

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CABOMETRYX 20 mg plėvele dengtos tabletės
CABOMETRYX 40 mg plėvele dengtos tabletės
CABOMETRYX 60 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

CABOMETRYX 20 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra kabozantinibo (S)-malato kiekis, atitinkantis 20 mg kabozantinibo.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 15,54 mg laktozės.

CABOMETRYX 40 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra kabozantinibo (S)-malato kiekis, atitinkantis 40 mg kabozantinibo.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 31,07 mg laktozės.

CABOMETRYX 60 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra kabozantinibo (S)-malato kiekis, atitinkantis 60 mg kabozantinibo.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 46,61 mg laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

CABOMETRYX 20 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės yra geltonos apvalios, be vagelių; vienoje tabletės pusėje įspaustos raidės „XL“, kitoje tabletės pusėje – skaičius „20“.

CABOMETRYX 40 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės yra geltonos trikampio formos, be vagelių; vienoje tabletės pusėje įspaustos raidės „XL“, kitoje tabletės pusėje – skaičius „40“.

CABOMETRYX 60 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės yra geltonos ovalo formos, be vagelių; vienoje tabletės pusėje įspaustos raidės „XL“, kitoje tabletės pusėje – skaičius „60“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1. Terapinės indikacijos

Inkstų ląstelių karcinoma (ILK)

CABOMETRYX skirtas gydyti išplitusią inkstų ląstelių karcinomą (ILK):

- prieš tai negydytiems suaugusiems, esant vidutinei ar blogai ligos prognozei (žr. 5.1 skyrių);
- suaugusiems po ankstesnio prieš kraujagyslių endotelio augimo faktorių (KEAF) nukreipto gydymo.

Kepenų ląstelių karcinoma (KLK)

CABOMETRYX skirtas kepenų ląstelių (hepatoceliulinės) karcinomos (KLK) monoterapijai suaugusiems, kurie anksčiau buvo gydyti sorafenibu.

4.2. Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą CABOMETRYX turi pradėti gydytojas, turintis gydymo vaistiniais preparatais nuo vėžio patirties.

Dozavimas

CABOMETRYX (kabozantinibo) tabletės ir COMETRIQ (kabozantinibo) kapsulės biologiniu požiūriu nėra ekvivalentiškos, todėl vieno vaistinio preparato keisti kitu negalima (žr. 5.2 skyrių). Jei kabozantinibo kapsules vartojančiam pacientui reikia pradėti vartoti kabozantinibo tablečių, pacientas turi toliau vartoti ne didesnę kaip 60 mg CABOMETRYX dozę arba tuo metu vartojamą COMETRIQ dozę (pasirenkama mažesnė dozė).

ILK ir KLK gydymui rekomenduojama CABOMETRYX dozė yra 60 mg kartą per parą. Gydymą reikia tęsti tol, kol jis pacientui yra naudingas klinikinio požiūriu arba kol neatsiranda nepriimtinas toksinis poveikis.

Įtarus vaistinio preparato sukeliamas nepageidaujamas reakcijas, siekiant kontroliuoti paciento būklę gali tekti laikinai nutraukti CABOMETRYX vartojimą arba sumažinti jo dozę (žr. 1 lentelę). Kai reikia mažinti dozę, pradžioje rekomenduojama ją sumažinti iki 40 mg per parą, vėliau – iki 20 mg per parą. Dozę rekomenduojama nutraukti gydant CTCAE 3 laipsnio ar stipresnę toksinę poveikį arba netoleruojamą 2 laipsnio toksinę poveikį. Dozę mažinti rekomenduojama esant reiškiniams, kurie, jeigu išlieka, gali tapti sunkūs ar netoleruojami.

Jei pacientas praleidžia dozę, praleistos dozės negalima suvartoti likus mažiau kaip 12 valandų iki kitos dozės vartojimo.

1 lentelė. CABOMETYX dozės keitimo rekomendacijos pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms

Nepageidaujamas poveikis ir jo sunkumas	Gydymo keitimas
1 ir 2 laipsnio nepageidaujamos reakcijos, kurios yra toleruojamos ir lengvai kontroliuojamos	Dažniausiai dozės koreguoti nereikia. Pridėkite palaikomąją slaugą, kai reikalinga.
2 laipsnio nepageidaujamos reakcijos, kurios yra netoleruojamos ir jų negalima kontroliuoti dozės mažinimu ar palaikomuoju gydymu	Gydymą nutraukite, kol nepageidaujamos reakcijos sumažės iki ≤ 1 laipsnio. Pridėkite palaikomąją slaugą, kai reikalinga.
3 laipsnio nepageidaujamos reakcijos (išskyrus klinikiniu požiūriu nesvarbius laboratorinių testų rezultatų nukrypimus)	Gydymą nutraukite, kol nepageidaujamos reakcijos sumažės iki ≤ 1 laipsnio. Pridėkite palaikomąją slaugą, kai reikalinga. Vėl pradėkite vartoti nuo sumažintos dozės.
4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos (išskyrus klinikiniu požiūriu nesvarbius laboratorinių testų rezultatų nukrypimus)	Gydymą nutraukite. Pradėkite tinkamą medicininę priežiūrą. Jeigu nepageidaujamos reakcijos palengvėja iki ≤ 1 laipsnio, vėl pradėkite vartojimą nuo mažesnės dozės. Jeigu nepageidaujama reakcija nepalengvėja, CABOMETYX vartojimą nutraukite visam laikui.

Pastaba: toksinio poveikio sunkumo laipsniai nurodyti pagal Nacionalinio vėžio instituto bendrus nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijus, 4.0 versija (NCI-CTCAE v4).

Kartu vartojami vaistiniai preparatai

Gydymui papildomai skiriant CYP3A4 smarkiai slopinančius preparatus reikia taikyti atsargumo priemones, o CYP3A4 smarkiai aktyvinančių preparatų reikia vengti (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Reikia apsvarstyti galimybę pasirinkti kitus kartu vartojamus vaistinius preparatus, pasižyminčius nereikšmingu CYP3A4 aktyvinančiu ar slopinančiu poveikiu arba tokio poveikio nesukeliantis.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams (≥ 65 metų amžiaus) kabozantinibo dozės koreguoti nerekomenduojama.

Rasė

Dozės koreguoti, atsižvelgiant į pacientų etninę kilmę, nebūtina (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems diagnozuotas lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, kabozantinibą reikia skirti atsargiai.

Kabozantinibo nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nes šio vaistinio preparato saugumas ir veiksmingumas šioje populiacijoje neištirtas.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia. Kadangi yra tik riboti duomenys apie pacientus, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasė pagal *Child Pugh* klasifikaciją), nėra pateikiama vaistinio preparato dozavimo rekomendacijų. Šiems pacientams rekomenduojamas atidus bendro vaistinio preparato saugumo stebėjimas (žr. 4.4 ir 5.2 skyrių). Nėra klinikinės patirties, skiriant kabozantinibo pacientams,

kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasė pagal *Child Pugh* klasifikaciją), todėl šiems pacientams kabozantinibo skirti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių širdies funkcija sutrikusi

Duomenų apie vaistinio preparato skyrimą pacientams, kurių širdies funkcija sutrikusi, nepakanka. Specialių dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vaičių populiacija

Kabozantinibo saugumas ir veiksmingumas vaikams ir < 18 metų amžiaus paaugliams neištirtas. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

CABOMETYX yra skirtas vartoti per burną. Tabletę reikia nuryti visą, nesusmulkintą. Pacientams reikia nurodyti, kad jie mažiausiai 2 valandas prieš vartojant CABOMETYX ir 1 valandą po suvartojimo nieko nevalgytų.

4.3. Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kadangi dauguma nepageidaujamų reiškinių pasireiškia tik pradėjus vartoti vaistinio preparato, pirmąsias aštuonias gydymo savaites gydytojas turi atidžiai stebėti pacientą, kad galėtų nuspręsti, ar nereikia keisti dozės. Tarp dažniausiai anksti pasireiškiančių reiškinių paminėtina hipokalcemija, hipokalemija, trombocitopenija, hipertenzija, delnų ir pėdų eritrodizestezijos sindromas (PPES), proteinurija ir virškinimo sistemos sutrikimai (pilvo skausmas, gleivinės uždegimas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, vėmimas).

Pagrindinio klinikinio tyrimo (METEOR) metu su tiriamaisiais, sergančiais inkstų ląstelių karcinoma, kurie prieš tai buvo gavę prieš kraujagyslių endotelio augimo faktorių (KEAF) nukreiptą gydymą, dėl nepageidaujamo reiškinio dozę mažinti ar laikinai nutraukti gydymą reikėjo atitinkamai 59,8 % ir 70 % kabozantinibu gydomų pacientų. Dukart dozę mažinti reikėjo 19,3 %. Vidutinis laikas iki pirmojo dozės mažinimo buvo 55 dienos, iki pirmojo laikino vartojimo nutraukimo – 38 dienos.

Klinikinio tyrimo (CABOSUN), kuriame dalyvavę tiriamieji sirgo prieš tai negydyta inkstų ląstelių karcinoma, metu dozę mažinti ar laikinai nutraukti gydymą reikėjo atitinkamai 46 % ir 77 % kabozantinibu gydomų pacientų.

Klinikinio tyrimo (CELESTIAL), kuriame dalyvavo tiriamieji, sergantys kepenų ląstelių karcinoma ir prieš tai gydyti sisteminiais vaistinėmis preparatais, metu kabozantinibo dozę reikėjo mažinti 62 % pacientų, laikinai nutraukti gydymą – 84 % pacientų. Du kartus dozę mažinti reikėjo 33 % pacientų. Vidutinis laikas iki pirmojo dozės mažinimo buvo 38 dienos, iki pirmojo laikino vartojimo nutraukimo – 28 dienos. Patariama atidžiai stebėti pacientų, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos nepakankamumas, būklę.

Poveikis kepenų funkcijai

Pacientams, gydytiems kabozantinibu, dažnai buvo pastebimi kepenų funkcijos tyrimų (įskaitant alaninamintransferazės [ALT], aspartatamintransferazės [AST] ir bilirubino) nuokrypiai. Prieš pradėdant gydymą kabozantinibu rekomenduojama atlikti kepenų funkcijos tyrimus (ALT, AST ir bilirubino) ir juos kartoti gydymo kurso metu, atidžiai stebint paciento būklę. Pacientams, kurių kepenų funkcijos tyrimų rezultatai pablogėjo, tikėtina, dėl gydymo kabozantinibu (t.y., nesant kitų akivaizdžių priežasčių), reikia sumažinti vaistinio preparato dozę, vadovaujantis 1 lentelėje pateiktomis dozės koregavimo rekomendacijomis (žr. 4.2 skyrių).

Kabozantinibas šalinamas daugiausia per kepenis. Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, rekomenduojamas atidesnis bendro saugumo stebėjimas (taip pat žr. 4.2 ir 5.2 skyrių). Santykinai didesnei pacientų, kuriems yra vidutinis kepenų funkcijos

sutrikimas, (B klasė pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) proporcijai, taikant gydymą kabozantinibu, atsirado hepatinė encefalopatija. CABOMETYX nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos nepakankamumas (C klasė pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), kadangi šioje populiacijoje kabozantinibo veikimas nėra iširtas ir šių pacientų organizme vaistinio preparato ekspozicija gali būti didesnė.

Hepatinė encefalopatija

KLK tyrime (CELESTIAL) hepatinės encefalopatijos atvejų dažniau buvo aprašoma, kai tiriamieji vartojo kabozantinibą, palyginus su placebo vartojusių tiriamųjų grupe. Kabozantinibas buvo susijęs su viduriavimu, vėmimu, sumažėjusiu apetitu ir elektrolitų tyrimų nuokrypiais. Pacientams, kuriems yra KLK, esant pažeistai kepenų funkcijai, šie su kepenų veikla nesusiję poveikiai gali būti nepalankūs veiksniai hepatinės encefalopatijos atsiradimui. Pacientus reikia stebėti, atkreipiant dėmesį į hepatinės encefalopatijos požymius ir simptomus.

Perforacijos ir fistulės

Kabozantinibo vartojusiems pacientams pastebėta sunkių virškinimo sistemos (VS) perforacijų ir fistulių, kai kuriais atvejais sukėlusių mirtį. Prieš skiriant vartoti kabozantinibo, uždegimine žarnų liga (pvz., Krono liga, opiniu kolitu, peritonitu, divertikulitu ar apendicitu) sergančius pacientus, taip pat asmenis, kurių auglys peraugo virškinimo sistemos organus ar kurie po atliktos virškinimo sistemos organų operacijos patiria komplikacijų (ypač jei jos susijusios su lėtesniu ar nepasibaigusiu gijimu), reikia kruopščiai iširti, o per gydymo laikotarpį atidžiai stebėti, ar jiems nepasireiškia perforacijų ir fistulių, įskaitant abscesus ir sepsį, simptomų. Jei gydant kyla nepraeinantis ar pasikartojantis viduriavimas, tai gali būti išangės fistulės atsiradimo rizikos veiksnys. Pacientams, kuriems atsirado virškinimo sistemos perforacija ar fistulė ir jų tinkamai kontroliuoti nepavyksta, kabozantinibo vartojimą reikia nutraukti.

