jälgimisaja mediaan 18,1 kuud) on toodud tabelis 7.

**Tabel 7: Efektiivsuse tulemused (CA2099ER)**

	<b>nivolumab + kabosantiniib (n = 323)</b>	<b>sunitinib (n = 328)</b>
<b>Progressioonivaba elulemus BICR alusel</b>		
Juhud	144 (44,6%)	191 (58,2%)
Riskitiheduste suhe <sup>a</sup>	0,51	
95% CI	(0,41; 0,64)	
p-väärtus <sup>b, c</sup>	< 0,0001	
Mediaan (95% CI) <sup>d</sup>	16,59 (12,45; 24,94)	8,31 (6,97; 9,69)
<b>Üldine elulemus</b>		
Juhud	67 (20,7%)	99 (30,2%)
Riskitiheduste suhe <sup>a</sup>	0,60	
98.89% CI	(0,40; 0,89)	
p-väärtus <sup>b, c, e</sup>	0,0010	
Mediaan (95% CI)	NE	NE (22,6, NE)
Määr (95% CI)		
6. kuul	93,1 (89,7; 95,4)	86,2 (81,9; 89,5)
<b>Objektiivne ravivastus BICR alusel (CR + PR)</b>		
Juhud	180 (55,7%)	89 (27,1%)
(95% CI) <sup>f</sup>	(50,1; 61,2)	(22,4; 32,3)
Erinevus objektiivses ravivastuses (95% CI) <sup>g</sup>	28,6 (21,7, 35,6)	
p-väärtus <sup>h</sup>	< 0,0001	
Täielik ravivastus (CR)	26 (8,0%)	15 (4,6%)
Osaline ravivastus (PR)	154 (47,7%)	74 (22,6%)
Stabiilne haigus (SD)	104 (32,2%)	138 (42,1%)
<b>Ravivastuse kestuse mediaan<sup>d</sup></b>		
Kuud (vahemik)	20,17 (17,31; N.E.)	11,47 (8,31; 18,43)
<b>Mediaanne aeg ravivastuseni</b>		
Kuud (vahemik)	2,83 (1,0...19,4)	4,17 (1,7...12,3)

<sup>a</sup> Stratifitseeritud kasutades Coxi võrdeliste riskide mudelit. Nivolumabi ja kabosantiniibi riskitiheduste suhe ületab sunitiniibi oma.

<sup>b</sup> 2-poolsed p-väärtused stratifitseeritud logaritmilise astaktesti alusel.

<sup>c</sup> Logaritmiline astaktest stratifitseeritud IMDC prognostilise riskiskoori (0, 1...2, 3...6), kasvaja PD-L1 ekspressiooni ( $\geq 1\%$  versus  $< 1\%$  või määramatu) ja regiooni alusel (USA/Kanada/Lääne-Euroopa/Põhja-Euroopa, ülejäänud maailm) (vastavalt IRT andmetele).

<sup>d</sup> Vastavalt Kaplan-Meieri hinnangutele.

<sup>e</sup> Statistiliselt olulise p-väärtuse piirväärtused  $< 0,0111$ .

<sup>f</sup> Usaldusintervall (CI) vastavalt Clopperi ja Pearsoni meetodile.

<sup>g</sup> Kihiline kohandatud erinevus ravivastuse määras (nivolumab+kabosantiniib - sunitiniib) vastavalt DerSimonian ja Laird'ile.

<sup>h</sup> 2-poolne p-väärtus CMH testi alusel.

NE = ei saa hinnata

Progressioonivaba elulemuse esmane analüüs hõlmas uue vähivastase ravi tsenseerimist (tabel 7).

Progressioonivaba elulemuse tulemused uue vähivastase ravi tsenseerimisega või ilma olid samad.

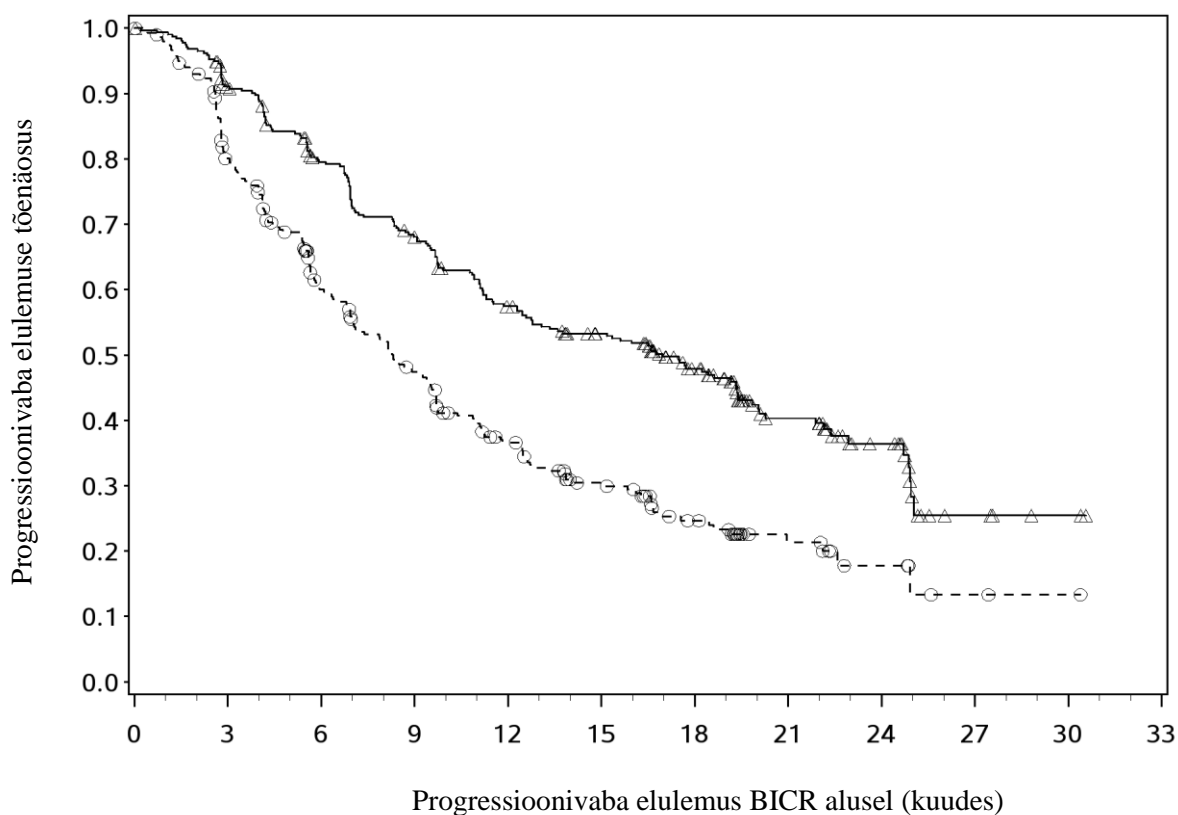
Progressioonivaba elulemuse kasu täheldati kabosantiniibi ja nivolumabi kombinatsiooni rühmas vs sunitiniibi rühmas olenemata kasvaja PD-L1 ekspressioonist. Kui kasvaja PD-L1 ekspressioon oli  $\geq 1\%$ , oli progressioonivaba elulemuse mediaan 13,08 kuud kabosantiniibi ja nivolumabi kombinatsiooni puhul ning 4,67 kuud sunitiniibi rühmas (HR = 0,45; 95% CI: 0,29; 0,68). Kui kasvaja PD-L1 ekspressioon oli  $< 1\%$ , oli progressioonivaba elulemuse mediaan 19,84 kuud kabosantiniibi ja nivolumabi kombinatsiooni puhul ning 9,26 kuud sunitiniibi rühmas (HR = 0,50; 95% CI: 0,38; 0,65).

Progressioonivaba elulemuse kasu saavutati kabosantiniibi ja nivolumabi kombinatsiooni rühmas vs sunitiniibi rühmas olenemata IMDC riski kategooriast. Progressioonivaba elulemuse mediaani soodsa riski

rühmas ei saavutatud kabosantiniibi ja nivolumabi kombinatsiooni korral ning sunitiniibi rühmas oli see 12,81 kuud (HR = 0,60; 95% CI: 0,37; 0,98). Progressioonivaba elulemuse mediaan keskmise riski rühmas oli 17,71 kuud kabosantiniibi ja nivolumabi kombinatsiooni rühmas ning 8,38 kuud sunitiniibi rühmas (HR = 0,54; 95% CI: 0,41; 0,73). Progressioonivaba elulemuse mediaan halva riski rühmas oli 12,29 kuud kabosantiniibi ja nivolumabi kombinatsiooni rühmas ning 4,21 kuud sunitiniibi rühmas (HR = 0,36; 95% CI: 0,23; 0,58).

Täiendatud progressioonivaba elulemuse ja üldise elulemuse analüüs viidi läbi, kui kõiki patsiente oli jälgitud minimaalselt 16 kuud ja jälgimise mediaanne aeg oli 23,5 kuud (vt joonised 4 ja 5). Progressioonivaba elulemuse riskitiheduste suhe oli 0,52 (95% CI: 0,43; 0,64). Üldise elulemuse riskitiheduste suhe oli 0,66 (95% CI: 0,50; 0,87). Täiendatud efektiivsuse andmed (PFS ja OS) IMDC riskikategooriate alarühmades ja PD-L1 ekspressiooni tasemed kinnitasid esialgseid tulemusi. Täiendatud analüüsis saavutati progressioonivaba elulemuse mediaan soodsa riski rühmas.

