

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

CABOMETRYX 20 mg filmom obložene tablete
CABOMETRYX 40 mg filmom obložene tablete
CABOMETRYX 60 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

CABOMETRYX 20 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži kabozantinib (S)-malat u količini koja odgovara 20 mg kabozantiniba.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 15,54 mg laktoze.

CABOMETRYX 40 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži kabozantinib (S)-malat u količini koja odgovara 40 mg kabozantiniba.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 31,07 mg laktoze.

CABOMETRYX 60 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži kabozantinib (S)-malat u količini koja odgovara 60 mg kabozantiniba.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 46,61 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

CABOMETRYX 20 mg filmom obložene tablete

Tablete su žute boje, okrugle bez ureza, s utisnutim "XL" s jedne strane i "20" s druge strane tablete.

CABOMETRYX 40 mg filmom obložene tablete

Tablete su žute boje, trokutastog oblika bez ureza, s utisnutim "XL" s jedne strane i "40" s druge strane tablete.

CABOMETRYX 60 mg filmom obložene tablete

Tablete su žute boje, ovalnog oblika bez ureza, s utisnutim "XL" s jedne strane i "60" s druge strane tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Karcinom bubrežnih stanica (engl. renal cell carcinoma, RCC)

CABOMETRYX je indiciran za liječenje uznapredovalog karcinoma bubrežnih stanica:
 - u prethodno neliječenih odraslih bolesnika sa srednjim ili lošim rizikom (vidjeti dio 5.1)
 - u odraslih, nakon prethodne terapije usmjerene na vaskularni endotelni faktor rasta (engl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF).

Hepatocelularni karcinom (engl. *hepatocellular carcinoma*, HCC)

CABOMETRYX je indiciran kao monoterapija za liječenje hepatocelularnog karcinoma (HCC) u odraslih koji su prethodno liječeni sorafenibom.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje CABOMETRYXOM treba započeti liječnik s iskustvom u primjeni lijekova protiv raka.

Doziranje

CABOMETRYX (kabozantinib) tablete i COMETRIQ (kabozantinib) kapsule nisu bioekvivalentne i ne smiju se međusobno zamjenjivati (vidjeti dio 5.2). Ako bolesnik mora prijeći s kapsula kabozantiniba na tablete kabozantiniba, bolesnik treba nastaviti s dozom CABOMETRYXA ne višom od 60 mg ili ne višom od trenutne doze COMETRIQA (koja god je manja).

Preporučena doza CABOMETRYXA za karcinom bubrežnih stanica i hepatocelularni karcinom je 60 mg jednom dnevno. Liječenje treba nastaviti sve dok bolesnik ima kliničku korist od terapije ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Zbrinjavanje suspektnih nuspojava lijeka može zahtijevati privremeno prekidanje terapije CABOMETRYXOM i/ili smanjenje doze (vidjeti Tablicu 1). Kada je potrebno smanjenje doze, preporučuje se smanjenje na 40 mg dnevno, a zatim na 20 mg dnevno. Prekid uzimanja doza preporučuje se u slučaju zbrinjavanja toksičnosti stupnja 3 ili većeg po CTCAE-u ili nepodnošljivih toksičnosti stupnja 2. Smanjenje doze se preporučuje u slučaju nuspojava koje, ako potraju, mogu postati ozbiljne ili nepodnošljive.

U slučaju da bolesnik propusti uzeti dozu, propuštenu dozu ne smije uzeti ako do sljedeće doze ima manje od 12 sati.

Tablica 1: Preporučene prilagodbe doza CABOMETRYXA u slučaju nuspojava

Nuspojava i težina	Prilagodba liječenja
Nuspojave 1. i 2. stupnja koje su podnošljive i lako se zbrinjavaju	Prilagodba doze obično nije potrebna. Uvedite potporne mjere prema indikacijama.
2. stupanj nuspojava koje su nepodnošljive i ne mogu se zbrinuti smanjenjem doze ili potpornim mjerama.	Prekinite liječenje dok se nuspojave ne povuku do \leq 1. stupnja. Uvedite potporne mjere prema indikacijama. Razmotrite ponovno uvođenje liječenja sa smanjenom dozom.
3. stupanj nuspojava (osim abnormalnih laboratorijskih nalaza koji nisu klinički značajni)	Prekinite liječenje dok se nuspojave ne povuku do \leq 1. stupnja. Uvedite potporne mjere prema indikacijama. Ponovo uvedite liječenje sa smanjenom dozom.
4. stupanj nuspojava (osim abnormalnih laboratorijskih nalaza koji nisu klinički značajni)	Prekinite liječenje. Uvedite odgovarajuću medicinsku njegu. Ako se nuspojava povuče do \leq 1. stupnja, ponovno započnite liječenje sa smanjenom dozom. Ako se nuspojava ne povuče, trajno prekinite liječenje CABOMETRYXOM.

Napomena: Stupnjevi toksičnosti određeni su u skladu s verzijom 4.0 Zajedničkih kriterija terminologije za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE, v4.0)

Lijekovi koji se uzimaju istodobno

Istodobna primjena lijekova koji su jaki inhibitori CYP3A4 mora se provoditi uz oprez, a kronična istodobna primjena lijekova koji su jaki induktori CYP3A4 mora se izbjegavati (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Mora se razmotriti odabir zamjenskog lijeka koji se uzima istodobno, a koji nema ili ima minimalnu mogućnost indukcije ili inhibicije CYP3A4.

Posebne populacije

Stariji bolesnici

Nije preporučena specifična prilagodba doze prilikom primjene kabozantiniba u starijih osoba (≥ 65 godina).

Rasa

Nije potrebna prilagodba doza na temelju etničke pripadnosti (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Kabozantinib se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega.

Ne preporučuje se primjena kabozantiniba u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega jer sigurnost i djelotvornost u ovoj populaciji nisu ustanovljene.

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre nije potrebna prilagodba doze. Budući da su dostupni samo ograničeni podaci za bolesnike s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh B), nije moguće dati preporuke o doziranju. Preporučuje se pažljivo praćenje ukupne sigurnosti u tih bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Kliničko iskustvo u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh C) ne postoji, pa se primjena kabozantiniba u tih bolesnika ne preporučuje (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije srca

Postoje ograničeni podaci o bolesnicima s oštećenjem funkcije srca. Nije moguće dati specifične preporuke o doziranju.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost kabozantiniba u djece i adolescenata u dobi do 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

CABOMETYX je namijenjen za peroralnu primjenu. Tablete se trebaju progutati cijele i ne smije ih se zdrobiti. Bolesnike treba uputiti da ništa ne jedu najmanje 2 sata prije i jedan sat poslije uzimanja CABOMETYXA.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

S obzirom da se većina događaja razvija u ranoj fazi liječenja, liječnik mora pažljivo pratiti bolesnika tijekom prvih osam tjedana liječenja kako bi odredio jesu li potrebne prilagodbe doze. Događaji koji se uglavnom javljaju rano uključuju hipokalcijemiju, hipokalijemiju, trombocitopeniju, hipertenziju, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (PPES), proteinuriju i gastrointestinalne (GI) događaje (bol u abdomenu, upalu sluznice, konstipaciju, proljev, povraćanje).

U liječenju karcinoma bubrežnih stanica nakon prethodne terapije usmjerene na vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF), doza je zbog štetnih događaja bila smanjena u 59,8 %, a doziranje prekinuto u 70 % bolesnika liječenih kabozantinibom u pivotalnom kliničkom ispitivanju (METEOR). Dva smanjenja doza bila su

potrebna u 19,3 % bolesnika. Medijan vremena do prvog smanjenja doze iznosio je 55 dana, a do prvog prekida doziranja 38 dana.

U prethodno neliječenih bolesnika s karcinomom bubrežnih stanica, doza je bila smanjena u 46 %, a doziranje prekinuto u 73 % bolesnika liječenih kabozantinibom u kliničkom ispitivanju (CABOSUN).

U liječenju hepatocelularnog karcinoma nakon prethodne sistemske terapije, doza je bila smanjena u 62 %, a doziranje prekinuto u 84 % bolesnika liječenih kabozantinibom u kliničkom ispitivanju (CELESTIAL). Dva smanjenja doza bila su potrebna u 33 % bolesnika. Medijan vremena do prvog smanjenja doze iznosio je 38 dana, a do prvog prekida doziranja 28 dana. Preporučuje se pažljivo praćenje bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Učinci na jetru

U bolesnika liječenih kabozantinibom često su opažene abnormalnosti testova funkcije jetre (povećanja alanin aminotransferaze [ALT], aspartat aminotransferaze [AST] i bilirubina). Preporučuje se provođenje testova funkcije jetre (ALT, AST i bilirubin) prije uvođenja liječenja kabozantinibom i pažljivo praćenje tijekom liječenja. U bolesnika s pogoršanjem testova funkcije jetre za koje se smatra da je povezano s liječenjem kabozantinibom (odnosno, ako nema jasnog drugog razloga), potrebno je slijediti savjete za prilagodbu doze navedene u Tablici 1 (vidjeti dio 4.2).

Kabozantinib se uglavnom eliminira kroz jetru. Preporučuje se pažljivo praćenje ukupne sigurnosti u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti također dijelove 4.2 i 5.2). U relativno većeg udjela bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B) došlo je do razvoja hepatičke encefalopatije uz liječenje kabozantinibom. Upotreba Cabometyxa ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C) budući da kabozantinib nije ispitan u toj populaciji te izloženost može biti povećana u tih bolesnika.

Hepatična encefalopatija

U ispitivanju HCC-a (CELESTIAL), hepatična encefalopatija prijavljena je češće u skupini koja je primala kabozantinib nego u skupini koja je primala placebo. Kabozantinib je povezan s proljevom, povraćanjem, smanjenim apetitom i abnormalnostima elektrolita. U bolesnika s hepatocelularnim karcinomom u kojih je oštećena funkcija jetre, navedeni učinci koji nisu povezani s jetrom mogu biti precipitirajući faktori za razvoj hepatičke encefalopatije. Bolesnike je potrebno pratiti radi znakova i simptoma hepatičke encefalopatije.

Perforacije i fistule

Prilikom primjene kabozantiniba zabilježene su ozbiljne, u nekim slučajevima i smrtonosne, gastrointestinalne (GI) perforacije i fistule. U bolesnika koji imaju upalnu bolest crijeva (npr. Crohnovu bolest, ulcerozni kolitis, peritonitis, divertikulitis ili apendicitis), imaju infiltraciju GI sustava tumorom ili koji imaju komplikacije prethodne GI operacije (naročito komplikacije koje su povezane s usporenim ili nepotpunim cijeljenjem) mora se napraviti pažljiva procjena prije početka terapije kabozantinibom te ih se, slijedom navedenog, mora pažljivo pratiti zbog moguće pojave simptoma perforacija i fistula uključujući apscese i sepsu. Perzistirajući ili ponavljajući proljev za vrijeme liječenja može biti rizični čimbenik za razvoj analne fistule. U bolesnika u kojih se pojavi GI perforacija ili fistula koja se ne može odgovarajuće zbrinuti mora se prekinuti primjena kabozantiniba.

Poremećaji probavnog sustava

Proljev, mučnina/povraćanje, smanjen apetit i stomatitis/bol u ustima neke su od najčešće prijavljenih gastrointestinalnih nuspojava (vidjeti dio 4.8). Potrebno je primijeniti hitno medicinsko liječenje, uključujući suportivnu skrb antiemeticima, antidijaroticima ili antacidima, kako bi se spriječili dehidriranost, neravnoteža elektrolita i gubitak tjelesne težine. Potrebno je razmotriti privremeni prekid doziranja ili smanjenje doze ili pak trajni prekid doziranja kabozantiniba u slučaju perzistentnih ili rekurentnih značajnih gastrointestinalnih nuspojava (vidjeti Tablicu 1).