Virškinimo trakto (VT) veiklos sutrikimai

Vienos iš dažniausių su VT susijusių nepageidaujamų reakcijų buvo viduriavimas, pykinimas ir (arba) vėmimas, sumažėjęs apetitas ir stomatitas ir (arba) burnos skausmas (žr. 4.8 skyrių). Siekiant išvengti dehidratacijos, elektrolitų disbalanso ir svorio mažėjimo, reikia skirti tinkamą gydymą, įskaitant palaikomąjį gydymą antiemetiniais, antidiarėjiniais arba antacidiniais vaistinėmis preparatais. Jeigu nepageidaujamos su VT susijusios reakcijos išlieka arba pasikartoja, reikėtų apsvarstyti laikino kabozantinibo vartojimo nutraukimo, dozės sumažinimo arba nutraukimo galimybę (žr. 1 lentelę).

Tromboemboliniai reiškiniai

Kai kuriems kabozantinibą vartojusiems pacientams pastebėta venų tromboembolijos reiškinų, įskaitant plaučių emboliją, ir arterijų tromboembolijos reiškinų, kartais pasibaigusių mirtimi. Pacientams, kuriems gresia didesnė šių reiškinų rizika ir kurie tokių reiškinų yra patyrę praeityje, kabozantinibo reikia skirti atsargiai. KLK tyrime (CELESTIAL) kabozantinibo vartojusiems tiriamiesiems buvo pastebėta vartų venos trombozės atvejų, įskaitant vieną atvejį, pasibaigusį mirtimi. Didesnė vartų venos trombozės pasireiškimo rizika buvo pacientams, kuriems yra buvęs piktybinio proceso išplitimas į vartų veną. Pacientams, kuriems išsivystė ūminis miokardo infarktas ar kita klinikiškai reikšminga arterijų tromboembolijos komplikacija, kabozantinibo vartojimą reikia nutraukti.

Kraujavimas

Kabozantinibo vartojimo metu pastebėta sunkaus kraujavimo atvejų, kartais pasibaigusių mirtimi. Pacientus, kurie praeityje patyrė sunkaus kraujavimo epizodą, prieš pradėdami gydyti kabozantinibu reikia išsamiai iširti. Kabozantinibo negalima skirti pacientams, kuriems kyla ar yra sunkaus kraujavimo rizika.

KLK tyrime (CELESTIAL) mirtini kraujavimo atvejai dažniau aprašyti tiriamiesiems, vartojusiems kabozantinibo, nei placebo. Sunkų kraujavimą skatinantys rizikos veiksniai tarp pacientų su vėlyvos stadijos KLK gali būti auglio peraugimas į stambiąsias kraujagysles ir kartu esanti kepenų cirozė, sukelianti stemplės venų varikozę, vartų venos hipertenzija ir trombocitopenija. Į CELESTIAL tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, vartojantys antikoagulantų ar antitrombotinių vaistinių preparatų. Taip pat

į šį tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kuriems buvo negydytų ar nepakankamai gydytų kraujuojančių veninių mazgų ar veninių mazgų su didele kraujavimo rizika.

Trombocitopenija

KLK tyrime (CELESTIAL) aprašyti trombocitopenijos ir sumažėjusio trombocitų kiekio atvejai. Gydant kabozantinibu būtina stebėti trombocitų kiekį ir prireikus koreguoti vaistinio preparato dozę, atsižvelgiant į trombocitopenijos sunkumą (žr. 1 lentelę).

Žaizdų komplikacijos

Kabozantinibo vartojimo metu pastebėta žaizdų komplikacijų atvejų. Jei įmanoma, likus mažiausiai 28 dienoms iki planuojamos chirurginės operacijos, įskaitant odontologines chirurgines intervencijas, kabozantinibo vartojimą reikia nutraukti. Sprendimas po chirurginės operacijos vėl pradėti skirti kabozantinibą turi būti pagrįstas klinikiniais vertinimais, įrodančiais, kad žaizda gyja tinkamai. Jei pacientams pasireiškia žaizdos gijimo komplikacijų, dėl kurių reikia medicininės intervencijos, gydymą kabozantinibu reikia nutraukti.

Hipertenzija

Kabozantinibo vartojimo metu pastebėta hipertenzijos atvejų. Prieš pradėdant gydymą kabozantinibu kraujospūdis turi būti gerai kontroliuojamas. Gydymo kabozantinibu metu visus pacientus reikia stebėti, ar nesivysto hipertenzija, ir, jei reikia, gydyti skiriant standartinius kraujospūdį mažinančių vaistinių preparatų. Jeigu nepaisant kraujospūdį mažinančių vaistinių preparatų vartojimo hipertenzija nepraeina, reikia mažinti kabozantinibo dozę. Jeigu arterinė hipertenzija yra sunki ir nepraeina nepaisant gydymo kraujospūdį mažinančiais vaistiniais preparatais ir kabozantinibo dozės sumažinimo, kabozantinibo vartojimą reikia nutraukti. Išsivysčius hipertenzinei krizei, kabozantinibo vartojimą reikia nutraukti.

Delnų ir pėdų eritrodizestezijos sindromas

Kabozantinibo vartojimo metu pastebėtas delnų ir pėdų eritrodizestezijos sindromas (PPES). Kai PPES yra sunkus, reikia apsvarstyti gydymo kabozantinibu pertraukimą. Kai PPES palengvėja iki 1 laipsnio, galima vėl pradėti skirti kabozantinibo mažesne doze.

Proteinurija

Kabozantinibo vartojimo metu pastebėta proteinurija. Gydant kabozantinibu reikia reguliariai stebėti baltymo kiekį šlapime. Jeigu pacientui išsivysto nefrozinis sindromas, kabozantinibo vartojimą reikia nutraukti.

Grižtamosios užpakalinės leukoencefalopatijos sindromas

Kabozantinibo vartojimo metu pastebėtas grižtamosios užpakalinės leukoencefalopatijos sindromas (RPLS), dar vadinamas užpakalinės grižtamosios encefalopatijos sindromu (PRES). Šį sindromą reikia įtarti visiems pacientams, kuriems pasireiškia daug įvairių simptomų, įskaitant traukulius, galvos skausmą, regos sutrikimus, sumišimą ar pakitusią psichikos funkciją. Pacientams, kuriems išsivystė RPLS, gydymą kabozantinibu reikia nutraukti.

QT intervalo pailgėjimas

Atsargiai kabozantinibą reikia vartoti pacientams, kuriems yra buvęs QT intervalo pailgėjimas, pacientams, vartojantiems antiaritminių vaistinių preparatų, ar pacientams, kuriems iš anksčiau yra atitinkama širdies liga, bradikardija, ar jeigu yra elektrolitų sutrikimas. Vartojant kabozantinibo turi būti apgalvotas periodiškas EKG ir elektrolitų (kalcio kiekio serume, kalio ir magnio) stebėjimas.

Biocheminių laboratorinių tyrimų nuokrypiai

Kabozantinibo vartojimas buvo susijęs su padidėjusiu elektrolitų tyrimų nuokrypių dažniu (įskaitant hipo- ir hiperkalemiją, hipomagnezemiją, hipokalcemiją, hiponatremiją). Gydymo kabozantinibu metu rekomenduojama stebėti biocheminius rodmenis ir, jeigu reikia, skirti tinkamą pakeičiamąjį gydymą, remiantis įprastine klinikine praktika. Hepatinės encefalopatijos atvejai pacientams su KLK gali būti susiję su elektrolitų sutrikimo atsiradimu. Esant išliekantiems ar pasikartojantiems reikšmingiems nuokrypiams, reikėtų apsvarstyti kabozantinibo dozės nutraukimą ar jos sumažinimą, ar visišką gydymo kabozantinibu nutraukimą (žr. 1 lentelę).

CYP3A4 aktyvinantys ir slopinantys preparatai

Kabozantinibas yra CYP3A4 substratas. Kabozantinibą vartojant kartu su stipriu CYP3A4 inhibitoriumi ketokonazolu, padidėja kabozantinibo ekspozicija plazmoje. Kabozantinibo skiriant su smarkiai CYP3A4 slopinančiomis medžiagomis, reikia imtis atsargumo priemonių. Kabozantinibo vartojant kartu su stipriu CYP3A4 induktoriumi rifampicinu, kabozantinibo ekspozicija plazmoje sumažėja. Todėl reikia vengti kartu su kabozantinibu ilgą laiką vartoti stiprių CYP3A4 aktyvinančių medžiagų (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

P-glikoproteino substratai

Dvipusėje tyrimo sistemoje, kurioje buvo naudojamos MDCK-MDR1 ląstelės, kabozantinibas buvo P-glikoproteino (P-gp) pernešimo mechanizmo inhibitorius ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), bet ne substratas. Todėl kabozantinibas gali didinti kartu vartojamų P-gp substratų koncentraciją plazmoje. Pacientus reikia įspėti dėl P-gp substratų (pavyzdžiui, feksofenadino, aliskireno, ambrisentano, dabigatrano eteksilato, digoksino, kolchicino, maraviroko, posakonazolo, ranolazino, saksagliptino, sitagliptino, talinololio, tolvaptano) vartojimo kartu su kabozantinibu (žr. 4.5 skyrių).

MRP2 inhibitoriai

Vartojant MRP2 inhibitorių gali padidėti kabozantinibo koncentracija plazmoje. Todėl MRP2 inhibitorių (pvz., ciklopsorino, efavirenzo, emtricitabino) kartu su kabozantinibu reikia skirti atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Su pagalbinėmis medžiagomis susiję įspėjimai

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems yra retas paveldimas galaktozės netoleravimas, Lapp laktazės trūkumas ar gliukozės-galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų įtaka kabozantinibui

CYP3A4 inhibitoriai ir induktoriai

Sveikiems savanoriams skiriant stiprų CYP3A4 inhibitorių ketokonazolą (400 mg kartą per parą 27 dienas) sulėtėjo kabozantinibo pašalinimas iš organizmo (29 %) ir 38 % padidėjo kabozantinibo ekspozicija plazmoje po vienos dozės suvartojimo (AUC – plotas po kreive). Todėl stiprių CYP3A4 inhibitorių (pvz., ritonaviro, itrakonazolo, eritromicino, klaritromicino, greipfrutų sulčių) su kabozantinibu reikia vartoti atsargiai.

Sveikiems savanoriams skiriant stiprų CYP3A4 induktorių rifampiciną (600 mg kartą per parą 31 dieną) pagreitėjo kabozantinibo pašalinimas iš organizmo (4,3 karto) ir 77 % sumažėjo kabozantinibo ekspozicija plazmoje po vienos dozės suvartojimo (AUC). Todėl reikia vengti ilgą laiką kartu su kabozantinibu vartoti stiprių CYP3A4 induktorių (pvz., fenitoino, karbamazepino, rifampicino, fenobarbitalio ar vaistažolių preparatus, kurių sudėtyje yra jonažolių [*Hypericum perforatum*]).

Skrandžio pH keičiantys preparatai

Sveikiems savanoriams kartu su viena 100 mg kabozantinibo doze skiriant protonų siurblio inhibitoriaus (PPI) ezomeprazolo (40 mg per parą 6 dienas), klinikiniu požiūriu reikšmingo poveikio kabozantinibo ekspozicijai plazmoje (AUC) nepastebėta. Kartu su kabozantinibu vartojant skrandžio pH keičiančių preparatų (pvz., protonų siurblio inhibitorių, H2 receptorių antagonistų ir antacidinių preparatų), dozės koreguoti nereikia.

MRP2 inhibitoriai

In vitro gauti duomenys rodo, kad kabozantinibas yra MRP2 substratas. Todėl vartojant MRP2 inhibitorių gali padidėti kabozantinibo koncentracija plazmoje.

Tulžies druskas surišančios medžiagos

Tulžies druskas surišančios medžiagos, pavyzdžiui, cholesteraminas ir cholestagelis, gali sąveikauti su kabozantinibu ir paveikti absorbciją (ar reabsorbciją) ir sukelti galimą ekspozicijos sumažėjimą (žr. 5.2 skyrių). Šių galimų sąveikų klinikinė svarba neaiški.

Kabozantinibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Kabozantinibo poveikis kontraceptinių steroidinių preparatų farmakokinetikai netirtas. Kadangi negalima užtikrinti, kad kontraceptinis poveikis nepakis, rekomenduojama naudoti papildomą nėštumo kontrolės metodą, pavyzdžiui, barjerinį metodą.

Dėl aukštų kabozantinibo surišimo plazmos baltymu lygių (5.2 skyrius), galima sąveika su varfarinu dėl jo išstūmimo iš junginio su plazmos baltymu. Skiriant tokį derinį turi būti stebimos TNS vertės.

P-glikoproteino substratai

Dvipusėje tyrimo sistemoje, kurioje buvo naudojamos MDCK-MDR1 ląstelės, kabozantinibas buvo P-gp pernešimo mechanizmo inhibitorius ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), bet ne substratas. Todėl kabozantinibas gali didinti kartu vartojamų P-gp substratų koncentraciją plazmoje. Pacientus reikia įspėti dėl P-gp substratų (pavyzdžiui, feksofenadino, aliskireno, ambrisentano, dabigatrano eteksilato, digoksinio, kolchicino, maraviroko, posakonazolo, ranolazino, saksagliptino, sitagliptino, talinololio, tolvaptano) vartojimo, kol geriamas kabozantinibo.

