

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

CABOMETRYX 20 mg filmtabletta
CABOMETRYX 40 mg filmtabletta
CABOMETRYX 60 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

CABOMETRYX 20 mg filmtabletta

20 mg kabozantinibbel egyenértékű kabozantinib (S)-malátot tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

15,54 mg laktózt tartalmaz filmtablettánként.

CABOMETRYX 40 mg filmtabletta

40 mg kabozantinibbel egyenértékű kabozantinib (S)-malátot tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

31,07 mg laktózt tartalmaz filmtablettánként.

CABOMETRYX 60 mg filmtabletta

60 mg kabozantinibbel egyenértékű kabozantinib (S)-malátot tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

46,61 mg laktózt tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

CABOMETRYX 20 mg filmtabletta

A tabletta sárga, kerek, bemetszés nélküli, egyik oldalán „XL”, másik oldalán „20” jelöléssel.

CABOMETRYX 40 mg filmtabletta

A tabletta sárga, háromszög alakú, bemetszés nélküli, egyik oldalán „XL”, másik oldalán „40” jelöléssel.

CABOMETRYX 60 mg filmtabletta

A tabletta sárga, ovális, bemetszés nélküli, egyik oldalán „XL”, másik oldalán „60” jelöléssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Vesesejtes carcinoma (renal cell carcinoma, RCC)

A CABOMETYX előrehaladott vesesejtes carcinoma kezelésére javallott monoterápiában az alábbi esetekben:

- még nem kezelt, közepes vagy nagy kockázatú betegségben szenvedő felnőtt betegek elsővonalbeli kezelése (lásd 5.1 pont)
- korábbi vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF)-célzott terápiában részesült betegek kezelése (lásd 5.1 pont)

A CABOMETYX nivolumabbal kombinációban adva előrehaladott vesesejtes carcinomában szenvedő felnőtt betegek elsővonalbeli kezelésére javallott (lásd 5.1 pont).

Hepatocellularis carcinoma (HCC)

A CABOMETYX monoterápiában a hepatocellularis carcinoma (HCC) kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akiket korábban már szorafenibbel kezeltek.

Differenciált pajzsmirigy carcinoma (DTC)

A CABOMETYX monoterápiaként javallott lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, differenciált pajzsmirigy-carcinómában (DTC) radioaktív jód-kezelés (RAI) iránt refrakter vagy arra nem alkalmas felnőtt betegek kezelésére, akiknél a korábbi szisztémás terápia alatt vagy után progresszió lépett fel.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A CABOMETYX-szel történő kezelést a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában járatos orvosnak kell elkezdenie.

Adagolás

A CABOMETYX tabletták és a kabozantinib kapszulák nem bioegyenértékűek, és nem alkalmazhatók egymás helyett (lásd 5.2 pont).

A CABOMETYX monoterápiában alkalmazva

A CABOMETYX javasolt adagja RCC-ben, HCC-ben és DTC-ben naponta egyszer 60 mg. A kezelésnek addig kell folytatódnia, amíg annak a beteg számára a továbbiakban már nincs klinikai előnye, vagy amíg nem lép fel elfogadhatatlan toxicitás.

A CABOMETYX nivolumabbal kombinációban adva előrehaladott RCC elsővonalbeli kezelésére

A CABOMETYX javasolt adagja naponta egyszer 40 mg, kombinálva kéthetente 240 mg vagy 4 hetente 480 mg intravénásan adott nivolumabbal. A kezelést a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás felléptéig kell folytatni. A nivolumabot a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitás felléptéig, vagy – a betegség progressziója nélküli betegeknél – legfeljebb 24 hónapig kell folytatni (lásd a nivolumab adagolását az alkalmazási előírásában).

A kezelés módosítása

A gyógyszer okozta gyanított mellékhatások kezelése megkövetelheti a terápia ideiglenes megszakítását és/vagy az adag csökkentését (lásd 1. táblázat). Ha az adag csökkentésére van szükség monoterápiában, javasolt azt előbb naponta egyszer 40 mg-ra, majd naponta egyszer 20 mg-ra csökkenteni.

Ha a CABOMETYX-et nivolumabbal kombinálva adják, javasolt a dózist naponta egyszer 20 mg-ra, majd minden második nap 20 mg-ra csökkenteni (a nivolumab-kezelés javasolt módosítását lásd a nivolumab alkalmazási előírásában).

Az adagolás megszakítása javasolt a CTCAE szerinti 3-as vagy magasabb fokozatú toxicitás, illetve a tolerálhatatlan, 2-es fokozatú toxicitás esetén. Az adag csökkentése javasolt olyan eseményeknél, amelyek, ha tartósak, súlyosabbá vagy tolerálhatatlanná válhatnak.

Ha a beteg kihagy egy adagot, a kihagyott adagot nem szabad bevennie, ha kevesebb, mint 12 óra van hátra a következő adagig.

1. táblázat: A CABOMETYX adagjának javasolt módosításai mellékhatások esetén

Mellékhatás és súlyosság	A kezelés módosítása
1-es vagy 2-es fokozatú, tolerálható és könnyen kezelhető mellékhatások	Rendszerint nem szükséges az adag módosítása. Javallat szerinti kiegészítő szupportív kezelés alkalmazandó.
2-es fokozatú, nem tolerálható és az adag csökkentésével vagy támogató kezeléssel nem kezelhető mellékhatások	A kezelés megszakítása, amíg a mellékhatás ≤ 1 -es fokozatúvá nem enyhül. A javallat szerinti támogató kezelés alkalmazása. Mérlegelendő a kezelés csökkentett adaggal történő újratekzdése.
3-as fokozatú mellékhatások (a klinikailag nem releváns laboratóriumi eltérések kivételével)	A kezelés megszakítása, amíg a mellékhatás ≤ 1 -es fokozatúvá nem enyhül. A javallat szerinti támogató kezelés alkalmazása. A kezelés újratekzdése csökkentett adaggal.
4-es fokozatú mellékhatások (a klinikailag nem releváns laboratóriumi eltérések kivételével)	A kezelés megszakítása. Megfelelő orvosi ellátást kell biztosítani. Ha a mellékhatás ≤ 1 -es fokozatúvá enyhül, a kezelés újratekzdése csökkentett adaggal. Ha a mellékhatás nem enyhül, véglegesen abba kell hagyni a kezelést.
A májenzimek emelkedése RCC-ben szenvedő, CABOMETYX és nivolumab kombinációval kezelt betegeknél	
A GPT- vagy a GOT-szint > 3 -szoros, de ≤ 10 -szerese az ULN-nek, és egyidejűleg az összbilirubinszint nem éri el az ULN ≥ 2 -szeresét	A CABOMETYX és nivolumab kombinációs kezelés megszakítandó, amíg ezek a mellékhatások ≤ 1 fokozatúra nem mérséklődnek. Kortikoszteroid terápia megfontolható, ha immunmediált reakció gyanúja merül fel (lásd a nivolumab alkalmazási előírását). Megfontolható a kezelés újratekzdése a normalizálódás után az egyik gyógyszerrel vagy szekvenciálisan mindkét gyógyszerrel. A nivolumab-kezelés újratekzdésekor lásd a nivolumab alkalmazási előírását.
A GPT- vagy a GOT-szint > 10 -szerese az ULN-nek, vagy > 3 -szoros az ULN-nek, és egyidejűleg az összbilirubinszint ≥ 2 -szerese az ULN-nek	A CABOMETYX és nivolumab kombinációs kezelést végleg abba kell hagyni. Kortikoszteroid-terápia megfontolható, ha immunmediált reakció gyanúja merül fel (lásd a nivolumab alkalmazási előírását).

Megjegyzés: A toxicitási súlyossági fokozatok a National Cancer Institute mellékhatásokra vonatkozó közös terminológiai kritériumai (NCI-CTCAE) 4.0-es verziója (v4) szerint kerülnek megadásra.

Egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek

Azokat az egyidejűleg alkalmazott gyógyszereket, amelyek a CYP3A4 erős inhibitorai, kellő körültekintéssel kell alkalmazni, ugyanakkor el kell kerülni azoknak az egyidejűleg alkalmazott gyógyszereknek a krónikus alkalmazását, amelyek a CYP3A4 erős induktorai (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Egy olyan alternatív, egyidejűleg alkalmazott gyógyszer kiválasztását kell mérlegelni, amelynek nincs, vagy csak minimális a CYP3A4-indukciós vagy -inhibíciós potenciálja.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A kabozantinib időseknél (≥ 65 év) történő alkalmazása során specifikus adagmódosításra nincs szükség.

Rassz

Az etnikai hovatartozás alapján nincs szükség az adag módosítására (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

A kabozantinibet enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél óvatosan kell alkalmazni.

A kabozantinib alkalmazása nem javasolt a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél, mert biztonságosságát és hatásosságát ebben a populációban nem igazolták.

Májkárosodás

Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél adagmódosítás nem szükséges. Mivel közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő (Child–Pugh B stádium) betegekre vonatkozóan csak korlátozottan állnak rendelkezésre adatok, ezért adagolási javaslat nem adható. Ezeknél a betegeknél ajánlott az általános biztonságosság szoros monitorozása (lásd 4.4 és 5.2 pont). Súlyos májkárosodásban szenvedő (Child–Pugh C stádium) betegekre vonatkozóan nincs klinikai tapasztalat, ezért a kabozantinib alkalmazása ezeknél a betegeknél nem ajánlott (lásd 5.2 pont).

Szívelégtelenség

Korlátozott mennyiségű adat áll csak rendelkezésre a szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében. Nincs specifikus adagolási javaslat.

Gyermekek és serdülők

A kabozantinib biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem lehet javaslatot tenni.

Az alkalmazás módja

A CABOMETYX szájon át alkalmazandó. A tablettákat egészben kell lenyelni, és nem szabad összetörni. A betegeknél azt az utasítást kell adni, hogy nem ehetnek semmit a CABOMETYX bevitelét megelőző legalább 2 órában és a bevitelét követő legalább 1 órában.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A legtöbb mellékhatás a kezelés korai szakaszában következik be, ezért az orvosnak gondosan figyelnie kell a beteget a kezelés első nyolc hetében, hogy eldönthesse, indokolt-e az adag módosítása.

A rendszerint korán kialakuló mellékhatások a következők: hypocalcaemia, hypokalaemia, thrombocytopenia, hypertensio, tenyér-talp (palmo-plantaris) erythrodysaesthesia szindróma (PPES), proteinuria, valamint gastrointestinalis események (hasi fájdalom, nyálkahártya-gyulladás, székrekedés, hasmenés, hányás).

A feltételezett mellékhatások kezelése a kabozantinib terápia-átmeneti megszakítását vagy dózisének csökkentését teheti szükségessé (lásd 4.2 pont):

Vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF)-célzott terápiát követően kabozantinibbel kezelt vesesejtes karcinómában szenvedő betegek 59,8%-ánál mellékhatás előfordulása miatti adagcsökkentésre, 70%-uknál pedig a kezelés megszakítására került sor a kulcsfontosságú (pivotális) klinikai vizsgálat (METEOR) során. A dózis kétszeri csökkentésére volt szükség a betegek 19,3%-ánál. Az adag első csökkentéséig 55 nap, míg az adagolás első megszakításáig eltelt medián időtartam 38 nap volt.

Korábbi kezelésben nem részesült vesesejtes karcinómában szenvedő betegek 46%-ánál volt szükség a kabozantinib adagjának csökkentésére, 73%-uknál pedig a kabozantinib-kezelés megszakítására a CABOSUN klinikai vizsgálatban.

A kabozantinibet nivolumabbal kombinációban elsővonalbeli kezelésként adva előrehaladott vesesejtes karcinómában a betegek 54,1%-ánál mellékhatás előfordulása miatti adagcsökkentésre, 73,4%-uknál pedig a kezelés megszakítására került sor a klinikai vizsgálat (CA2099ER) során. A dózis kétszeri csökkentésére volt szükség a betegek 9,4%-ánál. Az adag első csökkentéséig eltelt medián időtartam 106 nap, míg az adagolás első megszakításáig eltelt medián időtartam 68 nap volt.

Az előzetes szisztémás terápiát követően kabozantinibbel kezelt hepatocellularis karcinómában szenvedő betegek 62%-ánál dóziscsökkentés, és 84%-ánál kezelés-megszakítás történt a klinikai vizsgálat (CELESTIAL) során. Két dóziscsökkentésre volt szükség a betegek 33%-ánál. Az első dóziscsökkentésig eltelt medián idő 38 nap, míg az első kezelés-megszakításig eltelt medián idő 28 nap volt. Szorosabb megfigyelés javasolt az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Differenciált pajzsmirigy-carcinómában szenvedő betegeknél végzett klinikai vizsgálatban (COSMIC-311) a kabozantinibvel kezelt betegek 67%-ánál fordult elő dóziscsökkentés, és 71%-nál az adagolás megszakítása. A betegek 33%-ánál két adagcsökkentésre volt szükség. Az első adagcsökkentésig eltelt medián időtartam 57 nap, míg az első adagolás megszakításáig eltelt medián időtartam 38,5 nap volt.

Hepatotoxicitás

A kabozantinib-kezelésben részesülő betegeknél gyakran megfigyelték a májfunkciós tesztek eltéréseit (a glutamát-piruvát-transzamináz- [GPT/ALAT], a glutamát-oxálacetát-transzamináz- [GOT/ASAT] és a bilirubinszint emelkedése). Javasolt a májfunkciós tesztek (GPT-, GOT- és bilirubinszint-mérés) elvégzése a kabozantinib-kezelés megkezdése előtt, és a paraméterek szoros monitorozása a kezelés alatt. A vizsgált májfunkciós tesztek eredményének a kabozantinib-kezeléssel összefüggésbe hozható rosszabbodása esetén (azaz ahol más ok nem nyilvánvaló), a dóziseket az 1. táblázatban foglalt ajánlások szerint kell módosítani (lásd 4.2 pont).

A kabozantinibet nivolumabbal kombinációban alkalmazva, előrehaladott RCC-ben szenvedő betegeknél a kabozantinib-monoterápiához képest gyakoribb 3. és 4. fokozatú GPT- és GOT-szint-emelkedésekről számoltak be (lásd 4.8 pont). A májenzimszinteket monitorozni kell a kezelés megkezdése előtt és időszakosan a kezelés során. A szakmai irányelveket mindkét gyógyszerre vonatkozóan be kell tartani (lásd a 4.2 pontot és lásd a nivolumab alkalmazási előírását).

A kabozantinib elsősorban a májon keresztül eliminálódik. Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az általános biztonság fokozottabb ellenőrzése ajánlott (lásd még 4.2 és 5.2 pont). A közepesen súlyos májkárosodásban (Child–Pugh B stádium) szenvedő betegeknél a kabozantinib-kezelés kapcsán viszonylag magasabb arányban fordult elő hepaticus encephalopathia. A kabozantinib alkalmazása súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child–Pugh C stádium) nem ajánlott (lásd 4.2 pont).

Hepaticus encephalopathia

A HCC-vizsgálatban (CELESTIAL) gyakrabban jelentettek hepaticus encephalopathiát a kabozantinib-karon, mint a placebokaron. A kabozantinib-kezeléssel összefüggésben hasmenés, hányás, étvágycsökkenés és elektrolit-rendellenességek voltak megfigyelhetők. Azoknál a HCC-ben szenvedő betegeknél, akiknek a májműködése csökkent, ezek a nem hepaticus hatások kiváltó tényezőként szerepelhetnek a hepaticus encephalopathia kialakulásában. A betegeknél monitorozni kell a hepaticus encephalopathia okozta panaszokat és tüneteket.

Perforációk és fistulák

A kabozantinib mellett súlyos, néha halálos GI perforációkat és fistulákat észleltek. Azokat a betegeket, akiknél gyulladásoos bélbetegséget (pl. Crohn-betegség, colitis ulcerosa, peritonitis, diverticulitis vagy appendicitis), a tápcsatorna tumoros beszűrődését, vagy a gastrointestinalis traktust érintő korábbi műtétekből származó komplikációkat (különösen akkor, ha ahhoz elhúzódó vagy nem maradéktalan gyógyulás is társul) figyeltek meg, a kabozantinib-kezelés elkezdése előtt körültekintően ki kell vizsgálni, később pedig gondosan monitorozni kell őket a perforációkra és fistulákra utaló tünetek – beleértve a tályogokat és a szepszist is – kialakulása tekintetében. A kezelés közben tartósan fennálló vagy kiújuló hasmenés az analis fistula kockázati tényezője lehet. A kabozantinib alkalmazását meg kell szakítani azoknál a betegeknél, akiknél a gastrointestinalis rendszert érintő perforáció, illetve megfelelően nem kezelhető fistula észlelhető.

Gastrointestinalis (GI) zavarok

Hasmenés, hányinger / hányás, étvágycsökkenés és stomatitis / szájüregi fájdalom voltak a leggyakrabban jelentett GI mellékhatások (lásd 4.8 pont). Gyors orvosi beavatkozás szükséges, beleértve az antiemetikumokkal, hasmenés elleni gyógyszerekkel vagy antacidokkal végzett szupportív kezelést, a dehydratio, az elektrolitegyensúly-zavar és a fogyás megelőzése érdekében. Tartós vagy visszatérő, jelentős GI mellékhatások esetén meg kell fontolni a kabozantinib-kezelés megszakítását vagy az adag csökkentését, illetve a kabozantinib-kezelés végleges leállítását (lásd 1. táblázat).

Thromboemboliás események

Kabozantinib-kezelés mellett vénás thromboemboliás eseményeket, köztük tüdőembóliát, és néha halálos kimenetelű artériás thromboemboliát figyeltek meg. A kabozantinibet körültekintően kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akik ilyen események kockázatának vannak kitéve, vagy akik kórelőzményében ilyen esemény szerepel. A HCC klinikai vizsgálatban (CELESTIAL) vena portae-thrombosis kialakulását figyelték meg a kabozantinibbel összefüggésben, beleértve egy halálos eseményt is. Azoknál a betegeknél, akiknél korábban vena portae-invázió alakult ki, nagyobb volt a vénás thrombosis kialakulásának kockázata. A kabozantinib alkalmazását meg kell szakítani azoknál a betegeknél, akiknél akut myocardialis infarctus vagy bármely más, klinikailag jelentős thromboemboliás komplikáció alakul ki.

Vérzés

A kabozantinibbel összefüggésben súlyos, néha halálos kimenetelű vérzést is megfigyeltek. A kabozantinib-terápia megkezdését megelőzően gondosan ki kell vizsgálni azokat a betegeket, akik kórelőzményében súlyos vérzés szerepelt a kezelés megkezdése előtt. Nem szabad kabozantinibet adni olyan betegeknél, akiknek súlyos vérzése van, vagy fennáll annak veszélye.

A HCC klinikai vizsgálatban (CELESTIAL) halálos kimenetelű haemorrhagiás események magasabb incidenciával jelentkeztek a kabozantinib, mint a placebo mellett. Az előrehaladott HCC-ben szenvedő betegeknél a súlyos vérzésre hajlamosító kockázati tényezők közé tartozhat a főbb erekben jelenlévő tumorinvázió, valamint egyidejű májcirrhosis fennállása, amely oesophagusvarixok, portalis hypertensio és thrombocytopenia kialakulásához vezethet. A CELESTIAL klinikai vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknél egyidejűleg antikoagulációs kezelést vagy thrombocytá-gátló szereket alkalmaztak. Azokat, akiknél kezeletlen vagy nem megfelelően kezelt, vérző vagy nagy vérzési kockázattal rendelkező varixok fordultak elő, szintén kizárták ebből a vizsgálatból.

Az előrehaladott RCC-ben kabozantinib és a nivolumab kombinációjával végzett elsővonalbeli kezelésre irányuló vizsgálatból (CA2099ER) kizárták azokat a betegeket, akik terápiás dózisban antikoagulánsokat kaptak.

