

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

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)-malát filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

Filmtablettánként 15,54 mg laktózt tartalmaz.

CABOMETRYX 40 mg filmtabletta

40 mg kabozantinibbel egyenértékű kabozantinib (S)-malát filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

Filmtablettánként 31,07 mg laktózt tartalmaz.

CABOMETRYX 60 mg filmtabletta

60 mg kabozantinibbel egyenértékű kabozantinib (S)-malát filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok

Filmtablettánként 46,61 mg laktózt tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

CABOMETRYX 20 mg filmtabletta

A tabletták sárga, kerek, törővonal nélküli, egyik oldalán „XL”, másik oldalán „20” jelöléssel.

CABOMETRYX 40 mg filmtabletta

A tabletták sárga, háromszög alakú, törővonal nélküli, egyik oldalán „XL”, másik oldalán „40” jelöléssel.

CABOMETRYX 60 mg filmtabletta

A tabletták sárga, ovális, törővonal nélküli, egyik oldalán „XL”, másik oldalán „60” jelöléssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Vesesejtes carcinoma (RCC)

A CABOMETRYX előrehaladott vesesejtes carcinómában (RCC) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott az alábbi esetekben:

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

Hepatocellularis carcinoma (HCC)

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

Adagolás

A CABOMETYX (kabozantinib) tabletták nem bioegyenértékűek a COMETRIQ (kabozantinib) kapszulákkal, és nem használhatók egymás helyett (lásd 5.2 pont). Ha egy betegnél a kabozantinib kapszuláról kabozantinib tablettára kell átállni, a CABOMETYX beteg által alkalmazott adagja ne haladja meg a 60 mg-ot vagy a COMETRIQ aktuális adagját, amelyik alacsonyabb.

A CABOMETYX javasolt adagja RCC-ben és HCC-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 gyógyszer okozta gyanított mellékhatások kezelése megkövetelheti a CABOMETYX-terápia ideiglenes megszakítását és/vagy az adag csökkentését (lásd 1. táblázat). Ha az adag csökkentésére van szükség, javasolt azt előbb naponta egyszer 40 mg-ra, majd naponta egyszer 20 mg-ra csökkenteni. 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, súlyossá 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 abbahagyása, amíg a mellékhatás \leq 1-es fokozatúvá nem enyhül. A javallat szerinti támogató alkalmazása. Mérlegelendő a kezelés csökkentett adaggal történő újratekzdése.
3-as fokozatú mellékhatások (a klinikailag nem releváns laboratóriumi eltérések kivételével)	A kezelés abbahagyása, amíg a mellékhatás \leq 1-es fokozatúvá nem enyhül. A javallat szerinti támogató kezelés alkalmazása kezelés alkalmazása. A kezelés újratekzdése csökkentett adaggal.

4-fokozatú mellékhatások -es fokozatú mellékhatások (a klinikailag nem releváns laboratóriumi eltérések kivételével)	<p>Megfelelő kezelés abbahagyása.</p> <p>Megfelelő orvosi ellátást kell biztosítani.</p> <p>Ha a mellékhatás ≤ 1-es fokozatúvá enyhül, a kezelés újrakezdése csökkentett adaggal.</p> <p>Ha a mellékhatás nem enyhül, véglegesen be kell szüntetni a CABOMETYX alkalmazását.</p>
--	--

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, óvatosan 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 CYP3A4 indukciós vagy inhibíciós potenciálja.

Speciális populációk

Idősek

Kabozantinib időseknél (≥ 65 év) történő alkalmazása során adagmódosításra nincs szükség.

Rassz

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

Beszűkült veseműködésű betegek

A kabozantinibet enyhe vagy közepes mértékben beszűkült veseműködésű betegeknél óvatosan kell alkalmazni.

A kabozantinib alkalmazása nem javasolt a súlyos mértékben beszűkült veseműködésű betegeknél, mert biztonságosságát és hatásosságát ebben a populációban nem igazolták.

Beszűkült májműködésű betegek

Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél adagmódosítás nem szükséges. Mivel közepes mértékben beszűkült májműködésű (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).

Szívelégtelenségben szenvedő betegek

Korlátozott adatok állnak csak rendelkezésre a szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében. Nincs speciális adagolási javaslat.

Gyermekek és serdülők

A kabozantinib biztonságosságát és hatásosságát 18 évnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

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 esemény a kezelés korai szakaszában következik be, ezért az orvosnak gondosan figyelnie kell a beteget a kezelés első nyolc hetében, hogy eldönthesse, szükséges-e az adag módosítása. A rendszerint korán kialakuló események a következők: hypocalcaemia, hypokalaemia, thrombocytopenia, hypertonia, palmo-plantaris erythroaesthesia szindróma (PPES), proteinuria, valamint gastrointestinalis események (hasi fájdalom, nyálkahártya-gyulladás, székrekedés, hasmenés, hányás).

Nemkívánatos esemény előfordulása miatti adagcsökkentésre a vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF)-célzott terápiát követően kabozantinibbel kezelt vesesejtes karcinómában szenvedő betegek 59,8%-ánál, a kezelés megszakítására pedig 70%-uknál került sor a 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 abbahagyásáig eltelt medián időtartam 38 nap volt.

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

A hepatocellularis carcinómában végzett klinikai vizsgálatban (CELESTIAL) az előzetes szisztémás terápiát követően kabozantinib-kezelésben részesülő betegek 62%-ánál dóziscsökkentés, és 84%-ánál kezelés-megszakítás történt. Két dóziscsökkentésre volt szükség a betegek 33%-ánál. Az első dóziscsökkentésre átlagosan a 38. napon, míg az első kezelés-megszakításra a 28. napon került sor. Szorosabb megfigyelés javasolt az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Hepaticus hatások

A kabozantinib-kezelésben részesülő betegeknél gyakran megfigyelték a májfunkciós tesztek eltéréseit (szérum alanin aminoszferáz [ALT/SGPT], aszpartát aminoszferáz [AST/SGOT] és bilirubinszint emelkedése). Javasolt a májfunkciós tesztek (ALT/SGPT, AST/SGOT 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 dózisokat az 1. táblázatban foglalt ajánlások szerint kell módosítani (lásd 4.2 pont).

A kabozantinib elsősorban a májon keresztül eliminálódik. Enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél az általános biztonságosság 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 Cabometyx alkalmazása súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child–Pugh C stádium) nem ajánlott, mivel a kabozantinibet ebben a populációban nem vizsgálták, és az ilyen betegeknél megnövekedhet a kabozantinib expozíciója.

Hepaticus encephalopathia

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

Perforációk és sipolyok

A kabozantinib mellett súlyos, néha halálos gastrointestinalis perforációkat és sipolyokat észleltek. Azokat a betegeket, akiknél gyulladásos bélbetegséget (pl. Crohn-betegség, ulceratív colitis, 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 náluk a perforációkra és sipolyokra utaló tüneteket, beleértve a tályogokat és a szepszist is. A kezelés közben tartósan fennálló vagy kiújuló hasmenés a végbélsipoly kockázati tényezője

lehet. A kabozantinib alkalmazását meg kell szakítani azoknál a betegeknél, akiknél a gastrointestinalis rendszert érintő perforáció, illetve megfelelően nem kezelhető sipoly 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 dehidráció, az elektrolit egyensúly-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 végzetes 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 artériás komplikáció alakul ki.

Vérzés

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

Thrombocytopenia

A HCC vizsgálatban (CELESTIAL) thrombocytopenia és csökkent vérlemezkeszám előfordulását jelentették. A vérlemezke-számot monitorozni kell a kabozantinib kezelés alatt, és az adagot 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 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.

