

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

CABOMETRYX 20 mg filmuhúðaðar töflur
CABOMETRYX 40 mg filmuhúðaðar töflur
CABOMETRYX 60 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

CABOMETRYX 20 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur cabozantinib (S)-malat sem samsvarar 20 mg af cabozantinibi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 15,54 mg af laktósa.

CABOMETRYX 40 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur cabozantinib (S)-malat sem samsvarar 40 mg af cabozantinibi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 31,07 mg af laktósa.

CABOMETRYX 60 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur cabozantinib (S)-malat sem samsvarar 60 mg af cabozantinibi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 46,61 mg af laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

CABOMETRYX 20 mg filmuhúðaðar töflur

Töflurnar eru gular og kringlóttar án skoru, merktar með „XL“ á annarri hliðinni og „20“ á hinn hlið töflunnar.

CABOMETRYX 40 mg filmuhúðaðar töflur

Töflurnar eru gular og þríhyrndar án skoru, merktar með „XL“ á annarri hliðinni og „40“ á hinn hlið töflunnar.

CABOMETRYX 60 mg filmuhúðaðar töflur

Töflurnar eru gular og sporöskjulaga án skoru, merktar með „XL“ á annarri hliðinni og „60“ á hinn hlið töflunnar.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Nýrnafrumukrabbamein

CABOMETRYX er ætlað til meðferðar við langt gengnu nýrnafrumukrabbameini (renal cell carcinoma, RCC):

- hjá fullorðnum sjúklingum í miðlungi mikilli eða mikilli áhættu, sem ekki hafa áður fengið meðferð (sjá kafla 5.1)
- hjá fullorðnum eftir meðferð sem beinist að æðapelsvaxtarþætti (vascular endothelial growth factor, VEGF).

Lifrarfrumukrabbamein

CABOMETRYX er ætlað til einlyfjameðferðar við lifrarfrumukrabbameini (hepatocellular carcinoma, HCC) hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með with sorafenibi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af gjöf krabbameinslyfja skal hefja meðferð með CABOMETRYX.

Skammtar

CABOMETRYX (cabozantinib) töflur og COMETRIQ (cabozantinib) hylki eru ekki jafngild og ætti ekki að nota jöfnum höndum (sjá kafla 5.2). Ef sjúklingur þarf að skipta úr cabozantinib hylkjum yfir í cabozantinib töflur á sjúklingurinn að halda áfram á CABOMETRYX skammti sem ekki fer yfir 60 mg eða á sínum venjulega skammti af COMETRIQ (hvor sem er lægri).

Ráðlagður skammtur af CABOMETRYX til meðferðar við nýrnafrumukrabbameini og lifrarfrumukrabbameini er 60 mg einu sinni á dag. Meðferð skal haldið áfram þar til sjúklingur hefur ekki lengur klínískan ávinning af meðferðinni eða óviðunandi eiturverkanir koma fram.

Þegar grunur leikur á aukaverkunum getur þurft að gera tímabundið hlé á meðferðinni og/eða minnka skammta af CABOMETRYX (sjá töflu 1). Þegar nauðsynlegt er að minnka skammta er ráðlagt að minnka skammtinn fyrst í 40 mg á dag og síðan í 20 mg á dag. Ráðlagt er að gera hlé á meðferð vegna eiturverkana af CTCAE stigi 3 eða hærra eða eiturverkana af stigi 2 sem eru óbærilegar. Mælt er með minnkun skammta ef um er að ræða aukaverkanir sem gætu orðið alvarlegar eða óbærilegar ef þær yrðu viðvarandi.

Ef sjúklingur gleymir að taka skammt skal ekki bæta þann skammt upp ef taka á næsta skammt innan 12 klukkustunda.

Tafla 1: Ráðlagðar breytingar á skömmtum CABOMETYX vegna aukaverkana

Aukaverkun og alvarleiki	Breyting á meðferð
Aukaverkanir af stigi 1 eða 2 sem eru ásættanlegar og sem auðvelt er að meðhöndla	Yfirleitt er ekki þörf á skammtaaðlögun. Veita á stuðningsmeðferð eftir þörfum.
Aukaverkanir af stigi 2 sem eru óbærilegar og ekki er hægt að meðhöndla með skammtaminnkun eða stuðningsmeðferð	Gerið hlé á meðferðinni þar til aukaverkanirnar eru komnar niður í stig ≤ 1 . Veitið stuðningsmeðferð eftir þörfum. Íhugið að hefja meðferð á ný með minnkuðum skammti.
Aukaverkanir af stigi 3 (nema rannsóknastofufrávik sem ekki eru klínískt marktæk)	Gerið hlé á meðferðinni þar til aukaverkanirnar eru komnar niður í stig ≤ 1 . Veitið stuðningsmeðferð eftir þörfum. Hefjið meðferð á ný með minnkuðum skammti.
Aukaverkanir af stigi 4 (nema rannsóknastofufrávik sem ekki eru klínískt marktæk)	Gerið hlé á meðferð. Veitið viðeigandi læknishjálp. Ef aukaverkunin lækkar niður í stig ≤ 1 skal hefja meðferð að nýju með minnkuðum skammti. Ef aukaverkunin lagast ekki skal hætta notkun CABOMETYX til frambúðar.

Athugið: Stig eitruverkana eru í samræmi við viðmið National Cancer Institute fyrir aukaverkanir (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), útgáfu 4.0 (NCI-CTCAE v4)

Samhliða notkun annarra lyfja

Sýna skal aðgát við samhliða notkun lyfja sem eru öflugir CYP3A4-hemlar og forðast skal langtímanotkun lyfja sem eru öflugir CYP3A4-örvar (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Íhuga skal val á lyfjum sem hafa lítil eða engin áhrif sem hemlar eða örvar á CYP3A4 til samhliða notkunar.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir sjúklingar

Ekki er mælt með sérstakri skammtaaðlögun cabozantinibs hjá eldra fólki (≥ 65 ára).

Kynþáttur

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum eftir kynþætti (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Gæta skal varúðar við notkun cabozantinibs hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi.

Ekki er mælt með notkun cabozantinibs hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi þar sem ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá þeim sjúklingahópi.

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi er ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum. Þar sem eingöngu liggja fyrir takmarkaðar upplýsingar um notkun hjá sjúklingum með miðlungi mikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child Pugh B) er ekki hægt að ráðleggja tiltekna skammta. Fylgjast skal vandlega með slíkum sjúklingum með tilliti til aukaverkana (sjá kafla 4.4 og 5.2). Engin klínísk reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh C), svo ekki er hægt að ráðleggja notkun cabozantinibs hjá þeim sjúklingahópi (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar með skerta hjartastarfsemi

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með skerta hjartastarfsemi. Ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun cabozantinibs hjá börnum og unglíngum <18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

CABOMETYX er til inntöku. Töflurnar á að gleypa í heilu lagi og þær má ekki mylja. Ráðleggja skal sjúklingum að borða ekki a.m.k. 2 klst. fyrir og þar til 1 klst. eftir inntöku CABOMETYX.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Þar sem flest tilvik koma fram snemma í meðferðinni þarf lækurinn að fylgjast náið með sjúklingnum á fyrstu átta vikum meðferðar til að ákvarða hvort réttmætt sé að breyta skömmtum. Tilvik sem almennt koma snemma fram eru blóðkalsíumlækkun, blóðkalíumlækkun, blóðflagnafæð, háþrýstingur, handa-fótaheilkenni (PPES), prótín í þvagi og aukaverkanir frá meltingarvegi (kviðverkir, bólga í slímhúð, hægðatregða, niðurgangur, uppköst).

Í klínísku lykilrannsókninni (METEOR) hjá sjúklingum með nýrnafrumkrabbamein, sem fengu cabozantinib eftir meðferð sem beindist að æðapelsvaxtarþætti (VEGF) voru skammtar minnkaðir vegna aukaverkana hjá 59,8% sjúklinga sem fengu cabozantinib, og hlé gert á meðferð vegna aukaverkana hjá 70% sjúklinga sem fengu cabozantinib. Hjá 19,3% sjúklinga þurfti að breyta skömmtum tvisvar. Miðgildi tímalengdar fram að fyrstu skammtaminnkun var 55 dagar og miðgildi tímalengdar fram að fyrsta hléi á meðferð var 38 dagar.

Í klínísku rannsókninni (CABOSUN) hjá sjúklingum með nýrnafrumkrabbamein sem ekki höfðu áður fengið meðferð voru skammtar minnkaðir hjá 46% sjúklinga sem fengu cabozantinib og hlé gert á meðferð vegna aukaverkana hjá 73% sem fengu cabozantinib.

Við meðferð við lifrarfrumkrabbameini, að lokinni fyrri altækri meðferð, voru skammtar minnkaðir hjá 62% og hlé gert á meðferð hjá 84% sjúklinga sem fengu cabozantinib í klínísku rannsókninni (CELESTIAL). Hjá 33% sjúklinganna var nauðsynlegt að minnka skammta tvisvar. Miðgildi tíma fram að fyrstu skammtaminnkun var 38 dagar og miðgildi tíma fram að fyrsta hléi á meðferð var 28 dagar. Ráðlagt er að hafa nánara eftirlit með sjúklingum með vægt eða miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Áhrif á lifur

Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa (hækkun gildi alanín amínótransferasa [ALT], aspartat amínótransferasa [AST] eða gallrauða) hafa oft sést hjá sjúklingum sem fengu meðferð með cabozantinibi. Ráðlagt er að gera mælingar á lifrarstarfsemi (mæla ALAT, ASAT og gallrauða) áður en meðferð með cabozantinibi er hafin og fylgjast náið með henni meðan á meðferð stendur. Ef lifrarstarfsemi versnar hjá sjúklingum og það er talið tengjast meðferð með cabozantinibi (þ.e. ef engar aðrar skýringar eru augljósar) á að fylgja ráðleggingum um skammtabreytingar í töflu 1 (sjá kafla 4.2).

Brotthvarf cabozantinibs er einkum um lifur. Ráðlagt er að fylgjast nánar með aukaverkunum hjá sjúklingum með vægt eða miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá einnig kafla 4.2 og 5.2). Lifrarheilakvilli (hepatic encephalopathy) kom fram hjá hærra hlutfalli sjúklinga með miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh B) við meðferð með cabozantinibi. Ekki er ráðlagt að nota Cabometyx hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C) þar sem notkun cabozantinibs hjá þessum sjúklingahóp hefur ekki verið rannsökuð og útsetning gæti verið aukin hjá þeim.

Lifrarheilakvilli (hepatic encephalopathy)

Í rannsókninni á lifrarfrumkrabbameini (CELESTIAL) var oftast tilkynnt um lifrarheilakvilla hjá þeim sjúklingum sem fengu cabozantinib en hjá þeim sem fengu lyfleysu. Cabozantinib hefur tengst niðurgangi,

uppköstum, minnkaðri matarlyst og röskun á blóðsöltum. Hjá sjúklingum með lifrarfrumukrabbamein og skaddaða lifur geta þessir áhrifaþættir utan lifrarinnar orðið til þess að lifrarheilakvilli kemur fram. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til ummerkja og einkenna lifrarheilakvilla.

Rof og fistlar

Alvarleg rof í meltingarvegi og fistlar, sem geta leitt til dauða, hafa komið fram við notkun cabozantinibs. Sjúklingar sem eru með bólgusjúkdóm í meltingarvegi (t.d. Crohns-sjúkdóm, sáraristilbólgu, lífhimnubólgu, sarpbólgu eða botnlangabólgu), eru með íferð æxlis í meltingarvegi eða stríða við aukaverkanir vegna aðgerðar á meltingarvegi (einkum í tengslum við seinkaða eða ófullkomna græðslu) skulu gangast undir ítarlegt mat áður en meðferð með cabozantinibi hefst og fylgjast skal vel með einkennum sem tengjast rofi og fistlum, þ.m.t. ígerðum og blóðsýkingu. Viðvarandi eða endurtekin niðurgangur meðan á meðferð stendur getur verið áhættuþáttur fyrir þróun endaparmsfistils. Hætta skal notkun cabozantinibs hjá sjúklingum sem fá rof í meltingarveg eða fistil sem ekki er hægt að meðhöndla á fullnægjandi hátt.

