

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CABOMETRYX 20 mg apvalkotās tabletes
CABOMETRYX 40 mg apvalkotās tabletes
CABOMETRYX 60 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

CABOMETRYX 20 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur kabozantiniba (S)-malātu, kas ir ekvivalents 20 mg kabozantiniba (*Cabozantinib*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 15,54 mg laktozes.

CABOMETRYX 40 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur kabozantiniba (S)-malātu, kas ir ekvivalents 40 mg kabozantiniba (*Cabozantinib*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 31,07 mg laktozes.

CABOMETRYX 60 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur kabozantiniba (S)-malātu, kas ir ekvivalents 60 mg kabozantiniba (*Cabozantinib*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 46,61 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

CABOMETRYX 20 mg apvalkotās tabletes

Tabletes ir dzeltenas, apaļas un bez dalījuma līnijas, ar iespaidumu „XL” vienā pusē un „20” tabletes otrā pusē.

CABOMETRYX 40 mg apvalkotās tabletes

Tabletes ir dzeltenas, trīsstūra formas un bez dalījuma līnijas, ar iespaidumu „XL” vienā pusē un „40” tabletes otrā pusē.

CABOMETRYX 60 mg apvalkotās tabletes

Tabletes ir dzeltenas, ovālas formas un bez dalījuma līnijas, ar iespaidumu „XL” vienā pusē un „60” tabletes otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Nieru šūnu karcinoma (RCC)

CABOMETYX ir paredzēts progresējošās nieru šūnu karcinomas (*renal cell carcinoma, RCC*) ārstēšanai:

- iepriekš neārstētiem pieaugušajiem ar vidēju vai augstu risku (skatīt 5.1. apakšpunktu)
- pieaugušajiem pēc sākotnēja vaskulāra endotēlija augšanas faktora (*vascular endothelial growth factor, VEGF*) mērķterapijas kursa.

Hepatocelulāra karcinoma (HCC)

CABOMETYX monoterapija indicēta hepatocelulāras karcinomas (*hepatocellular carcinoma, HCC*) ārstēšanai pieaugušajiem, kas iepriekš saņēmuši terapiju ar sorafenibu.

4.2. Devas un lietošanas veids

CABOMETYX terapija jāuzsāk ārstam, kuram ir pieredze pretvēža zāļu lietošanā.

Devas

CABOMETYX (kabozantiniba) tabletes un COMETRIQ (kabozantiniba) kapsulas nav bioekvivalentas un tādēļ nav savstarpēji aizvietošanas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ja pacientam ir jāpāriet no kabozantiniba kapsulu lietošanas uz tablešu lietošanu, CABOMETYX devai nevajadzētu pārsniegt 60 mg vai arī jāturpina pašreizējā COMETRIQ deva (atkarībā no tā, kura no devām ir mazāka).

Ieteicamā CABOMETYX deva RCC un HCC ārstēšanai ir 60 mg reizi dienā. Ārstēšana jāturpina tik ilgi, kamēr pacientam vairs nav klīniska ieguvuma no ārstēšanas vai rodas nepieņemama toksicitāte.

Saistībā ar iespējamām nevēlamām blakusparādībām var būt nepieciešama CABOMETYX terapijas īslaicīga pārtraukšana un/vai devas samazināšana (skatīt 1. tabulu). Ja nepieciešama devas samazināšana, to ir ieteicams samazināt līdz 40 mg dienā un tad līdz 20 mg dienā. Ja rodas 3. vai augstākas pakāpes toksicitāte vai nepanesama 2. pakāpes toksicitāte pēc Vispārējiem blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (*CTCAE*), ir ieteicama zāļu lietošanas pārtraukšana. Devas samazināšana ir ieteicama tādu blakusparādību gadījumā, kuras, ja nepāriet, var kļūt nopietnas vai nepanesamas.

Ja pacients ir aizmirsis lietot devu, to nedrīkst lietot, ja līdz nākamās devas lietošanas laikam atlicis mazāk par 12 stundām.

1. tabula. Ieteicamā CABOMETRYX devas pielāgošanas taktika nevēlamu blakusparādību gadījumā

Nevēlamā blakusparādība un tās smaguma pakāpe	Ārstēšanas pielāgošana
1. un 2. pakāpes nevēlamās blakusparādības, kas ir panesamas un viegli pārvaldāmas	Devas pielāgošana parasti nav nepieciešama. Papildu uzturošā aprūpe, ja nepieciešams.
2. pakāpes nevēlamās blakusparādības, kas ir nepanesamas un nemazinās pēc devas samazināšanas un uzturošās aprūpes	Pārtraukt ārstēšanu, līdz nevēlamās blakusparādības smagums mazinās līdz ≤1. pakāpei. Papildu uzturošā aprūpe, ja nepieciešams. Apsvērt lietošanas atsākšanu ar samazinātu devu.
3. pakāpes nevēlamās blakusparādības (izņemot klīniski nenozīmīgas laboratorijas analīžu novirzes)	Pārtraukt ārstēšanu, līdz nevēlamās blakusparādības smagums mazinās līdz ≤1. pakāpei. Papildu uzturošā aprūpe, ja nepieciešams. Lietošanas atsākšana ar samazinātu devu.
4. pakāpes nevēlamās blakusparādības (izņemot klīniski nenozīmīgas laboratorijas analīžu novirzes)	Pārtraukt ārstēšanu. Uzsākt atbilstošu medicīnisko aprūpi. Ja nevēlamās blakusparādības smagums mazinās līdz ≤1. pakāpei, atsākt lietošanu mazākā devā. Ja nevēlamās blakusparādības smagums nemazinās, pilnīgi pārtraukt CABOMETRYX lietošanu.

Piezīme: toksicitātes pakāpes noteiktas saskaņā ar Nacionālā Vēža institūta Vispārējo blakusparādību terminoloģijas kritēriju 4.0 versiju (*NCI-CTCAE v4*)

Citu zāļu vienlaicīga lietošana

Vienlaicīgi lietojot citas zāles, kas ir spēcīgi CYP3A4 inhibitori, ir jāievēro piesardzība, un ir jāizvairās no citu zāļu, kas ir spēcīgi CYP3A4 inducētāji, pastāvīgas vienlaicīgas lietošanas (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Jāapsver alternatīvu vienlaicīgi lietoto zāļu bez CYP3A4 inducēšanas vai inhibēšanas potenciāla vai ar minimālu potenciālu izvēle.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem cilvēkiem (≥65 gadi) kabozantiniba devas pielāgošana netiek ieteikta.

Rase

Pamatojoties uz etnisko grupu, deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar viegļiem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem kabozantinibs jālieto, ievērojot piesardzību.

Kabozantinību nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, jo šajā pacientu grupā nav pierādīts tā drošums un efektivitāte.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar viegļiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Tā kā par pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child - Pugh*) pieejamie dati ir ierobežoti, ieteikumus par devām sniegt nav iespējams. Šiem pacientiem ieteicama stingrāka vispārējā drošuma kontrole (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh*) klīniskās pieredzes nav, tādēļ šādiem pacientiem kabozantinibs nav ieteicams (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar sirdsdarbības traucējumiem

Dati par pacientiem ar sirdsdarbības traucējumiem ir ierobežoti. Ieteikumus par devām nevar sniegt.

Pediatriskā populācija

Kabozantinība drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

CABOMETYX paredzēts iekšķīgai lietošanai. Tabletes ir jānorij veselas un nesasmalcinātas. Pacientiem ir jāsniedz norādījumi neko neēst vismaz 2 stundas pirms un 1 stundu pēc CABOMETYX lietošanas.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Tā kā vairums blakusparādību rodas ārstēšanas sākumā, pirmo astoņu ārstēšanas nedēļu laikā ārstam ir rūpīgi jānovēro pacienta stāvoklis, lai noteiktu, vai ir nepieciešama devas pielāgošana. Parasti agrīni parādās tādas blakusparādības kā hipokalcēmija, hipokaliēmija, trombocitopēnija, hipertensija, palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms (PPES), proteinūrija un kuņģa-zarnu trakta traucējumi (sāpes vēderā, gļotādas iekaisums, aizcietējums, caureja, vemšana).

Galvenajā klīniskajā pētījumā (METEOR) ar nieru šūnu karcinomu pēc sākotnējās vaskulāra endotēlija augšanas faktora (VEGF) mērķterapijas devas samazināšana un terapijas pārtraukums sakarā ar blakusparādībām radās attiecīgi 59,8% un 70% ar kabozantinību ārstētajiem pacientiem. Divas devas samazināšanas bija nepieciešamas 19,3% pacientu. Mediānais laiks līdz pirmajai devas samazināšanai bija 55 dienas un līdz pirmajam terapijas pārtraukumam bija 38 dienas.

Klīniskajā pētījumā (CABOSUN) ar iepriekš neārstētu nieru šūnu karcinomu devas samazināšana un terapijas pārtraukums radās attiecīgi 46% un 73% ar kabozantinību ārstētajiem pacientiem.

Klīniskā pētījumā par hepatocelulāro karcinomu (CELESTIAL) pēc iepriekšējās sistēmiskas terapijas 62 % ar kabozantinību ārstēto pacientu bija nepieciešama devas mazināšana, bet 84 % - zāļu lietošanas pārtraukšana. 33 % pacientu devas mazināšana bija nepieciešama divas reizes. Laika mediāna līdz pirmajai devas samazināšanai bija 38 dienas, bet līdz pirmajai zāļu lietošanas pārtraukšanai – 28 dienas. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ieteicama stingrāka novērošana.

Ietekme uz aknām

Ar kabozantinību ārstētiem pacientiem bieži novērotas patoloģiskas izmaiņas aknu darbības izmeklējumos (paaugstināts alanīna aminotransferāzes [AlAT], aspartāta aminotransferāzes [AsAT] un bilirubīna līmenis). Pirms kabozantinība terapijas sākuma ieteicams veikt aknu darbības izmeklējumus (AlAT, AsAT un bilirubīna līmeņa noteikšanu), un šos raksturlielumus ieteicams stingri kontrolēt terapijas laikā. Pacientiem, kuriem izmaiņas aknu darbības izmeklējumos saistītas ar kabozantinība terapiju (t.i., nav pierādījumu par citu iespējamu cēloni), jāpiemēro 1. tabulā norādītie ieteikumi par devas pielāgošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Kabozantinibs tiek izvadīts galvenokārt caur aknām. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ieteicama stingrāka vispārējā drošuma kontrole (skatīt arī 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Aknu encefalopātija kabozantinība terapijas laikā radās lielākai to pacientu relatīvai daļai, kuriem bija vidēji smagi aknu darbības traucējumi (B klase pēc *Child -Pugh*). Cabometyx lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child -Pugh*) nav ieteicama, jo kabozantinibs šai pacientu grupā nav pētīts, un tā iedarbība šiem pacientiem varētu būt pastiprināta.

Aknu encefalopātija

HCC pētījumā (CELESTIAL) aknu encefalopātija kabozantinība grupā radās biežāk nekā placebo grupā. Kabozantinibs ir ticis saistīts ar caureju, vemšanu, samazinātu ēstgribu un elektrolītu līmeņa izmaiņām. Pacientiem ar HCC un aknu darbības traucējumiem šāda iedarbība ārpus aknām var provocēt aknu encefalopātijas rašanos. Jānovēro, vai pacientiem nerodas aknu encefalopātijas pazīmes un simptomi.

Perforācijas un fistulas

Kabozantiniba lietošanas laikā ir novērotas nopietnas kuņģa-zarnu trakta (KZT) perforācijas un fistulas, reizēm letālas. Pirms terapijas ar kabozantinibu uzsākšanas ir rūpīgi jāizvērtē pacienti, kuriem ir iekaisīga zarnu slimība (piemēram, Krona slimība, čūlainais kolīts, peritonīts, divertikulīts vai apendicīts), audzēja infiltrācija kuņģa-zarnu traktā vai komplikācijas pēc iepriekš veiktas kuņģa-zarnu trakta operācijas (it īpaši, ja tās saistītas ar aizkavētu vai nepilnīgu sadzīšanu), un pēc tam ir rūpīgi jānovēro, vai pacientiem neparādās perforāciju un fistulu simptomi, ieskaitot abscesus un sepsi. Pastāvīga vai recidivējoša caureja ārstēšanas laikā var būt anālās fistulas attīstības riska faktors. Pacientiem, kuriem rodas kuņģa-zarnu trakta perforācija vai fistula, kuras adekvāta aprūpe nav iespējama, kabozantiniba lietošana ir jāpārtrauc.