Magas vérnyomás

A kabozantinib mellett magas vérnyomást figyeltek meg. A kabozantinib alkalmazása előtt megfelelően be kell állítani a vérnyomást. A kabozantinib-kezelés során minden beteget monitorozni kell hypertonia szempontjából, és szükség szerint a szokásos antihipertenzív terápiával kell kezelni. Az antihipertenzív gyógyszerek alkalmazása ellenére továbbra is magas vérnyomás esetén a kabozantinib adagját csökkenteni kell. A kabozantinib alkalmazását meg kell szakítani, ha a magas vérnyomás az antihipertenzív kezelés és a kabozantinib adagjának csökkentése ellenére is súlyos és tartós. Hipertóniás krízis esetén a kabozantinib alkalmazását abba kell hagyni.

Palmo-plantaris erythroaesthesia szindróma

Palmo-plantaris erythroaesthesia szindrómát (PPES) is megfigyeltek a kabozantinibbel kapcsolatban. Ha a PPES súlyos, a kabozantinib-kezelés megszakítását fontolórra 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 vizeletben lévő fehérje rendszeresen figyelemmel kísérendő a kabozantinib-kezelés során. A kabozantinib alkalmazását meg kell szakítani azoknál a betegeknél, akiknél nephrosis szindróma alakul ki.

Reverzibilis posterior leukoencephalopathia szindróma

A kabozantinib mellett reverzibilis posterior leukoencephalopathia szindrómát (RPLS), vagyis posterior reverzibilis encephalopathia szindrómát (PRES) is megfigyeltek. Gondolni kell erre a szindrómára azoknál a betegeknél, akiknél többféle tünet, köztük görcsrohamok, fejfájás, látászavar, zavartság vagy megváltozott szellemi működés alakul ki. A kabozantinib-kezelést meg kell szakítani az RPLS-ben szenvedő betegeknél.

A QT-szakasz megnyúlása

A kabozantinibot 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 lényeges szívbetegség, bradycardia vagy elektrolit-zavarok álltak fenn. Kabozantinib alkalmazása esetén megfontolandó az EKG és az elektrolitok (szérum kalcium, kálium és magnézium) időszakos ellenőrzése.

Biokémiai laboratóriumi vizsgálati rendellenességek

A kabozantinib az elektrolitzavarok (beleértve a hypo- és hyperkalaemiát, hypomagnesaemiát, hypocalcaemiát, hyponatremiát is) magasabb előfordulási gyakoriságával járt. A kabozantinib-kezelés alatt javasolt a biokémiai paraméterek monitorozása, és szükség esetén a standard klinikai gyakorlat szerinti helyettesítő terápia bevezetése. A HCC-ben szenvedő betegeknél fellépő hepaticus encephalopathiás esetek az elektrolit zavarok kialakulásának tulajdoníthatók. 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-induktorokinduktorok 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 plazmaexpozíció csökkenését eredményezte. Ezért kerülendő a kabozantinibbel együtt olyan hatóanyagoknak a krónikus 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 bidirekcionális 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, aliszkiren, ambriszentán, dabigatrán etexilát, digoxin, kolhicin, maravirok, poszakonazol, 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 kalinhitorokkal (pl. ciklosporin, efavirenz, emtricitabin) történő egyidejű alkalmazás során óvatosan kell eljárni (lásd 4.5 pont).

Segédanyaggal kapcsolatos figyelmeztetés

Ritkán előfordul, örökletes galaktóz intoleranciában, laktóz intoleranciában vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egyéb gyógyszerkészítmények hatása a kabozantinibre

CYP3A4 inhibitorok és -induktorok

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

Az erős CYP3A4-induktorinduktor rifampicin (naponta egyszer 600 mg 31 napon át) egészséges önkénteseknek történő adása (4,3-szeresére) növelte a kabozantinib-clearance-t, és 77%-kal csökkentette az egyadagos kabozantinib plazmaexpozíciót (AUC). Ezért az erős CYP3A4-induktorokinduktorok (pl. fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbitál vagy az orbáncfűvet [*Hypericum perforatum*] tartalmazó gyógynövénykészítmények) kabozantinibbel együtt történő, krónikus alkalmazása kerülendő.

A gyomor pH-ját módosító hatóanyagok

A protonpumpagátló (PPI) ezomeprazol (naponta egyszer 40 mg, 6 napon át) és egy 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.

Epesó-megkötő hatóanyagok

Az epesót lekötő hatóanyagok, pl. a kolesztiramin és kolesztagél 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.

P-glikoprotein szubsztrátok

A kabozantinib inhibitora (IC₅₀ = 7,0 μM), de nem szubsztrátja volt a P-gp transzport aktivitásának aktivitásánakegy, az MDCK-MDR1 sejteket alkalmazó bidirekcionális bidirekcionálisvizsgálati rendszerben. Ezért előfordulhat, hogy esetleg a kabozantinib növeli az együtt alkalmazott P-gp-szubsztrátok plazmakoncentrációját. Amíg kabozantinibet kapnak, a betegeketbetegeket figyelmeztetni kell a P-gp-szubsztrát (pl. fexofenadin, aliszkiren, ambriszentán, dabigatrán etexilát, digoxin, kolhicin, maravirok, poszkonazol, ranolazin, szaxagliptin, szitagliptin, talinolol, tolvaptán) szedésével kapcsolatban.

A kabozantinib magas plazmafehérje-kötődése (lásd 5.2 pont) miatt kompetitív interakció révén a warfarint leszoríthatja a plazmafehérjéről. Ilyen kombináció alkalmazása esetén szükséges az INR értékek ellenőrzése.

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 esetleg 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. Kabozantinib alkalmazása nem javallott 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 anyatejben. 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 gépjárművezetéskor vagy a gépek kezelésekor elővigyázatosság szükséges.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb ($\geq 1\%$ incidenciájú) súlyos mellékhatások az RCC populációban az alábbiak voltak: diarrhoea, hypertonia, dehydratio, hyponatraemia, nausea, étvágycsökkenés, embolisatio, fáradékonyság, hypomagnesemia és palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma (PPES).

Az RCC populációban a bármilyen fokozatú leggyakoribb (a betegek legalább 25%-ánál tapasztalt) mellékhatások körébe a következők tartoztak: hasmenés, hypertonia, fáradtság, emelkedett ASAT/SGPT- és ALAT/SGOT-szint, hányinger, étvágycsökkenés, PPES, dysgeusia, csökkent thrombocytaszám, stomatitis, anaemia, hányás, testsúlycsökkenés, dyspepsia és székrekedés. Hypertonia előfordulásáról gyakrabban számoltak be a kezelésben még 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, PPES, asthenia és diarrhoea.

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

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatásokat a 2. 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 rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek felsorolásra.