Aneurysma és arteria-dissectio

A VEGF-jelútgátlók alkalmazása a hypertoniás és a nem magas vérnyomású betegeknél egyaránt aeurysmák és/vagy arteria-dissectiók kialakulását segítheti elő. A kabozantinib-kezelés megkezdése előtt ezt a kockázatot gondosan mérlegelni kell az olyan rizikófaktorokkal rendelkező betegeknél, mint hypertensio vagy a kórtörténetben előforduló aneurysma.

Thrombocytopenia

A HCC vizsgálatban (CELESTIAL) és a DTC vizsgálatban (COSMIC-311) thrombocytopenia és csökkent vérlemezkeszám előfordulását jelentették. A vérlemezke-számot monitorozni kell a kabozantinib-kezelés alatt, és az adatot a thrombocytopenia súlyosságának megfelelően módosítani kell (lásd az 1. táblázatot).

Sebszövődmények

A kabozantinib mellett sebbel kapcsolatos komplikációkat is megfigyeltek. Ha lehet, a kabozantinib-kezelést abba kell hagyni a tervezett műtét (beleértve a fogászati műtéteket vagy az invazív fogászati beavatkozásokat is) előtt legalább 28 nappal. A műtétet követően a kabozantinib-kezelés folytatására irányuló döntésnek az adekvát sebgyógyulás klinikai megítélésén kell alapulnia. A kabozantinib alkalmazását meg kell szakítani azoknál a betegeknél, akiknél orvosi beavatkozást igénylő sebgyógyulási komplikációk lépnek fel.

Hypertensio

A kabozantinibbel kapcsolatban hypertenziót figyeltek meg, beleértve a hypertensiv crisis is. A kabozantinib-kezelés megkezdése előtt megfelelően be kell állítani a vérnyomást. A kabozantinib-kezelés megkezdését követően a vérnyomás korán elkezdett, rendszeres monitorozása szükséges, és szükség szerint a beteget megfelelő antihipertenzív terápiával kell kezelni. Az antihipertenzív gyógyszerek alkalmazása ellenére továbbra is fennálló hypertensio esetén a kabozantinib-kezelést meg kell szakítani mindaddig, amíg a vérnyomás nem normalizálódik, ezt követően a kabozantinib-kezelést csökkentett adaggal folytatni lehet. A kabozantinib-kezelést le kell állítani, ha a hypertensio az antihipertenzív kezelés és a kabozantinib adagjának csökkentése ellenére is súlyos és tartós. Hypertensiv crisis esetén a kabozantinib-kezelést le kell állítani.

Osteonecrosis

A kabozantinibbel kapcsolatban állkapocs-osteonecrosis eseteit is megfigyelték (osteonecrosis of the jaw, ONJ). A kabozantinib-kezelés megkezdése előtt, valamint a kabozantinib-kezelés alatt időszakonként szájüregi vizsgálatot kell végezni. A betegeket tájékoztatni kell a helyes szájhygiénés gyakorlatról. A kabozantinib-kezelést, ha lehetséges, legalább 28 nappal a tervezett fogműtét vagy invazív fogászati beavatkozás előtt fel kell függeszteni. Körültekintően kell eljárni azoknál a betegeknél, akik ONJ-re hajlamosító gyógyszereket, pl. biszfoszfonátokat kapnak. A kabozantinib-kezelést abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akiknél ONJ alakul ki.

Tenyér-talp erythrodysaesthesia szindróma

Tenyér-talp erythrodysaesthesia szindrómát (PPES) is megfigyeltek a kabozantinibbel kapcsolatban. Ha a PPES súlyos, a kabozantinib-kezelés megszakítását fontolóra kell venni. A kabozantinib-kezelést alacsonyabb adaggal újra kell kezdeni, ha a PPES 1-es fokozatúra mérséklődött.

Proteinuria

A kabozantinib mellett proteinuriát is megfigyeltek. A vizelet fehérjetartalmát rendszeresen mérni kell a kabozantinib-kezelés során. A kabozantinib alkalmazását meg kell szakítani azoknál a betegeknél, akiknél nephrosis szindróma alakul ki.

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma

A kabozantinib-kezelés mellett posterior reverzibilis encephalopathia szindrómát (PRES) is megfigyeltek. Gondolni kell erre a szindrómára azoknál a betegeknél, akiknél erre utaló tünetek,

köztük görcsrohamok, fejfájás, látászavar, zavartság vagy megváltozott szellemi működés alakul ki. A kabozantinib-kezelést meg kell szakítani a PRES-ben szenvedő betegeknél.

A QT-szakasz megnyúlása

A kabozantinibet óvatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akiknek a kórtörténetében a QT-szakasz megnyúlása szerepel, az olyan betegeknél, akik antiarrhythmias szereket szednek, vagy az olyan betegeknél, akiknél előzetesen releváns szívbetegség, bradycardia vagy elektrolitzavarok álltak fenn. Kabozantinib alkalmazása esetén megfontolandó az EKG és az elektrolitok (szérum-kalcium-, -kálium- és -magnézium-szint) időszakos ellenőrzésével történő monitorozás.

Pajzsmirigy-diszfunkció

A kezelés megkezdése előtt a pajzsmirigy működésének laboratóriumi ellenőrzése minden beteg esetében ajánlott. A már kialakult hypothyreosisban vagy hyperthyreosisban szenvedő betegeket az elfogadott orvosi gyakorlatnak megfelelően kell kezelni a kabozantinib-terápia megkezdése előtt. A kabozantinib-kezelés során minden beteget szoros figyelemmel kell kísérni a pajzsmirigy-diszfunkció jeleire és tüneteire vonatkozóan. A pajzsmirigy működését periodikusan monitorozni kell a kabozantinib-kezelés alatt. Azokat a betegeket, akiknél pajzsmirigy-diszfunkció alakul ki, az elfogadott orvosi gyakorlatnak megfelelően kell kezelni.

Biokémiai laboratóriumi vizsgálati rendellenességek

A kabozantinib az elektrolitzavarok (beleértve a hypo- és hyperkalaemiát, hypomagnesaemiát, hypocalcaemiát, hyponatremiát is) magasabb előfordulási gyakoriságával járt. A pajzsmirigy-carcinómában szenvedő betegeknél a kabozantinib alkalmazása során gyakrabban és/vagy nagyobb súlyossággal (beleértve a 3. és 4. fokozatú) figyeltek meg hypocalcaemiát, mint más daganatos betegeknél. A kabozantinib-kezelés alatt javasolt a biokémiai paraméterek monitorozása, és szükség esetén a standard klinikai gyakorlat szerinti pótló terápia alkalmazása. A HCC-ben szenvedő betegeknél fellépő hepaticus encephalopathiás esetek az elektrolitzavarok kialakulásának tulajdoníthatóak. Tartós vagy visszatérő jelentősebb rendellenességek esetén meg kell fontolni a kezelés megszakítását vagy az adag csökkentését, vagy a kabozantinib-kezelés végleges leállítását (lásd 1. táblázat).

CYP3A4-induktorok és -inhibitorok

A kabozantinib egy CYP3A4-szubsztrát. A kabozantinibnek az erős CYP3A4-inhibitor ketokonazollal egy időben történő alkalmazása a kabozantinib plazmaexpozíciójának emelkedését eredményezte. Óvatosságra van szükség a kabozantinib olyan hatóanyagokkal együtt történő alkalmazásakor, amelyek erős CYP3A4-inhibitorok. A kabozantinibnek az erős CYP3A4-induktor rifampicinnel egy időben történő alkalmazása a kabozantinib plazmaexpozíciójának csökkenését eredményezte. Ezért kerülendő a kabozantinibbel együtt olyan hatóanyagoknak a tartós alkalmazása, amelyek erős CYP3A4-induktorok (lásd 4.2 és 4.5 pont).

P-glikoprotein-szubsztrátok

A kabozantinib inhibitora ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), de nem szubsztrátja volt a P-glikoprotein (P-gp) transzport aktivitásának egy, az MDCK-MDR1 sejteket alkalmazó kétirányú vizsgálati rendszerben. Ezért előfordulhat, hogy esetleg a kabozantinib növeli az együtt alkalmazott P-gp-szubsztrátok plazmakoncentrációját. Amíg kabozantinibet kapnak, a betegeket figyelmeztetni kell a P-gp-szubsztrát (pl. fexofenadin, aliszkirén, ambriszentán, dabigatrán-etexilát, digoxin, kolchicin, maravirok, pozakonazol, ranolazin, szaxagliptin, szitagliptin, talinolol, tolvaptán) szedésével kapcsolatban (lásd 4.5 pont).

MRP2-inhibitorok

Az MRP2-inhibitorok alkalmazása a kabozantinib plazmakoncentrációjának megemelkedését eredményezheti. Ezért az MRP2-inhibitorokkal (pl. ciklosporin, efavirenz, emtricitabin) történő egyidejű alkalmazás során óvatosan kell eljárni (lásd 4.5 pont).

Segédanyagok

Laktóz

Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktázhányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Nátrium

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „natriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egyéb gyógyszerkészítmények hatása a kabozantinibre

CYP3A4-inhibitorok és -induktorok

Az erős CYP3A4-inhibitor ketokonazol (napi 400 mg 27 napon át) egészséges önkénteseknek történő adása (29%-kal) csökkentette a kabozantinib-clearance-t, és 38%-kal növelte az egyszeri kabozantinib-dózis plazmaexpozícióját (AUC). Ezért az erős CYP3A4-inhibitorok (pl. ritonavir, itraconazol, eritromicin, klaritromicin, grépfrútlé) kabozantinibbel történő együttes alkalmazásakor óvatosság szükséges.

Az erős CYP3A4-induktor rifampicin (napi 600 mg 31 napon át) egészséges önkénteseknek történő adása (4,3-szeresére) növelte a kabozantinib-clearance-t, és 77%-kal csökkentette az egyszeri kabozantinib-dózis plazmaexpozícióját (AUC). Ezért az erős CYP3A4-induktorok (pl. fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbitál vagy az orbáncfűvet [*Hypericum perforatum*] tartalmazó gyógynövénykészítmények) kabozantinibbel együtt történő, tartós alkalmazása kerülendő.

A gyomor pH-ját módosító hatóanyagok

A protonpumpagátló (PPI) ezomeprazol (napi 40 mg, 6 napon át) és egyszeri 100 mg-os adag kabozantinib egészséges önkénteseknél történő együttes alkalmazása semmilyen jelentős hatást nem gyakorolt a kabozantinib plazmaexpozíciójára (AUC). Nem javallott semmilyen adagmódosítás, ha a gyomor pH-ját módosító hatóanyagokat (azaz PPI-k, H₂-receptor-antagonisták, valamint antacidok) kabozantinibbel együtt alkalmazzák.

MRP2-inhibitorok

Az *in vitro* adatok azt mutatják, hogy a kabozantinib az MRP2 szubsztrátja. Ezért az MRP2-inhibitorok alkalmazása a kabozantinib plazmakoncentrációjának megemelkedését eredményezheti.

Epesavkötő hatóanyagok

Az epesavkötő hatóanyagok, pl. a kolesztiramin és koleszevelám kölcsönhatásba léphetnek a kabozantinibbel, és hatással lehetnek a felszívódásra (vagy a reabszorpcióra), ami potenciálisan csökkent expozíciót eredményez (lásd 5.2 pont). Ezeknek a lehetséges kölcsönhatásoknak a klinikai jelentősége nem ismert.

A kabozantinib hatása egyéb gyógyszerekre

A kabozantinibnek a fogamzásgátló szteroidok farmakokinetikájára gyakorolt hatását még nem vizsgálták. Mivel a változatlan fogamzásgátló hatás nem garantálható, más fogamzásgátló módszer, pl. mechanikus (barrier) módszer javasolt.

A kabozantinib hatását a warfarin farmakokinetikájára nem vizsgálták. Lehetséges a warfarinnal való kölcsönhatása. Ilyen kombináció esetén az INR-értékeket monitorozni kell.

P-glikoprotein-szubsztrátok

A kabozantinib inhibitora (IC₅₀ = 7,0 µM), de nem szubsztrátja volt a P-gp transzport aktivitásának egy, az MDCK-MDR1 sejteket alkalmazó kétirányú vizsgálati rendszerben. Ezért előfordulhat, hogy a kabozantinib növeli az együtt alkalmazott P-gp-szubsztrátok plazmakoncentrációját. Amíg kabozantinibet kapnak, a betegeket betegeket figyelmeztetni kell a P-gp-szubsztrát (pl. fexofenadin,

aliszkirén, ambriszentán, dabigatrán-etexilát, digoxin, kolchicin, maravirok, pozakonazol, ranolazin, szaxagliptin, szitagliptin, talinolol, tolvaptán) szedésével kapcsolatban.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A fogamzóképes nőknek azt a tanácsot kell adni, hogy amíg kabozantinibet szednek, ne essenek teherbe. A kabozantinibet szedő férfi betegek nő partnereinek is meg kell előzniük a teherbe esést. Mind a férfi-, mind a nőbetegeknek hatékony fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk a kezelés alatt, majd legalább 4 hónapig a kezelés befejezése után is. Mivel lehetséges, hogy az orális fogamzásgátlók alkalmazása nem tekinthető „hatékony fogamzásgátló módszernek”, azokat más módszerrel, pl. mechanikus (barrier) módszerrel együtt kell alkalmazni (lásd 4.5 pont).

Terhesség

Semmilyen vizsgálatra nem került sor a kabozantinibet szedő terhes nők esetében. Az állatkísérletek azt mutatták, hogy a kabozantinibnek az embriót és a magzatot érintő, valamint teratogén hatása van (lásd 5.3 pont). Emberek esetében a potenciális kockázat nem ismert. A kabozantinib nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha a nő klinikai állapota szükségessé teszi a kabozantinib-kezelést.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a kabozantinib és/vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A csecsemőt érintő esetleges károsodás lehetősége miatt az anyák hagyják abba a szoptatást, amíg kabozantinib-kezelésben részesülnek, és a kezelés befejezését követően se szoptassanak legalább 4 hónapig.

Termékenység

Nincsenek adatok a humán termékenységre vonatkozóan. A nem klinikai biztonságossági eredmények alapján a férfi és női termékenység romolhat a kabozantinib-kezelés következtében (lásd 5.3 pont). Mind a férfiakat, mind a nőket tájékoztatni kell, hogy a kezelés előtt kérjék ki szakember véleményét, és mérlegeljék a termékenység megőrzésére irányuló intézkedések megtételét.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A kabozantinib kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A kabozantinib alkalmazásának kísérő tünetei az olyan mellékhatások, mint a fáradtság és a gyengeség. Ezért gépjárművezeteskör vagy a gépek kezelésekor elővigyázatosság szükséges.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Kabozantinib-monoterápia

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb ($\geq 1\%$ incidenciájú) súlyos mellékhatások az RCC-populációban az alábbiak voltak: hasi fájdalom, diarrhoea, hányinger, hipertensio, embolia, hyponatraemia, tüdőembolia, hányás, dehydratio, fáradtság, asthenia, étvágycsökkenés, mélyvénás thrombosis, szédülés, hypomagnesemia és tenyér-talp erythrodysaesthesia szindróma (PPES).

Az RCC-populációban a bármilyen fokozatú leggyakoribb (a betegek legalább 25%-ánál tapasztalt) mellékhatások körébe a következők tartoztak: hasmenés, fáradtság, hányinger, étvágycsökkenés, PPES, hipertensio, testtömegcsökkenés, hányás, dysgeusia, székrekedés és emelkedett GPT/ALAT-szint. Hipertensio előfordulásáról gyakrabban számoltak be a kezelésben korábban nem részesült RCC-betegek körében (67%), mint a korábbi vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF)-célzott terápiát követően (37%).

A leggyakoribb ($\geq 1\%$ incidenciájú) súlyos mellékhatások a HCC-populációban az alábbiak voltak: hepaticus encephalopathia, asthenia, fáradtság, PPES, diarrhoea, hyponatraemia, hányás, hasi fájdalom és thrombocytopenia.

A HCC populációban a bármilyen fokozatú leggyakoribb (a betegek legalább 25%-ánál tapasztalt) mellékhatások körébe a következők tartoztak: hasmenés, étvágycsökkenés, PPES, fáradtság, hányinger, hypertensio és hányás.

A leggyakoribb ($\geq 1\%$ incidenciájú) súlyos mellékhatások a DTC-populációban a hasmenés, a pleuralis effusio, a pneumonia, a tüdőembólia, a hypertensio, az anaemia, a mélyvénás thrombosis, a hypocalcaemia, az állkapocs-osteonecrosis, a fájdalom, a tenyér-talp erythrodysaesthesia szindróma (PPES), a hányás és a vesekárosodás voltak.

A DTC-populációban a leggyakoribb bármilyen súlyosságú mellékhatás (amelyeket a betegek legalább 25%-a tapasztalt) a következők voltak: hasmenés, PPES, hypertensio, fáradtság, étvágycsökkenés, hányinger, emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint, emelkedett glutamát-oxalacetát-transzamináz-szint és hypocalcaemia.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A kabozantinib monoterápiával kezelt, RCC-ben, HCC-ben és DTC-ben szenvedő betegeknél (n=1128) vagy a kabozantinib forgalomba hozatalát követően jelentett összesített mellékhatásokat a 2. táblázat tartalmazza. A mellékhatásokat a MedDRA szervrendszer- és gyakorisági kategóriáinak megfelelően soroljuk fel. A gyakoriságok az összes súlyossági fokozaton alapulnak, és meghatározásuk a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások súlyosság szerint csökkenő sorrendben kerülnek felsorolásra.

2. táblázat: A klinikai vizsgálatok során és a forgalomba kerülés után kabozantinib-monoterápiával kezelt betegeknél jelentett mellékhatások

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	
Gyakori	abscessus
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	anaemia, thrombocytopenia
Gyakori	neutropenia, lymphopenia
Endokrin betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	hypothyreosis*
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	étvágycsökkenés, hypomagnesaemia, hypokalaemia, hypoalbuminaemia
Gyakori	dehydratio, hypophosphataemia, hyponatraemia, hypocalcaemia, hyperkalaemia, hyperbilirubinemia, hyperglykaemia, hypoglykaemia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	dysgeusia, fejfájás, szédülés
Gyakori	perifériás neuropathia ^a
Nem gyakori	convulsio, cerebrovascularis esemény, posterior reverzibilis encephalopathia szindróma
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
Gyakori	tinnitus
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Nem gyakori	akut myocardialis infarctus
Érbetegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	hypertensio, haemorrhagia ^{b*}
Gyakori	vénás thrombosis ^c
Nem gyakori	hypertensiv crisis, artériás thrombosis
Nem ismert	aneurysma és arteria dissectio
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	dysphonia, dyspnoe, köhögés

Gyakori	tüdőembolia
Nem gyakori	pneumothorax
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	hasmenés*, hányinger, hányás, stomatitis, székrekedés, hasi fájdalom, dyspepsia
Gyakori	gastrointestinalis perforatio*, pancreatitis, fistula*, gastroesophagealis refluxbetegség, aranyeres csomók, szájüregi fájdalom, szájszárazság, dysphagia
Nem gyakori	glossodynia
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Gyakori	hepaticus encephalopathia*
Nem gyakori	cholestaticus hepatitis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	tenyér-talp erythrodysesthesia szindróma (PPES), kiütés
Gyakori	pruritus, alopecia, száraz bőr, dermatitis acnéiformis, hajszínváltozás, hyperkeratosis, erythema
Nem ismert	cutan vasculitis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	végtagfájdalom
Gyakori	izomgörcsök, arthralgia
Nem gyakori	állkapocs-osteonecrosis
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori	proteinuria
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori	fáradtság, nyálkahártya-gyulladás, asthenia, perifériás oedema
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei^d	
Nagyon gyakori	testtömegcsökkenés, a szérum GPT- és GOT-szintjének emelkedése
Gyakori	a vér alkalikusfoszfatáz-szintjének (ALP) emelkedése, emelkedett GGT-szint, emelkedett vér-kreatininszint, emelkedett amilázsint, emelkedett lipázsint, emelkedett koleszterinszint a vérben, emelkedett trigliceridszint a vérben
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	
Nem gyakori	sebszövődmények ^e

* A további jellemzéshez lásd a 4.8 pontot a kiválasztott mellékhatásokról.