Kuņģa-zarnu trakta (KZT) traucējumi

Dažas biežāk ziņotās nevēlamās KZT blakusparādības bija caureja, slikta dūša/vemšana, samazināta ēstgriba un stomatīts/sāpes mutes dobumā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lai novērstu dehidratāciju, elektrolītu līdzsvara traucējumus un ķermeņa masas samazināšanos, ieteicams ātri sākt medicīnisku aprūpi, kas ietver balstterapiju ar antiemētiskiem, pretcaurejas vai antacīdiem līdzekļiem. Persistējošu vai atkārtotu nozīmīgu KZT nevēlamo blakusparādību gadījumā jāapsver zāļu lietošanas pārtraukšana vai devas samazināšana, vai kabozantiniba lietošanas pilnīga pārtraukšana (skatīt 1. tabulu).

Trombembolijas gadījumi

Kabozantiniba lietošanas laikā ir novērota venozā (ieskaitot plaušu emboliju) un arteriālā trombembolija, kas dažkārt bija letāla. Kabozantinibs jālieto piesardzīgi pacientiem, kuriem ir šādu gadījumu rašanās risks vai kuriem šādi gadījumi ir anamnēzē. HCC pētījumā (CELESTIAL) kabozantiniba lietotājiem radās portālās vēnas tromboze, tai skaitā bija viens letāls gadījums. Pacientiem, kuriem anamnēzē ir invāzija portālajā vēnā, varētu būt lielāks portālās vēnas trombozes risks. Kabozantiniba lietošana ir jāpārtrauc pacientiem, kuriem attīstās akūts miokarda infarkts vai jebkādas citas klīniski nozīmīgas trombemboliskas komplikācijas.

Asiņošana

Kabozantiniba lietošanas laikā ir novērota smaga asiņošana, kas dažkārt bija letāla. Pirms terapijas ar kabozantinibu uzsākšanas ir rūpīgi jāizvērtē pacientu stāvoklis, kuriem pirms ārstēšanas uzsākšanas ir bijusi smaga asiņošana. Kabozantinibu nedrīkst lietot pacientiem ar smagu asiņošanu vai tās risku. HCC pētījumā (CELESTIAL) kabozantiniba grupā letālas asiņošanas gadījumi radās ar lielāku sastopamības biežumu nekā placebo grupā. Progresējošas HCC slimnieku grupā noslieci uz smagu asiņošanu var radīt šādi riska faktori – audzēja invāzija lielajos asinsvados, kā arī aknu ciroze, kas izraisa barības vada varikozi, portālo hipertensiju un trombocitopēniju. Pacienti, kuri vienlaikus saņēma terapiju ar antikoagulantiem vai antitrombotiskiem līdzekļiem, no CELESTIAL pētījuma tika izslēgti. No šī pētījuma tika izslēgti arī pacienti ar neārstētu vai nepilnīgi ārstētu varikozi ar asiņošanu vai lielu asiņošanas risku.

Trombocitopēnija

HCC pētījumā (CELESTIAL) tika ziņots par trombocitopēniju un samazinātu trombocītu skaitu. Kabozantiniba terapijas laikā jākontrolē trombocītu skaits un zāļu deva jāpielāgo atkarībā no trombocitopēnijas smaguma pakāpes (skatīt 1. tabulu).

Brūču komplikācijas

Kabozantiniba lietošanas laikā ir novērotas brūču komplikācijas. Ja iespējams, terapija ar kabozantinibu ir jāpārtrauc vismaz 28 dienas pirms plānotās ķirurģiskās, ieskaitot stomatoloģiskās, iejaukšanās. Lēmumu atsākt terapiju ar kabozantinibu pēc ķirurģiskās iejaukšanās jāpamato ar klīnisko novērtējumu par atbilstošu brūces dzīšanu. Kabozantiniba lietošana ir jāpārtrauc pacientiem ar brūču dzīšanas komplikācijām, kurām nepieciešama medicīniska iejaukšanās.

Hipertensija

Kabozantiniba lietošanas laikā ir novērota hipertensija. Pirms kabozantiniba terapijas uzsākšanas jānormalizē asinsspiediens. Ārstēšanas laikā ar kabozantinibu visi pacienti ir jānovēro, vai nav radusies hipertensija, un vajadzības gadījumā jāārstē, pielietojot antihipertensīvo standarta terapiju. Noturīgas hipertensijas, kas nepāriet arī pēc antihipertensīvo līdzekļu lietošanas, gadījumā kabozantiniba deva ir jāsamazina. Kabozantiniba lietošana ir jāpārtrauc, ja hipertensija ir smaga un noturīga, neskatoties uz antihipertensīvās

terapijas pielietošanu un kabozantiniba devas samazināšanu. Hipertensīvās krīzes gadījumā kabozantiniba lietošana ir jāpārtrauc.

Palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms

Kabozantiniba lietošanas laikā ir novērots palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms (*palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome*, PPES). Ja PPES ir smags, ir jāapsver ārstēšanas ar kabozantinibu pārtraukšana. Kad PPES samazinās līdz 1. pakāpei, kabozantiniba lietošana ir jāatsāk ar mazāku devu.

Proteinūrija

Kabozantiniba lietošanas laikā ir novērota proteinūrija. Ārstēšanas ar kabozantinibu laikā regulāri jākontrolē proteīna līmenis urīnā. Pacienti, kuriem attīstās nefrotiskais sindroms, kabozantiniba lietošana ir jāpārtrauc.

Atgriezeniskas mugurējās leikoencefalopātijas sindroms

Kabozantiniba lietošanas laikā ir novērots atgriezeniskas mugurējās leikoencefalopātijas sindroms (*reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*, RPLS), kas zināms arī kā mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). Šis sindroms jāapsver pacientiem, kuriem novēro multiplus simptomus, ieskaitot krampjus, galvassāpes, redzes traucējumus, apjukumu vai garīgo funkciju traucējumus. Pacienti, kuriem rodas RPLS, jāpārtrauc ārstēšana ar kabozantinibu.

QT intervāla pagarināšanās

Pacienti, kuriem anamnēzē ir QT intervāla pagarināšanās, pacientiem, kuri lieto antiaritmiskos līdzekļus, vai pacientiem ar būtiskām jau esošām sirds slimībām, bradikardiju vai elektrolītu līdzsvara traucējumiem, kabozantinibs jālieto ar piesardzību. Lietojot kabozantinibu, jāapsver periodiska EKG un elektrolītu (kalcijs, kālijs un magnijs līmenis serumā) kontrole ārstēšanas laikā.

Izmaiņas bioķīmiskajos laboratorijas izmeklējumos

Kabozantinibs ir ticis saistīts ar palielinātu elektrolītu līmeņa izmaiņu (tostarp hipo- un hiperkaliēmijas, hipomagnēmijas, hipokalcēmijas, hiponatrēmijas) risku. Kabozantiniba terapijas laikā ieteicams kontrolēt bioķīmiskos raksturlielumus un nepieciešamības gadījumā ordinēt piemērotu aizstājterapiju atbilstoši parastai klīniskai praksei. Aknu encefalopātija pacientiem ar HCC var būt saistīta ar elektrolītu līmeņa traucējumu rašanos. Persistējošu vai atkārtotu nozīmīgu izmaiņu gadījumā jāapsver kabozantiniba lietošanas pārtraukšana uz laiku vai devas samazināšana (skatīt 1. tabulu).

CYP3A4 inducētāji un inhibitori

Kabozantinibs ir CYP3A4 substrāts. Vienlaicīga kabozantiniba un spēcīga CYP3A4 inhibitora ketokonazola lietošana izraisīja palielinātu kabozantiniba iedarbību plazmā. Lietojot kabozantinibu kopā ar līdzekļiem, kas ir spēcīgi CYP3A4 inhibitori, ir jāievēro piesardzība. Vienlaicīga kabozantiniba un spēcīga CYP3A4 inducētāja rifampicīna lietošana izraisīja samazinātu kabozantiniba iedarbību plazmā. Tāpēc ir jāizvairās no pastāvīgas līdzekļu, kas ir spēcīgi CYP3A4 inducētāji, lietošanas kopā ar kabozantinibu (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

P-glikoproteīna substrāti

MDCK-MDR1 šūnu divvirzienu testa sistēmā kabozantinibs bija P-glikoproteīna (P-gp) transporta inhibitors ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), nevis substrāts. Tāpēc kabozantinibs var paaugstināt vienlaicīgi lietoto P-gp substrātu koncentrāciju plazmā. Pacienti jābūt uzmanīgiem, vienlaicīgi lietojot P-gp substrātu (piemēram, feksofenadīnu, aliskirēnu, ambrisentānu, dabigatrāna eteksilātu, digoksīnu, kolhicīnu, maraviroku, posakonazolu, ranolazīnu, saksagliptīnu, sitagliptīnu, talinololu, tolvaptānu) un kabozantinibu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

MRP2 inhibitori

MRP2 inhibitoru lietošana var paaugstināt kabozantiniba koncentrāciju plazmā. Tāpēc ir jāievēro piesardzība, vienlaicīgi lietojot MRP2 inhibitorus (piemēram, ciklosporīnu, efavirenu, emtricitabīnu) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ar palīgvielu saistīti brīdinājumi

Pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju nevajadzētu lietot šīs zāles.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Cītu zāļu ietekme uz kabozantinību

CYP3A4 inhibitori un inducētāji

Spēcīga CYP3A4 inhibitora ketokonazola lietošana (400 mg dienā 27 dienas) veseliem brīvprātīgajiem samazināja kabozantinība klīrensu (par 29%) un par 38% palielināja vienreizējas kabozantinība devas iedarbību plazmā (AUC). Tāpēc, vienlaicīgi lietojot spēcīgus CYP3A4 inhibitorus (piemēram, ritonavīru, itraconazolu, eritromicīnu, klaritromicīnu, greipfrūtu sulu) un kabozantinību, ir jāievēro piesardzība.

Spēcīga CYP3A4 inducētāja rifampicīna lietošana (600 mg dienā 31 dienu) veseliem brīvprātīgajiem palielināja (par 4,3 reizēm) kabozantinība klīrensu un par 77% samazināja vienreizējas kabozantinība devas iedarbību plazmā (AUC). Tāpēc ir jāizvairās no pastāvīgas spēcīgu CYP3A4 inducētāju (piemēram, fenitoīna, karbamazepīna, rifampicīna, fenobarbitāla vai ārstniecības augu līdzekļu, kas satur divšķautņu asinszāli [*Hypericum perforatum*]) un kabozantinība vienlaicīgas lietošanas.

Kuņģa pH modificējošie līdzekļi

Vienlaicīga protonu sūkņa inhibitora (PSI) esomeprazola (40 mg dienā 6 dienas) un vienreizējas 100 mg kabozantinība devas lietošana veseliem brīvprātīgajiem neizraisīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz kabozantinība devas iedarbību plazmā (AUC). Devas pielāgošana nav ieteicama, ja kuņģa pH modificējošie līdzekļi (t.i., protonu sūkņa inhibitori, H₂ receptoru antagonisti un antacīdi) tiek lietoti vienlaicīgi ar kabozantinību.

MRP2 inhibitori

In vitro dati pierāda, ka kabozantinibs ir MRP2 substrāts. Tāpēc MRP2 inhibitoru lietošana var paaugstināt kabozantinība koncentrāciju plazmā.

Žultsskābju sekvestranti

Žultsskābju sekvestranti, piemēram, holestiramīns un holestagels, var mijiedarboties ar kabozantinību un ietekmēt uzsūkšanos (vai reabsorbciju), tādējādi potenciāli samazinot kabozantinība iedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šo potenciālo mijiedarbību klīniskā nozīme nav zināma.

Kabozantinība ietekme uz citām zālēm

Kabozantinība ietekme uz kontraceptīvo steroīdu farmakokinētiku nav pētīta. Tā kā nevar garantēt nemainīgu kontraceptīvo iedarbību, ir ieteicama papildu kontracepcijas metode, piemēram, barjermetode. Sakarā ar kabozantinība augsto saistīšanās spēju ar plazmas proteīniem (5.2. apakšpunkts), var būt mijiedarbība, jo iespējama plazmas proteīnu aizstāšana ar varfarīnu. Šādas kombinācijas gadījumā jākontrolē INR vērtības.