4.6. Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys turi būti informuotos vengti nėštumo, kol vartoja kabozantinibo. Kabozantinibo vartojančių vyrų partnerės taip pat privalo vengti nėštumo. Per gydymo laikotarpį ir dar mažiausiai 4 mėnesius po gydymo pabaigos pacientai ir pacientės bei jų partneriai turi naudoti veiksmingas nėštumo kontrolės priemones. Kadangi geriamieji kontraceptiniai preparatai gali būti nelaikomi „veiksmingomis nėštumo kontrolės priemonėmis“, jų vartojant kartu reikia taikyti kitą metodą, pavyzdžiui, barjerinį (žr. 4.5 skyrių).

Nėštumas

Tyrimų, kuriuose nėščios moterys būtų vartojusios kabozantinibo, neatlikta. Tyrimuose su gyvūnais pastebėtas poveikis embrionui ir vaisiui bei teratogeninis poveikis (žr. 5.3 skyrių). Galima rizika žmonėms nežinoma. Kabozantinibo nėštumo metu vartoti negalima, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti kabozantinibu.

Žindymas

Nežinoma, ar kabozantinibas ir (arba) jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Atsižvelgiant į galimą pavojų kūdikiui, moterys per gydymo kabozantinibu laikotarpį ir dar mažiausiai 4 mėnesiams po gydymo pabaigos žindymą turi nutraukti.

Vaisingumas

Duomenų apie žmogaus vaisingumą nėra. Remiantis ikiklinikiniuose tyrimuose gautais saugumo duomenimis, gydymas kabozantinibu gali daryti neigiamą įtaką vyro ir moters vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Vyrams ir moterims reikia patarti prieš gydymą pasitarti su specialistais ir apsvarstyti galimybę naudoti vaisingumą išsaugančias priemones.

4.7. Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Kabozantinibas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Su kabozantinibu susijęs nepageidaujamas poveikis yra nuovargis ir silpnumas. Todėl vairuojant ar valdant mechanizmus rekomenduojama būti atsargiems.

4.8. Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos į vaistą pacientams, kuriems yra ILK, ($\geq 1\%$ dažnio) yra viduriavimas, hipertenzija, dehidracija, hiponatremija, pykinimas, sumažėjęs apetitas, plaučių embolija, nuovargis, hipomagnezemija, delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas (PPES).

Dažniausios bet kokio laipsnio nepageidaujamos reakcijos (pasireiškusios bent 25% pacientų) tarp pacientų su ILK buvo viduriavimas, hipertenzija, nuovargis, padidėjęs AST aktyvumas, padidėjęs ALT aktyvumas, pykinimas, sumažėjęs apetitas, PPES, disgeuzija, sumažėjęs trombocitų skaičius, stomatitas, anemija, vėmimas, kūno svorio sumažėjimas, dispepsija ir vidurių užkietėjimas. Hipertenzija dažniau buvo stebėta prieš tai negydyta ILK karcinoma sergančių pacientų populiacijoje (67%), lyginant su ILK sergančiais pacientais, prieš tai gydytais KEAF (37%).

Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos (pasireiškusios $\geq 1\%$ pacientų) pacientams, kuriems yra KKK, buvo hepatinė encefalopatija, delnų ir pėdų eritrodizestezijos sindromas, astenija ir viduriavimas.

Dažniausios bet kokio laipsnio nepageidaujamos reakcijos (pasireiškusios bent 25% pacientų) pacientams, kuriems yra KKK, buvo viduriavimas, delnų ir pėdų eritrodizestezijos sindromas, nuovargis, sumažėjęs apetitas, hipertenzija ir pykinimas.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

2 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos pagal MedDRA organų sistemų klasę ir dažnio kategorijas. Dažnumo kategorijose įtraukti visų sunkumo laipsnių nepageidaujami reiškiniai. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos sunkumo mažėjimo tvarka.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV), pastebėtos klinikinių tyrimų metu pacientams, gydytiems kabozantinibu

MedDRA organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos		abscesas		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	anemija	trombocitopenija, neutropenija	limfopenija	
Endokrininiai sutrikimai	hipotirozė			
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Sumažėjęs apetitas, hipomagnezemija, hipokalemija	dehidracija, hipoalbuminemija, hipofosfatemija, hiponatremija, hipokalcemija, hiperkalemija, hiperbilirubinemija, hiperglikemija, hipoglikemija		
Nervų sistemos sutrikimai	disgeuzija (skonio suvokimo sutrikimas), galvos skausmas, galvos svaigimas	periferinė sensorinė neuropatija	traukuliai	smegenų kraujotakos sutrikimai
Ausų ir labirintų sutrikimai		spengimas ausyse		

MedDRA organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
Širdies sutrikimai				miokardo infarktas
Kraujagyslių sutrikimai	hipertenzija, kraujavimas	venų trombozė, arterijų trombozė		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	disfonija, dusulys, kosulys	plaučių embolija		
Virškinimo trakto sutrikimai	viduriavimas, pykinimas, vėmimas, stomatitas, vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas, dispepsija, skausmas viršutinėje pilvo dalyje	virškinimo trakto prakiurimas, fistulė, gastroezofaginio reflukso liga, hemorojus, burnos skausmas, burnos sausmė	pankreatitas, burnos deginimo sindromas	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		hepatinė encefalopatija	cholestazinis hepatitas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	delnų ir padų eritrodisezijos sindromas, išbėrimas	niežulys, alopecija, odos išsausėjimas, aknės pavidalo dermatitas, plaukų spalvos pokyčiai		
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	galūnių skausmas,	raumenų spazmas, sąnarių skausmas	žandikaulio osteonekrozė	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		proteinurija		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	nuovargis, gleivinės uždegimas, astenija, periferinė edema			

MedDRA organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
Tyrimai	svorio sumažėjimas, ALT, AST ir ALP aktyvumo serume padidėjimas	ŠF aktyvumo kraujyje padidėjimas, GGT padidėjimas, kreatinino kiekio kraujyje padidėjimas, amilazės aktyvumo padidėjimas, lipazės aktyvumo padidėjimas, cholesterolio kiekio kraujyje padidėjimas, baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas	trigliceridų kiekio kraujyje padidėjimas	
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos			žaidų komplikacijos	

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Duomenys apie toliau aprašytas reakcijas gauti pagrindinių IKL tyrimų metu tiriant pacientus, kurie prieš tai buvo gydyti KEAF arba sirgo negydyta ILK, taip pat tiriant pacientus, kurie sirgo KKL ir kuriems anksčiau buvo taikytas sisteminis gydymas, visiems jiems vartojant 60 mg geriamojo Cabometyx dozę kartą per parą (5.1 skyrius).

Virškinimo trakto (VT) perforacija

Tyrimė (METEOR), kuriame dalyvavo IKL pacientai, prieš tai gydyti KEAF, VT perforacijos buvo diagnozuotos 0,9 % (3 iš 331) kabozantinibu gydytų IKL pacientų. Sutrikimų sunkumas buvo 2 arba 3 laipsnio. Laiko iki sutrikimų atsiradimo mediana buvo 10,0 savaitių.

Klinikiniame tyrime (CABOSUN), kuriame dalyvavo prieš tai negydyta IKL sergantys pacientai, VT perforacijos pasireiškė 2,6 % (2 iš 78) kabozantinibu gydomų pacientų. Šie reiškiniai buvo 4 ir 5 sunkumo laipsnio.

KLK tyrime (CELESTIAL) VT perforacijos buvo diagnozuotos 0,9 % (4 iš 467) kabozantinibu gydytų KKL pacientų. Sutrikimų sunkumas buvo 3 arba 4 laipsnio. Laiko iki sutrikimų atsiradimo mediana buvo 5,9 savaitės.

Kabozantinibo klinikinėje programoje buvo užregistruota mirtį sukėlusių perforacijų.

Hepatinė encefalopatija

KLK tyrime (CELESTIAL) hepatinės encefalopatijos (hepatinės encefalopatijos, encefalopatijos, hiperamonieminės encefalopatijos) atvejai buvo aprašyti 5,6 % (26 iš 467) kabozantinibu gydytų pacientų. 2,8 % atvejų sutrikimų sunkumas buvo 3 arba 4 laipsnio, vienam pacientui (0,2 %) – 5 laipsnio. Laiko iki sutrikimų atsiradimo mediana buvo 5,9 savaitės.

ILK tyrimuose (METEOR ir CABOSUN) hepatinės encefalopatijos atvejų aprašyta nebuvo.

Viduriavimas

Tyrimė (METEOR), kuriame dalyvavo IKL sergantys pacientai, prieš tai gydyti KEAF, viduriavimas buvo aprašytas 74 % (245 iš 331) kabozantinibu gydytų IKL sergančių pacientų. 11 % pacientų sutrikimų sunkumas buvo 3 arba 4 laipsnio. Laiko iki sutrikimų atsiradimo mediana buvo 4,9 savaitės.

Klinikiniame tyrime (CABOSUN), kuriame dalyvavo prieš tai negydyti ILK sergantys pacientai, viduriavimas pasireiškė 73 % (57 iš 78) kabozantinibu gydomų pacientų. 10 % pacientų viduriavimas buvo 3–4 sunkumo laipsnio.

KLK tyrime (CELESTIAL) viduriavimas buvo aprašytas 54 % (251 iš 467) kabozantinibu gydytų KLK pacientų. 9,9 % pacientų viduriavimo sunkumas buvo 3–4 laipsnio. Laiko iki visų sutrikimų atsiradimo mediana buvo 4,1 savaitės. Dėl viduriavimo buvo mažinta preparato dozė, pertrauktas arba nutrauktas gydymas atitinkamai 48 iš 467 pacientų (18 %), 69 iš 467 (15 %) ir 5 iš 467 (1 %).

Fistulės

Tyrime (METEOR), kuriame dalyvavo ILK pacientai, prieš tai gydyti KEAF, fistulės buvo diagnozuotos 1,2 % (4 iš 331) kabozantinibu gydytų pacientų, įskaitant išangės fistules, kurios išsivystė 0,6 % (2 iš 331) kabozantinibu gydytų pacientų. Vienas sutrikimas buvo 3 sunkumo laipsnio, kiti – 2 laipsnio. Laiko iki sutrikimų atsiradimo mediana buvo 30,3 savaitės.

Klinikiniame tyrime (CABOSUN), kuriame dalyvavo prieš tai negydyti ILK sergantys pacientai, pranešimų apie fistules nebuvo.

KLK tyrime (CELESTIAL) fistulės buvo aprašytos 1,5 % (7 iš 467) pacientų, sergančių KLK. Laiko iki sutrikimų atsiradimo mediana buvo 14 savaičių.

Kabozantinibo klinikinėje programoje buvo pranešta apie mirtimi pasibaigusius fistulių atvejus.

Kraujavimas

Tyrime (METEOR), kuriame dalyvavo ILK pacientai, prieš tai gydyti KEAF, sunkus kraujavimas (≥ 3 laipsnio) pasireiškė 2,1 % (7 iš 331) ILK sergančių kabozantinibu gydytų pacientų. Laiko iki sutrikimų atsiradimo mediana buvo 20,9 savaitės.

Klinikiniame tyrime (CABOSUN), kuriame dalyvavo prieš tai negydyti ILK sergantys pacientai, sunkių kraujavimo reiškinių (≥ 3 laipsnio) pasireiškė 5,1 % (4 iš 78) kabozantinibu gydomų ILK sergančių pacientų.

KLK tyrime (CELESTIAL) sunkių kraujavimo reiškinių (≥ 3 laipsnio) pasireiškė 7,3 % (34 iš 467) kabozantinibu gydomų pacientų. Laiko iki sutrikimų atsiradimo mediana buvo 9,1 savaitės.

Kabozantinibo klinikinėje programoje buvo užregistruota mirtį sukėlusio kraujavimo atveju.

Grįžtamosios užpakalinės leukoencefalopatijos sindromas (RPLS)

Tyrimuose METEOR, CABOSUN ar CELESTIAL RPLS atvejų neužregistruota, tačiau kituose klinikiniuose tyrimuose su kabozantinibu RPLS atvejų pasitaikė retai (2 tiriamiesiems iš 4872; 0,04 %).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santyki. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9. Perdozavimas

Specifinių priemonių nuo kabozantinibo perdozavimo nėra, galimų perdozavimo simptomų nenustatyta.

Įtarus perdozavimą kabozantinibo vartojimą reikia nutraukti ir pradėti taikyti palaikomasias priemones. Mažiausiai kartą per savaitę arba atsižvelgiant į kliniškes aplinkybes reikia stebėti medžiagų apykaitos kliniškes laboratorinius parametrus ir įvertinti galimas pokyčių tendencijas. Su perdozavimu susijusios nepageidaujamos reakcijos yra gydomos simptomiškai.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplastiniai preparatai, baltymo kinazės inhibitorius, ATC kodas – L01XE26.

Veikimo mechanizmas

Kabozantinibas yra maža molekulė, slopinanti kelių receptorių tirozino kinazės (RTK), dalyvaujančias naviko augimo ir angiogenezės, patologinio kaulų remodeliavimo, atsparumo vaistiniams preparatams ir vėžio metastazavimo procesuose. Buvo įvertintas kabozantinibo slopinamasis poveikis įvairioms kinazėms; nustatyta, kad jis slopina MET (hepatocitų augimo veiksnio receptoriaus baltymo) ir VEGF (kraujagyslių endotelio augimo veiksnio) receptorių. Be to, kabozantinibas slopina kitas tirozino kinazes, įskaitant GAS6 receptorių (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, kamieninių ląstelių veiksnio receptorių (KIT), TRKB, į Fms panašią tirozino kinazę-3 (FLT3) ir TIE-2.