Tromboembolijski događaji

Prilikom primjene kabozantiniba zabilježeni su, ponekad smrtonosni, događaji venske tromboembolije, uključujući plućnu emboliju, te arterijsku tromboemboliju. Kabozantinib se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji imaju povećan rizik od ovakvih događaja ili ih imaju u anamnezi. U ispitivanju HCC-a (CELESTIAL) tromboza portalne vene opažena je s kabozantinibom, uključujući jedan smrtonosni događaj.

Čini se kako su bolesnici s povijesti invazije portalne vene izloženi većem riziku od razvijanja tromboze portalne vene. U bolesnika koji razviju akutni infarkt miokarda ili bilo koju drugu klinički značajnu tromboembolijsku komplikaciju, primjena kabozantiniba mora se prekinuti.

Krvarenje

Prilikom primjene kabozantiniba zabilježeno je teško krvarenje, ponekad smrtonosno. U bolesnika koji u anamnezi imaju podatak o teškom krvarenju mora se napraviti pažljiva procjena prije početka liječenja kabozantinibom. Kabozantinib se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim krvarenjem ili s rizikom od teškog krvarenja.

U ispitivanju HCC-a (CELESTIAL), smrtonosno krvarenje prijavljeno je u višoj incidenciji u skupini koja je primala kabozantinib nego u skupini koja je primala placebo. Predisponirajući faktori nastanka teškog krvarenja u populaciji uznapredovalog hepatocelularnog karcinoma mogu uključivati invaziju tumora u velike krvne žile i prisutnost podležće ciroze jetre što dovodi do varikoziteta jednjaka, portalne hipertenzije i trombocitopenije. Iz ispitivanja CELESTIAL bili su isključeni bolesnici koji su istodobno liječeni antikoagulansima ili antitrombocitnim lijekovima. Ispitanici s neliječenim ili nepotpuno izliječenim varikozitetima s krvarenjem ili visokim rizikom od krvarenja također su bili isključeni iz ispitivanja.

Trombocitopenija

U ispitivanju HCC-a (CELESTIAL), prijavljene su trombocitopenija i snižene razine trombocita. Potrebno je pratiti razine trombocita tijekom liječenja kabozantinibom te prilagoditi dozu u skladu s težinom trombocitopenije (vidjeti Tablicu 1).

Komplikacije s ranama

Prilikom primjene kabozantiniba zabilježene su komplikacije s ranama. Ako je moguće, liječenje kabozantinibom treba prekinuti najmanje 28 dana prije zakazane operacije, uključujući dentalne operacije. Odluku o nastavku terapije kabozantinibom nakon operacije mora se donijeti na temelju kliničke procjene o adekvatnom zacjeljivanju rane. Primjena kabozantiniba mora se prekinuti u bolesnika u kojih se jave komplikacije s cijeljenjem rana koje zahtijevaju medicinsku intervenciju.

Hipertenzija

Prilikom primjene kabozantiniba zabilježena je hipertenzija. Prije uvođenja kabozantiniba krvni tlak treba biti dobro kontroliran. Tijekom liječenja kabozantinibom sve se bolesnike mora kontrolirati zbog hipertenzije te po potrebi liječiti standardnom antihipertenzivnom terapijom. U slučaju perzistirajuće hipertenzije prisutne unatoč primjeni antihipertenziva, doza kabozantiniba mora se smanjiti. Ako je hipertenzija teška i perzistira unatoč primjeni antihipertenzivne terapije i smanjenju doze kabozantiniba, primjena kabozantiniba se mora prekinuti. Ako se javi hipertenzivna kriza, primjena kabozantiniba mora se prekinuti.

Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske

Prilikom primjene kabozantiniba zabilježen je sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske (PPES). U teškim slučajevima PPES-a mora se razmotriti prekid liječenja kabozantinibom. Kada se PPES povuče do 1. stupnja, primjena kabozantiniba mora se nastaviti sa smanjenom dozom.

Proteinurija

Prilikom primjene kabozantiniba zabilježena je proteinurija. Tijekom liječenja kabozantinibom mora se redovito kontrolirati proteine u urinu. U bolesnika u kojih se razvije nefrotski sindrom primjena kabozantiniba se mora prekinuti.

Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije

Prilikom primjene kabozantiniba zabilježen je sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS), također poznat kao sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES). Mogućnost postojanja ovog sindroma treba razmotriti u svakog bolesnika u kojeg je prisutno više simptoma, uključujući napadaje, glavobolju, poremećaje vida, konfuziju i promjenu mentalne funkcije. U bolesnika s RPLS-om liječenje kabozantinibom se mora prekinuti.

Produljenje QT intervala

Kabozantinib treba oprezno primijeniti u bolesnika s anamnezom produljenja QT intervala, u bolesnika koji uzimaju antiaritmike ili bolesnika s relevantnom prethodno postojećom srčanom bolesti, bradikardijom ili

poremećajima ravnoteže elektrolita. Kada se primjenjuje kabozantinib, treba razmotriti povremeno praćenje EKG-a i elektrolita tijekom liječenja (serumski kalcij, kalij i magnezij).

Abnormalnosti biokemijskih laboratorijskih testova

Kabozantinib je povezan s povećanom incidencijom abnormalnosti elektrolita (uključujući hipokalijemiju, hiperkalijemiju, hipomagneziju, hipokalcijemiju, hiponatrijemiju). Preporučuje se praćenje biokemijskih parametara tijekom liječenja kabozantinibom te, prema potrebi, uvođenje prikladne nadomjesne terapije u skladu sa standardnom kliničkom praksom. Slučajevi hepatičke encefalopatije u bolesnika s hepatocelularnim karcinomom mogu se pripisati razvoju poremećaja elektrolita. Potrebno je razmotriti privremeni prekid doziranja ili smanjenje doze ili pak trajni prekid doziranja kabozantiniba u slučaju perzistentnih ili rekurentnih značajnih abnormalnosti (vidjeti Tablicu 1).

Induktori i inhibitori CYP3A4

Kabozantinib je supstrat CYP3A4. Istodobna primjena kabozantiniba s jakim inhibitorom CYP3A4 ketokonazolom dovela je do porasta plazmatske izloženosti kabozantinibu. Potreban je oprez prilikom primjene kabozantiniba s lijekovima koji su jaki inhibitori CYP3A4. Istodobna primjena kabozantiniba s jakim induktorom CYP3A4 rifampicinom dovela je do smanjenja plazmatske izloženosti kabozantinibu. Prema tome, mora se izbjegavati kronična primjena lijekova koji su jaki induktori CYP3A4 s kabozantinibom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Supstrati P-glikoproteina

U sustavu za ispitivanje prolaska u oba smjera na MDCK-MDR1 stanicama kabozantinib se pokazao kao inhibitor ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), ali ne i supstrat transportnog djelovanja P-glikoproteina (P-gp). Prema tome, moguće je da kabozantinib može povećati plazmatske koncentracije supstrata P-gp-a koji se primjenjuju istodobno s kabozantinibom. Ispitanike je potrebno upozoriti u vezi uzimanja supstrata P-gp-a (npr. feksofenadina, aliskirena, ambrisentana, dabigatraneteksilata, digoksina, kolhicina, maraviroka, posakonazola, ranolazina, saksagliptina, sitagliptina, talinolola, tolvaptana) za vrijeme primjene kabozantiniba (vidjeti dio 4.5).

Inhibitori MRP2

Primjena inhibitora MRP2 može dovesti do povećanja koncentracija kabozantiniba u plazmi. Stoga istodobnoj primjeni inhibitora MRP2 (npr. ciklosporina, efavirenza, emtricitabina) treba pristupiti s oprezom (vidjeti dio 4.5).

Upozorenja povezana s pomoćnim tvarima

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak drugih lijekova na kabozantinib

Inhibitori i induktori CYP3A4

Primjena jakog inhibitora CYP3A4 ketokonazola (400 mg dnevno tijekom 27 dana) u zdravih dobrovoljaca izazvala je smanjenje klirensa kabozantiniba (za 29 %) te povećanje plazmatske izloženosti kabozantinibu (AUC) nakon primjene jedne doze za 38 %. Stoga se istodobna primjena jakih inhibitora CYP3A4 (npr. ritonavira, itrakonazola, eritromicina, klaritromicina, soka od grejpa) s kabozantinibom mora provoditi uz oprez.

Primjena jakog induktora CYP3A4 rifampicina (600 mg dnevno tijekom 31 dana) u zdravih dobrovoljaca izazvala je povećanje klirensa kabozantiniba (za 4,3 puta) te smanjenje plazmatske izloženosti kabozantinibu (AUC) za 77 %. Stoga se istodobna kronična primjena jakih induktora CYP3A4 (npr. fenitoina, karbamazepina, rifampicina, fenobarbitala ili biljnih pripravaka koji sadrže gospinu travu [*Hypericum perforatum*]) s kabozantinibom mora izbjegavati.

Lijekovi koji mijenjaju pH želuca

Istodobna primjena inhibitora protonske pumpe (IPP) esomeprazola (40 mg dnevno tijekom 6 dana) s jednokratnom dozom od 100 mg kabozantiniba u zdravih dobrovoljaca nije imala klinički značajan učinak na plazmatsku izloženost kabozantinibu (AUC). Nije potrebno prilagođavanje doze kada se lijekovi koji mijenjaju pH želuca (tj. inhibitori protonske pumpe, antagonisti H₂ receptora i antacidi) primjenjuju istodobno s kabozantinibom.

Inhibitori MRP2

In vitro podaci pokazuju da je kabozantinib supstrat MRP2. Stoga primjena inhibitora MRP2 može dovesti do povećanja koncentracija kabozantiniba u plazmi.

Sekvestranti žučne kiseline

Sekvestranti žučne kiseline poput kolestiramina i lijeka Cholestagel mogu ući u interakciju s kabozantinibom i utjecati na apsorpciju (ili reapsorpciju) te dovesti do mogućeg smanjenja izloženosti (vidjeti dio 5.2). Nije poznat klinički značaj ovih mogućih interakcija.

Učinak kabozantiniba na druge lijekove

Učinak kabozantiniba na farmakokinetiku kontracepcijskih steroida nije ispitan. Budući da nije sigurno da se kontracepcijski učinak neće promijeniti, preporučuje se korištenje dodatne metode kontracepcije, kao što su mehanička sredstva kontracepcije.

Zbog visokih razina vezanja kabozantiniba na proteine plazme (dio 5.2) moguća je interakcija istiskivanja s proteina plazme pri istodobnoj primjeni s varfarinom. U slučaju takve kombinacije, potrebno je pratiti vrijednosti INR-a.

Supstrati P-glikoproteina

U sustavu za ispitivanje prolaska u oba smjera na MDCK-MDR1 stanicama kabozantinib se pokazao kao inhibitor (IC₅₀ = 7,0 μM), ali ne i supstrat transportnog djelovanja P-gp-a. Prema tome, moguće je da kabozantinib može povećati plazmatske koncentracije supstrata P-gp-a koji se primjenjuje istodobno s kabozantinibom. Ispitanike je potrebno upozoriti u vezi uzimanja supstrata P-gp-a (npr. feksofenadina, aliskirena, ambrisentana, dabigatraneteksilata, digoksina, kolhicina, maraviroka, posakonazola, ranolazina, saksagliptina, sitagliptina, talinolola, tolvaptana) za vrijeme primjene kabozantiniba.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/Kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi moraju biti savjetovane da izbjegavaju trudnoću dok primaju kabozantinib. Ženske partnerice muških bolesnika koji primaju kabozantinib također moraju izbjegavati trudnoću. Muški i ženski bolesnici te njihovi partneri moraju koristiti djelotvorne metode kontracepcije tijekom terapije i najmanje 4 mjeseca nakon završetka primanja terapije. Budući da postoji mogućnost da oralni kontraceptivi ne predstavljaju „učinkovitu metodu kontracepcije“, moraju se koristiti uz dodatnu metodu, kao što su mehanička sredstva kontracepcije (vidjeti dio 4.5).