P-glikoproteīna substrāti

MDCK-MDR1 šūnu divvirzienu testa sistēmā kabozantinibs bija P-gp transporta inhibitors ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), nevis substrāts. Tāpēc kabozantinibs var paaugstināt vienlaicīgi lietoto P-gp substrātu koncentrāciju plazmā. Pacientiem jābūt uzmanīgiem, vienlaicīgi lietojot P-gp substrātu (piemēram, feksofenadīnu, aliskirēnu, ambrisentānu, dabigatrāna eteksilātu, digoksīnu, kolhicīnu, maravīroku, posakonazolu, ranolazīnu, saksagliptīnu, sitagliptīnu, talinololu, tolvaptānu) un kabozantinību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā kabozantinība lietošanas laikā ir jāiesaka izvairīties no grūtniecības. Vīriešu dzimuma pacientu, kuri lieto kabozantinību, partnerēm arī jāizvairās no grūtniecības. Abu dzimumu pacientiem un viņu partneriem terapijas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc terapijas beigām ir jālieto efektīvas

kontracepcijas metodes. Tā kā perorālos kontracepcijas līdzekļus nevar uzskatīt par „efektīvām kontracepcijas metodēm”, tie ir jālieto kopā ar citu metodi, piemēram, barjermetodi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Grūtniecība

Nav veikti pētījumi par kabozantiniba lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda ietekmi uz embriju-augli un teratogēnu iedarbību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Kabozantinību grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar kabozantinību.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai kabozantīns un/vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Mātēm ir jāpārtrauc bērna barošana ar krūti ārstēšanas ar kabozantinību laikā un vismaz 4 mēnešus pēc terapijas beigām, jo tas var kaitēt zīdaiņim.

Fertilitāte

Datu par ietekmi uz cilvēku fertilitāti nav. Pamatojoties uz neklīniskajām drošuma atradnēm, var secināt, ka ārstēšana ar kabozantinību var ietekmēt vīriešu un sieviešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas uzsākšanas gan vīriešiem, gan sievietēm jāiesaka konsultēties un apsvērt fertilitātes saglabāšanu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Kabozantīns maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ar kabozantiniba lietošanu ir saistītas tādas nevēlamas blakusparādības kā nogurums un vājums. Tādēļ jāiesaka ievērot piesardzību, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visizplatītākās nopietnās nevēlamās blakusparādības RCC populācijā (raššanās biežums $\geq 1\%$) ir caureja, hipertensija, dehidratācija, hiponatrēmija, slikta dūša, samazināta ēstgriba, embolija, nogurums, hipomagnēmija, palmāri-plantārās eritrodizestēzijas sindroms (PPES).

Visbiežākās jebkuras pakāpes nevēlamās blakusparādības RCC populācijā (radās vismaz 25% pacientu) bija caureja, hipertensija, nogurums, paaugstināts AsAT, paaugstināts AlAT, slikta dūša, samazināta apetīte, PPES, garšas sajūtas izmaiņas, trombocītu skaita samazināšanās, stomatīts, anēmija, vemšana, ķermeņa masas samazināšanās, dispepsija un aizcietējums. Hipertensija biežāk tika novērota iepriekš neārstētas nieru šūnu karcinomas populācijā (67%), salīdzinot ar nieru šūnu karcinomas pacientiem pēc iepriekšējās VEGF mērķterapijas (37%).

Biežākās nopietnās nevēlamās blakusparādības HCC populācijā (raššanās biežums $\geq 1\%$) ir aknu encefalopātija, palmāri-plantārās eritrodizestēzijas sindroms, astēnija un caureja.

Biežākās jebkādas pakāpes nevēlamās blakusparādības HCC populācijā (radās vismaz 25% pacientu) bija caureja, palmāri-plantārās eritrodizestēzijas sindroms, nogurums, samazināta ēstgriba, hipertensija un slikta dūša.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības norādītas 2. tabulā saskaņā ar MedDRA orgānu sistēmu klasifikāciju un biežuma kategorijām. Biežums attiecas uz visu pakāpju nevēlamajām blakusparādībām un ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži (no $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk (no $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Nevēlamās blakusparādības, kas klīniskos pētījumos radušās ar kabozantinību ārstētiem pacientiem

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
Infekcijas un infestācijas		abscess		
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:	anēmija	trombocitopēnija, neutropēnija	limfopēnija	
Endokrīnās sistēmas traucējumi	hipotireoze			
Vielmaiņas un uztures traucējumi	samazināta ēstgriba, hipomagnēmija, hipokaliēmija	dehidratācija, hipoalbuminēmija, hipofosfatēmija, hiponatriēmija, hipokalciēmija, hiperkaliēmija, hiperbilirubinēmija, hiperglikēmija, hipoglikēmija		
Nervu sistēmas traucējumi	garšas sajūtas izmaiņas, galvassāpes, reibonis	perifērā sensorā neiropātija	krampji	cerebrovaskulārs notikums
Ausu un labirinta bojājumi		troksnis ausīs		
Sirds funkcijas traucējumi				miokarda infarkts
Asinsvadu sistēmas traucējumi	hipertensija, asiņošana	venoza tromboze, arteriāla tromboze		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	disfonija, elpas trūkums, klepus	plaušu embolija		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	caureja, slikta dūša, vemšana, stomatīts, aizcietējums, sāpes vēderā, dispepsija, sāpes vēdera augšdaļā	kuņģa-zarnu trakta perforācija, fistula, gastroezofageālā atvēršanas slimība, hemoroīdi, sāpes mutē, sausums mutē	pankreatīts, glosodīnija	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		aknu encefalopātija	holestātisks hepatīts	
Ādas un zemādas audu bojājumi	palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms, izsitumi	nieze, alopēcija, sausa āda, aknes veida dermatīts, izmaiņas matu krāsā		

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Nav zināmi
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	sāpes ekstremitātēs	muskuļu spazmas, artralģija	žokļa osteonekroze	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		proteīnūrija		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	nogurums, gļotādas iekaisums, astēnija, perifēra tūska			
Izmeklējumi	samazināta ķermeņa masa, paaugstināts AIAT serumā, paaugstināts AsAT	paaugstināts sārmainās fosfatāzes (ALP) līmenis asinīs, paaugstināts gamma-glutamīltransferāzes (GGT) līmenis, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, paaugstināts amilāzes līmenis, paaugstināts lipāzes līmenis, paaugstināts holesterīna līmenis asinīs, samazināts leukocītu skaits	paaugstināts triglicerīdu līmenis	
Traumatisks, saistīšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas			brūces komplikācijas	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Tālāk minētie dati par blakusparādībām ir ziņoti pacientiem ar nieru šūnu karcinomu, kuri saņēma Cabometyx 60 mg devu iekšķīgi vienreiz dienā pivotālos klīniskajos pētījumos pēc iepriekšējas VEGF mērķterapijas un iepriekš neārstētu nieru šūnu karcinomu un pacientiem ar HCC pēc iepriekšējas sistēmiskas terapijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Kuņģa-zarnu trakta perforācija

RCC pētījumā pēc iepriekšējas VEGF mērķterapijas (METEOR) par kuņģa-zarnu trakta perforāciju ziņoja 0,9% (3/331) pacientu, kuri saņēma kabozantinību RCC ārstēšanai. Šī blakusparādība atbilda 2. vai 3. smaguma pakāpei. Mediānais laiks līdz blakusparādībai bija 10,0 nedēļas.

Iepriekš neārstētas RCC pētījumā (CABOSUN) par kuņģa-zarnu trakta perforāciju ziņoja 2,6% (2/78) pacientu, kuri saņēma kabozantinību RCC ārstēšanai. Šī blakusparādība atbilda 4. un 5. smaguma pakāpei.

HCC pētījumā (CELESTIAL) par kuņģa-zarnu trakta perforāciju ziņoja 0,9 % ar kabozantinību ārstēto pacientu (4/467). Šī blakusparādība atbilda 3. un 4. smaguma pakāpei. Mediānais laiks līdz blakusparādībai bija 5,9 nedēļas.

Kabozantinība klīniskās programmas laikā pacientiem ir bijušas letālas kuņģa-zarnu trakta perforācijas.

Aknu encefalopātija

HCC pētījumā (CELESTIAL) par aknu encefalopātiju (aknu encefalopātiju, encefalopātiju, hiperamonēmiskā encefalopātiju) ziņoja 5,6 % ar kabozantinibu ārstēto pacientu (26/467); 3.-4. pakāpes blakusparādības bija 2,8 % pacientu, un tika novērots viens (0,2 %) 5. pakāpes gadījums. Mediānais laiks līdz blakusparādībai bija 5,9 nedēļas.

RCC pētījumos (METEOR un CABOSUN) netika novērots neviens aknu encefalopātijas gadījums.

Caureja

RCC pētījumā pēc iepriekš veiktas VEGF mērķterapijas (METEOR) par caureju ziņoja 74 % ar kabozantinibu ārstēto RCC slimnieku (245/331); 3.-4. pakāpes blakusparādības bija 11 % pacientu. Mediānais laiks līdz blakusparādībai bija 4,9 nedēļas.

Iepriekš neārstētas RCC pētījumā (CABOSUN) par caureju ziņoja 73 % ar kabozantinibu ārstēto pacientu (57/78); 3.-4. pakāpes blakusparādības bija 10 % pacientu.

HCC pētījumā (CELESTIAL) par caureju ziņoja 54 % ar kabozantinibu ārstēto pacientu (251/467); 3.-4. pakāpes blakusparādības bija 9,9 % pacientu. Mediānais laiks līdz visu blakusparādību sākumam bija 4,1 nedēļa. Caurejas dēļ zāļu deva tika mainīta, zāļu lietošana tika pārtraukta uz laiku vai pavisam attiecīgi 84/467 (18 %), 69/467 (15 %) un 5/467 (1 %) pētījuma dalībnieku.

Fistulas

RCC pētījumā pēc iepriekšējās VEGF mērķterapijas (METEOR) par fistulām ziņoja 1,2% (4/331) pacientu, kuri saņēma kabozantinibu, un 0,6% (2/331) kabozantiniba lietotāju izveidojās anālās fistulas. Vienā gadījumā tā bija 3. pakāpes blakusparādība; atlikušās bija 2. pakāpes blakusparādības. Mediānais laiks līdz blakusparādībai bija 30,3 nedēļas.

Iepriekš neārstētas RCC pētījumā (CABOSUN) netika ziņots par fistulu gadījumiem.

HCC pētījumā (CELESTIAL) par fistulām ziņoja 1,5 % (7/467) pacientu ar HCC. Mediānais laiks līdz blakusparādībai bija 14 nedēļas.

Kabozantiniba klīniskās programmas laikā pacientiem ir bijuši letāli fistulas gadījumi.

Asiņošana

RCC pētījumā pēc iepriekšējās VEGF mērķterapijas (METEOR) smagas asiņošanas (≥ 3 . pakāpe) biežums pacientiem, kuri saņēma kabozantinibu RCC ārstēšanai, bija 2,1% (7/331). Mediānais laiks līdz blakusparādībai bija 20,9 nedēļas.

Iepriekš neārstētas RCC pētījumā (CABOSUN) smagas asiņošanas (≥ 3 . pakāpe) biežums pacientiem, kuri saņēma kabozantinibu RCC ārstēšanai, bija 5,1% (4/78).

HCC pētījumā (CELESTIAL) smagu asiņošanas komplikāciju (≥ 3 . pakāpe) rašanās biežums bija 7,3 % ar kabozantinibu ārstēto pacientu (34/467). Mediānais laiks līdz blakusparādībai bija 9,1 nedēļa.

Kabozantiniba klīniskās programmas laikā bijuši letālas asiņošanas gadījumi.

Atgriezeniskas mugurējās leikoencefalopātijas sindroms (RPLS)

METEOR vai CABOSUN, vai CELESTIAL pētījumos netika ziņots par RPLS gadījumiem, bet RPLS ir reti ziņots citos klīniskajos pētījumos (2/4872; 0,04%).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Kabozantiniba pārdozēšanas gadījumā specifiska ārstēšana nav pieejama, un iespējamie pārdozēšanas simptomi nav noteikti.

Gadījumā, ja ir aizdomas par pārdozēšanu, jāatceļ kabozantiniba lietošana un jāsāk uzturoša aprūpe. Vismaz reizi nedēļā vai atbilstoši klīniskajam stāvoklim ir jākontrolē metaboliskie klīniskās laboratorijas parametri,

lai izvērtētu jebkādas iespējamās izmaiņu tendences. Nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar pārdozēšanu, jāārstē simptomātiski.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzeklis, proteīnkināzes inhibitors, ATĶ kods: L01XE26.