**Joonis 4: Kaplan-Meieri progressioonivaba elulemuse kõver (CA2099ER)**



Riskiga uuritavate arv

Nivolumab + kabosantiniib

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

Sunitiniib

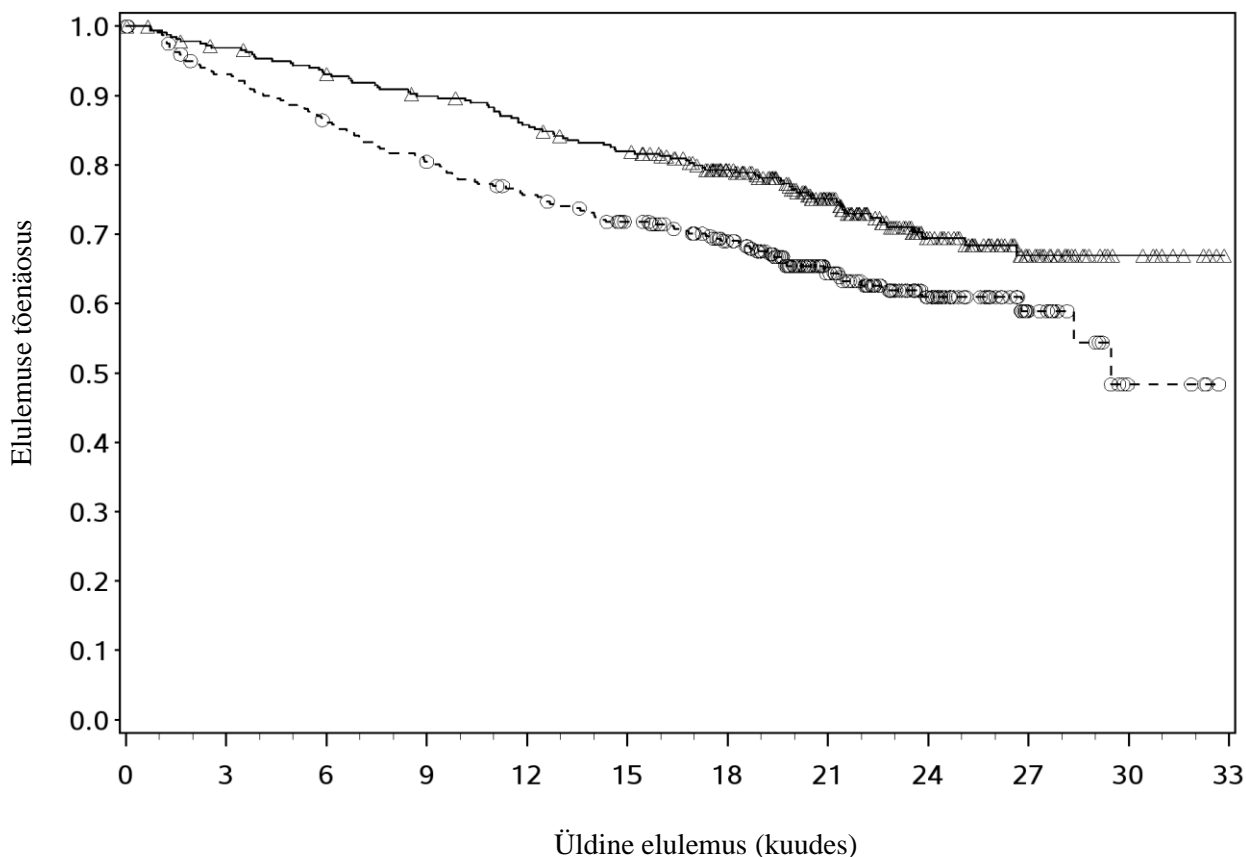
328 230 160 122 87 61 37 17 7 2 1 0

—△— Nivolumab + kabosantiniib (juhud: 175/323), mediaan ja 95,0% CI: 16,95 (12,58; 19,38)

--○-- Sunitiniib (juhud: 206/328), mediaan ja 95,0% CI: 8,31 (6,93; 9,69)



**Joonis 5 : Kaplan Meieri üldise elulemuse kõver (CA2099ER)**



Riskiga uuritavate arv

Nivolumab + kabosantiniib

323 308 295 283 269 255 220 147 84 40 10 0

Sunitiniib

328 295 272 254 236 217 189 118 62 22 4 0

—△— Nivolumab + kabosantiniib (juhud: 86/323), mediaan ja 95% CI: NE

--○-- Sunitiniib (juhud: 116/328), mediaan ja 95% CI:29,47 (28,35, NE)

### *Hepatotsellulaarne kartsinoom*

#### Kontrolliga uuring patsientidel, kes on saanud sorafeniibi (CELESTIAL)

CABOMETYX'i ohutust ja efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi uuringus (CELESTIAL). Hepatotsellulaarse kartsinoomiga patsiendid (N=707), kes ei saanud hetkel täiendavat ravi ning kes olid varem saanud ravi sorafeniibiga kaugelearenenud haiguse raviks, randomiseeriti (2:1) saama kabosantiniibi (N=470) või platseebot (N=237). Lisaks sorafeniibile võis patsientidel olla veel üks varem saadud süsteemne teraapia kaugelearenenud haiguse raviks. Randomiseerimine stratifitseeriti haiguse etioloogia (HBV [HCV-ga või ilma], HCV [ilma HBV-ta] või muu), geograafilise regiooni (Aasia, teised piirkonnad), haiguse ekstrahepaatilise leviku ja/või makroskoopilise vaskulaarse invasiooni olemasolu alusel (jah, ei).

Esmaseks tulemusnäitajaks oli üldine elulemus (OS). Teised tulemusnäitajad olid progressioonivaba elulemus (PFS) ja objektiivne ravivastuse määr (ORR), põhineb uurija hinnangul, võttes aluseks soliidtumori ravivastuse hindamise kriteeriumid (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST)) 1.1. Kasvajad hinnati iga 8 nädala järel. Patsiendid jätkasid pimeravi pärast haiguse radioloogilist progresseerumist, kuni nad said kliinilist kasu või kuni nad vajasid järgmist süsteemset või lokaalset maksa kasvavastast ravi. Pimeravi faasis ei tohtinud platseeborühmast üle minna kabosantiniibi rühma.

Algsed demograafilised ja haiguse karakteristikud olid kabosantiniibi ja platseeborühmade vahel sarnased ning on näidatud allpool kõigi 707 randomiseeritud patsiendi kohta.

Enamus patsientidest olid mehed (82%): vanuse mediaan oli 64 aastat. Enamus patsientidest olid valge rassi esindajad (56%), 34% patsientidest olid asiaadid. 53%-l patsientidest oli ECOG-i üldseisund (PS) 0 ja 47%-l patsientidest oli ECOG PS 1. Peaaegu kõik patsiendid (99%) olid Child-Pugh A, 1% olid Child-Pugh B. Etioloogias hepatotsellulaarse kartsinoomiga patsientidel esines 38% B-hepatiit (HBV), 21% C-hepatiit (HCV), 40% muu (kas HBV või HCV). Seitsmekümne kaheksal protsendil (78%) patsientidest oli makroskoopiline vaskulaarne invasioon ja/või ekstrahepaatilise leviku olemasolu. 41%-l patsientidest oli alfa-fetoproteiini (AFP) tasemed  $\geq 400$   $\mu\text{g/l}$ . 44% olid saanud paikse transarteriaalse embolisatsiooni või kemoinfusiooni protseduure. 37% said radioteraapiat enne kabosantiniibravi. Sorafeniibiga ravi mediaanne aeg oli 5,32 kuud. Seitsekümmend kaks protsenti (72%) patsientidest olid saanud 1 korra ja 28% olid saanud eelnevalt 2 korda süsteemset teraapiat kaugelarenenud haiguse raviks. Üldise elulemuse (OS) statistiliselt oluline paranemine esines kabosantiniibi rühmas võrreldes platseeborühmaga (Tabel 8 ja Joonis 6).

Progressioonivaba elulemuse (PFS) ja objektiivse ravivastuse määrad (ORR) on kokku võetud tabelis 8.

**Tabel 8: Efektiivsuse tulemused hepatotsellulaarse kartsinoomiga osalejatel (HCC) (ITT populatsioon, CELESTIAL)**

	<b>CABOMETYX (N=470)</b>	<b>Platseebo (N=237)</b>
<b>Üldine elulemus</b>		
Üldise elulemuse mediaan kuudes (95% CI)	10,2 (9,1; 12,0)	8,0 (6,8; 9,4)
HR (95% CI) <sup>1,2</sup>	0,76 (0,63; 0,92)	
p-väärtus <sup>1</sup>	p=0,0049	
<b>Progressioonivaba elulemus (PFS)<sup>3</sup></b>		
Mediaan PFS kuudes (95% CI)	5,2 (4,0; 5,5)	1,9 (1,9; 1,9)
HR (95% CI) <sup>1</sup>	0,44 (0,36; 0,52)	
p-väärtus <sup>1</sup>	p<0,0001	
<b>Kaplan-Meieri olulised näitajad – uuritavate protsent, kes on 3. kuul juhtumivabad</b>		
% (95% CI)	67,0% (62,2%; 71,3%)	33,3% (27,1%; 39,7%)
<b>Objektiivne ravivastuse määr n (%)<sup>3</sup></b>		
Täielik ravivastus (CR)	0	0
Osaline ravivastus (PR)	18 (4)	1 (0,4)
Objektiivsed ravivastused (ORR) (CR+PR)	18 (4)	1 (0,4)
p-väärtus <sup>1,4</sup>	p=0,0086	
Stabiilne haigus	282 (60)	78 (33)
Progressseeruv haigus	98 (21)	131 (55)