^a beleértve a polyneuropathiát; a perifériás neuropathia főként szenzoros.

^b Beleértve az orrvérzést is, mint leggyakrabban jelentett mellékhatást.

^c Minden vénás thrombosis, beleértve a mélyvénás thrombosis is

^d A jelentett mellékhatások alapján.

^e Gyengült gyógyhajlam, szövődmények az injekció beadási helyén és seb dehiscentia

Kabozantinib nivolumabbal való kombinációja előrehaladott RCC elsővonalbeli kezelésére

A biztonságossági profil összefoglalása

Ha a kabozantinibet nivolumabbal kombinációban alkalmazzák, a kezelés megkezdése előtt el kell olvasni a nivolumab alkalmazási előírását. A nivolumab-monoterápia biztonságossági profiljával kapcsolatos további információ a nivolumab alkalmazási előírásában található.

Napi egyszer 40 mg kabozantinib és kéthetente 240 mg nivolumab kombinációjával kezelt, RCC-ben szenvedő betegek (n = 320) adatait tekintetbe véve, minimum 16 hónapos követéssel, a leggyakoribb ($\geq 1\%$ incidenciájú) súlyos mellékhatások az alábbiak voltak: hasmenés, pneumonitis, tüdőembolia, pneumonia, hyponatremia, pyrexia, mellékvese-elégtelenség, hányás, dehydratio.

A leggyakoribb mellékhatások ($\geq 25\%$) a hasmenés, a fáradtság, a tenyér-talp erythrodysesthesia szindróma, a stomatitis, a mozgásszervi fájdalom, a hypertensio, a bőrkiütés, a hypothyreosis, az

étvágycsökkenés, a hányinger, a hasi fájdalom voltak. A mellékhatások többsége enyhe vagy közepesen súlyos volt (1. vagy 2. fokozatú).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A kabozatinib és nivolumab kombinációval végzett klinikai vizsgálatok során azonosított mellékhatásokat a 3. táblázat a MedDRA szervrendszer- és gyakorisági kategóriáinak megfelelően sorolja fel. A gyakoriságok az összes súlyossági fokozaton alapulnak, és meghatározásuk a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások súlyosság szerint csökkenő sorrendben kerülnek felsorolásra.

3. táblázat: A kabozantinib és nivolumab kombinációval kapcsolatos mellékhatások

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	
Nagyon gyakori	felső légúti fertőzések
Gyakori	pneumonia
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	eosinophilia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori	túlérzékenység (belértve az anaphylaxiás reakciót is)
Nem gyakori	infúzióval összefüggő túlérzékenységi reakció
Endokrin betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	hypothyreosis, hyperthyreosis
Gyakori	mellékvese elégtelenség
Nem gyakori	hypophysitis, thyroiditis
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	csökkent étvágy
Gyakori	dehydratio
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	dysgeusia, szédülés, fejfájás
Gyakori	perifériás neuropathia
Nem gyakori	autoimmun encephalitis, Guillain–Barré szindróma, myastheniás szindróma
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
Gyakori	tinnitus
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Gyakori	szemszárazság, homályos látás
Nem gyakori	uveitis
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Gyakori	pitvar fibrillatio, tachycardia
Nem gyakori	myocarditis
Érbetegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	hypertensio
Gyakori	thrombosis ^a
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	dysphonia, dyspnoe, köhögés
Gyakori	pneumonitis, tüdőembolia, epistaxis, pleuralis effusio
Nem gyakori	pneumothorax
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	hasmenés, hányás, hányinger, székrekedés, stomatitis, hasi fájdalom, dyspepsia
Gyakori	colitis, gastritis, szájüregi fájdalom, szájszárazság, aranyeres csomók

Nem gyakori	pancreatitis, vékonybél-perforatio ^b , glossodynia
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Gyakori	hepatitis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	tenyér-talp erythrodysaesthesia szindróma (PPES), kiütés ^c , pruritus
Gyakori	alopecia, száraz bőr, erythema, hajszínváltozás
Nem gyakori	psoriasis, urticaria
Nem ismert	cutan vasculitis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	csont- és izomrendszeri fájdalom ^d , arthralgia, izomspazmus
Gyakori	arthritis
Nem gyakori	myopathia, állkapocs-osteonecrosis, fistula
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	proteinuria
Gyakori	veseelégtelenség, akut vesekárosodás
Nem gyakori	nephritis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori	fáradtság, pyrexia, oedema
Gyakori	fájdalom, mellkasi fájdalom
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei^e	
Nagyon gyakori	emelkedett GPT-szint, emelkedett GOT-szint, hypophosphataemia, hypocalcaemia, hypomagnesaemia, hyponatraemia, hyperglykaemia, lymphopaenia, emelkedett alkalikusfoszfatáz-szint (ALP), emelkedett lipázszint, emelkedett amilázszint, thrombocytopaenia, emelkedett kreatininszint, anaemia, leucopenia, hyperkalaemia, neutropenia, hypercalcaemia, hypoglykaemia, hypokalaemia, emelkedett összbilirubinszint, hypermagnesaemia, hypernatraemia, testtömegcsökkenés
Gyakori	emelkedett koleszterinszint a vérben, hypertriglyceridaemia

A 3. táblázatban bemutatott mellékhatások gyakorisága nem feltétlenül tulajdonítható egyedül a kabozantinibnek, mivel az alapbetegség vagy a kombinációban alkalmazott nivolumab is hozzájárulhat.

^a A thrombosis gyűjtőkifejezés, amely magában foglalja a portális vénák thrombosisát, a pulmonális vénák thrombosisát, a tüdő thrombosisát, az aorta thrombosisát, az artériás thrombosisát, a mélyvénás thrombosisát, a kismedencei vénás thrombosisát, a vena cava thrombosisát, a vénás thrombosisát, a végtagok vénás thrombosisát.

^b Halálos kimenetelű esetekről számoltak be.

^c A bőrkiütés gyűjtőkifejezés, amely magában foglalja a dermatitist, az acneiform dermatitist, a bullosus dermatitist, az exfoliatív bőrkiütést, az erythemás bőrkiütést, a folliculáris bőrkiütést, a macularis bőrkiütést, a maculo-papularis bőrkiütést, a papularis bőrkiütést, a viszkető bőrkiütést és a gyógyszer okozta kiütést.

^d A mozgásszervi fájdalom gyűjtőkifejezés, amely magában foglalja a hátfájást, a csontfájdalmat, a mozgásszervi mellkasi fájdalmat, a mozgásszervi diszkomfortérzést, a myalgiát, a nyaki fájdalmat, a végtagfájdalmat, a gerinc fájdalmát.

^e A laboratóriumi eltérések gyakorisága azon betegek arányát tükrözi, akiknél a laboratóriumi paraméterek a kiindulási értékhez képest rosszabbodtak, kivéve a testtömegcsökkenést, a vérkoleszterinszint emelkedését és a hypertriglyceridaemiát.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Az alább felsorolt reakciókra vonatkozó adatok olyan betegektől származnak, akik pivotális vizsgálatokban naponta egyszer *per os* 60 mg CABOMETYX-et kaptak monoterápiában, RCC-ben szenvednek és korábban vagy VEGF-célzott terápiában részesültek vagy még nem kaptak kezelést, illetve HCC-ben szenvednek és korábban szisztémás terápiában részesültek, illetve DTC-ben szenvedő, radioaktív jód-kezelés (RAI) iránt refrakter vagy arra nem alkalmas betegektől, akiknél a korábbi szisztémás terápia alatt vagy után progresszió lépett fel, illetve olyan betegektől, akik naponta egyszer *per os* 40 mg CABOMETYX-et kaptak nivolumabbal kombinálva, elsővonalbeli kezelésként előrehaladott RCC-ben (lásd 5.1 pont).

Gastrointestinalis (GI) perforáció (lásd 4.4 pont)

A korábbi vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF)-célzott terápiában részesült RCC-betegek bevonásával végzett vizsgálatban (METEOR) a kabozantinibbel kezelt RCC-betegek 0,9%-ánál (3/311 főnél) számoltak be gastrointestinalis perforációról. Az események 2-es vagy 3-as fokozatúak voltak. A kialakulásig eltelt idő mediánja 10,0 hét volt.

A még nem kezelt RCC-betegek körében végzett vizsgálat (CABOSUN) során a kabozantinib-kezelésben részesült betegek 2,6%-ánál (2/78) számoltak be gastrointestinalis perforációról. Az események 4-es és 5-ös fokozatúak voltak.

A HCC-vizsgálatban (CELESTIAL) GI perforációt a kabozantinib-kezelésben részesült betegek 0,9%-ánál jelentettek (4/467 fő). Minden esemény 3. vagy 4. fokozatú volt. A perforatio kialakulásáig eltelt medián idő 5,9 hét volt.

A DTC-vizsgálatban (COSMIC-311) a kabozantinibbel kezelt egyik betegnél (0,6%) 4. fokozatú GI-perforációt jelentettek, ami 14 hetes kezelés után fordult elő.

Nivolumabbal kombinációban, előrehaladott RCC-ben elsővonalbeli kezelésként alkalmazva (CA2099ER) a kezelt betegek között a GI perforációk előfordulási gyakorisága 1,3% (4/320) volt. Egy esemény 3., kettő 4. fokozatú és egy 5. fokozatú (halálos kimenetelű) volt. A kabozantinib klinikai programja során előfordultak halálos kimenetelű perforációk.

Hepaticus encephalopathia (lásd 4.4 pont)

A HCC-vizsgálatban (CELESTIAL) a kabozantinib-kezelésben részesülő betegek 5,6%-ánál (26/467 fő) jelentettek hepaticus encephalopathiát (hepaticus encephalopathia, encephalopathia, hyperammonaemiás encephalopathia); 3-4. fokozatú esemény az esetek 2,8%-ában fordult elő és egy 5. fokozatú esemény volt (0,2%). A kialakulásig eltelt idő mediánja 5,9 hét volt.

Az RCC klinikai vizsgálatokban (METEOR, CABOSUN és CA2099ER) és a DTC vizsgálatban (COSMIC-311) hepaticus encephalopathia eseteket nem jelentettek.

Diarrhoea (lásd 4.4 pont)

A korábbi VEGF-célzott terápiában részesült RCC-betegek bevonásával végzett vizsgálatban (METEOR) kabozantinibbel kezelt RCC-betegek 74%-ánál jelentettek hasmenést (245/331 fő); ez az események 11%-ában 3-4. fokozatú volt. A diarrhoea kialakulásáig eltelt medián időtartam 4,9 hét volt.

A korábban kezeletlen RCC-betegekkel végzett vizsgálatban (CABOSUN) a hasmenés a kabozantinib-kezelésben részesülő betegek 73%-ánál jelentkezett (57/78 fő), ez az események 10%-ában volt 3-4. fokozatú.

A HCC-vizsgálatban (CELESTIAL) hasmenésről számoltak be a kabozantinib-kezelésben részesülő betegek 54%-ánál (251/467 fő); ez az események 9,9%-ában 3-4. fokozatú volt. A kialakulásig eltelt idő mediánja 4,1 hét volt. A hasmenés az adag módosításához vezetett 84/467 beteg esetében (18%), a kezelés megszakításához 69/467 betegnél (15%) és végleges abbahagyásához 5/467 betegnél (1%).

A DTC-vizsgálatban (COSMIC-311) a kabozantinibbel kezelt betegek 62%-ánál jelentettek hasmenést (105/170); amely 7,6%-a 3-4. fokozatú volt. A hasmenés az adag csökkentéséhez vezetett 24/170 beteg esetén (14%) és a kezelés megszakításához 36/170 betegnél (21%).

Elsővonalbeli kezelésként nivolumabbal kombinációban alkalmazva előrehaladott RCC-ben (CA2099ER) a kezelt betegek 64,7%-ánál jelentettek hasmenést (207/320 fő); ez az 8,4%-nál (27/320 fő) jelentettek 3-4. fokozatú hasmenést. A mellékhatások kialakulásáig eltelt medián időtartam 12,9 hét volt. A hasmenés a kezelés elhagyásához vagy az adag csökkentéséhez vezetett a betegek 26,3%-ánál (84/320 fő), és a kezelés végleges abbahagyásához a betegek 2,2%-ánál (7/320 fő).

Fistulák (lásd 4.4 pont)

A korábbi vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF)-célzott terápiában részesült RCC-betegek bevonásával végzett vizsgálatban (METEOR) a kabozantinibbel kezelt betegek 1,2%-ánál (4/331 főnél) számoltak be fistuláról, beleértve az analis fistulát is, a kabozantinibbel kezelt betegek 0,6%-ánál (2/331 fő). Egy esemény 3-as, a többi 2-es fokozatú volt. A kialakulásig eltelt idő mediánja 30,3 hét volt.

A még nem kezelt betegek körében végzett RCC-vizsgálat során nem számoltak be fistula előfordulásáról.

A HCC-vizsgálatban (CELESTIAL) a HCC-betegek 1,5%-ánál (7/467 fő) jelentettek fistulát. A kialakulásig eltelt idő mediánja 14 hét volt.

A DTC-vizsgálatban (COSMIC-311) a kabozantinibbel kezelt betegek 1,8%-ánál (3/170) jelentettek fistulát (két anális és egy pharyngealis fistulát). Elsővonalbeli kezelésként nivolumabbal kombinációban alkalmazva előrehaladott RCC-ben (CA2099ER) a kezelt betegek 0,9%-ánál (3/320 főnél) számoltak be fistuláról, és súlyosságukat tekintve 1-es fokozatúak voltak.

A kabozantinib klinikai programja során előfordultak halálos kimenetelű fistulák.

Vérzés (lásd 4.4 pont)

A korábbi vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF)-célzott terápiában részesült RCC-betegek bevonásával végzett vizsgálatban (METEOR) a kabozantinibbel kezelt RCC-betegeknél 2,1% (7/331 fő) volt a súlyos (legalább 3-as fokozatú) vérzéses események előfordulási gyakorisága. A kialakulásig eltelt idő mediánja 20,9 hét volt.

A még nem kezelt betegek körében végzett RCC-vizsgálat (CABOSUN) során a kabozantinib-kezelésben részesült betegek körében a súlyos (legalább 3-as fokozatú) vérzéses események előfordulási gyakorisága 5,1% (4/78) volt.

A HCC-vizsgálatban (CELESTIAL) a súlyos (legalább 3-as fokozatú) haemorrhagiás események előfordulási gyakorisága 7,3% (34/467 fő) volt a kabozantinib-kezelésben részesülő betegeknél. A kialakulásig eltelt idő mediánja 9,1 hét volt.

Elsővonalbeli kezelésként nivolumabbal kombinációban alkalmazva előrehaladott RCC-ben (CA2099ER) a legalább 3-as fokozatú haemorrhagiás események előfordulási gyakorisága a kezelt betegeknél 1,9% (6/320 fő) volt.

A DTC-vizsgálatban (COSMIC-311) a súlyos vérzéses események (\geq 3-as fokozat) incidenciája 2,4% volt a kabozantinibbel kezelt betegeknél (4/170). A kialakulásig eltelt medián idő 80,5 nap volt.

A kabozantinib klinikai programja során előfordultak halálos kimenetelű vérzések.

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES) (lásd 4.4 pont)

A METEOR, a CABOSUN, a CA2099ER és a CELESTIAL vizsgálatokban nem számoltak be PRES-esetekről, azonban PRES előfordulását jelentették egy betegnél a DTC vizsgálatban (COSMIC-311) és ritkán más klinikai vizsgálatokban (4872 betegből 2 esetben; 0,04%).

A májenzimszintek emelkedése RCC-ben szenvedő, kabozantinib és nivolumab kombinációval kezelt betegeknél

Egy klinikai vizsgálatban a korábban nem kezelt, kabozantinib és nivolumab kombinációt kapó RCC-ben szenvedő betegeknél nagyobb gyakorisággal fordult elő 3-as és 4-es fokozatú GPT-szint-emelkedés (10,1%) és GOT-szint-emelkedés (8,2%), mint az előrehaladott RCC-ben szenvedő, kabozantinib-monoterápiában részesülő betegeknél (a GPT-szint a betegek 3,6%-ánál, a GOT-szint a betegek 3,3%-ánál volt emelkedett a METEOR vizsgálatban). A 2-es fokozatúnál súlyosabb GPT- vagy GOT-szint-emelkedés kialakulásig eltelt idő mediánja 10,1 hét volt (tartomány: 2–106,6 hét, n=85). A 2-es fokozatú vagy súlyosabb GPT- vagy GOT-szint-emelkedés 91%-ban 0–1-es fokozatúra enyhült, és az addig eltelt idő mediánja 2,29 hét volt (tartomány: 0,4–108,1 hét).

Megfigyelték, hogy a 45 beteg közül, akiknél \geq 2-es fokozatú GPT- vagy GOT-szint-emelkedést észleltek, és akiknél újraindították a kabozantinib- (n = 10) vagy a nivolumab-kezelést monoterápiában (n = 10), vagy a kettő kombinációjával (n = 25), a GPT- vagy GOT-szint \geq 2-es fokozatú emelkedése újra fellépett 4 kabozantinibet kapó betegnél, 3 nivolumabbal kezeltéknél és 8 kabozantinib és nivolumab kombinációt kapó betegnél.

Hypothyreosis

A korábbi VEGF-célzott terápiában részesült RCC-betegek bevonásával végzett vizsgálatban (METEOR) a hypothyreosis előfordulási gyakorisága 21% (68/331 fő) volt.

A korábban nem kezelt betegek körében végzett RCC-vizsgálatban (CABOSUN) a hypothyreosis előfordulási gyakorisága 23% (18/78 fő) volt a kabozantinibbel kezelt RCC-ben szenvedő betegeknél. A HCC vizsgálatban (CELESTIAL) a kabozantinibbel kezelt betegeknél a hypothyreosis előfordulási gyakorisága 8,1% (38/467 fő) volt, a 3. fokozatú eseményeké pedig 0,4% (2/467).

A DTC-vizsgálatban (COSMIC-311) a hypothyreosis incidenciája 2,4% volt (4/170), mindegyik eset 1-2 fokozatú volt, és egyik sem igényelte a kezelés módosítását.

Elsővonalbeli kezelésként nivolumabbal kombinációban alkalmazva előrehaladott RCC-ben (CA2099ER) a hypothyreosis a kezelt betegek 35,6%-ánál (114/320 fő) fordult elő.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A kabozantinib túladagolásnak nincs specifikus kezelése, a túladagolás lehetséges tüneteit nem állapították meg.

Túladagolás gyanúja esetén a kabozantinib szedését abba kell hagyni, és szupportív kezelést kell kezdeni. Az esetleg változó trendek értékeléséhez legalább hetente vagy a klinikailag megfelelőnek ítélt gyakorisággal monitorozni kell a metabolizmussal kapcsolatos klinikai laboratóriumi paramétereket. A túladagoláshoz társuló mellékhatásokat tünetileg kell kezelni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: tumorelles hatóanyag, proteinkináz-inhibitor, ATC kód: L01EX07

Hatásmechanizmus

A kabozantinib egy kismolekula, amely a tumornövekedésben és érképződésben, a patológiás csont remodelingben, gyógyszer rezisztenciában és a daganatos betegség metasztatikus progressziójában érintett számos receptor tirozin-kinázt (RTK-k) gátol. A kabozantinib gátló aktivitását számos kináz ellenében értékelték és a MET (hepatocytá növekedési faktor-receptorfehérje), valamint a VEGF (vascularis endothelialis növekedési faktor) receptorok inhibitoraként azonosították. Ezenkívül a kabozantinib más tirozin-kinázokat is gátol, beleértve a GAS6-receptort (AXL), a RET-et, a ROS1-et, a TYRO3-at, a MER-t, az őssejtfaktor-receptort (KIT), a TRKB-t, az Fms-szerű tirozin-kináz-3-at (FLT3) és a TIE-2-t.

