

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8

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

CABOMETYX on näidustatud kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomi raviks:

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

Hepatotsellulaarne kartsinoom

CABOMETYX on näidustatud monoteraapiana hepatotsellulaarse kartsinoomi raviks täiskasvanud patsientidele, keda on eelnevalt ravitud sorafeniibiga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Annustamine

CABOMETYX'i (kabosantiniib) tabletid ja COMETRIQ'i (kabosantiniib) kõvakapslid ei ole bioekvivalentsed ja neid ei tohi kasutada vaheldumisi (vt lõik 5.2). Kui patsient peab vahetama kabosantiniibi kõvakapslid kabosantiniibi tablettide vastu, peab ta jätkama ravi CABOMETYX'i annusega, mis ei ületa 60 mg või praegust COMETRIQ'i annust (ükskõik kumb on madalam).

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

Ravimi kõrvaltoimete esinemise kahtluse korral võib vajalikuks osutada CABOMETYX'i ravi ajutine katkestamine ja/või annuse vähendamine (vt tabel 1). Kui on vajalik annuse vähendamine, on soovitatav vähendada annust 40 mg-le päevas ja seejärel 20 mg-le päevas. Raviannuste katkestamine on soovituslik CTCAE 3. või kõrgema astme mürgistuste või talumatute 2. astme mürgistuste korral. Annuste vähendamine on soovituslik 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. CABOMETYX'i annuse soovitatav muutmine kõrvaltoimete korral

Kõrvaltoime ja raskusaste	Ravi muutus
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 CABOMETYX'i manustamine püsivalt.

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

Eripopulatsioonid

Eakad patsiendid

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

Rass

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

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

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 kahjustusega patsiendid

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 kahjustusega patsiendid

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. Andmed puuduvad.

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 abiainetes 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 ilmingud hõlmavad hüpokaltseemiat, hüpokaleemiat, trombotsütopeeniat, hüpertensiooni, palmoplantaarset erütrodüsesteesia sündroomi (PPES), proteiinuuriat ja seedetrakti nähte (kõhuvalu, limaskestade põletik, kõhukinnisus, kõhulahtisus, oksendamine).

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 vajab 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.

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 vajab 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.

Toimed maksale

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 kabosantiniibiga (st, kui alternatiivsed põhjustajad ei ole teada), tuleb kohandada annust vastavalt Tabelis 1 toodud juhiste (vt lõik 4.2).

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). Hepaatile entsefalopaatia tekkis enam kabosantiniibiga ravitud mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh B) patsientidel. CABOMETYX'i ei soovitata kasutada raske maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh C) patsientidel, kuna nendel patsientidel ei ole kabosantiniibi kasutamist uuritud ning nendel patsientidel võib ekspositsioon suurenedada.

Hepaatile entsefalopaatia

Hepatotsellulaarse kartsinoomi uuringus (CELESTIAL) teatati hepaatilise entsefalopaatia esinemisest sagedamini kabosantiniibi rühmas kui platseeborühmas. Kabosantiniibi on seostatud kõhulahtisusega, oksendamisega, 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. Kabosantiniibravi 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. Kabosantiniibravi 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 kabosantiniibravi 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.

Trombotsütopeenia

Hepatotsellulaarse kartsinoomi uuringus (CELESTIAL) 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 kabosantiniibravi peatada vähemalt 28 päeva enne plaanilist operatsiooni, sh stomatoloogilist operatsiooni. Otsus jätkata kabosantiniibraviga pärast operatsiooni peab põhinema haava küllaldase paranemise kliinilisel otsusel. Kabosantiniibravi tuleb katkestada patsientidel, kelle haava paranemise tüsistused nõuavad meditsiinilist sekkumist.

Hüpertensioon

Kabosantiniibi kasutamisel on täheldatud hüpertensiooni. Enne kabosantiniibravi alustamist peab vererõhk olema kontrolli all. Kabosantiniibi –ravi ajal tuleb kõigi patsientide hüpertensiooni jälgida ja vastavalt vajadusele ravida standardse antihüpertensiivse raviga. Antihüpertensiivsete ravimite kasutamisele vaatamata püsiva hüpertensiooni puhul tuleb kabosantiniibi annust vähendada. Kabosantiniibravi tuleb katkestada, kui hüpertensioon on raske ja püsiv hoolimata vererõhu ravist ja kabosantiniibi annuse vähendamisest. Hüpertensiivse kriisi korral tuleb kabosantiniibravi katkestada.

Palmoplantaarne erütrodüesteesia sündroom

Kabosantiniibiga on täheldatud palmoplantaarse erütrodüesteesia sündroomi (PPES). Kui PPES on raske, tuleb kaaluda kabosantiniibravi katkestamist. Kabosantiniibravi tuleb uuesti alustada väiksema annusega, kui PPES on taandunud 1. astmele.

Proteinuuria

Kabosantiniibi kasutamisel on täheldatud proteinuuriat. Valgusisaldust uriinis tuleb kabosantiniibravi ajal regulaarselt jälgida. Kabosantiniibravi tuleb katkestada patsientidel, kellel tekib nefrootiline sündroom.

Pöörduva posterioorse leukoentsefalopaatia sündroom

Kabosantiniibi kasutamisel on täheldatud pöörduvat posterioorset leukoentsefalopaatia sündroomi (*Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome*, RPLS), mida tuntakse ka kui posterioorne pöörduv entsefalopaatia sündroom (*Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome*, PRES). Selle sündroomi olemasolu tuleb kaaluda kõigil patsientidel, kellel esinevad mitmed sümptomid, sh krambid, peavalu, nägemishäired, segasusseisund või muutunud vaimne seisund. Kabosantiniibravi tuleb katkestada RPLS-tunnustega patsientidel.

QT- intervalli pikendamine

Patsientidel, kellel on esinenud QT- intervalli pikendamist, 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.