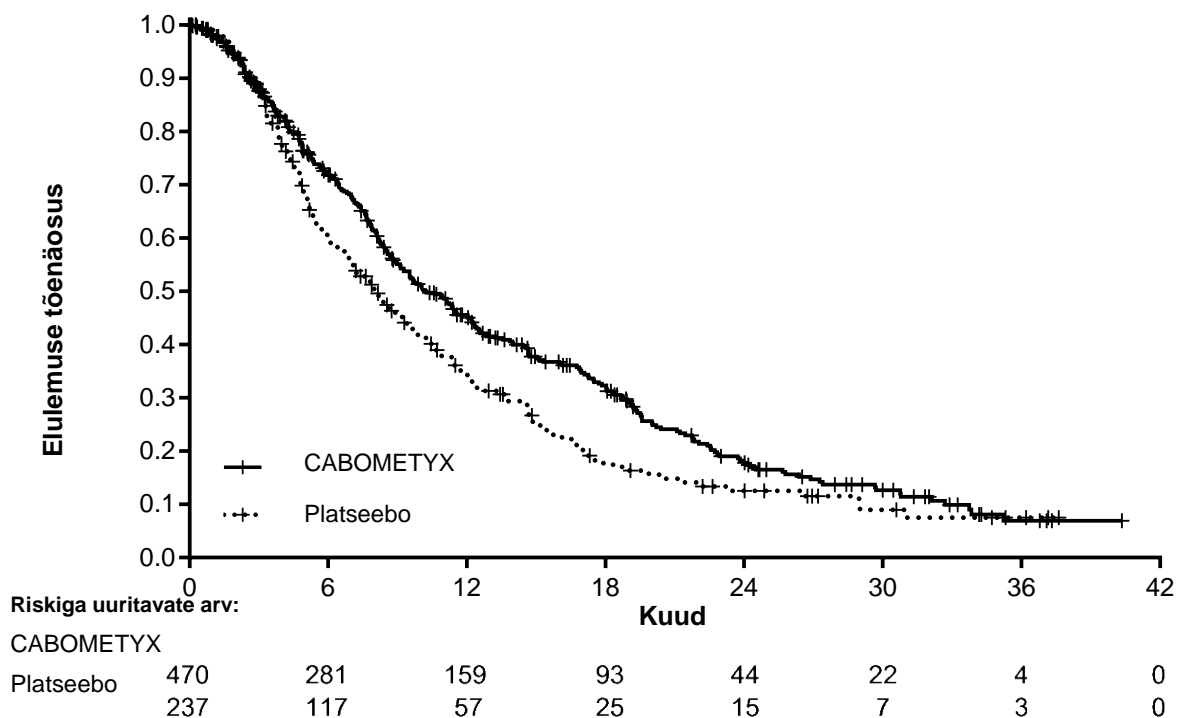
<sup>1</sup> kahepoolne stratifitseeritud *log-rank* analüüs koos järgmiste stratifikatsiooni faktoritega: haiguse etioloogia (HBV [HCV-ga või ilma], HCV [ilma HBV-ta], või muu), geograafiline regioon (Aasia, teised piirkonnad) ja haiguse ekstrahepaatilise leviku ja/või makroskoopilise vaskulaarse invasiooni olemasolu (jah, ei) (vastavalt IVRS andmetele)

<sup>2</sup> hinnatud kasutades Cox proportsionaalset ohumudelit

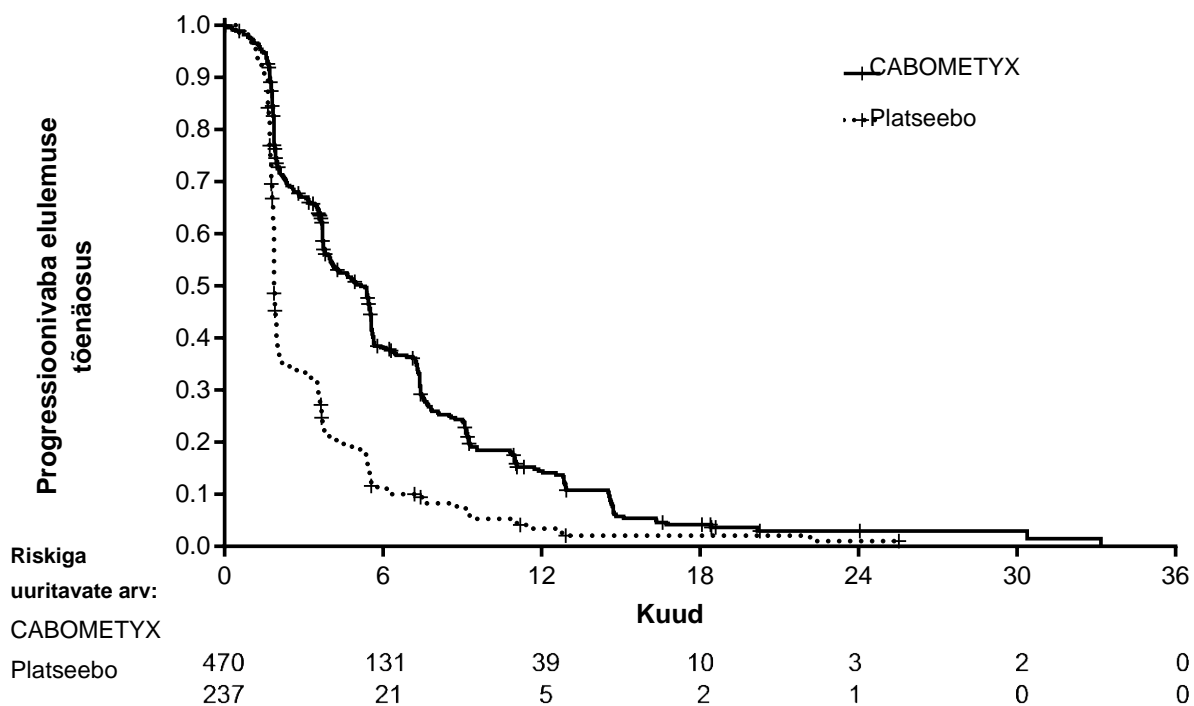
<sup>3</sup> põhineb uurija hinnangul kasvaja ravivastuse kohta RECIST 1.1

<sup>4</sup> stratifitseeritud Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) analüüs

**Joonis 6: Kaplan-Meieri üldise elulemuse kõver (CELESTIAL)**



**Joonis 7: Kaplan-Meieri progressioonivaba elulemuse kõver (CELESTIAL)**



NPACT-i (systemic non-radiation and local liver-directed systemic non-protocol anticancer therapy) kasutussagedus oli 26% kabosantiniibi rühmas ja 33% platseeborühmas. Uuriv OS-i analüüs, mis tsenseeris

NPACT-i kasutuse põhjal, toetas esmast analüüsi: stratifitseerimise faktorite (vastavalt IxRS-le) järgi kohandatud HR oli 0,66 (95% CI: 0,52; 0,84; stratifitseeritud logaritmiline astak-p-väärtus = 0,0005). OS-i kestuse mediaani Kaplan-Meieri näitajad olid 11,1 kuud kabosantiniibi rühmas ja 6,9 kuud platseeborühmas; mediaanide hinnanguline erinevus oli 4,2 kuud.

Mittehaiguspetsiifilise elukvaliteedi (QoL) hindamiseks oli kasutusel EuroQoL EQ-5D-5L. Kabosantiniibi negatiivset toimet võrreldes platseeboga EQ-5D koordineksi skoorile täheldati esimestel ravinädalatel. Pärast seda perioodi on elukvaliteedi hindamise kohta (QoL) andmeid piiratud hulgal.

#### Diferentseerunud kilpnäärme kartsinoom

Platseebokontrolliga uuring täiskasvanud patsientidel, kes on saanud eelnevat süsteemset ravi ning kes ei allu ravile radioaktiivse joodiga või see ei sobi (COSMIC-311)

CABOMETYX'i ohutust ja efektiivsust hinnati randomiseeritud (2:1) topeltpimedas platseebokontrolliga mitmekeskuselises uuringus (COSMIC-311) lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise diferentseerunud kilpnäärme kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel, kelle haigus oli progresseerunud pärast kahte eelnevat VEGF sihtmärkravi kuuri (sealhulgas, kuid mitte ainult lenvatiniibi või sorafeniibiga) ning kes ei allunud ravile radioaktiivse joodiga või kellele see ei sobinud.

Patsiendid, kelle haigus oli mõõdetav RECIST v1.1 uuriija hinnangu kriteeriumi järgi ning esines dokumenteeritud radiograafiline progressioon TKI VEGF- sihtmärkravi ajal või järgselt, randomiseeriti saama 60 mg kabosantiniibi üks kord ööpäevas (N=170) või platseebot (N=88).

Randomiseerimine stratifitseeriti eelneva lenvatiniibi ravi saamise (jah vs. ei) ja vanuse ( $\leq 65$  aasta vs.  $> 65$  aasta) alusel. Platseeborühma randomiseeritud patsientidel lubati üle minna kabosantiniibi rühma, kui progresseeruva haiguse kohta saadi kinnitus sõltumatult radioloogia komisjonilt. Osalejad jätkasid pimeuuringus kuni ilmnes kliiniline kasu või vastuvõetamatu toksilisus.

Esmasteks tulemusnäitajateks olid progressioonivaba elulemus (PFS) ravikavatsuslikus populatsioonis ja objektiivne ravivastuse määr (ORR) esimesel 100-l randomiseeritud patsiendil sõltumatu radioloogia komisjoni hinnangul, võttes aluseks soliidtuumori ravivastuse hindamise kriteeriumid (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST)) 1.1. Kasvajad hinnati iga 8 nädala järel alates randomiseerimisest uuringu esimese 12 kuu jooksul, seejärel iga 12 nädala järel. Üldine elulemus (OS) oli täiendav tulemusnäitaja.