2. táblázat: A klinikai vizsgálatok során kabozantinibbal kezelt betegeknel jelentett mellékhatások

MedDRA szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések		abscessus		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	anaemia	thrombocytopaenia, neutropenia		
Endokrin betegségek és tünetek	hypothyreosis			
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	étvágycsökkenés, hypomagnesaemia, hypokalaemia	dehydratio, hypalbuminaemia, hypophosphataemia, hyponatraemia, hypocalcaemia, hyperkalaemia, hyperbilirubinaemia, hyperglykaemia, hypoglykaemia		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	ízérvészavar, fejfájás, szédülés	perifériás szenzoros neuropathia	convulsio	cerebro-vascularis esemény
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		tinnitus.		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek				myocardialis infarctus
Érbetegségek és tünetek	magas vérnyomás, haemorrhagia	vénás thrombosis artériás thrombosis		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	dysphonia, dyspnoe, köhögés	tüdőembólia		

MedDRA szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hasmenés, nausea, hányás, stomatitis, székrekedés, hasi fájdalom, dyspepsia, felhasi fájdalom	gastrointestinalis perforatio, végbélsipoly, gastrooesophagealis refluxbetegség, aranyér, szájüregi fájdalom, szájszárazság	pancreatitis, glossodynia	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		hepaticus encephalopathia	cholestaticus hepatitis	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	palmo-plantaris erythrodysesthesia szindróma (PPES), kiütés	pruritus, alopecia, száraz bőr, dermatitis acneiformis, hajszínváltozás		
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	végtagfájdalom,	izomgörcsök, arthralgia	osteonecrosis az állkapocsban	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		proteinuria		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	fáradtság, nyálkahártyagyulladás, asthenia, perifériás oedema			
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	testsúlycsökkenés, a szérum ALT/SGPT, AST/SGOT emelkedése,	szérum ALP emelkedése, emelkedett GGT, kreatinin emelkedés, emelkedett amilázszint, emelkedett lipázszint, emelkedett koleszterinszint a vérben, csökkent fehérvérsejtszám	emelkedett trigliceridszint a vérben,	
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények			sebszövődmények	

A kiválasztott mellékhatások leírása

Az alább felsorolt reakciókra vonatkozó adatok olyan betegektől származnak, akik pivotális vizsgálatokban naponta 60 mg *per os* Cabometyx-et kaptak, RCC-ben szenvednek és korábban vagy vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF)-célzott terápiában részesültek vagy még nem kaptak kezelést, illetve HCC-ben szenvednek, és a Cabometyx-et primer szisztémás terápiát követően kapták (lásd 5.1 pont).

Gastrointestinalis (GI) perforáció

A korábbi vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF)-célzott terápiában (METEOR) részesült, 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 betegek körében végzett RCC 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 kabozantinib klinikai programja során előfordultak végzetes kimenetelű perforációk.

Hepaticus encephalopathia

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 és CABOSUN) hepaticus encephalopathia eseteket nem jelentettek.

Diarrhoea

Az RCC-ben a korábbi VEGF-célzott terápiát követően végzett vizsgálatban (METEOR) a kabozantinib-kezelés alatt álló 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 betegekkéll 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); 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%).

Sipolyok

Az RCC-ben a korábbi vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF)-célzott terápiát követően végzett vizsgálatban (METEOR) a kabozantinibbel kezelt betegek 1,2%-ánál (4/331 főnél) számoltak be sipolyról, beleértve a végbélsipolyt 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 sipoly előfordulásáról. A HCC-vizsgálatban (CELESTIAL) a HCC-betegek 1,5% -ánál (7/467) jelentettek fistulát. A kialakulásig eltelt idő mediánja 14 hét volt.

A kabozantinib klinikai programja során előfordultak végzetes kimenetelű fistulák.

Vérzés

A korábbi vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF)-célzott terápiában (METEOR) részesült, 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.

A kabozantinib klinikai programja során előfordultak végzetes kimenetelű vérzések.

Reverzibilis posterior leukoencephalopathia szindróma (RPLS)

A METEOR, a CABOSUN és a CELESTIAL vizsgálatokban nem számoltak be RPLS esetekről, más klinikai vizsgálatokban viszont ritkán jelentették RPLS előfordulását (4872 betegből 2 esetben; 0,04%).

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: L01XE26.

Hatásmechanizmus

A kabozantinib egy kismolekula, amely a tumornövekedésben és érképződésben, a patológiás csont remodelingben, gyógyszer rezisztenciában és a daganatos betegség metasztázisos progressziójában érintett, több tirozin-kináz receptort (RTK-k) gátolja. A kabozantinib gátló aktivitását számos kináz ellenében értékelték és a MET (hepatocita 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 összejt faktor 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 metasztázisos kialakulásának gátlását számos preklinikai tumormodellben.

Cardialis elektrofiziológia

Fridericia-egyenlettel számított korrigált 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 kontrollált klinikai vizsgálatban. Ehhez a hatáshoz nem társult semmilyen változás a cardialis hullámforma morfológiájában, illetve új szívritmusok alakjában. Sem az ebben a vizsgálatban kabozantinibbel kezelt

résztevők, sem az RCC vizsgálatokban kabozatinibbel kezelt résztvevők egyikénél sem alakult ki igazoltan 500 ms alatti QTcF-érték (utóbbiak esetében 60 mg adagolása mellett).

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Klinikai adatok korábbi vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF)-célzott terápiával kezelt vesesejtes carcinoma esetében

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-inhibítort (VEGFR TKI) kaptak (N = 658), (1 : 1 arányban) vagy a CABOMETYX-et (N = 330) vagy everolimusz (N = 328) kapó csoportba randomizálták. 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 is részvétele is megengedett volt. A progressziómentes túlélés (PFS) értékelését a kezelések mibenlétét nem ismerő, független radiológiai ellenőrző bizottság 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.

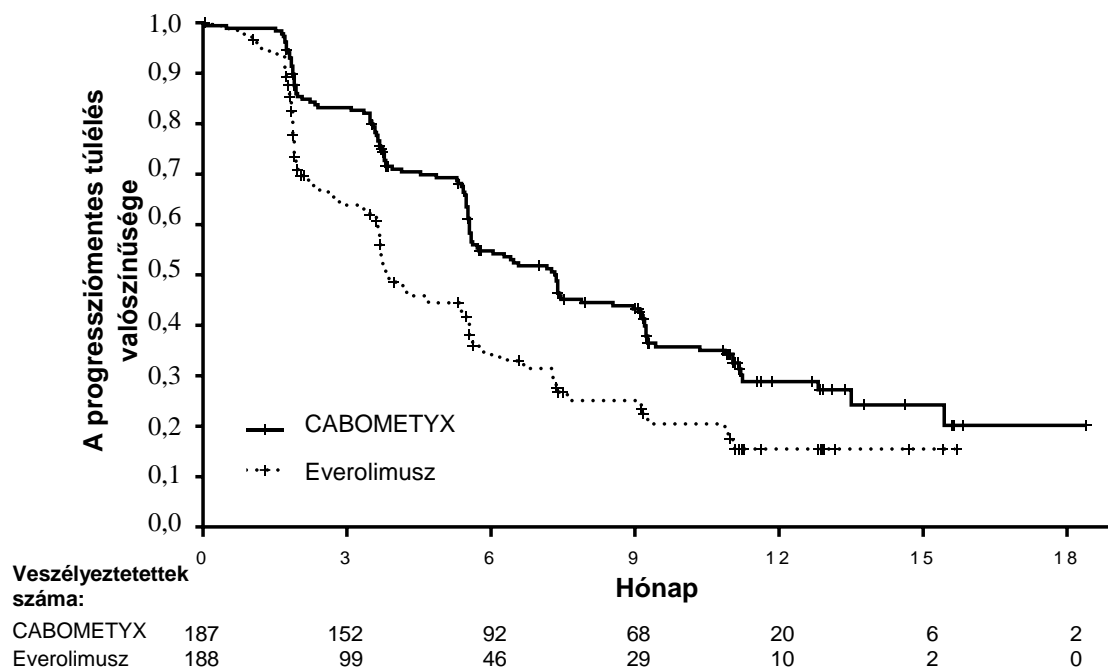
A kiindulási demográfiai- és betegségjellemzők hasonlóak voltak a CABOMETYX és az everolimusz vizsgálati karon. A betegek többsége (75%) férfi volt, medián életkoruk 62 év volt. Hetvenegy százalék (71%) csak egyetlenegy korábbi VEGF-receptor tirozinkináz-inhibítort kapott, a betegek 41%-a szunitinibet 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 metasztatikus 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 CABOMETYX-et kapó betegeknél, és 4,4 hónap (tartomány: 0,21–18,9) az everolimusszal kezelt betegeknél.