Darbības mehānisms

Kabozantinibs ir maza molekula, kas inhibē daudzas receptoru tirozīnkināzes (RTK), kuras iesaistītas audzēja augšanas un angiogēnēzes, patoloģisku kaulaudu remodelēšanas un vēža metastātiskas progresēšanas procesā. Tika izvērtēta kabozantinība inhibējošā aktivitāte pret dažādām kināzēm, un kabozantinibs tika identificēts kā MET (hepatocīta augšanas faktora receptora proteīna) un VEGF (vaskulārā endotēlija augšanas faktora) receptoru inhibitors. Turklāt kabozantinibs inhibē citas tirozīnkināzes, ieskaitot RET, GAS6 receptoru (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, cilmes šūnu faktora receptorus (KIT), TRKB, Fms veida tirozīnkināzi-3 (FLT3) un TIE-2.

Farmakodinamiskā iedarbība

Kabozantinibs uzrādīja no devas atkarīgu audzēja augšanas inhibīciju, audzēja regresiju un/vai inhibēja metastāzes daudzos preklīniskos audzēju modeļos.

Sirds elektrofizioloģija

Kontrolētā klīniskā pētījumā medulārā vairogdziedzera vēža pacientiem 29. dienā (bet ne 1. dienā) pēc ārstēšanas ar kabozantinibu (deva: 140 mg vienreiz dienā) uzsākšanas salīdzinājumā ar sākuma rādītājiem novēroja pagarinājumu par 10 – 15 ms koriģētajā Fridericia QT intervālā (QTcF). Šī ietekme nebija saistīta ar izmaiņām sirds darbības līknes morfoloģijā vai jauniem ritmiem. Nevienam pacientam, kas tika ārstēts ar kabozantinibu šajā pētījumā, ne arī pacientiem RCC vai HCC pētījumos (lietojot 60 mg devu) QtcF nebija lielāks par 500 ms.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Klīniskie dati nieru šūnu karcinomas gadījumā pēc sākotnējās vaskulāra endotēlija augšanas faktora (VEGF) mērķterapijas

CABOMETYX drošumu un efektivitāti nieru šūnu karcinomas ārstēšanā pēc sākotnējās vaskulāra endotēlija augšanas faktora (VEGF) mērķterapijas novērtēja randomizētā, atklātā tipa, daudzcentru III fāzes pētījumā (METEOR). Pacienti (N=658) ar progresējošu RCC ar gaišo šūnu komponentu, kuri iepriekš bija lietojuši vismaz vienu VEGF receptoru tirozīnkināzes inhibitoru (VEGFR TKI) pēc randomizācijas principa tika sadalīti grupās attiecībā 1:1 CABOMETYX (N=330) lietošanai vai everolima (N=328) lietošanai. Pacientiem bija pieļaujama iepriekšēja ārstēšana, ieskaitot citokīnus un antivielas, kas darbojas pret VEGF, „programmētās šūnu nāves-1” (PD-1) receptoru vai tā ligandiem. Pētījumā varēja piedalīties arī pacienti ar ārstētām metastātiskām izmaiņām smadzenēs. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas (*progression-free survival*, PFS) izvērtēšanu veica neatkarīga radioloģiskās izmeklēšanas datu uzraudzības komiteja, kura izvērtēja maskētus datus, un primāro analīzi veica pirmajiem 375 randomizētajiem pacientiem. Sekundārie efektivitātes mērķa rādītāji bija objektīvā atbildes reakcija (*objective response rate*, ORR) un kopējā dzīvildze (*overall survival*, OS). Audzēja novērtējumu veica ik pēc 8 nedēļām pirmos 12 mēnešus un vēlāk ik pēc 12 nedēļām.

Sākotnējais pacientu demogrāfiskais un slimības raksturojums CABOMETYX un everolima lietotāju grupās bija līdzīgs. Lielākā daļa pacientu bija vīrieši (75%), un vidējais vecums bija 62 gadi. Septiņdesmit viens procents (71%) pacientu iepriekš bija saņēmuši tikai vienu VEGFR TKI; 41% pacientu saņēma sunitinibu kā vienīgo VEGFR TKI. Saskaņā ar Slouna un Keteringa vārdā nosauktā vēža izpētes centra (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*, MSKCC) kritērijiem attiecībā uz prognostiskajām riska kategorijām 46% pacientu bija labvēlīga prognoze (0 riska faktoru), 42% bija vidēja prognoze (1 riska faktors) un 13% bija slikta prognoze (2 vai 3 riska faktori). Piecdesmit četriem procentiem (54%) pacientu metastātiskas izmaiņas bija 3

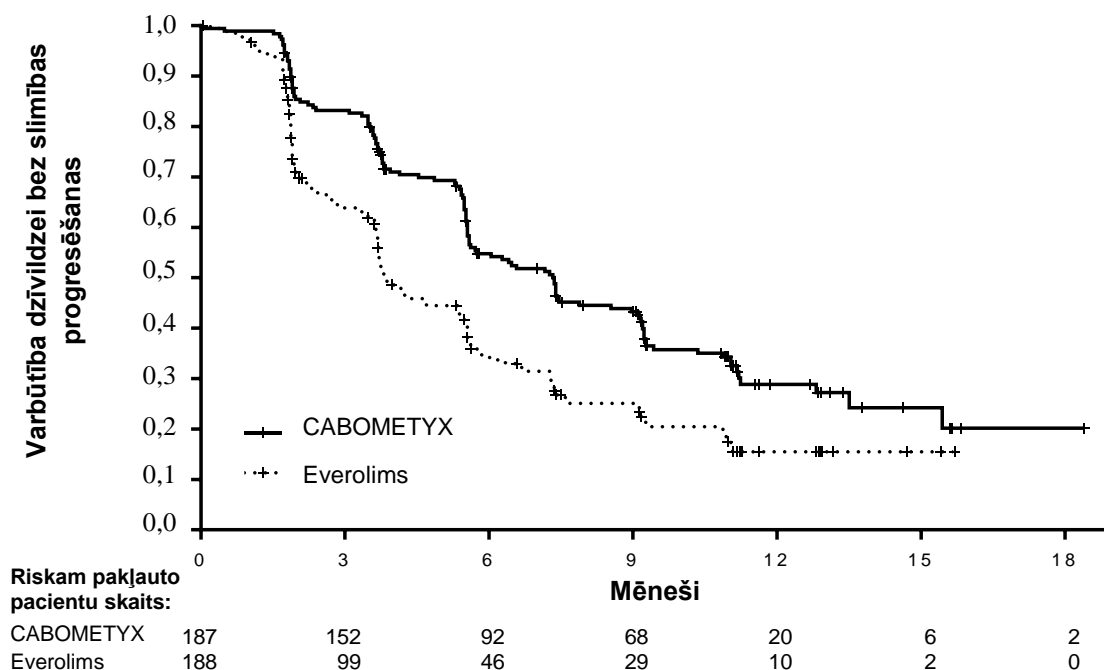
vai vairāk orgānos, ieskaitot plaušas (63%), limfmezglus (62%), aknas (29%) un kaulus (22%). Vidējais ārstēšanas ilgums bija 7,6 mēneši (diapazons 0,3 – 20,5 mēneši) CABOMETYX lietotāju grupā un 4,4 mēneši (diapazons 0,21 – 18,9 mēneši) everolīma lietotāju grupā.

Lietojot CABOMETYX, novēroja statistiski nozīmīgu PFS uzlabošanos salīdzinājumā ar everolīma lietotājiem (1. attēls un 3. tabula). Plānotā OS starpposma analīze tika veikta PFS analīzes laikā un nesasniedza statistiskās nozīmības starpposma robežu (202 gadījumi, HR (hazard ratio - riska attiecība) =0,68 [0,51, 0,90], p=0,006). Vēlākajā neplānotajā OS starpposma analīzē vēroja statistiski nozīmīgu uzlabošanos pacientiem CABOMETYX grupā salīdzinājumā ar everolīma lietotāju grupu (320 gadījumi, vidēji 21,4 mēneši vs. 16,5 mēnešiem; HR=0,66 [0,53, 0,83], p=0,0003; 2. attēls). Tika iegūti salīdzināmi OS rezultāti ar papildus (aprakstošu) analīzi par 430 notikumiem.

Arī ITT populācijā PFS un OS izpētošā analīze konsekventi rāda labākus rezultātus CABOMETYX lietotāju grupā salīdzinājumā ar everolīma grupu dažādās apakšgrupās, vērtējot pēc vecuma (<65 vs. ≥65), dzimuma, MSKCC riska grupas (labvēlīga, vidēja, slikta), ECOG veiktspējas statusa (0 vs. 1), laika no diagnozes noteikšanas līdz randomizācijai (<1 gads vs. ≥1 gads), audzēja MET (hepatocīta augšanas faktora receptora proteīna) statusa (augsts, zems, nav zināms), metastāzēm kaulos (negatīva atradne pret pozitīvu atradni), metastāzēm iekšējos orgānos (negatīva atradne salīdzinot ar pozitīvu atradni), metastāzēm iekšējos orgānos un kaulos (negatīva atradne salīdzinot ar pozitīvu atradni), iepriekš lietoto VEGFR-TKI skaita (1 vs. ≥2), pirmā VEGFR-TKI ārstēšanas kursa ilguma (≤6 mēneši vs. > 6 mēneši).

Objektīvās atbildes reakcijas rezultāti ir apkopoti 4. tabulā.

1. attēls: Kaplāna-Meijera līkne dzīvildzei bez slimības progresēšanas saskaņā ar neatkarīgas radioloģiskās izmeklēšanas datu uzraudzības komitejas izvērtējumu RCC pacientiem pēc sākotnējās vaskulāra endotēlija augšanas faktora (VEGF) mērķterapijas (pirmie 375 randomizētie pacienti) (METEOR)

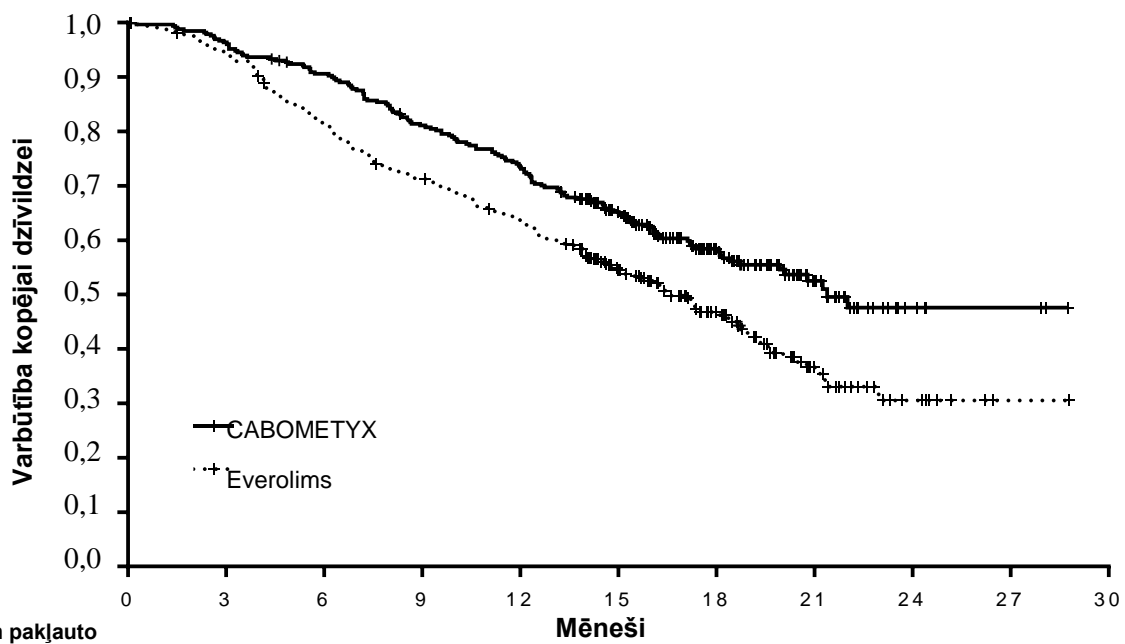


3. tabula. PFS rezultātu kopsavilkums saskaņā ar neatkarīgas radioloģiskās izmeklēšanas datu uzraudzības komitejas izvērtējumu RCC pacientiem pēc sākotnējās vaskulāra endotēlija augšanas faktora (VEGF) mērķterapijas (METEOR)

Mērķa kritērijs	Primārā PFS analīzes populācija		Ārstēt paredzēto pacientu (<i>Intent-To-Treat</i>) populācija	
	CABOMETYX	Everolims	CABOMETYX	Everolims
	N = 187	N = 188	N = 330	N = 328
Mediānā PFS (95% TI), mēneši	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% TI), p-vērtība ¹	0,58 (0,45; 0,74), p<0.0001		0,51 (0,41; 0,62), p<0.0001	

¹ stratificēts *log-rank* tests

2. attēls: Kaplāna-Meijera līkne kopējai dzīvildzei RCC pacientiem pēc sākotnējās vaskulāra endotēlija augšanas faktora (VEGF) mērķterapijas (METEOR)



