

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

CABOMETYX 20 mg filmsko obložene tablete
CABOMETYX 40 mg filmsko obložene tablete
CABOMETYX 60 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

CABOMETYX 20 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg kabozantiniba v obliki kabozantinib (S)-malata.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15,54 mg laktoze.

CABOMETYX 40 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg kabozantiniba v obliki kabozantinib (S)-malata.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 31,07 mg laktoze.

CABOMETYX 60 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 60 mg kabozantiniba v obliki kabozantinib (S)-malata.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 46,61 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

CABOMETYX 20 mg filmsko obložene tablete

Tablete so rumene, okrogle brez razdelilne zareze in z vtisom "XL" na eni strani in "20" na drugi strani tablete.

CABOMETYX 40 mg filmsko obložene tablete

Tablete so rumene, trikotne brez razdelilne zareze in z vtisom "XL" na eni strani in "40" na drugi strani tablete.

CABOMETYX 60 mg filmsko obložene tablete

Tablete so rumene, ovalne brez razdelilne zareze in z vtisom "XL" na eni strani in "60" na drugi strani tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Karcinom ledvičnih celic (RCC – renal cell carcinoma)

Zdravilo CABOMETYX je indicirano kot monoterapija pri napredovalem karcinomu ledvičnih celic (RCC):

- kot prva linija zdravljenja pri odraslih bolnikih s srednje ugodnim ali slabim prognostičnim obetom (glejte poglavje 5.1),
- pri odraslih bolnikih po predhodnem zdravljenju, usmerjenem v vaskularni endotelijski rastni faktor (VEGF – vascular endothelial growth factor) (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo CABOMETYX je v kombinaciji z nivolumabom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z napredovalim karcinomom ledvičnih celic (glejte poglavje 5.1).

Hepatocelularni karcinom (HCC – hepatocellular carcinoma)

Zdravilo CABOMETYX je v monoterapiji indicirano za zdravljenje hepatocelularnega karcinoma (HCC) pri odraslih bolnikih, ki so se predhodno že zdravili s sorafenibom.

Diferenciran karcinom ščitnice (DTC – differentiated thyroid carcinoma)

Zdravilo CABOMETYX je v monoterapiji indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim diferenciranim karcinomom ščitnice (DTC), ki so bili neodzivni ali neprimerni za zdravljenje z radioaktivnim jodom (RAI) in pri katerih je bolezen napredovala med ali po predhodnem sistemskem zdravljenju.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom CABOMETYX mora uvesti zdravnik z izkušnjami v uporabi zdravil za zdravljenje raka.

Odmerjanje

Zdravilo CABOMETYX tablete in kabozantinib kapsule nista bioekvivalentni, zato se ju ne sme zamenjevati (glejte poglavje 5.2).

Zdravilo CABOMETYX kot monoterapija

Pri bolnikih z RCC, HCC in DTC je priporočeni odmerek zdravila CABOMETYX 60 mg enkrat na dan.

Zdravljenje je treba nadaljevati tako dolgo, dokler bolnik več nima kliničnih koristi od terapije ali do pojava nesprejemljive toksičnosti.

Zdravilo CABOMETYX v kombinaciji z nivolumabom kot prva linija zdravljenja napredovalega RCC
Priporočeni odmerek zdravila CABOMETYX je 40 mg enkrat na dan v kombinaciji z nivolumabom, v odmerku 240 mg, ki ga bolnik prejme intravensko vsaka 2 tedna, ali 480 mg, ki ga bolnik prejme intravensko vsake 4 tedne. Zdravljenje se mora nadaljevati dokler bolezen ne napreduje ali se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki. Z nivolumabom je treba nadaljevati dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev pri bolnikih brez napredovanja bolezni (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila glede odmerjanja nivolumaba).

Prilagoditev zdravljenja

Pri sumu na neželene učinke na zdravilo bo morda treba zdravljenje začasno prekiniti in/ali zmanjšati odmerek (glejte preglednico 1). Če je treba pri monoterapiji odmerek zmanjšati, se priporoča zmanjšanje na 40 mg na dan in nato na 20 mg na dan.

Če se zdravilo CABOMETYX uporablja v kombinaciji z nivolumabom, je priporočljivo zmanjšati odmerke na 20 mg zdravila CABOMETYX enkrat na dan, nato pa na 20 mg vsak drugi dan (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za priporočeno prilagoditev zdravljenja za nivolumab).

Prekinitev odmerka se priporoča pri obravnavi toksičnosti 3. ali višje stopnje toksičnosti po CTCAE (CTCAE-common terminology criteria for adverse events) ali nevzdržni toksičnosti 2. stopnje. Zmanjšanje odmerka se priporoča za dogodke, ki bi lahko, če bi trajali dlje časa, postali resni ali nevzdržni.

Če bolnik odmerek izpusti, naj pozabljenega odmerka ne vzame, če je do naslednjega odmerka manj kot 12 ur.

Preglednica 1: Priporočena prilagoditev odmerka zdravila CABOMETYX pri neželenih učinkih

Neželeni učinki in resnost	Prilagajanje zdravljenja
Neželeni učinki 1. stopnje in 2. stopnje, ki jih bolnik prenaša in jih je možno enostavno obravnavati	Prilagoditev odmerjanja običajno ni potrebna. Uvedite podporno oskrbo, kot je indicirano.
Neželeni učinki 2. stopnje, ki jih bolnik ne prenaša in jih ni mogoče obravnavati z zmanjšanjem odmerka ali podporno oskrbo	Zdravljenje prekinite, dokler se neželeni učinki ne ublažijo do $\leq 1.$ stopnje. Uvedite podporno oskrbo, kot je indicirano. Razmislite o ponovni uvedbi zdravljenja z zmanjšanim odmerkom.
Neželeni učinki 3. stopnje (razen klinično nepomembne laboratorijske nepravilnosti)	Zdravljenje prekinite, dokler se neželeni učinki ne ublažijo do $\leq 1.$ stopnje. Uvedite podporno oskrbo, kot je indicirano. Ponovno uvedite zdravljenje z zmanjšanim odmerkom.
Neželeni učinki 4. stopnje (razen klinično nepomembne laboratorijske nepravilnosti)	Prekinite zdravljenje. Uvedite ustrezno zdravniško oskrbo. Če se neželeni učinki ublažijo do $\leq 1.$ stopnje, ponovno uvedite zdravljenje z zmanjšanim odmerkom. Če neželeni učinki ne izzvenijo, trajno prenehajte z zdravljenjem.
Zvišanje vrednosti jetrnih encimov pri bolnikih z RCC, zdravljenih z zdravilom CABOMETYX v kombinaciji z nivolumabom	
ALT ali AST > 3 -krat ZMN, vendar ≤ 10 -krat ZMN ob sočasni vrednosti skupnega bilirubina, ki ne presega ≥ 2 -krat ZMN	Prekinite odmerjanje zdravila CABOMETYX in nivolumaba, dokler se ti neželeni učinki ne ublažijo do $\leq 1.$ stopnje. Morda bo treba razmisliti o zdravljenju s kortikosteroidi, če obstaja sum na imunsko pogojene neželene učinke (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za nivolumab). Po izboljšanju se lahko razmisli o ponovni uvedbi zdravljenja z enim zdravilom ali zaporedno uvedbo obeh zdravil. Za ponovno uvedbo zdravljenja z nivolumabom, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za nivolumab.

ALT ali AST > 10-krat ZMN ali > 3-krat ZMN ob sočasni vrednosti skupnega bilirubina \geq 2-krat ZMN	Trajno ukinite zdravljenje z zdravilom CABOMETYX in nivolumabom. Razmisliti velja o zdravljenju s kortikosteroidi, če obstaja sum na imunske pogojene neželene učinke (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za nivolumab).
---	---

Opomba: Stopnje toksičnosti so skladne s kriteriji po NCI-CTCAE (NCI-CTCAE-National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), različica 4.0.

Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Pri sočasni uporabi z drugimi zdravili, ki so močni zaviralci CYP3A4, je potrebna previdnost, kronično uporabo z zdravili, ki so močni induktorji CYP3A4, pa je treba preprečiti (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Razmisliti je treba o sočasni uporabi alternativnih zdravil, ki CYP3A4 ne inducirajo in ne zavirajo ali pa inducirajo in zavirajo le neznatno.

Posebne populacije

Starejši

Ni posebnih priporočil za prilagoditev odmerka pri uporabi kabozantiniba za starejše bolnike (\geq 65 let).

Rasa

Na osnovi etničnega porekla odmerka ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Pri bolnikih z blago ali zmerno ledvično okvaro je treba kabozantinib uporabljati previdno. Uporaba kabozantiniba se ne priporoča pri bolnikih s hudo ledvično okvaro, saj varnost in učinkovitost pri tej populaciji nista bili dokazani.

Jetna okvara

Pri bolnikih z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child Pugh B) je na voljo le malo podatkov, zato priporočil za odmerjanje ni možno podati. Pri teh bolnikih je priporočljivo skrbno spremljanje celokupne varnosti (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child Pugh C) klinične izkušnje niso na voljo, zato pri teh bolnikih uporaba kabozantiniba ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

Srčna okvara

Podatkov pri bolnikih s srčno okvaro je malo. Posebnih priporočil za odmerjanje ni mogoče dati.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost kabozantiniba pri otrocih in mladostnikih, starih < 18 let, še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Način uporabe

Zdravilo CABOMETYX se jemlje peroralno. Tablete je treba pogoltniti cele in jih ni dovoljeno drobiti. Bolnikom je treba naročiti, naj vsaj 2 uri pred uporabo zdravila CABOMETYX in 1 uro po tem ničesar ne jedo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ker se večina neželenih učinkov pojavi zgodaj v teku zdravljenja, mora zdravnik bolnika v prvih osmih tednih zdravljenja skrbno spremljati, da oceni, ali je treba odmerek prilagoditi. Neželeni učinki, ki se običajno pojavijo zgodaj, vključujejo hipokalcemijo, hipokaliemijo, trombocitopenijo, hipertenzijo, sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije (PPES- palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome), proteinurijo in gastrointestinalne (GI) dogodke (bolečine v trebuhu, vnetje sluznice, zaprtje, driska, bruhanje).

Obvladovanje domnevnih neželenih učinkov lahko zahteva začasno prekinitev ali zmanjšanje odmerka pri zdravljenju s kabozantinibom (glejte poglavje 4.2):

Pri zdravljenju karcinoma ledvičnih celic po predhodnem zdravljenju, usmerjenem v vaskularni endotelijski rastni faktor (VEGF), je bil odmerek zaradi neželenega učinka zmanjšan pri 59,8 % in odmerjanje prekinjeno pri 70 % bolnikov, zdravljenih s kabozantinibom v osrednjem kliničnem preskušanju (METEOR). Dve zmanjšani odmerka sta bili potrebni pri 19,3 % bolnikov. Mediani čas do prvega zmanjšanja odmerka je bil 55 dni, do prve prekinitve odmerjanja pa 38 dni.

Pri zdravljenju predhodno nezdravljenega karcinoma ledvičnih celic je bil odmerek zmanjšan pri 46 % bolnikov in odmerjanje prekinjeno pri 73 % bolnikov, ki so se zdravili s kabozantinibom v kliničnem preskušanju (CABOSUN).

Pri uporabi kabozantiniba v kombinaciji z nivolumabom v prvi liniji zdravljenja napredovalega karcinoma ledvičnih celic je bil zaradi neželenih učinkov odmerek kabozantiniba zmanjšan pri 54,1 % bolnikov in odmerjanje prekinjeno pri 73,4 % bolnikov, ki so bili vključeni v klinično preskušanje (CA2099ER). Dvakratno zmanjšanje odmerka je bilo potrebno pri 9,4 % bolnikov. Mediani čas do zmanjšanja prvega odmerka je znašal 106 dni, do prve prekinitve odmerjanja pa 68 dni.

Pri zdravljenju hepatocelularnega karcinoma po predhodnem sistemskem zdravljenju je bil odmerek zmanjšan pri 62 % bolnikov in odmerjanje prekinjeno pri 84 % bolnikov, ki so se zdravili s kabozantinibom v kliničnem preskušanju (CELESTIAL). Dve zmanjšani odmerka sta bili potrebni pri 33 % bolnikov. Mediani čas do prvega zmanjšanja odmerka je bil 38 dni, do prve prekinitve odmerjanja pa 28 dni. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter je priporočljivo skrbno spremljanje.

Pri zdravljenju diferenciranega karcinoma ščitnice je bil odmerek zmanjšan pri 67 % bolnikov in odmerjanje prekinjeno pri 71 % bolnikov, ki so se zdravili s kabozantinibom v kliničnem preskušanju (COSMIC-311). Dve zmanjšani odmerka sta bili potrebni pri 33 % bolnikov. Mediani čas do prvega zmanjšanja odmerka je bil 57 dni, do prve prekinitve odmerjanja pa 38,5 dni.

Hepatotoksičnost

Pri bolnikih, ki so se zdravili s kabozantinibom, so pogosto opažali nenormalne izvide preiskav delovanja jeter (zvišanje vrednosti alanin-aminotransferaze [ALT], aspartat-aminotransferaze [AST] in bilirubina). Pred uvedbo zdravljenja s kabozantinibom je priporočljivo izvesti preiskave delovanja jeter (ALT, AST in bilirubin) in vrednosti skrbno spremljati med zdravljenjem. Pri bolnikih, pri katerih se presodi, da je prišlo do poslabšanja rezultatov preiskav delovanja jeter zaradi zdravljenja s kabozantinibom (npr. če ni drugega očitnega vzroka), je treba upoštevati nasvet za prilagoditev odmerka v preglednici 1 (glejte poglavje 4.2).

Pri uporabi kabozantiniba v kombinaciji z nivolumabom so, pri bolnikih z napredovalim RCC, poročali o večji pogostnosti zvišanja vrednosti ALT in AST 3. in 4. stopnje kot pri monoterapiji s kabozantinibom (glejte poglavje 4.8). Pred uvedbo zdravljenja je treba preveriti vrednosti jetrnih encimov in jih nato redno spremljati ves čas zdravljenja. Pri obeh zdravilih je treba upoštevati smernice za ustrezno ukrepanje (glejte poglavje 4.2 in Povzetek glavnih značilnosti zdravila za nivolumab).

Kabozantinib se v glavnem izloča preko jeter. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter je priporočljivo skrbno spremljanje celokupne varnosti (glejte poglavji 4.2 in 5.2). Pri zdravljenju s kabozantinibom se je jetrna encefalopatija pojavila pri višjem relativnem deležu bolnikov z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C) uporaba kabozantiniba ni priporočljiva (glejte poglavje 4.2).

Jetrna encefalopatija

V študiji HCC (CELESTIAL) so o jetrni encefalopatiji poročali pogosteje v skupini s kabozantinibom kot v skupini s placebom. Uporaba kabozantiniba je bila povezana z drisko, bruhanjem, zmanjšanjem apetita in nepravilnostmi elektrolitov. Pri bolnikih s HCC s kompromitiranimi jetri so ti ne-jetrni učinki lahko sprožilni dejavnik za razvoj jetrne encefalopatije. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov jetrne encefalopatije.

Perforacije in fistule

Pri uporabi kabozantiniba so opazili resne gastrointestinalne perforacije in fistule, ki so bile včasih tudi usodne. Bolnike, ki imajo vnetno bolezen črevesja (npr. Crohnovo bolezen, ulcerozni kolitis, peritonitis, divertikulitis ali apendicitis), ki imajo tumorsko infiltracijo prebavil ali so imeli pred posegom na prebavilih zaplete (zlasti v povezavi z zapoznelim ali nepopolnim celjenjem), je treba pred uvedbo zdravljenja s kabozantinibom skrbno oceniti, nato pa natančno spremljati za pojav simptomov perforacij in fistul, vključno z abscesi in sepsa. Trajna ali ponavljajoča se driska med zdravljenjem je lahko dejavnik tveganja za nastanek analne fistule. Z uporabo kabozantiniba je treba pri bolnikih, pri katerih se pojavi gastrointestinalna perforacija ali fistula, ki je ni možno ustrezno obravnavati, prenehati.

Bolezni prebavil

Driska, navzea/bruhanje, zmanjšanje apetita in vnetje ustne sluznice/bolečina v ustni votlini so nekateri od najpogosteje poročanih neželenih učinkov na prebavila (glejte poglavje 4.8). Nemudoma je treba uvesti ustrezne medicinske ukrepe, vključno s podpornim zdravljenjem z antiemetiki, antidiaroiiki ali antacidi, da se prepreči dehidracija, neravnovesje elektrolitov in izguba telesne mase. Če pomembni neželeni učinki na prebavila vztrajajo ali se ponavljajo, je treba presoditi o prekinitvi odmerjanja, zmanjšanju odmerka ali trajni ukinitvi zdravljenja s kabozantinibom (glejte preglednico 1).

Trombembolični dogodki

Pri uporabi kabozantiniba so opazili dogodke venske trombembolije, vključno s pljučno embolijo in arterijsko trombembolijo, ki so bili včasih tudi usodni. Kabozantinib je treba pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje ali imajo te dogodke v anamnezi, uporabljati previdno. V študiji HCC (CELESTIAL) so pri uporabi kabozantiniba poročali o trombozi portalne vene, vključno z enim smrtnim primerom. Kaže, da obstaja večje tveganje za razvoj tromboze portalne vene pri bolnikih z invazijo portalne vene v anamnezi. Z uporabo kabozantiniba je treba prenehati pri bolnikih, pri katerih se razvije akutni miokardni infarkt ali drugi klinično pomembni znaki zapletov trombembolije.

Krvavitve

Pri uporabi kabozantiniba so opazili hude krvavitve, ki so bile včasih tudi usodne. Bolnike z anamnezo hude krvavitve pred uvedbo zdravljenja je treba pred uvedbo zdravljenja s kabozantinibom skrbno oceniti. Kabozantiniba se ne sme dajati bolnikom, ki hudo krvavijo, ali pri katerih obstaja tveganje za hudo krvavitev.

V študiji HCC (CELESTIAL) so poročali o usodnih krvavitvah, katerih pojavnost je bila pri uporabi kabozantiniba večja kot pri uporabi placeba. Dejavniki nagnjenosti k tveganju za hudo krvavitev pri populaciji bolnikov z napredovalim HCC lahko vključujejo invazijo tumorja v večje krvne žile in prisotnost osnovne ciroze jeter s posledičnimi varicami požiralnika, portalno hipertenzijo in trombocitopenijo. Iz študije CELESTIAL so bili izključeni bolniki, ki so se sočasno zdravili z antikoagulantami ali antitrombotičnimi zdravili. Iz študije so izključili tudi osebe z nezdravljenimi ali nepopolno zdravljenimi varicami, ki so krvavele, ali pa je obstajalo visoko tveganje, da zakrvavijo. Študija kabozantiniba v kombinaciji z nivolumabom pri prvi liniji zdravljenja napredovalega RCC (CA2099ER) ni vključevala bolnikov, ki so jemali antikoagulate v terapevtskih odmerkih.

Anevrizme in disekcije arterije

Uporaba zaviralcev poti VEGF pri bolnikih s hipertenzijo ali brez nje lahko spodbudi nastanek anevrizem in/ali disekcij arterij. Pred uvedbo kabozantiniba je treba to tveganje skrbno preučiti pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot sta hipertenzija ali anamneza anevrizme.