Farmakodinaminis poveikis

Kabozantinibas įvairiuose ikiklinikiniuose navikų modeliuose sukėlė nuo dozės priklausomą naviko augimo slopinimą, naviko regresiją ir (arba) slopino metastazes.

Širdies elektrofiziologija

Kontroliuojamame klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo skydliaukės meduline karcinoma sergantys pacientai, pradėjus gydyti kabozantinibu (140 mg doze kartą per parą) koreguotasis QT intervalas pagal Fridericia (QTcF) 29-ą dieną (bet ne 1-ą dieną) pailgėjo, palyginti su tyrimo pradžia, 10–15 ms. Šis poveikis nebuvo susijęs su širdies bangos formos morfologija ar nauju ritmu. Šiame tyrime ir ILK bei KLK tyrimuose (vartojant 60 mg dozę) nė vienam kabozantinibu gydytam tiriamajam nebuvo patvirtintas QTcF > 500 ms.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Su inkstų ląstelių karcinoma susiję klinikiniai duomenys prieš tai taikius prieš kraujagyslių endotelio augimo faktorių (KEAF) nukreiptą gydymą

CABOMETYX saugumas ir veiksmingumas inkstų ląstelių karcinomai gydyti, kai prieš tai buvo taikytas prieš kraujagyslių endotelio augimo faktorių (KEAF) nukreiptas gydymas, vertintas atsitiktinių imčių atvirame daugiacentriame 3 fazės tyrime (METEOR). Išplitusia ILK sergantiems pacientams (N = 658), kuriems rastas aiškus ląstelinis komponentas ir kurie anksčiau vartojo nors vieną VEGF receptoriaus tirozino kinazės inhibitorių (VEGFR TKI), atsitiktinai (santykiu 1:1) buvo paskirta vartoti CABOMETYX (N = 330) arba everolimuzą (N = 328). Pacientai anksčiau galėjo būti gydyti kitais vaistiniais preparatais, įskaitant citokinus ar specifinius VEGF antikūnus, reaguojančius su programuotos ląstelių mirties 1 (PD-1) receptoriais ar jų ligandais. Buvo leidžiama dalyvauti pacientams, kuriems skirtas gydymas smegenų metastazėms kontroliuoti. Gyvenimo trukmę iki ligos progresavimo (PFS) pagal koduotus duomenis vertino nepriklausomas radiologinių duomenų peržiūros komitetas, o pagrindinė analizė buvo atlikta pagal pirmųjų atsitiktinai atrinktų 375 tiriamųjų duomenis. Antraeilės vertinamosios baigtys buvo objektyvus atsako dažnis (ORR) ir bendra gyvenimo trukmė (OS). Navikas per pirmuosius 12 mėnesių buvo vertinamas kas 8 savaites, o vėliau kas 12 savaičių.

Demografinės ir ligos savybės tyrimo pradžioje CABOMETYX ir everolimuzą vartojusių pacientų grupėse buvo panašios. Dauguma pacientų buvo vyrai (75 %), amžiaus mediana – 62 metai. Septyniasdešimt vienas procentas (71 %) tiriamųjų anksčiau buvo gydyti vienu VEGFR TKI preparatu; 41 % pacientų anksčiau vartojo vienintelį VEGFR TKI – sunitinibą. Remiantis Memorialinio Sloan Kettering vėžio centro rizikos kategorijos numatymo kriterijais, 46 % tiriamųjų prognozė buvo palanki (0 rizikos veiksniai), 42 % – vidutinė (1 rizikos veiksnys) ir 13 % – prasta (2 ar 3 rizikos veiksniai). Penkiasdešimt keturiems procentams (54 %) pacientų metastazių rasta 3 ar daugiau organų, įskaitant plaučius (63 %), limfmazgius (62 %), kepenis (29 %) ir kaulus (22 %).

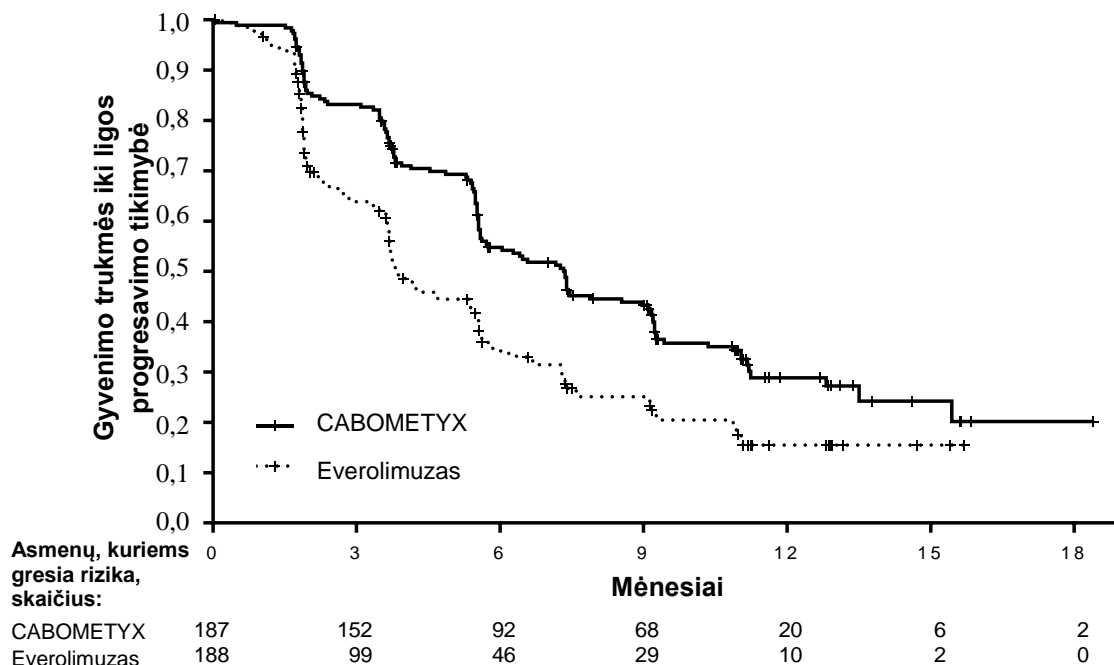
Gydymo trukmės mediana buvo 7,6 mėnesio (intervalas 0,3–20,5) CABOMETYX vartojusiems pacientams ir 4,4 mėnesio (intervalas 0,21–18,9) everolimuzo vartojusiems pacientams.

Lyginant CABOMETYX ir everolimuzą, pastebėtas statistiškai reikšmingas PFS pailgėjimas (1 pav. ir 3 lentelė). Planuota tarpinė bendros gyvenimo trukmės analizė buvo atlikta kartu su PFS analize, tačiau tarpinis rezultatas statistiškai reikšmingos ribos nepasiekė (202 atvejai, HR = 0,68 [0,51, 0,90], p = 0,006). Vėliau atlikus neplanuotą tarpinę bendros gyvenimo trukmės analizę buvo gautas statistiškai reikšmingas gyvenimo trukmės pailgėjimas pacientų, kuriems atsitiktinai buvo paskirta vartoti CABOMETYX, grupėje, palyginti su everolimuzo vartojusiais pacientais (320 atvejų, mediana 21,4 mėnesio, palyginti su 16,5 mėnesio; HR = 0,66 [0,53, 0,83], p = 0,0003; 2 pav.). Tolesnės analizės (aprašomosios) metu gavus duomenų apie 430 atvejų, buvo stebėti panašūs bendros gyvenimo trukmės rezultatai.

Žvalgomųjų PFS ir OS analizių ketinamų gydyti (angl. *ITT*) populiacijoje rezultatai taip pat buvo panašūs ir palankesni CABOMETYX, palyginti su everolimuzu, skirtingose amžiaus grupėse (< 65 ir ≥ 65 metų amžiaus) ir grupėse pagal lytį, MSKCC rizikos grupę (palanki, vidutinė, prasta), ECOG būklę (0 ar 1), laiką nuo diagnozės nustatymo iki atsitiktinės atrankos (< 1 metai ir ≥ 1 metai), naviko MET lygį (didelis, mažas arba nežinomas), metastazes kauluose (nėra arba yra), metastazes pilvo organuose (nėra arba yra), metastazes pilvo organuose ir kauluose (nėra arba yra), anksčiau vartotų VEGFR-TKI kieki (1 arba ≥ 2), pirmojo VEGFR-TKI vartojimo trukmę (≤ 6 mėnesiai arba > 6 mėnesiai).

Objektyvaus atsako rodiklių rezultatai apibendrinti 4 lentelėje.

1 pav. Kaplan-Meier kreivė – ILK sergančių tiriamųjų, prieš tai gavusių prieš kraujagyslių endotelio augimo faktorių (KEAF) nukreiptą gydymą, gyvenimo trukmė iki ligos progresavimo remiantis nepriklausomo radiologinių duomenų peržiūros komiteto duomenimis (pirmieji 375 atsitiktinai atrinkti tiriamieji) (METEOR)

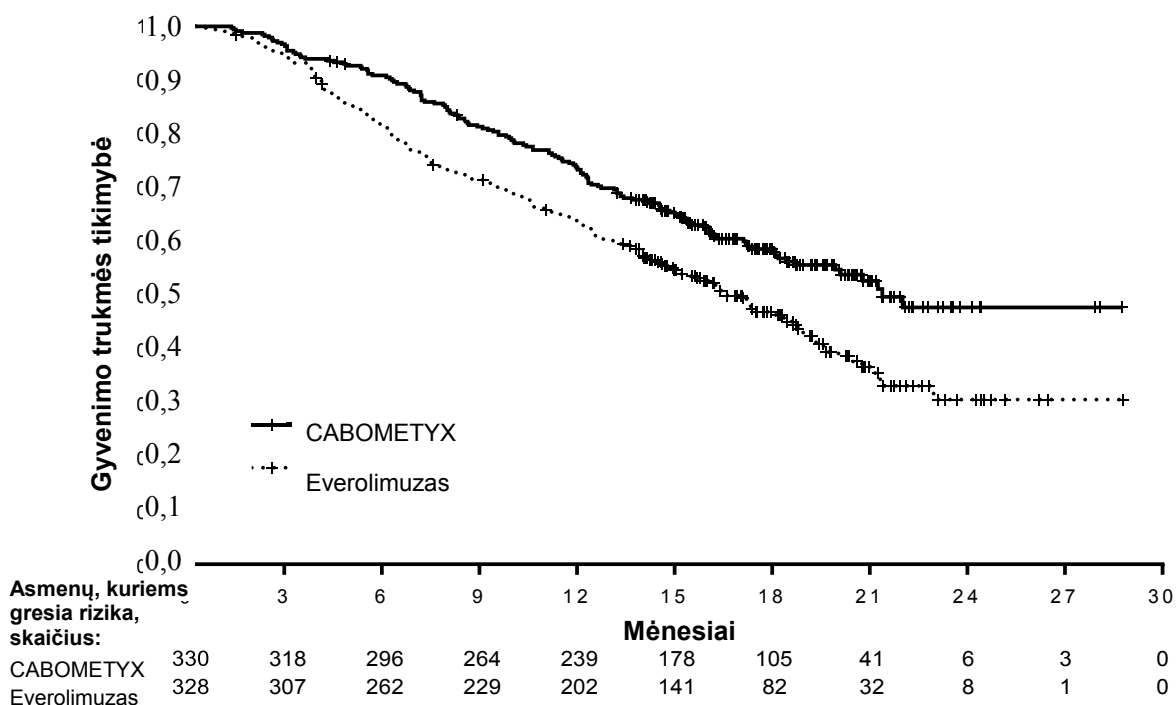


3 lentelė. Gyvenimo trukmės iki ligos progresavimo ILK sergantiems tiriamiesiems, prieš tai gavusiems prieš kraujagyslių endotelio augimo faktorių (KEAF) nukreiptą gydymą, duomenų santrauka – nepriklausomo radiologinių duomenų peržiūros komiteto duomenys (METEOR)

Vertinamoji baigtis	Pagrindinė PFS analizės populiacija		Ketinama gydyti (ITT) populiacija	
	CABOMETYX	Everolimuzas	CABOMETYX	Everolimuzas
	N = 187	N = 188	N = 330	N = 328
PFS mediana (95 % PI), mėnesiai	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 % PI), p-vertė ¹	0,58 (0,45; 0,74), p < 0,0001		0,51 (0,41; 0,62), p < 0,0001	

¹ stratifikuotas *log-rank* testas

2 pav. Kaplan-Meier kreivė –ILK sergančių tiriamųjų, prieš tai gavusių prieš kraujagyslių endotelio augimo faktorių (KEAF) nukreiptą gydymą, bendra gyvenimo trukmė (METEOR)



4 lentelė. ORR rodiklių santrauka – nepriklausomo radiologinių duomenų peržiūros komiteto (IRC) ir tyrėjo vertinimo duomenys ILK sergantiems tiriamiesiems, prieš tai gavusiems prieš kraujagyslių endotelio augimo faktorių (KEAF) nukreiptą gydymą