Kvillar í meltingarvegi

Niðurgangur, ógleði/uppköst, minnkuð matarlyst og munnbólga/verkur í munni voru meðal þeirra aukaverkana frá meltingarvegi sem oftast var tilkynnt um (sjá kafla 4.8). Hefja á viðeigandi meðferð tafarlaust, þ.m.t. stuðningsmeðferð með ógleðilyfjum, lyfjum við niðurgangi eða sýrubindandi lyfjum, til að koma í veg fyrir vessaþurrð, röskun á blóðsöltum og þyngdartap. Íhuga á að gera hlé á skömmtum eða minnka þá eða hætta meðferð með cabozantinibi fyrir fullt og allt ef þrálátar eða endurteknar umtalsverðar aukaverkanir frá meltingarvegi koma fram (sjá töflu 1).

Segarekstilvik

Komið hafa upp tilvik segareks í bláæðum, þ.m.t. lungnablóðrek, og segareks í slagæðum, stundum banvæn, við notkun cabozantinibs. Nota skal cabozantinib með varúð hjá sjúklingum sem eiga slíkt á hættu eða hafa sögu um slíkt. Í rannsókninni á lifrarfrumukrabbameini (CELESTIAL) sást segamyndun í portæð hjá sjúklingum sem fengu cabozantinib, þ.m.t. eitt banvænt tilvik. Sjúklingar með sögu um íferð í portæð virtust vera í meiri hættu á segamyndun í portæð. Hætta skal notkun cabozantinibs hjá sjúklingum sem fá brátt hjartadrep eða aðra fylgikvilla tengda segareki í sem eru klínískt mikilvægir.

Blæðingar

Alvarlegar blæðingar, stundum banvænar, hafa komið fram við notkun cabozantinibs. Sjúklingar sem hafa sögu um alvarlega blæðingu skulu metnir vandlega áður en meðferð með cabozantinibi hefst. Cabozantinib skal ekki gefa sjúklingum sem hafa fengið eða eru í hættu á að fá alvarlegar blæðingar.

Í rannsókninni á lifrarfrumukrabbameini (CELESTIAL) var tilkynnt um banvæn blæðingatilvik með meiri tíðni hjá sjúklingum sem fengu cabozantinib en hjá þeim sem fengu lyfleysu. Meðal áhættuþátta fyrir alvarlegar blæðingar hjá sjúklingum með langt gengið lifrarfrumukrabbamein geta verið æxlisíferð í stórar æðar og undirliggjandi skorpulifur, sem leiða til æðahnúta í vélinda, portæðarháþrýstings og blóðflagnafæðar. Sjúklingar sem samhliða gengust undir segavarnarmedferð eða meðferð með blóðflöguhemjandi lyfjum voru útilokaðir frá þátttöku í CELESTIAL-rannsókninni. Sjúklingar með ómeðhöndlaða eða vanmeðhöndlaða æðahnúta með blæðingum eða með mikilli blæðingahættu voru einnig útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni.

Blóðflagnafæð

Í rannsókninni á lifrarfrumukrabbameini (CELESTIAL) var tilkynnt um blóðflagnafæð og minni fjölda blóðflagna. Fylgjast á með fjölda blóðflagna meðan á meðferð með cabozantinibi stendur og breyta skömmtum til samræmis við alvarleika blóðflagnafæðarinnar (sjá töflu 1).

Vandamál vegna sára

Komið hafa upp vandamál við græðslu sára við notkun cabozantinibs. Stöðva skal meðferð með cabozantinibi a.m.k. 28 dögum fyrir skurðaðgerð, þ.m.t. tannaðgerð, ef mögulegt er. Ákvörðun um hvort hefja skuli cabozantinib meðferð að nýju eftir aðgerð skal byggja á klínísku mati á fullnægjandi græðslu sára. Hætta skal notkun cabozantinibs hjá sjúklingum þar sem vandamál við græðslu sára þarfnast lækni meðferðar.

Háþrýstingur

Háprýstingur hefur komið fram við notkun cabozantinibs. Hafa skal góða stjórn á blóðþrýstingi áður en meðferð með cabozantinibi er hafin. Meðan á meðferð með cabozantinibi stendur skal fylgjast með blóðþrýstingi hjá öllum sjúklingum og veita þeim hefðbundna meðferð við háprýstingi eftir þörfum. Ef um er að ræða viðvarandi háprýsting þrátt fyrir notkun háprýstingslyfja skal minnka skammta cabozantinibs. Hætta skal notkun cabozantinibs ef háprýstingur er alvarlegur og viðvarandi þrátt fyrir notkun háprýstingslyfja og minnkun skammta cabozantinibs. Ef upp kemur lífshættuleg blóðþrýstingshækkun (hypertensive crisis) skal hætta notkun cabozantinibs.

Handa- og fótaheilkenni

Handa- og fótaheilkenni (palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome (PPES)) hefur komið fram við notkun cabozantinibs. Í alvarlegum tilfellum handa- og fótaheilkennis skal íhuga að gera hlé á meðferð með cabozantinibi. Hefja skal meðferð með cabozantinibi að nýju með minni skammti þegar handa- og fótaheilkenni er komið niður á stig 1.

Prótín í þvagi

Prótín í þvagi hefur komið fram við notkun cabozantinibs. Fylgjast skal reglulega með prótíni í þvagi meðan á meðferð með cabozantinibi stendur. Hætta skal notkun cabozantinibs hjá sjúklingum sem fá nýrungaheilkenni.

Afturkræft baklægt innlyksuheilabólguheilkenni

Afturkræft baklægt innlyksuheilabólguheilkenni (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS), einnig þekkt sem afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) hefur komið fram við notkun cabozantinibs. Hafa skal þetta heilkenni í huga hjá öllum sjúklingum með margvísleg einkenni, þar á meðal flog, höfuðverk, sjóntruflanir, rugl eða breytta heilastarfsemi. Hætta skal notkun cabozantinibs hjá sjúklingum með RPLS.

Lenging QT-bils

Gæta skal varúðar við notkun cabozantinibs hjá sjúklingum með sögu um lengingu QT-bils, sjúklingum sem taka lyf við hjartsláttartruflunum og sjúklingum sem fyrir eru með hjartasjúkdóm, hægslátt eða raskanir á blóðsöltum sem skipta máli. Íhuga á reglulegt eftirlit með hjartarafriti og mælingum á blóðsöltum (kalsíum, kalíum og magnesíum í sermi) meðan á meðferð með cabozantinibi stendur.

Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður

Cabozantinib hefur tengst aukinni tíðni raskana á blóðsöltum (þ.m.t. blóðkalíumlækkun og blóðkalíumhækkun, blóðmagnesíumlækkun, blóðkalsíumlækkun, blóðnatríumlækkun). Ráðlagt er að fylgjast með lífefnafræðilegum mælibreytum meðan á meðferð með cabozantinibi stendur og hefja viðeigandi meðferð samkvæmt klínískum leiðbeiningum ef þörf krefur. Rekja má tilvik lifrarheilakvilla hjá sjúklingum með lifrarfrumukrabbamein til raskana á blóðsöltum. Íhuga á að gera hlé á skömmtum eða minnka þá eða hætta meðferð með cabozantinibi fyrir fullt og allt ef þrálátar eða endurtekna óeðlilegar rannsóknaniðurstöður koma fram (sjá töflu 1).

CYP3A4-örvar og -hemlar

Cabozantinib er hvarfefni CYP3A4. Samhliða notkun cabozantinibs og ketókónazóls, sem er öflugur CYP3A4-hemill, olli auknum styrk cabozantinibs í plasma. Gæta skal varúðar þegar cabozantinib er gefið með lyfjum sem eru öflugir hemlar á CYP3A4. Samhliða notkun cabozantinibs og rífampisíns, sem er öflugur örvi á CYP3A4, olli minnkuðum styrk cabozantinibs í plasma. Því skal forðast langtímanotkun lyfja sem eru öflugir örvar á CYP3A4 samhliða cabozantinibi (sjá kafla 4.2 og 4.5).

P-glykóprótín hvarfefni

Cabozantinib var hemill á ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), en ekki hvarfefni fyrir P-glykóprótín (P-gp) flutningsvirkni í tvíátta greiningarkerfi sem notaði MDCK-MDR1 frumur. Því kann cabozantinib að hafa getu til að auka styrk P-gp hvarfefna í plasma sem notuð eru samhliða cabozantinibi. Því skal vara sjúklinga við notkun P-gp hvarfefna (t.d. fexófenadíns, aliskírins, ambrisentans, dabigatran etexílat, dígoxíns, kolkisíns, maravíríks, posakónazóls, ranolazíns, saxagliptíns, sitagliptíns, talinolóls, tolvaptans) samhliða cabozantinibi (sjá kafla 4.5).

MRP2-hemlar

Notkun MRP2-hemla getur aukið styrk cabozantinibs í plasma. Því ætti að gæta varúðar við samhliða notkun MRP2-hemla (t.d. cýklósporíns, efavírens, emtricitabíns) og cabozantinibs (sjá kafla 4.5).

Varnaðarorð sem tengjast hjálparefnum

Sjúklingar með galaktósaóþol, Lapp laktasaskort eða vanfrásog galaktósa og glúkósa, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, ættu ekki að taka þetta lyf.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á cabozantinib

CYP3A4-hemlar og -örvar

Þegar heilbrigðum sjálfboðaliðum var gefið ketókónazól, sem er öflugur CYP3A4-hemill (400 mg á dag í 27 daga), minnkaði úthreinsun cabozantinibs (um 29%) og útsetning í plasma eftir stakan skammt cabozantinibs (AUC) jókst um 38%. Því skal gæta varúðar við samhliða notkun öflugra CYP3A4-hemla (t.d. rítónavírs, ítrakónazóls, erytrómýsíns, claritrómýsíns, greipaldinsafa) og cabozantinibs.

Þegar heilbrigðum sjálfboðaliðum var gefið rífampisín, sem er öflugur CYP3A4-örvi (600 mg á dag í 31 dag), jókst úthreinsun cabozantinibs (4,3-falt) og útsetning í plasma eftir stakan skammt cabozantinibs (AUC) minnkaði um 77%. Því skal forðast langtímanotkun öflugra CYP3A4-örva (t.d. fenýtóíns, karbamazepíns, rífampisíns, fenóbarbitals eða jurtafjafa sem innihalda jóhannesarjurt [*Hypericum perforatum*]) samhliða cabozantinibi.

Lyf sem breyta sýrustigi í maga

Þegar heilbrigðum sjálfboðaliðum var samhliða gefinn prótónpumpuhemillinn esómeprazól (40 mg daglega í 6 daga) og stakur 100 mg skammtur af cabozantinibi hafði það engin klínísk marktæk áhrif á útsetningu cabozantinibs í plasma (AUC). Breyting á skammtastærð er ekki nauðsynleg þegar lyf sem breyta sýrustigi í maga (t.d. PPI, H2 viðtakablokka og sýrubindandi lyf) eru gefin samhliða cabozantinibi.

MRP2-hemlar

Gögn úr *in vitro* rannsóknum sýna að cabozantinib er hvarfefni MRP2. Því getur notkun MRP2-hemla aukið styrk cabozantinibs í plasma.

Lyf sem binda gallsölt

Lyf sem binda gallsölt, svo sem kólestryámín og kolestagel, kunna að hafa áhrif á frásog (eða endurfrásog) cabozantinibs og geta mögulega dregið úr útsetningu þess (sjá kafla 5.2). Klínískt mikilvægi þessarar hugsanlegu milliverkunar er óþekkt.

Áhrif cabozantinibs á önnur lyf

Áhrif cabozantinibs á lyfjahlörf getnaðarvarnarstera hafa ekki verið rannsökuð. Þar sem ekki er hægt að tryggja óbreytta virkni getnaðarvarnar er ráðlagt að nota viðbótargetnaðarvörn sem hindrar sæði. Vegna mikillar bindingar cabozantinibs við prótein í plasma (kafla 5.2) er hugsanlegt að milliverkun verði við warfarín vegna þess að lyfin keppi um bindistaði á plasmapróteinum. Ef þessi lyf eru notuð samhliða á að fylgjast með INR-gildum.

P-glykóprótín hvarfefni

Cabozantinib var hemill á ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), en ekki hvarfefni fyrir P-gp flutningsvirkni í tvíátta greiningarkerfi sem notaði MDCK-MDR1 frumur. Því kann cabozantinib að hafa getu til að auka styrk P-gp hvarfefna í plasma sem notuð eru samhliða cabozantinibi. Því skal vara sjúklinga við notkun P-gp hvarfefna (t.d. fexófenadíns, aliskírens, ambrisentans, dabigatran etexíllats, dígoxíns, kolkisíns, maravíroks, posakónazóls, ranolazíns, saxagliptíns, sitagliptíns, talinolóls, tolvaptans) samhliða cabozantinibi.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagið

Konur á barneignaraldri / getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Ráðleggja verður konum á barneignaraldri að forðast þungun á meðan cabozantinib er notað. Konur karla sem nota cabozantinib verða einnig að forðast þungun. Bæði karl- og kvensjúklingar og makar þeirra verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í a.m.k. 4 mánuði eftir að henni lýkur. Þar sem getnaðarvarnir til inntöku eru hugsanlega ekki „örugg getnaðarvörn“ skal nota þær ásamt annarri getnaðarvörn, svo sem sæðishindrandi getnaðarvörn (sjá kafla 4.5).