Trombocitopenija

V študijah HCC (CELESTIAL) in DTC (COSMIC-311) so poročali o trombocitopeniji in zmanjšanju števila trombocitov. Med zdravljenjem s kabozantinibom je treba spremljati vrednosti trombocitov in odmere prilagoditi glede na resnost trombocitopenije (glejte preglednico 1).

Zapleti z ranami

Pri uporabi kabozantiniba so opazili zaplete z ranami. Zdravljenje s kabozantinibom je treba ustaviti vsaj 28 dni pred načrtovanim kirurškim posegom, vključno z zobozdravstvenim kirurškim posegom ali invazivnim zobozdravstvenim posegom, če je mogoče. Odločitev o nadaljevanju zdravljenja s kabozantinibom po kirurškem posegu mora temeljiti na klinični presoji ustreznega celjenja rane. Kabozantinib je treba ukiniti pri bolnikih z zapleti s celjenjem rane, zaradi katerih je potrebna zdravniška pomoč.

Hipertenzija

Pri uporabi kabozantiniba so opazili hipertenzijo, vključno s hipertenzivno krizo. Pred uvedbo kabozantiniba je treba dobro obvladati krvni tlak. Po uvedbi kabozantiniba je treba takoj in nato redno spremljati krvni tlak ter ga po potrebi uravnavati z antihipertenzivno terapijo. V primeru trdovratne hipertenzije, kljub uporabi antihipertenzivov, je treba zdravljenje s kabozantinibom prekiniti dokler krvni tlak ni obvladan, nato se lahko zdravljenje s kabozantinibom ponovno uvede z zmanjšanim odmerkom. Z uporabo kabozantiniba je treba prenehati, če je hipertenzija resna ali trdovratna kljub zdravljenju z antihipertenzivi in zmanjšanju odmerka kabozantiniba. V primeru hipertenzijske krize je treba zdravljenje s kabozantinibom ukiniti.

Osteonekroza

Pri uporabi kabozantiniba so opazili dogodke osteonekroze čeljusti. Pred uvedbo kabozantiniba je treba opraviti pregled ustne votline, ki ga je treba v času zdravljenja s kabozantinibom periodično ponavljati. Bolnikom je treba svetovati glede vzdrževanja higiene ustne votline. Zdravljenje s kabozantinibom je treba ustaviti vsaj 28 dni pred načrtovanim zobozdravstvenim kirurškim posegom ali invazivnim zobozdravstvenim posegom, če je mogoče. Pri bolnikih, ki prejemajo učinkovine, povezane z osteonekrozo čeljusti, kot so difosfonati, je potrebna previdnost. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi osteonekroza čeljusti, je treba z uporabo kabozantiniba prenehati.

Sindrom palmarno-plantarne eritrodisezije

Pri uporabi kabozantiniba so opazili sindrom palmarno-plantarne eritrodisezije (PPES). Pri resni PPES je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja s kabozantinibom. Nadaljevanje zdravljenja s kabozantinibom naj se začne z nižjim odmerkom, ko se PPES umiri do 1. stopnje.

Proteinurija

Pri uporabi kabozantiniba so opazili proteinurijo. V času zdravljenja s kabozantinibom je treba redno spremljati beljakovine v urinu. Pri bolnikih, pri katerih se razvije nefrotični sindrom, je treba z uporabo kabozantiniba prenehati.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije

Pri uporabi kabozantiniba so opazili sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES - Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome). Na ta sindrom je treba pomisliti pri vseh bolnikih s številnimi prisotnimi simptomi, vključno z epileptičnimi napadi, glavobolom, motnjami vida, zmedenostjo ali spremenjenim mentalnim delovanjem. Pri bolnikih s PRES je treba zdravljenje s kabozantinibom ukiniti.

Podaljšanje intervala QT

Kabozantinib je treba uporabljati previdno pri bolnikih s podaljšanjem intervala QT v anamnezi, pri bolnikih, ki jemljejo antiaritmike, in pri bolnikih z relevantno obstoječo boleznijo srca, bradikardijo ali elektrolitskimi motnjami. Pri uporabi kabozantiniba je treba med zdravljenjem razmisliti o periodičnem spremljanju z EKG-jem in nadzoru elektrolitov (kalcij, kalij in magnezij v serumu).

Motnje delovanja ščitnice

Pri vseh bolnikih je priporočljivo izhodiščno laboratorijsko merjenje delovanja ščitnice. Bolnike z že obstoječim hipotiroidizmom ali hipertiroidizmom je treba pred uvedbo zdravljenja s kabozantinibom zdraviti v skladu s standardno medicinsko prakso. Vse bolnike je treba med zdravljenjem s kabozantinibom skrbno opazovati glede znakov in simptomov motenj delovanja ščitnice. Med zdravljenjem s kabozantinibom je treba redno spremljati delovanje ščitnice. Bolnike, pri katerih se pojavijo motnje delovanja ščitnice, je treba zdraviti v skladu s standardno medicinsko prakso.

Nenormalni izvidi biokemijskih laboratorijskih preiskav

Uporaba kabozantiniba je bila povezana z večjo pojavnostjo elektrolitskih nepravilnosti (vključno s hipokaliemijo, hiperkaliemijo, hipomagnezijo, hipokalcemijo in hiponatriemijo). Pri uporabi kabozantiniba so opazili hipokalcemijo z večjo pogostnostjo in/ali večjo resnostjo (vključno s 3. in 4. stopnjo) pri bolnikih z rakom ščitnice v primerjavi z bolniki z drugimi raki. Med zdravljenjem s kabozantinibom je priporočljivo spremljati biokemijske parametre in po potrebi uvesti ustrezno nadomestno zdravljenje v skladu s standardno klinično prakso. Pri bolnikih s HCC se primeri jetrne encefalopatije lahko pripišejo razvoju elektrolitskih motenj. Če pomembne nepravilnosti vztrajajo ali se ponavljajo, je treba presoditi o prekinitvi odmerjanja, zmanjšanju odmerka ali trajni ukinitvi zdravljenja s kabozantinibom (glejte preglednico 1).

Induktorji in zaviralci CYP3A4

Kabozantinib je substrat za CYP3A4. Sočasna uporaba kabozantiniba z močnim zaviralcem CYP3A4, ketokonazolom, je povzročila povečanje izpostavljenosti kabozantiniba v plazmi. Pri uporabi kabozantiniba z učinkovinami, ki so močni zaviralci CYP3A4, je potrebna previdnost. Sočasna uporaba kabozantiniba z močnim induktorjem CYP3A4, rifampicinom, je povzročila zmanjšanje izpostavljenosti kabozantiniba v plazmi. Zato se je treba kronični uporabi učinkovin, ki so močni induktorji CYP3A4, skupaj s kabozantinibom, izogibati (glejte poglavji 4.2 in 4.5).

Substrati P-glikoproteina

Kabozantinib je bil zaviralec ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), ne pa tudi substrat prenašalskih aktivnosti P-glikoproteina (P-gp) v sistemu dvosmernega testa z uporabo celic MDCK-MDR1. Zato kabozantinib morda lahko poveča koncentracije sočasno uporabljenih substratov P-gp v plazmi. Bolnike je treba opozoriti na uporabo substratov P-gp (npr. feksofenadina, aliskirena, ambrisentana, dabigatran eteksilata, digoksina, kolhicina, maraviroka, posakonazola, ranolazina, saksagliptina, sitagliptina, talinolola, tolvaptana) sočasno s kabozantinibom (glejte poglavje 4.5).

Zaviralci MRP2

Dajanje zaviralcev MRP2 lahko povzroči povečanje koncentracij kabozantiniba v plazmi. Zato je potrebna pri sočasni uporabi zaviralcev MRP2 (npr. ciklosporin, efavirenz, emtricitabin) previdnost (glejte poglavje 4.5).

Pomožne snovi

Laktoza

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na eno tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek drugih zdravil na kabozantinib

Zaviralci in induktorji CYP3A4

Dajanje močnega zaviralca CYP3A4 ketokonazola (400 mg na dan 27 dni) zdravim prostovoljcem je povzročila zmanjšan očistek kabozantiniba (za 29 %) in povečano izpostavljenost kabozantinibu v plazmi po enem odmerku (AUC) za 38 %. Zato je potrebna pri sočasni uporabi močnih zaviralcev

CYP3A4 (npr. ritonavirja, itrakonazola, eritromicina, klaritromicina, soka grenivke) s kabozantinibom previdnost.

Dajanje močnega induktorja CYP3A4 rifampicina (600 mg na dan 31 dni) zdravim prostovoljcem je povzročila povečan očistek kabozantiniba (za 4,3-krat) in zmanjšano izpostavljenost kabozantinibu v plazmi po enem odmerku (AUC) za 77 %. Kronični sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 (npr. fenitoina, karbamazepina, rifampicina, fenobarbitala ali pripravkov zeliščnega izvora iz šentjanževke [*Hypericum perforatum*]) s kabozantinibom se je treba zato izogibati.

Zdravila, ki spreminjajo vrednost pH v želodcu

Sočasno dajanje zaviralca protonске črpalkeesomeprazola (40 mg na dan za 6 dni), z enkratnim odmerkom 100 mg kabozantiniba, zdravim prostovoljcem ni povzročilo klinično značilnih učinkov na izpostavljenost kabozantinibu v plazmi (AUC). Pri sočasni uporabi zdravil, ki spreminjajo vrednost pH v želodcu (tj. zaviralci protonске črpalke, antagonist receptorjev H2 in antacidi), odmerka kabozantiniba ni treba prilagajati.

Zaviralci MRP2

Podatki *in vitro* kažejo, da je kabozantinib substrat za MRP2. Zato lahko dajanje zaviralcev MRP2 povzroči povečanje koncentracije kabozantiniba v plazmi.

Snovi, ki sekvestirajo žolčne soli

Snovi, ki sekvestirajo žolčne soli, kot sta holestiramin in holestagel, lahko medsebojno vplivajo s kabozantinibom in vplivajo na absorpcijo (ali reabsorpcijo), kar lahko zmanjša izpostavljenost (glejte poglavje 5.2). Klinični pomen te možne interakcije ni znan.

Učinek kabozantiniba na druga zdravila

Učinka kabozantiniba na farmakokinetiko kontraceptivnih steroidov niso preučili. Ker ni mogoče zagotoviti nespremenjenega učinka kontraceptiva, se priporoča dodatna kontracepcijska metoda, kot je pregradna metoda.

Vpliv kabozantiniba na farmakokinetiko varfarina ni bil raziskan. Interakcija z varfarinom je možna. Pri takšni kombinaciji je treba spremljati vrednosti INR.

Substrati P-glikoproteina

Kabozantinib je bil zaviralec ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), ne pa tudi substrat prenašalskih aktivnosti P-glikoproteina (P-gp) v sistemu dvosmernega testa z uporabo celic MDCK-MDR1. Zato kabozantinib morda lahko poveča koncentracije sočasno uporabljenih substratov P-gp v plazmi. Osebe je treba opozoriti na uporabo substratov P-gp (npr. feksofenadina, aliskirena, ambrisentana, dabigatran eteksilata, digoksina, kolhicina, maraviroka, posakonazola, ranolazina, saksagliptina, sitagliptina, talinolola, tolvaptana) sočasno s kabozantinibom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi / kontracepcija pri moških in ženskah

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, da v času zdravljenja s kabozantinibom ne smejo zanositi. Zanositev morajo preprečiti tudi ženske partnerice moških bolnikov, ki uporabljajo kabozantinib. Med zdravljenjem in še vsaj 4 mesece po koncu zdravljenja morajo tako bolniki in bolnice kot tudi njihovi partnerji uporabljati zanesljiv način kontracepcije. Ker se morda peroralni kontraceptivi ne obravnavajo kot "zanesljiv način kontracepcije", jih je treba uporabiti skupaj s še eno metodo, na primer pregradno metodo (glejte poglavje 4.5).

Nosečnost

Študij pri nosečnicah, ki bi uporabljale kabozantinib, niso izvedli. Študije na živalih so pokazale učinke na zarodek/plod in teratogene učinke (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Kabozantiniba ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če zdravljenje s kabozantinibom ni nujno potrebno zaradi kliničnega stanja ženske.

Dojenje

Ni znano, ali se kabozantinib in/ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Ker lahko kabozantinib škoduje dojenčku, matere med zdravljenjem s kabozantinibom in še 4 mesece po končanju terapije ne smejo dojiti.

Plodnost

Podatkov o vplivu na plodnost pri ljudeh ni. Na podlagi predkliničnih izsledkov o varnosti lahko zdravljenje s kabozantinibom predstavlja tveganje za plodnost pri moških in ženskah (glejte poglavje 5.3). Tako ženskam kot moškim je treba svetovati, da se posvetujejo in pred zdravljenjem razmislijo o ukrepih za ohranitev plodnosti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Kabozantinib ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Z uporabo kabozantiniba so povezani neželeni učinki, kot sta utrujenost in šibkost. Zato je potrebna pri vožnji ali upravljanju strojev previdnost.

4.8 Neželeni učinki

Kabozantinib kot monoterapija

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši resni neželeni učinki zdravila v populaciji bolnikov z RCC (pojavnost $\geq 1\%$) so bili bolečine v trebuhu, driska, navzea, hipertenzija, embolija, hiponatriemija, pljučna embolija, bruhanje, dehidracija, utrujenost, astenija, zmanjšanje apetita, globoka venska tromboza, omotica, hipomagneziemija in sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije (PPES).

Najpogostejši neželeni učinki katere koli stopnje (ki so se pojavili pri vsaj 25 % bolnikov) v populaciji bolnikov z RCC so bili driska, utrujenost, navzea, zmanjšanje apetita, PPES, hipertenzija, znižanje telesne mase, bruhanje, dišgevizija, obstipacija in zvišanje vrednosti AST. O hipertenziji so pogosteje poročali pri predhodno nezdravljeni populaciji bolnikov z RCC (67 %), v primerjavi z bolniki z RCC po predhodnem zdravljenju, usmerjenem v VEGF (37 %).

Najpogostejši resni neželeni učinki zdravila v populaciji bolnikov s HCC (pojavnost $\geq 1\%$) so bili jetrna encefalopatija, astenija, utrujenost, PPES, driska, hiponatriemija, bruhanje, bolečine v trebuhu in trombocitopenija.

Najpogostejši neželeni učinki katere koli stopnje (ki so se pojavili pri vsaj 25 % bolnikov) v populaciji bolnikov s HCC so bili driska, zmanjšanje apetita, PPES, utrujenost, navzea, hipertenzija in bruhanje.

Najpogostejši resni neželeni učinki zdravila v populaciji bolnikov z DTC (pojavnost $\geq 1\%$) so bili driska, plevralni izliv, pljučnica, pljučna embolija, hipertenzija, anemija, globoka venska tromboza, hipokalcemija, osteonekroza čeljusti, bolečina, sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije, bruhanje inokvara ledvic.

Najpogostejši neželeni učinki katere koli stopnje (pojavili so se pri vsaj 25 % bolnikov) v populaciji bolnikov z DTC so bili driska, PPES, hipertenzija, utrujenost, zmanjšanje apetita, navzea, zvišanje vrednosti alanin-aminotransferaze, zvišanje vrednosti aspartat-aminotransferaze in hipokalcemija.

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali v skupen nabor podatkov za bolnike, ki so se zdravili s kabozantinibom v monoterapiji za RCC, HCC in DTC (n=1128) ali so o njih poročali pri uporabi kabozantiniba v obdobju trženja, so navedeni v preglednici 2. Neželeni učinki so razvrščeni glede na MedDRA po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti temeljijo na vseh stopnjah in so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2: Neželjeni učinki zdravila, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih ali pri uporabi v obdobju trženja pri bolnikih, ki so se zdravili s kabozantinibom v monoterapiji

Infekcijske in parazitske bolezni	
Pogosti	absces
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Zelo pogosti	anemija, trombocitopenija
Pogosti	nevtropenija, limfopenija
Bolezni endokrinega sistema	
Zelo pogosti	hipotiroidizem*
Presnovne in prehranske motnje	
Zelo pogosti	zmanjšanje apetita, hipomagneziemija, hipokaliemija, hipoalbuminemija
Pogosti	dehidracija, hipofosfatemija, hiponatriemija, hipokalciemija, hiperkaliemija, hiperbilirubinemija, hiperglikemija, hipoglikemija
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti	disgevizija, glavobol, omotica
Pogosti	periferna nevropatija ^a
Občasni	konvulzije, cerebrovaskularni dogodek, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Pogosti	tinitus
Srčne bolezni	
Občasni	akutni miokardni infarkt
Žilne bolezni	
Zelo pogosti	hipertenzija, krvavitev ^{b*}
Pogosti	venska tromboza ^c
Občasni	hipertenzivna kriza, arterijska tromboza
Neznana pogostnost	anevrizme in disekcije arterij
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Zelo pogosti	disfonija, dispneja, kašelj
Pogosti	pljučna embolija
Občasni	Pnevmotoraks
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti	driska*, navzea, bruhanje, stomatitis, zaprtje, bolečine v trebuhu, dispepsija
Pogosti	gastrointestinalna perforacija*, pankreatitis, fistula*, gastroezofagealna refluksna bolezen, hemoroidi, bolečina v ustni votlini, suha usta, disfagija
Občasni	glosodinija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Pogosti	jetrna encefalopatija*
Občasni	holestatični hepatitis
Bolezni kože in podkožja	
Zelo pogosti	sindrom palmarno-plantarne eritrodisezije, izpuščaj
Pogosti	pruritus, alopecija, suha koža, akneiformni dermatitis, sprememba barve las oz. dlak, hiperkeratoza, eritem
Neznana pogostnost	kožni vaskulitis
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Zelo pogosti	bolečine v okončinah
Pogosti	mišični krči, artralgijska
Občasni	osteonekroza čeljusti
Bolezni sečil	
Pogosti	proteinurija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti	utrujenost, vnetje sluznice, astenija, periferni edem
Preiskave^d	
Zelo pogosti	znižanje telesne mase, zvišanje vrednosti ALT v serumu, zvišanje vrednosti AST
Pogosti	zvišanje vrednosti ALP v krvi, zvišanje vrednosti GGT, zvišanje vrednosti kreatinina v krvi, zvišanje vrednosti amilaze, zvišanje vrednosti lipaze, zvišanje vrednosti holesterola v krvi, zvišanje vrednosti trigliceridov v krvi
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	
Občasni	zapleti z ranami ^e

^aZa nadaljnjo opredelitev glejte poglavje 4.8 Opis izbranih neželenih učinkov.

^a Vključno s polinevropatijo: periferna nevropatija je v glavnem senzorična.

^b Vključno z epistakso kot najpogostejše poročanim neželenim učinkom.

^c Vse venske tromboze vključno z globoko vensko trombozo.

^d Na podlagi prijavljenih neželenih učinkov.

^e Slabše celjenje, zapleti na mestu incizije in dehiscenca rane.

Kabozantinib v kombinaciji z nivolumabom pri prvi liniji zdravljenja napredovalega RCC

Povzetek varnostnega profila

Pri uporabi kabozantiniba v kombinaciji z nivolumabom, pred začetkom zdravljenja preberite SmPC za nivolumab. Za dodatne informacije glede varnosti nivolumaba, kot samostojnega zdravljenja, upoštevajte SmPC za nivolumab.