Farmakodinámiás hatások

A kabozantinib dózisfüggő tumornövekedés-gátlást, tumorregressziót és/vagy a metasztatikus kialakulásának gátlását mutatta számos preklinikai tumormodellben.

Cardialis elektrofiziológia

Fridericia-egyenlettel számított korigált QT-intervallum (QTcF) 10 – 15 ms-nak megfelelő megnyúlását észlelték a kiindulási értékhez képest a naponta egyszer 140 mg kabozantinib-kezelés megkezdése utáni 29. napon (de ilyen az 1. napon nem volt) egy medullaris pajzsmirigyrákban szenvedő betegekkkel végzett kontrollos klinikai vizsgálatban. Ehhez a hatáshoz nem társult semmilyen változás a cardialis hullámforma morfológiájában, illetve új szívritmusok alakjában. Sem az ebben a vizsgálatban kabozantinibbel kezelt résztvevők, sem az RCC- és HCC-vizsgálatokban kabozantinibbel

kezelt résztvevők körében nem alakult ki igazoltan 500 ms feletti QTcF-érték egy betegnél sem (utóbbiak esetében 60 mg adagolása mellett).

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Vesesejtes carcinoma

Korábban vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF)-célzott terápiával kezelt vesesejtes carcinomás betegekkel végzett randomizált klinikai vizsgálat (METEOR)

A korábbi vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF)-célzott terápia után alkalmazott CABOMETYX biztonságosságát és hatásosságát randomizált, nyílt elrendezésű, több központban végzett III. fázisú (METEOR) vizsgálatban értékelték. Azokat az előrehaladott, világossejtes komponensű RCC-ben szenvedő betegeket, akik korábban legalább 1 VEGF-receptor-tirozinkináz-inhibitor (VEGFR TKI) kaptak (N = 658), vagy a kabozantinibet (N = 330) vagy everolimusz (N = 328) kapó csoportba randomizálták (1 : 1 arányban). Nem volt kizáró ok, ha a betegek már kaptak korábbi kezeléseket, beleértve a citokineket és a VEGF elleni antitesteket, a programozott sejthalál-1 (PD-1) receptort vagy ligandumait. A kezelt agyi áttétekkel rendelkező betegek részvétele is megengedett volt. A progressziómentes túlélés (PFS) értékelését a kezelések mibenlétét nem ismerő, független radiológiai ellenőrző bizottság (blinded Independent Radiology Committee, IRC) végezte, az elsődleges elemzést pedig az első 375 randomizált betegnél végezték el. A másodlagos hatásossági végpontok az objektív válaszarány (ORR) és a teljes túlélés (OS) voltak. A daganatok értékelésére az első 12 hónap során 8 hetenként, utána 12 hetenként került sor.

A kiindulási demográfiai és betegségjellemzők hasonlóak voltak a kabozantinib és az everolimusz vizsgálati karon. A betegek többsége (75%) férfi volt, medián életkoruk 62 év volt. Hetvenegy százalék (71%) csak egyetlen korábbi VEGF-receptor tirozinkináz-inhibitor kapott, a betegek 41%-a szunitinibet kapott a VEGF-receptor tirozinkináz-inhibitor előtti egyetlen kezelésként. A Memorial Sloan Kettering Cancer Center prognosztikai kockázati besorolás kritériumai szerint a betegek 46%-ának voltak kedvező (0 kockázati tényező), 42%-ának közepes (1 kockázati tényező), 13%-ának pedig rossz (2 vagy 3 kockázati tényező) kilátásai. A betegek 54%-ánál volt jelen 3 vagy több szervet érintő metasztázis betegség, beleértve a tüdőt (63%), a nyirokcsomókat (62%), a májat (29%) és a csontot (22%). A kezelés időtartamának mediánja 7,6 hónap volt (tartomány: 0,3–20,5) a kabozantinibet kapó betegeknél, és 4,4 hónap (tartomány: 0,21–18,9) az everolimusszal kezelt betegeknél.

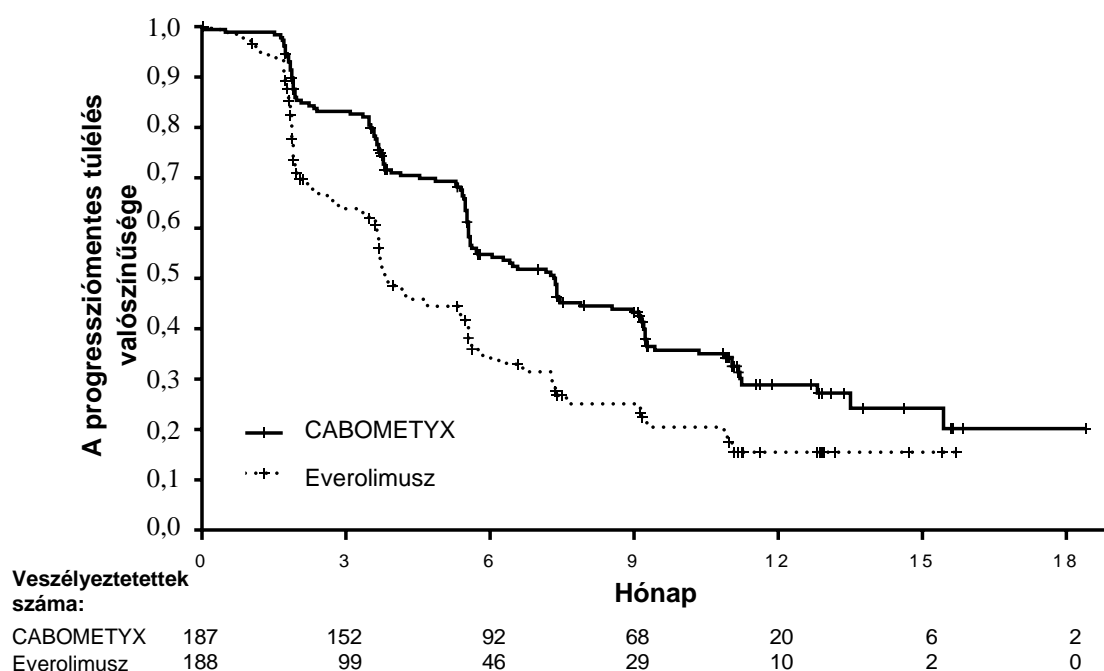
A progressziómentes túlélés statisztikailag szignifikáns javulását tapasztalták a kabozantinib esetén, az everolimuszhoz képest (1. ábra és 4. táblázat). A teljes túlélés (OS) tervezett, időközi elemzését a progressziómentes túlélés elemzésének időpontjában végezték. Ez nem érte el a statisztikai szignifikancia interim határértékét (202 esemény, relatív házár (HR) = 0,68 [0,51, 0,90], p = 0,006). A teljes túlélés ezt követő, nem tervezett időközi elemzésében statisztikailag szignifikáns javulást sikerült kimutatni a kabozantinib-csoportba randomizált betegek esetében, az everolimuszhoz képest (320 esemény, 21,4 hónap medián 16,5 hónap ellenében; HR = 0,66 [0,53, 0,83], p = 0,0003; 2. ábra). Az OS vonatkozásában hasonló eredmények voltak megfigyelhetők egy (leíró jellegű) utánkövetési analízissel 430 eseményt értékelve.

A progressziómentes túlélés és a teljes túlélés feltáró elemzései a beválasztás szerinti (ITT) populációban egyaránt következetesen a kabozantinib számára kedvező eredményeket mutattak az everolimusz ellenében, különféle szempontok szerinti alcsoportokban: életkor (<65 év vs. ≥65 év), nem, MSKCC kockázati csoport (kedvező, közepes, rossz kilátások), ECOG-státusz (0 vs. 1), a diagnózistól a randomizálásig eltelt idő (<1 év vs. ≥1 év), a daganat MET-státusza (magas vs. alacsony vs. nem ismert), csont-metastasisok (megléte vs. hiánya), visceralis metastasisok (megléte vs. hiánya), visceralis és csont-metastasisok (megléte vs. hiánya), korábbi VEGF-receptor tirozinkináz-inhibitorok száma (1 vs. ≥2), az első VEGF-receptor tirozinkináz-inhibitorral végzett kezelés időtartama (≤6 hónap vs. >6 hónap).

Az objektív válaszarányra vonatkozó eredményeket az 5. táblázat foglalja össze.

1. ábra: A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbéje független radiológiai ellenőrzőbizottság szerint, korábbi vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF)-célzott

terápiával kezelt, vesesejtes carcinómában szenvedő betegek körében (az első 375 randomizált beteg) (METEOR)

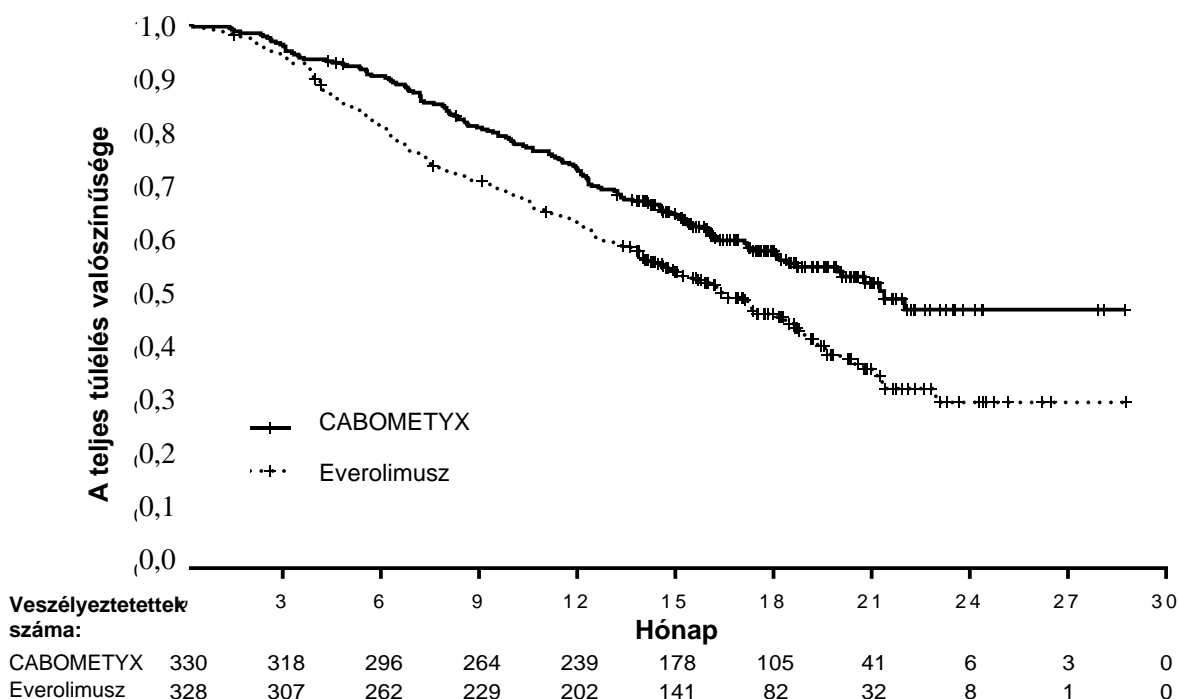


4. táblázat: Progressziómentes túlélés eredményei független radiológiai ellenőrzőbizottság szerint, korábbi vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF)-célzott terápiával kezelt, vesesejtes carcinómában szenvedő betegek körében (METEOR)

Végpont	A progressziómentes túlélés elsődleges elemzési populációja		Beválasztás szerinti populáció	
	CABOMETYX	Everolimusz	CABOMETYX	Everolimusz
	N = 187	N = 188	N = 330	N = 328
Medián progressziómentes túlélés (95%-os CI), hónap	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%-os CI), p-érték ¹	0,58 (0,45; 0,74), p <0,0001		0,51 (0,41; 0,62), p <0,0001	

¹ rétegzett lograng-próba

2. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéje, korábbi vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF)-célzott terápiával kezelt, vesesejtes carcinómában szenvedő betegek körében (METEOR)



5. táblázat: Az ORR-eredmények összefoglalása független radiológiai bizottsági (IRC) felülvizsgálata és a vizsgálatot végző felülvizsgálata alapján, korábbi vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF)-célzott terápiával kezelt, vesesejtes carcinómában szenvedő betegek körében

Végpont	Objektív válaszarány elsődleges elemzése a beválasztás szerinti populációban (IRC)		Objektív válaszarány a beválasztás szerinti populáció vizsgálói ellenőrzése alapján	
	CABOMETYX	Everolimusz	CABOMETYX	Everolimusz
	N = 330	N = 328	N = 330	N = 328
Objektív válaszarány (kizárólag részleges válaszok) (95%-os CI)	17% (13%, 22%)	3% (2%, 6%)	24% (19%, 29%)	4% (2%, 7%)
p-érték ¹	p <0,0001		p <0,0001	
Részleges válasz	17%	3%	24%	4%
Az első válaszig eltelt idő mediánja, hónapokban (95%-os 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)
Stabil betegség, mint legjobb válasz	65%	62%	63%	63%
Progrediáló betegség mint legjobb válasz	12%	27%	9%	27%

¹ khí-négyzet próba

Korábban nem kezelt, vesesejtes carcinómában szenvedő betegekkel végzett randomizált klinikai vizsgálat (CABOSUN)

A vesesejtes karcinómában szenvedő, még nem kezelt betegek körében a CABOMETYX biztonságosságát és hatásosságát egy randomizált, nyílt elrendezésű, több központban végzett (CABOSUN) vizsgálatban értékelték. A korábbi kezelésben nem részesült, előrehaladott, világossejtes komponensű RCC-ben szenvedő betegeket (n = 157), vagy a kabozantinibet (n = 79) vagy szunitinibet (n = 78) kapó csoportba randomizálták (1 : 1 arányban). A betegeknek az International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) kockázati kategória meghatározása alapján a közepes vagy a nagy kockázatú csoportba kellett tartozniuk. A betegeket az IMDC kockázati csoportok, valamint a csontmetasztázisok jelenléte (igen/nem) alapján rétegezték. A kezelés megkezdése előtt a betegek körülbelül 75%-a esett át nephrectomián.

A közepes kockázatú betegség esetén az alábbi kockázati tényezők közül egy vagy kettő állt fenn, míg a nagy kockázatú betegségénél három vagy több faktor állt fenn: a vesesejtes carcinoma diagnózisától a szisztémás kezelésig kevesebb mint 1 év telt el, Hgb < LLN (a normál tartomány alsó határértéke) a korrigált kalciumszint > ULN (a normál tartomány felső határértéke), KPS < 80%, neutrophil-szám > ULN és a thrombocytaszám >ULN.

Az elsődleges végpont a progressziómentes túlélés volt. A másodlagos hatásossági végpontok az objektív válaszarány (objective response rate; ORR) és a teljes túlélés (overall survival; OS) voltak. A daganatok értékelésére 12 hetente került sor.

A kiindulási demográfiai és betegségjellemzők hasonlóak voltak a kabozantinib és a szunitinib vizsgálati karon. A betegek többsége (78%-a) férfi volt, medián életkoruk 62 év volt. Az IMDC prognosztikai kockázati besorolási kritériumai szerint a betegek 81%-ának voltak közepes (1–2 kockázati tényező) és 19%-ának rossz (legalább 3 kockázati tényező) kilátásai. A legtöbb beteg ECOG teljesítménystátusza 0 vagy 1 volt, 13%-uk ECOG teljesítménystátusza volt 2. A betegek 36%-ának volt csontmetasztázisa.

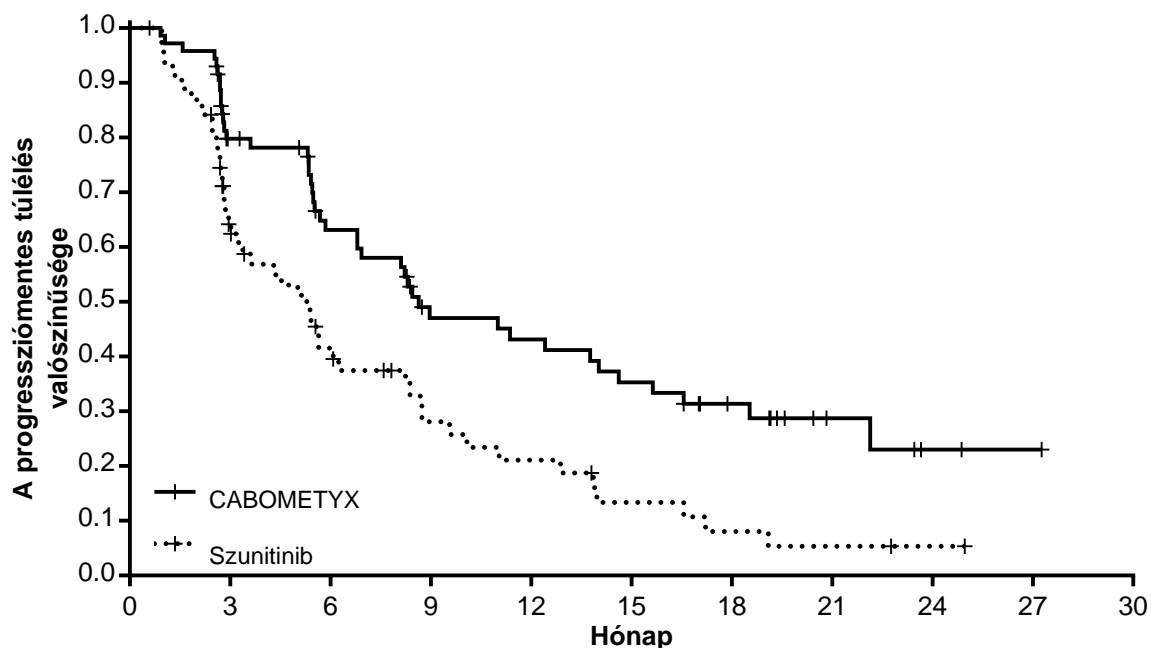
A progressziómentes túlélés (PFS) retrospektív értékelését a kezelések mibenlétét nem ismerő, független radiológiai ellenőrző bizottság (IRC) végezte, akik a kabozantinib esetén jelentős javulást értékelték a szunitinibhez képest (3. ábra és 6. táblázat). A vizsgáló által, illetve a független radiológiai bizottság által végzett PFS-elemzések eredményei egybehangzóak voltak.

Mind a pozitív, mind a negatív MET-státusszal rendelkező betegek számára kedvezőbb volt a kabozantinib, mint a szunitinib, nagyobb aktivitást mutatott azonban a pozitív MET-státuszú betegek, mint a negatív MET-státuszú betegek körében (Kockázati arány: sorrendben 0,32 (0,16; 0,63) vs 0,67 (0,37; 1,23)).

A kabozantinib-kezelés a szunitinibhoz viszonyítva a hosszabb túlélés irányába mutatott (5. táblázat). A vizsgálat statisztikai ereje nem volt elégséges az OS elemzés elvégzéséhez, és az adatok még kiforratlanok.

Az objektív válaszarány értékeinek összefoglalása a 6. táblázatban szerepel.