Riskam pakļauto pacientu skaits:	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
CABOMETYX	330	318	296	264	239	178	105	41	6	3	0
Everolims	328	307	262	229	202	141	82	32	8	1	0

4. tabula. ORR kopsavilkums saskaņā ar neatkarīgas radioloģiskās izmeklēšanas datu uzraudzības komitejas (IRC) izvērtējumu RCC pacientiem pēc sākotnējas vaskulāra endotēlija augšanas faktora (VEGF) mērķterapijas

Mērķa kritērijs	Primārās analīzes ORR ārstēt paredzēto pacientu populācijā (IRC)		ORR saskaņā ar pētnieka pārskatu ārstēt paredzēto pacientu populācijā	
	CABOMETRYX	Everolims	CABOMETRYX	Everolims
	N = 330	N = 328	N = 330	N = 328
ORR (tikai daļēja atbildes reakcija) (95% TI)	17% (13%; 22%)	3% (2%; 6%)	24% (19%; 29%)	4% (2%; 7%)
p-vērtība ¹	p<0,0001		p<0,0001	
Daļēja atbilde	17%	3%	24%	4%
Mediānais laiks līdz pirmajai atbildes reakcijai, mēneši (95% TI)	1,91 (1,6; 11,0)	2,14 (1,9; 9,2)	1,91 (1,3; 9,8)	3,50 (1,8; 5,6)
Stabila slimība kā labākā atbildes reakcija	65%	62%	63%	63%
Progresējoša slimība kā labākā kopējā atbildes reakcija	12%	27%	9%	27%

¹ hī kvadrāta tests

Klīniskie dati par iepriekš neārstētu nieru šūnu karcinomu

CABOMETRYX drošumu un efektivitāti, ārstējot iepriekš neārstētu nieru šūnu karcinomu, vērtēja randomizētā, atklātā daudzcentru pētījumā (CABOSUN). Pacientus (N=157), kuriem bija iepriekš neārstēta, lokāli progresējoša vai metastātiska RCC (*renal cell carcinoma* – nieru šūnu karcinoma) ar gaišo šūnu komponenti, (attiecībā 1:1) nejaušināti iedalīja CABOMETRYX (N=79) vai sunitiniba (N=78) lietošanai. Pacientam bija jābūt slimībai ar vidēju vai augstu risku atbilstoši Starptautiskās Metastātiskās RCC datubāzes konsorcijs (*International Metastatic RCC Database Consortium*; IMDC) riska grupu klasifikācijai. Pacientus stratificēja atbilstoši IMDC riska grupai un metastāžu esamībai kaulos (jā/nē). Aptuveni 75 % pacientu pirms ārstēšanas sākuma bija veikta nefrektomija.

Attiecībā uz vidēja riska slimību tika izpildīts viens vai divi no šādiem riska faktoriem, savukārt augsta riska gadījumā tika izpildīti trīs vai vairāk faktori: laiks no RCC diagnozes līdz sistēmiskai ārstēšanai < 1 gadam, Hgb < LLN, koriģēts kalcijs > ULN, KPS < 80%, neitrofilu skaits > ULN un trombocītu skaits > ULN.

Primārais mērķa kritērijs bija PFS (*progression free survival* – dzīvildze bez slimības progresēšanas). Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (*objective response rate*; ORR) un kopējā dzīvildze (*overall survival*; OS). Audzēju novērtēja ik pēc 12 nedēļām.

Sākotnējie demogrāfiskie un slimības raksturlielumi CABOMETRYX un sunitiniba grupās bija līdzīgi. Lielākā daļa pacientu bija vīrieši (78 %), vecuma mediāna bija 62 gadi. Pacientu izkliede atbilstoši IMDC riska grupām bija 81 % ar vidēju risku (1-2 riska faktori) un 19 % ar augstu risku (≥3 riska faktori). Lielākajai daļai pacientu (87 %) ECOG funkcionālo spēju vērtējums bija 0 vai 1; 13 % ECOG funkcionālo spēju vērtējums bija 2. Trīsdesmit sešiem procentiem (36 %) pacientu bija metastāzes kaulos.

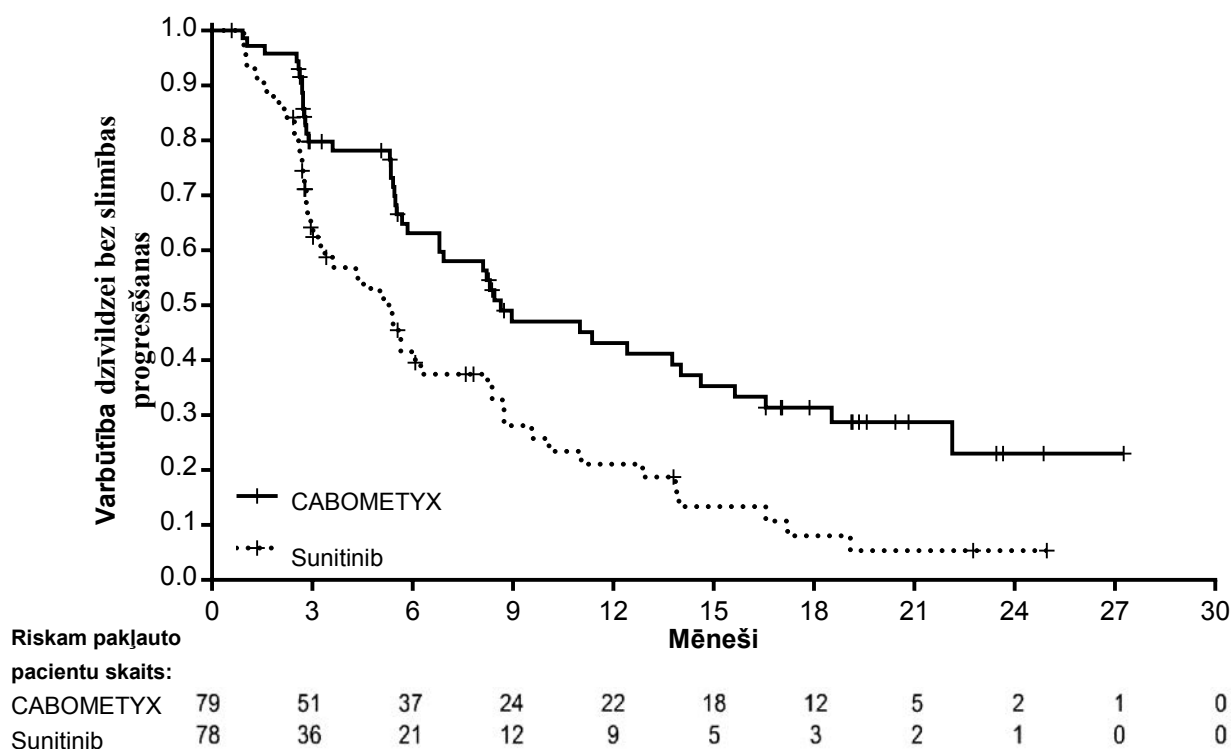
Maskēta Neatkarīga radioloģiskā komiteja (*Independent Radiology Committee*; IRC) veica retrospektīvu izvērtēšanu un CABOMETRYX lietošanas gadījumā konstatēja statistiski nozīmīgu PFS uzlabojumu salīdzinājumā ar sunitinibu (3. attēls un 5. tabula). Pētnieku veiktās un IRC veiktās PFS analīzes rezultāti bija vienādi.

Gan pacientiem ar pozitīvu, gan pacientiem ar negatīvu MET statusu pierādīta labvēlīga CABOMETYX ietekme salīdzinājumā ar sunitinibu. Pacientiem ar pozitīvu MET statusu konstatēta lielāka aktivitāte nekā pacientiem ar negatīvu MET statusu (RA=0,32 (0,16, 0,63) salīdzinājumā ar 0,67 (0,37, 1,23).

CABOMETYX lietošana bija saistīta ar ilgākas dzīvildzes tendenci nekā sunitiniba lietošanas gadījumā (5. tabula). Pētījums nebija veidots tā, lai analizētu OS, un dati nav pilnīgi.

Objektīvas atbildes reakcijas rādītāji (ORR) ir apkopoti 5. tabulā.

3. attēls: Kaplāna-Meijera līkne dzīvildzei bez slimības progresēšanas IRC vērtējumā iepriekš neārstētiem RCC pacientiem



5. tabula. Efektivitātes rezultāti iepriekš neārstētām pētāmajām personām ar RCC (ITT populācija, CABOSUN)

	CABOMETYX (N=79)	Sunitinibs (N=78)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) IRC vērtējumā^a		
PFS mediāna, mēneši (95 % TI)	8,6 (6,2, 14,0)	5,3 (3,0, 8,2)
RA (95 % TI); stratificēta ^{b,c}	0,48 (0,32, 0,73)	
Divpusēja <i>log-rank</i> p vērtība: stratificēta ^b	p=0,0005	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) pētnieka vērtējumā		
PFS mediāna, mēneši (95 % TI)	8,3 (6,5, 12,4)	5,4 (3,4, 8,2)
RA (95 % TI); stratificēta ^{b,c}	0,56 (0,37, 0,83)	
Divpusēja <i>log-rank</i> p vērtība: stratificēta ^b	p=0,0042	
Kopējā dzīvildze		

OS mediāna, mēneši (95 % TI)	30,3 (14,6, NN)	21,0 (16,3, 27,0)
RA (95 % TI); stratificēta ^{b,c}	0,74 (0,47, 1,14)	
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs IRC vērtējumā, n (%)		
Pacienti ar pilnīgu atbildes reakciju	0	0
Pacienti ar daļēju atbildes reakciju	16 (20)	7 (9)
ORR (tikai pacienti ar daļēju atbildes reakciju)	16 (20)	7 (9)
Stabila slimība	43 (54)	30 (38)
Progresējoša slimība	14 (18)	23 (29)
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs pētnieka vērtējumā, n (%)		
Pacienti ar pilnīgu atbildes reakciju	1 (1)	0
Pacienti ar daļēju atbildes reakciju	25 (32)	9 (12)
ORR (tikai pacienti ar daļēju atbildes reakciju)	26 (33)	9 (12)
Stabila slimība	34 (43)	29 (37)
Progresējoša slimība	14 (18)	19 (24)

^a saskaņā ar ES veiktu datu cenzēšanu

^b Stratifikācijas faktori atbilstoši IxRS ietver IMDC riska kategorijas (mērens risks, augsts risks un metastāzes kaulos (jā, nē))

^c Aprēķināts, izmantojot Cox proporcionālā riska modeli, kas koriģēts atbilstoši stratifikācijas faktoriem un IxRS. Riska attiecība < 1 liecina, ka, lietojot kabozantinību, dzīvildze bez slimības progresēšanas ir labāka

Klīniskie dati par hepatocelulāru karcinomu

CABOMETRYX drošums un efektivitāte tika pētīta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā (CELESTIAL). Pacienti (N=707) ar neizārstētu HCC, kuri iepriekš bija saņēmuši sorafenību progresējošas slimības ārstēšanai, nejaušināti tika iedalīti grupās (attiecībā 2:1) CABOMETRYX (N=470) vai placebo (N=237) lietošanai. Pacienti progresējošās slimības ārstēšanai bez sorafenība varēja būt saņēmuši vēl vienu citu sistēmisku terapiju. Nejaušinātā iedalīšana grupās tika stratificēta pēc slimības etioloģijas (HBV [ar HCV vai bez tā], HCV [bez HBV] vai cita), pēc ģeogrāfiskā reģiona (Āzija, citi reģioni) un pēc slimības izplatības ārpus aknām un/vai invāzijas lielajos asinsvados (Jā, Nē).

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze (*overall survival*, OS). Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression free survival*, PFS) atbilstoši pētnieka atzinumam, balstoties uz Norobežoto audzēju atbildes reakcijas izvērtēšanas kritērijiem (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) 1.1. Audzēja izmeklēšana tika veikta ik pēc 8 nedēļām. Pēc slimības radioloģiskas progresēšanas pētījuma dalībnieki turpināja lietot maskētas pētāmās zāles, kamēr viņiem tika novērots klīnisks ieguvums, vai līdz brīdim, kad bija nepieciešama nākamā sistēmiskā vai lokālā aknu pretvēža terapija. Maskētās terapijas posmā nebija atļauta pacientu pārvietošana no placebo grupas uz kabozantinību grupu.

Demogrāfiskais raksturojums un slimības īpašības CABOMETRYX un placebo grupā pētījuma sākumā bija līdzīgas, un zemāk tās norādītas visiem 707 grupās nejaušināti iedalītajiem pacientiem.