Biokeemiliste laboratoorsete uuringute kõrvalekalded

Kabosantiniibi seostatakse elektrolüütide tasakaalu häirete suurenenud tekkesagedusega (sealhulgas hüpo- ja hüperkaleemia, hüpomagneseemia, hüpokaleemia, hüponatreemia). 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 plasma taseme tõusu. Manustades kabosantiniibi koos ainetega, mis on tugevad CYP3A4 inhibiitorid, tuleb olla ettevaatlik. Kabosantiniibi samaaegne manustamine koos tugeva CYP3A4 indutseerija rifampitsiiniga põhjustas kabosantiniibi plasma taseme langust. 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 plasma kontsentratsiooni tõusu. Seega tuleb samaaegsel MRP2 inhibiitorite kasutamisel (nt tsüklosporiin, efaviirents, emtritsitabiin) olla ettevaatlik (vt lõik 4.5).

Abiainetega seotud hoiatused

Patsiendid, kellel on harvaesinev galaktoosi pärilikkus, kaasasündinud laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire ei tohiks seda ravimit võtta.

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 plasmataset (AUC) 38% võrra. Seega tuleb tugevate CYP3A4 inhibiitorite (nt ritonaviir, itrakonasool, 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 plasmataset (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 plasma kabosantiniibi tasemele (AUC). Kui mao pH-d muutvaid aineid (st PPI-d, H₂-retseptori antagonistid ja antatsiidid) manustatakse koos kabosantiniibiga, ei ole annuse reguleerimine näidustatud.

MRP2 inhibiitorid

In vitro andmed näitavad, et kabosantiniib on MRP2 substraat. Seega võib MRP2 inhibiitorite manustamine põhjustada kabosantiniibi plasma kontsentratsiooni 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 lisakontratseptsiooni, näiteks barjääri meetodit.

Kuna kabosantiniibi plasmavalkudega seondumise tasemed on kõrged (lõik 5.2), on võimalik plasmavalkude asendamise koostoime varfariiniga. Niisuguse kombinatsiooni puhul tuleb jälgida INR väärtusi.

P-glükoproteiini substraadid

Kahesuunalises analüüsisüsteemis, kus kasutati MDCK-MDR1 rakke, oli kabosantiniib P-gp transpordi aktiivsuse inhibiitor (IC₅₀ = 7,0 µM), 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 kabosantiniibi ravi ajal.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasestuda võivatele naistele tuleb soovitada kabosantiniibravi ajal rasestumist vältida. Rasestumist peavad vältima ka kabosantiniibi võtvate meespatsientide naispartnerid. Nii mees- ja naispatsiendid kui ka nende partnerid peaksid ravi ajal ja vähemalt 4 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist kasutama tõhusaid kontratseptsiooni meetodeid. Kuna sukaudsed kontratseptiivid ei pruugi kuuluda „efektiivsete

kontratseptsiooni meetodite“ hulka, tuleks 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 kabosantiniibravi ajaks ja vähemalt 4 kuuks pärast selle lõpetamist imetamise katkestama.

Fertiilsus

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 käsitsemise võimet. Kabosantiniibiga on seostatud kõrvaltoimeid, nagu näiteks väsimus ja nõrkus. Seega tuleb autojuhtimisel ja masinate käsitsemisel soovitada ettevaatlikkust.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad kabosantiniibiga seotud rasked kõrvaltoimed ($\geq 1\%$ juhtudest) neerurakk-kartsinoomiga patsientidel on kõhulahtisus, hüpertensioon, hüponatreemia, iiveldus, söögiisu vähenemine, emboolia, väsimus, hüpomagneemia, palmoplantaarne erütrodüsesteesia sündroom (PPES).

Erinevate raskustega kõige sagedamad kõrvaltoimed (esinesid vähemalt 25%-l patsientidest) neerurakk-kartsinoomiga patsientidel hõlmasid kõhulahtisust, hüpertensiooni, väsimust, ASAT-i aktiivsuse suurenemist, ALAT-i aktiivsuse suurenemist, iiveldust, söögiisu vähenemist, palmoplantaarse erütrodüsesteesia sündroomi, düsgeusiat, trombotsüütide arvu vähenemist, stomatiiti, aneemiat, oksendamist, kehakaalu langust, düspepsiat ja kõhukinnisust. Hüpertensioon esines enam varem ravimata neerurakk-kartsinoomiga patsientidel (67%), võrreldes neerurakk-kartsinoomi patsientidega, kes on saanud eelnevat VEGF-sihtmärkravi (37%).

Kõige sagedamad tõsised kõrvaltoimed hepatotsellulaarse kartsinoomiga patsientidel ($\geq 1\%$ juhtudest) on hepaatiline entsefalopaatia, palmoplantaarne erütrodüsesteesia sündroom, asteenia ja kõhulahtisus.

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

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabeli kujul

Tabelis 2 on kõrvaltoimed esitatud 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 kabosantiniibiga ravitud patsientidel teatatud kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemide klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid		abstsess		
Vere ja lümfisüsteemi häired	aneemia	trombotsütopeenia, neutropeenia	lümfopeenia	
Endokriinsüsteemi häired	hüpotüreoidism			
Ainevahetus- ja toitumishäired	vähenenud söögiisu, hüpomagneseemia, hüpokaleemia	dehüdratsioon, hüpoalbumineemia, hüpofosfateemia, hüponatreemia, hüpokaltseemia, hüpokaleemia, hüperglükeemia hüperbilirubineemia, hüpoglükeemia		
Närvisüsteemi häired	düsgeusia, peavalu, peapööritus	perifeerne sensoorne neuropaatia	krambid	tserebrovaskulaarne sündmus
Kõrva ja labürindi kahjustused		tinnitus		
Südame häired				müokardiinfarkt
Vaskulaarsed häired	hüpertensioon, hemorraagia	venoosne tromboos, arteriaalne tromboos		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	düsfoonia, hingeldus, köha	pulmonaal-embolism		
Seedetrakti häired	kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, stomatiit, kõhukinnisus, kõhuvalu, düspepsia, ülakõhuvalu	Seedetrakti perforatsioon, fistul, gastroösofageaalne reflukshaigus, hemorroidid, suuvalu, suukuivus	pankreatiit, glossodüünia	
Maksa ja sapiteede häired		hepaatiline entsefalopaatia	kolestaatiline hepatiit	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	palmoplantaarse erütrodüsesteesia sündroom, lööve	pruuritus, alopeetsia, kuiv nahk, dermatiit, aknetaoline dermatiit, juukse värvi muutused		