3. ábra: A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbéje, független radiológiai bizottság (IRC) vizsgálata alapján korábbi kezelésben nem részesült, vesesejtes karcinómában szenvedő betegek körében



Veszélyeztetettek száma

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

6. táblázat: A korábbi kezelésben nem részesült, vesesejtes karcinómában szenvedő betegek kezelésének hatásossági eredményei (beválasztás szerinti populáció, CABOSUN)

	CABOMETYX (n = 79)	Szunitinib (n = 78)
<u>Progressziómentes túlélés az IRC szerint^a</u>		
Medián PFS hónapokban (95%-os CI)	8,6 (6,2; 14,0)	5,3 (3,0; 8,2)
Relatív hazard (95%-os CI); rétegzett ^{b,c}	0,48 (0,32; 0,73)	
Kétoldalú lograng próba p-értéke: rétegzett ^b	p = 0,0005	
<u>Progressziómentes túlélés a vizsgáló szerint</u>		
Medián PFS hónapokban (95%-os CI)	8,3 (6,5; 12,4)	5,4 (3,4; 8,2)
Relatív hazard (95%-os CI); rétegzett ^{b,c}	0,56 (0,37; 0,83)	
Kétoldalú lograng próba p-értéke: rétegzett ^b	p = 0,0042	
<u>Teljes túlélés</u>		
Medián OS hónapokban (95%-os CI)	30,3 (14,6; NE)	21,0 (16,3; 27,0)
Relatív hazard (95%-os CI); rétegzett ^{b,c}	0,74 (0,47; 1,14)	
<u>Objektív válaszarány n (%) az IRC szerint</u>		
Teljes válasz	0	0
Részleges válasz	16 (20)	7 (9)
ORR (csak részleges válaszok)	16 (20)	7 (9)
Stabil betegség	43 (54)	30 (38)

Progresszív betegség	14 (18)	23 (29)
Objektív válaszarány n (%) a vizsgáló szerint		
Teljes válasz	1 (1)	0
Részleges válasz	25 (32)	9 (12)
ORR (csak részleges válaszok)	26 (33)	9 (12)
Stabil betegség	34 (43)	29 (37)
Progresszív betegség	14 (18)	19 (24)

^a az EU cenzúrával összhangban

^b Az IxRS által alkalmazott rétegzési tényezők az IMDC kockázati kategóriák (közepes és nagy kockázat, illetve a csontmetasztázis jelenléte (igen, nem))

^c Az IxRS által alkalmazott rétegzési faktoroknak megfelelően módosított Cox-moddal becsülve. Az 1 alatti relatív házárd azt jelzi, hogy a progressziómentes túlélés jobb a kabozantinib esetében.

Randomizált, III. fázisú klinikai vizsgálat a nivolumabbal kombinált kabozantinib-kezelés összehasonlítására a szunitinib-kezeléssel (CA2099ER)

Egy III. fázisú, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálatban (CA2099ER) értékelték előrehaladott / metasztatikus RCC elsővonalbeli kezeléseként a napi 40 mg kabozantinib biztonságosságát és hatékonyságát 2 hetente intravénásan beadott 240 mg nivolumabbal kombinálva. A vizsgálatba olyan, 18 évesek vagy idősebb betegeket vontak be, akik előrehaladott vagy áttétes, világossejtes RCC-ben szenvedtek, Karnofsky Performance Státuszuk (KPS) > 70% volt és a betegségük RECIST v1.1 szerint mérhető volt, PD-L1 státuszuktól vagy IMDC kockázati csoportjuktól függetlenül. A vizsgálatból kizárták az autoimmun betegségben vagy egyéb, szisztémás immunszuppressziót igénylő betegségben szenvedőket, azokat a betegeket, akiket előzőleg anti-PD-1, anti PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 vagy anti-CTLA-4 antitest terápiában részesültek, akiknél a vérnyomáscsökkentő terápia ellenére nem megfelelően kontrollált hypertensio állt fenn vagy aktív agyi áttétek voltak, illetve nem megfelelően kontrollált mellékvese-elégtelenségük volt. A betegeket az IMDC prognosztikai pontszám, a tumor PD-L1-expressziója és a régió szerint osztályozták.

Összesen 651 beteget randomizáltak, akik a naponta egyszeri *per os* adott 40 mg kabozantinib mellett 240 mg nivolumabot kaptak 2 hetente intravénásan (n = 323), vagy naponta 50 mg szunitinibet (n = 328) 4 héti *per os*, amit 2 hét szünet követett. A kezelés a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig folytatódott, a nivolumab legfeljebb 24 hónapig történő alkalmazásával. A kiinduláskor, a vizsgáló által értékelt RECIST 1.1-es verzióban meghatározott progressziót meghaladó kezelés megengedett volt, ha a betegnek klinikai előnye származott a kezeléssel és tolerálta a vizsgálati gyógyszert, a vizsgálok által meghatározottak szerint. A kiindulás utáni első tumor kiértékelést a randomizálást követően 12 héttel (± 7 nap) végezték el. Az ezt követő tumor értékeléseket 6 hetente (± 7 nap) végezték a 60. héti, majd 12 hetente (± 14 nap) a radiológiai progresszióig, amit a kezeléseket mibenlétét nem ismerő, független központi elemző (Blinded Independent Central review, BICR) megerősített. Az elsődleges hatásosság végpont a PFS volt, amelyet egy BICR határozott meg. A további hatásossági mérések között az OS és az ORR szerepelt mint kulcsfontosságú másodlagos végpont.

A kiindulási jellemzők általában kiegyensúlyozottak voltak a két csoport között. A medián életkor 61 év volt (tartomány: 28-90 év), a betegek 38,4%-a volt 65 éves vagy ennél idősebb, és 9,5%-uk volt 75 éves vagy ennél idősebb. A betegek többsége férfi (73,9%) és fehér rasszbeli volt (81,9%). A betegek nyolc százaléka ázsiai volt, a betegek 23,2%-ának volt a kiindulási KPS értéke 70-80%, illetve 76,5%-uknak 90-100%. A betegek megoszlása az IMDC kockázati kategóriák szerint 22,6%-ban kedvező, 57,6%-ban közepes és 19,7%-ban nagy kockázatú volt. A tumor PD-L1-expressziója szempontjából a betegek 72,5%-ánál a PD-L1 expresszió <1% vagy bizonytalan volt, a betegek 24,9%-ánál pedig $\geq 1\%$ volt. A betegek 11,5%-ánál szarkomatoid jellegű daganatok voltak jelen. A kezelés medián időtartama 14,26 hónap (tartomány: 0,2-27,3 hónap) volt a kabozantinibbel és nivolumabbal kezelt betegeknél, és 9,23 hónap (tartomány: 0,8-27,6 hónap) volt a szunitinibbel kezeltéknél.

A vizsgálat statisztikailag szignifikáns előnyt mutatott a PFS, OS és ORR szempontjából azoknál a betegeknél, akiket kabozantinib - nivolumabbal kombinációra randomizáltak, a szunitinibhez viszonyítva.

Az elsődleges elemzésből származó hatásossági eredményeket (minimális követés 10,6 hónap; medián követés 18,1 hónap) a 7. táblázat mutatja.

7. táblázat: Hatásossági eredmények (CA2099ER)

	nivolumab + kabozantinib (n = 323)	szunitinib (n = 328)
<u>Progressziómentes túlélés a BICR szerint</u>		
Események	144 (44,6%)	191 (58,2%)
Relatív házárda	0,51	
95%-os CI	(0,41, 0,64)	
p-érték ^{b, c}	< 0,0001	
Medián (95%-os CI) ^d	16,59 (12,45; 24,94)	8,31 (6,97; 9,69)
<u>Teljes túlélés</u>		
Események	67 (20,7%)	99 (30,2%)
Relatív házárda	0,60	
98.89%-os CI	(0,40; 0,89)	
p-érték ^{b, c, e}	0,0010	
Medián (95%-os CI)	NE	NE (22,6; NE)
Arány (95%-os CI)		
A 6. hónapban	93,1 (89,7; 95,4)	86,2 (81,9; 89,5)
<u>Objektív válaszarány a BICR szerint (CR + PR)</u>		
(95%-os CI) ^f	180 (55,7%) (50,1; 61,2)	89 (27,1%) (22,4; 32,3)
Különbség az objektív válaszarányban (95%-os CI) ^g	28,6 (21,7; 35,6)	
p-érték ^h	< 0,0001	
Teljes válasz (CR)	26 (8,0%)	15 (4,6%)
Részleges válasz (PR)	154 (47,7%)	74 (22,6%)
Stabil betegség (SD)	104 (32,2%)	138 (42,1%)
<u>A válasz medián időtartama^d</u>		
Hónapok (tartomány)	20,17 (17;31; NE)	11,47 (8,31; 18,43)
<u>A válaszig eltelt medián időtartam</u>		
Hónapok (tartomány)	2,83 (1,0-19,4)	4,17 (1,7-12,3)

^a Rétegzési faktoroknak megfelelően módosított Cox-moddal a relatív házárda a nivolumab és a kabozantinib kombinációnak a szunitinibhez viszonyított aránya.

^b Kétoldalas p-értékek a rétegzett normál lograng tesztből.

^c Lograng teszt az IMDC prognosztikai kockázati pontszám (0, 1-2, 3-6), a tumor PD-L1-expressziója ($\geq 1\%$ versus $< 1\%$ vagy határozatlan) és régió (USA / Kanada / Nyugat-Európa / Észak-Európa, a világ többi országa) alapján, az IRT-ben rögzítettek szerint rétegezve.

^d Kaplan–Meier-becslés alapján.

^e Statisztikai szignifikancia határérték p-értéke $< 0,0111$.

^f CI érték a Clopper–Pearson-módszer alapján.

^g A rétegek szerint korrigált különbség az objektív válaszarányban (nivolumab + kabozantinib — szunitinib) DerSimonian és Laird alapján

^h Kétoldalas p-érték a CMH-tesztből.

NE = nem becsülhető

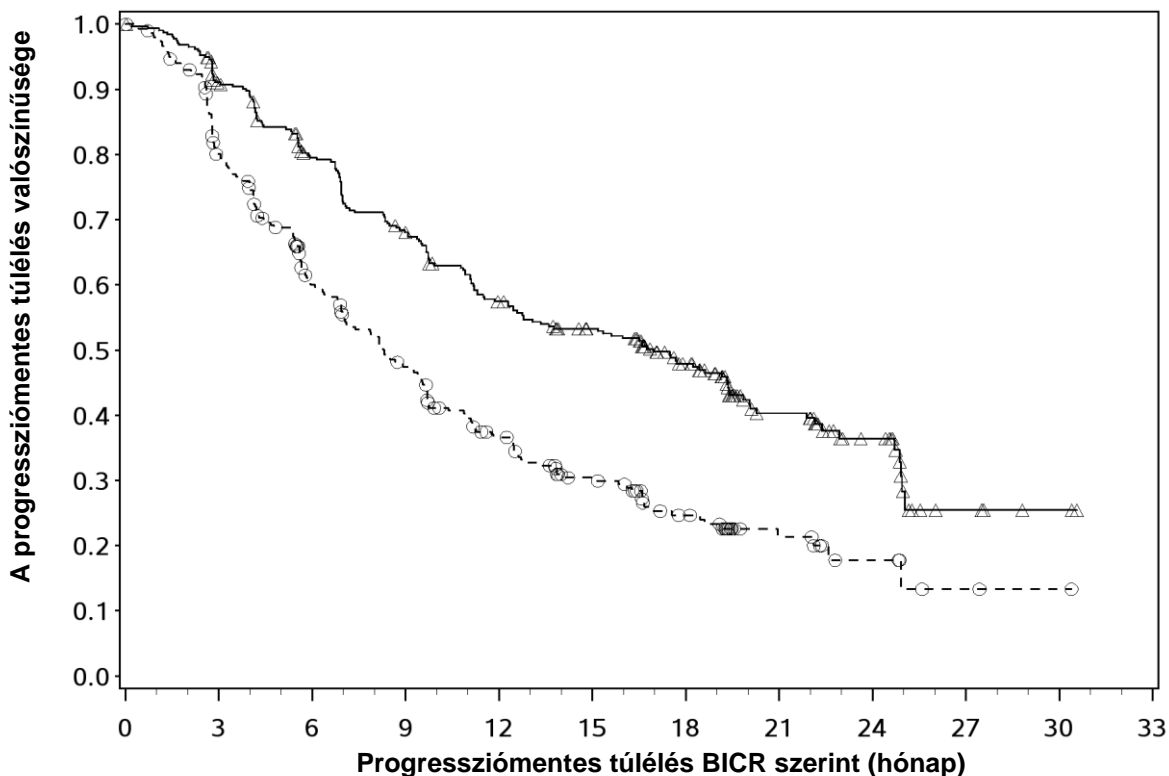
Az új daganatellenes kezelés progressziómentes túlélés (PFS) elsődleges elemzése magában foglalta a cenzorált és a nem cenzorált PFS-elemzést (7. táblázat). Az új daganatellenes kezelés tekintetében a cenzorált és a nem cenzorált PFS-értékek konzisztensek voltak.

PFS-előnyt figyeltek meg a nivolumabbal kombinált kabozantinib karon a szunitinibbel szemben, a tumor PD-L1-expressziójától függetlenül. A $\geq 1\%$ tumor PD-L1-expresszió esetében a medián PFS 13,08 hónap volt a kabozantinib és nivolumab kombinációja mellett, és 4,67 hónap volt a szunitinib-karon (HR = 0,45; 95%-os CI: 0,29; 0,68). A tumor PD-L1 expressziója $<1\%$ esetén a medián PFS 19,84 hónap volt a kabozantinib és nivolumab kombinációja mellett, és 9,26 hónap a szunitinib-karon (HR = 0,50; 95%-os CI: 0,38; 0,65).

PFS-előnyt figyeltek meg a nivolumabbal kombinált kabozantinib karon a szunitinibbel szemben, függetlenül az (IMDC) kockázati kategóriától. A kedvező kockázatú csoportban a nivolumabbal kombinált kabozantinib nem érte el a medián PFS-t, míg a szunitinib-karban 12,81 hónap volt (HR = 0,60; 95%-os CI: 0,37; 0,98). A közepes kockázatú csoportban a medián PFS 17,71 hónap volt a kabozantinib és nivolumab kombinációja mellett, és 8,38 hónap volt a szunitinib-karbon (HR = 0,54; 95%-os CI: 0,41; 0,73). A nagy kockázatú csoportban a medián PFS 12,29 hónap volt a kabozantinib és nivolumab kombinációja mellett, és 4,21 hónap volt a szunitinib-karon (HR = 0,36; 95%-os CI: 0,23; 0,58).

Frissített PFS- és OS-elemzést végeztek, amikor az összes betegnél a minimális követés 16 hónap, a medián követés pedig 23,5 hónap volt (lásd a 4. és 5. ábrát). A PFS-re vonatkozó relatív hazard 0,52 volt (95%-os CI: 0,43; 0,64). Az OS-re vonatkozó relatív hazard 0,66 volt; (95%-os CI: 0,50; 0,87). Az IMDC kockázati kategóriák és a PD-L1 expressziós szintek alcsoportjainak frissített hatékonysági adatai (PFS és OS) megerősítették az eredeti eredményeket. A frissített elemzéssel a kedvező kockázatú csoport elérte a medián PFS-t.

4. ábra: A progressziómentes túlélés (PFS) Kaplan–Meier-görbéje (CA2099ER)



Veszélyeztetettek száma

Nivolumab + kabozantinib

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

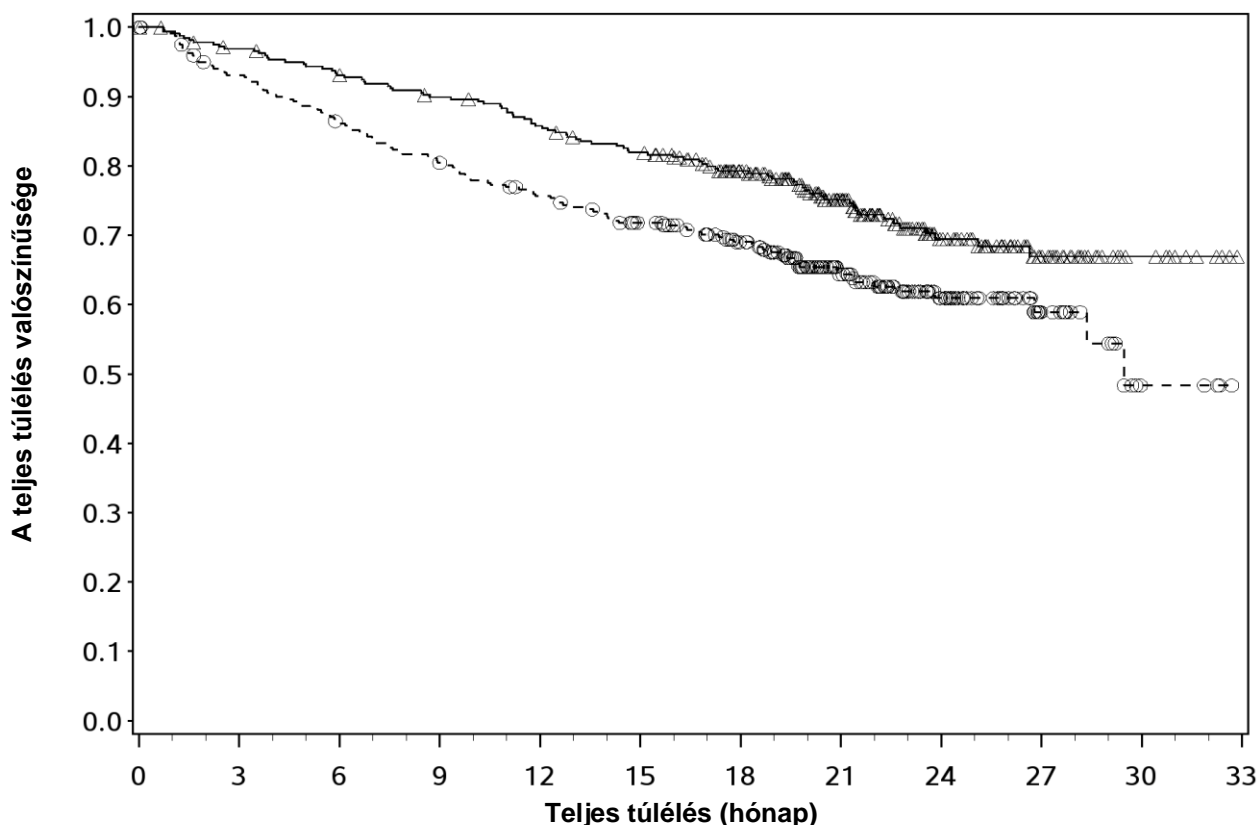
Szunitinib

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

—△— Nivolumab + kabozantinib (események: 175/323), medián és 95,0%-os CI: 16,95 (12,58; 19,38)

--○-- Szunitinib (események: 206/328), medián és 95,0%-os CI: 8,31 (6,93; 9,69)

5. ábra: A teljes túlélés (OS) Kaplan–Meier-görbéje (CA2099ER)



Veszélyeztetettek száma

Nivolumab + kabozantinib

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

Szunitinib

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

—△— Nivolumab + kabozantinib (események: 86/323), medián és 95%-os CI: NE

--○-- Szunitinib (események: 116/328), medián és 95%-os CI: 29,47 (28,35, NE)

Hepatocellularis carcinoma

Kontrollos klinikai vizsgálat korábban szorafenibet (CELESTIAL) kapó betegeknél

A CABOMETYX biztonságosságát és hatásosságát egy randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos III. fázisú vizsgálatban (CELESTIAL) értékelték. A kuratív kezelésre alkalmatlan, betegségükre korábban szorafenibet kapó HCC-betegeket (N = 707) kabozantinib- (N = 470) vagy placebo-kezelésre (N = 237) randomizálták (2:1 arányban). A betegek előrehaladott betegségükre a szorafenib mellett korábban egy további szisztémás terápiát is kaphattak. A randomizáción túl rétegezett besorolást (stratifikációt) végeztek a betegség etiológiája (HBV [HCV-vel vagy anélkül], HCV [HBV nélkül] vagy egyéb), a földrajzi régió (Ázsia, egyéb régiók) és a betegség extrahepaticus terjedése és/vagy a macrovascularis inváziók jelenlétének (igen, nem) figyelembevételével.