Vīrieši: 82 %

Vecuma mediāna: 64 gadi

Kaukāziešu izcelsmes: 56 %, aziātu izcelsmes: 34 %

ECOG funkcionālais stāvoklis (FS) 0: 53 % un ECOG FS 1: 47 %.

Aknu funkcionālā darbība atbilstoši Child Pugh – A: 99 %, B: 1 %.

HCC etioloģija bija B hepatīta vīruss (HBV) 38 % gadījumu, C hepatīta vīruss (HCV) 21 % gadījumu, cita etioloģija (ne HBV, ne HCV) 40 % gadījumu.

Makroskopiska invāzija asinsvados un/vai audzēja izplatīšanās ārpus aknām: 78 %.

Alfa fetoproteīna līmenis ≥ 400 $\mu\text{g/l}$: 41 %.

Lokāli reģionālās transarteriālas embolizācijas vai ķīmijterapijas ievadīšanas procedūras: 44%

Staru terapija pirms ārstēšanas ar kabozantinību: 37%

Vidējais sorafenība terapijas ilgums: 5,32 mēneši

Septiņdesmit divi procenti (72 %) pacientu progresējošas slimības ārstēšanai iepriekš jau bija saņēmuši vienu, bet 28 % - divu veidu sistēmisku terapiju.

CABOMETYX grupā tika pierādīta statistiski nozīmīga OS uzlabošanās, salīdzinot ar placebo grupu (6. tabula un 4. attēls).

PFS un ORR rezultāti apkopoti 6. tabulā.

6. tabula. Efektivitātes rezultāti HCC ārstēšanā (ITT populācija, CELESTIAL)

	CABOMETYX (N=470)	Placebo (N=237)
<u>Kopējā dzīvildze</u>		
OS mediāna, mēneši (95 % TI)	10,2 (9,1; 12,0)	8,0 (6,8; 9,4)
RA (95 % TI) ^{1,2}	0,76 (0,63; 0,92)	
p vērtība ¹	p=0,0049	
<u>Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS)³</u>		
PFS mediāna, mēneši (95 % TI)	5,2 (4,0; 5,5)	1,9 (1,9; 1,9)
RA (95 % TI) ¹	0,44 (0,36; 0,52)	
p vērtība ¹	p<0,0001	
<u>To pētījuma dalībnieku procentuālā daļa, kam pēc 3 mēnešiem nebija pētīto notikumu, noteikti ar Kaplāna-Meijera metodi</u>		
% (95 % TI)	67,0 % (62,2 %; 71,3 %)	33,3 % (27,1 %; 39,7 %)
<u>Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (<i>objective response rate, ORR</i>) n (%)³</u>		
Pacienti ar pilnīgu atbildes reakciju (<i>complete response, CR</i>)	0	0
Pacienti ar daļēju atbildes reakciju (<i>partial response, PR</i>)	18 (4)	1 (0,4)
ORR (CR+PR)	18 (4)	1 (0,4)
p vērtība ^{1,4}	p=0,0086	
Stabila slimība	282 (60)	78 (33)
Progresējoša slimība	98 (21)	131 (55)

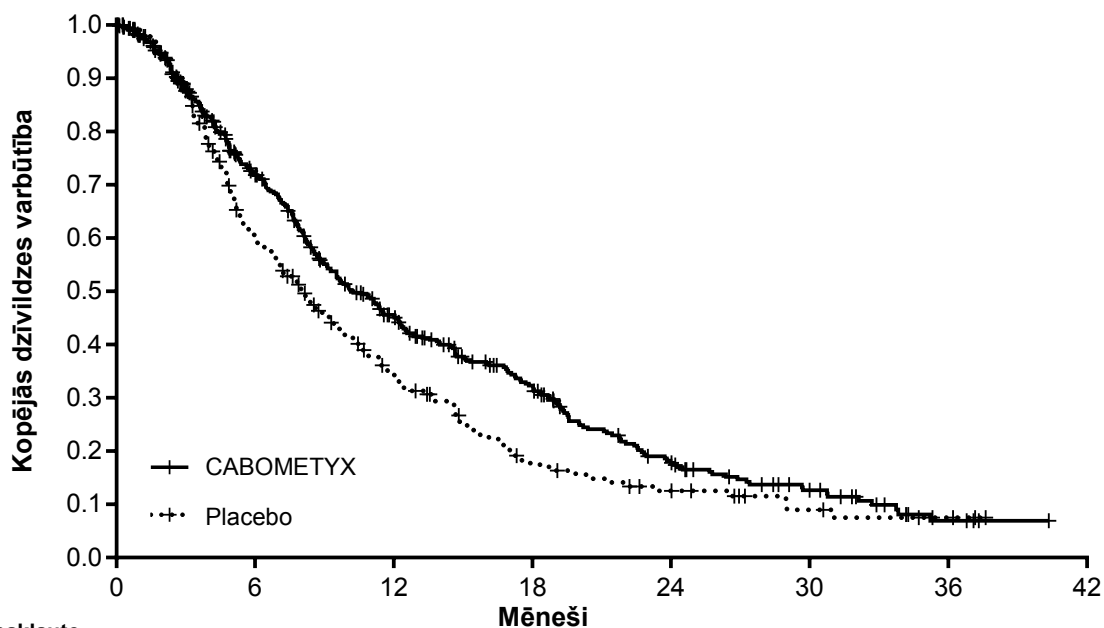
¹ Abpusējs, stratificēts logaritmisko rangu tests ar šādiem stratifikācijas faktoriem (atbilstoši *IVRS* datiem) – slimības etioloģija (HBV [kopā ar HCV vai bez tā], HCV [bez HBV] vai cita), ģeogrāfiskais reģions (Āzija, citi reģioni) un slimības izplatīšanās ārpus aknām un/vai invāzija lielajos asinsvados (Jā, Nē).

² Noteikts, izmantojot *Cox* proporcionālo risku modeli.

³ Saskaņā ar pētnieka atzinumu atbilstoši *RECIST* 1.1.

⁴ Stratificēts *Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)* tests.

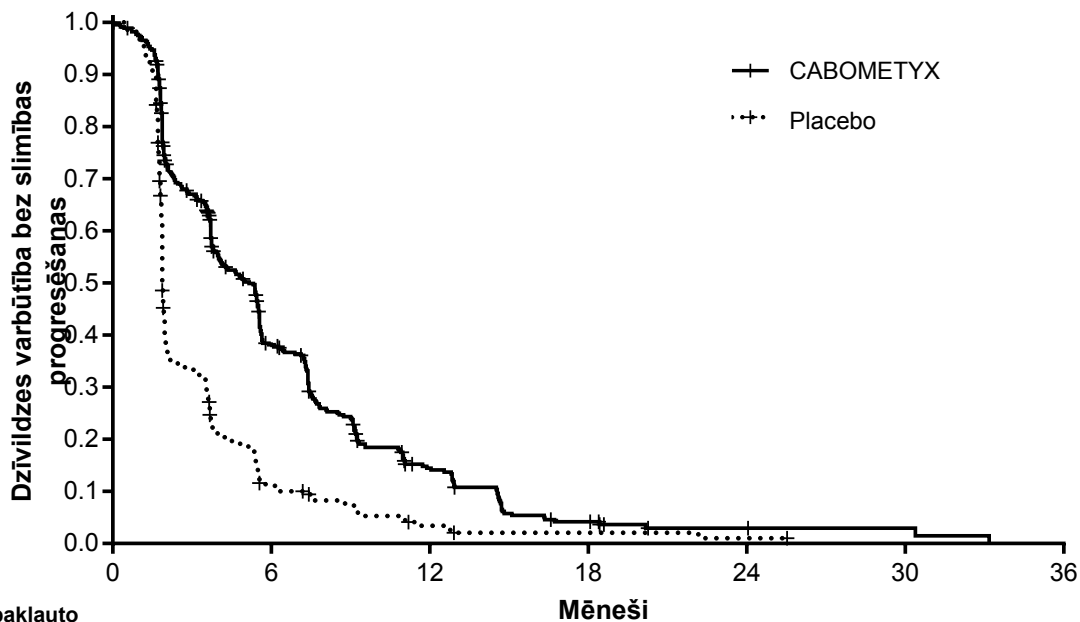
4. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplāna-Meijera līkne (CELESTIAL)



Riskam pakļauto

pacientu skaits:	470	281	159	93	44	22	4	0
CABOMETYX	237	117	57	25	15	7	3	0
Placebo								

5. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplāna-Meijera līkne (CELESTIAL)



Riskam pakļauto

pacientu skaits:	470	131	39	10	3	2	0
CABOMETYX	237	21	5	2	1	0	0
Placebo							

Sistēmiskas, ar staru terapiju nesaistītas un vietējas, aknu sistēmiskas protokolā neiekļautas pretvēža terapijas (*non-protocol anticancer therapy*, NPACT) biežums bija 26 % kabozantiniba grupā un 33 % placebo grupā. Pētījuma dalībniekiem, kuri saņēma šādu terapiju, bija jāpārtrauc pētāmo zāļu lietošana. Pētnieciska OS

analīze, kas cenzēta pēc NPACT lietošanas, apstiprināja primārās analīzes rezultātus – RA, modificējot pēc stratifikācijas faktoriem (atbilstoši *IxRS*), bija 0,66 (95 % TI: 0,52; 0,84; stratificētā logaritmisko rangu p vērtība = 0,0005). Kaplāna-Meijera aplēses OS ilguma mediānai bija 11,1 mēnesis kabozantiniba grupā un 6,9 mēneši placebo grupā; aprēķināta mediānu atšķirība starp grupām bija 4,2 mēneši.

Slimībai nespecifiskā dzīves kvalitāte (*quality of life, QoL*) tika vērtēta, izmantojot *EuroQoL EQ-5D-5L*. Negatīva Cabometyx ietekme uz *EQ-5D* lietderības indeksa punktu skaitu, salīdzinot ar placebo, tika novērota terapijas pirmajās nedēļās. Par laiku pēc šī perioda beigām pieejami tikai ierobežoti *QoL* dati.

Pediatrikālā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atbrīvojusi no pienākuma iesniegt CABOMETYX pētījumu rezultātus visās pediatrikālās populācijas apakšgrupās par hepatocelulāro karcinomu un nierēs un nierēs bļodiņas karcinomu (izņemot nefroblastomu, nefroblastomatozi, gaišo šūnu sarkomu, mezoblastisko nefromu, nierēs medulāro karcinomu un nierēs rabdoīdo audzēju) (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc kabozantiniba iekšķīgas lietošanas maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 3-4 stundu laikā. Plazmas koncentrācijas laika profili liecina, ka otrais uzsūkšanās maksimums rodas aptuveni 24 stundas pēc lietošanas, kas norāda, ka kabozantinibs var būt pakļauts enterohepātiskai recirkulācijai.

Atkārtotu 140 mg kabozantiniba dienas devu lietošana 19 dienas izraisīja vidēji 4-5 kārtīgu kabozantiniba uzkrāšanos (pamatojoties uz AUC) salīdzinājumā ar vienreizējas devas lietošanu; līdzsvara koncentrācija tika sasniegta aptuveni līdz 15. dienai.

Treknis ēdiens mēreni palielināja C_{max} un AUC vērtības (attiecīgi 41% un 57%), salīdzinot ar vērtībām veseliem brīvprātīgajiem, lietojot tukšā dūšā iekšķīgi vienreizēju kabozantiniba 140 mg devu. Informācijas par precīzu uztura ietekmi, ja maltīte tiek ieturēta 1 stundu pēc kabozantiniba lietošanas, nav.

Lietojojot kabozantiniba vienreizēju 140 mg devu veseliem cilvēkiem kapsulas un tabletes formā, bioekvivalence netika pierādīta. Lietojot zāles tabletes formā (CABOMETYX), novēroja C_{max} palielināšanos par 19% salīdzinājumā ar kapsulas formu (COMETRIQ). AUC vērtības atšķirība, lietojot kabozantinibu tabletes (CABOMETYX) un kapsulas (COMETRIQ) formā, bija mazāka par 10%.

Izkliede

Kabozantinibs lielā mērā saistās ar cilvēka plazmas proteīniem *in vitro* ($\geq 99,7\%$). Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas (FK) modeli, izklijes tilpums centrālajā nodalījumā (V_c/F) ir 212 l. Saistīšanās ar olbaltumvielām nebija mainījies pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru vai aknu darbības traucējumiem.