Trudnoća

Nisu provedena ispitivanja s primjenom kabozantiniba u trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala embriofetalne i teratogene učinke (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. Kabozantinib se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje kabozantinibom.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se kabozantinib i/ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. S obzirom da postoji mogućnost da naškoditi dojenčetu, majke moraju prekinuti dojenje za vrijeme liječenja kabozantinibom te najmanje 4 mjeseca nakon završetka terapije.

Plodnost

Nema podataka o učinku na ljudsku plodnost. Na temelju pretkliničkih podataka o sigurnosti primjene, plodnost u muškaraca i žena može biti ugrožena liječenjem kabozantinibom (vidjeti dio 5.3). Muškarce i žene mora se savjetovati da potraže savjet i razmisle o očuvanju plodnosti prije liječenja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kabozantinib malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nuspojave kao što su umor i slabost se povezuju s kabozantinibom. Stoga se mora savjetovati oprez prilikom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće ozbiljne nuspojave lijeka u populaciji bolesnika s karcinomom bubrežnih stanica (incidencija $\geq 1\%$) bile su proljev, hipertenzija, dehidracija, hiponatrijemija, mučnina, smanjen apetit, embolija, umor, hipomagnezijemija, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske (PPES).

Najčešće nuspojave bilo kojeg stupnja (pojavile su se u najmanje 25 % bolesnika) u populaciji bolesnika s karcinomom bubrežnih stanica uključivale su proljev, hipertenziju, umor, povišeni AST, povišeni ALT, mučninu, smanjeni apetit, PPES, disgeuziju, sniženi broj trombocita, stomatitis, anemiju, povraćanje, smanjenje tjelesne težine, dispepsiju i konstipaciju. Hipertenzija je bila češće opažena u populaciji prethodno neliječenih bolesnika s RCC-om (67 %) nego u bolesnika s RCC-om prethodno liječenih terapijom usmjerenom na VEGF (37 %).

Najčešće ozbiljne nuspojave na lijek u populaciji bolesnika s karcinomom bubrežnih stanica (incidencija $\geq 1\%$) su hepatična encefalopatija, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske, astenija i proljev.

Najčešće nuspojave bilo kojeg stupnja (pojavile su se u najmanje 25 % bolesnika) u populaciji bolesnika s karcinomom bubrežnih stanica uključivale su proljev, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske, umor, smanjen apetit, hipertenziju i mučninu.

Tablični popis nuspojava

U tablici 2 navedene su nuspojave prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti. Učestalost se temelji na svim stupnjevima i definira se kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 2: Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima u bolesnika liječenih kabozantinibom

MedDRA klasifikacija prema organskim sustavima	vrlo često	često	manje često	nepoznato
Infekcije i infestacije		apsces		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	anemija	trombocitopenija, neutropenija	limfopenija	
Endokrini poremećaji	hipotireoza			
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjeni apetit, hipomagnezijemija, hipokalijemija,	dehidracija, hipoalbuminemija, hipofosfatemija, hiponatrijemija, hipokalcijemija, hiperkalijemija, hiperbilirubinemija, hiperglikemija, hipoglikemija		

MedDRA klasifikacija prema organskim sustavima	vrlo često	često	manje često	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	disgeuzija, glavobolja, omaglica	periferna senzorna neuropatija	konvulzije	cerebrovaskularni inzult
Poremećaji uha i labirinta		tinitus		
Srčani poremećaji				infarkt miokarda
Krvožilni poremećaji	hipertenzija, krvarenje	venska tromboza, arterijska tromboza		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredopršja	disfonija, dispneja, kašalj	plućna embolija		
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje, mučnina, povraćanje, stomatitis, konstipacija, bol u abdomenu, dispepsija, bol u gornjem dijelu abdomena	gastrointestinalna perforacija, fistula, gastroezofagealna refluksna bolest, hemoroidi, bol u ustima, suha usta	pankreatitis, glosodinija	
Poremećaji jetre i žuči		hepatična encefalopatija	kolestatski hepatitis	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske, osip,	pruritus, alopecija, suha koža, akneiformni dermatitis, promjena boje kose		
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	bol u ekstremitetima	spazam mišića, artralgijska	osteonekroza čeljusti	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		proteinurija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor, upala sluznice, astenija, periferni edem			

MedDRA klasifikacija prema organskim sustavima	vrlo često	često	manje često	nepoznato
Pretrage	smanjenje tjelesne težine, porast ALT-a u serumu, porast AST-a	porast ALP-a u krvi, porast GGT-a, porast kreatinina u krvi, porast amilaze, porast lipaze, porast kolesterola u krvi, smanjenje broja bijelih krvnih stanica	porast triglicerida u krvi	
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije			komplikacija rane	

Opis odabranih nuspojava

Podaci o sljedećim nuspojavama temelje se na podacima bolesnika koji su primali Cabometyx od 60 mg peroralno jednom dnevno u pivotalnim ispitivanjima RCC-a nakon prethodne terapije usmjerene na VEGF i prethodno neliječenih bolesnika s RCC-om i kod HCC-a nakon prethodne sistemske terapije (dio 5.1).

Gastrointestinalna (GI) perforacija

U ispitivanju RCC-a nakon prethodne terapije usmjerene na VEGF (METEOR), GI perforacije zabilježene su u 0,9 % (3/331) bolesnika s RCC-om liječenih kabozantinibom. Događaji su bili 2. ili 3. stupnja. Medijan vremena do pojave bio je 10,0 tjedana.

U ispitivanju prethodno neliječenog RCC-a (CABOSUN), GI perforacije zabilježene su u 2,6 % (2/78) bolesnika liječenih kabozantinibom. Događaji su bili 4. i 5. stupnja.

U ispitivanju HCC-a (CELESTIAL), GI perforacije zabilježene su u 0,9 % bolesnika liječenih kabozantinibom (4/467). Svi su događaji bili 3. ili 4. stupnja. Medijan vremena do pojave bio je 5,9 tjedana.

U kliničkom programu primjene kabozantiniba bilo je pojave smrtonosnih perforacija.

Hepatična encefalopatija

U ispitivanju HCC-a (CELESTIAL), hepatična encefalopatija (hepatična encefalopatija, encefalopatija, hiperamonijemična encefalopatija) zabilježena je u 5,6 % bolesnika liječenih kabozantinibom (26/467); događaji od 3. do 4. stupnja u 2,8 % i jedan (0,2 %) događaj 5. stupnja. Medijan vremena do pojave bio je 5,9 tjedana. U ispitivanjima RCC-a (METEOR i CABOSUN) nisu prijavljeni slučajevi hepatične encefalopatije.

Proljev

U ispitivanju RCC-a nakon prethodne terapije usmjerene na VEGF (METEOR), proljev je zabilježen u 74 % bolesnika s RCC-om liječenih kabozantinibom (245/331); događaji od 3. do 4. stupnja u 11 %. Medijan vremena do pojave bio je 4,9 tjedana.

U ispitivanju prethodno neliječenog RCC-a (CABOSUN), proljev je zabilježen u 73 % bolesnika liječenih kabozantinibom (57/78); događaji od 3. do 4. stupnja u 10 %.

U ispitivanju HCC-a (CELESTIAL), proljev je zabilježen u 54 % bolesnika liječenih kabozantinibom (251/467); događaji od 3. do 4. stupnja u 9,9 %. Medijan vremena do pojave bio je 4,1 tjedan.

Proljev je doveo do prilagodbe doze u 84/467 (18 %), privremenog prekida doziranja u 69/467 (15 %) i potpunog prekida doziranja u 5/467 (1 %) ispitanika.

Fistule

U ispitivanju RCC-a nakon prethodne terapije usmjerene na VEGF (METEOR) fistule su zabilježene u 1,2 % (4/331) bolesnika liječenih kabozantinibom i uključivale su analne fistule u 0,6 % (2/331) bolesnika liječenih kabozantinibom. Jedan događaj bio je 3. stupnja, ostali su bili 2.stupnja. Medijan vremena do pojave bio je 30,3 tjedna.

U ispitivanju prethodno neliječenog RCC-a (CABOSUN) slučajevi fistula nisu zabilježeni.

U ispitivanju HCC-a (CELESTIAL), fistule su zabilježene u 1,5 % (7/467) bolesnika s HCC-om. Medijan vremena do pojave bio je 14 tjedana.

U kliničkom programu primjene kabozantiniba bilo je pojave smrtonosnih fistula.

Krvarenje

U ispitivanju RCC-a nakon prethodne terapije usmjerene na VEGF (METEOR), incidencija teških hemoragijskih događaja (≥ 3 . stupanj) bila je 2,1 % (7/331) u bolesnika s RCC-om liječenih kabozantinibom. Medijan vremena do pojave bio je 20,9 tjedana.

U ispitivanju prethodno neliječenog RCC-a (CABOSUN), incidencija teških hemoragijskih događaja (≥ 3 stupnja) u bolesnika s RCC-om liječenih kabozantinibom iznosila je 5,1 % (4/78).

U ispitivanju HCC-a (CELESTIAL), incidencija teških događaja krvarenja (stupnja ≥ 3) bila je 7,3 % u bolesnika liječenih kabozantinibom (34/467). Medijan vremena do pojave bio je 9,1 tjedan.

U kliničkom programu primjene kabozantiniba bilo je pojave smrtonosnih krvarenja.

Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS)

U ispitivanjima METEOR ili CABOSUN ili CELESTIAL nije bilo zabilježenih slučajeva RPLS-a, ali je pojava RPLS-a bila zabilježena rijetko u drugim kliničkim ispitivanjima (u 2/4872 ispitanika; 0,04 %).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u [Dodatku V](#)**.

4.9 Predoziranje

Ne postoji posebno liječenje za predoziranje kabozantinibom, a mogući simptomi predoziranja nisu utvrđeni.

U slučaju sumnje na predoziranje, mora se prestati s primjenom kabozantiniba te uvesti potpunu njegu. Metaboličke kliničke laboratorijske parametre mora se pratiti barem jednom tjedno ili kako se klinički smatra potrebnim za procjenu bilo kojih mogućih promjena. Nuspojave povezane s predoziranjem treba liječiti simptomatski.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, inhibitori protein kinaze, ATK oznaka: L01XE26.

Mehanizam djelovanja

Kabozantinib je mala molekula koja inhibira različite receptorske tirozin kinaze (RTK) povezane s rastom tumora i angiogenezom, patološkom pregradnjom kostiju, rezistencijom na lijek te metastatskom progresijom raka. Ispitivano je inhibitorno djelovanje kabozantiniba na razne kinaze te se ustanovilo da je kabozantinib inhibitor MET (receptor za faktor rasta hepatocita) i VEGF (vaskularni endotelni faktor rasta) receptora. Pored toga, kabozantinib inhibira druge tirozin kinaze, uključujući receptor GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, receptor za faktor rasta matičnih stanica (KIT), TRKB, Fms-sličnu tirozin kinazu 3 (FLT3) i TIE-2.