V sklopu podatkov za kabozantinib 40 mg enkrat na dan v kombinaciji z nivolumabom v odmerku 240 mg vsaka dva tedna pri RCC (n = 320), so bili pri najkrajšem obdobju spremljanja 16 mesecev, najpogostejši resni neželeni učinki (pojavnost $\geq 1\%$) driska, pnevmonitis, pljučna embolija, pljučnica, hiponatriemija, zvišana telesna temperatura, insuficienca nadledvične žleze, bruhanje in dehidracija.

Najpogostejši neželeni učinki ($\geq 25\%$) so bili driska, utrujenost, sindrom palmarno-plantarne eritrodisezije, stomatitis, mišično-skeletna bolečina, hipertenzija, izpuščaj, hipotiroidizem, zmanjšan apetit, navzea in bolečine v trebuhu. Večina neželenih učinkov je bila blagih do zmernih (1. ali 2. stopnje).

Seznam neželenih učinkov

Neželene učinke, ki so jih opazili v klinični študiji kabozantiniba v kombinaciji z nivolumabom, prikazuje preglednica 3 na podlagi razvrstitve organskih sistemov in kategorij pogostnosti po MedDRA. Pogostnosti temeljijo na vseh stopnjah in so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3: Neželeni učinki pri zdravljenju z nivolumabom v kombinaciji s kabozantinibom

Infekcijske in parazitske bolezni	
Zelo pogosti	okužbe zgornjih dihal
Pogosti	pljučnica
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Pogosti	eozinofilija
Bolezni imunskega sistema	
Pogosti	preobčutljivost (vključno z anafilaktično reakcijo)
Občasni	z infuzijo povezana preobčutljivostna reakcija
Bolezni endokrinega sistema	
Zelo pogosti	hipotiroidizem, hipertiroidizem
Pogosti	insuficienca nadledvičnih žlez
Občasni	hipofizitis, tiroiditis
Presnovne in prehranske motnje	
Zelo pogosti	zmanjšan apetit
Pogosti	dehidracija

Bolezni živčevja	
Zelo pogosti	disgevizija, omotica, glavobol
Pogosti	periferna nevropatija
Občasni	avtoimunski encefalitis, Guillain-Barréjev sindrom, miastenijski sindrom
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Pogosti	tinitus
Očesne bolezni	
Pogosti	suhe oči, zamegljen vid
Občasni	uveitis
Srčne bolezni	
Pogosti	atrijska fibrilacija, tahikardija
Občasni	miokarditis
Žilne bolezni	
Zelo pogosti	hipertenzija
Pogosti	tromboza ^a
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Zelo pogosti	disfonija, dispneja, kašelj
Pogosti	pnevmonitis, pljučna embolija, epistaksa, pleuralni izliv
Občasni	Pnevmotoraks
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti	driska, bruhanje, navzea, zaprtje, stomatitis, bolečine v trebuhu, dispepsija
Pogosti	kolitis, gastritis, bolečine v ustni votlini, suha usta, hemoroidi
Občasni	pankreatitis, perforacija tankega črevesa ^b , glosodinija
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
Pogosti	hepatitis
Bolezni kože in podkožja	
Zelo pogosti	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske izpuščaj ^c , pruritus
Pogosti	alopecija, suha koža, eritem, sprememba barve las
Občasni	psoriaza, urtikarija
Neznana pogostnost	kožni vaskulitis
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Zelo pogosti	mišično-skeletna bolečina ^d , artralgijska, mišični krči
Pogosti	artritis
Občasni	miopatija, osteonekroza čeljusti, fistula
Bolezni sečil	
Zelo pogosti	proteinurija
Pogosti	odpoved ledvic, akutna okvara ledvic
Občasni	nefritis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Zelo pogosti	utrujenost, zvišana telesna temperatura, edem
Pogosti	bolečina, bolečina v prsnem košu
Preiskave^e	
Zelo pogosti	zvišanje vrednosti ALT, zvišanje vrednosti AST, hipofosfatemija, hipokalcemija, hipomagneziemija, hiponatriemija, hiperglikemija, limfopenija, zvišanje vrednosti alkalne fosfataze, zvišanje vrednosti lipaze, zvišanje vrednosti amilaze, trombocitopenija, zvišanje vrednosti kreatinina, anemija, levkopenija, hiperkalemija, nevtropenija, hiperkalcemija, hipoglikemija, hipokalemija, zvišanje vrednosti skupnega bilirubina, hipermagneziemija, hipernatriemija, znižanje telesne mase
Pogosti	zvišan holesterol v krvi, hipertrigliceridemija

Pogostnosti neželenih učinkov, navedenih v preglednici 3, morda niso le posledica uporabe kabozantiniba, temveč lahko k njej prispeva tudi osnovna bolezen ali uporaba v kombinaciji z nivolumabom.

- a Tromboza je sestavljen izraz, ki vključuje trombozo portalne vene, trombozo pljučne vene, pljučno trombozo, aortno trombozo, arterijsko trombozo, globoko vensko trombozo, trombozo medenične vene, trombozo vene kave, vensko trombozo, vensko trombozo okončin.
- b Poročali so o smrtnih primerih.
- c Izpuščaj je sestavljen izraz, ki vključuje dermatitis, dermatitis podoben aknam, bulozni dermatitis, eksfoliativni izpuščaj, eritematozni izpuščaj, folikularni izpuščaj, makulozni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, papulozni izpuščaj, srbeči izpuščaj in medikamentni izpuščaj.
- d Mišično-skeletna bolečina je sestavljen izraz, ki vključuje bolečino v hrbtu, bolečino v kosteh, mišično-skeletno bolečino v prsnem košu, mišično-skeletno nelagodje, mialgijo, bolečino v vratu, bolečino v okončinah, bolečino v hrbtenici.
- e Pogostnosti laboratorijskih terminov odražajo delež bolnikov, s poslabšanjem glede na izhodiščne laboratorijske izvide, z izjemo znižana telesne mase, zvišanja vrednosti holesterola v krvi in hipertrigliceridemijo.

Opis izbranih neželenih učinkov

Podatki za naslednje učinke temeljijo na bolnikih, ki so peroralno jemali zdravilo CABOMETYX 60 mg enkrat na dan kot monoterapijo v ključnih študijah, izvedenih pri bolnikih z RCC po predhodnem zdravljenju, usmerjenem v VEGF, pri predhodno nezdravljenih bolnikih z RCC, pri bolnikih s HCC po predhodnem sistemskem zdravljenju in pri bolnikih z DTC, ki so bilo neodzivni ali neprimerni za zdravljenje z radioaktivnim jodom (RAI) in pri katerih je bolezen napredovala med ali po predhodnem sistemskem zdravljenju ali pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo CABOMETYX v odmerku 40 mg enkrat na dan v kombinaciji z nivolumabom kot zdravljenje prve izbire pri napredovalem RCC (glejte poglavje 5.1).

Gastrointestinalna (GI) perforacija (glejte poglavje 4.4)

V študiji, izvedeni pri bolnikih z RCC po predhodnem zdravljenju, usmerjenem v VEGF (METEOR), so o GI perforacijah poročali pri 0,9 % (3/331) bolnikov, zdravljenih s kabozantinibom. Dogodki so bili 2. ali 3. stopnje. Mediani čas do pojava je bil 10,0 tednov.

V študiji, izvedeni pri predhodno nezdravljenih bolnikih z RCC (CABOSUN), so o GI perforacijah poročali pri 2,6 % (2/78) bolnikov, ki so se zdravili s kabozantinibom. Dogodki so bili 4. in 5. stopnje.

V študiji, izvedeni pri bolnikih s HCC (CELESTIAL), so o GI perforacijah poročali pri 0,9 % bolnikov, ki so se zdravili s kabozantinibom (4/467). Vsi dogodki so bili 3. ali 4. stopnje. Mediani čas do pojava je bil 5,9 tedna.

V študiji, izvedeni pri bolnikih z DTC (COSMIC-311), so o GI perforaciji 4. stopnje poročali pri enem (0,6 %) izmed vseh bolnikov, ki so se zdravili s kabozantinibom, pojavila pa se je po 14 tednih zdravljenja.

V kombinaciji z nivolumabom kot prvi liniji zdravljenja pri napredovalem RCC (CA2099ER) so se perforacije GI pojavile pri 1,3 % (4/320) zdravljenih bolnikov. En neželeni učinek je bil 3. stopnje, dva sta bila 4. in en neželeni učinek 5. stopnje (s smrtnim izidom).

V kliničnem programu kabozantiniba so se pojavile perforacije, ki so se končale s smrtjo bolnika.

Jetrna encefalopatija (glejte poglavje 4.4)

V študiji, izvedeni pri bolnikih s HCC (CELESTIAL), so o jetrni encefalopatiji (jetrna encefalopatija, encefalopatija, hiperamoniemična encefalopatija) poročali pri 5,6 % bolnikov, ki so se zdravili s kabozantinibom (26/467); dogodki 3.-4. stopnje pri 2,8 % bolnikov in pri enem bolniku (0,2 %) dogodek 5. stopnje. Mediani čas do pojava je bil 5,9 tedna.

V študijah, izvedenih pri bolnikih z RCC (METEOR, CABOSUN in CA2099ER), in študiji, izvedeni pri bolnikih z DTC (COSMIC-311), o primerih jetrne encefalopatije niso poročali.

Driska (glejte poglavje 4.4)

V študiji, izvedeni pri bolnikih z RCC po predhodnem zdravljenju, usmerjenem v VEGF (METEOR), so o driski poročali pri 74 % bolnikov z RCC, ki so se zdravili s kabozantinibom (245/331); dogodki 3.-4. stopnje pri 11 % bolnikov. Mediani čas do pojava je bil 4,9 tedna.

V študiji, izvedeni pri predhodno nezdravljenih bolnikih z RCC (CABOSUN), so o driski poročali pri 73 % bolnikov, ki so se zdravili s kabozantinibom (57/78); dogodki 3.-4. stopnje pri 10 % bolnikov.

V študiji, izvedeni pri bolnikih s HCC (CELESTIAL), so o driski poročali pri 54 % bolnikov, ki so se zdravili s kabozantinibom (251/467); dogodki 3.-4. stopnje pri 9,9 % bolnikov. Mediani čas do pojava vseh dogodkov je bil 4,1 tedna. Zaradi driske je bilo treba odmerek prilagoditi pri 84/467 (18 %)

bolnikov, odmerjanje prekiniti pri 69/467 (15 %) bolnikov in zdravljenje ukiniti pri 5/467 (1 %) bolnikov.

V študiji, izvedeni pri bolnikih z DTC (COSMIC-311), so o driski poročali pri 62 % bolnikov, ki so se zdravili s kabozantinibom (105/170); dogodki 3.-4. stopnje pri 7,6 % bolnikov. Zaradi driske je bilo treba odmerek zmanjšati pri 24/170 (14 %) bolnikov in odmerjanje prekiniti pri 36/170 (21 %) bolnikov.

V kombinaciji z nivolumabom kot prvi liniji zdravljenja pri napredovalem RCC (CA2099 ER) so o driski poročali pri 64,7 % (207/320) zdravljenih bolnikov; dogodki 3.-4. stopnje so se pojavili pri 8,4 % (27/320) bolnikov. Mediani čas do pojava vseh dogodkov je znašal 12,9 tedna. Zakasnitev ali zmanjšanje odmerka se je pojavilo pri 26,3 % (84/320) bolnikov z drisko, prenehanje odmerjanja pa pri 2,2 % (7/320) bolnikov.

Fistule (glejte poglavje 4.4)

V študiji, izvedeni pri bolnikih z RCC po predhodnem zdravljenju, usmerjenem v VEGF (METEOR), so o fistulah poročali pri 1,2 % (4/331) bolnikov, zdravljenih s kabozantinibom, vključno z analnimi fistulami pri 0,6 % (2/331) bolnikov, zdravljenih s kabozantinibom. En dogodek je bil 3. stopnje; ostali dogodki so bili 2. stopnje. Mediani čas do pojava je bil 30,3 tednov.

V študiji, izvedeni pri predhodno nezdravljenih bolnikih z RCC (CABOSUN), o primerih fistul niso poročali.

V študiji, izvedeni pri bolnikih s HCC (CELESTIAL), so o fistulah poročali pri 1,5 % (7/467) bolnikov s HCC. Mediani čas do pojava je bil 14 tednov.

V študiji, izvedeni pri bolnikih z DTC (COSMIC-311), so o fistulah (dveh analnih in eni faringealni fistuli) poročali pri 1,8 % (3/170) bolnikov, zdravljenih s kabozantinibom.

V kombinaciji z nivolumabom kot prvi liniji zdravljenja pri napredovalem RCC (CA2099 ER) so o fistulah poročali pri 0,9 % (3/320) zdravljenih bolnikov, pri čemer je šlo za 1. stopnjo resnosti.

V kliničnem programu kabozantiniba so se pojavile fistule, ki so se končale s smrtjo bolnika.

Krvavitev (glejte poglavje 4.4)

V študiji, izvedeni pri bolnikih z RCC po predhodnem zdravljenju, usmerjenem v VEGF (METEOR), je pojavnost dogodkov hude krvavitve (≥ 3 . stopnje) pri bolnikih z RCC, zdravljenih s kabozantinibom, znašala 2,1 % (7/331). Mediani čas do pojava je bil 20,9 tednov.

V študiji, izvedeni pri predhodno nezdravljenih bolnikih z RCC (CABOSUN), je pojavnost dogodkov hude krvavitve (≥ 3 . stopnje) pri bolnikih z RCC, ki so se zdravili s kabozantinibom, znašala 5,1 % (4/78).

V študiji, izvedeni pri bolnikih s HCC (CELESTIAL), je pojavnost dogodkov hude krvavitve (≥ 3 . stopnje) pri bolnikih, ki so se zdravili s kabozantinibom, znašala 7,3 % (34/467). Mediani čas do pojava je bil 9,1 tedna.

V kombinaciji z nivolumabom kot prvi liniji zdravljenja pri napredovalem RCC (CA2099 ER) se je krvavitev ≥ 3 . stopnje pojavila pri 1,9 % (6/320) zdravljenih bolnikov.

V študiji, izvedeni pri bolnikih z DTC (COSMIC-311), je pojavnost dogodkov hude krvavitve (≥ 3 . stopnje) pri bolnikih, ki so se zdravili s kabozantinibom, znašala 2,4 % (4/170). Mediani čas do pojava je bil 80,5 dni.

V kliničnem programu kabozantiniba so se pojavile krvavitve, ki so se končale s smrtjo bolnika.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) (glejte poglavje 4.4)

V študijah METEOR, CABOSUN, CA2099ER ali CELESTIAL niso poročali o nobenem primeru PRES, so pa o PRES poročali pri enem bolniku v študiji, izvedeni pri bolnikih z DTC (COSMIC-311), in o redkih primerih v drugih kliničnih preskušanjih (pri 2/4.872 oseb; 0,04 %).

Zvišanje vrednosti jetrnih encimov pri uporabi kabozantiniba v kombinaciji z nivolumabom pri zdravljenju RCC

V klinični študiji, izvedeni pri predhodno nezdravljenih bolnikov z RCC, ki so zaradi napredovalega RCC prejeli kabozantinib v kombinaciji z nivolumabom, so poročali o večji pojavnosti zvišanja vrednosti ALT (10,1 %) in AST (8,2 %) 3. in 4. stopnje kot pri uporabi kabozantiniba v monoterapiji (zvišanje vrednosti ALT pri 3,6 % in AST pri 3,3 % v študiji METEOR). Pri bolnikih z zvišanjem vrednosti ALT ali AST > 2 . stopnje (n=85) je mediani čas do nastopa znašal 10,1 tedna (razpon: od

2,0 do 106,6 tedna). Do izboljšanja do stopnje 0-1 je prišlo pri 91 % bolnikov, mediani čas do izboljšanja pa je znašal 2,29 tedna (razpon: od 0,4 do 108,1 tedna).

Med 45 bolniki z zvišanjem vrednosti ALT ali AST stopnje ≥ 2 , pri katerih so ponovno uporabili kabozantinib (n = 10) ali nivolumab (n = 10) bodisi samostojno ali oba skupaj (n = 25), je bil ponovni pojav ≥ 2 . stopnje povišanja ALT ali AST opažen pri 4 bolnikih, ki so prejeli kabozantinib, pri 3 bolnikih, ki so prejeli nivolumab, in pri 8 bolnikih, ki so prejeli tako kabozantinib kot nivolumab. Pri 45 bolnikih z zvišanjem vrednosti ALT ali AST stopnje ≥ 2 , pri katerih je bilo ponovno uvedeno zdravljenje s kabozantinibom (n=10) ali nivolumabom (n=10) kot samostojnim zdravilom ali obema (n=25), so o ponovitvi zvišanja vrednosti ALT ali AST stopnje ≥ 2 poročali pri 4 bolnikih, ki so prejeli kabozantinib, 3 bolnikih, ki so prejeli nivolumab, in 8 bolnikih, ki so prejeli tako kabozantini kot nivolumab.

Hipotiroidizem

V študiji, izvedeni pri bolnikih z RCC po predhodnem zdravljenju, usmerjenem v VEGF (METEOR), je pojavnost hipotiroidizma znašala 21 % (68/331).

V študiji, izvedeni pri predhodno nezdravljenih bolnikih z RCC (CABOSUN), je pojavnost hipotiroidizma pri bolnikih z RCC, ki so se zdravili s kabozantinibom, znašala 23 % (18/78).

V študiji, izvedeni pri bolnikih s HCC (CELESTIAL), je pojavnost hipotiroidizma pri bolnikih, ki so se zdravili s kabozantinibom, znašala 8,1 % (38/467), dogodki 3. stopnje pa so nastopili pri 0,4 % (2/467) bolnikov.

V študiji, izvedeni pri bolnikih z DTC (COSMIC-311), je pojavnost hipotiroidizma pri bolnikih, ki so se zdravili s kabozantinibom, znašala 2,4 % (4/170), pri vseh 1.-2. stopnje, nihče ni potreboval prilagoditve zdravljenja.

V kombinaciji z nivolumabom kot zdravljenju prvega izbora pri napredovalem RCC (CA2099ER) se je hipotiroidizem pojavil pri 35,6 % (114/320) zdravljenih bolnikov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega zdravljenja za prevelik odmerek kabozantiniba ni, možnih simptomov prevelikega odmerjanja pa niso določili.

V primeru suma na preveliki odmerek je treba zdravljenje s kabozantinibom ustaviti in uvesti podporno zdravljenje. Presnovne klinične laboratorijske parametre je treba spremljati vsaj tedensko ali kot je klinično ustrezno, da se ocenijo možne spremembe v trendih. Neželene učinke, povezane s prevelikim odmerjanjem, je treba zdraviti simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci proteinske kinaze, oznaka ATC: L01EX07

Mehanizem delovanja

Kabozantinib je majhna molekula, ki zavira več receptorskih tirozin-kinaz (RTK), vpletenih v rast tumorja in angiogenezo, patološko preoblikovanje kosti, odpornost na zdravilo in metastatsko napredovanje raka. Ocenili so zaviralno aktivnost kabozantiniba pri različnih kinazah in ugotovili, da zavira receptorje MET (receptorski protein za hepatocitni rastni faktor) in VEGF (vaskularni endoteljski rastni faktor). Poleg tega kabozantinib zavira druge tirozin-kinaze, vključno z receptorjem

GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, receptorjem faktorja matičnih celic (KIT), TRKB, Fms-ju podobno tirozin-kinazo-3 (FLT3) in TIE-2.