PFS-i esmasesse analüüsi kaasati 187 randomiseeritud patsienti, kellest 125 olid kabosantiniibi rühmast ja 62 platseeborühmast. Algsed demograafilised ja haiguse tunnused olid mõlemas grupis üldiselt sarnased. Vanuse mediaan oli 66 aastat (vahemikus 32 kuni 85 aastat), 51% oli  $\geq 65$ -aastased, 13% olid  $\geq 75$ -aastased. Enamus patsientidest olid valge rassi esindajad (70%), 18% patsientidest olid asiaadid ja 55% olid naissoost. 55%-l patsientidest esines histoloogiliselt kinnitatud papillaarne kilpnäärme kartsinoom, 48%-l oli follikulaarne kilpnäärme kartsinoom, kellest 17%-l oli Hürthle-rakuline kilpnäärmevähk. 95%-l patsientidest esinesid metastaasid: 68%-l kopsudes, 67%-l lümfisõlmedes, 29%-l luudes, 18%-l rinnaõõnes ja 15%-l maksas. 5 patsienti ei olnud sobimatuse tõttu saanud eelnevalt radioloogilist ravi joodiga, 63% oli eelnevalt saanud lenvatiniibi, 60% oli saanud sorafeniibi ja 23% oli saanud nii sorafeniibi kui lenvatiniibi. ECOG-staatus algväärtus oli 0 (48%) või 1 (52%).

Ravikestuse mediaan oli 4,4 kuud kabosantiniibi rühmas ja 2,3 kuud platseeborühmas.

Esmase analüüsi tulemused (lõpukuupäevaga 19.august 2020, PFS-i mediaanne jälgimisaeg 6,2 kuud) ja täiendatud analüüsi tulemused (lõpukuupäevaga 8.veebruar 2021, PFS-i mediaanne jälgimisaeg 10,1 kuud) on esitatud tabelis 9.

Uuringus ei täheldatud statistiliselt olulist ORR-i paranemist kabosantiniibi rühma patsientidel (n=67) võrreldes platseeboga (n=33): 15% vs 0%. Uuringus täheldati statistiliselt olulist PFS-i paranemist (mediaanne jälgimisaeg 6,2 kuud) kabosantiniibi rühma patsientidel (n=125) võrreldes platseeboga (n=62). PFS-i ja OS-i täiendatud analüüs viidi läbi 258 randomiseeritud patsiendi andmetega, nendest oli 170 kabosantiniibi rühmas ja 88 platseeborühmas.

Üldine elulemuse analüüs oli teisejärguline, kuna platseeborühma patsientidel oli võimalus haiguse progresseerumise kinnitamise korral üle minna kabosantiniibi rühma.

**Tabel 9: COSMIC-311 uuringu efektiivsuse tulemused**

	Esmane analüüs <sup>1</sup> (ITT)		Täiendatud analüüs <sup>2</sup> (Täielik ITT)	
	CABOMETYX (n=125)	Platseebo (n=62)	CABOMETYX (n=170)	Platseebo (n=88)
<b>Progressioonivaba elulemus*</b>				
Sündmuste arv, (%)	31 (25)	43 (69)	62 (36)	69 (78)
Haiguse progressioon	25 (20)	41 (66)	50 (29)	65 (74)
Surm	6 (4,8)	2 (3,2)	12 (7,1)	4 (4,5)
Mediaan PFS kuudes (96% CI)	NE (5,7; NE)	1,9 (1,8; 3,6)	11,0 (7,4; 13,8)	1,9 (1,9; 3,7)
Riskitiheduste suhe (96% CI) <sup>3</sup>	0,22 (0,13; 0,36)		0,22 (0,15; 0,32)	
p-väärtus <sup>4</sup>	< 0.0001			
<b>Üldine elulemus</b>				
Sündmused, n (%)	17 (14)	14 (23)	37 (22)	21 (24)
Riskitiheduste suhe <sup>3</sup> (95% CI)	0,54 (0,27; 1,11)		0,76 (0,45; 1,31)	
	<b>Esmane analüüs<sup>1</sup></b>			
<b>Objektiivne ravivastuse määr (ORR)<sup>5</sup></b>				
	<b>CABOMETYX (n=67)</b>		<b>Platseebo (n=33)</b>	
Üldine ravivastus, (%)	10 (15)		0 (0)	
Täielike ravivastus	0		0	
Osaline ravivastus	10 (15)		0	
Stabiilne haigus	46 (69)		14 (42)	
Haiguse progressioon	4 (6)		18 (55)	

\* PFS-i esmane analüüs, mis hõlmab tsenseerimist uue vähivastase ravi järgi. PFS-i tulemused, uue vähivastase ravi järgi tsenseerimisega või ilma, olid sarnased.

CI, usaldusintervall; NE, ei ole hinnatav

<sup>1</sup> Esmase analüüsi andmete lõpukuupäev on 19. august 2020.

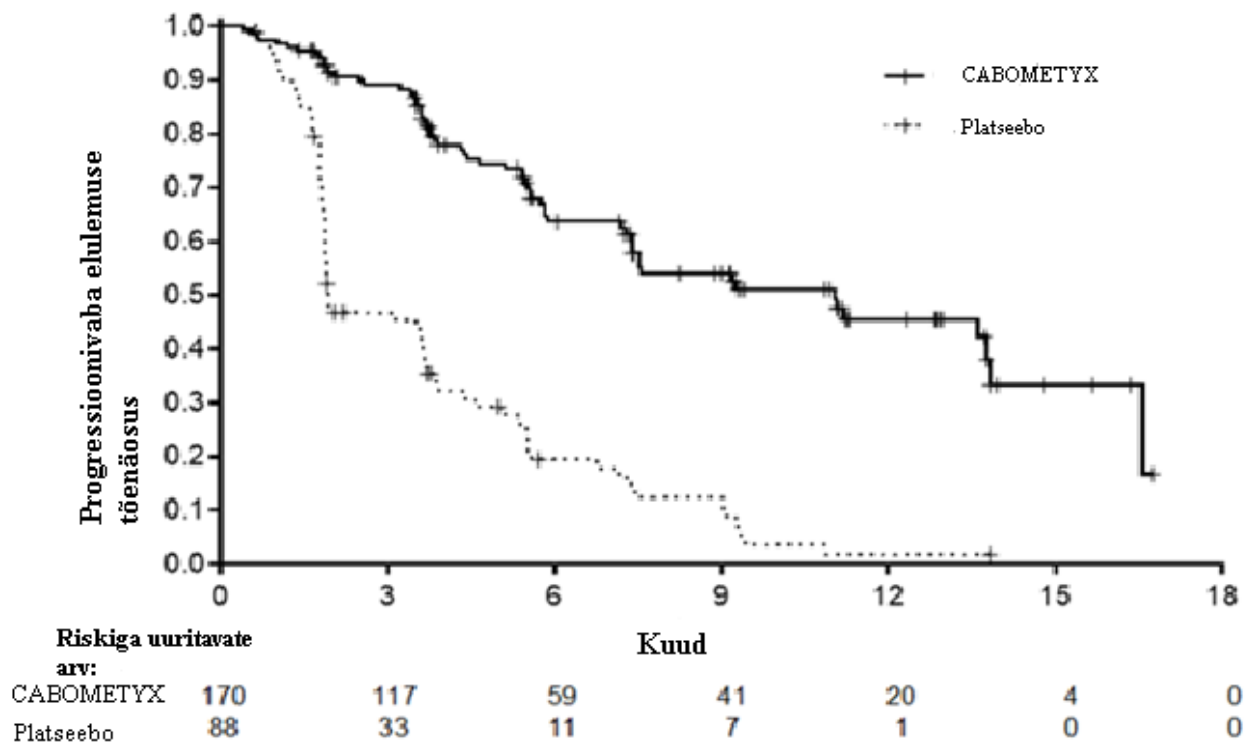
<sup>2</sup> Teise analüüsi andmete lõpukuupäev on 08. veebruar 2021.

<sup>3</sup> hinnatud kasutades Cox proportsionaalset ohumudelit.

<sup>4</sup> Log-rank analüüs järgmiste stratifikatsiooni faktoritega (IXRS andmed): eelnevalt saadud ravi lenvatiinibiga (jah vs. ei) ja vanus (≤ 65 aastat vs. > 65 aastat).

<sup>5</sup> Põhineb esimesel 100-l uuringusse kaasatud patsiendil mediaanse jälgimisajaga 8,9 kuud, n=67 CABOMETYX'i rühmas ja n=33 platseeborühmas. ORR-i paranemine ei olnud statistiliselt oluline.

**Joonis 8: Kaplan-Meieri progressioonivaba elulemuse kõver (COSMIC-311) (täiendatud analüüs (lõpukuupäev: 08 February 2021), N=258)**



### Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada CABOMETYX'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste ühe või mitme alarühma kohta pahaloomulise soliidtuumori ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Kabosantiniibi suukaudsel manustamisel saavutatakse kabosantiniibi plasmakontsentratsiooni piik 2 kuni 3 tundi pärast manustamist. Plasmakontsentratsiooni aegade profiilid näitavad teist imendumise piiki umbes 24 tundi pärast manustamist, mis viitab sellele, et kabosantiniib võib maksasiseselt tsirkuleerida.

Korduv igapäevane 140 mg kabosantiniibi manustamine 19 päeva jooksul tingis ligikaudu 4- kuni 5-kordse kabosantiniibi keskmise akumulereerumise (tuginedes AUC-le) võrreldes ühekordse annuse manustamisega; tasakaaluseisund saavutatakse ligikaudu 15. päevaks.