Farmakodinamički učinci

Kabozantinib je pokazao inhibiciju rasta tumora ovisnu o dozi, utjecao na regresiju tumora i/ili inhibirao metastaze u širokom spektru pretkliničkih modela tumora.

Elektrofiziologija srca

U kontroliranom kliničkom ispitivanju u bolesnika s medularnim rakom štitnjače zabilježeno je povećanje u odnosu na početne vrijednosti QT intervala korigiranog po Fridericia formuli (QTcF) od 10 – 15 ms na 29. dan (ali ne na 1. dan) nakon početka liječenja kabozantinibom (pri dozi od 140 mg jednom dnevno). Ovaj učinak nije bio povezan s promjenom oblika srčane krivulje ili promjenama ritma. Nijedan od ispitanika koji su primali kabozantinib u ovom ispitivanju nije imao QTcF >500 ms, kao i niti jedan od ispitanika koji su primali kabozantinib u ispitivanjima RCC-a ili HCC-a (pri dozi od 60 mg).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinički podaci za karcinom bubrežnih stanica nakon prethodne terapije usmjerene na vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF)

Sigurnost i djelotvornost CABOMETRYXA u liječenju karcinoma bubrežnih stanica nakon prethodne terapije usmjerene na vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF) procijenjene su u randomiziranom, multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze 3 (METEOR). Bolesnici (N=658) s uznapredovalim RCC-om svijetlih stanica koji su prethodno primili najmanje jedan inhibitor receptorske tirozin kinaze VEGF receptora (VEGFR TKI) bili su randomizirani (1:1) kako bi primali CABOMETRYX (N=330) ili everolimus (N=328). Bolesnici su prethodno mogli primati i druge terapije, uključujući citokine i protutijela na VEGF, receptor programirane smrti 1 (PD-1) ili njegove ligande. Bilo je dopušteno uključivanje bolesnika s liječenim metastazama na mozgu. Preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) bilo je procijenjeno od strane odbora za slijepu neovisnu radiološku procjenu te je primarna analiza provedena među prvih 375 randomiziranih ispitanika. Mjere sekundarnog ishoda za procjenu djelotvornosti bile su stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) i ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS). Procjene tumora provedene su svakih 8 tjedana tijekom prvih 12 mjeseci, a nakon toga svakih 12 tjedana.

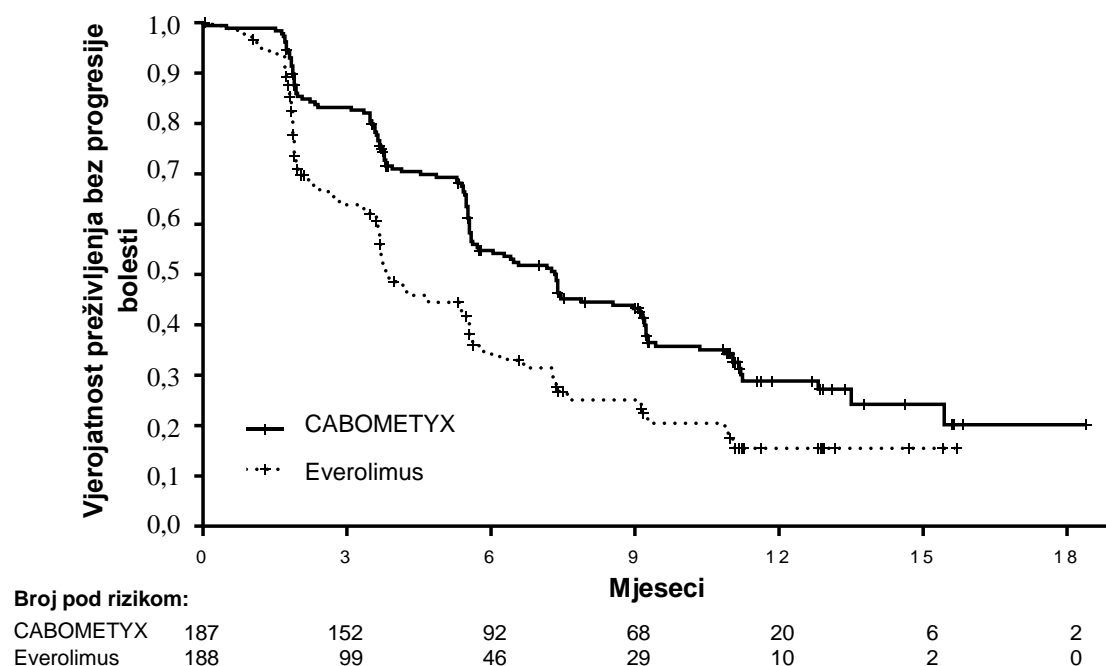
Početni demografski podaci i karakteristike bolesti u skupinama koje su primale CABOMETRYX i everolimus bili su slični. Većina bolesnika bili su muškarci (75 %), s medijanom dobi od 62 godine. Sedamdeset i jedan posto (71 %) bolesnika prethodno je primilo samo jedan VEGFR TKI; 41 % bolesnika primilo je sunitinib kao jedini prethodni VEGFR TKI. Prema *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) kriterijima za prognostičke kategorije rizika, 46 % bolesnika spadalo je u kategoriju povoljnog rizika (0 rizičnih faktora), 42 % srednjeg (1 rizični faktor) i 13 % lošeg rizika (2 ili 3 rizična faktora). Pedeset i četiri posto (54 %) bolesnika imalo je 3 ili više organa zahvaćenih metastatskom bolešću, uključujući pluća (63 %), limfne čvorove (62 %), jetru (29 %) i kosti (22 %). Medijan trajanja liječenja bio je 7,6 mjeseci (raspon 0,3 -20,5) za bolesnike koji su primali CABOMETRYX i 4,4 mjeseca (raspon 0,21 -18,9) za bolesnike koji su primali everolimus.

Pokazalo se statistički značajno poboljšanje PFS-a za CABOMETRYX u usporedbi s everolimusom (Slika 1 i Tablica 3). Planirana interim analiza OS-a provedena je u vrijeme analize PFS-a i nije dosegla granicu statističke značajnosti (202 događaja, HR=0,68 [0,51; 0,90]; p=0,006). U sljedećoj neplaniranoj interim analizi OS-a, pokazalo se statistički značajno poboljšanje u bolesnika randomiziranih na CABOMETRYX u usporedbi s everolimusom (320 događaja, medijan od 21,4 mjeseca naspram 16,5 mjeseci; HR=0,66 [0,53; 0,83]; p=0,0003; Slika 2). Usporedivi rezultati za OS zabilježeni su u analizi praćenja (deskriptivnoj) na 430 događaja.

Eksplorativne analize PFS-a i OS-a u populaciji s namjerom liječenja (engl. *intention- to-treat*, ITT) također su pokazale dosljedne rezultate u prilog CABOMETRYXA u usporedbi s everolimusom u različitim podskupinama prema dobi (<65 naspram ≥65), spolu, MSKCC skupinama rizika (povoljnog, srednjeg, lošeg rizika), ECOG statusu (0 naspram 1), vremenu od dijagnoze do randomizacije (<1 godine naspram ≥1 godine), MET statusu tumora (visok naspram nizak naspram nepoznat), koštanim metastazama (odsutnost naspram prisutnost), visceralnim metastazama (odsutnost naspram prisutnost), visceralnim i koštanim metastazama (odsutnost naspram prisutnost), broju prethodnih VEGFR-TKI-a (1 naspram ≥2), trajanju primjene prvog VEGFR-TKI (≤6 mjeseci naspram >6 mjeseci).

Rezultati stope objektivnog odgovora prikazani su u Tablici 4.

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti u ispitanika s RCC-om nakon prethodne terapije usmjerene na vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF) prema odboru za neovisnu radiološku procjenu (prvih 375 randomiziranih ispitanika) (METEOR)

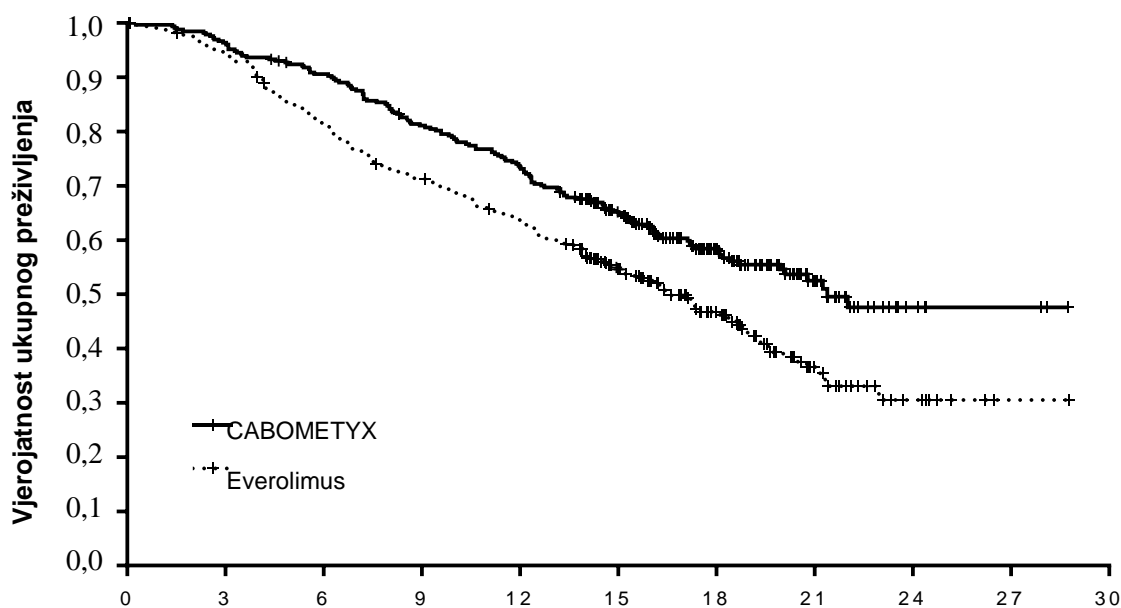


Tablica 3: Prikaz rezultata PFS-a u ispitanika s RCC-om nakon prethodne terapije usmjerene na vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF) prema odboru za neovisnu radiološku procjenu (METEOR)

Mjera ishoda	Populacija za primarnu analizu PFS-a		Populacija s namjerom liječenja (ITT)	
	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
	N=187	N=188	N=330	N=328
Medijan PFS-a (95 % CI), mjeseci	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-vrijednost ¹	0,58 (0,45; 0,74); p<0,0001		0,51 (0,41; 0,62); p<0,0001	

¹ stratificirani log-rang test

Slika 2: Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja u ispitanika s RCC-om nakon prethodne terapije usmjerene na vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF) (METEOR)



Broj pod rizikom:	Mjeseci										
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
CABOMETYX	330	318	296	264	239	178	105	41	6	3	0
Everolimus	328	307	262	229	202	141	82	32	8	1	0

Tablica 4: Prikaz rezultata ORR-a u ispitanika s RCC-om nakon prethodne terapije usmjerene na vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF) prema odboru za neovisnu radiološku procjenu (engl. *independent radiology committee review, IRC*) i procjeni ispitivača

Mjera ishoda	Primarna analiza ORR-a u populaciji s namjerom liječenja prema IRC-u		ORR u populaciji s namjerom liječenja prema procjeni ispitivača	
	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
	N=330	N=328	N=330	N=328
ORR (samo parcijalni odgovori) (95 % CI)	17% (13%, 22%)	3% (2%, 6%)	24% (19%, 29%)	4% (2%, 7%)
p-vrijednost ¹	p<0,0001		p<0,0001	
Parcijalni odgovor	17%	3%	24%	4%
Medijan vremena do prvog odgovora, mjeseci (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)
Stabilna bolest kao najbolji odgovor	65%	62%	63%	63%
Progresivna bolest kao najbolji odgovor	12%	27%	9%	27%

¹ hi-kvadrat test

Klinički podaci za prethodno neliječeni karcinom bubrežnih stanica

Sigurnost i djelotvornost CABOMETYXA za liječenje prethodno neliječenog karcinoma bubrežnih stanica procijenjene su u randomiziranom, otvorenom, multicentričnom ispitivanju (CABOSUN). Bolesnici (N=157) s prethodno neliječenim, lokalno uznapredovalim ili metastatskim RCC-om s komponentom svijetlih stanica bili su randomizirani (1:1) kako bi primali CABOMETYX (N=79) ili sunitinib (N=78). Bolesnici su morali

imati bolest srednjeg ili lošeg rizika prema kategorijama skupina rizika kako ih definira Međunarodni konzorcij za bazu podataka o metastatskom karcinomu bubrežnih stanica (engl. *International Metastatic RCC Database Consortium*, IMDC). Bolesnici su stratificirani prema IMDC skupinama rizika i prisutnosti metastaza kostiju (da/ne). U približno 75 % bolesnika bila je provedena nefrektomija prije početka liječenja.