Farmakodinamični učinki

Kabozantinib kaže od odmerka odvisno zaviranje rasti tumorja, regresijo tumorja in/ali zaviranje metastaz v številnih predkliničnih tumorski modelih.

Elektrofiziologija srca

V kontroliranih kliničnih preskušanjih pri bolnikih z medularnim rakom ščitnice so opazili zvišanje od izhodišča pri intervalu QT, popravljenem po Fridericiju (QTcF), za 10–15 ms na 29. dan (vendar ne na 1. dan) po uvedbi zdravljenja s kabozantinibom (odmerek 140 mg enkrat na dan). Ta učinek ni povezan s spremembo morfologije oblike zobcev srca ali novimi ritmi. Nobena oseba, ki je bila zdravljena s kabozantinibom v tej študiji, ni imela potrjenega QTcF > 500 ms, niti ga ni imela nobena oseba, zdravljena s kabozantinibom v študijah, izvedenih pri bolnikih z RCC ali bolnikih s HCC (pri odmerku 60 mg).

Klinična učinkovitost in varnost

Karcinom ledvičnih celic

Randomizirana študija pri bolnikih z RCC, ki so prejeli predhodno zdravljenje, usmerjeno v vaskularni endotelijski rastni faktor (VEGF) (METEOR)

Varnost in učinkovitost zdravila CABOMETYX pri zdravljenju karcinoma ledvičnih celic po predhodnem zdravljenju, usmerjenem v vaskularni endotelijski rastni faktor (VEGF), so vrednotili v randomizirani, odprti, multicentrični študiji 3. faze (METEOR). Bolniki (N = 658) z napredovalim RCC s komponento svetle celice, ki so pred tem prejeli vsaj 1 predhodni zaviralec receptorskih tirozin-kinaz VEGF (VEGFR TKI), so bili randomizirani (1:1) za prejemanje kabozantiniba (N = 330) ali everolimusa (N = 328). Bolniki so lahko pred tem prejeli druge oblike terapij, vključno s citokini in protitelesi, ki ciljajo VEGF, receptorje programirane smrti 1 (PD-1) ali njihove ligande. Bolniki z zdravljenimi metastazami v možganih so bili vključeni. Preživetje brez napredovanja (PFS-progression-free survival) je slepo ocenila neodvisna radiološka komisija, primarno analizo pa so izvedli pri prvih 375 randomiziranih oseb. Sekundarna opazovana dogodka učinkovitosti sta bila objektivna stopnja odziva (ORR-objective response rate) in splošno preživetje (OS-overall survival). Vrednotenje tumorja so prvih 12 mesecev opravili vsakih 8 tednov, nato pa vsakih 12 tednov.

Izhodiščne demografske značilnosti in značilnosti bolezni so bile v kraku s kabozantinibom podobne tistim v kraku z everolimusom. Večina bolnikov je bila moških (75 %) z mediano starosti 62 let. Enaindesemdeset odstotkov (71 %) je pred tem prejelo le en VEGFR TKI; 41 % bolnikov je prejelo sunitinib kot edini prejšnji VEGFR TKI. Po kriterijih Centra za zdravljenje raka Memorial Sloan (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*) za prognostično kategorijo obetov je bilo 46 % z ugodnim (0 dejavnikov tveganja), 42 % s srednje ugodnim (1 dejavnik tveganja) in 13 % s slabim obetom (2 ali 3 dejavniki tveganja). Štiriinpetdeset odstotkov (54 %) bolnikov je imelo 3 organe ali več z metastatsko boleznijo, vključno s pljuči (63 %), bezgavkami (62 %), jetri (29 %) in kostmi (22 %). Mediano trajanje zdravljenja je bilo 7,6 meseca (razpon od 0,3 do 20,5) za bolnike, ki so dobivali kabozantinib, in 4,4 meseca (razpon od 0,21 do 18,9) za bolnike, ki so dobivali everolimus.

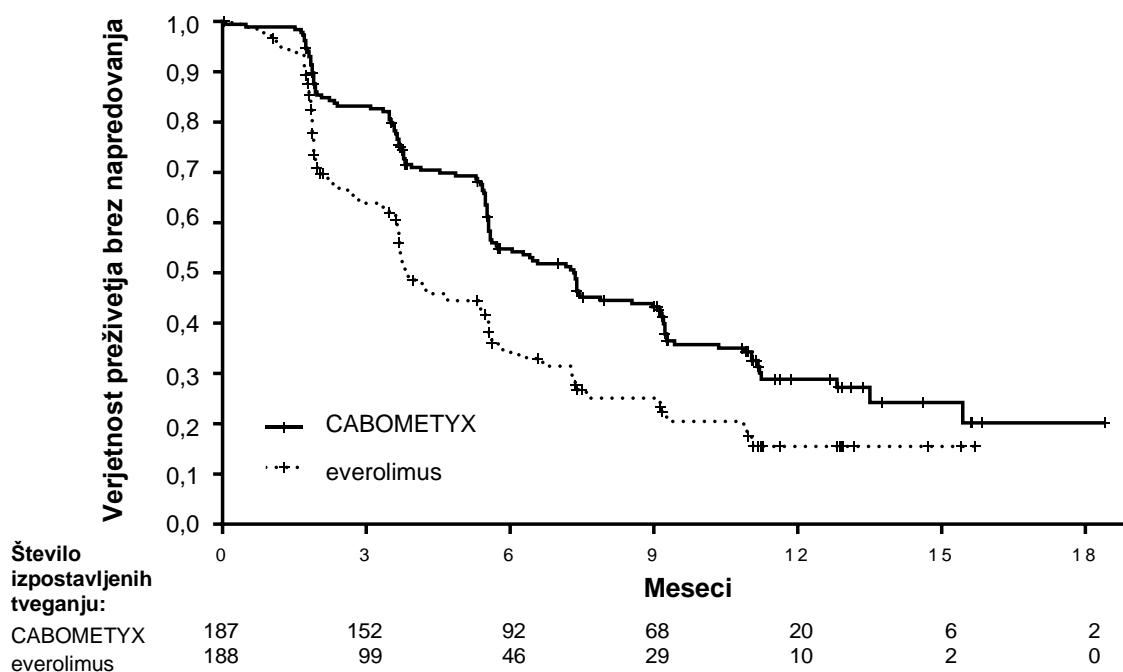
Za kabozantinib je bilo dokazano statistično značilno izboljšanje PFS v primerjavi z everolimusom (slika 1 in preglednica 4). Načrtovana vmesna analiza OS je bila opravljena v času analize PFS in ni dosegla vmesne meje za statistično značilnost (202 dogodkov, HR = 0,68 [0,51; 0,90], p = 0,006). V nadaljnji nenačrtovani vmesni analizi OS je bilo statistično značilno izboljšanje dokazano za bolnike, randomizirane za kabozantinib, v primerjavi z everolimusom (320 dogodkov, mediana 21,4 mesecev v primerjavi s 16,5 mesecev; HR = 0,66 [0,53; 0,83], p = 0,0003; slika 2). Pri nadaljnji analizi (opisni) so bili rezultati za OS pri 430 dogodkih primerljivi.

Raziskovalne analize PFS in OS v populaciji ITT so pokazale tudi skladne rezultate v korist kabozantinibu v primerjavi z everolimusom za različne podskupine glede na starost (< 65 v primerjavi z ≥ 65, spol, skupino tveganja MSKCC (ugoden, srednje ugoden, slab), status ECOG (0 v primerjavi z 1), čas od diagnoze do randomizacije (< 1 leto v primerjavi z ≥ 1 leto), status MET za tumor (visok v

primerjavi z nizkim v primerjavi z neznanim), metastaze v kosteh (odsotnost v primerjavi s prisotnostjo), visceralne metastaze (odsotnost v primerjavi s prisotnostjo), visceralne in kostne metastaze (odsotnost v primerjavi s prisotnostjo), število predhodnih VEGFR-TKI (1 v primerjavi z ≥ 2), trajanje prvega VEGFR-TKI (≤ 6 mesecev v primerjavi z > 6 mesecev).

Izsledki objektivne stopnje odziva so povzeti v preglednici 5.

Slika 1: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezn po oceni neodvisne radiološke komisije pri osebah zRCC po predhodnem zdravljenju, usmerjenem v vaskularni endotelijski rastni faktor (VEGF) (prvih 375 randomiziranih oseb) (METEOR)

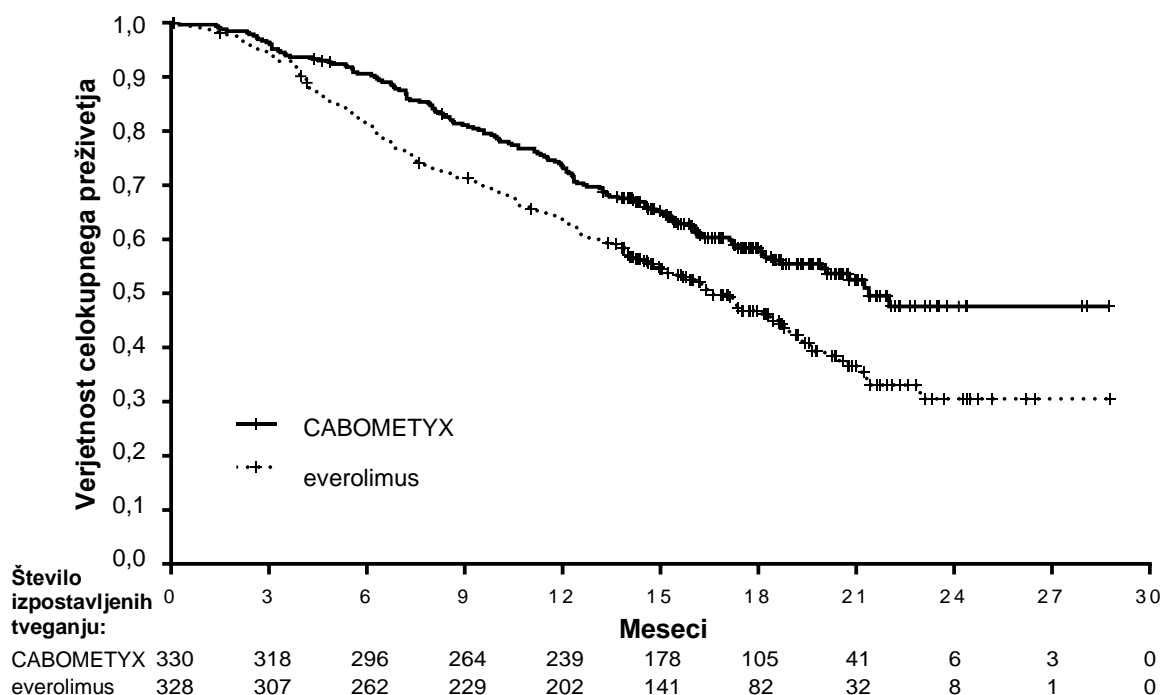


Preglednica 4: Povzetek izsledkov PFS po oceni neodvisne radiološke komisije pri osebah z RCC po predhodnem zdravljenju, usmerjenem v vaskularni endotelijski rastni faktor (VEGF) (METEOR)

Opazovani dogodek	Populacija za primarno analizo PFS		Populacija z namenom zdravljenja	
	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
	N = 187	N = 188	N = 330	N = 328
Mediana PFS (95-% IZ), meseci	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-% IZ), p-vrednost ¹	0,58 (0,45; 0,74), p < 0,0001		0,51 (0,41; 0,62), p < 0,0001	

¹ stratificirani test log-rank

Slika 2: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja pri osebah z RCC po predhodnem zdravljenju, usmerjenem v vaskularni endotelijski rastni faktor (VEGF) (METEOR)



Preglednica 5: Povzetek izsledkov ORR po oceni neodvisnih radioloških komisij (IRC-independent radiology committee) in oceni raziskovalca, pri osebah z RCC po predhodnem zdravljenju, usmerjenem v vaskularni endotelijski rastni faktor (VEGF)

Opazovani dogodek	Primarna analiza ORR populacije z namenom zdravljenja (IRC)		ORR po oceni raziskovalca populacije z namenom zdravljenja	
	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
	N = 330	N = 328	N = 330	N = 328
ORR (le delni odzivi) (95-% IZ)	17 % (13 %, 22 %)	3 % (2 %, 6 %)	24 % (19 %, 29 %)	4 % (2 %, 7 %)
p-vrednost ¹	p < 0,0001		p < 0,0001	
Delni odziv	17 %	3 %	24 %	4 %
Mediani čas do prvega odziva, meseci (95-% IZ)	1,91 (1,6; 11,0)	2,14 (1,9; 9,2)	1,91 (1,3; 9,8)	3,50 (1,8; 5,6)
Stabilna bolezen kot najboljši odziv	65 %	62 %	63 %	63 %
Napredujoča bolezen kot najboljši odziv	12 %	27 %	9 %	27 %

¹ test hi-kvadrat

Randomizirana študija pri predhodno nezdravljenih bolnikih s karcinomom ledvičnih celic (CABOSUN)

Varnost in učinkovitost zdravila CABOMETYX pri zdravljenju predhodno nezdravljenega karcinoma ledvičnih celic so vrednotili v randomizirani, odprti, multicentrični študiji (CABOSUN). Bolniki (N = 157) s predhodno nezdravljenim, lokalno napredujočim ali metastatskim RCC s komponento svetle celice so bili randomizirani (1:1) za prejemanje kabozantiniba (N = 79) ali sunitiniba (N = 78). Bolniki so morali imeti srednje ugoden ali slab prognostični obet bolezni v skladu s kategorijami

skupin tveganja za RCC po IMDC (IMDC-International Metastatic RCC Database Consortium). Bolniki so bili stratificirani glede na skupino tveganja po IMDC in glede na prisotnost zasevkov v kosteh (da/ne). Pred začetkom zdravljenja je imelo približno 75 % bolnikov opravljeno nefrektomijo.

Pri srednje ugodnem prognozičnem obetu je bil izpolnjen eden ali dva, pri slabem prognozičnem obetu pa trije ali več od naslednjih dejavnikov tveganja: čas od diagnoze RCC do sistemskega zdravljenja < 1 leto, Hgb < spodnje meje normalne vrednosti, korigirani kalcij > zgornje meje normalne vrednosti, KPS < 80 %, število nevtrofilcev > zgornje meje normalne vrednosti in število trombocitov > zgornje meje normalne vrednosti.

Primarni opazovani dogodek je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS). Sekundarna opazovana dogodka učinkovitosti sta bila objektivna stopnja odziva (ORR) in celokupno preživetje (OS). Vrednotenje tumorja je bilo opravljeno vsakih 12 tednov.

Izhodiščne demografske značilnosti in značilnosti bolezni so bile med skupino s kabozantinibom in skupino s sunitinibom podobne. Večina bolnikov je bila moškega spola (78 %) z mediano starosti 62 let. Porazdelitev bolnikov glede na skupine tveganja po IMDC je bila 81 % za srednje ugoden (1-2 dejavnika tveganja) in 19 % za slab prognozični obet (≥ 3 dejavniki tveganja). Večina bolnikov (87 %) je imela oceno stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 ali 1; 13 % bolnikov je imelo oceno stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 2. Zasevke v kosteh je imelo 36 % bolnikov.

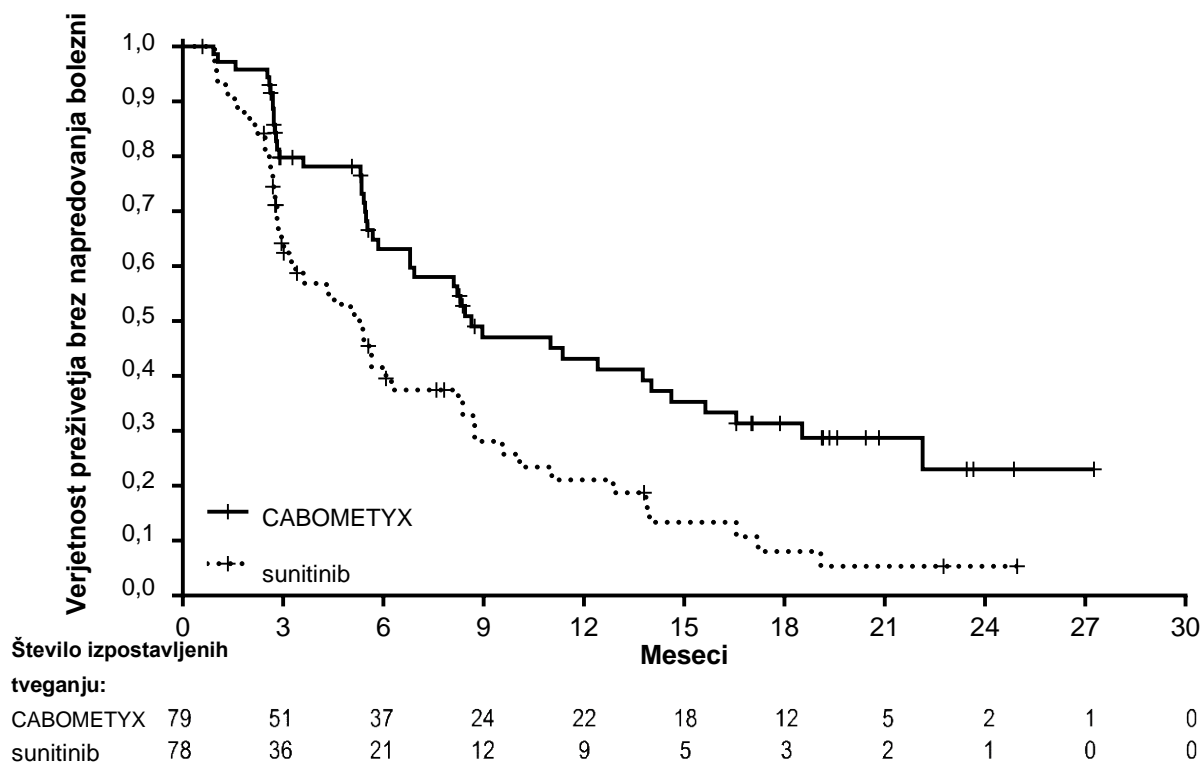
Za kabozantinib je bilo v primerjavi s sunitinibom dokazano statistično značilno izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni (PFS), kar je retrospektivno slepo ocenila neodvisna radiološka komisija (IRC) (slika 3 in preglednica 6). Rezultati analize raziskovalcev in analize IRC so bili konsistentni.

Pri bolnikih z obema, pozitivnim in negativnim statusom MET, so ugotovili koristen učinek kabozantiniba v primerjavi s sunitinibom, z večjo aktivnostjo pri bolnikih s pozitivnim statusom MET v primerjavi z bolniki z negativnim statusom MET (HR = 0,32 (0,16; 0,63) v primerjavi z 0,67 (0,37; 1,23)).

Zdravljenje s kabozantinibom je bilo povezano s trendom k daljšemu preživetju v primerjavi z zdravljenjem s sunitinibom (preglednica 6). Študija ni imela moči za analizo celokupnega preživetja, podatki pa niso bili zreli.

Povzetek rezultatov deleža objektivnega odziva (ORR) je prikazan v preglednici 6.