Meðganga

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á þunguðum konum sem nota cabozantinib. Dýrarannsóknir hafa sýnt áhrif á fósturvísa-fóstur og vansköpun (sjá kafla 5.3). Möguleg hættu fyrir menn er ekki þekkt. Ekki má nota cabozantinib á meðgöngu nema meðferð með cabozantinibi sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Brjóstagið

Ekki er þekkt hvort cabozantinib og/eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Vegna mögulegra skaðlegra áhrifa á ungbarnið skulu mæður hætta brjóstagið meðan á meðferð með cabozantinibi stendur og í a.m.k. 4 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um frjósemi hjá mönnum. Forklínískar niðurstöður benda til þess að cabozantinib kunni að hafa áhrif á frjósemi hjá bæði körlum og konum (sjá kafla 5.3). Því ættu bæði karlar og konur að leita ráðgjafar og íhuga að varðveita sæði eða egg áður en meðferð hefst.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Cabozantinib hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Aukaverkanir á borð við þreytu og máttleysi hafa verið tengdar cabozantinibi. Því skal gæta varúðar við akstur eða notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar hjá sjúklingum með nýrnafrumkrabbamein ($\geq 1\%$ tíðni) eru niðurgangur, háþrýstingur, vessaþurrð, blóðnatríumlækkun, ógleði, minnkuð matarlyst, segarek, þreyta, blóðmagnesiumlækkun og handa-fótaheilkenni.

Meðal algengustu aukaverkana af öllum alvarleikastigum (sem komu fram hjá a.m.k. 25% sjúklinga með nýrnafrumkrabbamein) voru niðurgangur, háþrýstingur, þreyta, hækkað gildi ASAT, hækkað gildi ALAT, ógleði, minnkuð matarlyst, handa-fótaheilkenni, bragðtruflanir, fækkun blóðflagna, munnbólga, blóðleysi, uppköst, þyngdartap, meltingartruflanir og hægðatregða. Háþrýstingur var algengari hjá sjúklingum með nýrnafrumkrabbamein sem ekki höfðu áður fengið meðferð (67%) en hjá sjúklingum með nýrnafrumkrabbamein eftir meðferð sem beindist að æðapelsvaxtarþætti (VEGF) (37%).

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar hjá sjúklingum með lifrarfrumkrabbamein ($\geq 1\%$ tíðni) eru lifrarheilakvilli, handa-fótaheilkenni, þróttleysi og niðurgangur.

Meðal algengustu aukaverkana af öllum alvarleikastigum (sem komu fram hjá a.m.k. 25% sjúklinga með lifrarfrumkrabbamein) voru niðurgangur, handa-fótaheilkenni, þreyta, minnkuð matarlyst, háþrýstingur og ógleði.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru taldar upp í töflu 2 samkvæmt MedDRA-líffæraflokkum og tíðni. Tíðnin er byggð á öllum stigum og skilgreind sem: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru algengustu aukaverkanirnar taldar upp í röð eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 2: Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um í klínískum rannsóknum á sjúklingum sem fengu meðferð með cabozantinibi

MedDRA-flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		ígerð		
Blóð og eitlar	blóðleysi	blóðflagnafæð, daufkyrningafæð	eitilfrumnafæð	
Innkirtlar	skjaldvakaskortur			
Efnaskipti og næring	minnkuð matarlyst, blóðmagnesiumlækkun, blóðkalíumlækkun	vessaþurrð, blóðalbúmín-lækkun, blóðfosfatlækkun, blóðnatríumlækkun, blóðkalsíumlækkun, blóðkalíumlækkun, gallrauðadreyri, blóðsykurhækkun, blóðsykurlækkun		
Taugakerfi	bragðtruflun, höfuðverkur, sundl	útlægur skyntaugakvilli	krampi	heilaslag
Eyru og völungarhús		eyrnasuð		
Hjarta				hjartadrep
Æðar	háþrýstingur, blæðingar	segarek í bláæðum segarek í slagæðum		
Öndunarferi, brjósthol og miðmæti	raddtruflun, mæði, hósti	lungnablóðrek		
Meltingarfæri	niðurgangur, ógleði, uppköst, munnbólga, hægðatregða, kviðverkir, meltingartruflanir, verkur í efri hluta kviðar	rof á meltingarvegi, fistill, vélindabakflæði, gyllinæð, verkur í munni, munnþurrkur	brísbólga, tungusviði (glossodynia)	
Lifur og gall		lifrarheilakvilli	gallteppulifrabólga	

MedDRA-flokkun eftir líffærum	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Húð og undirhúð	handa- og fótaheilkenni, útbrot	kláði, hárlós, húðþurrkur, húðbólga sem líkist þrymlabólum (dermatitis acneiform), litarbreytingar á hári		
Stoðkerfi og stoðvefur	verkir í útlimum	vöðvakrampar, liðverkir	beindrep í kjálka	
Nýru og þvægfæri		prótínmiga		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	þreyta, bólga í slímhúð, þróttleysi, bjúgur á útlimum			
Rannsóknaniðurstöður	þyngdartap, hækkað ALAT og ASAT í sermi	hækkað ALP í blóði, hækkað GGT, hækkað kreatínín í blóði, hækkaður amýlasi, hækkaður lípasi, aukning á kólesteróli í blóði, fækkun hvíttra blóðfrumna	aukning á þríglýseríðum í blóði	
Áverkar og eitranir			vandamál vegna sára	

Lýsing á völdum aukaverkunum

Upplýsingarnar um eftirfarandi aukaverkanir er byggðar á sjúklingum sem fengu Cabometyx 60 mg einu sinni á dag til inntöku í lykilrannsóknunum á nýrnafrumukrabbameini eftir meðferð sem beindist að æðapelsvaxtarþætti (VEGF) og hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð við nýrnafrumukrabbameini og hjá sjúklingum sem fengu meðferð við lifrafrumukrabbameini eftir fyrri altæka meðferð (kafla 5.1).

Rof í meltingarvegi

Í rannsókninni á nýrnafrumukrabbameini eftir meðferð sem beindist að æðapelsvaxtarþætti (VEGF) (METEOR) var tilkynnt um rof í meltingarvegi hjá 0,9% sjúklinga (3/331) með nýrnafrumukrabbamein sem fengu meðferð með cabozantiníbi. Tilvikin voru af gráðu 2 eða 3. Miðgildi tíma fram að fyrstu einkennum var 10,0 vikur.

Í rannsókninni á nýrnafrumukrabbameini hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð (CABOSUN) var tilkynnt um rof í meltingarvegi hjá 2,6% sjúklinga (2/78) sem fengu meðferð með cabozantiníbi. Tilvikin voru af gráðu 4 eða 5.

Í rannsókninni á lifrarfrumukrabbameini (CELESTIAL) var tilkynnt um rof í meltingarvegi hjá 0,9% sem fengu meðferð með cabozantinibi (4/467). Öll tilvikin voru af gráðu 3 eða 4. Miðgildi tíma fram að fyrstu einkennum var 5,9 vikur.

Banvænt rof hefur komið fram í klínískum rannsóknum með cabozantinibi.

Lifrarheilakvilli

Í rannsókninni á lifrarfrumukrabbameini (CELESTIAL) var tilkynnt um lifrarheilakvilla (lifrarheilakvilla, heilakvilla, heilakvilla af völdum blóðammóníumhækkunar) hjá 5,6% sjúklinga sem fengu meðferð með cabozantinibi (26/467); tilvik af gráðu 3 eða 4 hjá 2,8% og eitt tilvik af gráðu 5 (0,2%). Miðgildi tíma fram að fyrstu einkennum var 5,9 vikur.

Ekki var tilkynnt um neitt tilvik lifrarheilakvilla í rannsóknunum á nýrnafrumukrabbameini (METEOR og CABOSUN).

Niðurgangur

Í rannsókninni á nýrnafrumukrabbameini eftir meðferð sem beindist að æðapelsvaxtarþætti (VEGF) (METEOR) var tilkynnt um niðurgang hjá 74% sjúklinga með nýrnafrumukrabbamein sem fengu meðferð með cabozantinibi (245/331); tilvik af gráðu 3 eða 4 hjá 11%. Miðgildi tíma fram að fyrstu einkennum var 4,9 vikur.

Í rannsókninni á nýrnafrumukrabbameini hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð (CABOSUN) var tilkynnt um niðurgang hjá 73% sjúklinga sem fengu meðferð með cabozantinibi (57/78); tilvik af gráðu 3 eða 4 hjá 10%.

Í rannsókninni á lifrarfrumukrabbameini (CELESTIAL) var tilkynnt um niðurgang hjá 54% sjúklinga sem fengu meðferð með cabozantinibi (251/467); tilvik af gráðu 3 eða 4 hjá 9,9%. Miðgildi tíma fram að fyrstu einkennum allra tilvika var 4,1 vikur. Niðurgangur leiddi til skammtabreytinga hjá 18% sjúklinga (84/467), til hlés á meðferð hjá 15% sjúklinga (69/467) og til þess að meðferð var hætt hjá 1% sjúklinga (5/467).

Fistlar

Í rannsókninni á nýrnafrumukrabbameini eftir meðferð sem beindist að æðapelsvaxtarþætti (VEGF) (METEOR) var tilkynnt um fistla hjá 1,2% (4/331) sjúklinga sem fengu meðferð með cabozantinibi og endaparmsfistla hjá 0,6% (2/331) sjúklinga sem fengu meðferð með cabozantinibi. Eitt tilvik var af gráðu 3, afgangurinn var af gráðu 2. Miðgildi tíma fram að fyrstu einkennum var 30,3 vikur.

Í rannsókninni á nýrnafrumukrabbameini hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð (CABOSUN) var ekki tilkynnt um neina fistla.

Í rannsókninni á lifrarfrumukrabbameini (CELESTIAL) var tilkynnt um fistla hjá 1,5% (7/467) sjúklinga með lifrarfrumukrabbamein. Miðgildi tíma fram að fyrstu einkennum var 14 vikur.

Banvænir fistlar hafa komið fram í klínískum rannsóknum á cabozantinibi.

Blæðingar

Í rannsókninni á nýrnafrumukrabbameini eftir meðferð sem beindist að æðapelsvaxtarþætti (VEGF) (METEOR) var tíðni alvarlegra blæðingartilfella (stig ≥ 3) 2,1% (7/331) hjá sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein sem fengu meðferð með cabozantinibi. Miðgildi tíma fram að fyrstu einkennum var 20,9 vikur.

Í rannsókninni á nýrnafrumukrabbameini hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð (CABOSUN) var tíðni alvarlegra blæðingartilfella (stig ≥ 3) 5,1% (4/78) hjá sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein sem fengu meðferð með cabozantinibi.

Í rannsókninni á lifrarfrumukrabbameini (CELESTIAL) var tíðni alvarlegra blæðinga (af stigi ≥ 3) 7,3% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með cabozantinibi (34/467). Miðgildi tíma fram að fyrstu einkennum var 9,1 vikur.

Banvænir blæðingar hafa komið fram í klínískum rannsóknum með cabozantinibi.

Afturkræft baklægt innlyksuheilabólguheilkenni (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS))

Ekki var tilkynnt um neitt tilvik RPLS í METEOR-, CABOSUN- eða CELESTIAL-rannsóknunum, en í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um RPLS í öðrum klínískum rannsóknum (há 2/4872 þátttakendum; 0,04%).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ekki er nein sértæk meðferð við ofskömmun cabozantinibs og hugsanleg einkenni ofskömmunar eru ekki þekkt.

Ef grunur leikur á ofskömmun skal hætta meðferð með cabozantinibi og hefja stuðningsmeðferð. Fylgjast skal með klínískum rannsóknarniðurstöðum á efnaskiptum minnst vikulega eða eins og talið er klínískt nauðsynlegt til að meta hugsanlegar breytingar. Meðhöndla skal einkenni aukaverkana í tengslum við ofskömmun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, prótínkínasahemill, ATC flokkur: L01XE26.