Kod bolesti srednjeg rizika bila su prisutna jedan ili dva sljedeća čimbenika rizika, dok je kod bolesti lošeg rizika bilo prisutno tri ili više čimbenika: vrijeme od dijagnoze RCC-a do sistemskog liječenja <1 godine, Hgb <DGN, korigirani kalcij >GGN, KPS (Karnofskyjeva ljestvica) <80 %, broj neutrofila >GGN i broj trombocita >GGN.

Primarna mjera ishoda bilo je preživljenje bez progresije bolesti (PFS). Sekundarne mjere djelotvornosti bile su stopa objektivnog odgovora (ORR) i ukupno preživljenje (OS). Procjene tumora provedene su svakih 12 tjedana.

Početni demografski podaci i karakteristike bolesti u skupinama koje su primale CABOMETRYX i sunitinib bili su slični. Bolesnici su većinom bili muškarci (78 %) s medijanom dobi od 62 godine. Prema IMDC skupinama rizika, 81 % bolesnika pripadalo je skupini sa srednjim (1-2 čimbenika rizika), a 19 % skupini s lošim rizikom (≥ 3 čimbenika rizika). U većine bolesnika (87 %) ECOG status bio je 0 ili 1; 13 % bolesnika imalo je ECOG status 2. Trideset i šest posto (36 %) bolesnika imalo je koštane metastaze.

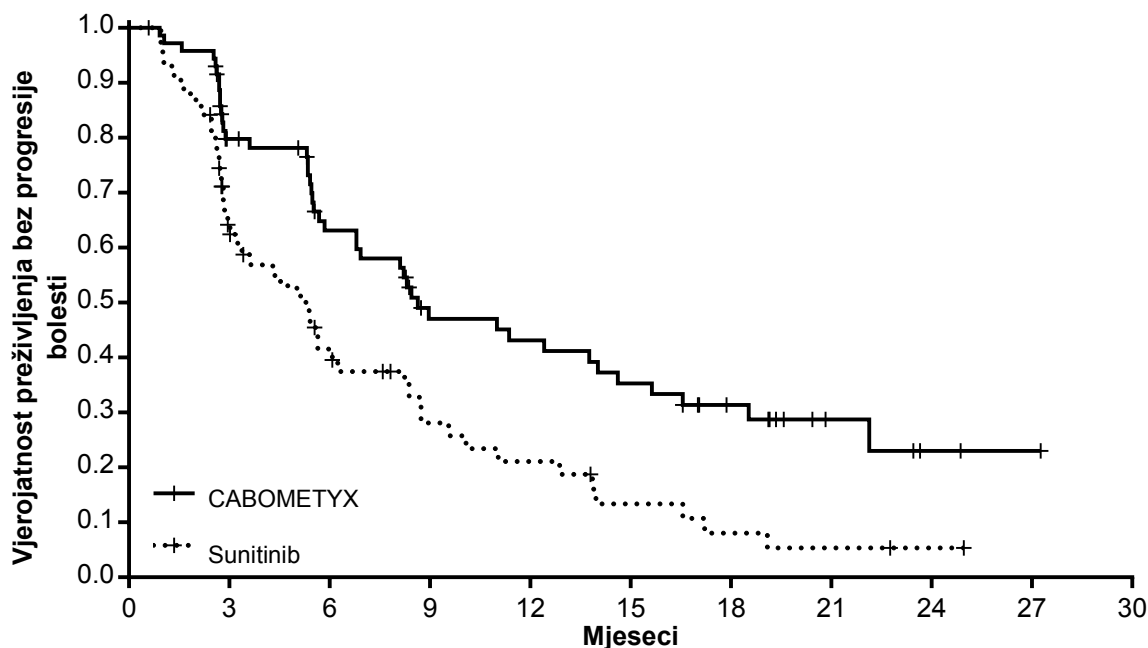
Prema retrospektivnoj procjeni zaslijepljenog Odbora za neovisnu radiološku procjenu (engl. *Independent Radiology Committee*, IRC) pokazalo se statistički značajno poboljšanje PFS-a uz CABOMETRYX u odnosu na sunitinib (slika 3 i tablica 5). Rezultati analize za PFS koju je proveo ispitivač bili su sukladni rezultatima analize IRC-a.

Povoljan učinak CABOMETRYXA u usporedbi sa sunitinibom pokazao se i u bolesnika s pozitivnim i u onih s negativnim MET-statusom, s time da je veća aktivnost opažena u bolesnika s pozitivnim MET-statusom nego u onih s negativnim MET-statusom (HR=0,32 (0,16; 0,63) naspram 0,67 (0,37; 1,23)).

Terapija CABOMETRYXOM bila je povezana s trendom duljeg preživljenja u usporedbi sa sunitinibom (tablica 5). Ispitivanje nije imalo snagu za analizu ukupnog preživljenja (OS), a podaci još nisu bili spremni za analizu.

Rezultati za stopu objektivnog odgovora (ORR) sažeto su prikazani u tablici 5.

Slika 3: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti u prethodno neliječenih ispitanika s RCC-om prema odboru za neovisnu radiološku procjenu



Broj pod rizikom:

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

Tablica 5: Rezultati djelotvornosti u prethodno neliječenih ispitanika s RCC-om (ITT populacija, ispitivanje CABOSUN)

	CABOMETYX (N=79)	Sunitinib (N=78)
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS) prema IRC-u^a		
Medijan PFS-a (95% CI), mjeseci	8,6 (6,2; 14,0)	5,3 (3,0; 8,2)
HR (95% CI); stratificiran ^{b,c}	0,48 (0,32; 0,73)	
Dvostrana log-rang p-vrijednost: stratificirana ^b	p=0,0005	
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS) prema ispitivaču		
Medijan PFS-a (95% CI), mjeseci	8,3 (6,5; 12,4)	5,4 (3,4; 8,2)
HR (95% CI); stratificirani ^{b,c}	0,56 (0,37; 0,83)	
Dvostrana log-rang p-vrijednost: stratificirana ^b	p=0,0042	
Ukupno preživljenje (OS)		
Medijan OS-a (95% CI), mjeseci	30,3 (14,6; NP)	21,0 (16,3; 27,0)
HR (95% CI); stratificiran ^{b,c}	0,74 (0,47; 1,14)	
Stopa objektivnog odgovora n (%) prema IRC-u		
Potpuni odgovor	0	0
Parcijalni odgovor	16 (20)	7 (9)
ORR (samo parcijalni odgovor)	16 (20)	7 (9)
Stabilna bolest	43 (54)	30 (38)
Progresivna bolest	14 (18)	23 (29)
Stopa objektivnog odgovora n (%) prema ispitivaču		
Potpuni odgovor	1 (1)	0
Parcijalni odgovor	25 (32)	9 (12)

ORR (samo parcijalni odgovor)	26 (33)	9 (12)
Stabilna bolest	34 (43)	29 (37)
Progresivna bolest	14 (18)	19 (24)

^a u skladu s EU cenzurom

^b Faktori stratifikacije prema IxRS (engl. Interactive Voice/Web Response System - interaktivni sustav govornog/mrežnog odgovora) obuhvaćaju IMDC kategorije rizika (srednji rizik, loš rizik i koštane metastaze (da, ne))

^c Procijenjeno na temelju Coxova modela proporcionalnog hazarda prilagođenog za faktore stratifikacije prema IxRS. Omjer hazarda <1 ukazuje na preživljenje bez progresije bolesti u korist kabozantiniba

Klinički podaci za hepatocelularni karcinom

Sigurnost i djelotvornost CABOMETYXA ispitane su u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju faze 3 (CELESTIAL). Bolesnici (N=707) s HCC-om, koji ne odgovara na kurativno liječenje, prethodno liječeni sorafenibom radi uznapredovale bolesti randomizirani su (2:1) za primanje lijeka CABOMETYX (N=470) ili placebo (N=237). Bolesnici su mogli primiti jednu drugu prethodnu sistemsku terapiju za uznapredovalu bolest uz sorafenib. Randomizacija je stratificirana etiologijom bolesti (HBV [s HCV-om ili bez], HCV [bez HBV-a] ili drugo), geografskim područjem (Azija, druga područja) i prisutnošću ekstrahepatalnog širenja bolesti i/ili makrovaskularnih invazija (Da, Ne).

Primarni je ishod djelotvornosti bilo ukupno preživljenje (engl. Overall Survival, OS). Sekundarni ishodi djelotvornosti bili su preživljenje bez progresije bolesti (engl. Progression-Free Survival, PFS) i stopa objektivnog odgovora (engl. Objective Response Rate, ORR), koje procjenjuje ispitivač prema kriteriju RECIST (engl. Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) 1.1. Procjene tumora provedene su svakih osam tjedana. Ispitanici su nastavili sa zasljepljenim ispitivanim liječenjem nakon radiološke progresije bolesti dok su imali kliničke koristi ili do potrebe za naknadnom sistemskom terapijom protiv karcinoma ili lokalnom terapijom protiv karcinoma usmjerenom na jetru. Prijelaz s placebo na kabozantinib nije bilo dopušten tijekom zasljepljene faze liječenja.

Početne demografske značajke i značajke bolesti bile su slične između skupine koja je primala CABOMETYX i skupine koja je primala placebo te su prikazane u nastavku za svih 707 randomiziranih bolesnika:

Muškarci: 82 %

Medijan dobi: 64 godine.

Bijelci: 56 %; Azijati: 34 %

ECOG funkcionalni status 0: 53 % ili ECOG funkcionalni status 1: 47 %.

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

Etiologija za HCC uključivala je u 38 % virus hepatitisa B (HBV), 21 % virus hepatitisa C (HCV), 40 % drugo (ni HBV ni HCV).

Prisutnost makroskopske vaskularne invazije i/ili ekstrahepatalnog širenja tumora: 78 %, razine alfa-fetoproteina (AFP) ≥ 400 $\mu\text{g/l}$: 41 %.

Lokoregionalna transarterijska embolizacija ili postupci kemoinfuzije: 44 %

Radioterapija prije liječenja kabozantinibom: 37 %

Medijan trajanja liječenja sorafenibom: 5,32 mjeseca

Sedamdeset dva posto (72 %) bolesnika prethodno su primili jedan, a 28 % njih dva režima sistemske terapije radi uznapredovale bolesti.