Slika 3: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni po oceni IRC pri predhodno nezdravljenih osebah z RCC



Preglednica 6: Rezultati učinkovitosti pri predhodno nezdravljenih osebah z RCC (ITT-Intent-To-Treat populacija, CABOSUN)

	CABOMETYX (N = 79)	Sunitinib (N = 78)
Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) po oceni IRC ^a		
Mediana PFS v mesecih (95-% IZ)	8,6 (6,2; 14,0)	5,3 (3,0; 8,2)
HR (95-% IZ); stratificirani ^{b,c}	0,48 (0,32; 0,73)	
Dvostranska log-rank p-vrednost: stratificirana ^b	p = 0,0005	
Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) po oceni raziskovalca		
Mediana PFS v mesecih (95-% IZ)	8,3 (6,5; 12,4)	5,4 (3,4; 8,2)
HR (95-% IZ); stratificirani ^{b,c}	0,56 (0,37; 0,83)	
Dvostranska log-rank p-vrednost: stratificirana ^b	p = 0,0042	
Celokupno preživetje		
Mediana OS v mesecih (95-% IZ)	30,3 (14,6; NE)	21,0 (16,3; 27,0)
HR (95-% IZ); stratificirani ^{b,c}	0,74 (0,47; 1,14)	
Delež objektivnega odziva n (%) po oceni IRC		
Popolni odzivi	0	0
Delni odzivi	16 (20)	7 (9)
ORR (le delni odzivi)	16 (20)	7 (9)
Stabilna bolezen	43 (54)	30 (38)
Napredujoča bolezen	14 (18)	23 (29)
Delež objektivnega odziva n (%) po oceni raziskovalca		
Popolni odzivi	1 (1)	0
Delni odzivi	25 (32)	9 (12)
ORR (le delni odzivi)	26 (33)	9 (12)
Stabilna bolezen	34 (43)	29 (37)
Napredujoča bolezen	14 (18)	19 (24)

^a v skladu z EU krmljenjem

^b Faktorji stratifikacije po IxRS obsegajo kategorije tveganja po IMDC (srednje ugoden, slab prognostičen obet) in zasevke v kosteh (da, ne)

^c Ocenjeno s pomočjo Coxovega modela proporcionalne ogroženosti, prilagojeno glede na dejavnike stratifikacije po IxRS. Razmerje ogroženosti < 1 kaže preživetje brez napredovanja bolezni v korist kabozantiniba

Randomizirana študija 3. faze kabozantiniba v kombinaciji z nivolumabom v primerjavi s sunitinibom (CA2099ER)

Varnost in učinkovitost kabozantiniba 40 mg peroralno enkrat na dan v kombinaciji z nivolumabom v odmerku 240 mg intravensko vsaka 2 tedna za prvo linijo zdravljenja napredovalega/metastatskega RCC so ovrednotili v randomizirani, odprti študiji 3. faze (CA2099ER). V študiji so bili vključeni bolniki (stari 18 let in starejši) z napredovalim ali metastatskim svetloceličnim RCC, z oceno stanja zmogljivosti po Karnofsky (KPS) > 70 % ter ovrednoteno boleznijo po kriterijih RECIST, različica 1.1, ki so bili vključeni ne glede na status PD-L1 ali skupino tveganja po IMDC. Študija ni vključevala bolnikov z avtoimunsko boleznijo ali drugimi zdravstvenimi stanji, ki zahtevajo sistemske imunosupresive, bolnikov s predhodnim zdravljenjem z anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ali anti-CTLA-4 protitelesi, slabo nadzorovano hipertenzijo kljub zdravljenju z antihipertenzivi, aktivnimi zasevki v možganih in nenadzorovano insuficienco nadledvičnih žlez. Bolnike so stratificirali glede na prognostično oceno po IMDC, ekspresijo PD-L1 tumorja in regijo.

Skupno so randomizirali 651 bolnikov na zdravljenje s kabozantinibom v odmerku 40 mg peroralno enkrat na dan v kombinaciji z nivolumabom v odmerku 240 mg (n = 323) ali na zdravljenje s sunitinibom (n = 328) v odmerku 50 mg na dan peroralno 4 tedne, ki mu je sledilo 2 tedna brez jemanja zdravila. Zdravljenje se je nadaljevalo do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti, pri čemer je zdravljenje z nivolumabom trajalo do 24 mesecev. Zdravljenje po začetnem napredovanju bolezni po merilih RECIST, različica 1.1, je bilo dovoljeno, če je po presoji raziskovalca pri bolniku bila prisotna klinična korist in je bolnik študijsko zdravilo prenašal. Prvo poizhodiščno vrednotenje

tumorja je bilo izvedeno 12 tednov (± 7 dni) po randomizaciji. Nadaljnja vrednotenja tumorja so se nadaljevala do 60. tedna na vsakih 6 tednov (± 7 dni), nato pa na vsakih 12 tednov (± 14 dni) do rentgensko potrjenega napredovanja, potrjenega s slepim neodvisnim centralnim pregledom (BICR – Blinded Independent Central review). Primarno merilo izida učinkovitosti je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS), kar je bilo potrjeno z BICR. Dodatni merili izida učinkovitosti sta bili OS in ORR, kot ključna sekundarna opazovana dogodka.

Izhodiščne lastnosti so bile na splošno med skupinama uravnotežene. Mediana starost bolnikov je znašala 61 let (razpon: 28-90), 38,4 % bolnikov je bilo starih ≥ 65 let, 9,5 % bolnikov pa ≥ 75 let. Večina bolnikov je bila moškega spola (73,9 %) in belcev (81,9 %). Osem odstotkov bolnikov je bilo azijskega porekla, 23,2 % bolnikov je imelo KPS v izhodišču 70 do 80 %, 76,5 % bolnikov pa 90 do 100 %. Porazdelitev bolnikov v kategorije tveganja po IMDC je bila naslednja: 22,6 % – ugodno, 57,6 % – srednje ugodno in 19,7 % – slabo. Glede izražanja PD-L1 v tumorju je imelo 72,5 % bolnikov rezultat za izražanje PD-L1 ≥ 1 %. Pri 11,5 % bolnikov je tumor imel sarkomatoidne lastnosti. Mediana trajanja zdravljenja je pri bolnikih, ki so se zdravili s kabozantinibom v kombinaciji z nivolumabom, znašala 14,26 meseca (razpon: 0,2-27,3 meseca), pri bolnikih, ki so se zdravili s sunitinibom, pa 9,23 meseca (razpon: 0,8-27,6 meseca).

Študija je pokazala statistično značilno korist za PFS, OS in ORR pri bolnikih, randomiziranih na zdravljenje s kabozantinibom v kombinaciji z nivolumabom, v primerjavi z bolniki, randomiziranimi na zdravljenje s sunitinibom. Rezultati učinkovitosti iz primarne analize (najkrajše obdobje spremljanja 10,6 meseca; mediana spremljanja 18,1 meseca) so prikazani v preglednici 7.

Preglednica 7: Rezultati učinkovitosti (CA2099ER)

	nivolumab + kabozantinib (n = 323)	sunitinib (n = 328)
PFS na podlagi BICR		
Dogodki	144 (44,6 %)	191 (58,2 %)
Razmerje ogroženosti ^a	0,51	
95-% IZ	(0,41; 0,64)	
p-vrednost ^{b, c}	< 0,0001	
Mediana (95-% IZ) ^d	16,59 (12,45; 24,94)	8,31 (6,97; 9,69)
OS		
Dogodki	67 (20,7 %)	99 (30,2 %)
Razmerje ogroženosti ^a	0,60	
98,89-% IZ	(0,40; 0,89)	
p-vrednost ^{b, c, e}	0.0010	
Mediana (95-% IZ)	N.E.	N.E. (22,6, N.E.)
Delež (95-% IZ)		
V 6. mesecu	93,1 (89,7; 95,4)	86,2 (81,9; 89,5)
ORR na podlagi BICR (CR + PR)		
(95-% IZ) ^f	(50,1; 61,2)	(22,4; 32,3)
Razlika v ORR (95-% IZ) ^g	28,6 (21,7, 35,6)	
p-vrednost ^h	< 0,0001	
Popolni odziv (CR)	26 (8,0 %)	15 (4,6 %)
Delni odziv (PR)	154 (47,7 %)	74 (22,6 %)
Stabilna bolezen (SD)	104 (32,2 %)	138 (42,1 %)
Mediana trajanja odziva^d		
Meseci (razpon)	20,17 (17,31; N.E.)	11,47 (8,31; 18,43)
Mediana časa do odziva		
Meseci (razpon)	2,83 (1,0-19,4)	4,17 (1,7-12,3)

^a Stratificirani Coxov model proporcionalnih ogroženosti. Razmerje ogroženosti se nanaša za nivolumab in kabozantinib v primerjavi s sunitinibom.

^b dvostranske p-vrednosti iz stratificiranega rednega log-rank testa.

^c Log-rank test, stratificiran na podlagi prognostične ocene tveganja po IMDC (0, 1-2, 3-6), izražanje PD-L1 v tumorju ($\geq 1\%$ v primerjavi z $< 1\%$ ali neopredeljivim rezultatom) in regija (ZDA/Kanada/zahodna. Evropa/severna Evropa, ROW) na podlagi vnosa v IRT.

^d Na osnovi Kaplan-Meierjeve ocene.

^e Meja za statistično značilnost p-vrednosti $< 0,0111$.

^f IZ na osnovi Clopper in Pearsonove metode.

^g Za stratum prilagojena razlika v deležu objektivnega odziva (nivolumab + kabozantinib – sunitinib) na osnovi DerSimoniana in Lairda

^h dvostranstanska p-vrednost iz testa CMH.

NE = neocenjivo

V primarni analizi PFS je bilo vključeno krnjenje za novo zdravljenje raka (preglednica 7). Rezultati za PFS s krnjenjem za novo zdravljenje raka ali brez njega so bili dosledni.

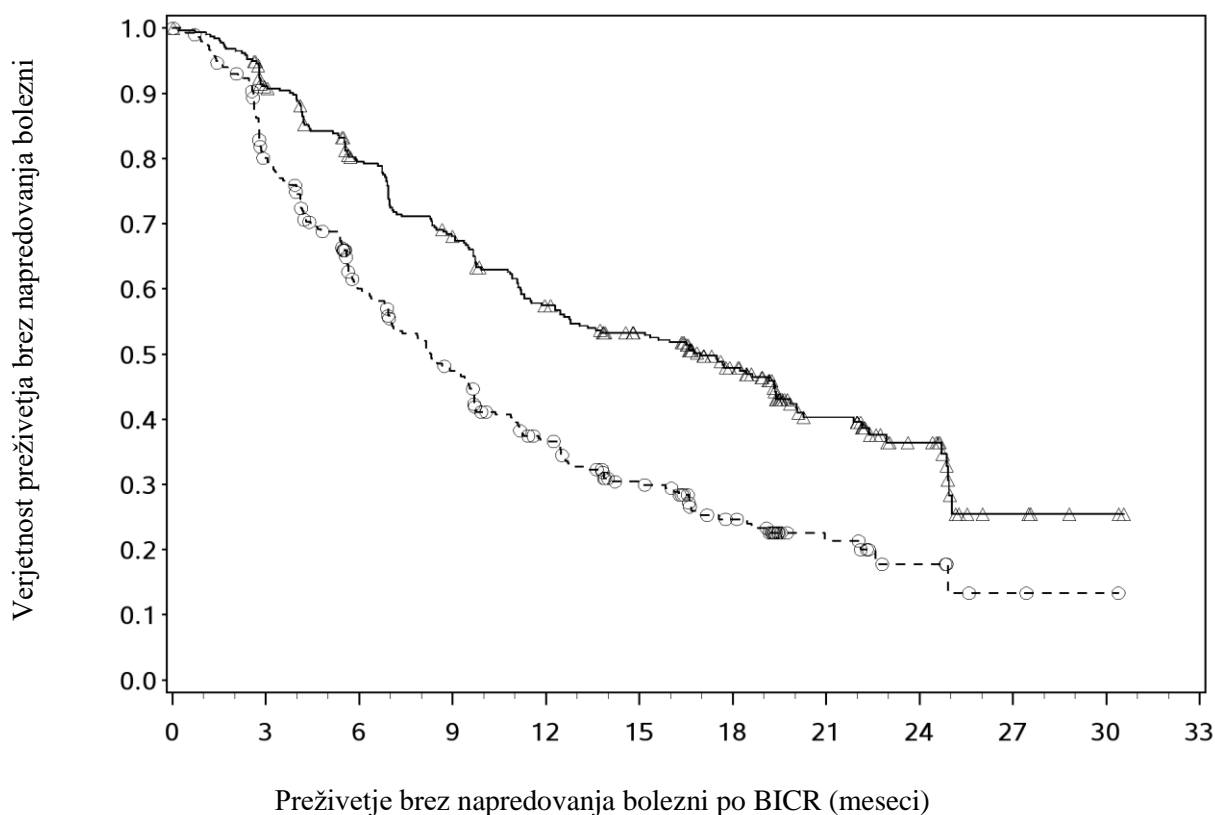
V skupini zdravljenja s kabozantinibom v kombinaciji z nivolumabom je bila v primerjavi s skupino zdravljenja s sunitinibom opažena korist za PFS ne glede na ekspresijo PD-L1 tumorja. V skupini bolnikov z ekspresijo PD-L1 tumorja $\geq 1\%$ je mediana PFS pri zdravljenju s kabozantinibom v kombinaciji z nivolumabom znašala 13,08 meseca, pri zdravljenju s sunitinibom pa 4,67 meseca (HR = 0,45; 95-% IZ: 0,29; 0,68). V skupini bolnikov z ekspresijo PD-L1 tumorja $< 1\%$ je mediana PFS pri zdravljenju s kabozantinibom v kombinaciji z nivolumabom znašala 19,84 meseca, pri zdravljenju s sunitinibom pa 9,26 meseca (HR = 0,50; 95-% IZ: 0,38; 0,65).

V skupini zdravljenja s kabozantinibom v kombinaciji z nivolumabom je bila v primerjavi s skupino zdravljenja s sunitinibom opažena korist za PFS ne glede na kategorijo tveganja po IMDC. V skupini

bolnikov z ugodnim prognostičnim obetom mediana PFS pri zdravljenju s kabozantinibom v kombinaciji z nivolumabom ni bila dosežena, pri zdravljenju s sunitinibom pa je znašala 12,81 meseca (HR = 0,60; 95-% IZ: 0,37; 0,98). V skupini bolnikov s srednje ugodno napovedjo je mediana PFS pri zdravljenju s kabozantinibom v kombinaciji z nivolumabom znašala 17,71 meseca, pri zdravljenju s sunitinibom pa 8,38 meseca (HR = 0,54; 95-% IZ: 0,41; 0,73). V skupini bolnikov s slabo napovedjo je mediana PFS pri zdravljenju s kabozantinibom v kombinaciji z nivolumabom znašala 12,29 meseca, pri zdravljenju s sunitinibom pa 4,21 meseca (HR = 0,36; 95-% IZ: 0,23; 0,58).

Posodobljena analiza PFS in OS je bila izvedena, ko so vse bolnike spremljali najmanj 16 mesecev, mediana spremljanja pa je znašala 23,5 meseca (glejte slike 4 in 5). Razmerje ogroženosti za PFS je znašalo 0,52 (95-% IZ: 0,43; 0,64). Razmerje ogroženosti za OS je znašalo 0,66 (95-% IZ: 0,50; 0,87). Posodobljeni podatki učinkovitosti (PFS in OS) v podskupinah tveganja po IMDC in nivo ekspresije PD-L1 potrjujejo prvotne rezultate. V posodobljeni analizi je bila mediana PFS doseženo v skupini z ugodno napovedjo.

Slika 4: Kaplan-Meierjevi krivulji PFS (CA2099ER)



Število oseb, izpostavljenih tveganju

nivolumab + kabozantinib

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

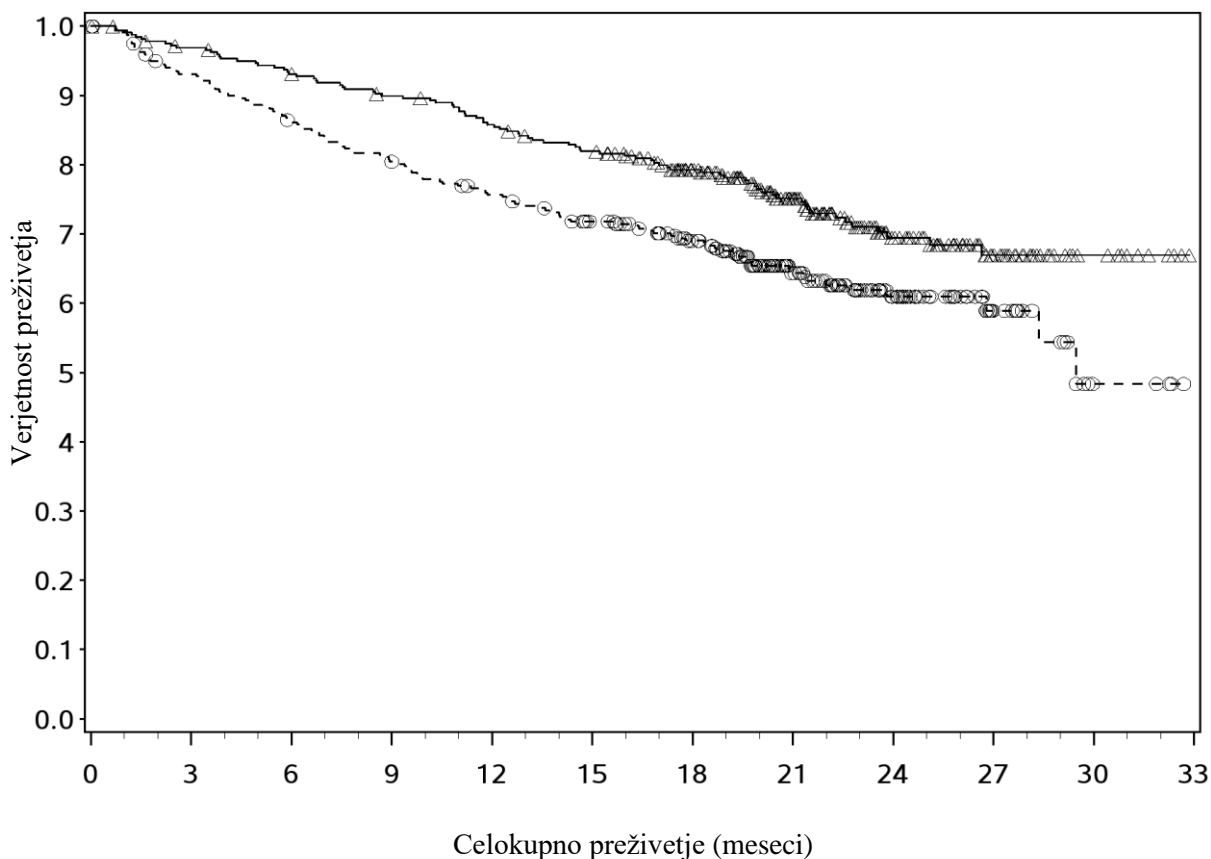
Sntinib

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

—△— nivolumab + kabozantinib (dogodki: 175/323), mediana in 95,0-% IZ: 16,95 (12,58; 19,38)

--○-- sunitinib (dogodki: 206/328), mediana in 95,0-% IZ: 8,31 (6,93; 9,69)

Slika 5 : Kaplan-Meierjevi krivulji OS (CA2099ER)



Število oseb, izpostavljenih tveganju		Celokupno preživetje (meseči)											
nivolumab + kabozantinib		323	308	295	283	269	255	220	147	84	40	10	0
Sunitinib		328	295	272	254	236	217	189	118	62	22	4	0

—△— nivolumab + kabozantinib (dogodki: 86/323), mediana in 95-% IZ: NE
 --○-- sunitinib (dogodki: 116/328), mediana in 95-% IZ: 29,47 (28,35, NE)

Hepatocelularni karcinom

Nadzorovana študija pri bolnikih, ki so prejeli sorafenib (CELESTIAL)

Varnost in učinkovitost zdravila CABOMETYX so vrednotili v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji 3. faze (CELESTIAL). Bolnike (N=707) s HCC, ki niso bili primerni za kurativno zdravljenje in so se predhodno že zdravili s sorafenibom zaradi napredovale bolezni, so randomizirali (v razmerju 2:1) na prejemanje kabozantiniba (N=470) ali placeba (N=237). Bolniki so poleg sorafeniba predhodno lahko prejeli tudi katero drugo predhodno sistemsko zdravljenje zaradi napredovale bolezni. Randomizacija je bila stratificirana glede na etiologijo bolezni (HBV [s HCV ali brez], HCV [brez HBV] ali drugo), geografsko regijo (Azija, druge regije) in prisotnost ekstrahepatične razširitve bolezni in/ali invazije v večje krvne žile (Da, Ne).