Verkunarháttur

Cabozantinib er lítil sameind sem er hemill á fjölda týrosínkínasaviðtaka (receptor tyrosine kinase (RTK)) sem tengjast æxlisvexti og nýæðamyndun, sjúklegum efnaskiptum beina, lyfjaþoli og framgangi krabbameins með meinvörpum. Hemlunarvirkni cabozantinibs á ýmsa kínasa var metin og reyndist það hemill á MET (viðtakaprótín vaxtarþáttar lifrarþekjufrumna) og VEGF (æðapelsvaxtarþáttur) viðtaka. Auk þess er cabozantinib hemill á aðra týrosínkínasa á borð við GAS6 viðtakann (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, stofnfrumuþáttarviðtakann (KIT), TRKB, Fms-líkan týrosínkínasa-3 (FLT3) og TIE-2.

Lyfhrif

Cabozantinib sýndi skammtaháð, hamlandi áhrif á æxlisvöxt, æxlisminnkun og/eða hamlaði meinvörpum í fjölbreyttum forklínískum æxlislíkönum.

Raflífeðlisfræði hjartans

Lenging QT-bils miðað við upphafsgildi, með Fridericia-leiðréttingu (QTcF) sem nam 10 - 15 msek. á degi 29 (en ekki á degi 1) eftir upphaf meðferðar með cabozantinibi (með 140 mg skammti einu sinni á dag) kom fram í klínískri samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með ágengt kjarnakrabbamein í skjaldkirtli (medullary thyroid cancer). Þessi áhrif tengdust ekki breytingum á lögum hjartalínurits eða nýjum takti. Enginn sjúklingur sem fékk meðferð með cabozantinibi í rannsókninni var með staðfest QTcF >500 msek., né heldur þeir sem fengu meðferð með cabozantinibi í rannsóknunum hjá sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein eða lifrarfrumukrabbamein (með skammtinum 60 mg).

Verkun og öryggi

Klínískar upplýsingar er varða meðferð við nýrnafrumukrabbameini (RCC) eftir meðferð sem beindist að æðapelsvaxtarþætti (VEGF)

Öryggi og verkun CABOMETYX við meðferð við nýrnafrumukrabbameini eftir meðferð sem beindist að æðapelsvaxtarþætti (VEGF) voru metin í slembiraðaðri, opinni, fjölsetra, 3. stigs rannsókn (METEOR). Sjúklingum (N=658) með langt gengið nýrnafrumukrabbamein með glærufrumuþætti (clear cell component)

sem áður höfðu fengið að minnsta kosti 1 týrósinkínasahemil á VEGF (æðapelsvaxtaþáttur) viðtaka (VEGFR TKI) var slembiraðað (1:1) til að fá CABOMETYX (N=330) eða everolimus (N=328). Sjúklingar máttu hafa fengið aðrar meðferðir, þar á meðal frumuboða og mótefni gegn VEGF, PD-1-viðtakann (programmed death-1-receptor) eða bindla hans. Sjúklingar með meðhöndluð meinvörp í heila voru leyfðir. Lífur án versnunar sjúkdóms (progression-free survival (PFS)) var metin af blindaðri, óháðri matsnefnd fyrir geislagreiningu og frumgreining var framkvæmd hjá fyrstu 375 einstaklingum með slembivali. Aukaendapunktur verkunar voru hlutlæg svörunartíðni (ORR) og heildarlífur (OS). Mat á æxlum var framkvæmt á 8 vikna fresti fyrstu 12 mánuðina, svo á 12 vikna fresti.

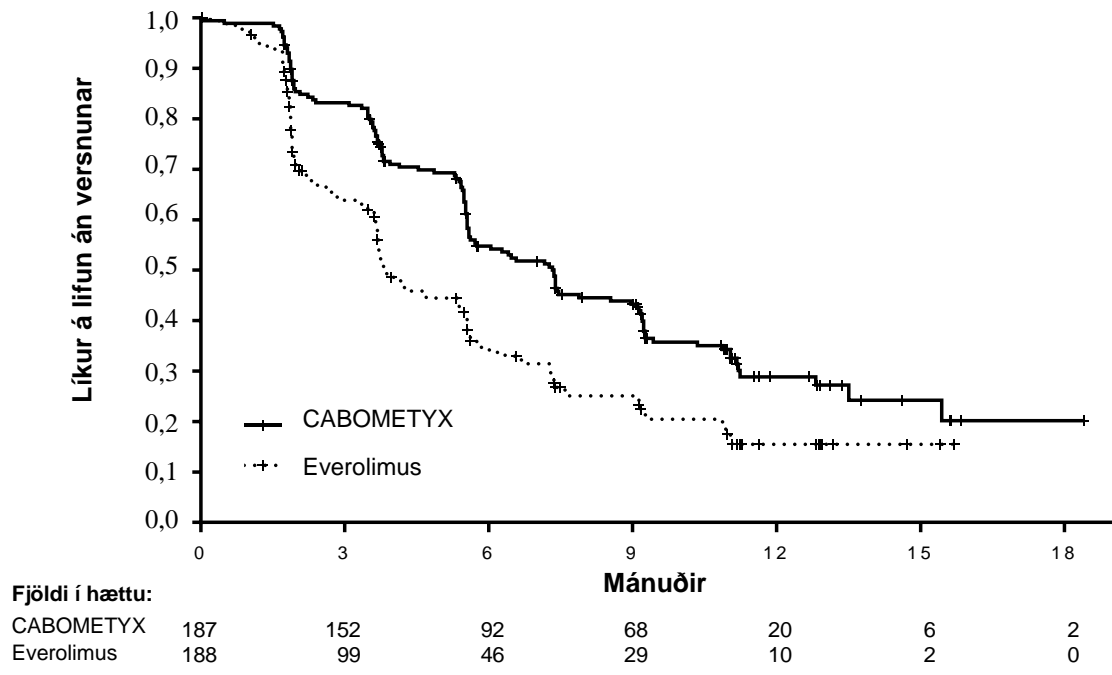
Lýðfræðilegir eiginleikar og sjúkdómseinkenni í upphafi voru sambærileg í CABOMETYX- og everolimus-hópunum. Meirihluti sjúklinganna voru karlar (75%), miðgildi aldurs var 62 ár. Sjötíu og eitt prósent (71%) höfðu áður aðeins fengið eitt VEGFR TKI; 41% sjúklinga fengu sunitinib áður, sem var þeirra eina VEGFR TKI. Samkvæmt Memorial Sloan Kettering Cancer Center viðmiðum fyrir mat á horfum voru 46% með góðar horfur (0 áhættuþættir), 42% í meðallagi (1 áhættuþáttur) og 13% með slæmar horfur (2 eða 3 áhættuþættir). Fimmtíu og fjögur prósent (54%) sjúklinga voru með 3 eða fleiri líffæri með krabbameini með meinvörpum, þar með talið í lungum (63%), eitlum (62%), lifur (29%) og beinum (22%). Miðgildi meðferðarlengdar var 7,6 mánuðir (á bilinu 0,3–20,5) hjá sjúklingum sem fengu CABOMETYX og 4,4 mánuðir (á bilinu 0,21–18,9) hjá sjúklingum sem fengu everolimus.

Sýnt var fram á tölfræðilega marktækan bata á PFS fyrir CABOMETYX samanborið við everolimus (mynd 1 og tafla 3). Skipulögð bráðabirgðagreining á heildarlífur (overall survival (OS)) var framkvæmd á sama tíma og PFS-greiningarnar og náði ekki bráðabirgðamörkum fyrir tölfræðilega marktækni (202 tilvik, HR=0,68 [0,51; 0,90], p=0,006). Í síðari óskipulagðri bráðabirgðagreiningu á heildarlífur var sýnt fram á tölfræðilega marktækan bata hjá sjúklingum sem var slembiraðað til að fá CABOMETYX samanborið við everolimus (320 tilvik, miðgildi 21,4 mánuðir á móti 16,5 mánuðum; áhættuhlutfall (HR)=0,66 [0,53; 0,83], p=0,0003; mynd 2). Sambærilegar niðurstöður sáust fyrir heildarlífur við eftirfylgnigreiningu (lýsandi) eftir 430 tilvik.

Rannsóknargreiningar á lífur án versnunar sjúkdóms og heildarlífur hjá þýðinu sem til stóð að meðhöndla (ITT) hafa einnig sýnt sambærilega niðurstöðu sem er hagstæð fyrir CABOMETYX samanborið við everolimus í mismunandi undirflokkum í samræmi við aldur (<65 á móti ≥ 65), kyn, MSKCC-áhættuhópur (hagstæð, í meðallagi, léleg), ECOG-staða (0 á móti 1), tími frá greiningu að slembivali (<1 ár á móti ≥1 ár), MET-staða æxla (hátt á móti lágt á móti óþekkt), meinvörp í beinum (ekki til staðar eða til staðar), meinvörp í innyflum (ekki til staðar eða til staðar), meinvörp í innyflum og beinum (ekki til staðar eða til staðar), fjöldi fyrri VEGFR-TKI (1 á móti ≥2), tímalengd fyrsta VEGFR-TKI (≤6 mánuðir á móti >6 mánuðir).

Niðurstöður fyrir hlutlæga svörunartíðni eru teknar saman í töflu 4.

Mynd 1: Kaplan-Meier-ferill fyrir lifun án versnunar samkvæmt óháðri matsnefnd um geislagreiningu hjá sjúklingum með nýrnafrumkrabbamein, eftir meðferð sem beindist að æðapelsvaxtarþætti (VEGF) (fyrstu 375 þátttakendur sem var slembiraðað) (METEOR)

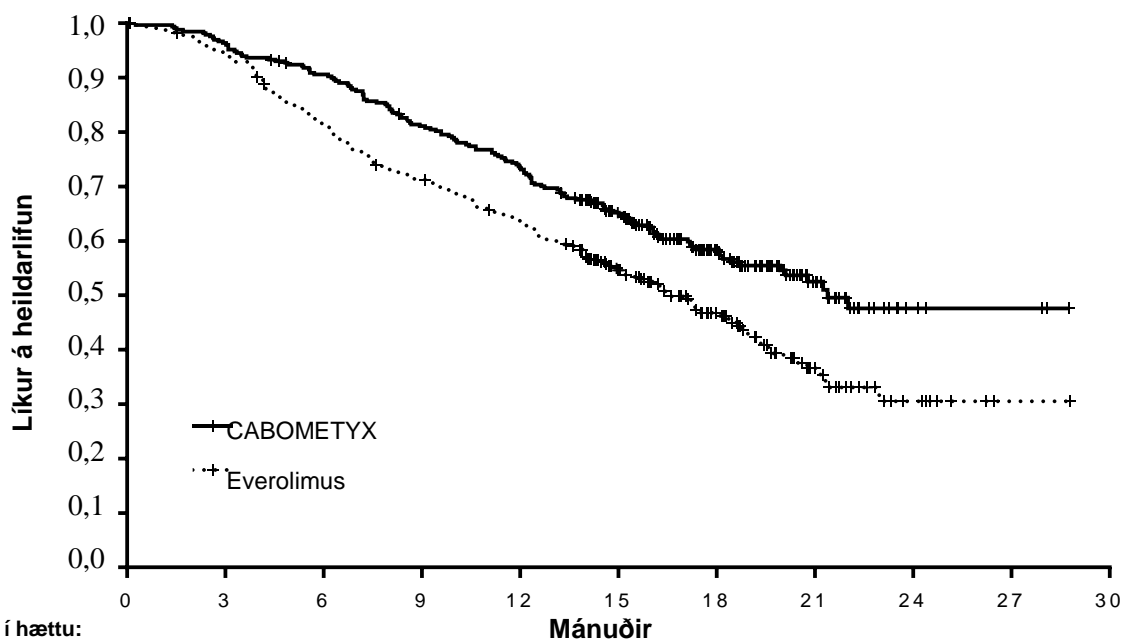


Tafla 3: Samantekt á niðurstöðum hvað varðar lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) samkvæmt óháðri matsnefnd um geislagreiningu hjá sjúklingum með nýrnafrumkrabbamein, eftir meðferð sem beindist að æðapelsvaxtarþætti (VEGF) (METEOR)

Endapunktur	Aðalgreiningarþýði fyrir PFS		Meðferðarþýði (Intent-To-Treat Population)	
	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
	N = 187	N = 188	N = 330	N = 328
Miðgildi PFS (95% öryggisbil), mánuðir	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% öryggisbil), p-gildi ¹	0,58 (0,45; 0,74), P<0,0001		0,51 (0,41; 0,62), P<0,0001	