Kabosantiniibi 140 mg ühekordse annuse suukaudsel manustamisel tõstis kõrge rasvasisaldusega eine mõõdukalt  $C_{max}$  ja AUC väärtusi (vastavalt 41% ja 57%) võrreldes paastunud tervete vabatahtlikega. Ei ole teavet toidu täpse toime kohta 1 tund pärast kabosantiniibi manustamist.

Pärast ühekordset 140 mg annuse manustamist tervetele patsientidele ei õnnestunud näidata bioekvivalentsust kabosantiniibi kõvakapsli ja tableti ravivormide vahel. Täheledatai tableti ravivormi 19%  $C_{max}$  tõusu võrreldes kõvakapsliga. Kabosantiniibi tableti ja kõvakapsli ravivormidel täheledatai vähem kui 10% AUC erinevust.

### Jaotumine

Kabosantiniib seotakse *in vitro* inimese plasmas suurel määral valkudega ( $\geq 99,7\%$ ). Populatsiooni farmakokineetilisele (PK) mudelile tuginedes on tsentraalne jaotusruumala ( $V_c/F$ ) hinnanguliselt 212 l.

### Biotransformatsioon

Kabosantiniib metaboliseeriti *in vivo*. Suuremas koguses kui 10% algainest esines plasma tasemes (AUC) neli metaboliiti: XL184-N-oksiid, XL184-amiidi lõhustumisprodukt, XL184-monohüdroksüsulfaat ja 6-desmetüülamiidi lõhustumisprodukti sulfaat. Kahest mittekonjugeeritud metaboliidist (XL184-N-oksiid ja XL184-amiidi lõhustumisprodukt), mille sihtmärkkinaasi inhibeeriv potentsiaal on algsest kabosantiniibi potentsiaalist < 1%, moodustavad mõlemad < 10% kogu ravimiga seotud plasmakogusest.

Kabosantiniib on *in vitro* CYP3A4 metabolismi substraat: CYP3A4 neutraliseeriv antikeha inhibeeris metaboliidi, XL184-N-oksiidi, moodustumist > 80% võrra NADPH-katalüüsitud inimese maksa mikrosoomide (IMM) inkubeerimisel; samas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP2E1 neutraliseerivatel antikehadel ei olnud kabosantiniibi metaboliitide moodustumisele toimet. CYP2C9 neutraliseerival antikehal oli kabosantiniibi metaboliitide moodustumisele minimaalne toime (ehk vähenemine oli < 20%).

### Eritumine

Kabosantiniibi populatsioonide farmakokineetilisel analüüsil, kasutades 1883 patsiendilt ja 140 tervelt vabatahtlikult pärast suukaudsete annuste manustamist vahemikus 20 mg kuni 140 mg saadud andmeid, oli kabosantiniibi vereplasma lõplik poolväärtusaeg ligikaudu 110 tundi. Patsientide keskmiseks püsivaks kliirensiks (CL/F) oli hinnanguliselt 2,48 l/h. 48-päevasel kogumisperiodil pärast ühekordset annust <sup>14</sup>C-kabosantiniibi tervetele patsientidele leiti umbes 81% kogu manustatud radioaktiivsusest 54% roojas ja 27% uriinis.

### Farmakokineetika patsientide erirühmades

#### Neerufunktsiooni kahjustus

Neerufunktsiooni kahjustusega uuring, kus patsientide kabosantiniibi ühekordne annus oli 60 mg näitab, et geomeetrilise LS-i keskmised suhted kogu plasma kabosantiniibil  $C_{max}$  ja  $AUC_{0-inf}$  olid 19% ja 30% kõrgemad, kerge neerukahjustusega patsientidel (90% CI  $C_{max}$  91,60% kuni 155,51%;  $AUC_{0-inf}$  98,79% kuni 171,26%) ja 2% ning 6...7% kõrgem (90% CI  $C_{max}$  78,64% kuni 133,52%;  $AUC_{0-inf}$  79,61% kuni 140,11%), patsientidel, kellel esines mõõdukas neerufunktsiooni kahjustus võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Geomeetrilise LS-i keskmised suhted seondumata vereplasma kabosantiniibil  $AUC_{0-inf}$  olid 0,2% kõrgemad kerge neerufunktsiooni kahjustusega uuritavatel (90% CI 55,9% kuni 180%) ja 17% (90% CI 65,1% kuni 209,7%) kõrgemad mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega uuritavatel võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Raske neerufunktsiooni kahjustusega osalejaid ei ole uuritud.

#### Maksafunktsiooni kahjustus

Tuginedes kabosantiniibiga ravitud integreeritud populatsiooni farmakokineetilise analüüsi tulemustele tervetel vabatahtlikel ja kasvajaga patsientidel (sealhulga hepatotsellulaarne kartsinoom), ei täheldatud kliiniliselt olulist erinevust kabosantiniibi keskmises plasmakontsentratsioonis normaalse maksafunktsiooni (n=1425) ja kerge maksafunktsiooni kahjustusega (n=558) patsientide hulgas. NCI-ODWG (*National Cancer Institute – Organ Dysfunction Working Group*, Riikliku Vähiinstituudi organdüsfunksiooni tööühma) kriteeriumitele vastava mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientide (n=15) kohta on andmeid piiratud hulgal.

Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole kabosantiniibi farmakokineetikat hinnatud.

### Rass

Populatsiooni farmakokineetika analüüs ei tuvastanud kliiniliselt rassi põhjal kabosantiniibi farmakokineetikas olulisi erinevusi.

### Lapsed

Tervete vabatahtlike ja erinevat tüüpi pahaloormuliste kasvajatega täiskasvanute jaoks loodud farmakokineetilise mudeli jälgendamisel saadud andmed selles populatsioonis näitavad, et 40 mg kabosantiniibi üks kord ööpäevas manustamisel alla 40 kg kehakaaluga või 60 mg üks kord ööpäevas manustamisel üle 40 kg kehakaaluga 12-aastastele ja vanematele noorukitele, saavutatakse plasmas sarnane kontsentratsioon, mis saavutati 60 mg kabosantiniibi üks kord ööpäevas manustamisel täiskasvanud patsientidel (vt lõik 4.2)

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Järgmised kõrvaltoimed ei ilmnenud kliinilistes uuringutes, vaid tekkisid loomkatsetes raviannustele sarnaste kliiniliste annuste manustamisel loomadele ning need võivad olla kliinilisel kasutamisel olulised:

Kuni 6-kuuse kestusega korduvtoksilisuse uuringutes rottidel ja koertel olid toksilisusest mõjustatud organiteks seedetrakt, luuüdi, lümfikude, neerud, neerupealise ja reproduktiivtrakti koed. Nende leidude NOAEL (no observed adverse effect level) oli alla näidustatud raviannusega inimestel saavutatava kliinilise taseme.

Kabosantiniibil ei ole standardsete genotoksilisuse analüüsidega täheldatud mutageensuse ega klastogeensuse potentsiaali. Kabosantiniibi kantserogeenset potentsiaali hinnati kahel liigil: rasH2 transgeensed hiired ja Sprague-Dawley rotid. 2-aastases roti kartsinogeensuse uuringus olid kabosantiniibiga seotud neoplastilised leiud annuste puhul, mis on tunduvalt väiksemad inimestele mõeldud annustest, healoomulise feokromotsütoomi esinemissageduse suurenemine (üksi või kombinatsioonis pahaloomulise feokromotsütoomi/kompleksse pahaloomulise neerupealiste feokromotsütoomiga) mõlemal sool. Täheldatud neoplastiliste kahjustuste kliiniline tähtsus rottidel ei ole teada, kuid see on tõenäoliselt madal. Kabosantiniib ei olnud kartsinogeenne rasH2 hiirte mudelis kasutatuna pisut suuremas annuses, kui inimesele mõeldud terapeutiline annus.

Fertiilsusuuringud rottidel on näidanud isasloomade ja emasloomade vähenenud fertiilsust. Lisaks täheldati isastel koertel hüpospermatogeneesi tasemetel, mis olid alla näidustatud raviannusega inimestel saavutatava kliinilise taseme.

Rottidel ja küülikutel teostati embrüofetaalse arengu uuringud. Rottidel põhjustas kabosantiniib implantatsioonijärgset tiinuse katkemist, looteödeemi, suulae-/huulelõhet, naha aplaasiat ja keerdus või rudimentaarse saba. Küülikutel põhjustas kabosantiniib muutusi loote pehmetes kudedes (vähenenud põrna suurus, väike või puuduv kopsu kesksagar) ja loote suurenenud väärarengute koguhulka. NOAEL oli embrüofetaalse toksilisuse ja teratogeensuse leidude puhul alla näidustatud raviannusega inimestel saavutatava kliinilise taseme.

Noortel rottidel (võrreldavad > 2 aastat vanade lastega) esines kabosantiniibi manustamisel leukotsüütide arvu suurenemist, hematopoeesi vähenemist, emasloomade puberteetilist/ebaküpset suguelundkonda (ilma hilinenud tupe avanemiseta), hammaste ebanormaalsusi, luude mineraalide sisalduse ja tiheduse vähenemist, maksapigmentatsiooni ja lümfisõlmede hüperplaasiat. Emakaga/munasarjadega seotud leiud ja vähenenud hematopoees olid mööduvad, kuid toimed luulistele parameetritele ja maksapigmentatsioonile jäid püsima. Noortel rottidel (võrreldavad > 2-aastaste lastega) esines raviga sarnaseid tulemusi, lisaks täiendavad leiud isaste reproduktioonüsteemile (seemnetorukeste degeneratsioon ja/või atroofia, sperma vähenemine epididüümis) ja nad olid raviannustega võrreldes tundlikumad kabosantiniibiga seotud toksilisusega.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

#### Tableti koostis

Mikrokristalliline tselluloos

Veevaba laktoos

Hüdroksüpropüültselluloos

Naatiumkroskarmelloos

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Magneesiumstearaat

#### Polümeerkate

Hüpromelloos 2910

Titaandioksiid (E171)

Triatsetiin



Kollane raudoksiid (E172)

## 6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

## 6.3 Kõlblikusaeg

4 aastat.