Az elsődleges hatásossági végpont a teljes túlélés (overall survival, OS) volt. A másodlagos hatékonysági végpontok a progressziómentes túlélés (progression free survival, PFS) és az objektív válaszarány (objective response rate, ORR) volt, amint azt a vizsgáló a szolid tumorokra vonatkozó kritériumrendszer, a Solid Tumors Response Evaluation Criteria (RECIST) 1.1 alkalmazásával meghatározta. A tumorértékelést 8 hetente végezték el. A vizsgálati alanyok a betegség radiológiai progresszióját követően is folytatták a kettős vak vizsgálatot, mindaddig, amíg a kezelés számukra klinikai előnyökkel járt, vagy amíg további egyéb szisztémás vagy célzottan a májra ható lokális daganatellenes terápiát nem igényeltek. A vak kezelési fázisban nem volt megengedett a placebóról a kabozantinibre történő átállítás.

A kiindulási demográfiai és betegség-jellemzők hasonlóak voltak a kabozantinib- és a placebocarok esetében, az alábbiak szerint az összes (707) randomizált betegnél:

A betegek többsége (82%) férfi volt: átlagos életkor: 64 év volt.

A betegek többsége (56%) fehér bőrű volt, és a betegek 34%-a volt ázsiai.

A betegek ötvenhárom százalékának (53%) ECOG teljesítménystátusza (performance status, PS) volt 0, és 47%-uk ECOG teljesítménystátusza volt 1.

Csaknem valamennyi beteg (99%) Child–Pugh A stádiumú volt, csak 1%-uk volt Child–Pugh B stádiumú.

A HCC etiológiájában 38%-uknál szerepelt hepatitis B vírus (HBV), 21%-uknál hepatitis C vírus (HCV), 40%-uknál egyéb (sem HBV, sem HCV).

Hetvennyolc százalékuknál (78%) volt jelen makroszkópos vascularis invázió és /vagy extrahepaticus daganatterjedés.

41%-uk alfa-fetoprotein- (AFP-) szintje volt ≥ 400 $\mu\text{g/l}$.

44%-ukat kezelték lokális-regionális transzarteriális embolizáció vagy kemoinfúziós eljárásokkal.

37%-uknál alkalmaztak radioterápiát a kabozantinib-kezelés előtt.

A szorafenib-kezelés medián időtartama 5,32 hónap volt.

A betegek 72%-a kapott 1, és 28%-uk 2 előzetes szisztémás terápiát az előrehaladott betegségük miatt.

A kabozantinib mellett a teljes túlélés statisztikailag szignifikáns javulását tapasztalták a placebohoz képest (8. táblázat és 6. ábra).

A PFS- és ORR-eredményeket a 8. táblázat foglalja össze.

8. táblázat: Hepatocelluláris carcinómában szenvedő betegek kezelésének hatásossági eredményei (beválasztás szerinti populáció, CELESTIAL)

	CABOMETYX (N=470)	Placebo (N=237)
Teljes túlélés		
Median OS hónapokban (95%-os CI)	10,2 (9,1;12,0)	8,0 (6,8; 9,4)
Relatív házárd (95%-os CI) ¹	0,76 (0,63; 0,92)	
p-érték ¹	p=0,0049	
Progressziómentes túlélés (PFS)³		
Median OS hónapokban (95%-os CI),	5,2 (4,0; 5,5)	1,9 (1,9; 1,9)
Relatív házárd (95%-os CI) ¹	0,44 (0,36; 0,52)	
p-érték ¹	p<0,0001	
<u>Kaplan–Meier-mérföldkő- becslések az alanyok százalékos arányában az eseménymentes 3 hónap alatt</u>		
% (95%-os CI)	67,0% (62,2%; 71,3%)	33,3% (27,1%; 39,7%)
Objektív válaszarány n (%)³		
Teljes válasz	0	0
Részleges válasz	18 (4)	1 (0,4)
ORR (csak részleges válaszok)	18 (4)	1 (0,4)

p-érték ^{1,4}	p=0.0086	
Stabil betegség	282 (60)	78 (33)
Progrediáló betegség	98 (21)	131 (55)

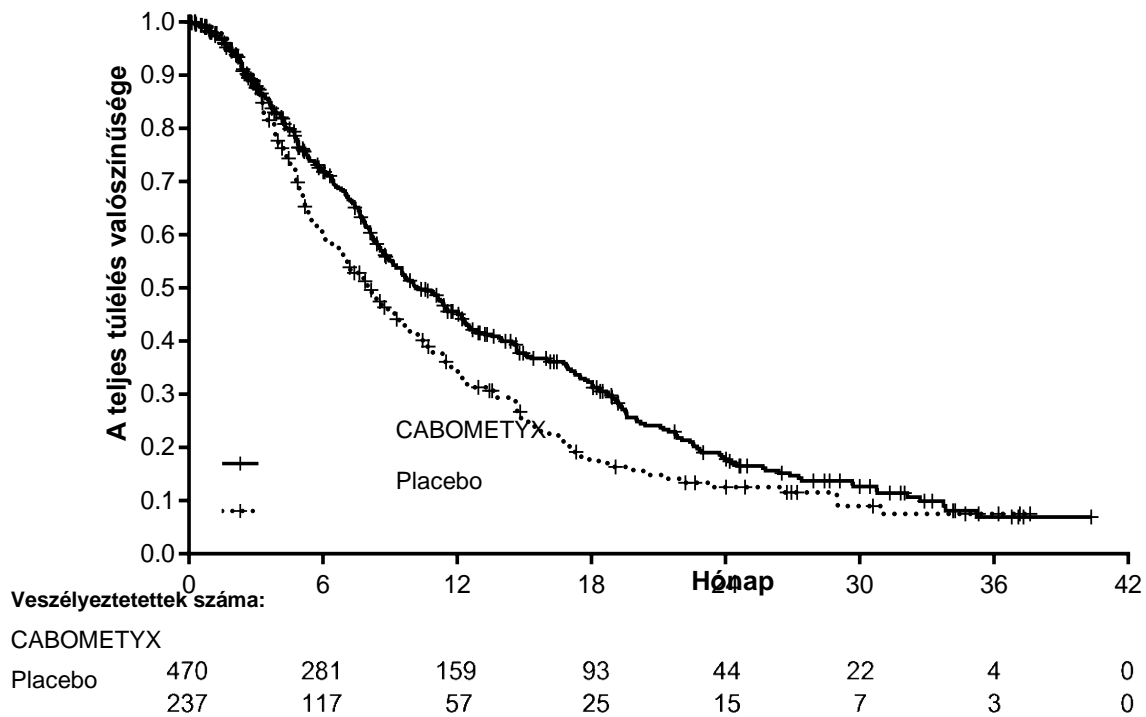
¹ Kétoldalas rétegzett lograng-próba, stratifikációs tényezőként a betegség etiológiáját (HCV vagy HCV nélkül, HCV [HBV nélkül] vagy más), a földrajzi régiót (Ázsia, egyéb régiók) és a betegség extrahepaticus terjedését és / vagy macrovascularis invázióját (Igen, Nem) figyelembevéve (IVRS adatok szerint)

² a becslés a Cox arányos kockázati modell alkalmazásával történt

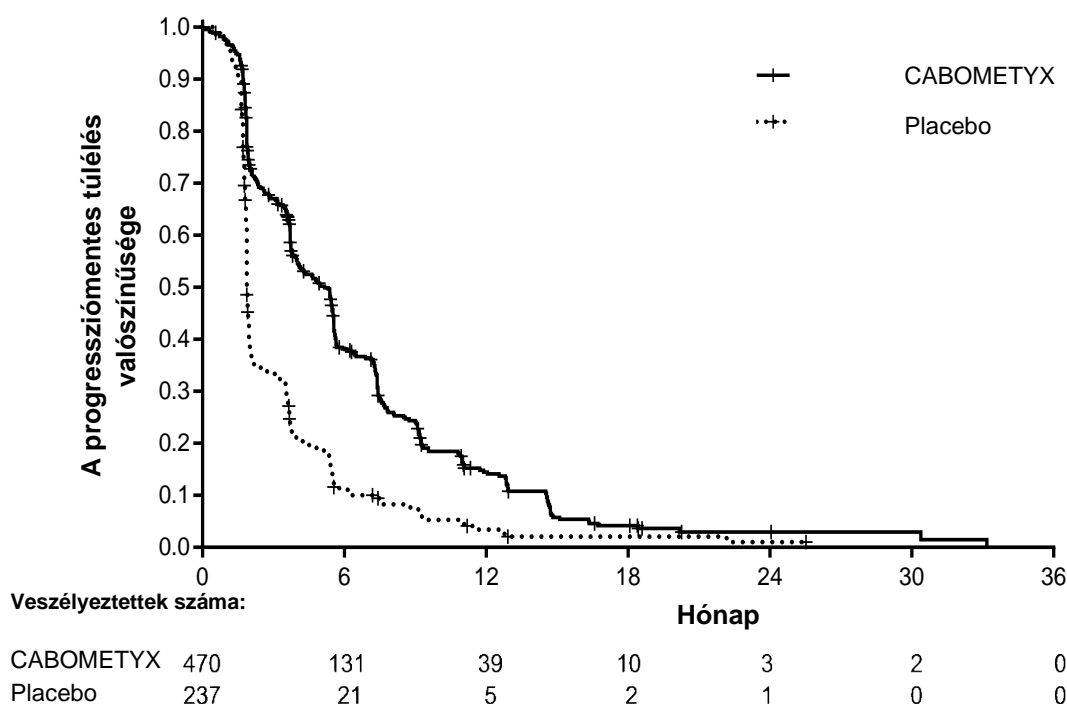
³ a vizsgáló által RECIST 1.1 alkalmazásával értékelt

⁴ rétegzett Cochran–Mantel–Haenszel (CMH)-teszt

6. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéje (CELESTIAL)



7. ábra: A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbéje (CELESTIAL)



A szisztémás, nem sugárterápiás és a lokálisan, célzottan a májra ható szisztémás, nem protokoll szerinti daganatellenes terápia (NPACT) előfordulási gyakorisága 26% volt a kabozantinib-karon, és 33% volt a placebokaron. Az ilyen terápiát kapó vizsgálati alanyoknak meg kellett szakítaniuk a klinikai vizsgálatban kapott kezelést. A NPACT használatával kapcsolatban végzett feltáró OS-elemzés megerősítette az elsődleges elemzést: a rétegződési tényezőkkel (IxRS-enként) korrigált HR érték 0,66 volt (95%-os CI: 0,52; 0,84, rétegzett lograng p-érték = 0,0005). Az teljes túlélés (OS) medián időtartamának Kaplan–Meier-becslése a kabozantinib-karon 11,1 hónap, míg a placebokaron 6,9 hónap, a mediánok becsült különbsége pedig 4,2 hónap volt.

A nem betegség-specifikus életminőséget (quality of life, QoL) az EuroQoL EQ-5D-5L alkalmazásával értékelték. A kezelés első heteiben a kabozantinib placebóhoz viszonyított negatív hatását figyelték meg az EQ-5D hasznossági indexértékekre. Csak korlátozott mennyiségben állnak rendelkezésre életminőségi adatok ezután az időszak után.

Differenciált pajzsmirigy carcinoma (DTC)

Placebokontrollos vizsgálat olyan felnőtt betegeken, akik korábban szisztémás terápiában részesültek, és refrakterek vagy nem alkalmasak radioaktív jód kezelésére (COSMIC-311)

A CABOMETYX biztonságosságát és hatásosságát a COSMIC-311 jelű, randomizált (2:1), kettős vak, placebokontrollos, multicentrikus klinikai vizsgálatban értékelték olyan felnőtt betegeken, akik olyan lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus differenciált pajzsmirigy karcinómában szenvedtek, amely két korábbi célzott VEGFR terápiát követően (beleértve, de nem kizárólagosan a lenvatinib vagy a szorafenib kezelést) progresszióba jutott, és a radioaktív jód-kezelés iránt refrakter volt, vagy arra nem volt alkalmas. Azokat a betegeket, akiknek betegsége mérhető és radiológiai progressziójuk dokumentált volt a vizsgáló szerint RECIST 1.1 szerint értékelve, és célzott VEGFR TKI kezelés alatt álltak vagy azon átestek (N = 258), per os 60 mg kabozantinibet (N = 170) vagy placebót (N = 88) kapó csoportba randomizálták.

A randomizálást az előzetes lenvatinib kezeléstől függően (igen vs. nem) és életkor (≤ 65 év vs. > 65 év) alapján rétegezték. A placebo kezelésre randomizált betegek áttérhettek a kabozantinibre, miután a vak elrendezésben működő, független radiológiai felülvizsgáló bizottság (blinded independent radiology review committee, BIRC) megerősítette betegségük progresszióját. A betegek mindaddig

folytatták a vak elrendezésű vizsgálati kezelést, amíg klinikai előnyt tapasztaltak, vagy amíg elfogadhatatlan toxicitás nem jelentkezett. Az elsődleges hatásossági végpont a progresszió-mentes túlélés (PFS) volt az ITT-populációban, és az objektív válaszarány (ORR) az első 100 randomizált betegnél, a BIRC által a RECIST 1.1 alapján meghatározva. A tumorértékelést a randomizálást követően 8 hetente végezték el a vizsgálat első 12 hónapjában, majd ezt követően 12 hetente. A teljes túlélés (OS) további végpont volt.

A PFS elsődleges elemzésébe 187 randomizált beteget vontak be, közülük 125 kapott kabozantinibet és 62 placebót. A kiindulási demográfiai adatok és a betegség jellemzői általában kiegyensúlyozottak voltak mindkét kezelési csoportban. A medián életkor 66 év volt (32-85 év), 51% \geq 65 év, 13% \geq 75 év. A betegek többsége fehér bőrszínű (70%), 18%-uk ázsiai és 55%-uk nő volt. Szövettanilag 55%-ban papillaris pajzsmirigy karcinómát, 48%-ban follicularis pajzsmirigy karcinómát diagnosztizáltak, beleértve a Hürthle-sejtes pajzsmirigy-karcinómás betegek 17%-át. A betegek 95%-ában voltak áttétek: a tüdő 68%-ban, a nyirokcsomók 67%-ban, a csontok 29%-ban, a mellhártya 18%-ban és a máj 15%-ban volt érintett. Öt beteg nem kapott előzetesen RAI-t az arra való alkalmatlanság miatt, a betegek 63%-a kapott korábban lenvatinibet, 60%-uk kapott korábban szorafenibet és 23%-uk kapott szorafenibet és lenvatinibet is. Az ECOG-teljesítmény kiindulási állapota 0 (48%) vagy 1 (52%) volt. A kezelés medián időtartama 4,4 hónap volt a kabozantinib-karon és 2,3 hónap a placebo-karon.

Az elsődleges elemzés eredményei (2020. augusztus 19-i lezárási határidővel és 6,2 hónapos medián követési idővel a PFS esetében), valamint a frissített elemzés (2021. február 8-i záródátummal és 10,1 hónapos követési mediánal a PFS esetében) a 9. táblázatban található. A vizsgálat nem mutatott statisztikailag szignifikáns javulást az ORR-ben a kabozantinibre randomizált betegeknél (n=67) a placebóval (n=33) összehasonlítva: 15% vs. 0%. A vizsgálat statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a PFS-ben (átlagos követési idő 6,2 hónap) a kabozantinibre randomizált betegeknél (n=125) a placebóval (n=62) összehasonlítva. A vizsgálat statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a PFS vonatkozásában (átlagos követési idő 6,2 hónap) a kabozantinibre randomizált betegeknél (n=125) a placebóval (n=62) összehasonlítva. A PFS és az OS frissített elemzését végezték el (medián követési idő 10,1 hónap), amelyre összesen 258 randomizált, 170 kabozantinib és 88 placebo kezelésben részesült beteg bevonásával került sor.

A teljes túlélés elemzése nem volt kivitelezhető, mivel a placebóval kezelt alanyoknak, akiknél a betegség igazoltan előrehaladott, lehetőségük volt áttérni a kabozantinibre.

9. táblázat: Hatásossági eredmények a COSMIC-311 vizsgálatból

	Elsődleges analízis ¹ (ITT)		Frissített analízis ² (teljes ITT)	
	CABOMETYX (n=125)	Placebo (n=62)	CABOMETYX (n=170)	Placebo (n=88)
Progressziómentes túlélés (PFS)*				
Események száma, (%)	31 (25)	43 (69)	62 (36)	69 (78)
Progrediáló betegség	25 (20)	41 (66)	50 (29)	65 (74)
Halálozás	6 (4,8)	2 (3,2)	12 (7,1)	4 (4,5)
Median PFS hónapokban (96%-os CI)	NÉ (5,7; NÉ)	1,9 (1,8; 3,6)	11,0 (7,4; 13,8)	1,9 (1,9; 3,7)
Relatív hazard (96%-os CI) ³	0,22 (0,13; 0,36)		0,22 (0,15; 0,32)	
p-érték ⁴	< 0,0001			
Teljes túlélés				
Események; n (%)	17 (14)	14 (23)	37 (22)	21 (24)
Relatív hazard ³ (95%-os CI)	0,54 (0,27; 1,11)		0,76 (0,45; 1,31)	
	Elsődleges analízis¹			
Objektív válaszarány (ORR)⁵				
	CABOMETYX (n=67)		Placebo (n=33)	
Összes válasz (%)	10 (15)		0 (0)	
Teljes válasz	0		0	
Részleges válasz	10 (15)		0	
Stabil betegség	46 (69)		14 (42)	
Progrediáló betegség	4 (6)		18 (55)	

*A PFS elsődleges analízis magában foglalta az új daganatellenes kezelés felülbírálatát. Az új daganatellenes kezelés felülbírálatával és anélkül végzett elemzésének PFS eredményei konzisztensek voltak.

CI, konfidencia intervallum; NÉ, nem értékelhető

¹ Az elsődleges elemzés lezárásának határideje 2020. augusztus 19.

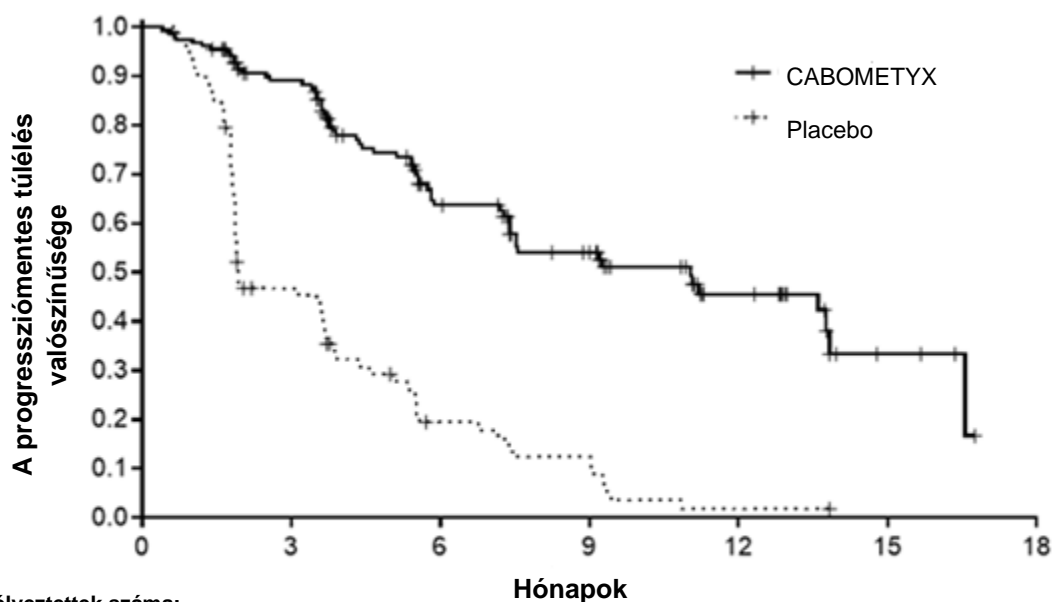
² A másodlagos elemzés lezárásának határideje 2021. február 8.