Vertinamoji baigtis	Pagrindinė ORR analizė, ketinama gydyti populiacija (IRC)		ORR, remiantis tyrėjo vertinimu, ketinama gydyti populiacija	
	CABOMETYX	Everolimuzas	CABOMETYX	Everolimuzas
	N = 330	N = 328	N = 330	N = 328
ORR (tik dalinis atsakas) (95 % PI)	17 % (13 %, 22 %)	3 % (2 %, 6 %)	24 % (19 %, 29 %)	4 % (2 %, 7 %)
<i>p</i> -vertė ¹	<i>p</i> < 0,0001		<i>p</i> < 0,0001	
Dalinis atsakas	17 %	3 %	24 %	4 %
Laiko iki pirmojo atsako mediana, mėnesiais (95 % PI)	1,91 (1,6; 11,0)	2,14 (1,9; 9,2)	1,91 (1,3; 9,8)	3,50 (1,8; 5,6)
Geriausias atsakas – stabili liga	65 %	62 %	63 %	63 %
Geriausias atsakas – progresuojanti liga	12 %	27 %	9 %	27 %

¹ čia kvadrato testas

Klinikiniai prieš tai negydytų inkstų ląstelių karcinoma sergančių pacientų duomenys

Atsitiktinių imčių atviro daugiacentrio tyrimo (CABOSUN) metu buvo vertinamas CABOMETYX saugumas ir veiksmingumas juo gydant prieš tai negydyta inkstų ląstelių karcinoma sergančius tiriamuosius. Pacientai (N=157), kuriems buvo vietiškai pažengusi ar metastazavusi prieš tai negydyta ILK ir rastas aiškus ląstelinis komponentas, buvo santykiu 1:1 suskirstyti gauti CABOMETYX (N=79) ar sunitinibą (N=78). Pacientams turėjo būti vidutinės ar blogos prognozės liga, kaip apibrėžta Tarptautinės metastazavusios ILK duomenų bazės konsorciumo (angl. *International Metastatic ILK Database Consortium, IMDC*) rizikos grupių kategorijų. Pacientai buvo stratifikuojami pagal IMDC rizikos grupę ir metastazių kauluose buvimą (yra / nėra). Maždaug 75 % pacientų prieš pradėdant gydymą buvo pašalintas inkstas.

Vidutinės rizikos ligos atveju pacientai turėjo turėti vieną arba du iš toliau išvardytų rizikos veiksnių, oblogos prognozės atveju - tris ar daugiau veiksnių: laikas nuo ILK diagnozės iki sisteminio gydymo < 1 metai, Hgb < apatinė normos riba, koreguotas kalcis > aukščiausia normos riba, aktyvumo būklė pagal Karnofsky < 80 %, neutrofilų skaičius > viršutinė normos riba ir trombocitų skaičius > viršutinė normos riba.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo PFS. Antraeilės Vertinamosios baigtys buvo objektyvus atsako dažnis (angl. *objective response rate, ORR*) ir bendrasis išgyvenamumas (angl. *overall survival, OS*). Auglys buvo vertinamas kas 12-ka mėnesių.

Demografinės ir ligos savybės tyrimo pradžioje CABOMETYX ir sunitinibo vartojusių pacientų grupėse buvo panašios. Dauguma pacientų buvo vyrai (78 %), kurių amžiaus mediana – 62 metai. Pacientų pasiskirstymas pagal IMDC rizikos grupes buvo 81 % vidutinės rizikos (1-2 veiksniai) ir 19 % didelės rizikos (≥3 rizikos veiksniai). Daugumos pacientų (87 %) ECOG būklė buvo vertinama 0 arba 1; 13 % ECOG būklė buvo įvertinta 2. Trisdešimt šešiams procentams (36 %) pacientų buvo metastazių kauluose.

Koduotu būdu nepriklausomo radiologinių duomenų peržiūros komiteto (angl. *Independent Radiology Committee, IRC*) atgaline data vertinti CABOMETYX palyginimo su sunitinibu duomenys parodė

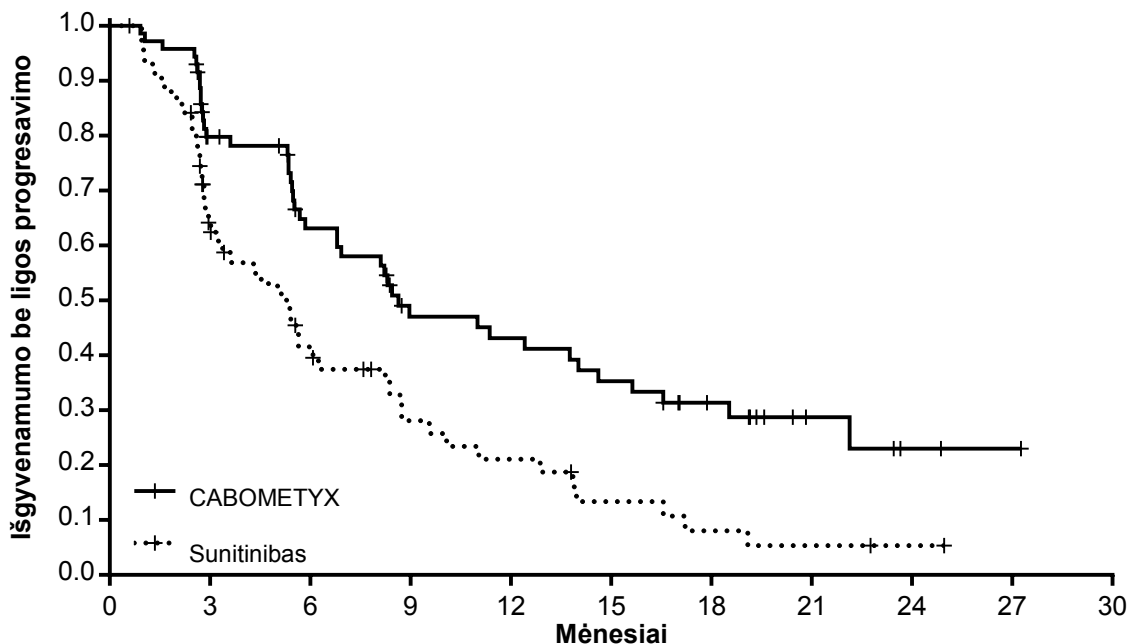
statistiškai reikšmingą PFS pagerėjimą (žr. 3 paveikslėlį ir 5 lentelę). Tyrėjo nustatytos PFS analizės rezultatai atitiko IRC nustatytos analizės rezultatus.

Tiek pacientams, kuriems buvo metastazių, tiek tiems, kuriems jų nebuvo, CABOMETYX poveikis buvo palankesnis, lyginant su sunitinibu; CABOMETYX aktyvumas buvo atitinkamai didesnis pacientams, kuriems buvo metastazių, lyginant su tais, kuriems metastazių nebuvo (HR=0,32 [0,16, 0,63] lyginant su 0,67 [0,37, 1,23]).

Gydymas CABOMETYX buvo susijęs su pailgėjusio išgyvenamumo tendencija, lyginant su sunitinibu (5 lentelė). Tyrimas nebuvo skirtas bendrajam išgyvenamumui analizuoti, duomenų nepakanka.

Objektyvaus atsako dažnio (ORR) rezultatai apibendrinti 5 lentelėje.

3 pav. Kaplan-Meier kreivė – ILK sergančių ir anksčiau negydytų tiriamųjų išgyvenamumas be ligos progresavimo pagal IRC duomenis



Asmenų, kuriems gresia rizika, skaičius:

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

5 lentelė: Anksčiau negydytų ILK sergančių tiriamųjų veiksmingumo rezultatai (ITT populiacija, CABOSUN)

	CABOMETYX (N=79)	Sunitinibas (N=78)
Išgyvenamumas be ligos progresavimo (PFS) pagal IRC^a		
PFS mediana mėnesiais (95 % PI)	8,6 (6,2, 14,0)	5,3 (3,0, 8,2)
HR (95 % PI); stratifikuota ^{b,c}	0,48 (0,32, 0,73)	
Dvipusio <i>log-rank</i> p-reiškė: stratifikuota ^b	p=0,0005	
Išgyvenamumas be ligos progresavimo (PFS) pagal tyrėją		
PFS mediana mėnesiais (95 % PI)	8,3 (6,5, 12,4)	5,4 (3,4, 8,2)
HR (95 % PI); stratifikuota ^{b,c}	0,56 (0,37, 0,83)	
Dvipusio <i>log-rank</i> p-reiškė: stratifikuota ^b	p=0,0042	
Bendrasis išgyvenamumas		
OS mediana mėnesiais (95 % PI)	30,3 (14,6, NV)	21,0 (16,3, 27,0)
HR (95 % PI); stratifikuota ^{b,c}	0,74 (0,47, 1,14)	
Objektyvaus atsako dažnis n (%) pagal IRC		
Visiškas atsakas	0	0
Dalinis atsakas	16 (20)	7 (9)
ORR (tik daliniam atsakui)	16 (20)	7 (9)
Stabili liga	43 (54)	30 (38)
Progresuojanti liga	14 (18)	23 (29)
Objektyvaus atsako dažnis n (%) pagal tyrėją		
Visiškas atsakas	1 (1)	0
Dalinis atsakas	25 (32)	9 (12)
ORR (tik daliniam atsakui)	26 (33)	9 (12)
Stabili liga	34 (43)	29 (37)
Progresuojanti liga	14 (18)	19 (24)

^a Pagal ES cenzūravimą

^b Stratifikavimo veiksniai IxRS sudaro IMDC rizikos kategorijas (vidutinė rizika, didelė rizika ir metastazės kauluose [yra, nėra])

^c Įvertinta naudojant *Cox* proporcinės rizikos modelį, pakoreguotą stratifikavimo veiksniais IxRS. Rizikos santykis < 1 rodo išgyvenamumą be ligos progresavimo kaboantinibo naudai.

Klinikiniai tiriamųjų, sergančių kepenų ląstelių karcinoma, duomenys

Atsitiktinių imčių dvigubai koduoto placebo kontroliuojamo 3 fazės tyrimo (CELESTIAL) metu buvo vertinamas CABOMETYX saugumas ir veiksmingumas. Pacientai (N=707), kuriems buvo nereaguojanti į gydymą KLK ir kurie anksčiau vartojo sorafenibą vėlyvos stadijos ligos gydymui, atsitiktine tvarka buvo suskirstyti (santykiu 2:1) gauti CABOMETYX (N=470) arba placebo (N=237). Pacientams anksčiau turėjo būti taikytas kitoks vienos rūšies sisteminis gydymas vėlyvos stadijos ligai gydyti kartu su sorafenibu. Tiriamieji buvo stratifikuojami, atsižvelgiant į ligos etiologiją (HBV [su arba be HCV], HCV [be HBV], kita), geografinį regioną (Azija, kiti regionai) ir ligos išplitimo apimtį už kepenų ribų arba išplitimo nebuvimą ir (arba) išplitimą į makrokraujagysles (yra / nėra).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (angl. *overall survival, OS*). Antraeilės vertinamosios baigtys buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (angl. *Progression-free survival, PFS*) ir objektyvus atsako dažnis (angl. *objective response rate, ORR*), vertinant pagal Tyrėjo taikomus Solidinių auglių atsako įvertinimo kriterijus (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours – RECIST*) 1.1. Auglys buvo vertinamas kas 8 savaites. Tiriamiesiems buvo tęsiamas koduotas tyrimo taikomas gydymas, net ir nustačius radiologinį ligos progresavimą, kol buvo pastebima klinikinė nauda arba kol neprireikdavo kito sisteminio arba į kepenis nukreipto vietinio priešvėžinio gydymo. Koduoto gydymo fazės metu placebo buvo negalima pakeisti kaboantinibu.

Demografinės ir ligos savybės tyrimo pradžioje CABOMETYX ir placebo vartojusių pacientų grupėse buvo panašios. Visų 707 į tyrimą atrinktų pacientų duomenys:

Vyrai – 82 %;
 Amžiaus mediana – 64 metai;
 Baltaodžių – 56 %, azijiečių – 34 %;
 ECOG būklė įvertinta 0 – 53 %, ECOG būklė įvertinta 1 – 47 %;
 A klasė pagal *Child Pugh* klasifikaciją – 99 %, B klasė pagal *Child Pugh* klasifikaciją – 1 %.

KLK etiologija: hepatito B virusas (HBV) – 38 %, hepatito C virusas (HCV) – 21 %, kita etiologija (nei HBV, nei HCV) – 40 %.

Auglio išplitimas į makroskopines kraujagysles ir (arba) išplitimas už kepenų ribų – 78 %.

Alfa fetoproteino (AFP) koncentracija ≥ 400 $\mu\text{g/l}$ – 41 %.

Vietinės ar regioninės transarterinės embolizacijos ar chemoinfuzijos procedūros – 44 %.

Švitinimas prieš gydymą kabozantibu – 37 %.

Gydymo sorafenibu trukmės mediana – 5,32 mėnesiai.

Septyniadešimt dviems procentams pacientų anksčiau buvo skirtas vienas sisteminio vėlyvos ligos stadijos gydymo kursas, 28 % pacientų – 2 gydymo kursai.