A progressziómentes túlélés statisztikailag szignifikáns javulását tapasztalták a CABOMETYX esetén, az everolimuszhoz képest (1. ábra és 3. 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, 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 CABOMETYX-csoportba randomizált betegek esetében, 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 kezelni kívánt (ITT) populációban egyaránt következetesen a CABOMETYX számára kedvező eredményeket mutattak 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), csontmetastasisok (megléte vs. hiánya), visceralis metastasisok (megléte vs. hiánya), visceralis és csontmetastasisok (megléte vs. hiánya), korábbi VEGF-receptor tirozinkináz-inhibitorok száma (1 vs. ≥2), az első VEGF-receptor tirozinkináz-inhibitor időtartama (≤6 hónap vs. >6 hónap).

Az objektív válaszarányra vonatkozó eredményeket a 4. 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 carcinomában szenvedő betegek körében (az első 375 randomizált beteg) (METEOR)

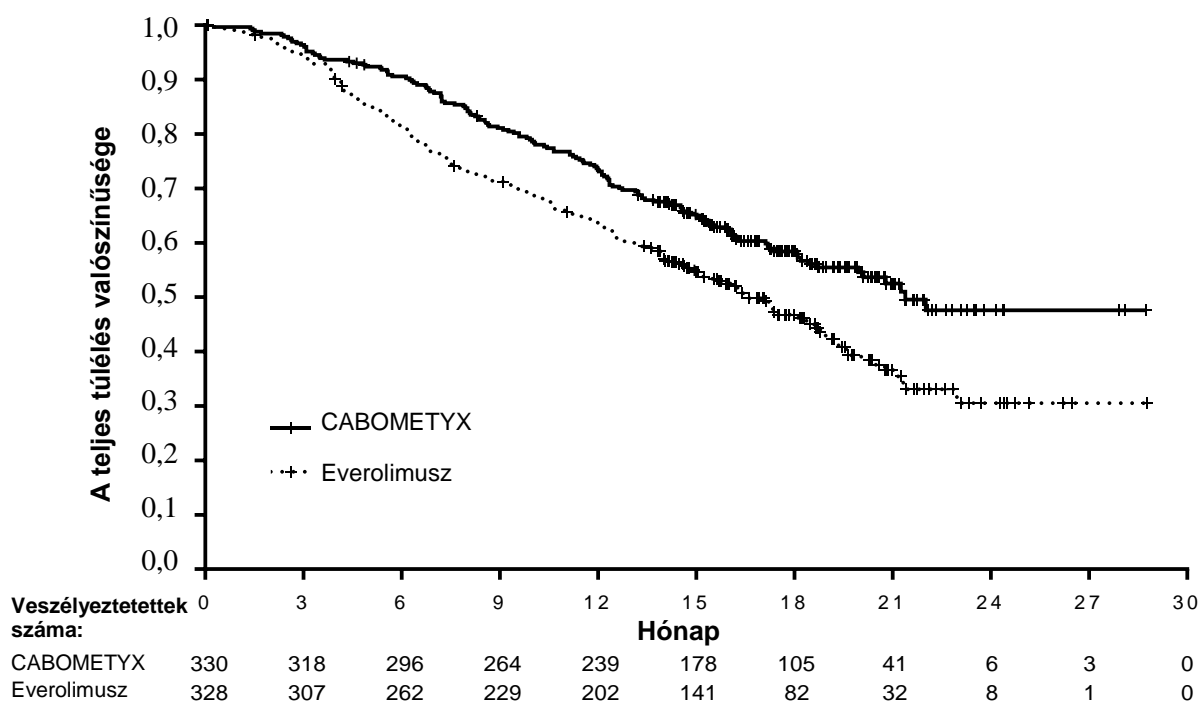


3. táblázat: Progressziómentes túlélés eredményei független radiológiai ellenőrzőbizottság szerint, korábbi vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF)-célzott terápiával kezelt, vesesejtes carcinomában szenvedő betegek körében (METEOR)

Végpont	A progressziómentes túlélés elsődleges elemzési populációja		Kezeleni kívánt 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 carcinomában szenvedő betegek körében (METEOR)



4. 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 carcinomában szenvedő betegek körében

Végpont	Objektív válaszarány elsődleges elemzése a kezelni kívánt populációban (IRC)		Objektív válaszarány a kezelni kívánt populáció vizsgáloi 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

A még nem kezelt vesesejtes carcinoma kezelésére vonatkozó klinikai adatok

A vesesejtes karcinómában szenvedő, még nem kezelt betegek körében a CABOMETYX biztonságosságát és hatásosságát egy randomizált, nyílt elrendezésű, több központban végzett III. fázisú (CABOSUN) vizsgálatban értékelték. A korábbi kezelésben nem részesült, előrehaladott, világossejtes komponensű RCC-ben szenvedő betegeket (n = 157), (1 : 1 arányban) vagy a CABOMETYX-et (n = 79) vagy szunitinibet (n = 78) kapó csoportba randomizálták. 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 betegségnél 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%, neutrophilszám > 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 CABOMETYX 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 performansz státusza 0 vagy 1 volt, 13%-uk ECOG performansz státusza volt 2. A betegek 36%-ának volt csontmetasztázisa.

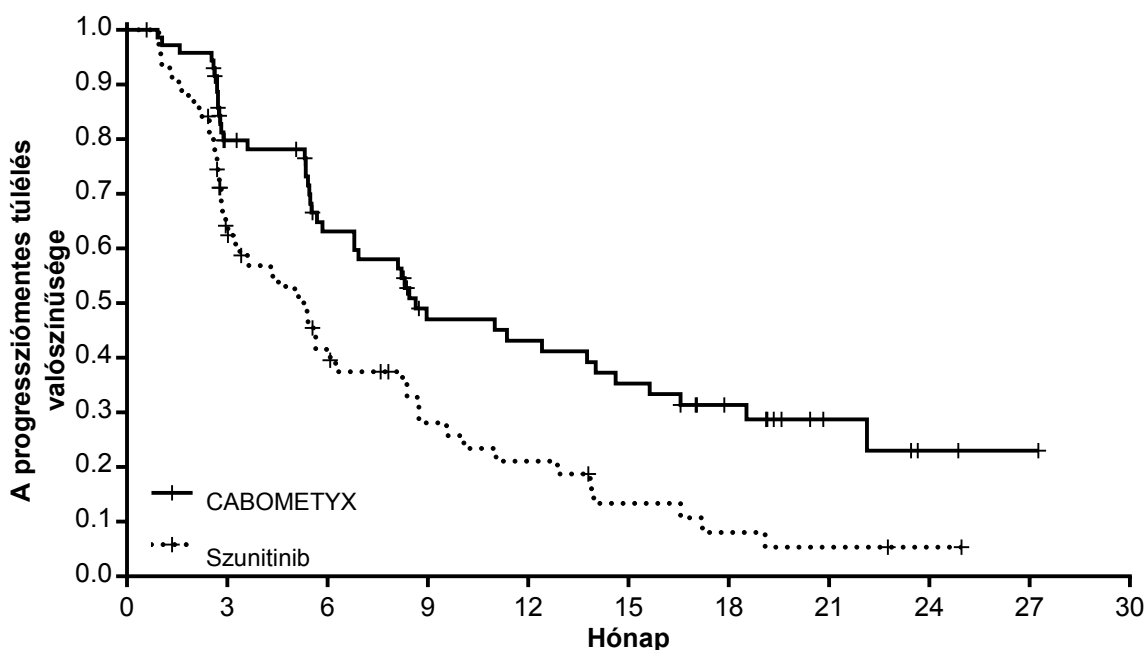
A progressziómentes túlélés (PFS) retrospektív értékelését a kezelések mibenlétét nem ismerő, független radiológiai ellenőrző bizottság végezte, akik a CABOMETYX esetén jelentős javulást értékelték a szunitinibhez képest (3. ábra és 5. táblázat). A PFS a vizsgáló által, illetve a független radiológiai bizottság által végzett elemzések eredményei egybehangzóak voltak.