Biotransformācija

Kabozantinibs tika metabolizēts *in vivo*. Kad iedarbība (AUC) bija par 10% lielāka nekā pamatvielai, plazmā tika konstatēti četri metabolīti: XL184-N-oksīds, XL184 amīdu sadalīšanās produkts, XL184 monohidroksisulfāts un 6-desmetil-amīda sadalīšanās produkta sulfāts. Katrs no diviem nekonjugētiem metabolītiem (XL184-N-oksīds un XL184 amīdu sadalīšanās produkts), kuriem piemīt <1% no kabozantiniba pamatvielas kinēzes inhibīcijas mērķa potenciāla, izraisa <10% no kopējās ar zālēm saistītās iedarbības plazmā.

Kabozantinibs ir CYP3A4 metabolisma substrāts *in vitro*, jo CYP3A4 neitralizējošā anti-viela līdz >80% inhibēja metabolīta XL184-N-oksīda veidošanos NADPH katalizētajā cilvēka aknu mikrosomu inkubācijā; turpretim CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 un CYP2E1 neitralizējošās anti-vielas neietekmēja kabozantiniba metabolītu veidošanos. CYP2C9 neitralizējošajai anti-vielai bija minimāla ietekme uz kabozantiniba metabolītu veidošanos (t.i., samazināšanās par <20%).

Eliminācija

Pamatojoties uz kabozantiniba populācijas PK analīzi, kurā izmantoja datus par 1883 pacientiem un 140 veselīgiem brīvprātīgajiem pēc zāļu iekšķīgas lietošanas devu diapazonā no 20 mg līdz 140 mg, kabozantiniba terminālais eliminācijas pusperiods plazmā ir aptuveni 110 stundas. Populācijas farmakokinētikas analīzē klīrensa vidējā noteiktā vērtība līdzsvara koncentrācijā vēža pacientiem bija 2,48 l/h. 48 dienu ilgā datu apkopošanas periodā pēc vienreizējas veselo brīvprātīgo lietotās ¹⁴C-kabozantiniba devas aptuveni 81% no kopējās radioaktivitātes devas tika konstatēts izkārnījumos (54%) un urīnā (27%).

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Nieru darbības traucējumi

Pētījumā par nieru darbības traucējumiem, kas tika veikts ar vienu kabozantiniba 60 mg devu, pēc mazāko kvadrātu metodes aprēķināto vidējo ģeometrisko vērtību koeficienti kabozantinibam plazmā, C_{max} un AUC_{0-inf} bija attiecīgi par 19% un 30% augstāki pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (90% TI C_{max} no 91,60% līdz 155,51%, AUC_{0-inf} no 98,79% līdz 171,26%) un attiecīgi par 2% un 6–7% augstāki (90% TI C_{max} no 78,64% līdz 133,52%, AUC_{0-inf} no 79,61% līdz 140,11%) pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem ir normāla nieru darbība. Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav pētīti.

Aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz kabozantiniba populācijas farmakokinētikas analīzi klīniski veselīgiem dalībniekiem un vēža (tai skaitā HCC) pacientiem, kabozantiniba vidējā kopējā iedarbība plazmā dalībniekiem ar normālu aknu darbību (n=1425) un viegliem aknu darbības traucējumiem (n=558) klīniski nozīmīgi neatšķīrās. Dati par pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (n=15) atbilstoši NCI ODWG (*National Cancer Institute – Organ Dysfunction working Group* – ASV Nacionālā Vēža institūta Orgānu disfunkcijas darba grupas) kritērijiem ir ierobežoti. Kabozantiniba farmakokinētika pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav vērtēta.

Rase

Dati, lai noteiktu farmakokinētikas atšķirības atkarībā no rases, nav pieejami.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Blakusparādības, kas nav novērotas klīniskajos pētījumos, bet ir novērotas pētījumos ar dzīvniekiem, izmantojot klīniskajā praksē lietotajām līdzīgas devas un iedarbības ilgumu, kā arī iespējami atbilstošu lietošanas veidu, ir šādas:

Atkārtotas devas toksicitātes pētījumos ar žurkām un suņiem, kas ilga līdz 6 mēnešiem, toksicitātes mērķorgāni bija kuņģa-zarnu trakts, kaulu smadzenes, limfoīdie audi, nieres, virsnieru dziedzeri un reproduktīvās sistēmas audi. Devu līmenis, kuru lietojot nenovēro nevēlamās blakusparādības (*NOAEL*), šajās atradnēs bija zemāks par klīniskās iedarbības līmeni cilvēkam, lietojot paredzēto terapeitisko devu.

Kabozantinibs neuzrādīja mutagēnu vai klastogēnu potenciālu standarta genotoksicitātes testos. Kabozantiniba kancerogēnais potenciāls tika novērtēts divām sugām: rasH2 transgēnām pelēm un Sprague-Dawley žurkām. 2 gadu kancerogenitātes pētījumā ar žurkām, ar kabozantinibu saistītās neoplastiskās atrades bija paaugstināts labdabīgas feohromocitomas, atsevišķi vai kombinācijā ar ļaundabīgu feohromocitomu/sarežģītu ļaundabīgu virsnieru serdes feohromocitomu, biežums abiem dzimumiem, ja iedarbība bija zemāka par klīniskās iedarbības līmeni cilvēkam. Novēroto neoplastisko bojājumu klīniskā nozīme žurkām ir neskaidra, bet, iespējams, neliela. Kabozantinibs nebija kancerogēns rasH2 peļu modelī ar nedaudz augstāku iedarbību nekā cilvēkiem paredzēto terapeitisko iedarbību.

Fertilitātes pētījumi ar žurkām pierādījuši samazinātu tēviņu un mātīšu fertilitāti. Turklāt iedarbības līmenī, kas bija zemāks par klīniskās iedarbības līmeni cilvēkam, lietojot paredzēto terapeitisko devu, suņu tēviņiem tika novērota hipospermatoģenēze.

Embrija/augļa attīstības pētījumi tika veikti ar žurkām un trušiem. Žurkām kabozantinibs izraisīja pēcimplantācijas augļu bojāeju, augļa tūsku, lūpas/aukslēju šķeltni, ādas aplāziju un savītu vai neattīstītu asti. Trušiem kabozantinibs izraisīja augļu mīksto audu izmaiņas (samazinātu liesas izmēru, mazu plaušas vidējo daivu vai tās trūkumu) un palielināja kopējo augļa anomāliju biežumu. NOAEL embrija/augļa toksicitātes un teratogēnas iedarbības pētījumu atradnēs bija zemāks par klīniskās iedarbības līmeni cilvēkam, lietojot paredzēto terapeitisko devu.

Jaunām žurkām (salīdzināmas ar pediatrijas pacientiem, kas vecāki par 2 gadiem), kas saņēma kabozantinību, palielinājās leikocītu skaits, samazinājās hematopoēze, bija dzimumbriedumu sasniegušu/nenobriedušu mātīšu reproduktīvā sistēma (bez aizkavētas maksts atvēršanās), zobu patoloģijas, samazinājās minerālvielu saturs kaulos un kaulu blīvums, tika novērota aknu pigmentācija un limfmezglu limfātisko audu hiperplāzija. Atradnes dzemdē/olnīcās un samazinātā hematopoēze bija pārejošas, turpretim ietekme uz kaulu rādītājiem un aknu pigmentāciju bija noturīga. Novērtējums jaunām žurkām (salīdzināmas ar pediatrijas pacientiem, kas jaunāki par 2 gadiem) pierādīja līdzīgas ar terapiju saistītas atrades, bet tās bija jutīgākas attiecībā uz kabozantinība saistītu toksicitāti salīdzināmās devās.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes saturs

Mikrokristāliskā celuloze
Bezūdens laktoze
Hidroksipropilceluloze
Kroskarmelozes nātrijs sāls
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Magnija stearāts

Apvalks

Hipromeloze 2910
Titāna dioksīds (E171)
Triacetīns
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PHTFEblisteri ar alumīnija folijas pamatni, katrā pa 7 apvalkotām tabletēm. Katra kastīte satur 4 blisterus ar 28 apvalkotām tabletēm.

ABPE pudelīte ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu un trīs silikagela mitruma absorbētāja paciņas. Katra pudelīte satur 30 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Cabometyx 20 mg apvalkotās tabletes

EU/1/16/1136/001

EU/1/16/1136/002

Cabometyx 40 mg apvalkotās tabletes

EU/1/16/1136/003

EU/1/16/1136/004

Cabometyx 60 mg apvalkotās tabletes

EU/1/16/1136/005

EU/1/16/1136/006

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2016. gada 9. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
FRANCIJA

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības *atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā)*, kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CABOMETRYX 20 mg apvalkotās tabletes
cabozantinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELĀS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur kabozantiniba (S)-malātu, kas ir ekvivalents 20 mg kabozantiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete
28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

CABOMETRYX 20 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CABOMETRYX 20 mg apvalkotās tabletes
cabozantinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Ipsen Pharma

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CABOMETRYX 40 mg apvalkotās tabletes
cabozantinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur kabozantiniba (S)-malātu, kas ir ekvivalents 40 mg kabozantiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete
28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

CABOMETRYX 40 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CABOMETRYX 40 mg apvalkotās tabletes
cabozantinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Ipsen Pharma

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CABOMETRYX 60 mg apvalkotās tabletes
cabozantinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur kabozantiniba (S)-malātu, kas ir ekvivalents 60 mg kabozantiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete
28 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

CABOMETRYX 60 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CABOMETRYX 60 mg apvalkotās tabletes
cabozantinib

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Ipsen Pharma

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES MARĶĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CABOMETRYX 20 mg apvalkotās tabletes
cabozantinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur kabozantiniba (S)-malātu, kas ir ekvivalents 20 mg kabozantiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1136/002

13. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PUDELES MARĶĒJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

CABOMETRYX 40 mg apvalkotās tabletes
cabozantinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur kabozantiniba (S)-malātu, kas ir ekvivalents 40 mg kabozantiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1136/004

13. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PUDELES MARĶĒJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

CABOMETRYX 60 mg apvalkotās tabletes
cabozantinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur kabozantiniba (S)-malātu, kas ir ekvivalents 60 mg kabozantiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1136/006

13. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

CABOMETRYX 20 mg apvalkotās tabletes
CABOMETRYX 40 mg apvalkotās tabletes
CABOMETRYX 60 mg apvalkotās tabletes
cabozantinib

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir CABOMETRYX un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms CABOMETRYX lietošanas
3. Kā lietot CABOMETRYX
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt CABOMETRYX
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir CABOMETRYX un kādam nolūkam to lieto

Kas ir CABOMETRYX

CABOMETRYX ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu kabozantinibu.

To lieto, lai ārstētu:

- progresējošu noteikta veida nieru vēzi, ko sauc par nieru šūnu karcinomu;
- aknu vēzi pieaugušajiem, kuri iepriekš ārstēti ar noteiktām pretvēža zālēm (sorafenibu).

Kā CABOMETRYX darbojas

CABOMETRYX bloķē īpašas olbaltumvielas jeb receptoru tirozīnkināzes (RTK), kas iesaistītas šūnu augšanas procesā un jaunu asinsvadu attīstībā šūnu asinsapgādei. Audzēja šūnās šīs olbaltumvielas var būt atrodamas lielā daudzumā, un CABOMETRYX var palēnināt audzēja augšanas ātrumu un pārtraukt audzēja asinsapgādi, kas tam nepieciešama.

2. Kas Jums jāzina pirms CABOMETRYX lietošanas

Nelietojiet CABOMETRYX šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret kabozantinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Bridinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms CABOMETRYX lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- Jums ir paaugstināts asinsspiediens;

- Jums ir caureja;
- Jums nesenā anamnēzē ir nozīmīga asiņošana;
- Jums pēdējā mēneša laikā ir veikta ķirurģiska iejaukšanās (vai tiek plānotas ķirurģiskas procedūras), ieskaitot stomatoloģiskās procedūras;
- Jums ir iekaisīga zarnu slimība (piemēram, Krona slimība vai čūlainais kolīts, divertikulīts vai apendicīts);
- Jums nesen bijuši asins trombi kāju asinsvados, insults vai sirdslēkme
- Jums ir aknu vai nieru slimība.

Pastāstiet ārstam, ja kāds no šiem punktiem attiecas uz Jums. Jums var būt nepieciešama minēto slimību ārstēšana, vai Jūsu ārsts var nolemt mainīt CABOMETRYX devu vai apturēt ārstēšanu pavisam. Skatīt arī 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”.

Bērni un pusaudži

CABOMETRYX nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem. CABOMETRYX iedarbība uz cilvēkiem, kas jaunāki par 18 gadiem, nav zināma.