¹ lagskipt log-rank próf

Mynd 2: Kaplan-Meier ferill fyrir heildarlifun hjá sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein, eftir meðferð sem beindist að æðapelsvaxtarþætti (VEGF) (METEOR)



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

Tafla 4: Samantekt á hlutlægri svörunartíðni (ORR) samkvæmt óháðri matsnefnd um geislagreiningu (IRC) og endurskoðun rannsakanda hjá sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein, eftir meðferð sem beindist að æðapelsvaxtarþætti (VEGF)

Endapunktur	Frumgreining á hlutlægri svörunartíðni hjá meðferðarþýði (IRC)		Hlutlæg svörunartíðni fyrir hverja endurskoðun rannsakanda hjá meðferðarþýði	
	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
	N = 330	N = 328	N = 330	N = 328
Hlutlæg svörunartíðni (eingöngu hlutasvörun) (95% öryggisbil)	17% (13%; 22%)	3% (2%; 6%)	24% (19%; 29%)	4% (2%; 7%)
p-gildi ¹	p<0,0001		p<0,0001	
Hlutasvörun	17%	3%	24%	4%
Miðgildi tímalengdar fram að fyrstu viðbrögðum, mánuðir (95% öryggisbil)	1,91 (1,6; 11,0)	2,14 (1,9; 9,2)	1,91 (1,3; 9,8)	3,50 (1,8; 5,6)
Stöðugur sjúkdómur sem besta svörun	65%	62%	63%	63%
Framsækinn sjúkdómur sem besta svörun	12%	27%	9%	27%

¹ kí-kvaðrat próf

Klínískar upplýsingar er varða meðferð við nýrnafrumukrabbameini (RCC) hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð

Öryggi og verkun CABOMETYX við meðferð við nýrnafrumukrabbameini hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð voru metin í slembiraðaðri, opinni, fjölsetra rannsókn (CABOSUN). Sjúklingum (N=157) með nýrnafrumukrabbamein með glærufrumuþætti (clear cell component), langt gengið eða með meinvörpum, sem ekki höfðu áður fengið meðferð var slembiraðað (1:1) til að fá CABOMETYX (N=79) eða sunitinib (N=78). Sjúklingar þurftu að vera með sjúkdóm með miðlungi mikilli eða mikilli áhættu samkvæmt áhættuflokkun IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium). Sjúklingum var lagskipt eftir IMDC áhættuflokkum og meinvörpum í beinum (já/nei). U.þ.b. 75% sjúklinganna höfðu gengist undir brottám nýra áður en meðferð var hafin.

Sjúklingar töldust vera í miðlungi mikilli áhættu ef þeir voru með einn eða tvo af eftirtöldum áhættuþáttum, en í mikilli áhættu ef þeir voru með þrjá eða fleiri af eftirtöldum áhættuþáttum: tími frá greiningu nýrnafrumukrabbameins þar til altæk meðferð hófst < 1 ár, blóðrauði < neðri mörk eðlilegra gilda, leiðrétt kalsíumgildi > efri mörk eðlilegra gilda, Karnovsky færnistuðull (KPS) < 80%, fjöldi daufkyrninga > efri mörk eðlilegra gilda og fjöldi blóðflagna > efri mörk eðlilegra gilda.

Aðalmælibreytan var lifun án versunar sjúkdóms. Viðbótarmælibreytur fyrir verkun voru hlutlæg svörunartíðni og heildarlifun. Mat var lagt á æxli á 12 vikna fresti.

Lýðfræðilegir eiginleikar og sjúkdómseinkenni í upphafi voru sambærileg í CABOMETYX- og sunitinib - hópunum. Meirihluti sjúklinganna voru karlar (78%), miðgildi aldurs var 62 ár. Skipting milli IMDC áhættuflokka var þannig að 81% voru í miðlungi mikilli áhættu (1-2 áhættuþættir) og 19% voru í mikilli áhættu (≥ 3 áhættuþættir). Flestir sjúklingar (87%) voru með ECOG-færnistuðul 0 eða 1; 13% voru með ECOG-færnistuðul 2. Þrjátíu og sex prósent (36%) sjúklinga voru með meinvörp í beinum.

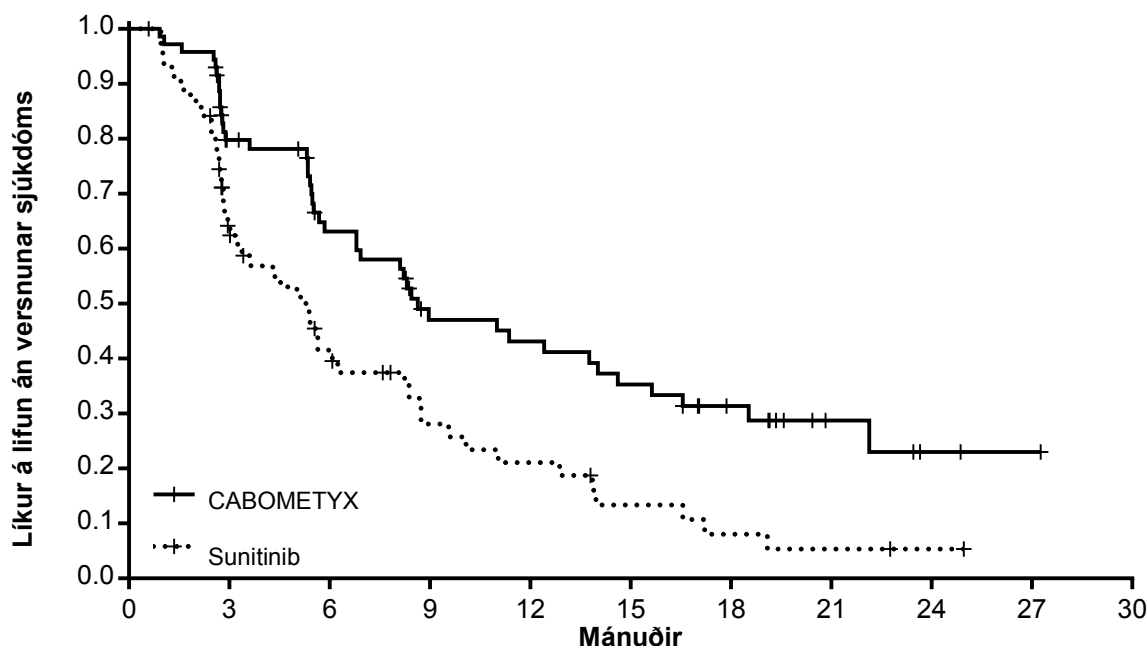
Sýnt var fram á tölfræðilega marktæka bætingu á lifun án versunar sjúkdóms með CABOMETYX, borið saman við sunitinib, með eftirámati blindaðrar óháðrar matsnefndar um geislagreiningu (mynd 3 og tafla 5). Niðurstöðum greiningar rannsakenda og greiningar óháðu matsnefndarinnar á lifun án versunar sjúkdóms bar saman.

Sýnt var fram á ávinning af CABOMETYX umfram sunitinib bæði hjá sjúklingum með jákvæða og neikvæða MET-stöðu æxla, og var virkni meiri hjá sjúklingum með jákvæða MET-stöðu æxla en hjá sjúklingum með neikvæða MET-stöðu æxla (áhættuhlutfall=0,32 (0,16; 0,63) borið saman við 0,67 (0,37; 1,23)), í þeirri röð.

Meðferð með CABOMETYX tengdist tilhneigingu til lengri lifunar, borið saman við sunitinib (tafla 5). Styrkur (power) rannsóknarinnar var ekki nægur til greiningar á heildarlifun og gögn eru ófullkomin.

Niðurstöður varðandi hlutlaga svörunartíðni eru teknar saman í töflu 5.

Mynd 3: Kaplan Meier ferill fyrir lifun án versunar sjúkdóms, að mati óháðrar matsnefndar, hjá sjúklingum með nýrnafrumkrabbamein sem ekki höfðu áður fengið meðferð



Fjöldi í hættu:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
CABOMETYX	79	51	37	24	22	18	12	5	2	1	0
Sunitinib	78	36	21	12	9	5	3	2	1	0	0

Tafla 5: Niðurstöður varðandi virkni hjá sjúklingum með nýrnafrumkrabbamein sem ekki höfðu áður fengið meðferð (því sem ætlunin var að meðhöndla (ITT), CABOSUN-rannsóknin)

	CABOMETYX (N=79)	Sunitinib (N=78)
Lifun án versunar sjúkdóms að mati óháðrar matsnefndar^a		
Miðgildi í mánuðum (95% öryggismörk)	8,6 (6,2; 14,0)	5,3 (3,0; 8,2)
Áhættuhlutfall (95% öryggismörk); lagskipt ^{b,c}	0,48 (0,32; 0,73)	
Tvíhliða log-rank p-gildi: lagskipt ^b	p=0,0005	
Lifun án versunar sjúkdóms að mati rannsakenda		
Miðgildi í mánuðum (95% öryggismörk)	8,3 (6,5; 12,4)	5,4 (3,4; 8,2)
Áhættuhlutfall (95% öryggismörk); lagskipt ^{b,c}	0,56 (0,37; 0,83)	
Tvíhliða log-rank p-gildi: lagskipt ^b	p=0,0042	
Heildarlifun		
Miðgildi í mánuðum (95% öryggismörk)	30,3 (14,6; NE)	21,0 (16,3; 27,0)
Áhættuhlutfall (95% öryggismörk); lagskipt ^{b,c}	0,74 (0,47; 1,14)	
Hlutlæg svörunartíðni n (%) að mati óháðrar matsnefndar		
Heildarsvörun	0	0
Hlutasvörun	16 (20)	7 (9)
Hlutlæg svörunartíðni (eingöngu hlutasvörun)	16 (20)	7 (9)
Stöðugur sjúkdómur	43 (54)	30 (38)
Versnandi sjúkdómur	14 (18)	23 (29)
Hlutlæg svörunartíðni n (%) að mati rannsakenda		
Heildarsvörun	1 (1)	0
Hlutasvörun	25 (32)	9 (12)
Hlutlæg svörunartíðni (eingöngu hlutasvörun)	26 (33)	9 (12)
Stöðugur sjúkdómur	34 (43)	29 (37)
Versnandi sjúkdómur	14 (18)	19 (24)

^a í samræmi við EU-aðlögun

^b Rannsókninni var lagskipt í IxRS eftir IMDC áhættuflokkum (miðlungi mikil eða mikil áhætta) og meinvörpum í beinum (já, nei)

^c Metið samkvæmt Cox-líkani fyrir hlutfallslega áhættu, leiðréttu fyrir lagskiptingu í IxRS. Áhættuhlutfall <1 bendir til ávinnings af cabozantinibi varðandi lifun án versnunar sjúkdóms

Klínískar upplýsingar er varða meðferð við lifrarfrumkrabbameini

Lagt var mat á öryggi og verkun CABOMETYX í slembiraðaðri, tvíblindri 3. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu (CELESTIAL). Sjúklingum (N=707) með lifrarfrumkrabbamein, sem ekki var unnt að veita læknanandi meðferð og sem áður höfðu fengið sorafenib við langt gengnum sjúkdómi, var slembiraðað (2:1) til að fá CABOMETYX (N=470) eða lyfleysu (N=237). Áður máttu sjúklingar hafa fengið eina aðra altæka meðferð við langt gengnum sjúkdómi, auk sorafenibs. Slembiröðun var lagskipt eftir orsök sjúkdómsins (HBV [með eða án HCV], HCV [án HBV] eða önnur), heimshlutum (Asía, aðrir heimshlutar) og dreifingu sjúkdómsins utan lifrarinnar og/eða íferð í stórar æðar (Já, Nei).

Aðalmælibreyta fyrir verkun var heildarlifun. Viðbótarmælibreytur voru lifun án versnunar sjúkdóms og hlutlæg svörunartíðni, samkvæmt mati rannsakanda sem byggði á RECIST-viðmiðunum (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), útgáfu 1.1. Æxli voru metin á 8 vikna fresti. Sjúklingar héldu áfram í blindaðri rannsóknarmeðferð eftir að myndgreining sýndi fram á versnun sjúkdómsins, meðan þeir höfðu af því klínískan ávinning eða þar til nauðsynlegt varð að beita frekari krabbameinsmeðferð, altækri eða staðbundinni á lifur. Ekki var leyft að skipta um meðferð úr lyfleysu í cabozantinib meðan á blinduðum hluta rannsóknarinnar stóð.

Lýðfræðilegar breytur og sjúkdómseiginleikar voru með svipuðum hætti í hópunum sem fengu CABOMETYX og lyfleysu, eins og sýnt er hér fyrir neðan fyrir alla þá 707 sjúklinga sem var slembiraðað:

Karlkyns: 82%

Miðgildi aldurs: 64 ár.