Mind a pozitív, mind a negatív MET státusszal rendelkező betegek számára kedvezőbb volt a CABOMETYX, 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 CABOMETYX-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 az 5. 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

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

	CABOMETYX (n = 79)	Szunitinib (n = 78)
Progressziómentes túlélés az IRC szerint ^a		
Medián PFS hónapokban (95%-os CI)	8,6 (6,2; 14,0)	5,3 (3,0; 8,2)
Relatív hazard (95%-os CI) ^{b,c}	0,48 (0,32; 0,73)	
Kétoldalú lograng próba p-értéke: rétegzett ^b	p = 0,0005	
Progressziómentes túlélés a vizsgáló szerint		
Medián PFS hónapokban (95%-os CI)	8,3 (6,5; 12,4)	5,4 (3,4; 8,2)
Relatív hazard (95%-os CI) ^{b,c}	0,56 (0,37; 0,83)	
Kétoldalú lograng próba p-értéke: rétegzett ^b	p = 0,0042	
Teljes túlélés		
Medián OS hónapokban (95%-os CI)	30,3 (14,6; NE)	21,0 (16,3; 27,0)
Relatív hazard (95%-os CI) ^{b,c}	0,74 (0,47; 1,14)	
Objektív válaszarány n (%) az IRC szerint		
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 hazard azt jelzi, hogy a progressziómentes túlélés jobb a kabozantinib esetében.

Klinikai adatok hepatocellularis carcinomában

A CABOMETYX biztonságosságát és hatásosságát randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos 3. fázisú vizsgálatban (CELESTIAL) értékelték. A kuratív kezelésre alkalmatlan, betegségükre korábban szorafenibet kapó HCC betegeket (N = 707) CABOMETYX (N = 470) vagy placebo csoportba (N = 237) randomizálták (2:1 arányban). A betegek előrehaladott betegségükre a szorafenib mellett korábban egy további szisztémás terápiát kaptak. A randomizáción túl rétegzett besorolást (stratifikációt) végeztek a betegség etiológiája (HBV [HCV-vel vagy anélkül], HCV [HBV nélkül] vagy egyéb kórokozó), 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 hatásossági 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 CABOMETYX- és a placebo karok esetében, az alábbiak szerint az összes (707) randomizált betegnél:

Férfi: 82%

Átlagos életkor: 64 év.

Fehér bőrű: 56%, ázsiai: 34%

ECOG teljesítmény státusz (performance status, PS) 0: 53% vagy ECOG PS 1: 47%.

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

A HCC etiológiája: 38% hepatitis B vírus (HBV), 21% hepatitis C vírus (HCV), 40% egyéb (sem HBV, sem HCV).

Makroszkópos vasculáris invázió jelenléte és /vagy extrahepaticus daganatterjedés: 78%.

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

Lokális-regionális transzarteriális embolizáció vagy kemoinfúziós eljárások: 44%.

Radioterápia a kabozantinib kezelés előtt: 37%.

A szorafenib kezelés medián időtartama: 5,32 hónap.

A betegek 72%-a kapott egy, és 28%-uk két előzetes szisztémás terápiát az előrehaladott betegségük miatt. A CABOMETYX mellett a teljes túlélés statisztikailag szignifikáns javulását tapasztalták a placebohoz képest (6. táblázat és 4. ábra).

A PFS és ORR eredményeket a 6. táblázat foglalja össze.

6. táblázat: Hepatocellularis carcinomában szenvedő betegek kezelésének hatásossági eredményei (ITT 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 hazard (95%-os CI) ¹	0,76 (0,63; 0,92)	
p-érték ¹	p=0,0049	

Progressziómentes túlélés (PFS)³:		
Median OS hónapokban (95% CI),	5,2 (4,0; 5,5)	1,9 (1,9; 1,9)
Relatív hazard (95%-os CI) ¹	0,44 (0,36; 0,52)	
p-érték ¹	p<0,0001	
Kaplan-Meier mérföldkő becslések az alanyok százalékos arányában az eseménymentes 3 hónap alatt	;	
% (95% 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)

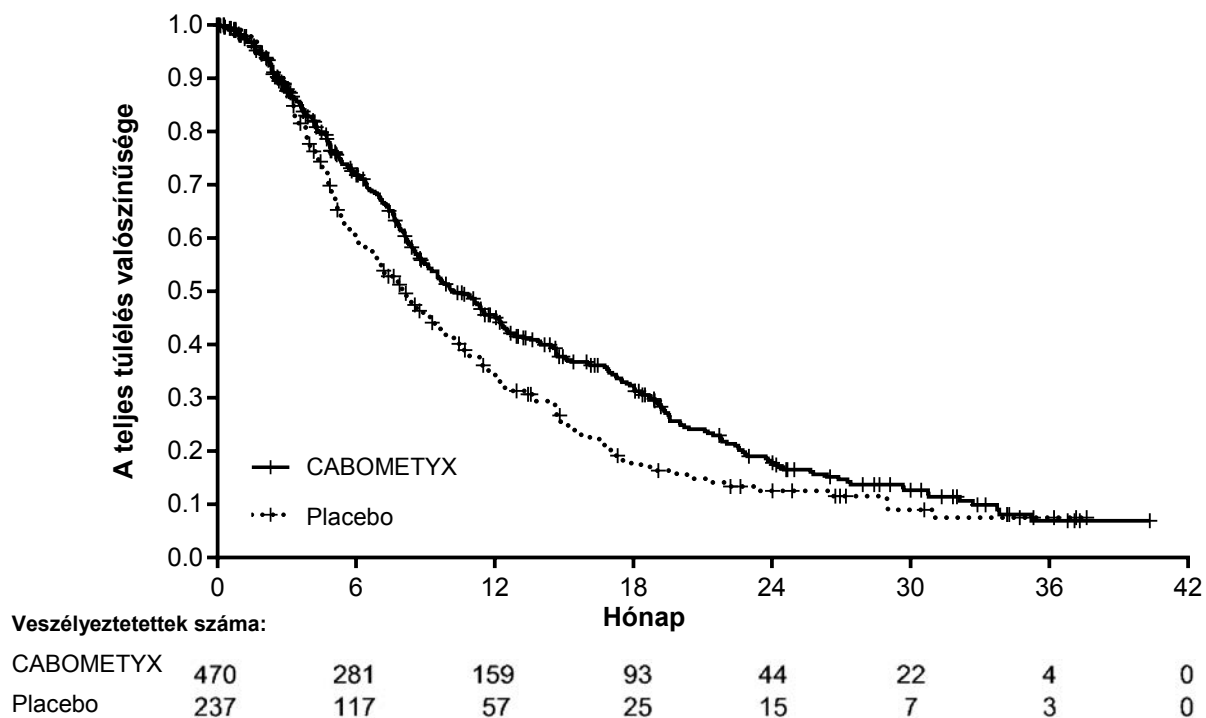
¹ Kétoldalas rétegzett lograng-próba, stratifikációs tényezőként a betegség etiológiáját (HCV vagy HCV nélkül, HCV [HBV nélkül] vagy más), a földrajzi régiót (Ázsia, egyéb régiók) és a betegség extrahepaticus terjedését és / vagy macrovascularis invázióját (Igen, Nem) figyelembevéve (IVRS adatok szerint)