Buvo nustatytas statistškai reikšmingas bendrojo išgyvenamumo (OS) pagerėjimas, vartojant CABOMETYX, palyginus su placebo grupe (6 lentelė ir 4 paveikslas).

Išgyvenamumo be ligos progresavimo (PFS) ir objektyvaus atsako dažnio (ORR) rezultatai apibendrinti 6 lentelėje.

6 lentelė: Anksčiau negydytų KLK sergančių tiriamųjų veiksmingumo rezultatai (ITT populiacija, CELESTIAL)

	CABOMETYX (N=470)	Placebas (N=237)
<u>Bendrasis išgyvenamumas (OS)</u>		
OS mediana mėnesiais (95 % PI)	10,2 (9,1, 12,0)	8,0 (6,8, 9,4)
HR (95 % PI) ^{1,2}	0,76 (0,63, 0,92)	
p-reikšmė ¹	p=0,0049	
<u>Išgyvenamumas be ligos progresavimo (PFS)³</u>		
PFS mediana mėnesiais (95 % PI)	5,2 (4,0, 5,5)	1,9 (1,9, 1,9)
HR (95 % PI) ¹	0,44 (0,36, 0,52)	
p-reikšmė ¹	p<0,0001	
<u>Kaplan-Meier kreivė - tiriamųjų be ligos pasireiškimo procentinio kiekio įvertis po 3 mėnesių</u>		
% (95 % PI)	67,0 % (62,2 %, 71,3 %)	33,3 % (27,1 %, 39,7 %)
<u>Objektyvaus atsako dažnis n (%)³</u>		
Visiškas atsakas	0	0
Dalinis atsakas	18 (4)	1 (0,4)
ORR (visiškas atsakas + dalinis atsakas)	18 (4)	1 (0,4)
p-reikšmė ^{1,2}	p=0,0086	
Stabili liga	282 (60)	78 (33)
Progresuojanti liga	98 (21)	131 (55)

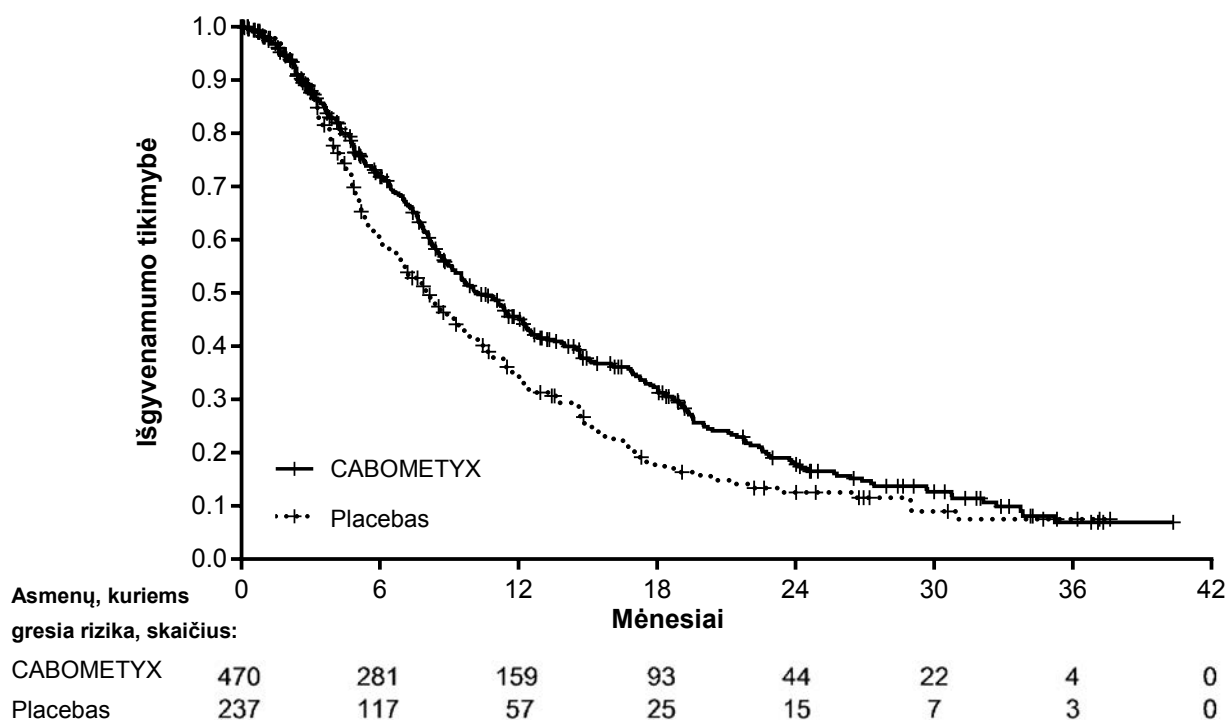
¹Kaip stratifikavimo veiksniai (remiantis IVRS [angl. *Interactive voice response system*] duomenimis) buvo naudojami: dvipusis stratifikuotas *logrank* testas su ligos etiologija (HBV [su arba be HCV], HCV [su arba be HBV] ir kita), geografiniai regionai (Azija, kiti regionai) ir ligos išplitimo apimtis už kepenų ribų arba išplitimo nebuvimas ir (arba) išplitimas į makrokraujagysles (yra / nėra)

²Įvertinta naudojant *Cox* proporcinės rizikos modelį

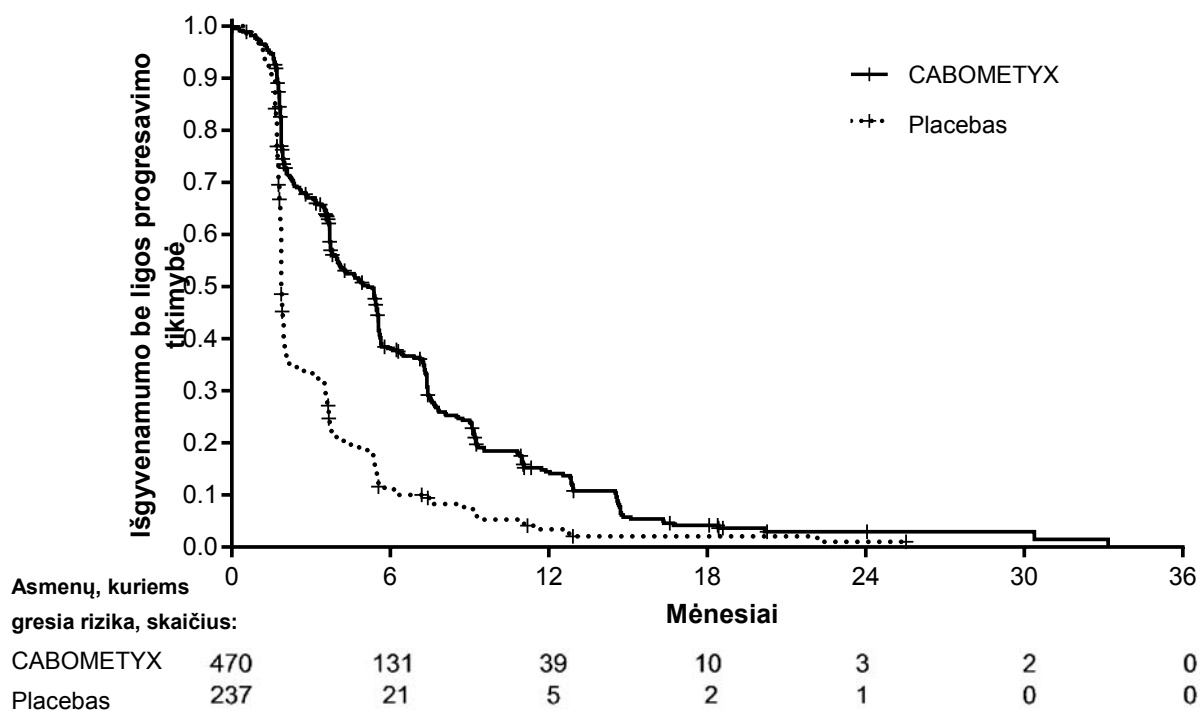
³kaip pagal RECIST 1.1 įvertino tyrėjas

⁴stratifikuotas *Cochran-Mantel-Haenszel* (CMH) testas

4 paveikslas: Kaplan-Meier kreivė – bendrasis tiriamųjų išgyvenamumas (CELESTIAL)



5 paveikslas: Kaplan-Meier kreivė – išgyvenamumas be ligos progresavimo (CELESTIAL)



Sisteminio gydymo nešvitinant ir vietinio į kepenis nukreipto sisteminio neprotokolinio priešvėžinio gydymo (angl. *non-protocol anticancer therapy – NPACT*) dažnis buvo 26 % kabozantinibą vartojusių tiriamųjų grupėje ir 33 % placebo gavusių tiriamųjų grupėje. Pacientai, gavę šį gydymą, turėjo nutraukti tyrime taikomą gydymą. Tiramoji OS analizė, cenzūruota pagal NPACT gavimą, palaikė pradinės analizės duomenis: HR, koreguotas stratifikacijos veiksniais (IxRS), buvo 0,66 (95 % PI:

0,52, 0,84; stratifikuota *logrank* p-reikšmė = 0,0005). *Kaplan-Meier* įvertis vidutinei OS trukmei buvo 11,1 mėnesių kabozantinibo grupėje ir 6,9 mėnesio placebo grupėje – apskaičiuotas medianų skirtumas sudarė 4,2 mėnesių skirtumą.

Ligai nespecifinė gyvenimo kokybė (angl. *quality of life – QoL*) buvo vertinta, taikant *EuroQoL EQ-5D-5L*. Pirmosiomis gydymo savaitėmis buvo pastebėtas neigiamas CABOMETYX poveikis, palyginus su placebo, vertinant EQ-5D skale. Po šio laikotarpio yra tik riboti QoL duomenys.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti CABOMETYX tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis kepenų ląstelių karcinomos ir inkstų bei inkstų dubens karcinomos indikacijai (išskyrus nefroblastomą, nefroblastomatozę, skaidriųjų ląstelių sarkomą, mezoblastinę nefromą, inkstų medulinę karcinomą ir inkstų rabdoidinį auglį) (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2. Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Suvartojus geriamojo kabozantinibo, didžiausia jo koncentracija plazmoje susidaro praėjus 3–4 valandoms po dozės suvartojimo. Koncentracijos plazmoje ir laiko santykis rodo, kad praėjus maždaug 24 valandoms po dozės suvartojimo atsiranda antrasis absorbcijos pikas, kas rodo, kad gali vykti kabozantinibo enterohepatinė recirkuliacija.

Nuolat 19 dienų vartojant kabozantinibą 140 mg per parą, pastebėtas vidutiniškai maždaug 4 ar 5 kartus didesnis kabozantinibo kaupimasis (remiantis AUC), palyginti su būsena suvartojus vieną dozę; pusiausvyrinė apykaita nusistovi per maždaug 15 dienų.

Labai riebus maistas sveikiems savanoriams po vienos 140 mg geriamojo kabozantinibo dozės suvartojimo saikingai padidino C_{max} (maksimali koncentracija) ir AUC vertes (atitinkamai 41 % ir 57 %), palyginti su nevalgiusiais asmenimis. Tikslios informacijos apie maisto poveikį, kai valgoma praėjus 1 valandai po kabozantinibo suvartojimo, nėra.

Sveikiems tiriamiesiems bioekvivalentiškumo tarp kabozantinibo 140 mg dozės kapsulės ir tabletės vaistinių formų įrodyti nepavyko. Buvo pastebėta, kad tabletės vaistinei formai (CABOMETYX) būdinga 19 % didesnė C_{max} , palyginti su kapsulės vaistine forma (COMETRIQ). Kabozantinibo tabletės (CABOMETYX) ir kapsulės (COMETRIQ) formų AUC skirtumas buvo mažesnis kaip 10 %.

Pasiskirstymas

Kabozantinibas *in vitro* intensyviai jungiasi su žmogaus plazmos baltymais ($\geq 99,7$ %). Remiantis populiacijos farmakokinetikos (PK) modeliu, apskaičiuota, kad centrinio skyriaus pasiskirstymo tūris (V_c/F) yra maždaug 212 litrų. Tiriamiesiems, kuriems diagnozuotas nedidelis ar vidutinis inkstų ar kepenų funkcijų sutrikimas, susijungimas su baltymais nekito.

Biotransformacija

Kabozantinibas buvo metabolizuojamas *in vivo*. Plazmoje, kai pirminio junginio buvo daugiau kaip 10 % (AUC), aptikti 4 metabolitai: XL184-N-oksidas, XL184 amido skilimo produktas, XL184 monohidroksisulfatas ir 6-demetilo amido skilimo produkto sulfatas. Du nekonjuguoti metabolitai (XL184-N-oksidas ir XL184 amido skilimo produktas), sukiantys < 1 % tikslinio kinazę slopinančio pirminio kabozantinimo poveikio, kiekvienas sudaro < 10 % bendro su vaistiniu preparatu susijusių medžiagų kiekio plazmoje.