Statistički značajno poboljšanje ukupnog preživljenja dokazano je za CABOMETYX u usporedbi s placebom (Tablica 6 i Slika 4).

Nalazi za PFS i ORR sažeto su navedeni u Tablici 6.

Tablica 6: Rezultati djelotvornosti za HCC (populacija bolesnika s namjerom liječenja, CELESTIAL)

	CABOMETYX (N=470)	Placebo (N=237)
Ukupno preživljenje		
Medijan OS (95 % CI), mjeseci	10,2 (9,1; 12,0)	8,0 (6,8; 9,4)
HR (95 % CI) ^{1,2}	0,76 (0,63; 0,92)	
p-vrijednost ¹	p=0,0049	
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)³		
Medijan PFS-a u mjesecima (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-vrijednost ¹	p<0,0001	
Kaplan-Meierova „landmark“ procjena postotka ispitanika bez događaja nakon tri mjeseca		
% (95 % CI)	67,0 % (62,2 %; 71,3 %)	33,3 % (27,1 %; 39,7 %)
Stopa objektivnog odgovora (ORR) n (%)³		
Potpuni odgovori (CR)	0	0
Djelomični odgovori (PR)	18 (4)	1 (0,4)
ORR (CR+PR)	18 (4)	1 (0,4)
p-vrijednost ^{1,4}	p=0,0086	
Stabilna bolest	282 (60)	78 (33)
Progresivna bolest	98 (21)	131 (55)

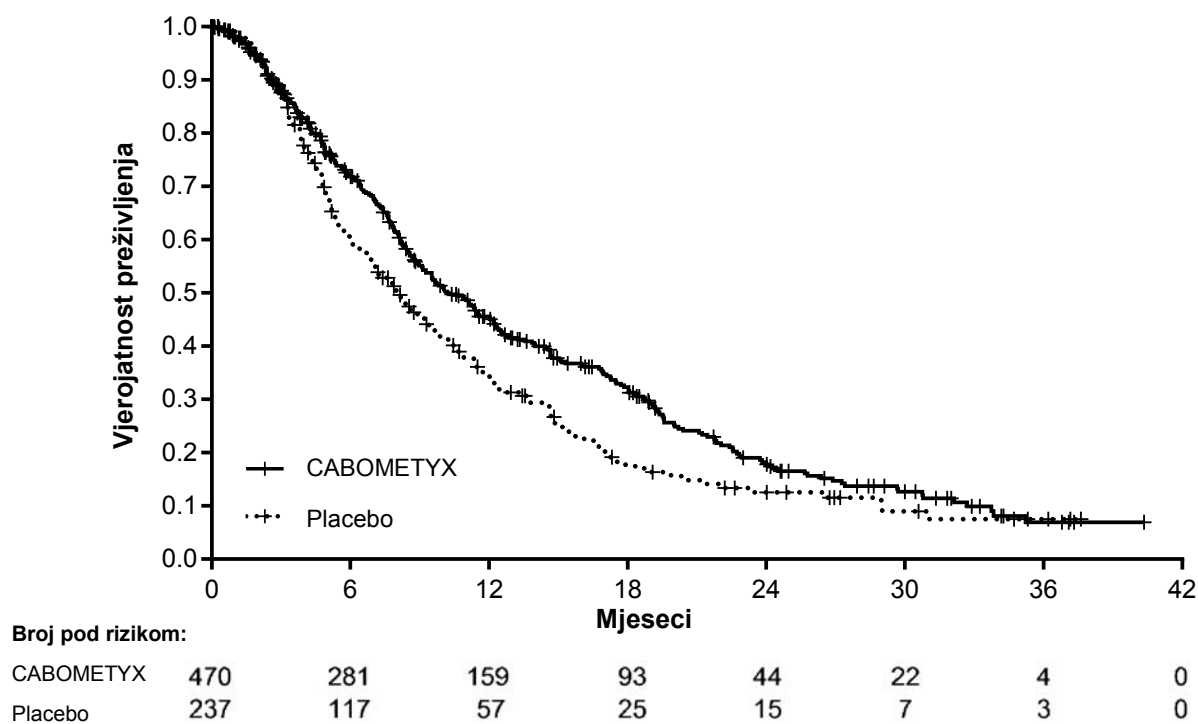
¹ 2-strani, stratificirani log-rang test s etiologijom bolesti (HBV [s HCV-om ili bez], HCV [bez HBV-a], ili drugo), geografsko područje (Azija, druga područja) i prisutnost ekstrahepatalnog širenja bolesti i/ili makrovaskularnih invazija (Da, Ne) kao faktori stratifikacije (prema IVRS podacima)

² procijenjeno s pomoću Coxova modela proporcionalnog hazarda

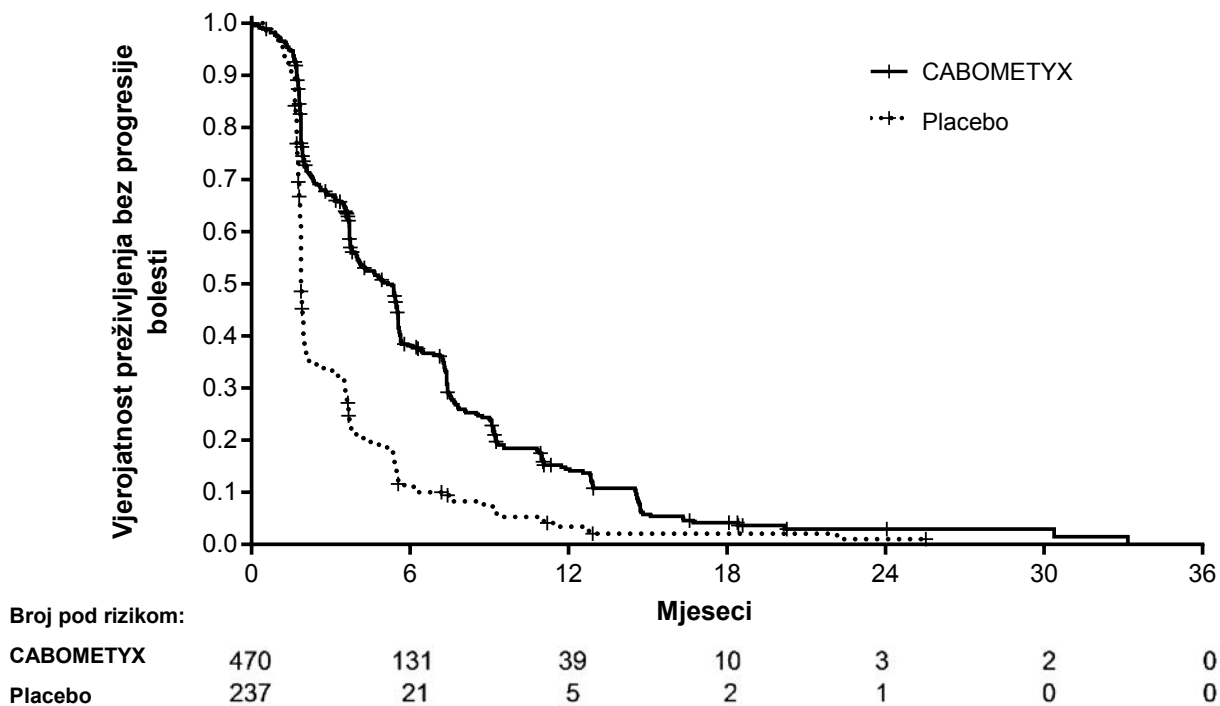
³ kako je procijenio ispitivač prema kriteriju RECIST 1.1

⁴ stratificirani Cochran-Mantel-Haenszelov (CMH) test

Slika 4: Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja (CELESTIAL)



Slika 5: Kaplan Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti (CELESTIAL)



Incidencija sistemske terapije protiv karcinoma isključujući zračenja i lokalne sistemske, neprotokolarne terapije protiv karcinoma usmjerene na jetru (NPACT) bila je 26 % u skupini koja je primala kabozantinib i 33 % u skupini koja je primala placebo. Ispitanici koji su primali te terapije morali su prekinuti liječenje. Eksplorativna analiza ukupnog preživljenja cenzurirana za upotrebu NPACT-a podržala je primarnu analizu: HR, prilagođen za faktore stratifikacije (prema IxRS), bio je 0,66 (95 % CI: 0,52; 0,84; p-vrijednost = 0,0005 za stratificirani log rang). Kaplan-Meierova procjena za medijan trajanja ukupnog preživljenja bila je 11,1 mjesec u skupini koja je primala kabozantinib u usporedbi sa 6,9 mjeseci u skupini koja je primala placebo, procijenjena razlika od 4,2 mjeseca u medijanu.

Kvaliteta života (engl. *Quality of Life*, QoL) koja nije specifična za bolest procijenjena je s pomoću instrumenta za mjerenje EuroQoL EQ-5D-5L. Negativan učinak lijeka Cabometyx u usporedbi s placebom na rezultat indeksa korisnosti EQ-5D opažen je tijekom prvih tjedana liječenja. Nakon tog razdoblja dostupni su samo ograničeni podaci o kvaliteti života.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka CABOMETYX u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju hepatocelularnog karcinoma, karcinoma bubrega i karcinoma bubrežne nakapnice (osim nefroblastoma, nefroblastomatoze, sarkoma svijetlih stanica, mezoblastičnog nefroma, medularnog karcinoma bubrega i rabdoidnog tumora bubrega) (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene kabozantiniba, vršne koncentracije kabozantiniba u plazmi postignute su za 3 do 4 sata nakon uzimanja doze. Profili ovisnosti koncentracije u plazmi o vremenu pokazuju drugu vršnu vrijednost apsorpcije otprilike 24 sata nakon primjene, što ukazuje na mogućnost da kabozantinib podliježe enterohepatičkoj cirkulaciji.

Ponavljanje dnevne doze kabozantiniba od 140 mg tijekom 19 dana rezultiralo je otprilike četverostruko do peterostruko većom srednjom vrijednosti akumulacije kabozantiniba (temeljeno na AUC) u usporedbi s primjenom jedne doze; stanje dinamičke ravnoteže postignuto je otprilike 15-og dana.

Obrok s visokim udjelom masti umjereno je povećao C_{max} i AUC vrijednosti (41 %, odnosno 57 %) u odnosu na stanje natašte u zdravih dobrovoljaca pri primjeni jedne peroralne doze kabozantiniba od 140 mg. Ne postoje podaci o točnom učinku hrane uzete 1 sat nakon primjene kabozantiniba.

Bioekvivalencija između oblika kapsule i tablete kabozantiniba nije se mogla dokazati nakon primjene jedne doze od 140 mg u zdravih ispitanika. Uočen je porast C_{max} za 19 % pri primjeni tableta (CABOMETYX) u usporedbi s primjenom kapsula (COMETRIQ). Uočena je razlika u AUC između tableta kabozantiniba (CABOMETYX) i kapsula kabozantiniba (COMETRIQ) manja od 10 %.

Distribucija

Kabozantinib se *in vitro* izrazito veže za proteine u ljudskoj plazmi ($\geq 99,7$ %). Na osnovi populacijsko-farmakokinetičkog (PK) modela, volumen distribucije središnjeg dijela (V_c/F) procijenjen je na 212 litara. Vežanje za proteine nije bilo izmijenjeno u ispitanika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre.