² a becslés a Cox arányos kockázati modell alkalmazásával történt

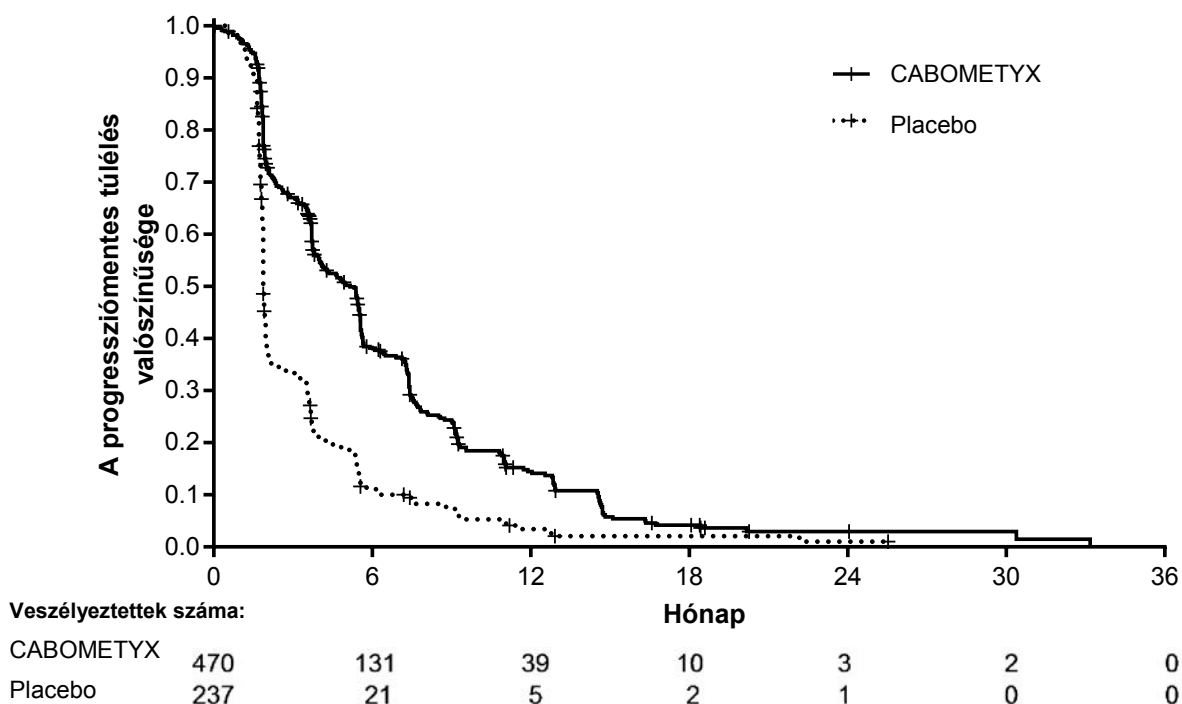
³ a vizsgáló által RECIST 1.1 alkalmazásával értékelt

⁴ rétegzett Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) teszt

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



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



A szisztémás, nem sugárterápiás és a lokálisan, célzottan a májra ható szisztémás, nemprotokoll szerinti daganatellenes terápia (NPACT) előfordulási gyakorisága 26% volt a kabozantinib karon, és 33% volt a placebo karon. Az ilyen terápiát kapó vizsgálati alanyoknak meg kellett szakítaniuk a klinikai vizsgálatban kapott kezelést. A NPACT használatával kapcsolatban végzett feltáró OS elemzés megerősített az elsődleges elemzést: a rétegződési tényezőkkel (IxRS-enként) korrigált HR érték 0,66 volt (95% CI: 0,52, 0,84, rétegzett logrank p-érték = 0,0005). Az teljes túlélés (OS) medián időtartamának Kaplan-Meier becslése a

kabozantinib-karon 11,1 hónap, míg a placebo karon 6,9 hónap, a mediánok becsült különbsége pedig 4,2 hónap volt.

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

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a CABOMETYX vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől vese- és vesemedence-carcinoma kezelésében (a nephroblastoma, a nephroblastomatos, a világossejtes sarcoma, a mesoblastos nephroma, a vese medullaris carcinómája és a vese rhabdoid daganata kivételével) (lásd a 4.2 pontot a gyermekeknél és serdülőknél történő alkalmazásra vonatkozóan).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A kabozantinib orális alkalmazását követően a kabozantinib a legmagasabb plazmakoncentrációt az adag beadása utáni 2-3 órában éri el. A plazmakoncentrációs időprofilok körülbelül 24 órával a beadás után egy második abszorpció csúcsot mutatnak, ami arra utal, hogy a kabozantinib enterohepaticus körforgáson mehet keresztül.

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 – a koplaláshoz képest – mérsékelten megemelkedett a C_{max} és az AUC értéke (41%-kal, illetve 57%-kal). Nincs semmilyen adat az ételmiszer pontos hatására vonatkozóan akkor, ha az étkezés a kabozantinib alkalmazása után 1 órával történt.

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

Eloszlás

A kabozantinib *in vitro* körülmények között nagymértékben kötődik a fehérjéhez a humán plazmában ($\geq 99,7\%$). A populációs farmakokinetikai (PK) modell alapján a központi kompartment eloszlási térfogatának (V_c / F) becsült értéke 212 liter. A fehérje kötődése nem változott az enyhén vagy közepes mértékben károsodott vese- vagy májfunkciójú vizsgálati alanyoknál.

Biotranszformáció

A kabozantinib *in vivo* metabolizálódott. Négy olyan metabolit volt jelen a plazmában, amelyek expozíciója (AUC) meghaladta a szülő vegyület expozíciójának 10%-át: XL184-N-oxid, XL184 amid hasadási termék, XL184 monohidroxi-szulfát és 6-deszmetil-amid hasadási termék szulfát, nem konjugált metabolit (XL184-N-oxid és XL184 amid hasadási termék), amelyek a szülő vegyület célnál jelentkező kinázgátlási potenciáljának, a szülő vegyület potenciáljának $<1\%$ -át birtokolták, egyenként $<10\%$ -át képviseli a gyógyszerrel összefüggő teljes plazmaexpozíciónak.

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 betegen és 140 egészséges önkéntesen 20 - 140 mg dózistartományban per os alkalmazást követően nyert adataival végzett populációs farmakokinetikai elemzésében 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 önkénteseken az egyetlen adag ¹⁴C-kabozantinib alkalmazását követő 48 napos adatgyűjtési időszakon belül az radioaktív anyagalkalmazott radioaktív anyag 81%-át nyerték vissza, mégpedig 54%-ot a székletből és 27%-ot a vizeletből.

Farmakokinetikai összefüggések különleges betegpopulációknál

Beszűkült veseműködés

Egy beszűkült veseműködésű betegeken egyszeri 60 mg kabozantinib adaggal folytatott vizsgálat eredményei azt jelzik, hogy a legkisebb négyzetek geometriai átlagának aránya a plazma-kabozantinib C_{max} és AUC_{0-inf} esetében 19%-kal, illetve 30%-kal volt nagyobb az enyhe vesekárosodásban szenvedő betegek esetében (90%-os CI a C_{max} esetében 91,60%-tól 155,51%-ig; az AUC_{0-inf} esetében 98,79%-tól 171,26%-ig), egyszersmind 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 közepes mértékben beszűkült veseműködésű betegeknél, mint a normál vesefunkciójú vizsgálati alanyoknál. Súlyosan beszűkült veseműködésű egyéneket nem vizsgáltak.