## 6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

HDPE pudel, polüpropüleenist lastekindla korgi, kolme ränigeelist desikandi pakikesega ja polüester-rõngaga. Üks pudel sisaldab 30 õhukese polümeerkattega tabletti.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

Ipsen Pharma  
65, quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Prantsusmaa

## 8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

CABOMETRYX 20 mg õhukese polümeerkattega tabletid  
EU/1/16/1136/002

CABOMETRYX 40 mg õhukese polümeerkattega tabletid  
EU/1/16/1136/004

CABOMETRYX 60 mg õhukese polümeerkattega tabletid  
EU/1/16/1136/006

## 9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 9. september 2016  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21. aprill 2021

## 10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Patheon France  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin-Jallieu  
Prantsusmaa

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CABOMETYX 20 mg õhukese polümeerkattega tabletid  
kabosantiniib

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab kabosantiniib-(S)-maleaati, mis vastab 20 mg kabosantiniibile.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vt pakendi infolehtelt.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerkattega tablett  
30 õhukese polümeerkattega tabletti

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RA VIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Ipsen Pharma  
65, quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/16/1136/002

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

CABOMETYX 20 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D- vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CABOMETRYX 40 mg õhukese polümeerkattega tabletid  
kabosantiniib

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab kabosantiniib-(S)-maleaati, mis vastab 40 mg kabosantiniibile.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vt pakendi infolehtelt.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerkattega tablett  
30 õhukese polümeerkattega tabletti

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED



**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTTEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Ipsen Pharma  
65, quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/16/1136/004

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

CABOMETYX 40 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D- vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CABOMETYX 60 mg õhukese polümeerkattega tabletid  
kabosantiniib

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab kabosantiniib-(S)-maleaati, mis vastab 60 mg kabosantiniibile.

#### 3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vt pakendi infolehtelt.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerkattega tablett  
30 õhukese polümeerkattega tabletti

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RA VIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Ipsen Pharma  
65, quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/16/1136/006

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

CABOMETYX 60 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D- vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PUDELI SILT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CABOMETYX 20 mg õhukese polümeerkattega tabletid  
kabosantiniib

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab kabosantiniib-(S)-maleaati, mis vastab 20 mg kabosantiniibile.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vt pakendi infolehtelt.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 õhukese polümeerkattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Suukaudne  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEKATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Ipsen Pharma  
65, quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/16/1136/002

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PUDELI SILT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CABOMETYX 40 mg õhukese polümeerkattega tabletid  
kabosantiniib

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab kabosantiniib-(S)-maleaati, mis vastab 40 mg kabosantiniibile.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vt pakendi infolehtelt.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 õhukese polümeerkattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Suukaudne  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RA VIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Ipsen Pharma  
65, quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/16/1136/004

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**PUDELI SILT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

CABOMETYX 60 mg õhukese polümeerkattega tabletid  
kabosantiniib

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab kabosantiniib-(S)-maleaati, mis vastab 60 mg kabosantiniibile.

**3. ABIAINED**

Sisaldab laktoosi. Lisateavet vt pakendi infolehtelt.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 õhukese polümeerkattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Suukaudne  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**



**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Ipsen Pharma  
65, quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/16/1136/006

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave patsiendile

**CABOMETRYX 20 mg õhukese polümeerkattega tabletid**  
**CABOMETRYX 40 mg õhukese polümeerkattega tabletid**  
**CABOMETRYX 60 mg õhukese polümeerkattega tabletid**  
kabosantiniib

**Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on CABOMETRYX ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne CABOMETRYX'i võtmist
3. Kuidas CABOMETRYX'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas CABOMETRYX'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on CABOMETRYX ja milleks seda kasutatakse

##### Mis on CABOMETRYX

CABOMETRYX on vähiravim, mis sisaldab toimeainena kabosantiniibi.

Seda kasutatakse täiskasvanud patsientidel, et ravida:

- kaugelearenenud neeruvähki, mida nimetatakse kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomiks
- maksavähki, kui spetsiifiline kasvajaavastane ravim (sorafeniib) ei peata enam haiguse progresseerumist.

CABOMETRYX'i kasutatakse ka lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise diferentseerunud kilpnäärme vähi (teatud tüüpi kilpnäärme vähk) raviks täiskasvanutel, kellel ravi radioaktiivse joodiga ja vähivastased ravimid ei ole peatanud haiguse progresseerumist.

CABOMETRYX'i võib kasutada kombinatsioonis nivolumabiga kaugelearenenud neeruvähi raviks. On oluline, et te loeksite ka nivolumabi pakendi infolehte. Kui teil tekib nende ravimite kohta mistahes küsimusi, pidage nõu oma arstiga.

##### Kuidas CABOMETRYX toimib

CABOMETRYX blokeerib retseptori türosiinkinaasideks nimetatavate valkude tegevuse, mis on seotud uute rakkude kasvu ja neid varustavate veresoonte arenguga. Need valgud võivad esineda suurel määral kasvaja rakkudes ja blokeerides nende toime, võib see ravim aeglustada kiirust, millega kasvaja kasvab ning aidata katkestada kasvaja vajalikku verevarustust.

#### 2. Mida on vaja teada enne CABOMETRYX'i võtmist

##### CABOMETRYX'i ei tohi kasutada

- kui olete kabosantiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

## Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne CABOMETYX'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui:

- teil on kõrge vererõhk;
- teil on praegu või on varem olnud aneurüsm (veresooneina laienemine ja nõrgenemine) või veresooneina rebend;
- teil on kõhulahtisus;
- teil on hiljuti esinenud suuri verejookse;
- teil on viimase kuu aja jooksul olnud operatsioone (või kui kirurgilised protseduurid on plaanis), sealhulgas stomatoloogilised protseduurid;
- teil on põletikuline soolehaigus (näiteks Crohni tõbi, haavandiline koliit, divertikuliit või apenditsiit);
- teil on hiljuti esinenud veretrombe alajäsemetes, insulti või südameinfarkti;
- teil on probleemid kilpnäärmeaga. Õelge oma arstile, kui te väsite kiiremini, olete võrreldes teiste inimestega rohkem külmatundlik või teie hääl muutub ravimi võtmise ajal jämedaks.
- teil on maksa- või neeruhaigus.

**Teatage oma arstile, kui milline tahes neist käib teie kohta.** Te võite vajada nende seisundite ravi või teie arst võib otsustada muuta teie CABOMETYX'i annust või ravi üldse katkestada. Vt ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“.

Te peate ütlema oma hambaarstile, et te võtate seda ravimit. On oluline, et hoolitsete ravi ajal hästi suuhügieeni eest.

## Lapsed ja noorukid

CABOMETYX ei ole lastele ega noorukitele soovitatav. Selle ravimi toimed noorematele kui 18-aastastele inimestele ei ole teada.

## Muud ravimid ja CABOMETYX

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud mis tahes muid ravimeid, sealhulgas käsimüügiravimid. Seda seetõttu, et CABOMETYX võib mõjutada mõnede teiste ravimite toimimist. Samuti võivad mõned teised ravimid mõjutada CABOMETYX'i toimimist. See võib tähendada, et teie arstil on vaja muuta teie poolt võetavaid annuseid. Te peate rääkima oma arstile igast ravimist, mida võtate, kuid eriti siis, kui te võtate:

- ravimeid, millega ravitakse seeninfektsioone, nagu näiteks itrakonasool, ketokonasool ja posakonasool;
- ravimeid, millega ravitakse bakteriaalseid infektsioone (antibiootikumid), nagu näiteks erütromütsiin, klaritromütsiin ja rifampitsiin;
- allergiaravimeid, nagu näiteks feksofenadiin;
- ravimeid, millega ravitakse stenokardiat (valu rinnus, mis tekib ebapiisava südame verevarustuse tõttu), nagu ranolasiin;
- ravimeid, millega ravitakse epilepsiat või hooge, nagu näiteks fenütoiin, karbamasepiin ja fenobarbitaal;
- taimseid valmistisi, mis sisaldavad liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) ja mida kasutatakse vahel depressiooni või depressiooniga seotud seisundite, nagu näiteks ärevuse raviks;
- vere vedeldamiseks kasutatavaid ravimeid, nagu näiteks varfariin ja dabigatraan-eteksilaat;
- kõrge vererõhu või muude südamehaiguste raviks kasutatavaid ravimeid, nagu näiteks aliskireen, ambrisentaan, digoksiin, talinolool ja tolvaptaan;
- diabeediravimeid, nagu näiteks saksagliptiin ja sitagliptiin;
- ravimeid, mida kasutatakse podagra ravimiseks, nagu näiteks kolhitsiin;
- ravimeid, mida kasutatakse HIV-i või AIDS-i raviks, nagu näiteks efavirens, ritonaviir, maravirok ja emtritsitabiin;
- ravimeid, mida kasutatakse transplantaadi äratõukereaktsiooni ennetamiseks (tsüklosporiin) ja tsüklosporiinil põhinevate raviskeemide korral reumatoidartriidi ja psoriaasi raviks

## CABOMETYX koos toiduga

Vältige selle ravimi kasutamise ajal greipfruuti sisaldavate toodete tarbimist, kuna need võivad tõsta CABOMETYX'i taset teie veres.