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bilo celokupno preživetje (OS-overall survival). Sekundarna opazovana dogodka učinkovitosti sta bila preživetje brez napredovanja bolezni (PFS-progression-free survival) in delež objektivnega odziva (ORR-objective response rate), ki ga je ocenil raziskovalec na osnovi različice 1.1 kriterijev za vrednotenje odziva pri solidnih tumorjih (RECIST-Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). Vrednotenje tumorja je bilo izvedeno vsakih 8 tednov. Osebe so nadaljevale slepo zdravljenje v študiji po radiološko potrjenem napredovanju bolezni, če je bila prisotna klinična korist ali do potrebe po naknadnem sistemskem ali v jetra usmerjenem lokalnem protitumorskem zdravljenju. Med slepo fazo zdravljenja prehod iz skupine s placebom v skupino s kabozantinibom ni bil dovoljen.

Izhodiščne demografske značilnosti in lastnosti bolezni so bile med skupino s kabozantinibom in skupino s placebom podobne in so v nadaljevanju prikazane za vseh 707 randomiziranih bolnikov. Večina bolnikov (82 %) je bila moškega spola: mediana starosti je bila 64 let. Večina bolnikov (56 %) je bila belcev, 34 % bolnikov pa Azijcev. Triinpetdeset odstotkov (53 %) bolnikov je imelo stanje telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 0 in 47 % stanje telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 1. Skoraj vsi bolniki (99 %) so bili Child Pugh A in 1 % Child Pugh B. Etiologija za HCC je vključevala 38 % virusa hepatitisa B (HBV), 21 % virusa hepatitisa C (HCV), 40 % drugih (niti HBV niti HCV). Oseminosemdeset odstotkov (78 %) je imelo makroskopsko vaskularne invazije in/ali ekstrahepatično razširjenost tumorja, 41 % je imelo vrednosti alfa-fetoproteina (AFP) $\geq 400 \mu\text{g/l}$, 44 % se jih je zdravilo z loko-regionalno transarterialno embolizacijo ali kemoinfuzijo, 37 % jih je imelo radioterapijo pred zdravljenjem s kabozantinibom. Mediana trajanja zdravljenja s sorafenibom je bila 5,32 meseca. Zaradi napredovalne bolezni se je dvainsedemdeset odstotkov (72 %) bolnikov predhodno zdravilo z enim sistemskim režimom zdravljenja, 28 % bolnikov pa z dvema režimoma sistema zdravljenja.

Za kabozantinib je bilo v primerjavi s placebom dokazano statistično značilno izboljšanje celokupnega preživetja (OS) (preglednica 8 in slika 6).

Povzetek rezultatov za preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) in stopnja objektivnega odziva (ORR) je prikazan v preglednici 8.

Preglednica 8: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih s HCC (ITT-Intent-To-Treat populacija, CELESTIAL)

	CABOMETYX (N=470)	Placebo (N=237)
<u>Celokupno preživetje (OS)</u>		
Mediana OS (95-% IZ), meseci	10,2 (9,1; 12,0)	8,0 (6,8; 9,4)
HR (95-% IZ) ^{1,2}	0,76 (0,63; 0,92)	
p-vrednost ¹	p = 0,0049	
<u>Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS)³</u>		
Mediana PFS v mesecih (95-% IZ)	5,2 (4,0; 5,5)	1,9 (1,9; 1,9)
HR (95-% IZ) ¹	0,44 (0,36; 0,52)	
p-vrednost ¹	p < 0,0001	
<u>Kaplan-Meierjevi landmark oceni odstotka oseb brez dogodka v 3. mesecu</u>		
% (95-% IZ)	67,0 % (62,2 %; 71,3 %)	33,3 % (27,1 %; 39,7 %)
<u>Delež objektivnega odziva n (%)³</u>		
Popolni odzivi (CR)	0	0
Delni odzivi (PR)	18 (4)	1 (0,4)
ORR (CR+PR)	18 (4)	1 (0,4)
p-vrednost ^{1,4}	p = 0,0086	
Stabilna bolezen	282 (60)	78 (33)
Napredujoča bolezen	98 (21)	131 (55)

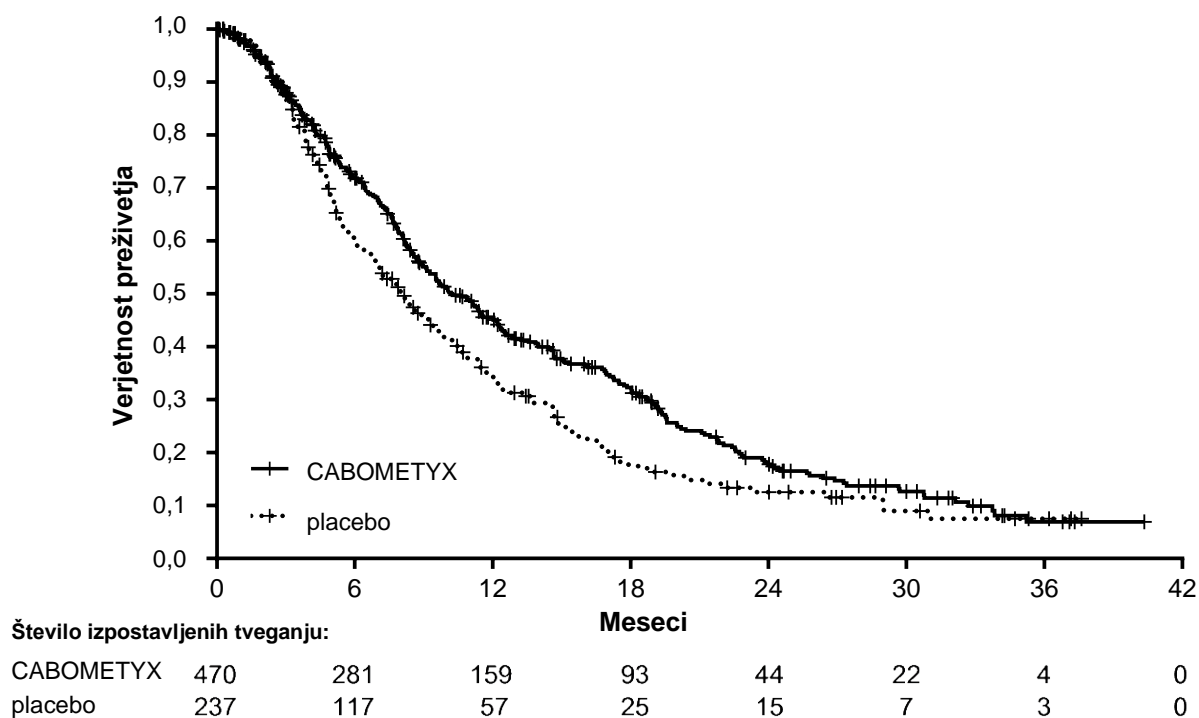
¹ 2-stranski stratificirani log-rank test z etiologijo bolezni (HBV [s HCV ali brez], HCV [brez HBV] ali drugo), geografsko regijo (Azija, druge regije) in prisotnost ekstrahepatične razširitve bolezni in/ali invazije v večje krvne žile (Da, Ne) kot faktorji stratifikacije (na osnovi podatkov IVRS)

² ocenjeno s pomočjo Coxovega modela proporcionalne ogroženosti

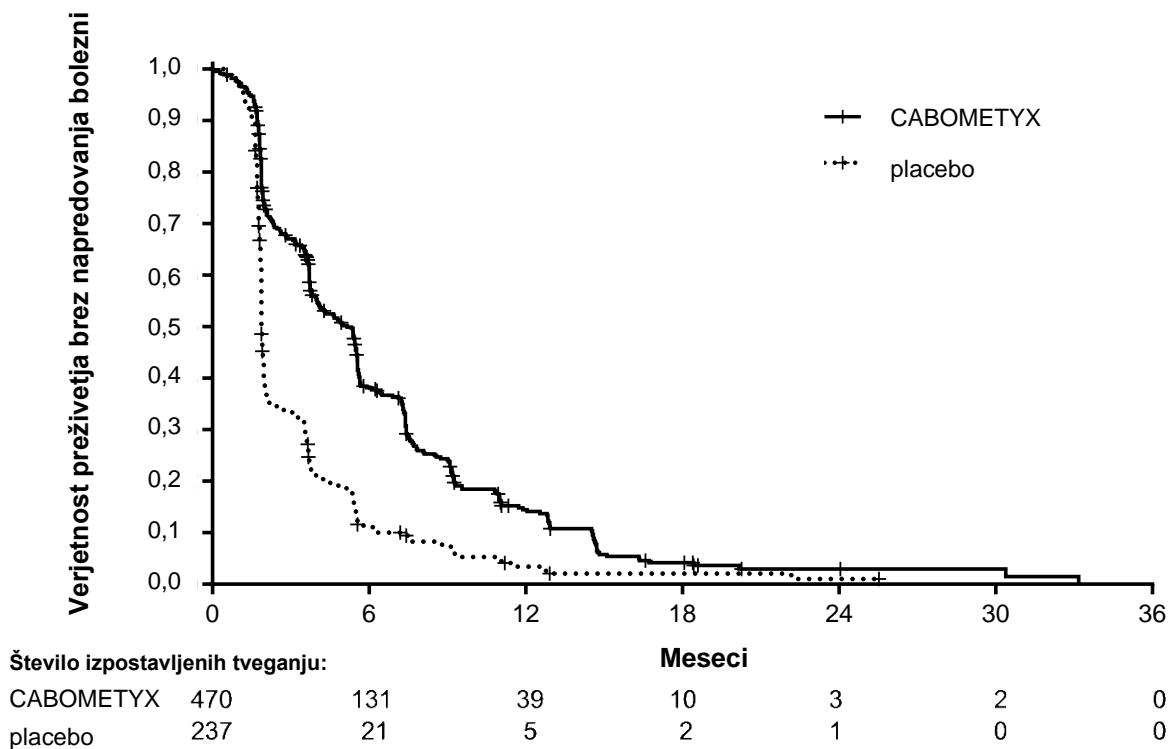
³ kot je ocenil raziskovalec v skladu s kriteriji RECIST 1.1

⁴ stratificirani Cochran-Mantel-Haenszel-ov (CMH) test

Slika 6: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja (CELESTIAL)



Slika 7: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni (CELESTIAL)



Pojavnost sistemskega ne-radiacijskega zdravljenja in lokalno v jetra usmerjenega sistemskega protitumorskega zdravljenja, ki ni bil predviden po protokolu (NPACT-non-protocol anticancer therapy) je v skupini s kabozantinibom znašala 26 %, v skupini s placebom pa 33 %. Bolniki, ki so bili deležni teh oblik zdravljenja, so morali zdravljenje v študiji prekiniti. Raziskovalna analiza celokupnega preživetja (OS) s krnjenimi podatki za uporabo NPACT, je podprla primarno analizo: razmerje ogroženosti (HR), prilagojeno za faktorje stratifikacije (po IxRS), je znašalo 0,66 (95-% interval zaupanja: 0,52; 0,84; stratificirana logrank p-vrednost = 0,0005). Kaplan-Meierjevi oceni mediane trajanja celokupnega preživetja (OS) sta znašali 11,1 meseca v skupini s kabozantinibom v primerjavi s 6,9 meseca v skupini s placebom, z ocenjeno razliko mediane 4,2 meseca.

Ovrednotena je bila za bolezen nespecifična kakovost življenja s pomočjo vprašalnika EuroQoL EQ-5D-5L. Med prvimi tedni zdravljenja so v primerjavi s placebom opazili negativen vpliv kabozantiniba na EQ-5D oceno kazalnika koristnosti. Po tem obdobju je na voljo le malo podatkov o kakovosti življenja.

Diferenciran karcinom ščitnice (DTC)

S placebo nadzorovana študija pri odraslih bolnikih, ki so prejeli predhodno sistemsko zdravljenje in so bili neodzivni ali neprimerni za zdravljenje z radioaktivnim jodom (COSMIC-311)

Varnost in učinkovitost zdravila CABOMETYX so vrednotili v randomiziranem (2:1), dvojno slepem, s placebo nadzorovanim multicentričnem preskušanju COSMIC-311 pri odraslih bolnikih z lokalno napredovalim ali metastatskim diferenciranim karcinomom ščitnice, ki je napredoval po največ dveh predhodnih zdravljenjih usmerjenih v VEGFR (med drugim tudi z lenvatinibom ali sorafenibom), in ki so bili odporni ali niso bili primerni za zdravljenje z radioaktivnim jodom. Bolniki z ovrednoteno boleznijo in dokumentirano radiografsko progresijo po kriterijih RECIST, različica 1.1, po mnenju raziskovalca, med ali po zdravljenju usmerjenim v VEGFR-TKI, so bili randomizirani (N=258) za prejem kabozantiniba 60 mg peroralno enkrat na dan (N=170) ali placebo (N=88).

Randomizacija je bila stratificirana glede na predhodno prejemanje lenvatiniba (da v primerjavi z ne) in na starost (≤ 65 let v primerjavi z > 65 let). Primerni bolniki, ki so bili randomizirani na prejemanje placebo, so lahko prešli na kabozantinib po potrditvi napredovanja bolezni s strani neodvisnega slepega radiološkega odbora (BIRC-blinded independent radiology review committee). Osebe so nadaljevale slepo zdravljenje v študiji, dokler je bila prisotna klinična korist ali dokler ni prišlo do nesprejemljive toksičnosti. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bilo preživetje brez napredovanja bolezni (PFS- progression-free survival) pri ITT populaciji in objektivna stopnja odziva (ORR- objective response rate) pri prvih 100 randomiziranih bolnikih, kot je ocenil BIRC po kriterijih RECIST, različica 1.1. Vrednotenja tumorja so prvih 12 mesecev v študiji opravili vsakih 8 tednov po randomizaciji, nato pa vsakih 12 tednov. Dodatni opazovani dogodek je bilo splošno preživetje (OS-overall survival).

V primarni analizi PFS je bilo vključenih 187 randomiziranih bolnikov, 125 za kabozantinib in 62 za placebo. Izhodiščne demografske značilnosti in značilnosti bolezni so bile v obeh zdravljenih skupinah na splošno uravnotežene. Mediana starost bolnikov je znašala 66 let (razpon od 32 do 85 let), 51 % je bilo starih ≥ 65 let, 13 % bolnikov pa ≥ 75 let. Večina bolnikov je bila belcev (70 %), 18 % bolnikov je bilo azijskega porekla in 55 % je bilo ženskega spola. Histološko je imelo 55 % bolnikov potrjeno diagnozo papilarnega karcinoma ščitnice, 48 % je imelo folikularni karcinom ščitnice vključno s 17 % bolnikov, ki so imeli Hürthle celični rak ščitnice. Metastaze so bile prisotne pri 95 % bolnikov: v pljučih pri 68 %, v bezgavkah pri 67 %, v kosteh pri 29 %, v plevri pri 18 % in v jetrih pri 15 %. Pet bolnikov zaradi neustreznosti ni prejelo predhodnega RAI, 63 % jih je pred tem prejelo lenvatinib, 60 % sorafenib, 23 % pa sorafenib in lenvatinib. Ocena stanja telesne zmogljivosti po lestvici ECOG je bila 0 (48 %) ali 1 (52 %).

Mediano trajanje zdravljenja je bilo 4,4 mesecev za bolnike v kraku s kabozantinibom in 2,3 mesece v kraku s placebo.

Rezultati primarne analize (s presečnim datumom 19. avgusta 2020 in mediano spremljanja 6,2 meseca za PFS) in posodobljene analize (s presečnim datumom 8. februarja 2021 in mediano spremljanja 10,1 meseca za PFS) so predstavljeni v preglednici 9. Preskušanje ni pokazalo statistično značilnega izboljšanja ORR pri bolnikih, randomiziranih za kabozantinib (n=67), v primerjavi s

placebom (n=33): 15 % v primerjavi z 0 %. Preskušanje je pokazalo statistično značilno izboljšanje PFS (mediana spremljanja 6,2 meseca) za bolnike randomizirane za kabozantinib (n=125), v primerjavi s placebom (n=62).

Posodobljena analiza PFS in OS (mediana spremljanja do 10,1 meseca) je bila izvedena in je vključevala 258 randomiziranih bolnikov, 170 za kabozantinib in 88 za placebo.

Analiza splošnega preživetja je bila nejasna, saj so imele osebe, ki so prejemale placebo in pri katerih je bilo potrjeno napredovanje bolezni, možnost preiti na kabozantinib.

Preglednica 9: Rezultati učinkovitosti iz študije COSMIC-311

	Primarna analiza ¹ (ITT)		Posodobljena analiza ² (celotna ITT)	
	CABOMETYX (n=125)	Placebo (n=62)	CABOMETYX (n=170)	Placebo (n=88)
Preživetje brez napredovanja bolezni*				
Število dogodkov, (%)	31 (25)	43 (69)	62 (36)	69 (78)
Napredujoča bolezen	25 (20)	41 (66)	50 (29)	65 (74)
Smrt	6 (4,8)	2 (3,2)	12 (7,1)	4 (4,5)
Mediana PFS v mesecih (95-% IZ)	NE (5,7; NE)	1,9 (1,8; 3,6)	11,0 (7,4; 13,8)	1,9 (1,9; 3,7)
Razmerje ogroženosti (96-% IZ) ³	0,22 (0,13; 0,36)		0,22 (0,15; 0,32)	
p-vrednost ⁴	< 0,0001			
Celokupno preživetje				
Dogodki, n (%)	17 (14)	14 (23)	37 (22)	21 (24)
Razmerje ogroženosti ³ (95-% IZ)	0,54 (0,27; 1,11)		0,76 (0,45; 1,31)	
	Primarna analiza¹			
Objektivna stopnja odziva (ORR)⁵				
	CABOMETYX (n=67)		Placebo (n=33)	
Splošni odziv, (%)	10 (15)		0 (0)	
Popolni odziv	0		0	
Delni odziv	10 (15)		0	
Stabilna bolezen	46 (69)		14 (42)	
Napredujoča bolezen	4 (6)		18 (55)	

* primarna analiza PFS je vključevala cenzuro za novo zdravljenje proti raku. Rezultati za PFS z in brez cenzuriranja novega zdravljenja proti raku so bili skladni.