Beszűkült májműködésű betegek

A kabozantinib egészséges egyéneken és daganatos betegeken (beleértve a HCC-t) végzett integrált populációs farmakokinetikai analízise nem mutatott klinikailag jelentős különbséget az átlagos kabozantinib plazma expozícióban a normális májfunkciójú (n = 1425) és az enyhe májkárosodásban szenvedő egyének (n = 558) között. Közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegekkel (n = 15) korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre az NCI-ODWG (National Cancer Institute – Organ Dysfunction working Group) kritériumai alapján vizsgálva. Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a kabozantinib farmakokinetikáját nem értékelték.

Rassz

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

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 szinteknél 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-bél rendszer, csontvelő, nyirokszövetek, vese-, mellékvese- és szaporítószervi szövetek. A megfigyelhetőkáros hatást nem okozó szint (NOAEL) ezeknél az adatoknál 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 patkányokon megfigyelt daganatos elváltozások klinikai jelentősége bizonytalan, de valószínűleg nem számottevő.

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

Patkányoknál a termékenységvizsgálatok csökkent termékenységet mutattak mind a hím, mind a nőtény egyedeknél. Továbbá hypospermatogenesis volt megfigyelhető a kan kutyáknál olyanolyan expozíciós szinteken, amelyek elmaradtak a tervezett terápiás adagnak megfelelő humán klinikai expozíciós szintektől.

Az embriofetalis fejlődést érintő vizsgálatokra patkányoknál és nyulaknál került sor. 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 lágyszövetben (csökkent lépméret, kicsi vagy hiányzó középső tüdőleány), 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 patkányoknál (ezek kbkb. egy >2 éves gyermekgyógyászati populációhoz hasonlíthatók), amelyek kabozantinibet kaptak, megemelkedtek a fehérvérsejtszámmal kapcsolatos paraméterek, csökkent a vérképzés, a nőtények reproduktív 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 uterusszal/petefészekkel és a csökkent vérképzéssel kapcsolatos leletek átmeneti jellegűek, miközben a csont paramétereire és a májpigmentációra gyakorolt hatás megmaradt. Fiatal patkányoknál (amelyek egy <2 éves gyermekpopulációhoz hasonlíthatók) hasonló, kezeléssel kapcsolatos eredményeket találtak, azonban 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

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PCTFE buborécsomagolás, alumínium fóliaborítással, mindegyik buborécsomagolás 7 db filmtablettát tartalmaz. Kartondobozonként 4 db buborécsomagolás összesen 28 filmtablettával.

HDPE palack, polipropilén gyermekbiztos zárással és három darab szilikagél nedvszívó csomaggal. Mindegyik üveg 30 db filmtablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszereles kerül kereskedelmi forgalomba.

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/1/16/1136/001

EU/1/16/1136/002

CABOMETRYX 40 mg filmtabletta

EU/1/16/1136/003

EU/1/16/1136/004

CABOMETRYX 60 mg filmtabletta

EU/1/16/1136/005

EU/1/16/1136/006

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

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

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 GYÁRTÓ**
- 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 GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
FRANCIAORSZÁG

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

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket 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.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

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

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái 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

CABOMETRYX 20 mg filmtabletta
kabozantinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg kabozantinibbel egyenértékű kabozantinib (S)-malát tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
28 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, 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

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését 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/1/16/1136/001
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

CABOMETRYX 20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

CABOMETRYX 20 mg filmtabletta
kabozantinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Ipsen Pharma

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

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)-malát tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
28 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

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését 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/1/16/1136/003
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

CABOMETRYX 40 mg

19. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

20. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

CABOMETYX 40 mg filmtabletta
kabozantinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Ipsen Pharma

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

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)-malát tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta
28 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

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését 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/1/16/1136/005
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

CABOMETRYX 60 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

CABOMETYX 60 mg filmtabletta
kabozantinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Ipsen Pharma

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ÜVEG CCÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

CABOMETRYX 20 mg filmtabletta
kabozantinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg kabozantinibbel egyenértékű kabozantinib (S)-malát 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 <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

CABOMETYX 40 mg filmtabletta
kabozantinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

40 mg kabozantinibbel egyenértékű kabozantinib (S)-malát 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/1/16/1136/04

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

CABOMETYX 60 mg filmtabletta
kabozantinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

60 mg kabozantinibbel egyenértékű kabozantinib (S)-malát tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért olvassa el a betegájékoztatót.

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 betegájékoztatót!

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 <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

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

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén talál további tájékoztatást.

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:

- a veserák egyik típusa, az ún. vesesejtes karcinóma előrehaladott állapotának kezelésére
- májrák kezelésére olyan felnőtteknél, akiket korábban egy speciális rákellenes gyógyszerrel (szorafenibbel) kezeltek.

Hogyan fejt ki hatását a CABOMETRYX?

A CABOMETRYX gátolja a receptor tirozinkináz (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 a CABOMETRYX 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 CABOMETRYX-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
- hasmenése van
- nemrégiben erős vérzése volt
- egy hónapon belül műtete volt (vagy ha Önnél valamilyen sebészeti eljárást terveznek), beleértve a fogászati eljárásokat is
- gyulladós bélbetegsége van (pl. Crohn-betegség vagy kifeléyesedő vastagbélgyulladás vagy divertikulitisz)
- nemrégiben vérrög képződött a lábszárában, szélütést vagy szívrohamot kapott
- máj- vagy vesebetegségben szenved.

Mondja el kezelőorvosának/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*”.

Gyermekek és serdülők

A CABOMETYX szedése gyermekek vagy serdülők esetében nem javasolt. A CABOMETYX-nek a 18 évnél 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, Ön által alkalmazott gyógyszerről, különös tekintettel az alábbiakra:

- Gombás fertőzések kezelésére használt gyógyszerek, pl. itrakonazol, ketokonazol és poszakoanazol
- Bakteriális fertőzések kezelésére használt gyógyszerek (antibiotikumok), pl. eritromicin, klaritromicin és rifampicin
- Allergia elleni gyógyszerek, pl. fexofenadin és ranolazin
- Epilepszia vagy görcsrohamok kezelésére használt gyógyszerek, pl. fenitoin, karbamazepin és fenobarbitál
- Orbáncfüvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövénykészítmények, amelyeket néha depresszió vagy a depresszióval összefüggő olyan állapotok kezelésére használnak, mint a szorongás
- Véralvadásgátlásra használt gyógyszerek, pl. warfarin
- A magas vérnyomás vagy egyéb szívproblémák kezelésére használt gyógyszerek, pl. aliszkiren, ambrizentán, dabigatrán-etexilát, digoxin, talinolol és tolvaptán
- Cukorbetegség kezelésére használt gyógyszerek, pl. szaxagliptin és szitagliptin
- A köszvény kezelésére használt gyógyszerek, pl. kolhicin
- A HIV vagy AIDS kezelésére használt gyógyszerek, pl. efavirenz, ritonavir, maravirok és emtricitabin
- Az átültetett szerv kilökődésének megakadályozására használt gyógyszerek (ciklosporin), valamint a ciklosporin-alapú kezelési sémák reumás ízületi gyulladás vagy pikkelysömör esetén

Szájon át alkalmazandó fogamzásgátlók

Ha a CABOMETYX-et szájon át alkalmazandó fogamzásgátlók alkalmazása alatt szedi, lehet, hogy a szájon át alkalmazandó fogamzásgátlók hatásukat veszíthetik. A CABOMETYX szedése alatt, és legalább 4 hónapig a kezelés befejezése után mechanikus fogamzásgátlót (pl. kondom vagy pesszárium) is alkalmaznia kell.