### **Rasedus, imetamine ja viljakus**

**Vältige CABOMETYX'i ravi ajal rasestumist.** Kui teie võite või teie partner võib rasestuda, kasutage ravi ajal ja vähemalt 4 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Arutage oma arstiga, millised rasestumisvastased vahendid on teile selle ravimi võtmise ajal sobilikud (vt ka ülalolev lõik Muud ravimid ja CABOMETYX).

Teavitage oma arsti, kui teie ise rasestute või plaanite rasestuda / teie partner rasestub või plaanib rasestuda ajal, mil teid ravitakse CABOMETYX'iga.

**Teavitage oma arsti ENNE selle ravimi võtmist**, kui teie kaalute / teie partner kaalub või plaanib enne teie ravi lõppu last saada. On võimalus, et see ravim mõjutab teie viljakust.

Naised, kes võtavad seda ravimit, ei tohi ravi ajal ja vähemalt 4 kuu jooksul pärast ravi lõppu imetada, kuna kabusantiniib ja/või selle metaboliidid võivad rinnapiima erituda ja teie last kahjustada.

Kui te võtate seda ravimit, kasutades samal ajal suukaudseid kontratseptiive, võivad suukaudsed kontratseptiivid olla ebatõhusad. Te peate selle ravimi võtmise ajal ja vähemalt 4 kuud pärast ravi lõpetamist kasutama ka barjäärkontratseptiivi (nt kondoom või pessaar).

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Olge auto juhtimisel ja masinatega töötamisel ettevaatlik. Pidage meeles, et ravi CABOMETYX'iga võib teid muuta väsinuks või nõrgaks ja mõjutada teie võimet autot juhtida või masinatega töötada.

### **CABOMETYX sisaldab laktoosi**

Ravim sisaldab laktoosi (teatud tüüpi suhkrut). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

### **CABOMETYX sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

## **3. Kuidas CABOMETYX'i võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Te peaksite selle ravimi võtmist jätkama, kuni teie arst otsustab ravi lõpetada. Kui teil tekivad tõsised kõrvaltoimeid, võib teie arst otsustada muuta teie raviannust või lõpetada ravi varem, kui esialgu oli plaanitud. Teie arst ütleb, kui teil on vaja oma annust muuta.

CABOMETYX'i tuleb võtta üks kord ööpäevas. Tavaline annus on 60 mg, kuid teie arst otsustab, milline annus on teie jaoks õige.

Kui te võtate seda ravimit koos nivolumabiga kauglearenenud neeruvähi raviks, on soovitatav CABOMETYX'i annus 40 mg ööpäevas.

Te ei tohi CABOMETYX'i võtta koos toiduga. Te ei tohi midagi süüa vähemalt 2 tundi enne selle ravimi võtmist ja 1 tund pärast ravimi võtmist. Neelake tablett alla klaasitäie veega. Ärge purustage tablette.

### **Kui te võtate CABOMETYX'i rohkem kui ette nähtud**

Kui te võtate seda ravimit rohkem, kui teile on öeldud, teavitage otsekohe oma arsti või pöörduge tablettide ja selle infolehega haiglasse.

### **Kui te unustate CABOMETYX'i võtta**

- Kui teie järgmise annuseni on aega 12 tundi või rohkem, siis võtke vahelejäänud annus ära kohe, kui see teile meenub. Järgmine annus võtke tavapärasel ajal.
- Kui teie järgmise annuseni on aega vähem kui 12 tundi, siis ärge võtke vahelejäänud annust. Järgmine annus võtke tavapärasel ajal.

### **Kui te lõpetate CABOMETYX'i võtmise**

Ravimi võtmise lõpetamine võib katkestada ravimi toimimise. Ärge lõpetage ravi selle ravimiga, kui te ei ole seda arutanud oma arstiga.

Kui teile manustatakse seda ravimit koos nivolumabiga, siis manustatakse teile esmalt nivolumabi, millele järgneb CABOMETYX'i manustamine.

Palun lugege nivolumabi pakendi infolehte, et saada rohkem teavet selle ravimi kasutamise kohta. Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kui teil esineb kõrvaltoimeid, võib teie arst lasta teil CABOMETYX'i võtta väiksemas annuses. Teie arst võib teile kõrvaltoimete vastu määrata ka muid ravimeid.

**Teavitage oma arsti otsekohe, kui te märkate ükskõik millist järgnevatest kõrvaltoimetest – te võite vajada kiireloomulist ravi:**

- Sümptomid, mille hulka kuuluvad valu kõhus, iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus või palavik. Need võivad olla seedetrakti mulgustuse, mis on maos või sooltes tekkiv potentsiaalselt eluohtlik auk, tunnused. Seedetrakti mulgustus on sage kõrvaltoime (võib mõjutada kuni 1 inimest 10-st).
- Tugev või kontrollimatu veritsus, millega kaasnevad niisugused sümptomid nagu: vere oksendamine, must väljaheide, veri uriinis, peavalu, vere kõhimine. Need kõrvaltoimed esinevad sageli (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st).
- Uimasus, segasus või teadvusekaotus. Need nähud võivad tekkida maksaprobleemide tõttu, mis esinevad sageli (võivad esineda kuni 1-1 inimesel 10-st).
- Turse, õhupuudustunne.
- Haav, mis ei parane. See kõrvaltoime esineb aeg-ajalt (võib mõjutada 1 inimest 100-st).
- Krambihood, peavalud, segasus või keskendumisraskused. Need võivad olla posterioorse pöörduva leukoentsefalopaatia sündroomi (PRES) tunnused. PRES-i esineb aeg-ajalt (võib esineda 1-1 inimesel 100-st).
- Valu suus, hammastes ja/või lõualuus, turse või villid suus, tuimus või raskustunne lõualuus, hammaste liikumine. Need võivad olla lõualuu kahjustuse nähud (osteonekroos). Need kõrvaltoimed võivad esineda aeg-ajalt (võivad esineda 1-1 inimesel 100-st).

**CABOMETYX'i teiste kõrvaltoimete hulka kuuluvad:**

**Väga sagedad kõrvaltoimed** (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- aneemia (punaliblede, mis transpordivad hapnikku, arvu vähenemine), vereliistakute arvu vähenemine (vererakud, mis aitavad verel hüübida);
- vähenenud kilpnäärme aktiivsus; sümptomiteks võivad olla väsimus, kehakaalu tõus, kõhukinnisus, naha tundumist jaheda ja kuivana;

- langenud söögiisu, muutunud maitsetundlikkus;
- magneesiumi või kaaliumisisalduse vähenemine veres;
- valk albumiini sisalduse vähenemine veres (valk, mis on organismis hormoonide, ravimite ja ensüümide kandja);
- peavalu, pearinglus;
- hüpertensioon (kõrge vererõhk);
- veritsus;
- rääkimisraskused, hääle kähedus (düsfoonia), köha ja õhupuudus;
- maoärritus, sealhulgas kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, seedehäired ja kõhuvalu;
- suu või kurgu punetus, turse või valu (stomatiit);
- nahalööve kätel või jalataldadel millega mõnikord kaasnevad villid, sügelus valu;
- valu kätes, käelabades, jalgades või jalalabades;
- väsimus, nõrkus, suuõõne või seedetrakti limaskesta põletik, jalgade ja käte turse;
- kehakaalu langus;
- häired maksafunktsioonitestides (maksaensüümide aspartaadi-aminotransferaasi jaalaniini-aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine).

### **Sagedad kõrvaltoimed** (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- abstsess (mäda kogunemine koos turse ja põletikuga);
- vere valgeliblede taseme vähenemine (need on olulised infektsioonidega võitlemisel);
- dehüdratsioon;
- vähenenud kaltsiumi, naatriumi ja fosfaatide sisaldus veres;
- kaaliumi sisalduse suurenemine veres;
- bilirubiini suurenenud sisaldus veres (mis võib põhjustada kollatõbe/naha ja silmade kollasust);
- vere suhkrusisalduse suurenemine (hüperglükeemia) või vähenemine (hüpoglükeemia);
- närvipõletik (põhjustab tuima, torkivat, põletavat tunnet või valu jäsemetes);
- helid kõrvus (tinnitus);
- veretrombid veresoontes;
- veretrombid kopsudes;
- kõhunäärmpõletik, valulik rebend või ebanormaalne kudede vaheline ühendus (fistul), gastroösofageaalne reflukshaigus (maohappe tagasiheide söögitorru), hemorroidid, suukuivus ja valu suus, neelamisraskused;
- tugev naha sügelus, alopeetsia (juuste välja langemine ja hõrenemine), kuiv nahk, juukse värvi muutus; naha pealmise kihi paksenemine, nahapunetus;
- lihaskrambid, valu liigestes;
- valgu sisaldus uriinis (nähtav analüüsides);
- häired maksafunktsioonitestides (maksaensüümide aluselise fosfataasi ja gamma-glutamüültransferaasi suurenemine veres);
- häired neerufunktsiooni analüüsides (kreatiniinisalduse suurenemine veres);
- rasvu (lipaas) ja tärklisist lõhustavate ensüümide (amülaasi) aktiivsuse suurenemine;
- kolesterooli või triglütseriidide suurenenud sisaldus veres.

### **Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed** (võivad esineda 1 inimesel 100-st)

- tõmblused, ajuinsult;
- tõsine kõrge vererõhk;
- verehüübed arterites;
- sapi vähenenud vool maksast;
- põletav või valulik tunne keelel (glossodüünia);
- südameinfarkt;
- kokku kukkunud kops, mille puhul õhk jääb kopsude ja rindkere vahelisse ruumi põhjustades hingeldust (pneumotooraks).