MedDRA organsüsteemide klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	valu jäsemetes	lihasspasmid, aralgia	lõualuu osteonekroos	
Neerude ja kuseteede häired		proteinuuria		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	väsimus, lihaskestade põletik, astenia, perifeerne turse			
Uuringud	kaalulangus, seerumi ALAT aktiivsuse suurenemine, ASATaktiivsuse suurenemine	vere ALP aktiivsuse suurenemine, GGT aktiivsuse suurenemine, vere kreatiniini sisalduse suurenemine, amülaasi aktiivsuse suurenemine, lipaasi aktiivsuse suurenemine, vere kolesteroolisisalduse suurenemine, valgete vererakkude arvu vähenemine	triglütseriidide sisalduse suurenemine	
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused			haava komplikatsioonid	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Järgmiste kõrvaltoimete andmed pärinevad patsientidelt, kes said neerurakk-kartsinoomi (*renal cell carcinoma*, RCC) kesksetes uuringutes suukaudselt CABOMETYX'i 60 mg üks kord ööpäevas pärast eelnevat VEGF-sihtmärkravi ja eelneva ravita neerurakk-kartsinoomi korral ja pärast eelnevat süsteemset ravi hepatotsellulaarse kartsinoomi korral (lõik 5.1).

Seedetrakti perforatsioon

Neerurakk-kartsinoomi uuringutes pärast eelnevat VEGF-sihtmärkravi (METEOR), teavitati seedetrakti perforatsioonidest 0,9% (3/331) kabusantiniibiga 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) kabusantiniibiga ravitud patsientidest. Kõrvaltoimed kuulusid 4. ja 5. raskusastme alla.

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

Fataalsed perforatsioonid esinesid kabusantiniibi kliinilises programmis.

Hepaatiline entsefalopaatia

Hepatotsellulaarse kartsinoomi uuringus (CELESTIAL) teatati 5,6% (26/467) kabusantiniibiga ravitud patsiendil hepaaatilise entsefalopaatia (hepaaatiline entsefalopaatia, entsefalopaatia, hüperamoneemiline 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 ja CABOSUN) ei teatatud ühestki hepaatilise entsefalopaatia juhust.

Kõhulahtisus

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 lõpetadavastavalt 84/467 (18%), 69/467 (15%) ja 5/467 (1%) patsientidest.

Fistulid

Neerurakk-kartsinoomi uuringutes pärast eelnevat VEGF-sihtmärke (METEOR), teavitati fistulitest 1,2% (4/331) kabosantiniibiga ravitud patsientidest ja see hõlmas päraakufistuleid 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.

Kabosantiniibi kliinilises programmis esines fataalse lõppega fistuleid.

Hemorraagia

Neerurakk-kartsinoomi uuringutes pärast eelnevat VEGF-sihtmärke (METEOR), oli raskete hemorraagiliste kõrvaltoimete esinemissagedus (≥ 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 (≥ 3 . aste) 5,1% (4/78) kabosantiniibiga ravitud RCC patsientidest.

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

Kabosantiniibi kliinilises programmis esines fataalse lõppega hemorraagiaid.

Pöörduva posterioorse leukoentsefalopaatia sündroom (RPLS)

METEOR'i või CABOSUN'i või CELESTIAL uuringutes ei teatatud ühestki RPLS-i juhtumist, kuid RPLS-ist on teavitatud harva teistes kliinilistes uuringutes (2 patsiendil/4872-st; 0,04%).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kabosantiniibi üleannustamise spetsiifilist ravi ei ole ning võimalikke üleannustamise sümptomeid pole 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: kasvjavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01XE26.

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 inhibeerivat 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 kilpnäärme kasvaja patsientidel täheldati kontrollitud kliinilises uuringus 29. päeval (aga mitte 1. päeval) pärast kabosantiniibravi 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

Kliinilised andmed neerurakk-kartsinoomi (RCC) kohta pärast eelnevat sihtmärkravi vaskulaarse endoteliaalse kasvufaktoriga (VEGF)

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 CABOMETYX'i (N=330) või everoliimust (N=328). Patsiendid võisid saada muid 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. Teisesed 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 CABOMETYX'i 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%). CABOMETYX'i 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).