Biotransformacija

Kabozantinib se metabolizirao *in vivo*. Četiri metabolita su bila prisutna u plazmi pri izloženosti (AUC) većoj od 10 % u odnosu na ishodišnu tvar, a to su: XL184-N-oksidi, XL184 produkt razgradnje amida, XL184 monohidroksi sulfat i 6-dezmetilsulfat produkta razgradnje amida. Svaki od dva nekonjugirana metabolita (XL184-N-oksidi i XL184 produkt razgradnje amida), koja posjeduju <1 % potentnosti ishodišnog kabozantiniba za inhibiciju ciljne kinaze, predstavlja <10 % ukupne plazmatske izloženosti lijeku.

Kabozantinib je supstrat za metabolizam putem CYP3A4 *in vitro*; budući da je neutralizirajuće protutijelo na CYP3A4 inhibiralo stvaranje metabolita XL184 N-oksida za >80 % pri inkubaciji s mikrosomima ljudske jetre (HLM) kataliziranoj NADPH-om; za razliku od toga, neutralizirajuća protutijela na CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 i CYP2E1 nisu imala učinak na stvaranje metabolita kabozantiniba. Neutralizirajuće protutijelo na CYP2C9 pokazalo je minimalni učinak na stvaranje metabolita kabozantiniba (tj. smanjenje <20 %).

Eliminacija

Prema populacijskoj PK analizi kabozantiniba iz podataka prikupljenih od 1883 bolesnika s i 140 zdrava dobrovoljca nakon peroralne primjene raspona doza od 20 mg do 140 mg, terminalni poluvijek kabozantiniba u plazmi iznosi približno 110 sati. Srednja vrijednost klirensa (CL/F) u stanju dinamičke ravnoteže procijenjena je na 2,48 l/h. Unutar perioda prikupljanja od 48 dana nakon primjene jedne doze ¹⁴C-kabozantiniba u zdravih dobrovoljaca, otprilike 81 % od ukupno primijenjene radioaktivnosti je izlučeno, od čega 54 % fecesom i 27 % urinom.

Farmakokinetika u posebnim populacijama bolesnika

Oštećenje funkcije bubrega

Ispitivanje oštećenja funkcije bubrega provedeno s jednom dozom kabozantiniba od 60 mg ukazuje na to da su omjeri geometrijskih srednjih vrijednosti dobivenih metodom najmanjih kvadrata za kabozantinib u plazmi, C_{max} i AUC_{0-inf} bili 19 % i 30 % viši za ispitanike s blagim oštećenjem funkcije bubrega (90 % CI za C_{max} 91,60 % do 155,51 %; AUC_{0-inf} 98,79 % do 171,26 %) te 2 % i 6-7 % viši (90 % CI za C_{max} 78,64 % do 133,52 %; AUC_{0-inf} 79,61 % do 140,11 %) za ispitanike s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega. Ispitanici s teškim oštećenjem funkcije bubrega nisu ispitivani.

Oštećenje funkcije jetre

Na osnovi integrirane populacijske farmakokinetičke analize kabozantiniba u zdravih ispitanika i bolesnika s karcinomom (uključujući HCC), nije zabilježena klinički značajna razlika prosječne izloženosti kabozantinibu u plazmi između ispitanika s normalnom funkcijom jetre (n=1425) i ispitanika s blagim oštećenjem funkcije jetre (n=558). Postoje ograničeni podaci o bolesnicima s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (n=15) prema kriteriju NCI-ODWG (engl. National Cancer Institute – Organ Dysfunction working Group). Farmakokinetika kabozantiniba nije procijenjena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Rasa

Populacijska PK analiza nije otkrila klinički značajne razlike u PK kabozantiniba na temelju rase.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nuspojave koje nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima, ali su zapažene u životinja pri razinama izloženosti sličnima razinama kliničke izloženosti u ljudi i s mogućom važnošću za kliničku primjenu, bile su sljedeće:

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u štakora i pasa u trajanju do 6 mjeseci, ciljni organi za toksičnost bili su GI trakt, koštana srž, limfno tkivo, bubreg te nadbubrežno tkivo i tkivo reproduktivnog trakta. Razina bez primijećenih štetnih učinaka (NOAEL) za ove nalaze bila je manja od razina kliničke izloženosti u ljudi pri predviđenoj terapijskoj dozi.

Kabozantinib nije pokazao mutageni ili klastogeni potencijal u standardnom skupu testova genotoksičnosti. Kancerogeni potencijal kabozantiniba procijenjen je u dvije vrste: rasH2 transgeničnih miševa i Sprague-Dawley štakora. U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti u štakora, neoplastični nalazi povezani s kabozantinibom sastojali su se od povećane incidencije benignog feokromocitoma, samog ili u kombinaciji s malignim feokromocitomom / kompleksnim malignim feokromocitomom srži nadbubrežne žlijezde u oba spola kod izloženosti koje su znatno niže od predviđene izloženosti u ljudi. Klinička značajnost neoplastičnih lezija opaženih u štakora nije poznata, ali je vjerojatno mala.

Kabozantinib se nije pokazao kancerogen na rasH2 mišjem modelu pri nešto višoj izloženosti nego što je predviđena terapijska izloženost u ljudi.

Ispitivanja plodnosti u štakora pokazala su smanjenu plodnost u mužjaka i ženki. Pored toga, zabilježena je hipospermatogeneza u mužjaka pasa pri razinama izloženosti manjima od razina kliničke izloženosti u ljudi pri primjeni predviđene terapijske doze.

Provedena su ispitivanja embriofetalnog razvoja u štakora i kunića. Kabozantinib je u štakora uzrokovao postimplantacijski gubitak embrija, fetalni edem, rascjep nepca/usne, aplaziju kože te savijen ili rudimentarni rep. U kunića je kabozantinib uzrokovao promjene u mekom tkivu fetusa (smanjena veličina slezene, smanjenje ili gubitak srednjeg reznja pluća) te povećanu incidenciju ukupnih malformacija u fetusa. NOAEL za embriofetalnu toksičnost i teratogene nalaze bile su manje od razina kliničke izloženosti u ljudi pri primjeni predviđene terapijske doze.

U mladim štakora (koji su usporedivi s pedijatrijskom populacijom starosti >2 godine) u kojih je primjenjen kabozantinib došlo je do povećanja parametara leukocita, smanjenja hematopoeze, pubescentnog/nezrelog ženskog spolnog sustava (bez odgođenog vaginalnog otvaranja), abnormalnosti zuba, smanjenog mineralnog sadržaja i gustoće kostiju, pigmentacije jetre i limfocitne hiperplazije limfnih čvorova. Promjene na maternici/jajnicima te smanjena hematopoeza pokazale su se prolaznima, dok su učinci na parametre kostiju i pigmentaciju jetre bili dugoročni. Ispitivanja na mladim štakorima (koji su usporedivi s pedijatrijskom populacijom starosti <2 godine) pokazala su slične nalaze povezane s liječenjem, ali se pokazalo da su osjetljiviji na toksičnost povezanu s kabozantinibom pri usporedivim razinama doza.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj tablete

mikrokristalična celuloza
bezvodna laktoza
hidroksipropilceluloza
umrežena karmelozanatrij
bezvodni, koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Film-ovojnica

hipromeloza 2910
titanijev dioksid (E171)
triacetin
žuti željezov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva nikakve posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PCTFE blister s pokrovom od aluminijske folije kroz koju se protisne tableta; sadrži 7 filmom obloženih tableta. Svaka kutija sadrži 4 blistera s 28 filmom obloženih tableta.

HDPE boca s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu i tri spremnika sa sredstvom za sušenje (silika-gel). Svaka boca sadrži 30 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

CABOMETRYX 20 mg filmom obložene tablete
EU/1/16/1136/001
EU/1/16/1136/002

CABOMETRYX 40 mg filmom obložene tablete
EU/1/16/1136/003
EU/1/16/1136/004

CABOMETRYX 60 mg filmom obložene tablete
EU/1/16/1136/005
EU/1/16/1136/006

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 9. rujna 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
FRANCUSKA

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept. (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2)

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

CABOMETRYX 20 mg filmom obložene tablete
kabozantinib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži kabozantinib (*S*)-malat u količini koja odgovara 20 mg kabozantiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH
MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

CABOMETYX 20 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

CABOMETRYX 20 mg filmom obložene tablete
kabozantinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

CABOMETRYX 40 mg filmom obložene tablete
kabozantinib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži kabozantinib (*S*)-malat u količini koja odgovara 40 mg kabozantiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH
MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

CABOMETYX 40 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

CABOMETRYX 40 mg filmom obložene tablete
kabozantinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serija

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

CABOMETRYX 60 mg filmom obložene tablete
kabozantinib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži kabozantinib (*S*)-malat u količini koja odgovara 60 mg kabozantiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta
28 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH
MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

CABOMETYX 60 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

CABOMETRYX 60 mg filmom obložene tablete
kabozantinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA ZA BOCU

1. NAZIV LIJEKA

CABOMETRYX 20 mg filmom obložene tablete
kabozantinib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži kabozantinib (S)-malat u količini koja odgovara 20 mg kabozantiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH
MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1136/002

13. BROJ SERIJE<, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA>

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA ZA BOCU

1. NAZIV LIJEKA

CABOMETRYX 40 mg filmom obložene tablete
kabozantinib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži kabozantinib (S)-malat u količini koja odgovara 40 mg kabozantiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH
MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1136/004

13. BROJ SERIJE<, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA>

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA ZA BOCU

1. NAZIV LIJEKA

CABOMETRYX 60 mg filmom obložene tablete
kabozantinib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži kabozantinib (S)-malat u količini koja odgovara 60 mg kabozantiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH
MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1136/006

13. BROJ SERIJE<, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA>

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

CABOMETRYX 20 mg filmom obložene tablete
CABOMETRYX 40 mg filmom obložene tablete
CABOMETRYX 60 mg filmom obložene tablete
kabozantinib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je CABOMETRYX i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati CABOMETRYX
3. Kako uzimati CABOMETRYX
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati CABOMETRYX
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je CABOMETRYX i za što se koristi

Što je CABOMETRYX

CABOMETRYX je lijek protiv raka koji sadrži djelatnu tvar kabozantinib.

Primjenjuje se za liječenje:

- uznapredovalih stadija vrste raka bubrega koji se naziva karcinom bubrežnih stanica
- raka jetre u odraslih koji je prethodno liječen specifičnim lijekom protiv raka (sorafenibom).

Kako CABOMETRYX djeluje

CABOMETRYX blokira djelovanje proteina koji se zovu receptorske tirozin kinaze (RTK), a koji su uključeni u rast stanica i razvoj novih krvnih žila koje ih opskrbljuju. Ti proteini mogu biti prisutni u stanicama raka u velikim količinama i blokiranjem njihovog djelovanja CABOMETRYX može usporiti brzinu rasta tumora i prekinuti opskrbu krvlju koju rak treba.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati CABOMETRYX

Nemojte uzimati CABOMETRYX

- ako ste alergični na kabozantinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete CABOMETRYX ako:

- imate visok krvni tlak

- imate proljev
- ste nedavno imali značajno krvarenje
- ste bili na operaciji u zadnjih mjesec dana (ili ako se planiraju kirurški zahvati), uključujući dentalne zahvate
- imate upalnu bolest crijeva (na primjer, Crohnovu bolest ili ulcerozni kolitis, divertikulitis ili apendicitis)
- ste nedavno imali krvni ugrušak u nozi, moždani ili srčani udar
- imate bolest jetre ili bubrega.

Recite liječniku ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas. Možda ćete trebati liječenje za ta stanja ili Vam liječnik može odlučiti smanjiti dozu CABOMETRYXA ili potpuno prekinuti liječenje. Pogledajte također dio 4 “*Moguće nuspojave*”.