## **Teadmata** (mõjutatud inimeste arv ei ole teada)

- veresooneina laienemine ja nõrgenemine või rebend (aneurüsmid ja arteridissektsioonid);
- nahas olevate veresoonte põletik (kutaanne vaskuliit).

Järgmistest kõrvaltoimetest on teatatud **CABOMETYX'i** manustamisel koos nivolumabiga:

## **Väga sagedad kõrvaltoimed** (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- ülemiste hingamisteede infektsioonid;
- vähenenud kilpnäärme aktiivsus; sümptomid võivad sisaldada väsimust, kehakaalu tõusu, kõhukinnisust, naha tundumist jaheda ja kuivana;
- suurenenud kilpnäärme aktiivsus; sümptomid võivad sisaldada kiiret südame löögisagedust, higistamist, kehakaalu langust;
- söögiisu vähenemine, maitsetundlikkuse muutused;
- peavalu, pearinglus;
- hüpertensioon (kõrge vererõhk);
- kõneraskused, hääle kähedus (düsfoonia), kõha ja õhupuudus;
- maoärritus, sealhulgas kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, seedehäired, kõhuvalu ja kõhukinnisus;
- suu või kõri punetus, turse või valu (stomatiit);
- nahalööve, millega mõnikord kaasnevad villid, sügelus, käte või jalataldade valu, nahalööve-või sügelus;
- liigeste valu (artralgia), lihasspasm, lihasnõrkus ja lihasvalu;
- valk uriinis (näha analüüsides);
- väsimuse või nõrkuse tunne, palavik ja turse (paistetud).

## **Sagedad kõrvaltoimed** (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Raske kopsuinfektsioon (pneumoonia);
- teatud vere valgeliblede (eosinofiilide) arvu suurenemine;
- allergiline reaktsioon (sealhulgas anafülaktiline reaktsioon);
- neerupealiste hormoonide sekretsiooni vähenemine (neerude peal asuvad näärmed);
- dehüdratsioon;
- närvide põletik (põhjustab tuimust, nõrkust, surina- või põletustunnet kätes ja jalgades);
- helid kõrvus (tinnitus);
- silmade kuivus ja hägune nägemine;
- üdame rütmi või löögisageduse muutused, kiire südame löögisagedus;
- veretrombid veresoontes;
- põletik kopsudes (pneumoniit, millele on iseloomulik kõha ja hingamisraskused), veretrombid kopsudes, vedelik kopsude ümber;
- ninaverejooks;
- soolepõletik (koliit), suukuivus, valu suus, maopõletik (gastriit) ja hemorroidid (veenikomud);
- maksapõletik (hepatiit);
- naha kuivus ja punetus;
- alopeetsia (juustekaotus ja hõrenemine), juuste värvimuutused;
- liigeste põletik (artriit);
- neerupuudulikkus (sealhulgas järsk neerufunktsiooni halvenemine);
- valu, valu rinnus.

## **Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed** (võivad esineda 1 inimesel 100-st)

- Nivolumabi infusiooniga seotud allergilised reaktsioonid;
- ajupõhimikul asuva ajuripatsi põletik (hüpofüsiit), kilpnäärme turse (türeoidiit);
- ajutine närvide põletik, mis põhjustab jäsemete valu, nõrkust ja halvatust (Guillain Barré sündroom); lihasnõrkus- ja väsimus ilma atroofiata (müasteeniline sündroom);
- ajupõletik;



- silmapõletik (põhjustab valu ja punetust);
- südamelihasepõletik;
- kõhunäärme põletik (pankreatiit), soole perforatsioon, põletav ja valulik tunne keelel (glossodüünia);
- nahahaigus, millele on iseloomulikud paksenenud laigud nahal, millega sageli kaasnevad hõbedased soomused (psoriaas);
- villid (sügelev lööve);
- lihaste hellus/nõrkus, mis ei ole põhjustatud treenimisest (müopaatia), lõualuu kahjustus, valulik rebend või ebanormaalne kudede vaheline ühendus (fistul);
- neerupõletik;
- kokku kukkunud kops, mille puhul õhk jääb kopsude ja rindkere vahelisse ruumi põhjustades hingeldust (pneumotooraks).

**Teadmata** (mõjutatud inimeste arv ei ole teada)

- nahas olevate veresoonte põletik (kutaanne vaskuliit).

### **Muutused vereanalüüsides**

CABOMETRYX monoterapiana ja CABOMETRYX'i kasutamine koos nivolumabiga võib põhjustada muutusi teie arsti poolt teostatud vereanalüüsides. Nendeks on:

- kõrvalekalded maksafunktsiooni testides (maksaensüümide aspartaataminotransferaasi,alaniinaminotransferaasi või alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine, jääkprodukti bilirubiini sisalduse suurenemine veres);
- kõrvalekalded neerufunktsiooni testides (kreatiniinisalduse suurenemine);
- kõrge (hüperglükeemia) või madal (hüpoglükeemia) suhkrusisaldus veres;
- aneemia (vere punaliblede, mis kannavad hapnikku, arvu vähenemine veres), vere valgeliblede (olulised nakkuste vastu võitlemisel) või vereliistakute (rakud, mis aitavad verel hüübida) arvu vähenemine veres;
- rasvu (lipaas) ja tärklisi (amülaas) lõhustavate ensüümide aktiivsuse suurenemine;
- fosfaatide taseme vähenemine;
- kaltsiumi- või kaaliumisisalduse suurenemine või vähenemine;
- magneesiumi- või naatriumisalduse suurenemine või vähenemine;
- kehakaalu langus;
- vere triglütseriidide sisalduse suurenemine;
- vere kolesteroolisisalduse suurenemine.

CABOMETRYX monoterapiana võib põhjustada muutusi vereanalüüsides, mida teie arst teostab. Nendeks on:

- ensüüm gamma-glutamüültransferaasi sisalduse suurenemine;
- valk albumiini sisalduse vähenemine veres (valk, mis on organismis hormoonide, ravimite ja ensüümide kandja).

CABOMETRYX'i kasutamine koos nivolumabiga võib põhjustada muutusi vereanalüüsides, mida teie arst teostab. Nendeks on:

- magneesiumi- või naatriumi sisalduse suurenemine veres.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas CABOMETRYX'i säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pudeli sildil ja pakendil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida CABOMETRYX sisaldab

Toimeaine on kabosantiniib-(S)-maleaat.

CABOMETRYX 20 mg õhukese polümeerkattega tabletid: üks tablett sisaldab kabosantiniib-(S)-maleaati, mis vastab 20 mg kabosantiniibile.

CABOMETRYX 40 mg õhukese polümeerkattega tabletid: üks tablett sisaldab kabosantiniib-(S)-maleaati, mis vastab 40 mg kabosantiniibile.

CABOMETRYX 60 mg õhukese polümeerkattega tabletid: üks tablett sisaldab kabosantiniib-(S)-maleaati, mis vastab 60 mg kabosantiniibile.

Teised koostisosad on:

- **Tableti koostis:** mikrokristalliline tselluloos, veevaba laktoos, hüdroksüpropüülselluloos, naatriumkroskarmelloos, kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat (vt lõik 2 laktoosi sisalduse kohta)
- **Õhuke polümeerkate:** hüpromelloos, titaandioksiid (E171), triatsetiin, kollane raudoksiid (E172)

### Kuidas CABOMETRYX välja näeb ja pakendi sisu

CABOMETRYX 20 mg õhukese polümeerkattega tabletid on kollased, ümmargused ja ilma poolitusjooneta ning ühel küljel on pimetrükk „XL“ ja teisel küljel „20“.

CABOMETRYX 40 mg õhukese polümeerkattega tabletid on kollased, kolmnurkse kujuga ja ilma poolitusjooneta ning ühel küljel on pimetrükk „XL“ ja teisel küljel „40“.

CABOMETRYX 60 mg õhukese polümeerkattega tabletid on kollased, ovaalse kujuga ja ilma poolitusjooneta ning ühel küljel on pimetrükk „XL“ ja teisel küljel „60“.

CABOMETRYX'i tabletid on saadaval pakendites, mis sisaldavad ühte plastpudelit 30 õhukese polümeerkattega tabletiga.

Pudel sisaldab 3 silikageeliga desikanti ja polüesterspiraali, mis aitab vältida õhukese polümeerkattega tablettide kahjustumist. Hoidke desikandid ja polüesterspiraalid pudelis ja desikante ei tohi alla neelata.

### Müügiloa hoidja

Ipsen Pharma  
65, quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Prantsusmaa

## **Tootja**

Patheon France  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin Jallieu  
Prantsusmaa

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

### **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Italia**

Ipsen SpA  
Tel: + 39 02 39 22 41

### **България**

PharmaSwiss EOOD  
Тел.: +359 2 8952 110

### **Latvija**

Ipsen Pharma representative office  
Tel: +371 67622233

### **Česká republika**

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

### **Lietuva**

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas  
Tel. + 370 700 33305

### **Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland**

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

### **Magyarország**

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

### **Deutschland, Österreich**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

Centralpharma Communications OÜ  
Tel: +372 60 15 540

### **Polska**

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

### **Ελλάδα, Κύπρος, Malta**

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ  
Ελλάδα  
Τηλ: + 30 210 984 3324

### **Portugal**

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

### **España**

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

### **România**

Ipsen Pharma România SRL  
Tel: + 40 (021) 231 27 20

**France**

Ipsen Pharma  
Tél: + 33 1 58 33 50 00

**Hrvatska**

PharmaSwiss d.o.o.  
Tel: +385 1 6311 833

**Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)**

Ipsen Pharmaceuticals Limited  
Tel: + 44 (0)1753 62 77 77

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Infoleht on viimati uuendatud****Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.