

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 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 kabozantinib (S)-malat, kar ustreza 20 mg kabozantiniba.

### 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 kabozantinib (S)-malat, kar ustreza 40 mg kabozantiniba.

### 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 kabozantinib (S)-malat, kar ustreza 60 mg kabozantiniba.

### 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, 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, 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, z vtisom "XL" na eni strani in "60" na drugi strani tablete.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### Karcinom ledvičnih celic (KLC)

Zdravilo CABOMETYX je indicirano za zdravljenje napredovalega karcinoma ledvičnih celic (KLC):

- pri predhodno nezdravljenih 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*).

#### Hepatocelularni karcinom (HCK)

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

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

#### Odmerjanje

Zdravila CABOMETYX (kabozantinib) tablete in COMETRIQ (kabozantinib) kapsule nista bioekvivalentni, zato se ju ne sme prosto zamenjevati (glejte poglavje 5.2). Če mora bolnik preiti z zdravljenja s kapsulami kabozantiniba na tablete kabozantiniba, mora nadaljevati z odmerkom zdravila CABOMETYX do 60 mg ali s trenutnim odmerkom zdravila COMETRIQ (kar je nižje).

Pri bolnikih s KLC in HCK je priporočen 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.

Pri sumu na neželene reakcije na zdravilo bo morda treba zdravljenje z zdravilom CABOMETYX začasno prekiniti in/ali zmanjšati odmerek (glejte preglednico 1). Če je treba odmerek zmanjšati, se priporoča zmanjšanje na 40 mg na dan in nato na 20 mg na dan. Prekinitev odmerka se priporoča pri obravnavi toksičnosti 3. ali višje stopnje toksičnosti po 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 neželeni učinki ne izzvenijo 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 neželeni učinki ne izzvenijo 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 neželeni učinki izzvenijo do $\leq 1.$ stopnje, ponovno uvedite zdravljenje z zmanjšanim odmerkom. Če neželeni učinki ne izzvenijo, trajno prenehajte z uporabo zdravila CABOMETYX.

Opomba: Stopnje toksičnosti so skladne s kriteriji po 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 populacijeStarejši bolniki

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).

Bolniki z ledvično okvaro

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.

Bolniki z jetrno okvaro

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).

#### Bolniki s srčno okvaro

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

#### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost kabozantiniba pri otrocih, starih < 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

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

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 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.

#### Učinki na jetra

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).

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 zdravila

CABOMETYX ni priporočljiva, saj uporabe kabozantiniba pri tej populaciji bolnikov niso raziskovali, izpostavljenost pa je pri teh bolnikih lahko večja.

#### Jetrna encefalopatija

V študiji HCK (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 HCK 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 sepsom. Trajna ali ponavljajoča se driska med zdravljenjem je lahko dejavnik tveganja za nastanek analne fistule. Uporabo kabozantiniba je treba pri bolnikih, pri katerih se pojavi gastrointestinalna perforacija ali fistula, ki je ni možno ustrezno obravnavati, prekiniti.

#### 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 HCK (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 HCK (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 HCK 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.

#### Trombocitopenija

V študiji HCK (CELESTIAL) so poročali o trombocitopeniji in zmanjšanju števila trombocitov. Med zdravljenjem s kabozantinibom je treba spremljati vrednosti trombocitov in odmerik 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, 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. Pred uvedbo kabozantiniba je treba dobro obvladati krvni tlak. Med zdravljenjem s kabozantinibom je treba vse bolnike spremljati za pojav hipertenzije in jih po potrebi zdraviti s standardnimi antihipertenzivi. V primeru trdovratne hipertenzije, kljub uporabi antihipertenzivov, je treba odmerke kabozantiniba zmanjšati. 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 prekiniti.

### Sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezijske

Pri uporabi kabozantiniba so opazili sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezijske (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 levkoencefalopatije

Pri uporabi kabozantiniba so opazili sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS, *Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome*), znan tudi kot 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 z RPLS je treba zdravljenje s kabozantinibom prekiniti.

### 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).

### Nenormalni izvidi biokemijskih laboratorijskih preiskav

Uporaba kabozantiniba je bila povezana z večjo pojavnostjo elektrolitskih nepravilnosti (vključno s hipokaliemijo, hiperkaliemijo, hipomagneziemijo, hipokalcemijo in hiponatriemijo). 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 HCK 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).

### Opozorila v zvezi s pomožnimi snovmi

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

## **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 protonske črpalke esomeprazola (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 protonske črpalke, antagonisti receptorjev H<sub>2</sub> 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 holestigel, 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.