Kabozantinibas yra substratas CYP3A4 metabolizmui *in vitro*. Jis, kaip CYP3A4 neutralizuojantis antikūnas, > 80 % slopino metabolito XL184 N-oksidadės susidarymą žmogaus kepenų mikrosomose (HLM) jas inkubuojant su NADPH katalizatoriumi; o CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 ir CYP2E1 neutralizuojantys antikūnai priešingai – įtakos kabozantinibo medžiagų apykaitos produktų susidarymui neturėjo. CYP2C9 neutralizuojantys antikūnai sukėlė nereikšmingą poveikį kabozantinibo metabolizmo produktų susidarymui (t. y. < 20 % sumažėjimą).

Eliminacija

Kabozantinibo populiacijos PK analizėje naudojant iš 3188 pacientų ir 140 sveikų savanorių, kurie vartojo įvairias geriamojo preparato dozes nuo 20 mg iki 140 mg, surinktus duomenis, gautas kabozantinibo galutinės pusinės eliminacijos iš plazmos laikas buvo 110 valandų. Apskaičiuota, kad vidutinis klirensas (CL/F) esant pusiausvyrinei apykaitai yra 2,48 l/val. Per 48 valandas iš sveikų savanorių surinktose išmatose ir šlapime po vienos ¹⁴C-kabozantinibo dozės suvartojimo buvo rasta maždaug 81 % viso suvartoto radioaktyvumo kiekio – 54 % išmatose ir 27 % šlapime.

Farmakokinetika ypatingose pacientų populiacijose

Sutrikusi inkstų funkcija

Tyrimo, kuriame dalyvavo inkstų funkcijos sutrikimu sergantys pacientai, rezultatai rodo, kad, suvartojus vienkartinę 60 mg kabozantinibo dozę, vaistinio preparato koncentracijos plazmoje geometrinė mažiausių kvadratų vertė, C_{max} ir AUC_{0-inf} buvo 19 % ir 30 % didesnė lengvu inkstų funkcijos sutrikimu sergantiems pacientams (90 % PI; C_{max} 91,60–155,51 %, AUC_{0-inf} 98,79–171,26 %) ir 2 % bei 6–7 % didesnė (90 % PI; C_{max} 78,64–133,52 %, AUC_{0-inf} 79,61–140,11 %) vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu sergantiems tiriamiesiems, palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija normali. Sunkių inkstų funkcijos sutrikimu sergantys asmenys netirti.

Sutrikusi kepenų funkcija

Remiantis kabozantinibo integruota populiacijos farmakokinetikos analize sveikiems tiriamiesiems ir vėžiu sergantiems pacientams (įskaitant KLK), asmenims su normalia kepenų funkcija (n=1425) ir lengvu kepenų funkcijos nepakankamumu (n=558), kliniškai reikšmingo plazmos ekspozicijos skirtumo nebuvo nustatyta. Yra mažai duomenų apie pacientų su vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu (n=15), nustatytu remiantis NCI-ODWG (angl. *National Cancer Institute – Organ Dysfunction Working Group*) kriterijais. Sunkių kepenų funkcijos sutrikimu sergantys pacientai netirti.

Rasė

Populiacijos PK analizės duomenys klinikinio požiūriu reikšmingo kabozantinibo farmakokinetikos skirtumų skirtingose rasėse neatskleidė.

5.3. Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toliau aprašomos nepageidaujamos reakcijos, nepasireiškusios klinikiniuose tyrimuose, tačiau pastebėtos gyvūnams esant ekspozicijos lygiui, panašiam į klinikinės ekspozicijos lygį reikšmė ir galima reikšmė klinikiniam vartojimui.

Žiurkių ir šunų kartotinių dozių toksinio poveikio iki 6 mėnesių trukmės tyrimuose pastebėtas toksinis poveikis virškinimo sistemai, kaulų čiulpams, limfiniam audiniui, inkstams, antinksčiams ir lytinių organų audiniams. Duomenys rodo, kad nepastebėto neigiamo poveikio riba (NOAEL) buvo mažesnė už klinikinės ekspozicijos žmonėms lygį vartojant numatytą dozę.

Atlikus standartinius genotoksiškumo tyrimus, kabozantinibo mutageninio ar klastogeninio poveikio nepastebėta. Kancerogeninis kabozantinibo potencialas buvo įvertintas dviejų rūšių gyvūnams: transgeninėms rasH2 pelėms ir Sprague-Dawley žiurkėms. Dvejų metų trukmės kancerogeniškumo tyrimo metu žiurkėms su kabozantinibu susiję navikų atvejai apėmė gerybinės feochromocitomos, vienos ar kartu su piktybine feochromocitoma / kompleksine piktybine antinksčių feochromocitoma, padažnėjimą abiejų lyčių gyvūnams, kai ekspozicija buvo gerokai mažesnė už numatytą ekspoziciją žmonėms. Žiurkėms nustatytų navikinių pažeidimų klinikinė reikšmė neaiški, tačiau tikėtina, kad maža.

Tyrimuose naudojant rasH2 pelių liniją, duodant šiek tiek didesnę dozę, nei ketinama skirti žmonėms, kancerogeninio kabozantinibo poveikio nenustatyta.

Žiurkių vaisingumo tyrimai parodė, kad patinų ir patelių vaisingumas sumažėjo. Be to, šunų patinams buvo pastebėta hipospermatogenezė esant ekspozicijai, mažesnei už klinikinės ekspozicijos žmonėms lygį vartojant numatytą dozę.

Embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimai buvo atlikti su žiurkėmis ir triušiais. Žiurkėms kabozantinibas sukėlė embriono žūtį po implantacijos, vaisiaus edemą, zuikio lūpą arba vilko gomurį, odos aplaziją ir uodegos perlankimą arba rudimentinės uodegos susiformavimą. Triušiams kabozantinibas sukėlė vaisiaus minkštųjų audinių pokyčių (sumažėjęs blužnies dydis, maža vidurinė plaučių skiltis arba jos nesiformavimas) arba didesnę bendrųjų vaisiaus apsigimimų dažnį. Toksinio poveikio embrionui ir vaisiui NOAEL vertės ir teratogeniniai duomenys buvo žemiau už klinikinės ekspozicijos žmonėms lygio vartojant numatytą dozę

Jaunoms žiurkėms (kurių amžius atitinka > 2 metų amžiaus vaikus) skiriant kabozantinibo pastebėtas baltųjų kraujo ląstelių kiekio padidėjimas, susilpnėjusi hemopoezė, sulėtėjęs brendimas arba patelių lytinės sistemos nesubrendimas (makšties atsivėrimas neuždelstas), dantų patologija, sumažėjęs mineralų kiekis kauluose ir kaulų tankis, kepenų pigmentacija ir limfmazgių limfinė hiperplazija. Pokyčiai gimdoje, kiaušidėse ir susilpnėjusi hemopoezė buvo trumpalaikiai reiškiniai, o pokyčiai kauluose ir kepenų pigmentacija neišnyko. Jaunoms žiurkėms (kurių amžius atitinka < 2 metų amžiaus vaikus) buvo pastebėta panašių su vaisto vartojimu susijusių pokyčių, tačiau jos buvo jautresnės kabozantinibo sukeltam toksiniam poveikiui skiriant panašias dozes.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės sudėtis

Mikrokristalinė celiuliozė
Bevandenė laktozė
Hidroksipropilceliuliozė
Kroskarmeliozės natrio druska
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Magnio stearatas

Dengiamoji plėvelė

Hipromeliozė 2910
Titano oksidas (E171)
Triacetinas
Geležies geltonasis oksidas (E172)

6.2. Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3. Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4. Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/PCTFE lizdinės plokštelės su spaudžiant praplėšiamu folijos pagrindu; lizdinėje plokštelėje yra 7 plėvele dengtos tabletės. Kiekvienoje dėžutėje yra 4 lizdinės plokštelės, kuriose yra 28 plėvele dengtos tabletės.

DTPE buteliukai su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu ir trys drėgmę sugeriantys silikagelio maišeliai. Kiekviename buteliuke yra 30 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6. Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

CABOMETRYX 20 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/16/1136/001

EU/1/16/1136/002

CABOMETRYX 40 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/16/1136/003

EU/1/16/1136/004

CABOMETRYX 60 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/16/1136/005

EU/1/16/1136/006

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2016 m. rugsėjo 9 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS , ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
PRANCŪZIJA

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyttame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas teiks pirmąjį šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamą saugumo protokolą per 6 mėnesius nuo registravimo dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelę naudą ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CABOMETYX 20 mg plėvele dengtos tabletės
kabezantinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra kabozantinibo (S)-malato, atitinkančio 20 mg kabozantinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė.
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

CABOMETRYX 20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CABOMETRYX 20 mg plėvele dengtos tabletės
kabozantinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Ipsen Pharma

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CABOMETYX 40 mg plėvele dengtos tabletės
kabezantinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra kabozantinibo (S)-malato kiekis, atitinkantis 40 mg kabozantinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė.
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

CABOMETYX 40 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CABOMETYX 40 mg plėvele dengtos tabletės
kabozantinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Ipsen Pharma

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CABOMETYX 60 mg plėvele dengtos tabletės
kabozantinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra kabozantinibo (S)-malato kiekis, atitinkantis 60 mg kabozantinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė.
28 plėvele dengtos tabletės
30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

CABOMETYX 60 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CABOMETYX 60 mg plėvele dengtos tabletės
kabozantinibas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Ipsen Pharma

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

CABOMETYX 20 mg plėvele dengtos tabletės
kabezantinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra kabozantinibo (S)-malato kiekis, atitinkantis 20 mg kabozantinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1136/002

13. SERIJOS NUMERIS<, DONACIJA IR PREPARATO KODAI>

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

CABOMETYX 40 mg plėvele dengtos tabletės
kabezantinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra kabozantinibo (S)-malato kiekis, atitinkantis 40 mg kabozantinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1136/004

13. SERIJOS NUMERIS<, DONACIJA IR PREPARATO KODAI>

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

CABOMETYX 60 mg plėvele dengtos tabletės
kabozantinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra kabozantinibo (S)-malato kiekis, atitinkantis 60 mg kabozantinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1136/006

13. SERIJOS NUMERIS<, DONACIJA IR PREPARATO KODAI>

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

CABOMETRYX 20 mg plėvele dengtos tabletės
CABOMETRYX 40 mg plėvele dengtos tabletės
CABOMETRYX 60 mg plėvele dengtos tabletės
kabozantinibas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra CABOMETRYX ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant CABOMETRYX
3. Kaip vartoti CABOMETRYX
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti CABOMETRYX
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra CABOMETRYX ir kam jis vartojamas

Kas yra CABOMETRYX

CABOMETRYX yra vaistas nuo vėžio, kurio veiklioji medžiaga – kabozantinibas.

Jis vartojamas gydyti

- išplitusį tam tikro tipo inkstų vėžį suaugusiems pacientams, vadinamą inkstų ląstelių karcinoma,
- kepenų vėžį suaugusiems pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti tam tikru vaistu nuo vėžio (sorafenibu).

Kaip veikia CABOMETRYX

CABOMETRYX blokuoja baltymus, vadinamus receptoriais tiroksino kinazėmis (RTK), kurios dalyvauja ląstelių dauginimosi ir jas maitinančių naujų kraujagyslių susidarymo procesuose. Vėžio ląstelėse gali būti labai didelis šių baltymų kiekis, o CABOMETRYX, blokuodamas jų veiklą, gali sulėtinti naviko augimą ir padėti nutraukti vėžiui reikalingo kraujo tiekimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant CABOMETRYX

CABOMETRYX vartoti negalima

– jeigu yra alergija kabozantinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš pradėdami vartoti CABOMETRYX, jeigu:

- aukštas Jūsų kraujospūdis;
- vargina viduriavimas;
- neseniai buvo reikšmingas kraujavimas;
- per pastarąjį mėnesį Jums buvo atlikta operacija (arba planuojama atlikti chirurginę intervenciją), įskaitant odontologinę chirurginę intervenciją;
- sergate uždegimine žarnų liga (pavyzdžiui, Krono liga ar opiniu kolitu, divertikulitu ar apendicitu);
- neseniai kojose buvo krešulių, patyrėte insultą ar širdies priepuolį;
- sergate kepenų ar inkstų liga.

Jei Jus vargina kuris nors iš šių sutrikimų, pasakykite gydytojui. Jus gali tekti gydyti nuo šių sutrikimų arba gydytojas gali nuspręsti pakeisti Jums skiriamą CABOMETRYX dozę arba visai nutraukti gydymą. Taip pat žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“.

Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir paaugliams vartoti CABOMETRYX nerekomenduojama. CABOMETRYX poveikis jaunesniems kaip 18 metų amžiaus asmenims netirtas.