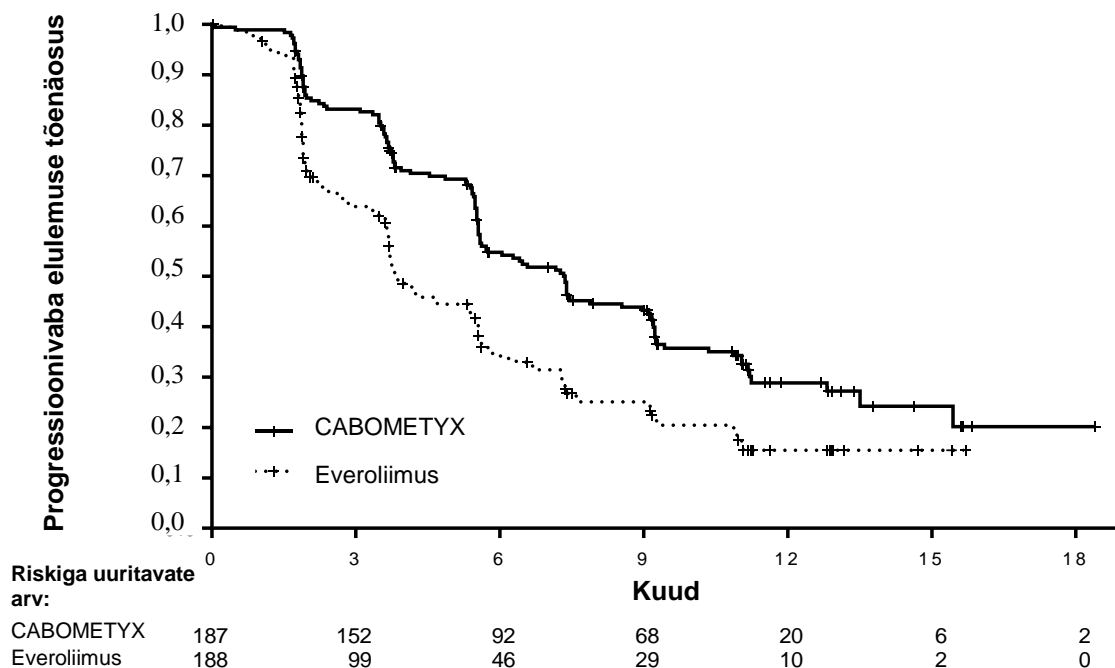
CABOMETYX näitas võrreldes everoliimusega statistiliselt olulist PFS-i paranemist (joonis 1 ja tabel 3). OS-i plaanitud vaheanalüüs viidi läbi PFS-i analüüsi ajal ja ei jõudnud statistiliselt olulise vahepealse piirini (202 juhtu, HR=0,68 [0,51; 0,90], p=0,006). OS-i järgneva plaanimata vaheanalüüsi puhul näidati statistiliselt olulist paranemist CABOMETYX'i 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 CABOMETYX'i 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 ≥ 2), esimese VEGFR-TKI vältusele (≤ 6 kuud vs > 6 kuud).

Objektiivsete ravivastuste määrad on kokku võetud tabelis 4.

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)

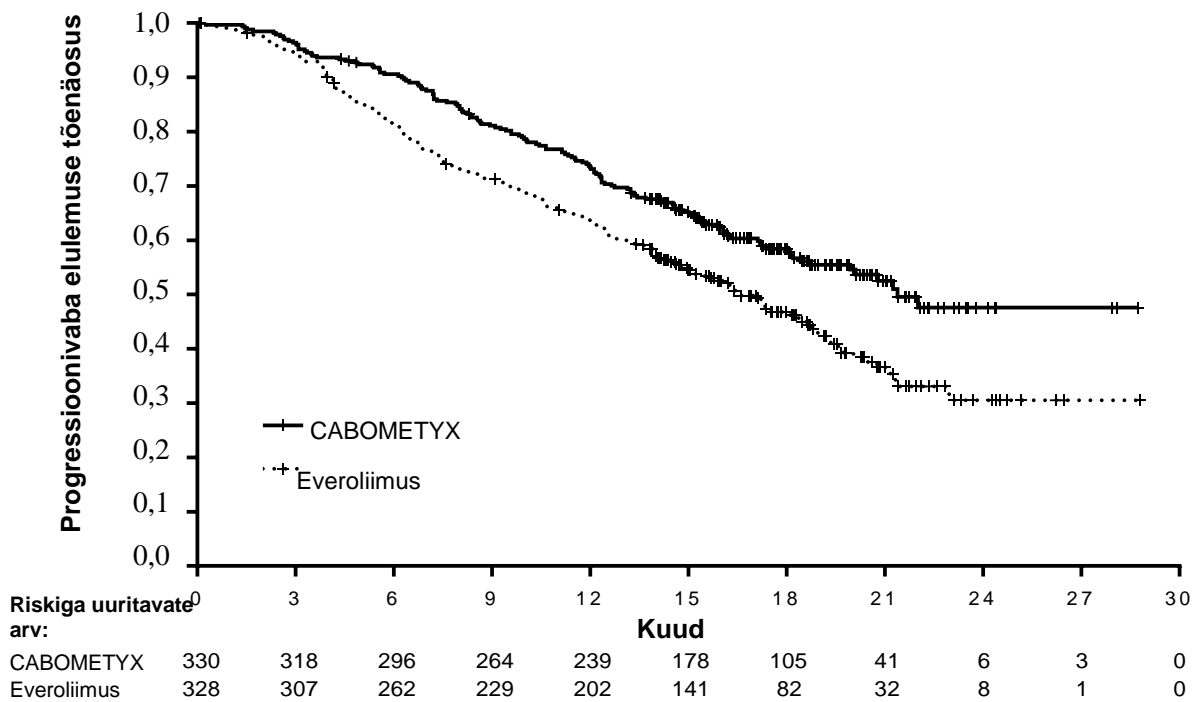


Tabel 3. PFS-i tulemused sõltumatu radioloogide järelvalvekomitee poolt neerurakk-kartsinoomiga osalejatel pärast eelnevat sihtmärkravi vaskulaarse endoteliaalse kasvufaktoriga (VEGF) (METEOR)

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 ¹	0,58 (0,45; 0,74), p<0,0001		0,51 (0,41; 0,62), p<0,0001	

¹ stratifitseeritud log-rank test

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



Tabel 4: ORR tulemuste kokkuvõte vastavalt sõltumatu radioloogide komitee (*independent radiology committee, IRC*) ülevaatele ja uurijate ülevaatele neerurakk-kartsinoomiga osalejatel pärast eelnevat sihtmärkravi vaskulaarse endoteliaalse kasvufactoriga (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 ¹	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%

¹ Hii-ruut test

Kliinilised andmed eelneva ravita neerurakk-kartsinoomi kohta

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 CABOMETYX'i (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 CABOMETYX'i 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 (≥ 3 riskifaktorit). Enamikul patsientidest (87%) oli ECOG olek 0 või 1; 13%-l patsientidest oli ECOG olek 2. 36%-l patsientidest esinesid luumetastaasid.