Zaradi visoke stopnje vezave kabozantiniba na plazemske beljakovine (glejte poglavje 5.2) je možna interakcija z varfarinom v obliki izpodrivanja s plazemskih beljakovin. 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**

### Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši resni neželeni učinki zdravila v populaciji bolnikov s KLC (pojavnost  $\geq 1$  %) so bili driska, hipertenzija, dehidracija, hiponatriemija, navzea, zmanjšanje apetita, embolija, utrujenost, hipomagneziemija in sindrom palmarno-plantarne eritrodisesteziije (PPES).

Najpogostejši neželeni učinki katere koli stopnje (ki so se pojavili pri vsaj 25 % bolnikov) v populaciji bolnikov s KLC so bili driska, hipertenzija, utrujenost, zvišanje vrednosti AST, zvišanje vrednosti ALT, navzea, zmanjšanje apetita, sindrom palmarno-plantarne eritrodisesteziije (PPES), paragevzija, zmanjšanje števila trombocitov, stomatitis, anemija, bruhanje, zmanjšanje telesne mase, dispepsija in konstipacija. O hipertenziji so pogosteje poročali pri predhodno nezdravljeni populaciji bolnikov s KLC (67 %), v primerjavi z bolniki s KLC po predhodnem zdravljenju, usmerjenem v VEGF (37 %).

Najpogostejši resni neželeni učinki zdravila v populaciji bolnikov s HCK (pojavnost  $\geq 1\%$ ) so bili jetrna encefalopatija, sindrom palmarno-plantarne eritrodisezije, astenija in driska.

Najpogostejši neželeni učinki katere koli stopnje (ki so se pojavili pri vsaj 25 % bolnikov) v populaciji bolnikov s HCK so bili driska, sindrom palmarno-plantarne eritrodisezije, utrujenost, zmanjšanje apetita, hipertenzija in navzea.

#### Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Neželeni učinki v preglednici 2 so razvrščeni po dogovoru 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: Neželeni učinki zdravila, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih pri bolnikih, ki so se zdravili s kabozantinibom**

<b>Organski sistem po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>	<b>Neznana pogostnost</b>
Infekcijske in parazitske bolezni		absces		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija	trombocitopenija, nevtropenija	limfopenija	
Bolezni endokrinega sistema	hipotiroidizem			
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšan apetit, hipomagneziemija, hipokaliemija	dehidracija, hipoalbuminemija, hipofosfatemija, hiponatriemija, hipokalcemija, hiperkaliemija, hiperbilirubinemija, hiperglikemija, hipoglikemija		
Bolezni živčevja	paragevzija, glavobol, omotica	periferna senzorična nevropatija	konvulzije	možganska kap
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		tinitus		
Srčne bolezni				miokardni infarkt
Žilne bolezni	hipertenzija, krvavitev	venska tromboza, arterijska tromboza		
Bolezni dihal, prsnega koša in	disfonija, dispneja,	pljučna embolija		

<b>Organski sistem po MedDRA</b>	<b>Zelo pogosti</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>	<b>Neznana pogostnost</b>
mediastinalnega prostora	kašelj			
Bolezni prebavil	driska, navzea, bruhanje, stomatitis, konstipacija, bolečine v trebuhu, dispepsija, bolečina v zgornjem predelu trebuha	gastrointestinalna perforacija, fistula, gastroezofagealna refluksna bolezen, hemoroidi, bolečina v ustni votlini, suha usta	pankreatitis, glosodinija	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		jetrna encefalopatija	holestatični hepatitis	
Bolezni kože in podkožja	sindrom palmarno-plantarne eritrodisezije, izpuščaj	pruritus, alopecija, suha koža, akneiformni dermatitis, sprememba barve las oz. dlak		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v okončinah	mišični krči, artralgiya	osteonekroza čeljusti	
Bolezni sečil		proteinurija		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost, vnetje sluznice, astenija, periferni edem			
Preiskave	zmanjšanje telesne mase, zvišanje vrednosti ALT v serumu, zvišanje vrednosti AST	zvišanje vrednosti ALP v krvi, zvišanje vrednosti GGT, zvišanje vrednosti kreatinina v krvi, zvišanje vrednosti amilaze, zvišanje vrednosti lipaze, zvišanje vrednosti holesterola v krvi, zmanjšanje števila belih krvnih celic	zvišanje vrednosti trigliceridov v krvi	
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih			zapleti z ranami	

Opis izbranih neželenih učinkov

Podatki za naslednje učinke temeljijo na bolnikih, ki so peroralno jemali zdravilo Cabometyx 60 mg enkrat na dan v ključnih študijah, izvedenih pri bolnikih s KLC po predhodnem zdravljenju, usmerjenem v VEGF, pri predhodno nezdravljenih bolnikih s KLC in pri bolnikih s HCK po predhodnem sistemskem zdravljenju (poglavje 5.1).