IZ, interval zaupanja; NE, neocenljivo

¹presečni datum primarne analize je 19. avgust 2020

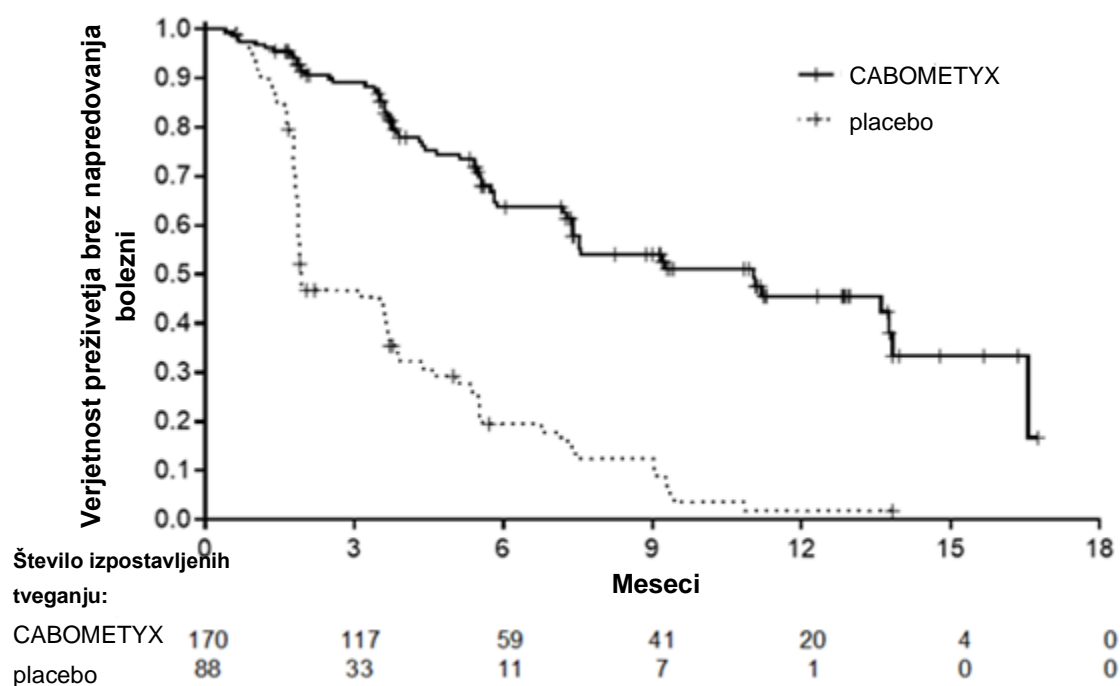
²presečni datum sekundarne analize je 08. februar 2021

³ocenjeno z uporabo stratificiranega Coxovega modela proporcionalnih ogroženosti

⁴Log-rank test, stratificiran na podlagi predhodnega prejemanja lenvatiniba (da v primerjavi z ne) in starost (≤ 65 let v primerjavi z > 65 let) kot stratifikacija dejavnika (po podatkih IXRS)

⁵na podlagi prvih 100 bolnikov, vključenih v študijo z mediano spremljanja 8,9 meseca, n=67 v skupini z zdravilom CABOMETYX in n=33 v skupini s placebom. Izboljšanje ORR ni bilo statistično značilno.

Slika 8: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni iz študije COSMIC-311 (posodobljena analiza (presečni datum: 08. februar 2021), N=258)



Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom CABOMETYX za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje čvrstih malignih tumorjev (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralni uporabi kabozantiniba so najvišje koncentracije kabozantiniba v plazmi dosežene 3 do 4 ure po odmerku. Po uporabi kažejo profili plazemske koncentracije kabozantiniba glede na čas drugi vrh absorpcije približno 24 ur po dajanju, kar kaže, da je lahko kabozantinib predmet enterohepatične recirkulacije.

Ponavljajoče se dnevno odmerjanje kabozantiniba v odmerku 140 mg za 19 dni je povzročilo približno 4- do 5-kratno povprečno kopičenje kabozantiniba (na podlagi AUC) v primerjavi z uporabo enega odmerka; stanje dinamičnega ravnovesja se doseže na približno 15. dan.

Obrok z visoko vsebnostjo maščob je pri zdravih prostovoljcih, ki so dobili en peroralni odmerek 140 mg kabozantiniba, zmerno zvišal vrednosti C_{max} in AUC (41 % oz. 57 %) v primerjavi s stanjem na tešče. Ni informacij o natančnem učinku hrane, če se uporabi 1 uro po dajanju kabozantiniba.

Bioekvivalentnosti med kapsulami kabozantiniba in obliko v tabletah za en 140-mg odmerek pri zdravih prostovoljcih ni uspelo dokazati. Opazili so 19-% povečanje C_{max} pri obliki s tabletami v primerjavi s kapsulami. Manj kot 10-% razliko za AUC so opazili za tablete kabozantiniba in kapsule.

Porazdelitev

Kabozantinib se *in vitro* v humani plazmi močno veže na beljakovine ($\geq 99,7\%$). Na podlagi farmakokinetičnega modela populacije je bil volumen porazdelitve v centralnem prostoru (V_c/F) ocenjen na 212 litrov.

Biotransformacija

Kabozantinib se *in vivo* presnavlja. V plazmi so bili prisotni štirje presnovki po izpostavitvah (AUC), večjih od 10 % izhodiščne spojine: XL184-N-oksidi, produkt cepitve XL184 amida, XL184 monohidroksi sulfat in produkt cepitve 6-desmetil amid sulfata. Dva nekonjugirana presnovka (XL184-N-oksidi in produkt cepitve XL184 amida), ki imata < 1 % ciljne zaviralne učinkovitosti kinaze izhodiščnega kabozantiniba, vsak predstavljata < 10 % skupne z zdravilom povezane izpostavljenosti v plazmi.

Kabozantinib je *in vitro* substrat presnove CYP3A4, kot nevtralizirajoče protitelo za nastanek presnovka XL184 N-oksida, ki ga zavre CYP3A4 za > 80 %, v inkubaciji mikrosomov človeških jeter, kataliziranega z NADPH; nasprotno pa nevtralizirajoča protitelesa za CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 in CYP2E1 niso vplivala na nastanek presnovka kabozantiniba. Nevtralizirajoče protitelo za CYP2C9 je pokazalo minimalni učinek na nastanek presnovka kabozantiniba (tj. zmanjšanje za < 20 %).

Izločanje

V farmakokinetični analizi populacije kabozantiniba s podatki, zbranimi pri 1.883 bolnikih in 140 zdravih prostovoljcih, je končni razpolovni čas kabozantiniba v plazmi po peroralni uporabi odmerkov v razponu od 20 do 140 mg znašal približno 110 ur. Povprečni očistek (CL/F) v stanju dinamičnega ravnovesja je bil ocenjen na 2,48 l/uro. V 48-dnevem obdobju zbiranja po enem odmerku ¹⁴C-kabozantiniba pri zdravih prostovoljcih se je približno 81 % skupne uporabljene radioaktivnosti izločilo z blatom (54 %) in urinom (27 %).

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Ledvična okvara

V študiji pri osebah z okvaro ledvic, izvedeni z enkratnim 60-mg odmerkom kabozantiniba, so razmerja geometričnega povprečja LS za kabozantinib v celotni plazmi, C_{max} in AUC_{0-inf} za 19 % oz. 30 % višja za osebe z blago okvaro ledvic (90%-IZ za C_{max} 91,60 % do 155,51 %; AUC_{0-inf} 98,79 % do 171,26 %) ter za 2 % oz. 6 do 7 % višja (90%-IZ za C_{max} 78,64 % do 133,52 %; AUC_{0-inf} 79,61 % do 140,11 %) za osebe z zmerno okvaro ledvic v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic. Geometrično povprečje LS za nevezani kabozantinib v plazmi AUC_{0-inf} je bilo za 0,2 % večje pri osebah z blago okvaro ledvic (90%-IZ 55,9 % do 180 %) in za 17 % večje (90%-IZ 65,1 % do 209,7 %) pri osebah z zmerno okvaro ledvic v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic. Oseb s hudo okvaro ledvic niso preučevali.

Okvara jeter

Podatki integrirane analize populacijske farmakokinetike kabozantiniba pri zdravih osebah in bolnikih z rakom (vključno s HCC) ne kažejo na klinično pomembne razlike v srednji plazemski izpostavljenosti kabozantinibu pri osebah z normalnim delovanjem jeter (n=1.425) in osebah z blago okvaro jeter (n=558). Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je v skladu s kriteriji NCI-ODWG (National Cancer Institute – Organ Dysfunction working Group) na voljo le malo podatkov (n=15). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter farmakokinetike kabozantiniba niso vrednotili.

Rasa

Podatki, na podlagi katerih bi bilo mogoče ugotoviti razlike v farmakokinetiki na podlagi rase, niso na voljo.

Pediatrična populacija

Podatki, ki so bili pridobljeni s simulacijo, izvedeno s populacijskim farmakokinetičnim modelom, razvitim na zdravih osebah in odraslih bolnikih z različnimi tipi malignomov, kažejo, da pri mladostnikih, starih 12 let in več, odmerek kabozantiniba 40 mg enkrat na dan pri bolnikih s telesno maso < 40 kg ali odmerek 60 mg enkrat na dan pri bolnikih s telesno maso ≥ 40 kg povzroči podobno plazemsko izpostavljenost, kot jo dosežejo odrasli, zdravljeni z enkratnim 60 mg odmerkom kabozantiniba (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V kliničnih preskušanjih niso opazili neželenih učinkov, opazili pa so jih v študijah na živalih pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti. Možen pomen za klinično uporabo je naslednji:

V študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri podganah in psih, ki so trajale do 6 mesecev, so bili ciljni organi za toksičnost prebavila, kostni mozeg, limfoidno tkivo, ledvice, tkivo nadledvične žleze in rodila. Raven brez vidnega neželenega učinka (NOAEL-no observed adverse effect level) za te izsledke je bila pod ravnmi klinične izpostavljenosti pri nameravanih terapevtskih odmerkih pri ljudeh.

Kabozantinib ni kazal mutagenega ali klastogenega potenciala v standardnem nizu genotoksičnih testov. Kancerogeni potencial kabozantiniba so vrednotili pri dveh vrstah: rasH2 transgenih miših in podganah pasme Sprague-Dawley. V 2-letni študiji kancerogenosti pri podganah so s kabozantinibom povezane neoplastične spremembe obsegale večjo pojavnost benignega feokromocitoma, samega ali v kombinaciji z malignim feokromocitomom/zapletenim malignim feokromocitomom sredice nadledvične žleze pri obeh spolih, pri izpostavljenosti, ki je bila bistveno manjša od pričakovane izpostavljenosti pri ljudeh. Klinični pomen opaženih neoplastičnih sprememb pri podganah je negotov, a po vsej verjetnosti majhen.

Kabozantinib v mišjem modelu rasH2 ni bil kancerogen pri nekoliko večji izpostavljenosti od nameravane terapevtske izpostavljenosti ljudi.

Študije plodnosti pri podganah so pokazale zmanjšano plodnost pri samcih in samicah. Nadalje so pri pasjih samcih pri ravnih izpostavljenosti, nižjih kot so ravni klinične izpostavljenosti pri človeku pri nameravanemu terapevtskemu odmerku, opazili hipospermatogenezo.

Študije razvoja zarodka-plodu so opravili pri podganah in kuncih. Pri podganah je kabozantinib povzročil izgubo po vsaditvi, edeme zarodka, razcepljeno nebo/zajčjo ustnico, dermalno aplazijo in upognjen ali nerazvit rep. Pri kuncih je kabozantinib povzročil spremembe mehkega tkiva pri zarodku (zmanjšano velikost vranice, majhen ali manjkajoč vmesni pljučni lobus) in večjo incidenco skupnih malformacij pri plodu. NOAEL za toksičnost embria-zarodka in izsledki o teratogenosti so bili pod ravnmi klinične izpostavljenosti pri ljudeh pri nameravanih terapevtskih odmerkih.

Pri mladih podganah (primerljivo z > 2-letno pediatrično populacijo), ki so dobivale kabozantinib, so se pokazali zvišani parametri belih krvnih celic, znižana hematopoeza, pubertetni/nezrel ženski reprodukcijski sistem (brez zakasnitve odpiranja nožnice), nenormalnosti zobovja, zmanjšana mineralna vsebnost in gostota kosti, pigmentacija jeter in hiperplazija žolčevoda. Kaže, da so izsledki v maternici/jajčnikih in zmanjšana hematopoeza prehodni, medtem ko so učinki na kostne parametre in pigmentacijo jeter trajni. Pri mladih podganah (primerljivo z < 2-letno pediatrično populacijo) so se pokazali podobni izsledki za zdravljenje, z dodatnimi izsledki glede moškega reproduktivnega sistema (degeneracija in/ali atrofija semenskih kanalčkov v testisih, zmanjšan luminal spermijev v epididimisu) in kažejo, da je občutljivost za toksičnost zaradi kabozantiniba pri primerljivih ravnih odmerkov večja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza

brezvodna laktoza

hidroksipropilceluloza

premreženi natrijev karmelozat

brezvodni koloidni silicijev dioksid

magnezijev stearat

Filmska obloga
hipromeloza 2910
titanov dioksid (E171)
triacetin
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz HDPE z za otroke varno zaporko iz polipropilena, tremi vsebniki sušilnega sredstva in poliestrsko tuljavo. Ena plastenka vsebuje 30 filmsko obloženih tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CABOMETRYX 20 mg filmsko obložene tablete
EU/1/16/1136/002

CABOMETRYX 40 mg filmsko obložene tablete
EU/1/16/1136/004

CABOMETRYX 60 mg filmsko obložene tablete
EU/1/16/1136/006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 09. september 2016
Datum zadnjega podaljšanja: 21. april 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Francija

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA OVOJNINA

1. IME ZDRAVILA

CABOMETYX 20 mg filmsko obložene tablete
kabozantinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 20 mg kabozantiniba v obliki kabozantinib (S)-malata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Glejte navodilo za uporabo za več informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta
30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1136/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

CABOMETYX 20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA OVOJNINA

1. IME ZDRAVILA

CABOMETYX 40 mg filmsko obložene tablete
kabozantinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 40 mg kabozantiniba v obliki kabozantinib (S)-malata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Glejte navodilo za uporabo za več informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta
30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1136/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

CABOMETYX 40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

CABOMETYX 60 mg filmsko obložene tablete
kabozantinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 60 mg kabozantiniba v obliki kabozantinib (S)-malata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Glejte navodilo za uporabo za več informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta
30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1136/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

CABOMETYX 60 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA ZA PLASTENKO****1. IME ZDRAVILA**

CABOMETYX 20 mg filmsko obložene tablete
kabozantinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 20 mg kabozantiniba v obliki kabozantinib (S)-malata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Glejte navodilo za uporabo za več informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1136/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

NALEPKA ZA PLASTENKO

1. IME ZDRAVILA

CABOMETYX 40 mg filmsko obložene tablete
kabozantinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 40 mg kabozantiniba kabozantinib (*S*)-malata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Glejte navodilo za uporabo za več informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1136/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA ZA PLASTENKO****1. IME ZDRAVILA**

CABOMETYX 60 mg filmsko obložene tablete
kabozantinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 60 mg kabozantiniba v obliki kabozantinib (S)-malata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Glejte navodilo za uporabo za več informacij.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1136/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

CABOMETYX 20 mg filmsko obložene tablete **CABOMETYX 40 mg filmsko obložene tablete** **CABOMETYX 60 mg filmsko obložene tablete** kabozantinib

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo CABOMETYX in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo CABOMETYX
3. Kako jemati zdravilo CABOMETYX
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila CABOMETYX
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo CABOMETYX in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo CABOMETYX

Zdravilo CABOMETYX je zdravilo proti raku in vsebuje učinkovino kabozantinib.

Uporablja se pri odraslih za zdravljenje:

- napredovalega raka ledvic, imenovanega napredovali karcinom ledvičnih celic,
- raka jeter, ko specifično zdravilo za zdravljenje raka (sorafenib) ne ustavi več napredovanja bolezni.

Zdravilo CABOMETYX se uporablja tudi za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega diferenciranega karcinoma ščitnice, vrste raka v ščitničnih žlezah, pri odraslih bolnikih, kadar zdravljenje z radioaktivnim jodom in zdravili proti raku ne preprečujejo več napredovanja bolezni.

Zdravilo CABOMETYX se lahko daje v kombinaciji z nivolumabom za zdravljenje napredovalega raka ledvic. Pomembno je, da preberete tudi navodila za uporabo nivolumaba. Če imate kakršno koli vprašanje o teh zdravilih, se posvetujte z zdravnikom.

Kako deluje zdravilo CABOMETYX

Zdravilo CABOMETYX zavre delovanje beljakovin, imenovanih receptorji tirozin kinaze (RTK), ki sodelujejo pri rasti celic in razvoju novih krvnih žil, ki jih oskrbujejo. Te beljakovine so lahko v rakavih celicah prisotne v velikih količinah, zato lahko to zdravilo z zavrtjem njihove aktivnosti upočasni hitrost rasti tumorja in pomaga prekiniti oskrbo krvi, ki jo potrebuje rak.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo CABOMETYX

Ne jemljite zdravila CABOMETYX

- če ste alergični na kabozantinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila CABOMETYX se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če:

- imate visok krvni tlak

- imate ali ste imeli anevrizmo (razširitev in oslabilitev stene krvne žile) ali raztrganino v steni krvne žile
- imate drisko
- imate znatno krvavitev v nedavni anamnezi
- ste imeli v zadnjem mesecu kirurški poseg (ali ga načrtujete), vključno z zobozdravstvenimi posegi
- imate vnetno bolezen črevesja (na primer Crohnovo bolezen ali ulcerozni kolitis, divertikulitis ali apendicitis)
- imate v nedavni anamnezi krvni strdek v nogi, možgansko kap ali srčni infarkt
- imate težave s ščitnico. Zdravniku povejte, če se hitreje utrudite, vas na splošno zebe bolj kot druge ljudi ali pa se vam glas pogloblja med jemanjem tega zdravila.
- imate bolezen jeter ali ledvic.

Če vas kar koli od tega zadeva, to povejte zdravniku.

Morda vas bo treba zdraviti ali pa se bo zdravnik odločil, da odmerek zdravila CABOMETRYX spremeni ali zdravljenje ukine. Glejte tudi poglavje 4 "*Možni neželeni učinki*".

Tudi zobozdravniku povejte, da jemljete to zdravilo. Pomembno je, da med zdravljenjem dobro skrbite za higieno ustne votline.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila CABOMETRYX se ne priporoča za otroke in mladostnike. Učinki tega zdravila pri ljudeh, mlajših od 18 let, niso znani.