Hvítur kynstofn: 56%, asískur kynstofn: 34%

ECOG færnistuðull 0: 53% eða ECOG færnistuðull 1: 47%.

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

Meðal orsaka lifrarfrumkrabbameins voru 38% lifrabólgu B veira (HBV), 21% lifrabólgu C veira (HCV) og 40% aðrar orsakir (hvorki HBV né HCV).

Íferð æxla í stórar æðar og/eða dreifing utan lifrarinnar: 78%.

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

Staðbundin lyfjagjöf með slagæðastíflun eða lyfjagegnflæði (loco-regional transarterial embolisation or chemoinfusion procedures): 44%

Geislameðferð fyrir meðferð með cabozantinibi: 37%

Miðgildi lengdar meðferðar með sorafenibi: 5,32 mánuðir

Sjöttú og tvö prósent (72%) sjúklinga höfðu fengið eina og 28% höfðu fengið tvær fyrri altækar meðferðir við langt gengnum sjúkdóm.

Sýnt var fram á tölfræðilega marktæka lengingu heildarlifunar hjá sjúklingum sem fengu CABOMETYX, borið saman við sjúklinga sem fengu lyfleysu (tafla 6 og mynd 4).

Niðurstöður varðandi lifun án versnunar sjúkdóms og hlutlæga svörunartíðni eru teknar saman í töflu 6.

Tafla 6: Niðurstöður varðandi verkun á lifrarfrumukrabbamein (þýði sem ætlunin var að meðhöndla (ITT), CELESTIAL-rannsóknin)

	CABOMETYX (N=470)	Lyfleysa (N=237)
Heildarlifun		
Miðgildi heildarlifunar (95% öryggismörk), mánuðir	10,2 (9,1; 12,0)	8,0 (6,8; 9,4)
<u>Áhættuhlutfall (95% öryggismörk)^{1,2}</u>	0,76 (0,63; 0,92)	
p-gildi ¹	p=0,0049	
Lifun án versnunar sjúkdóms³		
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms í mánuðum (95% öryggismörk)	5,2 (4,0; 5,5)	1,9 (1,9; 1,9)
<u>Áhættuhlutfall (95% öryggismörk)¹</u>	0,44 (0,36; 0,52)	
p-gildi ¹	p<0,0001	
<u>Kaplan-Meier áfangamat á hlutfalli sjúklinga án versnunar eftir 3 mánuði</u>		
% (95% öryggismörk)	67,0% (62,2%; 71,3%)	33,3% (27,1%; 39,7%)
Hlutlæg svörunartíðni n (%)³		
Alger svörun (CR)	0	0
Hlutasvörun (PR)	18 (4)	1 (0,4)
Hlutlæg svörunartíðni (CR+PR))	18 (4)	1 (0,4)
p-gildi ^{1,4}	p=0,0086	
Stöðugur sjúkdómur	282 (60)	78 (33)
Versnandi sjúkdómur	98 (21)	131 (55)

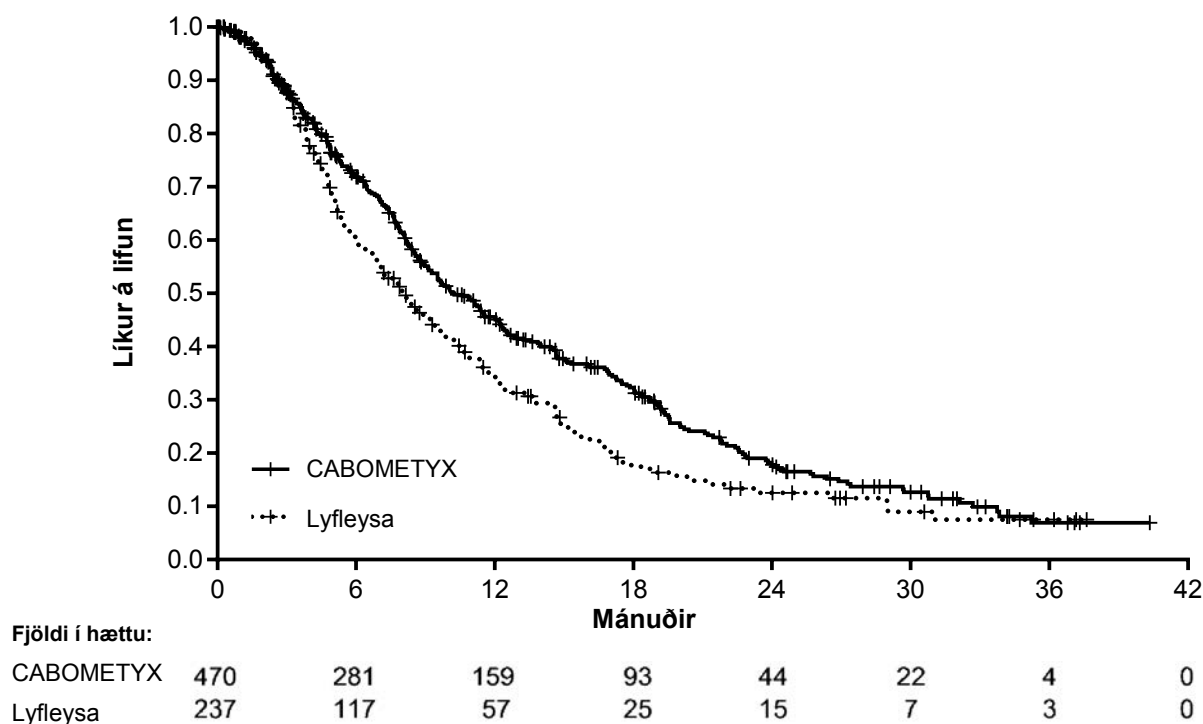
¹ tvíhliða lagskipt log-rank próf eftir orsökum sjúkdómsins (HBV [með eða án HCV], HCV [án HBV] eða aðrar, heimshluta (Asía, aðrir heimshlutar) og dreifingar sjúkdómsins utan lifrarinnar og/eða íferð í stórar æðar (Já, Nei) (samkvæmt gögnum úr IVRS gagnasöfnunarkerfi)

² metið samkvæmt Cox-líkani fyrir hlutfallslega áhættu

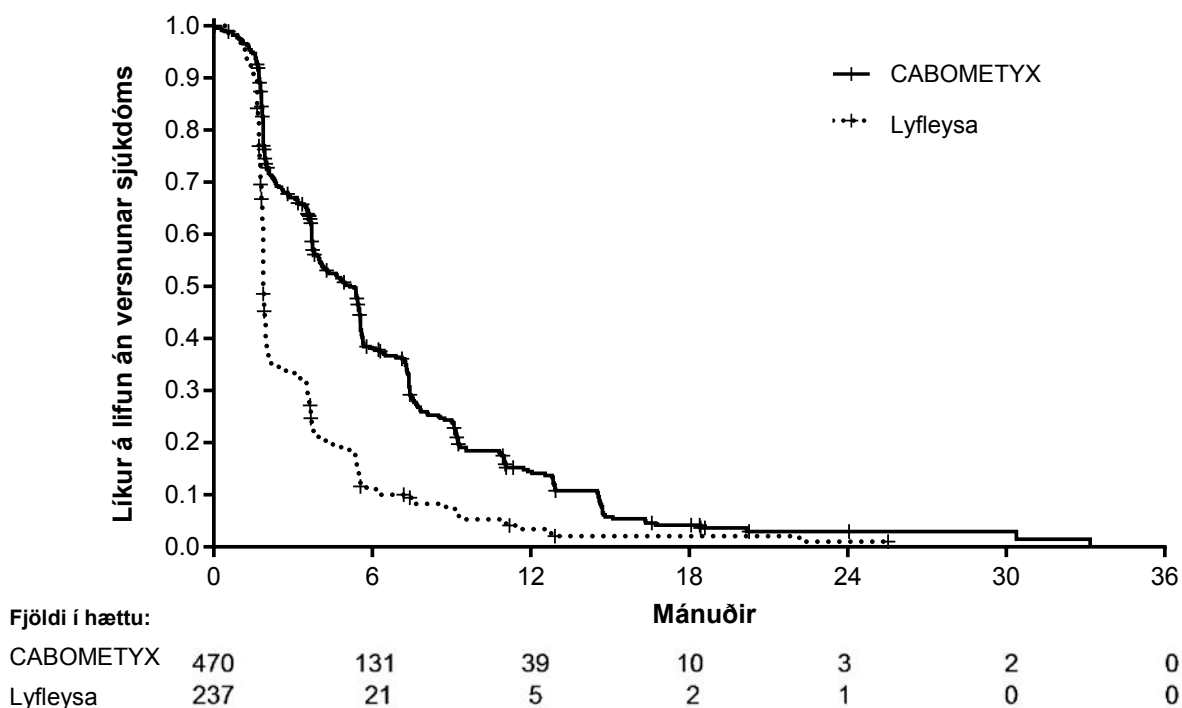
³ að mati rannsakanda, samkvæmt RECIST 1.1 viðmiðunum

⁴ lagskipt Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) próf

Mynd 4: Kaplan-Meier ferill fyrir heildarlifun (CELESTIAL-rannsóknin)



Mynd 5: Kaplan Meier ferill fyrir lifun án versnunar sjúkdóms (CELESTIAL-rannsóknin)



Tíðni altækrar meðferðar, annarrar en geislameðferðar, og staðbundinnar meðferðar sem beindist gegn lifur og ekki var samkvæmt rannsóknaráætlun (non-protocol anticancer therapy, NPACT) var 26% í hópnum sem fékk cabozantinib en 33% í hópnum sem fékk lyfleysu. Þátttakendur sem fengu slíka meðferð þurftu að hætta rannsóknarmeðferð. Könnunargreining á heildarlifun, aðlöguð með tilliti til notkunar NPACT, studdi frumgreininguna: áhættuhlutfallið, aðlagð með tilliti til lagskiptingarþátta (samkvæmt IxRS), var 0,66 (95%

öryggismörk: 0,52; 0,84; p-gildi samkvæmt lagskiptu logrank-prófi = 0,0005). Kaplan- Meier mat á miðgildi lengdar heildarlífunar var 11,1 mánuðir í hópnum sem fékk cabozantinib en 6,9 mánuðir í hópnum sem fékk lyfleysu, þ.e. 4,2 mánaða áætlaður munur á miðgildum heildarlífunar milli hópa.

Lífsgæði, óháð sjúkdómum, voru metin með EuroQoL EQ-5D-5L spurningalistanum. Á fyrstu vikum meðferðarinnar sáust neikvæð áhrif af Cabometyx, borið saman við lyfleysu, á EQ-5D gagnsemikvarðanum (utility index score). Eftir þann tíma voru einungis takmörkuð gögn um lífsgæði tiltæk.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á CABOMETYX í öllum undirhópum barna fyrir meðferð við lifrarfrumkrabbameini eða krabbameini í nýrum eða nýrnaskjöldum (að undanskildu nýrnakímsæxli (nephroblastoma), forstigi nýrnakímsæxlis (nephroblastomatosis), glærufrumusarkmeini (clear cell sarcoma), nýrnakirtilsarkmeini hjá fóstri eða nýbura (mesoblastic nephroma), nýrnamergrskrabbameini (renal medullary carcinoma) og staffrumkrabbameini í nýrum (rhabdoid tumour of the kidney)) (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir inntöku cabozantinibs næst hámarksstyrkur cabozantinibs í plasma 3 til 4 klst. eftir inntöku. Mælingar á styrk cabozantinibs í plasma sýna annan frásogstopp u.þ.b. 24 klukkustundum eftir inntöku, sem bendir til þess að cabozantinib fari um lifrar-þarma hringrásina (enterohepatic recirculation).

Endurtekinn dagskammtur sem nam 140 mg í 19 daga leiddi til u.þ.b. 4- til 5-faldrar meðaluppsöfnunar cabozantinibs (byggt á AUC) samanborið við stakan skammt; stöðugt ástand næst u.þ.b. á degi 15.

Fiturík máltíð jók C_{max} og AUC gildin (41% annars vegar og 57% hins vegar) samanborið við föstu hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu stakan 140 mg skammt af cabozantinibi til inntöku. Engar upplýsingar liggja fyrir um nákvæm áhrif matar þegar hans er neytt 1 klst. eftir inntöku cabozantinibs.