Citas zāles un CABOMETRYX

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, tai skaitā bezrecepšu zālēm. Tas ir nepieciešams tādēļ, ka CABOMETRYX var ietekmēt dažu citu zāļu iedarbību. CABOMETRYX iedarbību var ietekmēt arī dažas citas zāles. Tas var nozīmēt, ka Jūsu ārstam ir jāmaina lietojamā(-ās) deva(-as). Jums jāpastāsta ārstam par katrām zālēm, bet jo sevišķi, ja lietojat:

- Zāles, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanā, piemēram, itrakonazols, ketokonazols un posakonazols.
- Zāles, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanā (antibiotikas), piemēram, eritromicīns, klaritromicīns un rifampicīns.
- Pretalerģijas zāles, piemēram, feksofenadīns un ranolazīns.
- Zāles, ko lieto epilepsijas un krampju ārstēšanā, piemēram, fenitoīns, karbamazepīns un fenobarbitāls.
- Ārstniecības augu līdzekļi, kas satur divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) un reizēm lieto depresijas vai ar depresiju saistītu stāvokļu, piemēram, trauksmes, ārstēšanai.
- Zāles, ko lieto asins sašķidrināšanai, piemēram, varfarīns.
- Zāles augsta asinsspiediena vai citu sirds slimību ārstēšanai, piemēram, aliskirēns, ambrisentāns, dabigatrāna eteksilāts, digoksīns, talinolols un tolvaptāns.
- Pretdiabēta zāles, piemēram, saksagliptīns un sitagliptīns.
- Zāles podagras ārstēšanai, piemēram, kolhicīns.
- Zāles HIV vai AIDS ārstēšanai, piemēram, efavirenzs, ritonavīrs, maraviroks un emtricitabīns.
- Zāles transplantātu atgrūšanas novēršanai (ciklosporīns) un ciklosporīnu saturošas terapijas shēmas reimatoīdā artrīta un psoriāzes ārstēšanai.

Perorālie kontracepcijas līdzekļi

Ja perorālo kontracepcijas līdzekļu lietošanas laikā lietojat CABOMETRYX, perorālie kontracepcijas līdzekļi var būt neefektīvi. CABOMETRYX lietošanas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc ārstēšanas beigām Jums jālieto arī kontracepcijas barjermetode (piemēram, prezervatīvs vai diafragma).

CABOMETRYX kopā ar uzturu

CABOMETRYX nedrīkst lietot kopā ar uzturu. Jūs nedrīkstat neko ēst vismaz 2 stundas pirms CABOMETRYX lietošanas un 1 stundu pēc zāļu lietošanas. Šo zāļu lietošanas laikā izvairieties no greipfrūtus saturošu pārtikas produktu vai dzērienu lietošanas, jo tie var paaugstināt CABOMETRYX līmeni asinīs.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ārstēšanas ar CABOMETRYX laikā izvairieties no grūtniecības iestāšanās. Ja Jums vai Jūsu partnerei var iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas lietojiet atbilstošus kontracepcijas līdzekļus. Konsultējieties ar ārstu, kurš ar Jums pārrunās piemērotas kontracepcijas metodes CABOMETRYX lietošanas laikā (skatīt arī augstāk pie Citas zāles un CABOMETRYX).

Pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas ar CABOMETRYX laikā Jums vai Jūsu partnerei ir iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību.

Konsultējieties ar ārstu PIRMS CABOMETRYX lietošanas, ja Jūs vai Jūsu partnere apsverat vai plānojat grūtniecību pēc ārstēšanas pabeigšanas. Pastāv iespēja, ka ārstēšana ar CABOMETRYX var ietekmēt Jūsu fertilitāti.

Sievietes, kuras lieto CABOMETRYX, ārstēšanas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc ārstēšanas beigām nedrīkst barot bērnu ar krūti, jo kabozantīns un/vai tā metabolīti var izdalīties mātes pienā un kaitēt Jūsu bērnam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ievērojiet piesardzību, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus. Ņemiet vērā, ka ārstēšana ar CABOMETRYX var izraisīt noguruma vai nespēka sajūtu un ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

CABOMETRYX satur laktozi

CABOMETRYX satur laktozi (cukura veids). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot CABOMETRYX

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Jums jāturpina šo zāļu lietošana, līdz Jūsu ārsts nolems pārtraukt ārstēšanu. Ja Jums rodas nopietnas blakusparādības, Jūsu ārsts var nolemt mainīt Jūsu lietoto devu vai pārtraukt ārstēšanu ātrāk nekā sākotnēji plānots. Ārsts pateiks Jums, vai ir nepieciešama devas pielāgošana.

CABOMETRYX ir jālieto vienu reizi dienā. Parastā deva ir 60 mg, tomēr Jums atbilstošu devu noteiks ārsts.

CABOMETRYX **nedrīkst** lietot kopā ar uzturu. Jūs nedrīkstat neko ēst vismaz 2 stundas pirms CABOMETRYX lietošanas un 1 stundu pēc zāļu lietošanas. Tabletes jānorij veselas, uzdzerot glāzi ūdens. Nesasmalcināt tabletes.

Ja esat lietojis CABOMETRYX vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis CABOMETRYX vairāk nekā norādīts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu, paņemot līdzīgi tabletes un šo instrukciju.

Ja esat aizmirsis lietot CABOMETRYX

- Ja līdz nākamās devas lietošanai ir palikušas 12 vai vairāk stundas, lietojiet izlaisto devu, tiklīdz par to atceraties. Lietojiet nākamo devu parastā laikā.
- Ja līdz nākamās devas lietošanai ir atlicis mazāk par 12 stundām, nelietojiet izlaisto devu. Lietojiet nākamo devu parastā laikā.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ja Jums rodas blakusparādības, ārsts var Jums noteikt mazāku CABOMETYX devu. Ārsts var Jums parakstīt arī citas zāles, lai palīdzētu kontrolēt blakusparādības.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja pamanāt jebkuru no tālāk norādītajām blakusparādībām, jo Jums var būt nepieciešama steidzama ārstēšana

- Tādi simptomi kā sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana, aizcietējums vai drudzis. Tās var būt kuņģa-zarnu trakta perforācijas - caurumi, kas izveidojas kuņģī vai zarnās un var būt dzīvībai bīstami - pazīmes.
- Smaga vai nekontrolējama asiņošana ar tādiem simptomiem kā vemšana ar asinīm, melni izkārnījumi, urīns ar asinīm, galvassāpes, atklepošana ar asinīm.
- Pietūkums, sāpes plaukstās un pēdās vai elpas trūkums.
- Nedzīstoša brūce.
- Krampji, galvassāpes, apjukums vai grūtības koncentrēties. Šīs var būt stāvokļa, ko sauc par atgriezeniskas mugurējās leikoencefalopātijas sindromu (RPLS), pazīmes. RPLS ir reti novērota nevēlamā blakusparādība (tā rodas mazāk nekā 1 cilvēkam no 1000).
- Miegainība, apjukums vai apziņas zudums. Šīs blakusparādības var izraisīt aknu darbības traucējumus.

Citas blakusparādības ir šādas.

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 cilvēkam no 10)

- Kuņģa darbības traucējumi, tajā skaitā caureja, slikta dūša, vemšana, aizcietējums, gremošanas traucējumi un sāpes vēderā.
- Pūšļi, sāpes plaukstās vai pēdu apakšās, izsitumi uz ādas vai ādas apsārtums.
- Samazināta ēstgriba, ķermeņa masas samazināšanās, garšas sajūtas izmaiņas.
- Nogurums, vājums, galvassāpes, reibonis.
- Hipertensija (asinsspiediena paaugstināšanās).
- Anēmija (samazināts sarkano asinsķermenīšu skaits).
- Apsārtums, pietūkums vai sāpes mutes dobumā vai rīklē, apgrūtināta runa, aizsmakums, klepus.
- Izmaiņas asins analīzēs, kuras izmanto vispārējā veselības stāvokļa un orgānu darbības (tajā skaitā aknu un nieru darbības) kontrolei, zems elektrolītu (piemēram, magnija vai kālija) līmenis.
- Elpas trūkums.
- Samazināta vairogdziedzera aktivitāte; iespējamie simptomi var būt nogurums, ķermeņa masas palielināšanās, aizcietējums, salšanas sajūta un sausa āda.
- Kāju un roku tūska.

Bieži (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10)

- Abscess (strutu uzkrāšanās, ar pietūkumu un iekaisumu).
- Dehidratācija.
- Troksnis ausīs.
- Asins trombi vēnās, artērijās un plaušās.
- Mazs trombocītu un leukocītu skaits.
- Zems albumīna līmenis asinīs.
- Paaugstināts vai pazemināts glikozes līmenis asinīs.
- Pazemināts kalcija, nātrija un fosfātu līmenis asinīs.
- Paaugstināts kālija līmenis asinīs.
- Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs (kas var izraisīt dzelti/dzeltenu ādu vai acu baltumus).
- Paaugstināts amilāzes līmenis asinīs.
- Paaugstināts lipāzes līmenis asinīs.
- Paaugstināts holesterīna līmenis asinīs.
- Nejutība, tirpšana, dedzinoša sajūta vai sāpes ekstremitātēs.
- Sāpīgs ķermeņa audu plīsums vai patoloģiski audu saaugumi.
- Gastroezofageālā atvilkuma slimība (kuņģa skābes atvilkums).
- Hemoroīdi.

- Sausums mutē un sāpes mutes dobumā.
- Aknu darbības traucējumu izraisīta miegainība, apjukums vai apziņas zudums.
- Sausa āda, stipra ādas nieze, pinnes.
- Alopēcija (matu izkrišana, plāni mati), matu krāsas izmaiņas.
- Sāpes rokās, kājās un locītavās, muskuļu spazmas.
- Olbaltumvielas urīnā (atklāj laboratoriskos izmeklējumos).

Retāk (var rasties 1 cilvēkam no 100)

- Krampji.
- Zems noteikta veida leikocītu (limfocītu) skaits asinīs.
- Dedzinoša vai durstoša sajūta mēlē.
- Aizkuņģa dziedzera iekaisums.
- Samazināta žultsskābju izdalīšanās no aknām.
- Žokļa kaula bojājums.
- Paaugstināts triglicerīdu līmenis asinīs.
- Brūču komplikācijas.

Nav zināmi (skarto pacientu daudzums nav zināms)

- Insults.
- Sirdslēkme.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt CABOMETYX

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera, pudeles etiķetes un kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Kas ir CABOMETYX

Aktīvā viela ir kabozantiniba (S)-malāts.

CABOMETRYX 20 mg apvalkotās tabletes: katra tablete satur kabozantiniba (S) malātu, kas ir ekvivalents 20 mg kabozantiniba.

CABOMETRYX 40 mg apvalkotās tabletes: katra tablete satur kabozantiniba (S) malātu, kas ir ekvivalents 40 mg kabozantiniba.

CABOMETRYX 60 mg apvalkotās tabletes: katra tablete satur kabozantiniba (S) malātu, kas ir ekvivalents 60 mg kabozantiniba.

Citas sastāvdaļas ir:

- **Tabletes saturs:** mikrokristāliskā celuloze, bezūdens laktoze, hidroksipropilceluloze, kroskarmelozes nātrija sāls, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts. (skatīt 2. punktu par laktozes saturu)
- **Apvalks:** hipromeloze, titāna dioksīds (E171), triacetīns, dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

CABOMETRYX ārējais izskats un iepakojums

CABOMETRYX 20 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenas, apaļas formas, bez dalījuma līnijas, un identificētas ar „XL” vienā pusē un „20” otrā pusē.

CABOMETRYX 40 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenas, trīsstūra formas, bez dalījuma līnijas, un identificētas ar „XL” vienā pusē un „40” otrā pusē.

CABOMETRYX 60 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenas, ovālas formas, bez dalījuma līnijas, un identificētas ar „XL” vienā pusē un „60” otrā pusē.

CABOMETRYX tabletes ir pieejamas iepakojumos, kas satur vai nu 4 blisterus ar 7 tabletēm katrā (kopā 28), vai vienu plastmasas pudeli ar 30 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francija

Ražotājs

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu, Francija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

Italia

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

България

PharmaSwiss EOOD
16, Troyanski Prohod Street,

Latvija

Ipsen Pharma pārstāvniecība
Kalnciema iela 33-5

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

Česká republika

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

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

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

Deutschland, Österreich

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

Eesti

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

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

España

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

France

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

Hrvatska

PharmaSwiss d.o.o.
Strojarska 20, 10 000 Zagreb,
Hrvatska
Tel: +385 1 6311 833

Rīga,
LV 1046
Tel: +371 67622233

Lietuva

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

Magyarország

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

Nederland

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Fax: +385 1 6311 844

Tel: + 421 253 412 018

Ireland

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

United Kingdom

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.