³ A becslés a Cox arányos kockázati modell alkalmazásával történt.

⁴ Log-rank teszt a korábbi levetinib (igen vs. nem) és az életkor (≤ 65 év vs. > 65 év) alapján rétegezve (IXRS adatok szerint).

⁵ A vizsgálatba bevont első 100 beteg alapján, átlagosan 8,9 hónapos követési idővel, n=67 a CABOMETYX-csoportban és n=33 a placebo-csoportban. Az ORR javulása nem volt statisztikailag szignifikáns.

8. ábra: A progressziómentes túlélés (PFS) Kaplan–Meier-görbéje a COSMIC-311 vizsgálatban (frisített analízis [lezárási határidő: 2021. február 8.], N=258)



Veszélyeztetettek száma:

	0	3	6	9	12	15	18
CABOMETYX	170	117	59	41	20	4	0
Placebo	88	33	11	7	1	0	0

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a CABOMETYX vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségére nézve rosszindulatú szolid tumorok kezelésében (lásd a 4.2 pontot a gyermekeknél és serdülőknél történő alkalmazásra vonatkozóan).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A kabozantinib orális alkalmazását követően a kabozantinib plazma-csúcskoncentrációját az adag beadása utáni 2-3 órában éri el. A plazmakoncentrációs időprofilok körülbelül 24 órával a beadás után egy második abszorpciós csúcsot mutatnak, ami arra utal, hogy a kabozantinib beléphet az enterohepaticus körforgásba.

A 19 napon át naponta egyszer 140 mg kabozantinib ismételt adagolása hozzávetőlegesen átlagosan 4-5-szörös kabozantinib-akkumulációt eredményezett (az AUC alapján) az egyetlen adag alkalmazásához képest. A dinamikus egyensúlyi állapot körülbelül a 15. napon kerül elérésre.

Egészséges önkénteseknél, akik egyetlen, 140 mg-os adag kabozantinibet kaptak orálisan, a nagy zsírtartalmú étkezés hatására – az éhgyomorra adott kabozantinibhez képest – mérsékelten megemelkedett a C_{max} és az AUC értéke (41%-kal, illetve 57%-kal). Nincs semmilyen adat az étkezés pontos hatására vonatkozóan akkor, ha az étkezés a kabozantinib alkalmazása után 1 órával történt.

A kabozantinib kapszula és tableta gyógyszerformája között nem sikerült a bioegyenértékűséget igazolni 140 mg egyszeri adagolása esetén egészséges vizsgálati alanyoknál. A tableta gyógyszerforma C_{max} -értékének 19%-os emelkedését tapasztalták a kapszula gyógyszerformához képest. Az AUC kevesebb, mint 10%-os eltérést figyeltek meg a tableta és a kapszula gyógyszerformájú kabozantinib között.

Eloszlás

A kabozantinib *in vitro* nagymértékben kötődik a fehérjékhez a humán plazmában ($\geq 99,7\%$). A populációs farmakokinetikai (PK) modell alapján a központi kompartment eloszlási térfogatának (V_c / F) becsült értéke 212 liter.

Biotranszformáció

A kabozantinib *in vivo* metabolizálódott. Négy olyan metabolit volt jelen a plazmában, amelyek expozíciója (AUC) meghaladta az anyavegyület expozíciójának 10%-át: XL184-N-oxid, XL184 amid hasadási termék, XL184 monohidroxi-szulfát és 6-dezmetil-amid hasadási termék szulfát. A két nem konjugált metabolit (XL184-N-oxid és XL184 amid hasadási termék) – amelyek az anyavegyületnek a célnál jelentkező kinázgátlási hatékonyságának $< 1\%$ -át mutatják – mindegyike $< 10\%$ -át képviseli a gyógyszerrel összefüggő teljes plazmaexpozíciónak k.

A kabozantinib *in vitro* szubsztrátja a CYP3A4-metabolizmusnak, mivel egy, a CYP3A4-gyel szemben termelődő neutralizáló antitest $> 80\%$ -kal gátolta az XL184 N-oxid metabolit képződését emberi máj mikroszómában (HLM), NADPH által katalizált inkubáció során. Ezzel szemben a CYP1A2-vel, CYP2A6-tal, CYP2B6-tal, CYP2C8-cal, CYP2C19-cel, CYP2D6-tal és CYP2E1-gyel szembeni neutralizáló antitesteknek semmilyen hatása nem volt a kabozantinib metabolitjának képződésére. A CYP2C9-cel szembeni neutralizáló antitestnek minimális hatása volt a kabozantinib metabolitjának képződésére (azaz $< 20\%$ -os csökkenés).

Elimináció

A kabozantinib 1883 beteg és 140 egészséges önkéntes bevonásával, 20–140 mg dózistartományban *per os* alkalmazást követően nyert adataival végzett populációs farmakokinetikai elemzése alapján a kabozantinib terminális felezési ideje a plazmában megközelítőleg 110 óra. Az átlagos clearance (CL/F) a becslések szerint 2,48 l/óra volt dinamikus egyensúlyi állapotban. Az egészséges önkénteseknél az egyetlen adag ^{14}C -kabozantinib alkalmazását követő 48 napos visszanyerési időszakon belül az alkalmazott radioaktív anyag 81%-át nyerték vissza, mégpedig 54%-ot a székletből és 27%-ot a vizeletből.

Farmakokinetikai összefüggések különleges betegpopulációknál

Vesekárosodás

Egy vesekárosodásban szenvedő betegekkel, egyszeri 60 mg-os kabozantinib-adaggal folytatott vizsgálat eredményei azt jelzik, hogy a legkisebb négyzetek geometriai átlagának aránya a teljes plazma-kabozantinib C_{max} és AUC_{0-inf} esetében 19%-kal, illetve 30%-kal volt nagyobb az enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél (90%-os CI a C_{max} esetében 91,60%-tól 155,51%-ig; az AUC_{0-inf} esetében 98,79%-tól 171,26%-ig), valamint 2%-kal, illetve 6-7%-kal volt nagyobb (90%-os CI a C_{max} esetében 78,64%-tól 133,52%-ig; az AUC_{0-inf} esetében pedig 79,61%-tól 140,11%-ig) a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél, mint a normál vesefunkciójú vizsgálati alanyoknál. A legkisebb négyzetek geometriai átlaga a kötetlen plazma-kabozantinib AUC_{0-inf} esetében 0,2%-kal volt nagyobb az enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél (90%-os CI 55,9%-tól 180%-ig), és 17%-kal volt nagyobb (90%-os CI 65,1%-tól 209,7%-ig) a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél, mint a normál vesefunkciójú vizsgálati alanyoknál. Súlyos vesekárosodásban szenvedő egyéneket nem vizsgáltak.

Májkárosodás

A kabozantinib egészséges egyénekekkel és daganatos betegekkel (beleértve a HCC-t) végzett integrált populációs farmakokinetikai analízise nem mutatott klinikailag jelentős különbséget az átlagos kabozantinib-plazmaexpozícióban a normális májfunkciójú (n = 1425) és az enyhe májkárosodásban

szenvető egyének (n = 558) között. Közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegekkel (n = 15) kapcsolatban korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre az NCI-ODWG (National Cancer Institute – Organ Dysfunction working Group) kritériumai alapján vizsgálva. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknel a kabozantinib farmakokinetikáját nem értékelték.

Rassz

Egy populációs farmakokinetikai analízisben nem találtak rasszbeli hovatartozáson alapuló, klinikailag releváns eltéréseket a kabozantinib farmakokinetikájában.

Gyermekek és serdülők

Az egészséges alanyokon, valamint különböző típusú rosszindulatú daganatokban szenvedő felnőtt betegekben kifejlesztett populációs farmakokinetikai modellel végzett szimulációból nyert adatok azt mutatják, hogy a 12 éves és ennél idősebb beteg gyermekeknel és serdülőknél napi egyszeri 40 mg kabozantinib adag 40 kg-nál kisebb testtömegű betegeknel, vagy napi egyszeri 60 mg-os adag a 40 kg-nál nagyobb testtömegű betegeknel hasonló plazmaexpozíciót eredményez, mint a napi egyszeri 60 mg-os kabozantinib adag a felnőtteknél (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Azok a mellékhatások, amelyeket bár a klinikai vizsgálatokban nem észleltek, de az állatkísérletekben a humán klinikai expozíciós szintekhez hasonló expozíciós szinteknel jelentkeztek, és amelyek klinikai jelentőséggel bírhatnak, a következők voltak:

A legfeljebb 6 hónapig tartó, patkányoknál és kutyáknál ismételt adag alkalmazásával végzett toxicitási vizsgálatok során a toxicitási célszervei a következők voltak: gyomor-bélrendszer, csontvelő, nyirokszövetek, vese-, mellékvese- és szaporítószervi szövetek. A legmagasabb, nemkívánatos hatást még nem okozó gyógyszer szint (no observed adverse effect level, NOAEL) ezeknel a vizsgálatoknál alatta volt a tervezett terápiás adagnak megfelelő humán klinikai expozíciós szinteknek.

A kabozantinib nem mutatott semmilyen mutagén vagy klasztogén potenciált a standard genotoxicitási vizsgálatokban. A kabozantinib karcinogén potenciálját 2 állatfajon vizsgálták: transzgenikus egereken és Sprague-Dawley patkányokon. A patkányokon végzett 2 éves karcinogenitási vizsgálatban a kabozantinibbel összefüggő daganatos elváltozások az alábbiak voltak: benignus pheochromocytoma megnövekedett gyakorisága, önmagában vagy a malignus pheochromocytomával / a mellékvese velő komplex malignus pheochromocytomájával kombinálva, mindkét nembeli állatokon, a tervezett humán expozíciónál jóval alacsonyabb expozíciók mellett. A patkányoknál megfigyelt daganatos elváltozások klinikai jelentősége bizonytalan, de valószínűleg nem számottevő.

A kabozantinib nem volt karcinogén rasH2 egérmódelben a javasolt humán terápiás expozíciónál valamivel magasabb expozíció esetén.

Patkányoknál a termékenységvizsgálatok csökkent termékenységet mutattak mind a hím, mind a nőstény egyedeknel, továbbá hypospermatogenesis volt megfigyelhető a kan kutyáknál olyan expozíciós szinteknel, amelyek elmaradtak a tervezett terápiás adagnak megfelelő humán klinikai expozíciós szintektől.

Az embriofoetalis fejlődést érintő vizsgálatokat patkányokon és nyulakon végezték. Patkányoknál a kabozantinib posztimplantációs veszteséget, magzati ödémát, farkastorkot/nyúlajkat, dermalis aplasiát és kunkorodó vagy csökevényes farkat eredményezett. Nyulak esetében a kabozantinib változásokat okozott a magzati légyszövetben (csökkent lépméret, kicsi vagy hiányzó középső tüdőlebeny), és a magzatoknál megemelkedett az összes fejlődési rendellenesség előfordulása. Az embriót és a magzatot érintő toxicitásra és a teratogenitási adatokra vonatkozó NOAEL alatta maradt a tervezett terápiás adagnak megfelelő humán klinikai expozíciós szinteknek.

Azoknál a fiatal (>2 éves emberi kornak megfelelő korú) patkányoknál, amelyek kabozantinibet kaptak, megemelkedtek a fehérvérsejtszámmal kapcsolatos paraméterek, csökkent a vércépzés, a nőstények reprodukív szervei éretlenek maradtak (a vagina késleltetett megnyílása nélkül), ezenkívül

a fogaknál fellépő rendellenességek, a csontok csökkent ásványianyag-tartalma és sűrűsége, májpigmentáció és a nyirokcsomók lymphoid hyperplasiája jelentkezett. Úgy tűnt, az uteruszal/petefészekkel és a csökkent vérképzéssel kapcsolatos leletek átmeneti jellegűek, miközben a csont paramétereire és a májpigmentációra gyakorolt hatás megmaradt. Fiatal (<2 éves emberi kornak megfelelő korú) patkányoknál hasonló, a kezeléssel összefüggő rendellenességeket találtak, további elváltozásokkal a hím reproduktív rendszerben (a herék ondótubulusainak degenerációja és/vagy atrófiája, a mellékherékben a luminalis spermium csökkenése), és ezek az állatok hasonló adagolási szintek mellett érzékenyebbek voltak a kabozantinibbel összefüggő toxicitásra.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta tartalma

mikrokristályos cellulóz
vízmentes laktóz
hidroxipropil-cellulóz
kroszkarmellóz-nátrium
vízmentes kolloid szilícium-dioxid
magnézium-sztearát

Filmbevonat

hipromellóz 2910
titán-dioxid (E171)
triacetin
sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

HDPE tartály, polipropilén gyermekbiztos zárással, három darab, szilikagélt tartalmazó nedvszívó tartállyal és poliészter vattával. Mindegyik tartály 30 db filmtablettát tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

CABOMETRYX 20 mg filmtabletta

EU/1/16/1136/002

CABOMETRYX 40 mg filmtabletta

EU/1/16/1136/004

CABOMETRYX 60 mg filmtabletta

EU/1/16/1136/006

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016. szeptember 9.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2021. április 21.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Franciaország

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update reports, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (marketing authorisation holder, MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

CABOMETYX 20 mg filmtabletta
kabozantinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg kabozantinibbel egyenértékű kabozantinib (S)-malátot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
30 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A megsemmisítést a gyógyszerekre vonatkozó hatályos előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1136/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

CABOMETYX 20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

CABOMETYX 40 mg filmtabletta
kabozantinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg kabozantinibbel egyenértékű kabozantinib (S)-malátot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
30 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A megsemmisítést a gyógyszerekre vonatkozó hatályos előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1136/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

CABOMETYX 40 mg

19. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

20. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTONDOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

CABOMETYX 60 mg filmtabletta
kabozantinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

60 mg kabozantinibbel egyenértékű kabozantinib (S)-malátot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
30 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A megsemmisítést a gyógyszerekre vonatkozó hatályos előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1136/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

CABOMETYX 60 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

CABOMETYX 20 mg filmtabletta
kabozantinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg kabozantinibbel egyenértékű kabozantinib (S)-malátot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1136/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

CABOMETYX 40 mg filmtabletta
kabozantinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg kabozantinibbel egyenértékű kabozantinib (S)-malátot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1136/04

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

CABOMETYX 60 mg filmtabletta
kabozantinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

60 mg kabozantinibbel egyenértékű kabozantinib (S)-malátot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/16/1136/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

CABOMETRYX 20 mg filmtabletta
CABOMETRYX 40 mg filmtabletta
CABOMETRYX 60 mg filmtabletta
kabozantinib

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a CABOMETRYX és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a CABOMETRYX szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a CABOMETRYX-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a CABOMETRYX-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a CABOMETRYX és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a CABOMETRYX?

A CABOMETRYX a kabozantinib hatóanyagot tartalmazó daganatellenes gyógyszer.

Az alábbi betegségek kezelésére javallt felnőtteknél:

- előrehaladott veserák, az úgynevezett előrehaladott vesesejtes karcinóma kezelésére
- májrák kezelésére olyan betegeknél, akiknél egy bizonyos rákellenes gyógyszer (szorafenib) már nem lassítja a betegséget.

A CABOMETRYX-et a lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus differenciált pajzsmirigy-rák, a pajzsmirigy-rák egy fajtájának kezelésére is alkalmazzák felnőtteknél, amikor a radioaktív jód és a rákellenes gyógyszeres kezelés már nem gátolja meg a betegség előrehaladását.

A CABOMETRYX nivolumabbal együtt adható előrehaladott veserák esetén. Fontos, hogy a nivolumab betegtájékoztatóját is elolvassa. Ha bármilyen kérdése van ezekről a gyógyszerekről, kérdezze meg kezelőorvosát.

Hogyan fejt ki hatását a CABOMETRYX?

A CABOMETRYX gátolja a receptor-tirozin-kináz (RTK) nevű fehérjék hatását. Ezek a fehérjék a sejtek növekedésében és az azokat ellátó új erek kialakulásában játszanak szerepet. Ezek a fehérjék nagy mennyiségben fordulhatnak elő daganatsejtekben, hatásuk gátlásával pedig ez a gyógyszer lassíthatja a daganat növekedésének ütemét, és segít megakadályozni azt, hogy a daganat hozzájusson a számára szükséges vérmennyiséghez.

2. Tudnivalók a CABOMETRYX szedése előtt

Ne szedje a CABOMETYX-et

- ha allergiás a kabozantinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A CABOMETYX szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha:

- magas a vérnyomása;
- aneurizmája (az érfal kiboltosulása és meggyengülése) vagy érfalrepedése van vagy volt;
- hasmenése van;
- nemrégiben jelentős vérzése volt;
- egy hónapon belül műtete volt (vagy ha Önnél valamilyen sebészeti eljárást terveznek), beleértve a fogászati eljárásokat is;
- gyulladássos bélbetegsége van (például Crohn-betegség vagy fekélyes vastagbélgyulladás [kolitisz ulceróza] vagy divertikulitisz);
- nemrég vérrög képződött a lábszárában, sztrókot vagy szívrohamot kapott
- pajzsmirigy-problémái vannak. Mondja el kezelőorvosának, ha könnyebben fárad, általánosságban gyakrabban fázik, mint más emberek, vagy a hangja elmélyül a gyógyszer szedése alatt.;
- máj- vagy vesebetegségben szenved.

Mondja el kezelőorvosának, ha ezek bármelyike érinti Önt.

Lehet, hogy ezek kezelést igényelnek, illetve kezelőorvosa dönthet a CABOMETYX adagjának megváltoztatása mellett, vagy a kezelést teljes egészében le is állíthatja. Lásd 4. pont: „*Lehetséges mellékhatások*”.

Fogorvosának is el kell mondania, hogy ezt a gyógyszert szedi. Fontos a helyes szájápolás a kezelés alatt.

Gyermekek és serdülők

A CABOMETYX szedése gyermekek vagy serdülők esetében nem ajánlott. A CABOMETYX-nek a 18 évesnél fiatalabbakra gyakorolt hatása nem ismert.

Egyéb gyógyszerek és a CABOMETYX

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Ennek oka, hogy a CABOMETYX hatással lehet bizonyos más gyógyszerek hatására. Ugyanakkor bizonyos gyógyszerek is hatással lehetnek a CABOMETYX hatására. Ez azt jelentheti, hogy kezelőorvosának meg kell változtatnia az Ön által szedett adago(ka)t. Tájékoztatnia kell kezelőorvosát minden, az Ön által alkalmazott gyógyszerről, különös tekintettel az alábbiakra:

- Gombás fertőzések kezelésére használt gyógyszerek, például itrakonazol, ketokonazol és pozakozanol
- Bakteriális fertőzések kezelésére használt gyógyszerek (antibiotikumok), például eritromicin, klaritromicin és rifampicin
- Allergia elleni gyógyszerek, például fexofenadin
- Angina pectorisz (mellkasi fájdalom a szív elégtelen vérellátása miatt) kezelésére használt gyógyszerek, például ranolazin
- Epilepszia vagy görcsrohamok kezelésére használt gyógyszerek, például fenitoin, karbamazepin és fenobarbitál
- Közönséges orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövénykészítmények, amelyeket néha depresszió vagy a depresszióval összefüggő olyan állapotok kezelésére használnak, mint a szorongás
- Véralvadásgátlásra használt gyógyszerek, például warfarin és dabigatrán-etexilát
- A magas vérnyomás vagy egyéb szívproblémák kezelésére használt gyógyszerek, például aliszkirén, ambriszentán, digoxin, talinolol és tolvaptán
- Cukorbetegség kezelésére használt gyógyszerek, például szaxagliptin és szitagliptin
- A köszvény kezelésére használt gyógyszerek, például kolchicin
- A HIV vagy AIDS kezelésére használt gyógyszerek, például efavirenz, ritonavir, maravirok és

entricitabin

- Az átültetett szerv kilökődésének megakadályozására használt gyógyszerek (ciklosporin), valamint a ciklosporin-alapú kezelési sémák reumás ízületi gyulladás vagy pikkelysömör esetén

A CABOMETYX egyidejű alkalmazása étellel és itallal

Amíg ezt a gyógyszert szedi, ne fogyasszon grépfrúttartalmú termékeket, mivel azok megemelik vérében a CABOMETYX szintjét.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Amíg CABOMETYX-szel kezelik, ne essen teherbe. Ha Ön vagy partnere teherbe eshet, a kezelés során és a kezelés befejezését követő legalább 4 hónapig használjon megfelelő fogamzásgátlást. Kezelőorvosával beszéljen arról, hogy a fogamzásgátlás milyen módszerei a megfelelőek, amíg ezt a gyógyszert szedi (lásd fent az „Egyéb gyógyszerek és a CABOMETYX” pontot is).