#### Gastrointestinalna (GI) perforacija

V študiji, izvedeni pri bolnikih s KLC 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 s KLC (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 HCK (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 kliničnem programu kabozantiniba so se pojavile perforacije, ki so se končale s smrtjo bolnika.

#### Jetrna encefalopatija

V študiji, izvedeni pri bolnikih s HCK (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 s KLC (METEOR in CABOSUN), o primerih jetrne encefalopatije niso poročali.

#### Driska

V študiji, izvedeni pri bolnikih s KLC po predhodnem zdravljenju, usmerjenem v VEGF (METEOR), so o driski poročali pri 74 % bolnikov s KLC, 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 s KLC (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 HCK (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.

#### Fistule

V študiji, izvedeni pri bolnikih s KLC 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 s KLC (CABOSUN), o primerih fistul niso poročali.

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

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

#### Krvavitev

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

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

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

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

#### Sindrom reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije (RPLS)

V študijah METEOR, CABOSUN ali CELESTIAL niso poročali o nobenem primeru RPLS, so pa o redkih primerih RPLS poročali v drugih kliničnih študijah (pri 2/4.872 oseb; 0,04 %).

#### 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: L01XE26

#### 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 endotelijski 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 študijah 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 morfolologije 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 s KLC ali bolnikih s HCK (pri odmerku 60 mg).

## Klinična učinkovitost in varnost

### *Klinični podatki pri karcinomu ledvičnih celic po predhodnem zdravljenju, usmerjenem v vaskularni endotelijski rastni faktor (VEGF)*

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 KLC 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 zdravila CABOMETYX (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 osebah. Sekundarna opazovana dogodka učinkovitosti sta bila stopnja objektivnega 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.

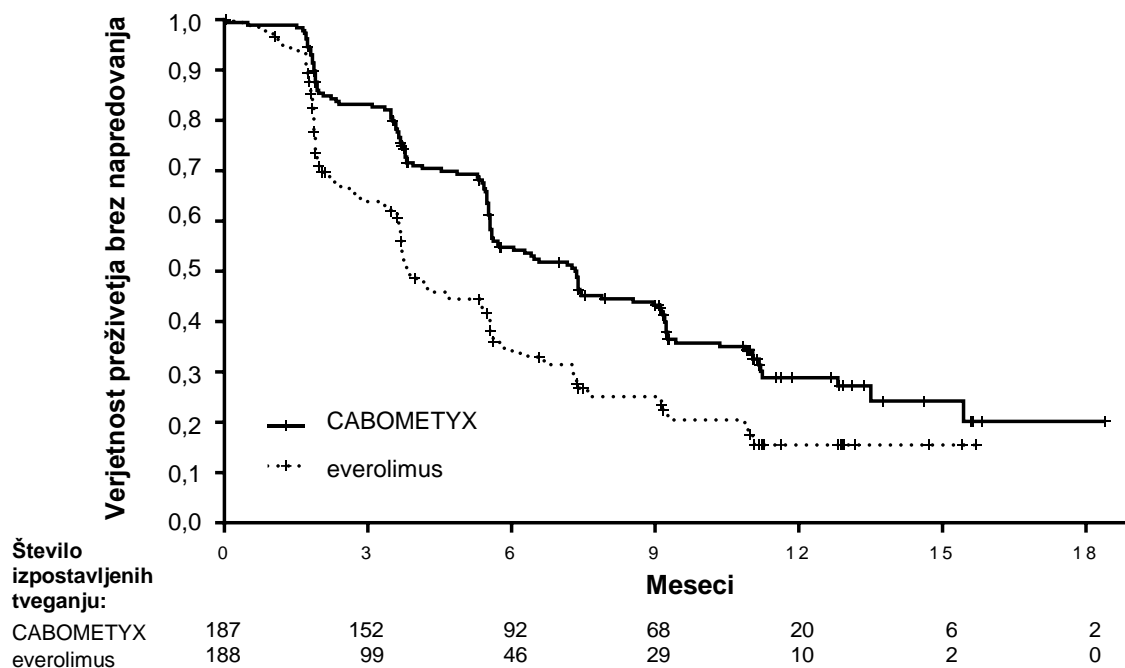
Izhodiščne demografske značilnosti in značilnosti bolezni so bile v kraku z zdravilom CABOMETYX podobne tistim v kraku z everolimusom. Večina bolnikov je bila moških (75 %) z mediano starosti 62 let. Enainsedemdeset odstotkov (71 %) je pred tem prejelo le en VEGFR TKI; 41 % bolnikov je prejelo sunitinib 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 zdravilo CABOMETYX, in 4,4 meseca (razpon od 0,21 do 18,9) za bolnike, ki so dobivali everolimus.