Ekki var hægt að sýna fram á jafngildi milli cabozantinib hylkja og taflna eftir stakan 140 mg skammt hjá heilbrigðum einstaklingum. Fram kom 19% aukning á C_{max} á töfluformi (CABOMETYX) miðað við hylki (COMETRIQ). Minna en 10% munur á AUC kom fram milli cabozantinib taflna (CABOMETYX) og hylkja (COMETRIQ).

Dreifing

Cabozantinib er að mestu leyti prótínbundið í plasma hjá mönnum *in vitro* ($\geq 99,7\%$). Samkvæmt líkani fyrir lyfjahvörf (PK) þýðis er dreifingarrúmmál miðhólfs (V_c/F) áætlað 212 l. Prótínbinding breyttist ekki hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrna- eða lifrarstarfsemi.

Umbrot

Cabozantinib umbrotnaði *in vivo*. Fjögur umbrotsefni voru til staðar í plasma með útsetningu (AUC) hærrí en 10% af móðurefninu: XL184-N-oxíð, XL184 amíð klofningsafurð, XL184 mónóhýdroxýsúlfat og 6-desmetýlamíð klofningsafurðarsúlfat. Tvö ótengd umbrotsefni (XL184-N-oxíð og XL184 amíð klofningsafurð), sem höfðu <1% af kínasa markhemlunargetu cabozantinibs og hvort um sig samsvaraði <10% af heildarútsetningu tengdri lyfinu í plasma.

Cabozantinib er hvarfefni fyrir umbrot CYP3A4 *in vitro*, þar sem hlutleysandi mótefni við CYP3A4 hindraði myndun umbrotsefnisins XL184 N-oxíðs sem nam >80% í NADPH-hvataðri kvíun í netbólum úr mannalifur (human liver microsome (HML)); hins vegar höfðu hlutleysandi mótefni við CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 og CYP2E1 engin áhrif á myndun umbrotsefna cabozantinibs. Hlutleysandi mótefni við CYP2C9 sýndi smávægileg áhrif á myndun umbrotsefna cabozantinibs (þ.e. <20% lækun).

Brotthvarf

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum cabozantinibs með upplýsingum frá 1.883 sjúklingum og 140 heilbrigðum sjálfboðaliðum eftir gjöf skammta af ýmsum stærðum á bilinu 20-140 mg til inntöku var helmingunartími

brotthvarfs cabozantinibs í plasma u.þ.b. 110 klst. Meðalbrotthvarf (CL/F) við jafnvægi var áætlað 2,48 l/klst. Innan 48-daga söfnunartímabils eftir stakan skammt af ¹⁴C--cabozantinibi hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum endurheimtist u.þ.b. 81% af heildargeislavirkninni sem gefin var og þar af voru 54% í hægðum og 27% í þvagi.

Lyfjahlvörf í sérstökum sjúklingahópum

Skert nýrnastarfsemi

Í rannsókn á sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, sem fengu 60 mg af cabozantinibi, var hlutfall margfeldis meðaltala minnstu fervika (ratios of geometric LS mean) fyrir cabozantinib í plasma, C_{max} og AUC_{0-inf} sé 19% og 30% hærra hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (90% öryggisbil fyrir C_{max} 91,60% til 155,51%; AUC_{0-inf} 98,79% til 171,26%) og 2% og 6–7% hærra (90% öryggisbil fyrir C_{max} 78,64% til 133,52%; AUC_{0-inf} 79,61% til 140,11%) hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi, samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Á grundvelli sameiginlegrar þýðisgreiningar á lyfjahlvörfum cabozantinibs hjá heilbrigðum einstaklingum og krabbameinssjúklingum (þ.m.t. sjúklingum með lifrarfrumkrabbamein), sást enginn klínískt marktækur munur á meðalútsetningu fyrir cabozantinibi í plasma milli einstaklinga með eðlilega lifrarstarfsemi (n=1425) og einstaklinga með vægt skerta lifrarstarfsemi (n=558). Takmörkuð gögn liggja fyrir um sjúklinga með miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi samkvæmt viðmiðum NCI-ODWG (National Cancer Institute – Organ Dysfunction working Group) (n=15). Lyfjahlvörf cabozantinibs hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi hafa ekki verið metin.

Kynþáttur

Þýðisgreining á lyfjahlvörfum sýndi ekki fram á klínískt marktækan mun á lyfjahlvörfum cabozantinibs á grundvelli kynþáttar.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Aukaverkanir sem ekki komu fram í klínískum rannsóknum en sáust hjá dýrum við skömmtun sem er svipuð meðferðarskömmtun og skipta hugsanlega máli við klíníska notkun, voru sem hér segir:

Í rannsóknum á eiturvekun með endurteknum skömmtum sem stóðu yfir í allt að 6 mánuði hjá rottum og hundum voru marklífæri fyrir eiturvekanir meltingarvegur, beinmergur, eitlavefur, nýru, nýrnahettuvefur og vefur í æxlunarfærum. Mörk um engin skaðleg áhrif (NOAEL) voru lægri en klínísk útsetning hjá mönnum við meðferðarskammta.

Cabozantinib hefur ekki sýnt stökkbreytandi eða litningasundrandi verkun í stöðluðum prófunum á eiturvekunum á erfðafni. Krabbameinsvaldandi áhrif cabozantinibs hafa verið metin hjá tveimur tegundum: rasH2 erfðabreyttum músum og Sprague-Dawley rottum. Í 2 ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum voru niðurstöður varðandi æxli sem tengdust cabozantinibi aukin tíðni góðkynja litfíklaæxla (pheochromocytoma), einna sér eða ásamt illkynja litfíklaæxlum/flóknum illkynja litfíklaæxlum í nýrnahettum hjá báðum kynjum við útsetningu vel undir þeirri útsetningu sem ætlunin er að ná hjá mönnum. Klínísk þýðing þeirra æxlisskemmda sem sést hafa hjá rottum er óviss, en er líklega lítil. Cabozantinib var ekki krabbameinsvaldandi í rasH2-músálíkaninu við lítilliga meiri útsetningu en ætlunin er að ná við meðferð hjá mönnum.

Rannsóknir á frjósemi hjá rottum hafa sýnt fram á minnkaða frjósemi hjá bæði karl- og kvendýrum. Auk þess kom fram vanmyndun sædisfrumna hjá hundum við mörk útsetningar sem eru innan við klíníska útsetningu við meðferðarskammta hjá mönnum.

Rannsóknir á fósturvísis-/fósturþroska voru gerðar á rottum og kanínum. Hjá rottum olli cabozantinib fósturvísisláti, fósturbjúg, klofnum gómi/vör, vefjabresti í húð og snúnum eða vanþroskuðum hala. Hjá kanínum olli cabozantinib breytingum í mjúkvefjum fósra (minnkun á brisi, minnkun eða tapi á miðblaði

lunga) og aukinni tíðni meiriháttar vansköpunar í fóstrum. NOAEL-mörkin fyrir eiturvekun á fósturvísis-/fósturþroska og vansköpun voru lægri en klínísk útsetning hjá mönnum við meðferðarskammta.

Ungar rottur (sambærilegar við börn >2 ára að aldri) sem fengu cabozantinib reyndust hafa hækkuð hvítfrumugildi, minnkaða blóðkornamyndun, vanþroskuð kvenkyns æxlunarfæri (án seinkaðrar leggangaopnunar), afbrigðilegar tennur, minnkun steinefna og þéttleika í beinum, litun lifrar og ofvöxt í eitlum. Einkenni í legi/eggjastokkum og minnkuð blóðkornamyndun virðast vera skammvinn en áhrif á bein og litun lifrar voru langvinn. Ungar rottur (sambærilegar við börn <2 ára að aldri) sýndu svipuð meðferðartengd einkenni en virtust vera næmari fyrir eiturvekunum tengdum cabozantinibi við sambærilega skammta.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald töflu

Örkristallaður sellulósi

Vatnsfrír laktósi

Hýdroxýprópýlsellulósi

Natríumkroskarmellósi

Vatnsfrí kísilkvoða

Magnesíumsterat

Filmuhúð

Hýprómellósi 2910

Títantvíoxíð (E171)

Tríasetín

Gult járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki er þörf á sérstökum geymsluskilyrðum fyrir lyfið.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PCTFE-þynna með bakhlið úr álpappírþynnu, sem inniheldur 7 filmuhúðaðar töflur. Hver askja inniheldur 4 þynnur með 28 filmuhúðuðum töflum.

HDPE-glas með barnaöryggi úr pólýprópýleni og þremur rakadrægum kísilgelhylkjum. Hvert glas inniheldur 30 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Cabometyx 20 mg filmuhúðaðar töflur
EU/1/16/1136/001
EU/1/16/1136/002

Cabometyx 40 mg filmuhúðaðar töflur
EU/1/16/1136/003
EU/1/16/1136/004

Cabometyx 60 mg filmuhúðaðar töflur
EU/1/16/1136/005
EU/1/16/1136/006

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 9. september 2016

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Frakkland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

CABOMETRYX 20 mg filmuhúðaðar töflur
cabozantinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur cabozantinib (S)-malat sem samsvarar 20 mg af cabozantinibi.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla
28 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

CABOMETRYX 20 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

CABOMETRYX 20 mg filmhúðaðar töflur
cabozantinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Ipsen Pharma

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

CABOMETYX 40 mg filmhúðaðar töflur
cabozantinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur cabozantinib (S)-malat sem samsvarar 40 mg af cabozantinibi.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmhúðuð tafla
28 filmhúðaðar töflur
30 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

CABOMETRYX 40 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

CABOMETRYX 40 mg filmhúðaðar töflur
cabozantinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Ipsen Pharma

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

CABOMETRYX 60 mg filmuhúðaðar töflur
cabozantinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur cabozantinib (*S*)-malat sem samsvarar 60 mg af cabozantinibi.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla
28 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

CABOMETRYX 60 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

CABOMETRYX 60 mg filmhúðaðar töflur
cabozantinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Ipsen Pharma

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMÍÐI Á GLASI

1. HEITI LYFS

CABOMETRYX 20 mg filmuhúðaðar töflur
cabozantinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur cabozantinib (S)-malat sem samsvarar 20 mg af cabozantinibi.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1136/002

13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á GLASI

1. HEITI LYFS

CABOMETYX 40 mg filmuhúðaðar töflur
cabozantinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur cabozantinib (S)-malat sem samsvarar 40 mg af cabozantinibi.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1136/004

13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMÍÐI Á GLASI

1. HEITI LYFS

CABOMETYX 60 mg filmhúðaðar töflur
cabozantinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur cabozantinib (*S*)-malat sem samsvarar 60 mg af cabozantinibi.

3. VIRK(T) EFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1136/006

13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

CABOMETRYX 20 mg filmuhúðaðar töflur

CABOMETRYX 40 mg filmuhúðaðar töflur

CABOMETRYX 60 mg filmuhúðaðar töflur

cabozantinib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um CABOMETRYX og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota CABOMETRYX
3. Hvernig nota á CABOMETRYX
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á CABOMETRYX
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um CABOMETRYX og við hverju það er notað

Upplýsingar um CABOMETRYX

CABOMETRYX er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið cabozantinib.

Það er notað til meðferðar við:

- langt gengnu krabbameini í nýrum, af tegund sem nefnist nýrnafrumukrabbamein
- krabbameini í lifur hjá fullorðnum sem áður hafa fengið meðferð með tilteknu krabbameinslyfi (sorafenibi).

Hvernig CABOMETRYX virkar

CABOMETRYX hamlar starfsemi prótína sem kallast týrosínkínasaviðtakar (RTK), sem taka þátt í vexti frumna og myndun nýrra æða sem flytja blóð til þeirra. Þessi prótín geta verið til staðar í miklu magni í krabbameinsfrumum og með því að hamla starfsemi þeirra getur CABOMETRYX hægt á vaxtarhraða krabbameinsæxla og hjálpað til við að stöðva blóðflæðið sem krabbameinið þarfnast.

2. Áður en byrjað er að nota CABOMETRYX

Ekki má nota CABOMETRYX

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir cabozantinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en CABOMETRYX er notað ef þú:

- ert með háan blóðþrýsting
- ert með niðurgang
- hefur nýlega fengið alvarlegar blæðingar
- hefur farið í aðgerð síðastliðinn mánuð (eða ef aðgerð er fyrirhuguð), þ.m.t. hjá tannlækni
- ert með bólgusjúkdóm í meltingarvegi (t.d. Crohns-sjúkdóm eða sáraristilbólgu, sarpbólgu eða botnlangabólgu)
- hefur nýlega sögu um blóðtappa í fæti, heilablóðfall eða hjartaáfall
- ert með lifrar- eða nýrnasjúkdóm.