Druga zdravila in zdravilo CABOMETRYX

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. Zdravilo CABOMETRYX lahko namreč vpliva na način delovanja nekaterih drugih zdravil. Prav tako lahko nekatera druga zdravila vplivajo na delovanje zdravila CABOMETRYX. To pomeni, da bo morda zdravnik moral prilagoditi odmerek/odmerke, ki ga/jih jemljete. Zdravniku morate povedati za vsako zdravilo, ki ga jemljete, še zlasti:

- zdravila za zdravljenje glivičnih okužb, kot so itraconazol, ketokonazol in posakonazol
- zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb (antibiotiki), kot so eritromicin, klaritromicin in rifampicin
- zdravila proti alergijam, kot je feksofenadin
- zdravila za zdravljenje angine pectoris (bolečine v prsnem košu zaradi nezadostne oskrbe srca), kot je ranolazin
- zdravila za zdravljenje epilepsije ali epileptičnih napadov, kot so fenitoin, karbamazepin in fenobarbital
- pripravki zeliščnega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), ki se včasih uporabljajo za zdravljenje depresije ali z depresijo povezanih stanj, kot je tesnoba
- zdravila, ki se uporabljajo za redčenje krvi, kot sta varfarin in dabigatran eteksilat
- zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali drugih bolezni srca, kot so aliskiren, ambrisentan, digoksin, talinolol in tolvaptan
- zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni, kot sta saksagliptin in sitagliptin
- zdravila za zdravljenje protina, kot je kolhicin
- zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV ali AIDS-a, kot so efavirenz, ritonavir, maravirok ali emtricitabin
- zdravila za preprečevanje zavrnitve presadka (ciklosporin) in režimi na osnovi ciklosporina pri revmatoidnem artritisu in luskavici

Zdravilo CABOMETRYX skupaj s hrano

Dokler uporabljate to zdravilo, ne jejte živil, ki vsebujejo grenivko, saj lahko zvišajo ravni zdravila CABOMETRYX v krvi.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Med uporabo zdravila CABOMETYX ne smete zanositi. Če lahko vi ali vaša partnerica zanosite, morate med zdravljenjem in še vsaj 4 mesece po koncu zdravljenja uporabljati ustrezno kontracepcijo. S svojim zdravnikom se posvetujte o metodah kontracepcije, ki so ustrezne med uporabo tega zdravila (glejte tudi zgoraj pod Druga zdravila in zdravilo CABOMETYX).

Zdravniku povejte, če vi ali vaša partnerica zanosite ali načrtujete zanositev med zdravljenjem s tem zdravilom.

PRED uporabo tega zdravila se posvetujte z zdravnikom, če vi ali vaša partnerica po koncu zdravljenja razmišljate o zanositvi ali jo načrtujete. Obstaja možnost, da bo to zdravilo vplivalo na vašo plodnost.

Ženske, ki jemljejo to zdravilo, med zdravljenjem in še vsaj 4 mesece po koncu zdravljenja ne smejo dojeti, saj se lahko kabozantinib in/ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko in škodujejo otroku.

Če jemljete to zdravilo med uporabo peroralnih kontraceptivov, so lahko peroralni kontraceptivi neučinkoviti. Zato morate med jemanjem tega zdravila in še vsaj 4 mesece po koncu zdravljenja uporabljati tudi pregradno kontracepcijsko metodo (npr. kondom ali diafragma).

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Med vožnjo ali uporabo strojev bodite previdni. Ne pozabite, da lahko zdravljenje z zdravilom CABOMETYX povzroči utrujenost ali šibkost, kar lahko vpliva na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo CABOMETYX vsebuje laktozo

To zdravilo vsebuje laktozo (vrsta sladkorja). Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo CABOMETYX vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na eno tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo CABOMETYX

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

To zdravilo jemljite, dokler se zdravnik ne odloči, da se boste prenehali zdraviti. Če dobite resne neželene učinke, bo morda zdravnik spremenil odmerek ali zdravljenje ustavil prej, kot je bilo načrtovano. Vaš zdravnik vam bo povedal, ali je treba odmerek prilagoditi.

Zdravilo CABOMETYX jemljite enkrat na dan. Običajni odmerek je 60 mg, vendar bo vaš zdravnik določil odmerek, ki je za vas pravi. Če to zdravilo jemljete v kombinaciji z nivolumabom za zdravljenje napredovalega raka ledvic, je priporočeni odmerek zdravila CABOMETYX 40 mg enkrat na dan.

Zdravila CABOMETYX ne smete jemati s hrano. Vsaj 2 uri, preden vzamete odmerek tega zdravila, in 1 uro po uporabi tega zdravila ne smete ničesar jesti. Tableto pogoltnite s polnim kozarcem vode. Tablet ne drobite.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila CABOMETYX, kot bi smeli

Če ste vzeli več zdravila CABOMETYX, kot vam je bilo naročeno, se pogovorite z zdravnikom ali pojdite takoj v bolnišnico s tabletami in tem navodilom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo CABOMETYX

- Če je do naslednjega odmerka še 12 ur ali več, vzemite izpuščeni odmerek takoj, ko se spomnite. Naslednji odmerek vzemite ob običajnem času.
- Če je do naslednjega odmerka manj kot 12 ur, ne vzemite izpuščenega odmerka. Naslednji odmerek vzemite ob običajnem času.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo CABOMETYX

Če ste prenehali z zdravljenjem, lahko zdravilo neha učinkovati. Ne prenehajte jemati tega zdravila, če vam tega ni naročil vaš zdravnik.

Če boste to zdravilo jemali v kombinaciji z nivolumabom, boste najprej prejeli nivolumab, nato pa zdravilo CABOMETYX.

Preberite navodila za uporabo nivolumaba, da bi razumeli, za kaj se uporablja zdravilo. Če imate dodatna vprašanja o tem zdravilu, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Če opazite neželene učinke, vam bo zdravnik morda naročil, da jemljite manjše odmerke zdravila CABOMETYX. Zdravnik vam bo morda predpisal tudi druga zdravila za obvladovanje neželenih učinkov.

Zdravniku takoj povejte, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov – morda boste potrebovali nujno medicinsko pomoč:

- Simptomi, ki vključujejo bolečine v trebuhu, siljenje na bruhanje, bruhanje, zaprtost ali zvišano telesno temperaturo. To so lahko znaki perforacije prebavil, luknje, ki se razvije v želodcu ali črevesju in je lahko življenjsko nevarna. Perforacija prebavil je pogosti neželeni učinek (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov).
- Resna ali nenadzorovana krvavitev s simptomi, kot so: bruhanje krvi, črno blato, krvav urin, glavobol, izkašljevanje krvi. To je pogosti neželeni učinek (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov).
- Občutek zaspanosti, zmedenost ali izguba zavesti. To so lahko posledice težav z jetri, ki so pogosti neželeni učinek (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov).
- Oteklina ali kratka sapa. Rana, ki se ne celi. To je občasni neželeni učinek (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
- Konvulzije, glavoboli, zmedenost ali težave pri koncentraciji. To so lahko znaki bolezni, ki se imenuje sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES – posterior reversible encephalopathy syndrome). PRES je občasni neželeni učinek (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
- Bolečine v ustih, zobeh in/ali čeljustih, oteklina ali razjede v ustih, omrtvelost ali občutek teže v čeljustih ali zrahljanje zoba. To so lahko znaki okvare čeljustne kosti (osteonekroze). To je občasni neželeni učinek (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).

Drugi neželeni učinki samega zdravila CABOMETYX vključujejo:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- anemija (nizko število rdečih krvnih celic, ki prenašajo kisik), nizko število trombocitov (celic, ki pomagajo pri strjevanju krvi)
- zmanjšana aktivnost ščitnice; simptomi lahko vključujejo utrujenost, zvišanje telesne mase, zaprtost, občutek mrzle in suhe kože
- zmanjšanje apetita, spremenjen občutek za okus
- znižana koncentracija magnezija ali natrija v krvi

- nizka raven proteina albumina v krvi (ki prenaša snovi, kot so hormoni, zdravila in encime po vašem telesu)
- glavobol, omotica
- hipertenzija (visok krvni tlak)
- krvavitev
- težave z govorom, hripavost (disfonija), kašelj in kratka sapa
- razdražen želodec, vključno z drisko, siljenjem na bruhanje, bruhanjem, zaprtjem, prebavnimi motnjami in bolečinami v trebuhu
- rdečina, oteklina ali bolečina v ustih ali žrelu (stomatitis)
- kožni izpuščaj, včasih z mehurji, srbenje, bolečina v dlaneh ali podplatih, izpuščaj
- bolečina v rokah, dlaneh, nogah in stopalih
- občutek utrujenosti ali oslabelosti, vnetje ustne in gastrointestinalne sluznice, otekanje nog in rok
- izguba telesne mase
- nenormalne vrednosti testov jetrne funkcije (zvišanje jetrnih encimov aspartat-aminotransferaze, alanin-aminotransferaze)

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- absces (nabiranje gnoja z oteklostjo in vnetjem)
- nizko število belih krvnih celic (ki so pomembne za boj proti okužbam)
- dehidracija
- znižana koncentracija fosfata, natrija in kalcija v krvi
- zvišana koncentracija kalija v krvi
- zvišanje koncentracije bilirubina v krvi (kar lahko povzroči zlatenico/rumeno obarvanje kože ali očesnih beločnic)
- visoka (hiperglikemija) ali nizka (hipoglikemija) koncentracija sladkorja v krvi
- vnetje živcev (ki povzročata odrevenelost, šibkost, mravljinčenje ali pekočo bolečino v rokah in nogah)
- zvonjenje v ušesih (tinitus)
- krvni strdki v venah
- krvni strdki v pljučih
- vnetje trebušne slinavke, boleča raztrganina ali nenormalna spojitev tkiv v telesu (fistula), gastroezofagealna refluksna bolezen (dvigovanje želodčne kisline), hemoroidi, suha usta in blečina v ustih, težave pri požiranju
- hudo srbenje kože, alopecija (izpadanje in redčenje las), suha koža, akne, sprememba barve las, odebelitev vrhnje plasti kože, rdečina kože
- mišični krči, bolečina v sklepih
- beljakovine v urinu (razvidno iz preiskav)
- nenormalne vrednosti testov jetrne funkcije (zvišane količine jetrnih encimov alkalne fosfataze in gama-glutamil transferaze v krvi)
- nenormalne vrednosti testov ledvične funkcije (zvišane količine kreatinina v krvi)
- zvišanje vrednosti encima, ki razgrajuje maščobe (lipaza), in encima, ki razgrajuje škrob (amilaza)
- zvišanje ravni holesterola ali trigliceridov v krvi

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- epileptični krči (konvulzije), možganska kap
- resno zvišan krvni tlak
- krvni strdki v arterijah
- zmanjšanje pretoka žolča iz jeter
- pekoča bolečina v jeziku (glosodinija)
- srčni infarkt
- kolaps pljučnega krila z ujetim zrakom v prostoru med pljuči in prsnim košem, pogosto povzročata kratko sapo (pnevmotoraks)

Neznana pogostnost (delež prizadetih bolnikov ni znan)

- razširitev in oslabeitev stene krvne žile ali raztrganina v steni krvne žile (anevrizme in disekcije arterij)
- vnetje krvnih žil v koži (kožni vaskulitis)

O naslednjih neželenih učinkih so poročali pri uporabi **zdravila CABOMETYX v kombinaciji z nivolumabom**:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- okužbe zgornjih dihal
- zmanjšano delovanje ščitnice; simptomi lahko vključujejo utrujenost, povečanje telesne mase, zaprtje, občutek mrzle in suhe kože
- povečano delovanje ščitnice; simptomi lahko vključujejo hiter srčni utrip, potenje in izgubo telesne mase
- zmanjšan apetit, spremenjen občutek za okus
- glavobol, omotica
- hipertenzija (visok krvni tlak)
- težave z govorom, hripavost (disfonija), kašelj in kratka sapa
- težave z želodcem, vključno z drisko, siljenjem na bruhanje, bruhanjem, prebavnimi motnjami, bolečinami v trebuhu in zaprtostjo
- pordelost, oteklina ali bolečina v ustih ali žrelu (stomatitis)
- kožni izpuščaji, včasih z mehurji, srbenje, bolečina v dlaneh ali podplatih, izpuščaji ali hudo srbenje kože
- bolečine v sklepih (artralgija), mišični krči, mišična oslabelost in boleče mišice
- beljakovine v urinu (razvidno iz preiskav)
- občutek utrujenosti ali oslabelosti, vročina in edem (otekanje)

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- huda okužba pljuč (pljučnica)
- povečanje števila belih krvnih celic, imenovanih eozinofilci
- alergijska reakcija (vključno z anafilaktično reakcijo)
- zmanjšano izločanje hormonov, ki jih proizvajajo nadledvične žleze (žleze nad ledvicami)
- dehidracija
- vnetje živcev (ki povzroča odrevenelost, šibkost, mravljinčenje ali pekočo bolečino v rokah in nogah)
- zvonjenje v ušesih (tinitus)
- suhe oči in zamegljen vid
- spremembe ritma ali hitrosti bitja srca, hiter srčni utrip
- krvni strdki v krvnih žilah
- vnetje pljuč (pnevmonitis, za katerega sta značilna kašljanje in težave z dihanjem), krvni strdki v pljučih, voda v pljučih
- krvavitev iz nosu
- vnetje debelega črevesa (kolitis), suha usta, bolečina v ustni votlini, vnetje želodca (gastritis) in hemoroidi (zlata žila)
- vnetje jeter (hepatitis)
- suha koža in rdečina kože
- alopecija (izpadanje in redčenje las), sprememba barve las
- vnetje sklepov (artritis)
- ledvična odpoved (vključno z nenadno izgubo ledvične funkcije)
- bolečina, bolečina v prsnem košu

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri 1 od 100 bolnikov)

- alergijske reakcije, povezane z infuzijo nivolumaba
- vnetje hipofize na dnu možganov (hipofizitis), otekanje ščitnice (tiroiditis)

- začasno vnetje živcev, ki povzroča bolečino, šibkost in paralizo okončin (Guillain Barréjev sindrom), mišična oslabeledlost in utrujenost brez atrofije (miastenjski sindrom)
- vnetje možganov
- vnetje oči (ki povzroča bolečino in pordelost)
- vnetje srčne mišice
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis), perforacija črevesja, pekoča bolečina v jeziku (glosodinija)
- kožna bolezen z odebeljenimi madeži rdeče kože, pogosto s srebrnimi luskami (luskavica)
- osip (srbeč izpuščaj)
- mišična občutljivost zaradi šibkosti, ki je ne povzroča vadba (miopatija), poškodbe čeljustne kosti, boleča raztrganina ali nenormalna povezava tkiv v telesu (fistula)
- vnetje ledvic
- kolaps pljučnega krila z ujetim zrakom v prostoru med pljuči in prsnim košem, pogosto povzroča kratko sapo (pnevmotoraks)

Neznana pogostnost (delež prizadetih bolnikov ni znan)

- vnetje krvnih žil v koži (kožni vaskulitis)

Spremembe rezultatov preiskav

Zdravilo CABOMETYX kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji z nivolumabom lahko povzroči spremembe rezultatov preiskav, ki jih opravi vaš zdravnik. Med njimi so:

- nenormalne vrednosti testov jetrne funkcije (zvišane količine jetrnih encimov aspartat-aminotransferaze, alanin-aminotransferaze ali alkalne fosfataze v krvi, višja koncentracija odpadnega bilirubina v krvi)
- nenormalne vrednosti testov ledvične funkcije (zvišane količine kreatinina v krvi)
- visoka (hiperglikemija) ali nizka (hipoglikemija) koncentracija sladkorja v krvi
- anemija (nizko število rdečih krvnih celic, ki prenašajo kisik), nizko število belih krvnih celic (ki so pomembne za boj proti okužbam), nizko število trombocitov (celic, ki pomagajo pri strjevanju krvi)
- zvišana koncentracija encima, ki razgrajuje maščobe (lipaza), in encima, ki razgrajuje škrob (amilaza)
- znižana koncentracija fosfata
- znižana ali zvišana koncentracija kalcija ali kalija
- znižana koncentracija magnezija ali natrija v krvi
- izguba telesne mase
- zvišanje ravni trigliceridov v krvi
- zvišanje ravni holesterola v krvi

Zdravilo CABOMETYX kot samostojno zdravilo lahko povzroči spremembe rezultatov preiskav, ki jih opravi zdravnik. Med njimi so:

- zvišane količine encima gama-glutamil transferaze v krvi
- nizka raven proteina albumina v krvi (ki prenaša snovi, kot so hormoni, zdravila in encime po vašem telesu)

Zdravilo CABOMETYX v kombinaciji z nivolumabom lahko povzroči spremembe rezultatov preiskav, ki jih opravi zdravnik. Med njimi so:

- zvišana koncentracija magnezija ali natrija v krvi

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila CABOMETYX

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki plastenke in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo CABOMETYX

Učinkovina je kabozantinib (S)-malat.

Zdravilo CABOMETYX 20 mg filmsko obložene tablete vsebuje 20 mg kabozantiniba v obliki kabozantinib (S)-malata.

Zdravilo CABOMETYX 40 mg filmsko obložene tablete vsebuje 40 mg kabozantiniba v obliki kabozantinib (S)-malata.

Zdravilo CABOMETYX 60 mg filmsko obložene tablete vsebuje 60 mg kabozantiniba v obliki kabozantinib (S)-malata.

Druge sestavine zdravila so:

- **Jedro tablete:** mikrokristalna celuloza, brezvodna laktoza, hidroksipropilceluloza, premreženi natrijev karmelozat, brezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat (glejte poglavje 2 za vsebnost laktoze)
- **Filmska obloga:** hipromeloza, titanov dioksid (E171), triacetin, rumeni železov oksid (E172)

Izgled zdravila CABOMETYX in vsebina pakiranja

Zdravilo CABOMETYX 20 mg filmsko obložene tablete so rumene, okrogle, brez razdelilne zarez, identificirane z "XL" na eni strani in "20" na drugi strani tablete.

Zdravilo CABOMETYX 40 mg filmsko obložene tablete so rumene, trikotne, brez razdelilne zarez, identificirane z "XL" na eni strani in "40" na drugi strani tablete.

Zdravilo CABOMETYX 60 mg filmsko obložene tablete so rumene, ovalne, brez razdelilne zarez, identificirane z "XL" na eni strani in "60" na drugi strani tablete.

Zdravilo CABOMETYX je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo eno plastenko s 30 filmsko obloženimi tabletami. Plastenka vsebuje tri vsebnike s sušilnim sredstvom in poliestersko vato, da se prepreči poškodba filmsko obloženih tablet. Vsebnike s sušilnim sredstvom in poliesterski vato pustite v plastenki in jih ne pogoltnite.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francija

Proizvajalec

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu, Francija

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelderstrasse 51 – 61
D-59320 Ennigerloh, Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien,
Luxembourg/Luxemburg**
Ipsen NV
België /Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 9 243 96 00

Italia
Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

България
PharmaSwiss EOOD
Тел.: +359 2 8952 110

Latvija
Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

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

Lietuva
Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. +370 700 33305

**Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige,
Ísland**
Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

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

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

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

Eesti
Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta
Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 984 3324

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

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

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

France
Ipsen Pharma
Tél: + 33 1 58 33 50 00

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

Hrvatska

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

Slovenská republika

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

Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.