A CABOMETYX egyidejű bevétele étellel

A CABOMETYX-et nem szabad étellel bevenni. Ne egyen semmit a CABOMETYX adagjának bevitelét megelőző legalább 2 órában és a bevitelt követő 1 órában. Amíg ezt a gyógyszert szedi, ne fogyasszon grépfrút tartalmú termékeket, mivel azok megemelik vércukor 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 a CABOMETYX-et 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 CABOMETYX-szel kezelik.

A CABOMETYX szedése ELŐTT beszéljen kezelőorvosával, ha Ön vagy partnere gyermeket szeretne, illetve ha gyermekszülést tervez a kezelés befejezését követően. Lehetséges, hogy a CABOMETYX-kezelés befolyásolja a termékenységet.

A CABOMETYX-et szedő nők nem szoptathatnak a kezelés alatt, és legalább 4 hónapig a kezelés befejezését követően, mivel a kábosítók és/vagy metabolitjai kiválasztódhatnak az anyatejbe, és károsíthatják az Ön gyermekét.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Gépkocsivezetéskor vagy gépek kezelésekor 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

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

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 leállításával nem dönt. Ha Önnél súlyos mellékhatások lépnek fel, kezelőorvosa dönthet adagjának a 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.

A CABOMETYX-et **nem** szabad étellel bevenni. Ne egyen semmit a CABOMETYX adagjának bevitelét megelőző legalább 2 órában és a bevitelt 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 több CABOMETYX-et vett be, beszéljen kezelőorvosával, vagy azonnal keresse fel a tablettákkal és ezzel a beteg tájékoztatóval 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.

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/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 tünetei lehetnek egy gyomor-, bélrendszeri perforációnak, a gyomor- vagy bélfala kilyukadásának, ami életveszélyes lehet.
- Súlyos vagy elállíthatatlan vérzés az alábbi tünetekkel: vérhányás, fekete színű széklet, véres vizelet, fejfájás, vér felköhögése.
- Duzzanat, fájdalom a kézben és a lábban vagy légszomj.
- Nem gyógyuló seb.
- Görcsrohamok, fejfájás, zavartság vagy koncentrációs nehézség. Lehet, hogy ezek a reverzibilis poszterior leukoencefalopátia szindrómának (RPLS) nevezett állapot tünetei. Az RPLS ritka mellékhatás (1000 beteg közül kevesebb mint 1-et érint).
- Álomosság, zavartság vagy eszméletvesztés. Ezek májproblémáknak tulajdoníthatóak.

További mellékhatások:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több, mint 1 beteget érinthetnek)

- Gyomorpanaszok, beleértve a hasmenést, hányingert, hányást, székrekedést, emésztési zavar, hasfájást
- Hólyagok, a kéz vagy a talp esetében fellépő fájdalom, kiütés vagy bőrpír
- Étvágycsökkenés, súlycsökkenés, megváltozott ízérzékelés
- Fáradtság, gyengeség, fejfájás, szédülés
- Hipertónia (magas vérnyomás)
- Vérszegénység (túl kevés vörösvértest a vérben)
- A szájat vagy torkot érintő pirosság, duzzanat vagy fájdalom
- A beszéd nehézsége, rekedtség, köhögés
- Az általános egészségi állapot és a szervek (köztük a máj és a vese) működésének vizsgálatára használt laboratóriumi vizsgálatok eredményeiben bekövetkezett változások, alacsony elektrolitszintek a vérben (pl. magnézium vagy kálium)
-
- Légszomj
- Csökkent pajzsmirigyműködés, melynek tünetei a következők lehetnek: fáradtság, súlygyarapodás, székrekedés, hidegség érzete és száraz bőr
- A lábak és a karok duzzanata

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- Tályog (duzzadással és gyulladással kísért gennygyülem)
- Kiszáradás (dehidráció)
- Fülzúgás
- Vérrögök a vénákban, verőerekben és a tüdőkben
- Alacsony vérlemezke- és fehérvérsejtszám
- Alacsony albuminszint a vérben
- Emlkedett vagy csökkent vércukorszint

- A kalcium, a nátrium és a foszfát szintjének csökkenése a vérben
- A kálium szintjének emelkedése a vérben
- A bilirubin szintjének emelkedése a vérben (ami sárgaságot / a bőr vagy a szem besárgulását okozhatja)
- Az amilázszint emelkedése a vérben
- A lipázszint emelkedése a vérben
- A vér koleszterinszintjének emelkedése
- Hányinger, bizsergés, égő érzés vagy fájdalom a végtagokban
- Fájdalmas szövetszakadás vagy a test szöveteinek kóros összeköttetése
- A gyomor és a nyelőcső reflux betegsége (a gyomorsav visszaáramlása)
- Aranyér
- Szájszárazság és fájdalom a szájüregben
- Májproblémáknak tulajdonítható álmoság, zavartság vagy eszméletvesztés
- Száraz bőr, a bőr erős viszketése, akne
- Hajhullás és ritkulás (alopécia), hajszínváltozás
- Fájdalom a karokban, lábakban és ízületekben, izomgörcsök
- Fehérje a vizeletben (laboratóriumi vizsgálattal kimutatható)

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül 1 beteget érinthetnek)

- Görcsrohamok
- Az egyik fehérvérsejt típus (limfociták) alacsony száma
- Égő vagy szúró érzés a nyelvben
- Hasnyálmirigy-gyulladás
- A májból áramló epe mennyiségének csökkenése
- Az állkapocs csontjának károsodása
- A vér trigliceridszintjének emelkedése
- Sebszövődemények

Nem ismert (az érintett személyek aránya nem ismert)

- Szélütés
- Szívroham

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 buboréksomagoláson és a dobozon, illetve az üveg címkéjén feltüntetett lejáratási idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejáratási 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: Tablettánként 20 mg kabozantinibbel egyenértékű kabozantinib (S)-malátot tartalmaz.

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

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

Egyéb összetevők:

- **A tablettá összetevői:** mikrokristályos cellulóz, vízmentes laktóz, hidroxipropil-cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, vízmentes kolloid szilícium-dioxid, magnézium-sztearát (lásd a 2. pontot a laktóz tartalomra vonatkozóan)
- **Filmbevonat:** hipromellóz, titán-dioxid (E171), triacetin, sárga vas-oxid (E172)

Milyen a CABOMETYX külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A CABOMETYX 20 mg filmtabletta sárga, kerek, törővonal nélküli, egyik oldalán „XL”, másik oldalán „20” jelöléssel.

A CABOMETYX 40 mg filmtabletta sárga, háromszög alakú, törővonal nélküli, egyik oldalán „XL”, másik oldalán „40” jelöléssel.

A CABOMETYX 60 mg filmtabletta sárga, ovális alakú, törővonal nélküli, egyik oldalán „XL”, másik oldalán „60” jelöléssel.

A CABOMETYX tabletták a következő kiszerelésekben érhető el: 4 buborékcsoomagolás egyenként 7 tablettával (összesen 28 db), vagy 30 tablettát tartalmazó műanyag üveg.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba az Ön országában.

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

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

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

Italia

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

България

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

Česká republika

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

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

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

Deutschland, Österreich

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

Eesti

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

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

España

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

France

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

Hrvatska

PharmaSwiss d.o.o.

Latvija

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

Lietuva

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

Magyarország

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

Nederland

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

Polska

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

Portugal

Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.
Alameda Fernão Lopes, n° 16a-1°
Miraflores P-1495 - 190 Algés
Portugal
Tel: +351-21-412 3550

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

Liek s.r.o.

Strojarska 20, 10 000 Zagreb,
Hrvatska
Tel: +385 1 6311 833
Fax: +385 1 6311 844

Ireland

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

Hviezdoslavova 19
SK-90301 Senec
Slovenská republika
Tel: +421 253 412 018

United Kingdom

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

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