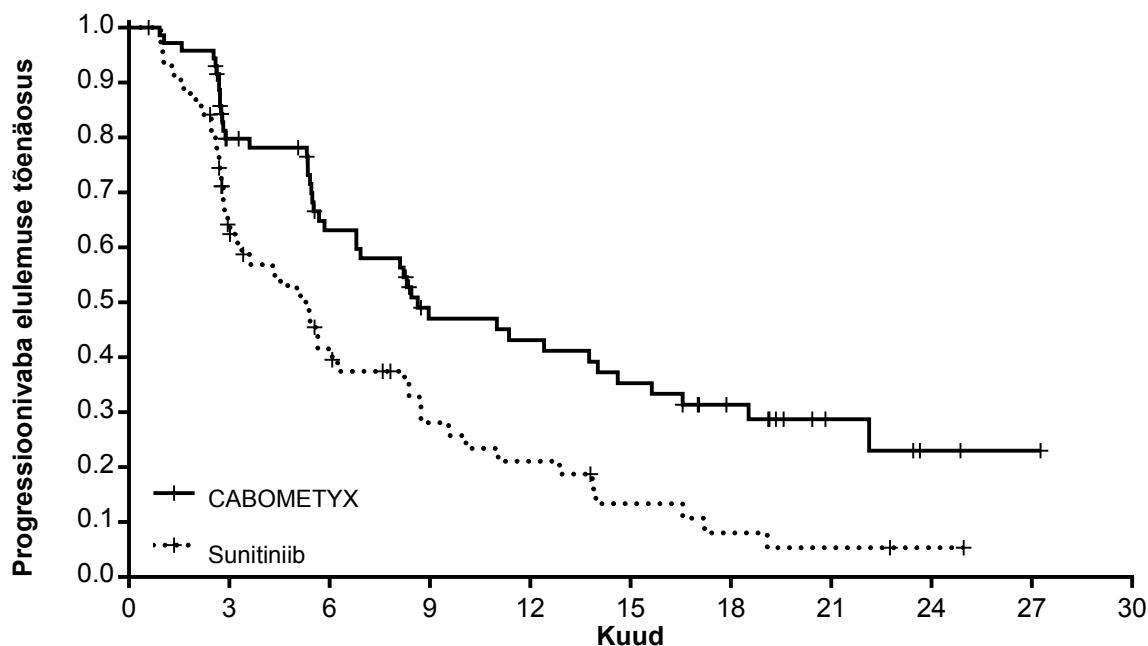
CABOMETYX näitas võrreldes sunitiniibiga statistiliselt olulist PFS-i paranemist hinnatuna pimemeetodiga sõltumatu radioloogide kooskõlastuskomitee poolt (IRC) (Joonis 3 ja tabel 5). Uurijate ja IRC määratud analüüsitulemused PFS-i paranemise hinamisel olid samad.

Nii positiivse kui negatiivse MET-seisundiga patsientidel esines positiivne toime CABOMETYX'i 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)).

CABOMETYX ravi seostati pikema elulemusega võrreldes sunitiniibiga (Tabel 5). Uuringut ei laiendatud üldise elulemuse analüüsile ning andmed ei ole lõplikud.

Objektiivsete ravivastuste määrad on kokku võetud tabelis 5.

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 5: Efektiivsuse tulemused eelneva ravita neerurakk-kartsinoomiga osalejatel (ITT populatsioon, CABOSUN)

	CABOMETYX (N=79)	Sunitiniib (N=78)
Progressioonivaba elulemus (PFS) hinnatuna IRC poolt^a		
Mediaan PFS kuudes (95% CI)	8,6 (6,2, 14,0)	5,3 (3,0, 8,2)
HR (95% CI); stratifitseeritud ^{b,c}	0,48 (0,32, 0,73)	
Kahepoolne log-rank stratifitseeritud ^b p-väärtus:	p=0,0005	
Progressioonivaba elulemus (PFS) hinnatuna uurijate poolt		
Mediaan PFS kuudes (95% CI)	8,3 (6,5, 12,4)	5,4 (3,4, 8,2)
HR (95% CI); stratifitseeritud ^{b,c}	0,56 (0,37, 0,83)	
Kahepoolne log-rank stratifitseeritud ^b p-väärtus:	p=0,0042	
Üldine elulemus		
Üldise elulemuse mediaan kuudes (95% CI)	30,3 (14,6, NE)	21,0 (16,3, 27,0)
HR (95% CI); stratifitseeritud ^{b,c}	0,74 (0,47, 1,14)	
Objektiivne ravivastuse määr n (%) hinnatuna IRC poolt		
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)
Objektiivne ravivastuse määr n (%) hinnatuna uurijate poolt		
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)

^a kooskõlas EL-i keeluga

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

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

Kliinilised andmed ja hepatotsellulaarne kartsinoom

CABOMETRYX'i ohutust ja efektiivsust hinnati randomiseeritud topeltblindas 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 CABOMETRYX'i (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 vajasisid järgmist süsteemset või lokaalset maksa kasvavastast ravi. Pimeravi faasis ei tohtinud platseeborühmast üle minna kabosantiniibi rühma.

Algsed demograafilised ja haiguse karakteristikud olid CABOMETRYX'i ja platseeborühmade vahel sarnased ning on näidatud allpool kõigi 707 randomiseeritud patsiendi kohta:

mehed: 82%

vanuse mediaan: 64 aastat.

valge rassi esindajad: 56%, asiaadid: 34%

ECOG-i üldseisund (PS) 0: 53% või ECOG PS 1: 47%.

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

Etioloogias hepatotsellulaarse kartsinoomiga patsientidel esines 38% B-hepatiit (HBV), 21% C-hepatiit (HCV), 40% muu (kas HBV või HCV).

Makroskoopilise vaskulaarse invasiooni ja/või ekstrahepaatilise leviku olemasolu: 78%.