Kiti vaistai ir CABOMETRYX

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. To reikia todėl, kad CABOMETRYX gali daryti įtaką kitų vaistų poveikiui. Kai kurie kiti vaistai taip pat gali įtakoti CABOMETRYX poveikį. Tai gali reikšti, kad gydytojui reikės pakeisti Jūsų vartojamo (-ų) vaisto (-ų) dozę (-es). Turite pasakyti gydytojui apie visus vartojamus vaistus, o ypač jei vartojate:

- vaistų nuo grybelių sukeltos infekcijos, tokių kaip itrakonazolas, ketokonazolas ir posakonazolas;
- vaistų nuo bakterijų sukeltos infekcijos (antibiotikų), tokių kaip eritromicinas, klaritromicinas ir rifampicinas;
- vaistų nuo alergijos, tokių kaip feksofenadinas ir ranolazinas;
- vaistų nuo epilepsijos ar traukulių, tokių kaip fenitoinas, karbamazepinas ir fenobarbitalis;
- vaistažolių preparatų, kurių sudėtyje yra jonažolių (*Hypericum perforatum*), kartais vartojamų nuo depresijos ar su depresija susijusių sutrikimų, pavyzdžiui, nerimo;
- vaistų, skiriamų kraujui skystinti, tokių kaip varfarinas;
- vaistų, skirtų kraujospūdžiui mažinti ar gydyti nuo kitų širdies ligų, pavyzdžiui, aliskirenas, ambrisentan, dabigatranas, eteksilatas, digoksinas, talinolis ir tolvaptanas;
- vaistų nuo diabeto, tokių kaip saksagliptinas ir sitagliptinas;
- vaistų nuo podagros, tokių kaip kolchicinas;
- vaistų nuo ŽIV ar AIDS, tokių kaip efavirenas, ritonaviras, maravirokas ir emtricitabinas;
- vaistų, skiriamų siekiant išvengti transplantato atmetimo (ciklosporino), ir vaistų derinių su ciklosporinu gydant nuo reumatoidinio artrito ir psoriazės.

Geriamieji kontraceptikai

Jei CABOMETRYX vartojate kartu su geriamaisiais kontraceptikais, pastarieji gali būti neveiksmingi. Vartodami CABOMETRYX ir dar mažiausiai 4 mėnesius po gydymo pabaigos papildomai turite naudoti barjerinį nėštumo kontrolės metodą (pvz., prezervatyvą ar diafragmą).

CABOMETRYX vartojimas su maistu

CABOMETRYX vartoti su maistu negalima. Likus mažiausiai 2 valandoms iki CABOMETRYX vartojimo ir 1 valandą po vaisto vartojimo valgyti negalite. Kol vartojate šio vaisto, venkite valgyti produktų, kuriuose yra greipfrutų sulčių, nes jie gali padidinti CABOMETRYX kiekį jūsų kraujyje.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Kol esate gydoma CABOMETRYX, reikia vengti pastoti. Jei Jūs ar gydomo vyro partnerė gali pastoti, per gydymo laikotarpį ir mažiausiai 4 mėnesius po gydymo pabaigos reikia naudoti tinkamas nėštumo kontrolės priemones. Pasitarkite su gydytoju, kokios nėštumo kontrolės priemonės yra tinkamos vartojant CABOMETRYX (taip pat žr. skyrių „Kiti vaistai ir CABOMETRYX“ aukščiau).

Jeigu gydymo CABOMETRYX metu Jūs ar gydomo vyro partnerė pastoja ar planuoja pastoti, apie tai pasakykite gydytojui.

PRIEŠ pradėdami vartoti CABOMETRYX pasakykite gydytojui, jei Jūs ar gydomo vyro partnerė planuoja ar svarsto galimybę pastoti pabaigus gydymą. Gali būti, kad gydymas CABOMETRYX paveiks Jūsų vaisingumą.

CABOMETRYX vartojančios moterys per gydymo laikotarpį ir dar mažiausiai 4 mėnesius po gydymo pabaigos negali žindyti kūdikio, nes kabozantinibo ir (arba) jo metabolitų gali patekti į motinos pieną ir pakenkti kūdikiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vairuodami ar valdydami mechanizmus būkite atsargūs. Nepamirškite, kad CABOMETRYX gali sukelti nuovargį ar silpnumą ir daryti įtaką Jūsų gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus.

CABOMETRYX sudėtyje yra laktozės (cukraus rūšis). Jei gydytojas yra sakęs, kad netoleruojate kai kurių cukraus rūšių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti CABOMETRYX

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Turite vartoti šį vaistą tol, kol gydytojas nuspręs gydymą nutraukti. Jei pasireikštų sunkus šalutinis poveikis, gydytojas gali nuspręsti pakeisti dozę arba gydymą nutraukti anksčiau, nei planuota. Gydytojas pasakys, ar reikia koreguoti Jūsų dozę.

CABOMETRYX reikia vartoti kartą per parą. Įprasta dozė yra 60 mg, tačiau gydytojas gali nuspręsti, kad Jums tinkama kita dozė.

CABOMETRYX **negalima** vartoti su maistu. Likus mažiausiai 2 valandoms iki CABOMETRYX vartojimo ir 1 valandą po vaisto vartojimo turite nieko nevalgyti. Išgerkite tabletę užgerdami stikline vandens. Tabletės nesmulkinkite.

Ką daryti pavartojus per didelę CABOMETRYX dozę?

Jeigu suvartojote didesnę CABOMETRYX dozę, nei nurodyta, nedelsdami pasitarkite su gydytoju arba kreipkitės į ligoninę; su savimi turėkite tabletes ir šį lapelį.

Pamiršus pavartoti CABOMETRYX

- Jeigu iki kitos dozės vartojimo liko ne mažiau kaip 12 valandų, kiek įmanoma greičiau suvartokite praleistą dozę. Kitą dozę vartokite įprastu metu.
- Jeigu iki kitos dozės vartojimo liko mažiau kaip 12 valandų, praleistos dozės nevartokite. Kitą dozę vartokite įprastu metu.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Jei Jums pasireiškia šalutinis poveikis, gydytojas gali nurodyti vartoti mažesnę CABOMETYX dozę. Gydytojas taip pat gali paskirti kitų vaistų, kurie padės kontroliuoti šalutinį poveikį.

Jei pastebite bet kurį toliau išvardytą šalutinį poveikį nedelsiant kreipkitės į gydytoją – gali prireikti skubaus medicininio gydymo:

- simptomus, įskaitant pilvo skausmą, pykinimą (šleikštulį), vėmimą, vidurių užkietėjimą ar karščiavimą. Tai gali būti virškinimo sistemos organų perforacijos – skrandyje ar žarnose atsiradusios skylės – požymiai, kurie gali kelti pavojų gyvybei;
- sunkų ar nekontroliuojamą kraujavimą, pasireiškiantį simptomais, tokiais, kaip vėmimas krauju, juodos išmatos, kraujas šlapime, galvos skausmas, atsikosėjimas krauju;
- plaštakų ar pėdų patinimą, skausmą ar dusulį;
- prastą žaizdos gijimą;
- traukulius, galvos skausmą, sumišimą, negalėjimą sutelkti dėmesio. Tai gali būti sutrikimo, vadinamo grįžtamosios užpakalinės leukoencefalopatijos sindromu (RPLS), požymiai. RPLS atsiranda retai (mažiau kaip 1 žmogui iš 1000);
- miegutumą, sumišimą arba netekus sąmonės. Taip gali nutikti dėl kepenų veiklos sutrikimo.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Skrandžio sutrikimas, įskaitant viduriavimą, pykinimą, vėmimą, vidurių užkietėjimą, nevirškinimą, pilvo skausmą.
- Pūsles, plaštakų ar kojų padų skausmas, odos išbėrimas ar paraudimas.
- Sumažėjęs apetitas, svorio kritimas, pakitęs skonio pojūtis.
- Nuovargis, silpnumas, galvos skausmas, galvos svaigimas.
- Hipertenzija (kraujospūdžio padidėjimas).
- Mažakraujystė (mažas raudonųjų kraujo ląstelių kiekis).
- Burnos ar ryklės paraudimas, patinimas, sunkumas kalbėti, užkimimas, kosulys.
- Kraujo tyrimų, atliekamų siekiant stebėti bendrą sveikatos būklę ir organų funkciją (įskaitant kepenų ir inkstų), pokyčiai, sumažėjęs elektrolitų (pavyzdžiui, magnio ar kalio) kiekis.
- Dusulys.
- Skyd liaukės veiklos susilpnėjimas, galintis pasireikšti nuovargiu, svorio didėjimu, vidurių užkietėjimu, šalčio pojūčiu ir odos sausumu.
- Kojų ir rankų patinimas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Abscesas (pūlių sanakaupa, lydima patinimo ir uždegimo).
- Dehidratacija.
- Spengimas ausyse.
- Kraujo krešuliai venose, arterijose ir plaučiuose.
- Sumažėjęs trombocitų ir baltųjų kraujo ląstelių kiekis.
- Albumino kiekio sumažėjimas kraujyje.
- Cukraus kiekio kraujyje padidėjimas ar sumažėjimas.
- Sumažėjęs kalcio, natrio ir fosfatų kiekis kraujyje.
- Padidėjęs kalio kiekis kraujyje.
- Bilirubino kiekio kraujyje padidėjimas (dėl to gali atsirasti odos ar akių gelta).
- Padidėjęs amilazės kiekis kraujyje.
- Padidėjęs lipazės kiekis kraujyje.
- Padidėjęs cholesterolio kiekis kraujyje.
- Galūnių tirpimas, dilgčiojimas, deginimo pojūtis arba skausmas.
- Jūsų kūno audinių skausmingas įtrūkimas ar kreivas suaugimas.

- Gastroezofaginio refliuksio liga (skrandžio rūgštingumo padidėjimas).
- Hemorojus (veninių mazgų išangėje susidarymas).
- Burnos džiūvimas ir skausmas burnoje.
- Miegoistumas, sumišimas ar sąmonės praradimas dėl kepenų funkcijos sutrikimo.
- Sausa oda, stiprus odos niežėjimas, spuogai.
- Nuplikimas (plaukų išslinkimas ir išretėjimas), plaukų spalvos pokyčiai.
- Skausmas rankose, kojose ir sąnariuose, raumenų spazmai.
- Baltymas šlapime (nustatomas, atlikus tyrimus).

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- Traukuliai.
- Mažas tam tikros baltųjų kraujo ląstelių rūšies (limfocitų) skaičius.
- Deginimo ar dilgčiojimo pojūtis liežuvyje.
- Kasos uždegimas.
- Tulžies ištekėjimo iš kepenų sumažėjimas.
- Kaulo pažeidimas žandikaulyje.
- Trigliceridų kiekio padidėjimas kraujyje.
- Žaizdų gijimo komplikacijos.

Dažnis nežinomas (negali būti paskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Insultas
- Širdies priepuolis

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos nemokamu telefonu 8 800 73568 arba užpildyti interneto svetainėje www.vvkt.lt esančią formą ir pateikti ją Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos vienu iš šių būdų: raštu (adresu Žirmūnų g. 139A, LT-09120 Vilnius), nemokamu fakso numeriu 8 800 20131, el. paštu NepageidaujamaR@vvkt.lt, taip pat per Valstybinės vaistų kontrolės tarnybos prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos interneto svetainę (adresu <http://www.vvkt.lt>). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti CABOMETYX

Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės, buteliuko etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

CABOMETYX sudėtis

Veiklioji medžiaga yra kabozantinibo (*S*)-malatas.

CABOMETYX 20 mg plėvele dengtos tabletės: kiekvienoje tabletėje yra kabozantinibo (*S*)-malato kiekis, atitinkantis 20 mg kabozantinibo.

CABOMETYX 40 mg plėvele dengtos tabletės: kiekvienoje tabletėje yra kabozantinibo (*S*)-malato kiekis, atitinkantis 40 mg kabozantinibo.

CABOMETYX 60 mg plėvele dengtos tabletės: kiekvienoje tabletėje yra kabozantinibo (*S*)-malato kiekis, atitinkantis 60 mg kabozantinibo.

Pagalbinės medžiagos yra:

- **Tabletės sudėtis:** mikrokristalinė celiuliozė, bevandenė laktozė, hidroksipropilceliuliozė, natrio kroskarmeliozė, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, magnio stearatas (apie laktozės kiekį žr. 2 skyrių).
- **Dengiamoji plėvelė:** hipromeliozė, titano dioksidas (E171), triacetinas, geltonasis geležies oksidas (E172)

CABOMETYX išvaizda ir kiekis pakuotėje

CABOMETYX 20 mg plėvele dengtos tabletės yra geltonos, apvalios, be vagelės, vienoje tabletės pusėje yra raidės „XL“, kitoje pusėje – skaičius „20“.

CABOMETYX 40 mg plėvele dengtos tabletės yra geltonos, trikampio formos, be vagelės, vienoje tabletės pusėje yra raidės „XL“, kitoje pusėje – skaičius „40“.

CABOMETYX 60 mg plėvele dengtos tabletės yra geltonos, ovalo formos, be vagelės, vienoje tabletės pusėje yra raidės „XL“, kitoje pusėje – skaičius „60“.

CABOMETYX tabletės tiekiamos pakuotėse, kuriose yra 4 lizdinės plokštelės po 7 tabletes (iš viso 28 tabletės), arba plastiko buteliukuose, kuriuose yra 30 tablečių.

Jūsų šalyje gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Prancūzija

Gamintojas

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu, Prancūzija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

Italia

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

България

Latvija

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

Česká republika

Ipsen Pharma, o.s. Olbrachtova 2006/9,
14000 Praha 4
Tel: + 420 242 481 821

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB

Kista Science Tower
Färögatan 33
SE- 164 51 Kista
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

Deutschland, Österreich

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

Eesti

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen EΠE

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

España

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

France

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

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

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
T. Narbuto g. 5,
08105 Vilnius
Tel. + 370 700 33305

Magyarország

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

Nederland

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

Polska

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

Portugal

Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.
Alameda Fernão Lopes, n° 16a-11°
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

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.