Mondja el kezelőorvosának, ha Ön vagy partnere terhes lesz, illetve azt tervezi, hogy teherbe esik, mialatt ezzel a gyógyszerrel kezelik.

A gyógyszer szedése ELŐTT beszéljen kezelőorvosával, ha Ön vagy partnere gyermeket szeretne, illetve ha gyermekszülést tervez a kezelés befejezését követően. Lehetséges, hogy a kezelés ezzel a gyógyszerrel befolyásolja a termékenységét.

Ezt a gyógyszert szedő nők nem szoptathatnak a kezelés alatt, és legalább 4 hónapig a kezelés befejezését követően, mivel a kabozantinib és/vagy metabolitjai kiválasztódhatnak az anyatejbe, és káros hatással lehetnek gyermekére.

Ha ezt a gyógyszert szájon át alkalmazandó fogamzásgátlók alkalmazása alatt szedi, lehet, hogy a szájon át alkalmazandó fogamzásgátlók hatásukat veszíthetik. A gyógyszer szedése alatt, és legalább 4 hónapig a kezelés befejezése után mechanikus fogamzásgátlót (például gumióvszer vagy pesszárrium) is alkalmaznia kell.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Gépkocsivezetéskor vagy gépek kezelésékor legyen óvatos. Tartsa szem előtt, hogy a CABOMETYX-kezelés Önnél fáradtságot vagy gyengeséget válthat ki, és befolyásolhatja gépjárművek vezetéséhez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

A CABOMETYX laktózt tartalmaz

Ez a gyógyszer laktózt (egy cukorfajtát) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa arról tájékoztatta Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, a készítmény alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A CABOMETYX nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a CABOMETYX-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ennek a gyógyszernek a szedését addig kell folytatnia, amíg kezelőorvosa a kezelés leállítása mellett nem dönt. Ha Önnél súlyos mellékhatások lépnek fel, kezelőorvosa dönthet adagjának megváltoztatása vagy a kezelésnek az eredetileg tervezettnél korábban történő abbahagyása mellett. Kezelőorvosa elmondja Önnek, hogy szükség van-e adagjának módosítására.

A CABOMETYX-et naponta egyszer kell szedni. A szokásos adag 60 mg, kezelőorvosa azonban majd segít eldönteni, hogy ez-e az Ön számára megfelelő adag.

Amikor ezt a gyógyszert nivolumabbal együtt adják előrehaladott veserák kezelésére, a CABOMETYX javasolt adagja naponta egyszer 40 mg.

Nem szabad a CABOMETYX-et étellel bevenni. Ne egyen semmit a gyógyszer bevitelét megelőző legalább 2 órában és a bevételt követő 1 órában. A tablettát egy teli pohár vízzel kell lenyelnie. Ne törje össze a tablettákat.

Ha az előírtnál több CABOMETYX-et vett be

Ha az előírtnál többet vett be ebből a gyógyszerből, beszéljen kezelőorvosával, vagy azonnal keresse fel a tablettákkal és ezzel a betegájékoztatóval együtt a kórházat.

Ha elfelejtette bevenni a CABOMETYX-et

- Ha még legalább 12 óra van hátra a következő adagig, akkor vegye be a kimaradt adagot, amint eszébe jut. A következő adagot a szokásos időben vegye be.

- Ha a következő adag kevesebb mint 12 óra múlva esedékes, akkor ne vegye be a kimaradt adagot. A következő adagját a szokásos időben vegye be.

Ha idő előtt abbahagyja a CABOMETYX alkalmazását

A kezelés abbahagyása leállíthatja a gyógyszer hatását. Ne hagyja abba ezt a kezelést, csak akkor, ha ezt megbeszélte kezelőorvosával.

Amikor ezt a gyógyszert nivolumabbal kombinálva alkalmazzák, akkor Ön először nivolumabot, majd CABOMETYX-et kap.

Kérjük, olvassa el a nivolumab betegájékoztatóját a gyógyszer alkalmazásának megértése érdekében. Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ha mellékhatást tapasztal, kezelőorvosa elmondhatja, hogy a CABOMETYX-et kisebb adagban kell szednie. Kezelőorvosa más gyógyszereket is felírhat, amelyek segítenek a mellékhatások enyhítésében.

Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha a következő mellékhatások bármelyikét észleli – lehet, hogy sürgős orvosi kezelést igényel:

- Tünetek, beleértve a hasi fájdalmat, hányingert, hányást, székrekedést vagy lázat. Ezek a gyomor-bélrendszeri perforációnak, a gyomor- vagy bélfal esetlegesen életveszélyes átfúródásának tünetei lehetnek. A gyomor-bélrendszeri perforáció gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet).
- Súlyos vagy elállíthatatlan vérzés az alábbi tünetekkel: vérhányás, fekete színű széklet, véres vizelet, fejfájás, vér felköhögése. Ez gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet).
- Álmoság, zavartság vagy eszméletvesztés. Ezt a gyakran előforduló májproblémák okozhatják (10-ből legfeljebb 1 embert érinthetnek).
- Duzzanat, vagy légszomj.
- Nem gyógyuló seb. Ez nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet).
- Görcsrohamok, fejfájás, zavartság vagy koncentrációs nehézség. Lehet, hogy ezek a poszterior reverzibilis encefalopátia szindrómának (PRES) nevezett állapot jelei. A PRES nem gyakori mellékhatás (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet).
- Fájdalom jelentkezése a szájon, a fogakban és / vagy az állkapocsban, duzzanat vagy sebek kialakulása a szájon, zsidbadás vagy nehézségérzet az állkapocsban, vagy egy fog meglazulása. Ezek az állkapocs csontkárosodásának (oszteonekrózis) jelei lehetnek. Ez nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet).

- **További mellékhatások a CABOMETYX önmagában való alkalmazásakor:**
- **Nagyon gyakori mellékhatások** (10-ből több mint 1 beteget érinthet)
 - Vérszegénység (az oxigént szállító vörösvértestek alacsony száma), a vérlemezkék (a véralvadást elősegítő sejtek) alacsony száma a vérben.
 - Csökkent pajzsmirigyműködés, melynek tünetei a következők lehetnek: fáradékonyság, testtömeg-növekedés, székrekedés, hidegségérzet és száraz bőr
 - Étvágycsökkenés, megváltozott ízérzelexés
 - Csökkent magnézium- vagy káliumszint a vérben
 - Csökkent albuminszint a vérben (melyhez hormonok, gyógyszerek és enzimek kapcsolódnak a szervezetben)
 - Fejfájás, szédülés
 - Magas vérnyomás
 - Vérzés
 - A beszéd nehézsége, rekedtség (diszfónia), köhögés, légszomj
 - Gyomor-bélrendszeri panaszok, beleértve a hasmenést, hányingert, hányást, székrekedést, emésztési zavart, hasfájást
 - Vörösség, duzzanat vagy fájdalom a szájban vagy a torokban (sztomatitisz)
 - Bőrkiütés esetenként hólyagokkal, viszketéssel, kéz- vagy lábfájdalommal; kiütés
 - Fájdalom a karokban, kezekben, lábszárakban vagy lábfejekben
 - Fáradtság, gyengeségérzet, a száj- és a gyomor-bélrendszer nyálkahártyájának gyulladása, a lábak és a karok duzzanata
 - Testtömegcsökkenés
 - Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények (a glutamát-piruvát-transzamináz és glutamát-oxalacetát-transzamináz májenzimek megnövekedett mennyisége)
- **Gyakori mellékhatások** (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)
 - Tályog (duzzadással és gyulladással kísért gennygyülem)
 - Alacsony fehérvérsejtszám (a fertőzések elleni küzdelemben fontos sejtek)
 - Kiszáradás (dehidráció)
 - Csökkent foszfát-, nátrium- és kalciumszint a vérben
 - Megnövekedett káliumszint a vérben
 - A bilirubin nevű sbomlástermék mennyiségének emelkedése a vérben (ami sárgaságot/a bőr vagy a szem besárgulását okozhatja)
 - A vércukorszint emelkedése (hiperglikémia) vagy csökkenése (hipoglikémia)
 - Idegyulladás (ami zsibbadást, gyengeséget, bizsergő vagy égő fájdalmat okoz a karokban és lábakban)
 - Fülzúgás (tinnitus)
 - Vérrögök a visszerekben (vénákban)
 - Vérrögök a tüdőben
 - Hasnyálmirigy-gyulladás, fájdalmas szövetszakadás vagy a szövetek kóros összeköttetése a szervezetben (sipoly/fisztula), a gyomor és a nyelőcső refluxbetegsége (a gyomorsav visszaáramlása), aranyeres csomók, szájszárazság és fájdalom a szájban, nyelési nehézség
 - Súlyos bőrviszketés, hajhullás és hajritkulás (alopécia), száraz bőr, pattanások, hajszínváltozás, a bőr külső rétegének megvastagodása, bőrpír
 - Izomgörcsök, ízületi fájdalom
 - Fehérje a vizeletben (vizsgálattal kimutatható)
 - Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények (az alkalikus foszfatáz és a gamma-glutamil-transzferáz nevű májenzimek megemelkedett mennyisége a vérben)
 - Kóros vesefunkciós vizsgálati eredmények (a vér kreatininszintjének emelkedése)

- A zsírokat lebontó enzim (lipáz) és a keményítőt lebontó enzim (amiláz) szintjének emelkedése
- A vér koleszterin- vagy trigliceridszintjének emelkedése
- **Nem gyakori mellékhatások** (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)
 - Görcsrohamok, agyi érkatasztrófa (sztrók)
 - Súlyos magas vérnyomás
 - Vérrögök a verőerekben (artériákban)
 - A májból áramló epe mennyiségének csökkenése
 - Égő vagy fájdalmas érzés a nyelvben (glossodínia)
 - Szívroham
 - A tüdő összeesése – mely a tüdő és a mellkasfal közötti térben rekedt levegővel jár – gyakran légszomjat okozva (légmell, pneumotorax)
- **Nem ismert gyakoriságú mellékhatások** (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg)
 - Az érfal kiboltosulása és meggyengülése vagy érfalrepedés (aneurizma és artéria-disszekci)
 - A bőr ereinek gyulladása (után vaszkulitisz)
- **A következő mellékhatásokat jelentették a CABOMETYX és a nivolumab kombinációjának alkalmazása során:**
 - **Nagyon gyakori mellékhatások** (10-ből több mint 1 beteget érinthet)
 - Felső légúti fertőzések
 - Csökkent pajzsmirigyműködés, melynek tünetei a következők lehetnek: fáradtság, testtömeg-növekedés, székrekedés, hidegség érzete és száraz bőr
 - Fokozott pajzsmirigyműködés, melynek tünetei a következők lehetnek: szapora szívverés, izzadás és testtömeg-csökkenés
 - Csökkent étvágy, megváltozott ízérzékelés
 - Fejfájás, szédülés
 - Magas vérnyomás
 - A beszéd nehézsége, rekedtség, köhögés és légszomj
 - Emésztőrendszeri panaszok, beleértve a hasmenést, hányingert, hányást, emésztési zavart, hasfájást és székrekedést
 - A szájüreget vagy torkot érintő pirosság, duzzanat vagy fájdalom (szájgyulladás)
 - Bőrkiütés, olykor hólyagokkal, viszketéssel, a kéz vagy a talp területén fellépő fájdalom, bőrkiütés vagy súlyos bőrviszketés
 - Fájdalom az ízületekben (artralgia), izomgörcsök, izomgyengeség és izomfájdalom
 - Fehérje a vizeletben (vizsgálattal kimutatható)
 - Fáradtság vagy gyengeségérzet, láz, duzzanat (ödéma)

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- Súlyos tüdőfertőzés (tüdőgyulladás)
- Egyes fehérvérsejtek, az úgynevezett eozinofilek számának növekedése
- Allergiás reakció (beleértve az anafilaxiás reakciót is)
- A mellékvesék (a vesék felett elhelyezkedő mirigyek) által termelt hormonok termelésének csökkenése
- Kiszáradás (dehidráció)
- Ideggyulladás (zsibbadást, gyengeséget, bizsergető vagy égető fájdalmat okoz a karokban és a lábokban)

- Fülcsengés (tinnitusz)
- Száraz szem és homályos látás
- Változások a szívverés ritmusában vagy ütemében, gyors pulzusszám
- Vérrögök az erekben
- Tüdőgyulladás (pneumonitisz, amelyet köhögés és légzési nehézség jellemez), vérrögök a tüdőben, folyadék a tüdő körül
- Orrvérzés
- Vastagbélgyulladás (kolitisz), szájszárazság, szájüregi fájdalom, gyomorgyulladás (gasztritisz) és aranyér
- Májgyulladás (hepatitisz)
- Száraz bőr és bőrpír
- Hajhullás és a haj elvékonyodása (alopécia), hajszínváltozás
- Ízületi gyulladás (arthritisz)
- Veseelégtelenség (beleértve a veseműködés hirtelen megszűnését)
- Fájdalom, mellkasi fájdalom

Nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- A nivolumab nevű gyógyszer infúziójával kapcsolatos allergiás reakciók
- Az agy tövében elhelyezkedő agyalapi mirigy gyulladása (hipofizitisz), a pajzsmirigy duzzanata (tireoiditisz)
- Átmeneti ideggyulladás, amely fájdalmat, gyengeséget és bénulást okoz a végtagokban (Guillain–Barré-szindróma); izomgyengeség és fáradtság sorvadás (atrófia) nélkül (miaszténia szindróma)
- Az agy gyulladása
- Szemgyulladás (amely fájdalmat és vörösséget okoz)
- A szívizom gyulladása
- Hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz), bélfalátfúródás (perforáció), égő vagy fájdalmas érzés a nyelvben (glosszodinia)
- Bőrbetegség megvastagodott vörös bőrfoltokkal, gyakran ezüstös pikkelyekkel (pikkelysömör)
- Csalánkiütés (viszkető bőrkiütés)
- Izomgyengeség, érzékenység, amelyet nem testmozgás okoz (miopátia), az állkapocscsont károsodása, fájdalmas szakadás vagy a test szöveteinek rendellenes összekapcsolódása okozta sipoly (fisztula).
- A vese gyulladása
- A tüdő összeesése – mely a tüdő és a mellkasfal közötti térben rekedt levegővel jár – gyakran légszomjat okozva (légmell, pneumotorax)

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg)

- A bőr ereinek gyulladása (kután vaszkulitisz)

Változások a laboratóriumi vizsgálati eredményekben

A CABOMETYX önmagában vagy a CABOMETYX nivolumabbal kombinációban alkalmazva változásokat okozhat az Ön kezelőorvosa által előírt laboratóriumi vizsgálatok eredményeiben. Ezek az eltérések az alábbiak lehetnek:

- Kóros májfunkciós vizsgálati eredmények (a vérben a glutamát-oxálacetát-transzamináz, a glutamát-piruvát-transzamináz vagy az alkalikus foszfatáz májenzimek megnövekedett mennyisége, a bilirubin nevű salakanyag magasabb szintje a vérben)
- Kóros vesefunkciós vizsgálati eredmények (megnövekedett kreatinin-mennyiség a vérben)
- Magas vércukorszint (hiperglikémia) vagy alacsony vércukorszint (hipoglikémia)
- Vérszegénység (az oxigént szállító vörösvérsejtek alacsony száma), alacsony fehérvérsejtszám (a fertőzések elleni küzdelemben fontos sejtek), a vérlemezkék (a vérárvadást elősegítő sejtek) alacsony száma

- A zsírokat lebontó enzim (lipáz) és a keményítőt lebontó enzim (amiláz) emelkedett szintje
- A foszfát mennyiségének csökkenése a vérben
- Megnövekedett vagy csökkent kalcium- vagy káliumszint
- A magnézium vagy a nátrium vérszintjének emelkedése vagy csökkenése
- A testtömeg csökkenése
- A vér trigliceridszintjének emelkedése
- A vér koleszterinszintjének emelkedése

A CABOMETYX önmagában alkalmazva változásokat okozhat az Ön kezelőorvosa által előírt laboratóriumi vizsgálatok eredményeiben. Ezek az eltérések az alábbiak lehetnek:

- A gamma-glutamil-transzferáz enzim megnövekedett mennyisége
- Csökkent albuminszint a vérben (melyhez hormonok, gyógyszerek és enzimek kapcsolódnak a szervezetben).

A CABOMETYX nivolumabbal kombinációban alkalmazva változásokat okozhat az Ön kezelőorvosa által előírt laboratóriumi vizsgálatok eredményeiben. Ezek az eltérések az alábbiak lehetnek:

- A magnézium vagy a nátrium szintjének emelkedése a vérben.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a CABOMETYX-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buborékcsomagoláson és a dobozon, illetve a tartály címkéjén feltüntetett lejárat idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárat idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a CABOMETYX? A készítmény hatóanyaga a kabozantinib (S)-malát.

CABOMETYX 20 mg filmtabletta: 20 mg kabozantinibbel egyenértékű kabozantinib (S)-malátot tartalmaz tablettánként.

CABOMETYX 40 mg filmtabletta: 40 mg kabozantinibbel egyenértékű kabozantinib (S)-malátot tartalmaz tablettánként.

CABOMETYX 60 mg filmtabletta: 60 mg kabozantinibbel egyenértékű kabozantinib (S)-malátot tartalmaz tablettánként.

Egyéb összetevők:

- **A tablettá összetevői:** mikrokristályos cellulóz, vízmentes laktóz, hidroxipropil-cellulóz,

kroszkarmellóz-nátrium, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát
(lásd a 2. pontot a laktóztartalomra vonatkozóan)

- **Filmbevonat:** hipromellóz, titán-dioxid (E171), triacetin, sárga vas-oxid (E172)

Milyen a CABOMETYX külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

CABOMETYX 20 mg filmtabletta

Sárga, kerek, bemetszés nélküli, egyik oldalán „XL”, másik oldalán „20” jelöléssel.

CABOMETYX 40 mg filmtabletta

Sárga, háromszög alakú, bemetszés nélküli, egyik oldalán „XL”, másik oldalán „40” jelöléssel.

CABOMETYX 60 mg filmtabletta

Sárga, ovális alakú, bemetszés nélküli, egyik oldalán „XL”, másik oldalán „60” jelöléssel.

A CABOMETYX a következő kiszereelésben érhető el: 30 db filmtablettát tartalmazó műanyag tartály.
A műanyag tartály 3 db szilikagél tartalmú nedvszívószeres kis tartályt és poliészter vattát tartalmaz,
amelyek megakadályozzák a filmtabletták károsodását. Tartsa a tartályokat és a poliészter vattát a
tartályban, és ne nyelje le azokat.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franciaország

Gyártó

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Franciaország

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély
jogosultjának helyi képviselőjéhez.

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

Italia

Ipsen SpA
Tel: +39 02 39 22 41

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: +359 2 8952 110

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

Česká republika

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

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

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

Deutschland, Österreich

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

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 984 3324

España

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

France

Ipsen Pharma
Tél: +33 1 58 33 50 00

Hrvatska

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

Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)

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

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. +370 700 33305

Magyarország

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

Nederland

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

Polska

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

Portugal

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

România

Ipsen Pharma România SRL
Tel: + 40 21 231 27 20

Slovenija

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

Slovenská republika

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.