Alfa-fetoproteiini (AFP) tasemed ≥ 400 $\mu\text{g/l}$: 41%.

Paikse transarteriaalse embolisatsiooni või kemoinfusiooni protseduurid: 44%.

Radioteraapia enne kabosantiniibravi: 37%.

Sorafeniibravi mediaanaeg: 5,32 kuud.

Seitsekümmend kaks protsenti (72%) patsientidest olid saanud ühe korra ja 28% olid saanud eelnevalt 2 korda süsteemset teraapiat kaugelearenenud haiguse raviks.

Üldise elulemuse (OS) statistiliselt oluline paranemine esines CABOMETRYX'i rühmas võrreldes platseeborühmaga (Tabel 6 ja Joonis 4).

Progressioonivaba elulemuse (PFS) ja objektiivse ravivastuse määrad (ORR) on kokku võetud tabelis 6.

Tabel 6: Efektiivsuse tulemused hepatotsellulaarse kartsinoomiga osalejatel (HCC) (ITT populatsioon, CELESTIAL)

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

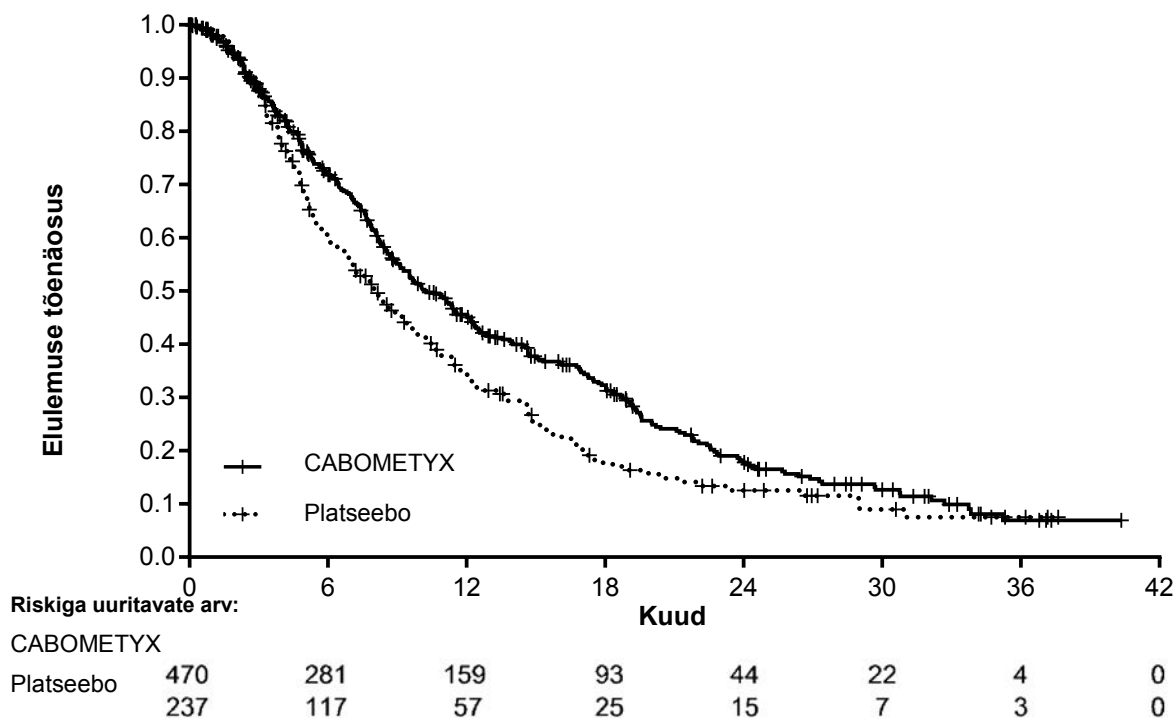
¹ kahepoolne stratifitseeritud *log-rank* analüüs koos järgmiste stratifikatsiooni faktoritega: haiguse etioloogia (HBV [HCV-ga või ilma], HCV [ilma HBV-ta], või muu), geograafiline regioon (Aasia, teised piirkonnad) ja haiguse ekstrahepaatilise leviku ja/või makroskoopilise vaskulaarse invasiooni olemasolu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

² hinnatud kasutades Cox proportsionaalset ohumudelit

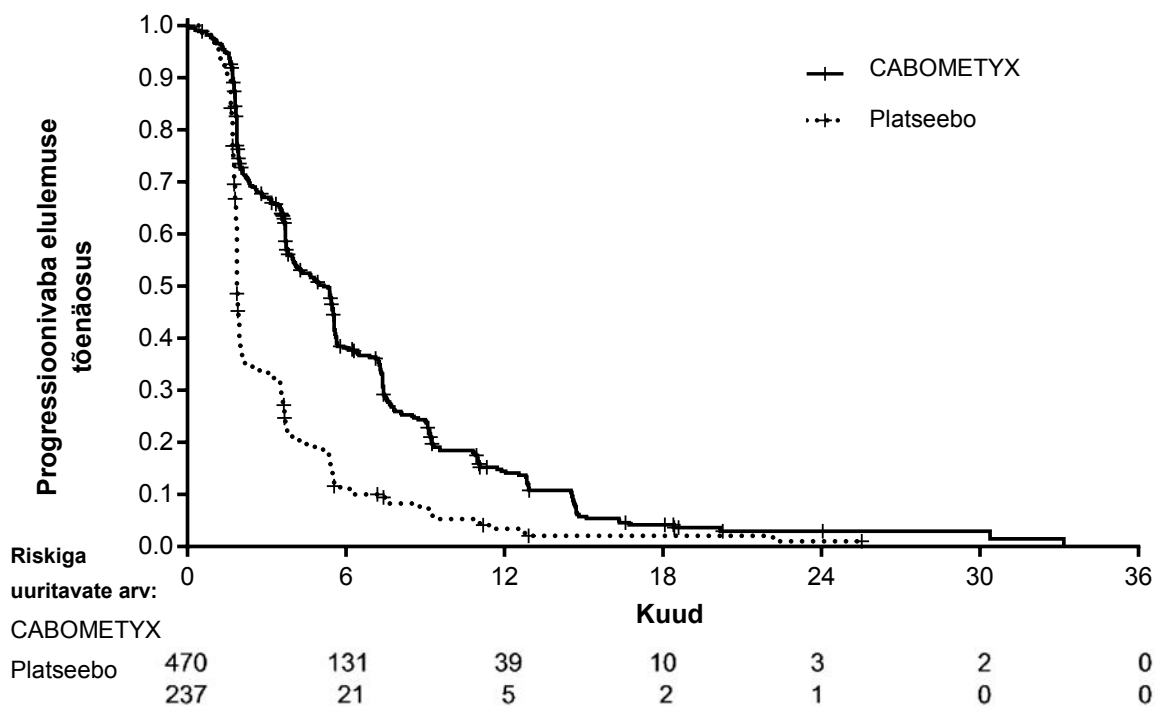
³ põhineb uurija hinnangul kasvaja ravivastuse kohta RECIST 1.1