Djeca i adolescenti

CABOMETRYX se ne preporučuje za djecu ili adolescente. Učinci CABOMETRYXA u osoba mlađih od 18 godina nisu poznati.

Drugi lijekovi i CABOMETRYX

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove uključujući lijekove nabavljene bez recepta. To je važno jer CABOMETRYX može utjecati na način djelovanja nekih lijekova. Također, neki lijekovi mogu utjecati na način djelovanja CABOMETRYXA. To može značiti da Vam liječnik treba promijeniti doze koje uzimate. Svojeg liječnika trebate obavijestiti o svim lijekovima, posebice ako su to:

- Lijekovi za liječenje gljivičnih infekcija, kao što su itraconazol, ketokonazol i posakonazol
- Lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija (antibiotici), kao što su eritromicin, klaritromicin i rifampicin
- Lijekovi za alergije, kao što su feksofenadin i ranolazin
- Lijekovi za liječenje epilepsije ili napadaja, kao što su fenitoin, karbamazepin i fenobarbital
- Biljni pripravci koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) i ponekad se koriste za liječenje depresije i poremećaja povezanih s depresijom kao što je tjeskoba
- Lijekovi za razrjeđivanje krvi, kao što je varfarin
- Lijekovi za liječenje visokog krvnog tlaka ili drugih bolesti srca, kao što su aliskiren, ambrisentan, dabigatraneteksilat, digoksin, talinolol i tolvaptan
- Lijekovi za dijabetes, kao što su saksagliptin i sitagliptin
- Lijekovi za liječenje gihta, kao što je kolhicin
- Lijekovi za liječenje HIV-a ili SIDA-e, kao što su efavirenz, ritonavir, maravirok i emtricitabin
- Lijekovi koji se koriste za sprječavanje odbacivanja transplantiranog organa (ciklosporin) i režimi za reumatoidni artritis i psorijazu koji sadrže ciklosporin

Oralni kontraceptivi

Ako uzimate CABOMETRYX istovremeno s oralnim kontraceptivima, oralni kontraceptivi mogu biti nedjelotvorni. Za vrijeme uzimanja CABOMETRYXA i najmanje 4 mjeseca nakon završetka liječenja trebate također koristiti i mehanička kontraceptivna sredstva (npr. kondom ili dijafragmu).

Uzimanje CABOMETRYXA s hranom

Ne smijete uzimati CABOMETRYX s hranom. Ne smijete ništa jesti najmanje 2 sata prije uzimanja CABOMETRYXA i 1 sat nakon uzimanja lijeka. Izbjegavajte uzimanje bilo kakvih proizvoda koji sadrže grejp sve dok uzimate ovaj lijek jer Vam mogu povećati razine CABOMETRYXA u krvi.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Za vrijeme liječenja CABOMETRYXOM izbjegavajte trudnoću. Ako Vi ili Vaša partnerica možete zatrudnjeti, tijekom liječenja i najmanje 4 mjeseca nakon liječenja koristite odgovarajuću kontracepciju.

Razgovarate s liječnikom o tome koje su metode kontracepcije odgovarajuće za vrijeme uzimanja CABOMETYXA (pogledajte također dio Drugi lijekovi i CABOMETYX).

Recite liječniku ako Vi ili Vaša partnerica zatrudnite ili planirate zatrudnjeti za vrijeme liječenja CABOMETYXOM.

Razgovarajte s liječnikom PRIJE uzimanja CABOMETYXA ako Vi ili Vaša partnerica razmišljate ili planirate imati dijete nakon završetka liječenja. Postoji mogućnost da će liječenje CABOMETYXOM utjecati na Vašu plodnost.

Žene koje uzimaju CABOMETYX ne smiju doći za vrijeme liječenja i najmanje 4 mjeseca nakon završetka liječenja, budući da se kabozantinib i/ili njegovi metaboliti mogu izlučivati u majčino mlijeko i mogu naškoditi Vašem djetetu.

Upravljanje vozilima i strojevima

Budite oprezni pri upravljanju vozilima i radu sa strojevima. Imajte na umu da se zbog liječenja CABOMETYXOM možete osjećati umorno ili slabo i to može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

CABOMETYX sadrži laktozu

CABOMETYX sadrži laktozu (vrstu šećera). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati CABOMETYX

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Trebate nastaviti uzimati ovaj lijek sve dok liječnik ne odluči prekinuti liječenje. Ako Vam se jave ozbiljne nuspojave liječnik može odlučiti promijeniti Vam dozu ili prekinuti liječenje ranije nego što je planirano u početku. Vaš će Vam liječnik reći trebate li prilagoditi dozu.

CABOMETYX se treba uzimati jednom na dan. Uobičajena doza je 60 mg, ali će liječnik odlučiti koja je doza odgovarajuća za Vas.

CABOMETYX se **ne** smije uzimati s hranom. Ne smijete ništa jesti najmanje 2 sata prije uzimanja CABOMETYXA i 1 sat nakon uzimanja lijeka. Progutajte tabletu s punom čašom vode. Nemojte drobiti tablete.

Ako uzmete više CABOMETYXA nego što ste trebali

Ako ste uzeli više CABOMETYXA nego što Vam je rečeno, odmah se obratite liječniku ili otidite u bolnicu s tabletama i ovom uputom.

Ako ste zaboravili uzeti CABOMETYX

- Ako još uvijek ima 12 sati ili više do Vaše sljedeće doze, uzmite propuštenu dozu čim se sjetite. Sljedeću dozu uzmite u uobičajeno vrijeme.
- Ako do Vaše sljedeće doze ima manje od 12 sati, nemojte uzeti propuštenu dozu. Svoju sljedeću dozu uzmite u uobičajeno vrijeme.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Ako Vam se jave nuspojave, liječnik će Vam možda reći da uzimate manju dozu CABOMETYXA. Liječnik Vam također može propisati druge lijekove za kontrolu nuspojava.

Odmah recite svom liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava – moguće je da trebate hitno liječenje:

- Simptomi koji uključuju bol u trbuhu, mučninu, povraćanje, zatvor ili vrućicu. To mogu biti znakovi perforacije u probavnom sustavu, puknuća koje nastane u želucu ili crijevima i može biti opasno po život.
- Jako ili nezaustavljivo krvarenje sa simptomima kao što su: povraćanje krvi, crne stolice, krv u mokraći, glavobolja, iskašljavanje krvi
- Oticanje, bol u rukama i stopalima ili nedostatak zraka.
- Rana koja ne zarasta.
- Napadaji, glavobolje, konfuzija ili otežana koncentracija. To mogu biti znakovi stanja koje se naziva sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS). RPLS se rijetko javlja (javlja se u manje od 1 na 1000 osoba).
- Omamljenost, zbunjenost ili gubitak svijesti. To može biti zbog problema s jetrom.

Druge nuspojave uključuju:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- Nadražen želudac, uključujući proljev, mučninu, povraćanje, zatvor, probavne tegobe, bolove u trbuhu
- Mjehuri, bolne šake ili tabani, osip ili crvenilo na koži
- Smanjen apetit, gubitak na tjelesnoj težini, promijenjen osjet okusa
- Umor, slabost, glavobolja, omaglica
- Hipertenzija (povišen krvni tlak)
- Anemija (niska razina crvenih krvnih stanica)
- Crvenilo, oticanje ili bol u ustima ili grlu, otežan govor, promuklost, kašalj
- Promjene u krvnim testovima koji se koriste za praćenje općeg zdravlja i funkcije Vaših organa (uključujući jetru i bubrege), niske razine elektrolita (kao što su magnezij ili kalij)
- Nedostatak zraka
- Smanjena aktivnost štitnjače; simptomi mogu uključivati: umor, dobivanje na tjelesnoj težini, zatvor, osjećaj hladnoće i suhu kožu
- Oticanje ruku i nogu

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- Apsces (nakupljanje gnoja s oticanjem i upalom)
- Dehidracija
- Zvonjenje u ušima
- Krvni ugrušci u venama, arterijama i plućima
- Niske razine trombocita i bijelih krvnih stanica
- Niska razina albumina u krvi
- Povišena ili snižena razina glukoze u krvi
- Smanjenje razina kalcija, natrija i fosfata u krvi
- Povišena razina kalija u krvi
- Povišenje bilirubina u krvi (što može dovesti do žutice/žutila kože ili očiju)
- Povišene razine amilaze u krvi
- Povišene razine lipaze u krvi
- Povišene razine kolesterola u krvi
- Utrnulost, trnci, žarenje ili bol u udovima
- Bolan rascjep ili nenormalni spoj tkiva u organizmu
- Gastroezofagealna refluksna bolest (vraćanje želučane kiseline)
- Hemoroidi
- Suha usta i bol u ustima

- Omamljenost, zbunjenost ili gubitak svijesti zbog problema s jetrom.
- Suha koža, teški svrbež kože, akne
- Alopecija (gubitak kose i smanjenje volumena kose), promjena boje kose
- Bol u rukama, nogama i zglobovima, grčenje mišića
- Proteini u mokraći (pokazano testovima)

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- Napadaji
- Niske razine vrste bijelih krvnih stanica (limfocita)
- Osjećaj žarenja ili bockanja u jeziku
- Upala gušterače
- Smanjeno istjecanje žuči iz jetre
- Oštećenje kosti čeljusti
- Povišenje razina triglicerida u krvi
- Komplikacije rane

Nepoznato (nije poznat udio osoba u kojih se javlja)

- Moždani udar
- Srčani udar

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati CABOMETYX

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru, naljepnici boce i kutiji iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva nikakve posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što CABOMETYX sadrži

Djelatna tvar je kabozantinib (S)-malat.

CABOMETRYX 20 mg filmom obložene tablete: jedna tableta sadrži kabozantinib (S)-malat u količini koja odgovara 20 mg kabozantiniba.

CABOMETRYX 40 mg filmom obložene tablete: jedna tableta sadrži kabozantinib (S)-malat u količini koja odgovara 40 mg kabozantiniba.

CABOMETRYX 60 mg filmom obložene tablete: jedna tableta sadrži kabozantinib (S)-malat u količini koja odgovara 60 mg kabozantiniba.

Pomoćne tvari su:

- **Sadržaj tablete:** mikrokristalična celuloza; bezvodna laktoza; hidroksipropilceluloza; umrežena karmelozanatrij; koloidni, bezvodni silicijev dioksid; magnezijev stearat (pogledajte dio 2 za sadržaj laktoze)
- **Film-ovojnica:** hipromeloza; titanijev dioksid (E171); triacetin; željezov oksid, žuti (E172)

Kako CABOMETRYX izgleda i sadržaj pakiranja

CABOMETRYX 20 mg filmom obložene tablete su žute, okrugle bez ureza, s oznakom “XL” s jedne strane i “20” s druge strane.

CABOMETRYX 40 mg filmom obložene tablete su žute, trokutastog oblika bez ureza, s oznakom “XL” s jedne strane i “40” s druge strane.

CABOMETRYX 60 mg filmom obložene tablete su žute, ovalnog oblika bez ureza, s oznakom “XL” s jedne strane i “60” s druge strane.

CABOMETRYX tablete su dostupne u pakiranjima koja sadrže ili 4 blistera sa 7 tableta u svakom (ukupno 28) ili jednu plastičnu bocu s 30 tableta.

Na tržištu u Vašoj zemlji se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francuska

Proizvođač

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu, Francuska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

Italia

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

България

PharmaSwiss EOOD
16, Troyanski Prohod Street,

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Kalnciema street 33-5

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

Česká republika

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

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

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

Deutschland, Österreich

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

Eesti

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

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

España

Ipsen Pharma, S.A.
Torre 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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.