Láttu lækinn vita ef eitthvað af þessu á við um þig. Meðferð getur verið nauðsynleg, en lækinn getur einnig ákveðið að breyta CABOMETYX-skammtinum eða hætta meðferðinni alveg. Sjá einnig kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun CABOMETYX hjá börnum eða unglingum. Áhrif CABOMETYX hjá einstaklingum yngri en 18 ára eru ekki þekkt.

Notkun annarra lyfja samhliða CABOMETYX

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð þar með talin lyf sem fengin eru án lyfseðils. Það er vegna þess að CABOMETYX getur haft áhrif á verkun annarra lyfja. Einnig geta önnur lyf haft áhrif á verkun CABOMETYX. Það getur leitt til þess að lækinn þurfi að breyta skammtinum sem tekinn er. Láttu lækinn vita um öll lyf, en einkum ef þú tekur:

- Lyf við sveppasýkingum á borð við ítrakónazól, ketókónazól og posakónazól
- Lyf við bakteríusýkingum (sýklalyf) á borð við eryþrómysín, claritrómýsín og rífampisín
- Ofnæmislyf á borð við fexófenadín og ranólazín
- Lyf við flogaveiki eða krömpum á borð við fenýtóín, karbamazepín og fenóbarbital
- Jurtalyf sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*), sem stundum er notuð til meðferðar á þunglyndi eða sjúkdómum tengdum þunglyndi, eins og kvíða
- Lyf sem notuð eru til blóðþynningar, eins og warfarín
- Lyf við háum blóðþrýstingi eða öðrum hjartakvillum, eins og aliskíren, ambrísentan, dabigatran etexílat, dígoxín, talinolól og tolvaptan
- Lyf við sykursýki, eins og saxagliptín og sitagliptín
- Lyf við þvagsýrugigt, eins og kolkisín
- Lyf sem notuð eru við HIV eða AIDS, eins og efavírens, rítónavír, maravírok og emtricitabín
- Lyf sem notuð eru til að koma í veg fyrir höfnun ígræðslu (cýklósporín) og meðferð við iktsýki og sóra sem byggir á cýklósporíni

Getnaðarvarnir til inntöku

Ef CABOMETYX er notað samtímis getnaðarvarnarlyfjum til inntöku er ekki víst að getnaðarvörnin sé örugg. Einnig ætti að nota aðrar getnaðarvarnir (t.d. verjur eða hettu) á meðan CABOMETYX er notað og í a.m.k. 4 mánuði eftir lok meðferðar.

Notkun CABOMETYX með mat

Ekki á að taka CABOMETYX með mat. Ekki á að borða neitt í a.m.k. 2 klst. áður en CABOMETYX er tekið og í 1 klst. eftir að lyfið er tekið. Forðast skal neyslu matvæla sem innihalda greipaldin á meðan lyfið er tekið, þar sem þau geta aukið styrk CABOMETYX í blóði.

Meðgangi, brjóstgjöf og frjósemi

Forðast skal þungun meðan á meðferð með CABOMETYX stendur. Ef möguleiki er á þungun hjá þér eða maka þínum skal nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 4 mánuði eftir að

meðferð lýkur. Leita skal ráða hjá læknum varðandi hvaða getnaðarvörn skal nota á meðan CABOMETRYX er notað (sjá einnig kaflann Notkun annarra lyfja samhliða CABOMETRYX hér fyrir ofan).

Látið lækinn vita af þungun hjá þér eða maka þínum eða ef þungun er fyrirhuguð meðan á meðferð með CABOMETRYX stendur.

Leitið ráða hjá læknum ÁÐUR en CABOMETRYX er tekið ef þú eða maki þinn íhugið þungun eða ef þungun er fyrirhuguð eftir að meðferð lýkur. Hugsanlegt er að meðferð með CABOMETRYX geti haft áhrif á frjósemi.

Konur sem taka CABOMETRYX ættu ekki að hafa barn á brjósti meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 4 mánuði eftir að meðferð lýkur, þar sem caboxantinib og/eða umbrotsefni þess geta skilist út í brjóstamjólki og skaðað barnið.

Akstur og notkun véla

Gætið varúðar við akstur eða notkun véla. Athugið að meðferð með CABOMETRYX getur valdið þreytu eða máttleysi og getur haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

CABOMETRYX inniheldur laktósa

CABOMETRYX inniheldur laktósa (sykurtegund). Ef lækinn hefur sagt þér að þú sért með óþol fyrir sumum sykurtegundum skaltu ræða við lækinn áður en þú tekur lyfið.

3. Hvernig nota á CABOMETRYX

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Nota skal lyfið þar til lækinn ákveður að hætta meðferð. Ef fram koma alvarlegar aukaverkanir kann lækinn að ákveða að breyta skammtinum eða hætta meðferð fyrr en upphaflega var áætlað. Lækinn mun láta þig vita hvort breyta þarf skammtinum.

CABOMETRYX á að taka einu sinni á dag. Venjulegur skammtur er 60 mg, en lækinn ákveður réttan skammt fyrir þig.

CABOMETRYX á **ekki** að taka með mat. Ekki á að borða neitt í a.m.k. 2 klst. áður en CABOMETRYX er tekið og í 1 klst. eftir að lyfið er tekið. Gleypið töfluna með fullu glasi af vatni. Ekki má mylja töflurnar.

Ef tekinn er stærri skammtur af CABOMETRYX en mælt er fyrir um

Ef tekinn er stærri skammtur af CABOMETRYX en mælt var fyrir um skal hafa samband við lækinn eða fara tafarlaust á sjúkrahús með töflurnar og þennan fylgiseðil.

Ef gleymist að taka CABOMETRYX

- Ef enn eru 12 klst. eða meira þar til taka á næsta skammt skal taka skammtinn sem gleymdist um leið og munað er eftir honum. Takið næsta skammt á réttum tíma.
- Ef taka á næsta skammt innan 12 klst. skal ekki taka þann skammt sem gleymdist. Taka skal næsta skammt á réttum tíma.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Ef aukaverkanir koma fram kann lækinn að ráðleggja að minni skammtur af CABOMETRYX sé tekinn. Lækinn kann einnig að ávísa öðrum lyfjum til að meðhöndla aukaverkanirnar.

Látið lækninn strax vita ef einhverjar af eftirtöldum aukaverkunum koma fram – bráð læknismeðferð kann að vera nauðsynleg:

- Einkenni á borð við verki í kvið, ógleði, uppköst, hægðatregðu eða hita. Þetta geta verið merki um rof á meltingarvegi, þ.e. gat sem myndast á maga eða þörmum og getur verið lífshættulegt.
- Alvarleg eða stjórnlaus blæðing með einkennum svo sem blóðugum uppköstum, svörtum hægðum, blóði í þvagi, höfuðverk eða blóðhósta.
- Bólgur, verkir í höndum og fótum eða andnauð.
- Sár sem grær ekki.
- Flogaköst, höfuðverkur, ringlun eða einbeitingarskortur. Þetta geta verið merki um það sem kallast afturkræft baklægt innlyksuheilabólguheilkenni (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS)). RPLS er mjög sjaldgæft (kemur fyrir hjá færri en 1 af hverjum 1.000 einstaklingum).
- Syfja, rugl eða meðvitundarleysi. Þetta getur stafað af lifrarvandamálum.

Aðrar aukaverkanir eru m.a.:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Magakvillar, þ.m.t. niðurgangur, ógleði, uppköst, hægðatregða, meltingartruflanir og kviðverkir
- Blöðrur, verkur í höndum eða iljum, útbrot eða roði í húð
- Minnkuð matarlyst, þyngdartap, breytt bragðskyn
- Þreyta, slappleiki, höfuðverkur, sundl
- Háþrýstingur (hækkaður blóðþrýstingur)
- Blóðleysi (lítið magn rauðra blóðkorna)
- Roði, bólgur eða verkur í munni eða hálsi, erfiðleikar við tal, hæsi, hósti
- Breytingar á niðurstöðum blóðrannsóknna sem gerðar eru til að fylgjast með almennri heilsu og starfsemi líffæra (þ.m.t. lifrar og nýrna), lág gildi blóðsalta (á borð við magnesíum eða kalíum)
- Mæði
- Minnkuð virkni skjaldkirtils, einkenni geta verið: þreyta, þyngdaraukning, hægðatregða, kuldatilfinning og húðþurrkur
- Þroti í fótleggjum og handleggjum

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Ígerð (uppsöfnun graftar með þrota og bólgu)
- Vessaþurrð
- Suð í eyrum
- Blóðtappar í bláæðum, slagæðum eða lungum
- Lítil fjöldi blóðflagna og hvítra blóðfrumna
- Lágt gildi albúmíns í blóði
- Hækkað eða lækkað blóðsykurgildi
- Lækkuð gildi kalsíums, natríums og fosfats í blóði
- Hækkað gildi kalíums í blóði
- Hækkað gildi gallrauða í blóði (sem getur valdið gulu/gulri húð eða augum)
- Hækkað gildi amýlasa í blóði
- Hækkað gildi lípasa í blóði
- Hækkað gildi kólesteróls í blóði
- Dofi, náladofi, sviðatilfinning, verkur í útlimum
- Sársaukafullt rof eða óeðlileg tenging vefja í líkamanum
- Vélindabakflæði (magasýra berst upp í vélinda)
- Gyllinæð
- Munnþurrkur og verkur í munni
- Syfja, rugl eða meðvitundarleysi vegna lifrarvandamála
- Húðþurrkur, mikill kláði í húð, þrymlabólur
- Hárlós (hármisssir og þynning), breyting á hárlit
- Verkir í handleggjum, fótleggjum og liðum, vöðvakrampar
- Prótein í þvagi (sést við rannsóknir)

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Flogaköst
- Lítil fjöldi tiltekinnar tegundar hvíttra blóðfrumna (eitelfrumna)
- Sviði eða stingur í tungu
- Bólga í brisi
- Minnkað gallrennsli frá lifur
- Beinskemmdir í kjálka
- Hækkað gildi þríglýseríða í blóði
- Vandamál vegna sára

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Heilaslag
- Hjartadrep

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á CABOMETRYX

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni, merkimiðanum á glasinu og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki er þörf á sérstökum geymsluskilyrðum fyrir lyfið.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

CABOMETRYX inniheldur

Virka innihaldsefnið er cabozantinib (S)-malat.

CABOMETRYX 20 mg filmuhúðaðar töflur. Hver tafla inniheldur cabozantinib (S)-malat sem samsvarar 20 mg af cabozantinibi.

CABOMETRYX 40 mg filmuhúðaðar töflur. Hver tafla inniheldur cabozantinib (S)-malat sem samsvarar 40 mg af cabozantinibi.

CABOMETRYX 60 mg filmuhúðaðar töflur. Hver tafla inniheldur cabozantinib (S)-malat sem samsvarar 60 mg af cabozantinibi.

Önnur innihaldsefni eru:

- **Innihald töflu:** örkristallaður sellulósi, vatnsfrír laktósi, hýdroxýprópýlsellulósi, natríumkroskarmellósi, vatnsfrí sílíkondíoxíðlausn, magnesíumsterat (sjá upplýsingar um laktósa í kafla 2)
- **Filmuhúð:** hýprómellósa, títantvíoxíð (E171), tríasetín, gult járnnoxíð (E172)

Lýsing á útliti CABOMETRYX og pakkingastærðir

CABOMETRYX 20 mg filmuhúðaðar töflur eru gular, kringlóttar án skoru og merktar með „XL“ á annarri hliðinni og „20“ á hinn hliðinni.

CABOMETRYX 40 mg filmuhúðaðar töflur eru gular, þríhyrndar án skoru og merktar með „XL“ á annarri hliðinni og „40“ á hinn hliðinni.

CABOMETRYX 60 mg filmuhúðaðar töflur eru gular, sporöskjulaga án skoru og merktar með „XL“ á annarri hliðinni og „60“ á hinn hliðinni.

CABOMETRYX töflur eru fáanlegar í pakkingum sem innihalda 4 þynnur með 7 töflum hver (28 alls) eða í einu plastglasi með 30 töflum.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar í þínu landi.

Markaðsleyfishafi

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frakkland

Framleiðandi

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu, Frakkland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

Ipsen NV Guldenstorenpark 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

Latvija

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

Česká republika

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

Lietuva

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

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 Realia, Plaza de Europa, 41-43
08908 L'Hospitalet de Llobregat
Barcelona
Tel: + 34 - 936 - 858 100

France

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

Hrvatska

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

Magyarország

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

Nederland

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.