⁴ stratifitseeritud Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) analüüs

Joonis 4: Kaplan-Meieri üldise elulemuse kõver (CELESTIAL)



Joonis 5: 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.

Mittehaigusspetsiifilise elukvaliteedi (QoL) hindamiseks oli kasutusel EuroQoL EQ-5D-5L. Cabometyx'i negatiivset toimet võrreldes platseeboga EQ-5D koordineeritud skoorile täheldati esimestel ravinädalatel. Pärast seda perioodi on elukvaliteedi hindamise kohta (QoL) andmeid piiratud hulgal.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama CABOMETYX'iga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta hepatotsellulaarse kartsinoomi ja neeru ja neeruvaagna kartsinoomi (v.a nefroblastoom, nefroblastematoos, heledarakuline sarkoom, mesoblastiline nefroom, neeru medullaarne kartsinoom ja neeru rabdoidne (*rhabdoid*) tuumor) raviks (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 akumulatsioonimise (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. Täheldati tableti ravivormi (CABOMETYX) 19% C_{max} tõusu võrreldes kõvakapsliga (COMETRIQ). Kabosantiniibi tableti (CABOMETYX) ja kõvakapsli (COMETRIQ) ravivormidel täheldati 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. Valgu sidumine ei muutunud kerge või mõõduka neerukahjustuse või maksafunktsiooniga patsientidel.

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 potentsiaalst $< 1\%$, 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 plasma lõplik poolväärtusaeg ligikaudu 110 tundi. Patsientide keskmiseks püsivaks kliirensiks (CL/F) oli hinnanguliselt 2,48 l/h. 48-päevasel kogumisperioodil pärast ühekordset annust ¹⁴C-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 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. 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 töörühma) 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.

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.

Fertiilsuuringud 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 luuliste parameetritele ja maksapigmentatsioonile jäid püsima. Noortel rottidel (võrreldavad > 2-aastaste lastega) esines raviga sarnaseid tulemusi, kuid 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

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PCTFE läbisurutava fooliumiga blister, mis sisaldab 7 õhukese polümeerkattega tabletti. Üks karp sisaldab 4 blisterit, 28 õhukese polümeerkattega tabletti.

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

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

CABOMETRYX 40 mg õhukese polümeerkattega tabletid
EU/1/16/1136/003
EU/1/16/1136/004

CABOMETRYX 60 mg õhukese polümeerkattega tabletid
EU/1/16/1136/005
EU/1/16/1136/006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 9. september 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti 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 vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Prantsusmaa

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.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

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 Raviameti 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

CABOMETRYX 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
28 õhukese polümeerkattega tabletti
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 JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravim või selle jätmed tuleb hävitada vastavalt kohalikule seadusandlusele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1136/001
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-vöökood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CABOMETRYX 20 mg õhukese polümeerkattega tabletid
kabosantiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Ipsen Pharma

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

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
28 õhukese polümeerkattega tabletti
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 JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravim või selle jäätmed tuleb hävitada vastavalt kohalikule seadusandlusele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1136/003
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:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CABOMETRYX 40 mg õhukese polümeerkattega tabletid
kabosantiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Ipsen Pharma

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

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
28 õhukese polümeerkattega tabletti
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 JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravim või selle jäätmed tuleb hävitada vastavalt kohalikule seadusandlusele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/16/1136/005
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-vöökood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

CABOMETRYX 60 mg õhukese polümeerkattega tabletid
kabosantiniib

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Ipsen Pharma

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

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 <ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)>

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

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 <ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)>

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

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 <ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)>

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

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

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

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, et ravida:

- teatud tüüpi kaugelearenenud neeruvähki, mida nimetatakse neerurakk-kartsinoomiks
- maksavähki täiskasvanud patsientidel, keda on varem ravitud spetsiifilise kasvajakasvatuse ravimiga (sorafeniib).

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 CABOMETRYX aeglustada kiirust, millega kasvaja kasvab ning aidata katkestada kasvajale vajalikku verevarustust.

2. Mida on vaja teada enne CABOMETRYX'i võtmist

Ärge võtke CABOMETRYX'i

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

- teil on kõrge vererõhk;
- 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 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“.

Lapsed ja noorukid

CABOMETYX ei ole lastele ega noorukitele soovitatav. CABOMETYX'i 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 ja 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
- kõrge vererõhu või muude südamehaiguste raviks kasutatavaid ravimeid, nagu näiteks aliskireen, ambrisentaan, dabigatraan-eteksilaat, 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 efaviirents, ritonaviir, maravirok ja emtritsitabiin
- ravimeid, mida kasutatakse transplantaadi äratõukereaktsiooni ennetamiseks (tsüklosporiin) ja tsüklosporiinil põhinevate raviskeemide korral reumatoidartriidi ja psoriaasi raviks

Suukaudsed kontratseptiivid

Kui te võtate CABOMETYX'i, kasutades samal ajal suukaudseid kontratseptiive, võivad suukaudsed kontratseptiivid olla ebatõhusad. Te peaksite CABOMETYX'i võtmise ajal ja vähemalt 4 kuud pärast ravi lõpetamist kasutama ka barjäärkontratseptiivi (nt kondoom või pessaar).

CABOMETYX koos toiduga

Te ei tohi CABOMETYX'i koos toiduga võtta. Te ei tohi midagi süüa vähemalt 2 tundi enne CABOMETYX'i võtmist ja 1 tund pärast ravimi võtmist. 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 CABOMETYX'i 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 CABOMETYX'i võtmist, kui teie kaalute / teie partner kaalub või plaanib enne teie ravi lõppu last saada. On võimalus, et CABOMETYX'i ravi mõjutab teie viljakust.

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

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.

CABOMETYX sisaldab laktoosi (teatud tüüpi suhkrut). Kui teie arst on teile öelnud, et teil on talumatus teatud suhkrute vastu, rääkige enne selle ravimi võtmist oma arstiga.

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 kõrvaltoimed, 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.

CABOMETYX'i **ei tohi** võtta koos toiduga. Te ei tohi midagi süüa vähemalt 2 tundi enne CABOMETYX'i 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 CABOMETYX'i 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.

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.
- Raske või kontrollimatu veritsus, millega kaasnevad niisugused sümptomid nagu: vere oksendamine, must väljaheide, veri uriinis, peavalu, vere kõhimine.
- Turse, valu kätes või jalgades või õhupuudustunne.
- Haav, mis ei parane.
- Krambihood, peavalud, segasus või keskendumisraskused. Need võivad olla pöörduva posterioorse leukoentsefalopaatia sündroomi tunnused. Seda esineb harva (esineb vähem kui 1 inimesel 1000-st).
- Uimasus, segasus või teadvusekaotus. Need nähud võivad tekkida maksaprobleemide tõttu.

Muude kõrvaltoimete hulka kuuluvad:

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

- Maoärritus, sealhulgas kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, seedehäired ja kõhuvalu
- Villid, käte või jalataldade valu, naha lööve või punetus
- Langenud söögiisu, kaalukaotus, muutunud maitsetundlikkus
- Väsimus, nõrkus, peavalu, pearinglus
- Kõrgenenud vererõhk
- Aneemia (punaliblede madal tase)
- Suu või kurgu punetus, turse või valu, rääkimisraskused, hääle kähedus, kõha
- Muutused vereanalüüsides, millega jälgitakse üldist tervislikku seisundit ja teie organeid (sh maks ja neerud), elektrolüütide madal tase veres (nagu magneesium või kaalium).
- Õhupuudus
- Vähenenud kilpnäärme aktiivsus; sümptomid võivad sisaldada väsimust, kaalutõusu, kõhukinnisust, naha tundumist jaheda ja kuivana
- Jalgade ja käte turse

Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Abstsess (mäda kogunemine koos turse ja põletikuga)
- Dehüdratsioon
- Helid kõrvus
- Veretrombid veenides, arterites ja kopsudes
- Trombotsüütide ja valgete vererakkude arvu vähenemine
- Albumiini sisalduse vähenemine veres
- Vere glükoosisisalduse suurenemine või vähenemine
- Vähenenud kaltsiumi, naatriumi ja fosfaatide sisaldus veres
- Kaaliumi sisalduse suurenemine veres
- Bilirubiini suurenenud sisaldus veres (mis võib põhjustada kollatõbe/naha ja silmade kollasust)
- Amülaasi suurenenud aktiivsus veres
- Lipaasi suurenenud aktiivsus veres
- Kolesterooli suurenenud sisaldus veres
- Tuim, torkiv, põletav tunne või valu jäsemetes
- Valulik rebend või ebanormaalne kudede vaheline ühendus
- Gastroösofageaalrefluks (maohappe tagasiheide söögitorru)
- Hemorroidid
- Suukuivus ja valu suus

- Unisus, segasus või teadvusekaotus, need nähud võivad tekkida maksaprobleemide tõttu
- Kuiv nahk, tugev naha sügelus, akne
- Alopeetsia (juuste välja langemine ja hõrenemine) juukse värvi muutus
- Valu kätes, jalgades ja liigestes, lihaskrambid
- Valgu sisaldus uriinis (esinenud analüüsides)

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

- Krambihood
- Väike valgete vererakkude arv (lümfotsüüdid)
- Keele põletav või torkiv tunne
- Kõhunäärmpõletik
- Sapi vähenenud vool maksast
- Lõualuu kahjustus
- Suurenenud triglütseriidide sisaldus veres
- Haava komplikatsioonid

Teadmata (mõjutatud inimeste arv ei ole teada)

- Ajuinsult
- Südameinfarkt

Kõrvaltoimetest teavitamine

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 teavitada [riikliku teavitussüsteemi](#), mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas CABOMETYX'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril, 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 visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida CABOMETYX 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 kas 4 blistrit 7 tabletiga (kokku 28) või ühte plastpudelit 30 tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla teie riigis müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu, Prantsusmaa

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

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

Italia

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

България

Latvija

PharmaSwiss EOOD
16, Troyanski Prohod Street,
Floor 3, Office 8, Lagera
1612 Sofia
Тел.: +359 2 8952 110

Česká republika

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

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

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

Deutschland, Österreich

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

Eesti

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ipsen Pharma representative office
Kalnciema street 33-5
Riga
LV 1046
Tel: +371 67622233

Lietuva

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

Magyarország

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

Nederland

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

Polska

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

Portugal

Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.
Alameda Fernão Lopes, nº 16a-1º
Miraflores P-1495 - 190 Algés
Portugal
Tel: + 351 - 21 - 412 3550

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

Ireland

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

Slovenská republika
Tel: + 421 253 412 018

United Kingdom

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

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