Za zdravilo CABOMETYX je bilo dokazano statistično značilno izboljšanje PFS v primerjavi z everolimusom (slika 1 in preglednica 3). Načrtovana vmesna analiza OS je bila opravljena v času analize PFS in ni dosegla vmesne meje za statistično značilnost (202 dogodka, 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 zdravilo CABOMETYX, 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 zdravila CABOMETYX 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 stopnje objektivnega odziva so povzeti v preglednici 4.

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

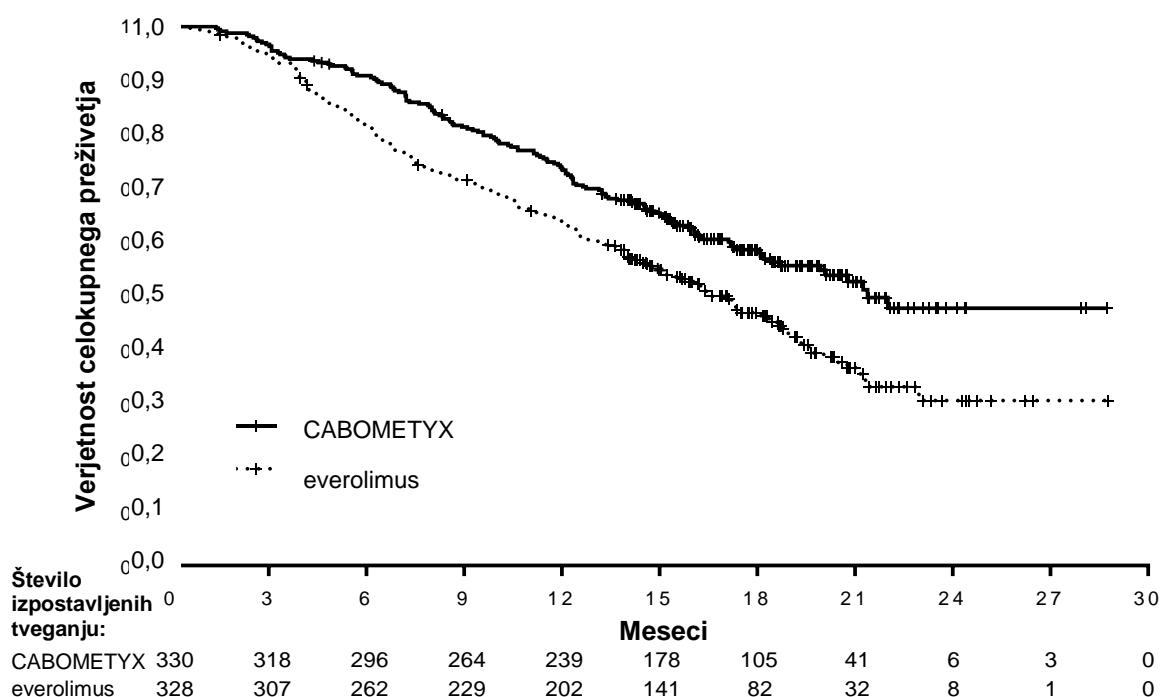


**Preglednica 3: Povzetek izsledkov PFS po oceni neodvisne radiološke komisije pri osebah s KLC po predhodnem zdravljenju, usmerjenem v vaskularni endotelijski rastni faktor (VEGF) (METEOR)**

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 <sup>1</sup>	0,58 (0,45; 0,74), p < 0,0001		0,51 (0,41; 0,62), p < 0,0001	

<sup>1</sup> stratificirani test log-rank

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



**Preglednica 4: Povzetek izsledkov ORR po oceni neodvisnih radioloških komisij (IRC, independent radiology committee) in oceni raziskovalca, pri osebah s KLC 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 <sup>1</sup>	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 %

<sup>1</sup> test hi-kvadrat

Klinični podatki pri predhodno nezdravljenem karcinomu ledvičnih celic

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 napredovalim ali metastatskim KLC s komponento svetle celice so bili randomizirani (1:1) za prejemanje zdravila CABOMETYX (N = 79) ali sunitiniba (N = 78). Bolniki so morali imeti srednje ugoden ali slab prognostični obet boleznj v skladu s



kategorijami skupin tveganja za KLC po 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 prognostičnem obetu je bil izpolnjen eden ali dva, pri slabem prognostičnem obetu pa trije ali več od naslednjih dejavnikov tveganja: čas od diagnoze KLC 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 stopnja objektivnega odziva (ORR) in celokupno preživetje (OS). Vrednotenje tumorja je bilo opravljeno vsakih 12 tednov.

Izhodiščne demografske značilnosti in značilnosti bolezni so bile med skupino z zdravilom CABOMETYX 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 prognostični obet ( $\geq 3$  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.

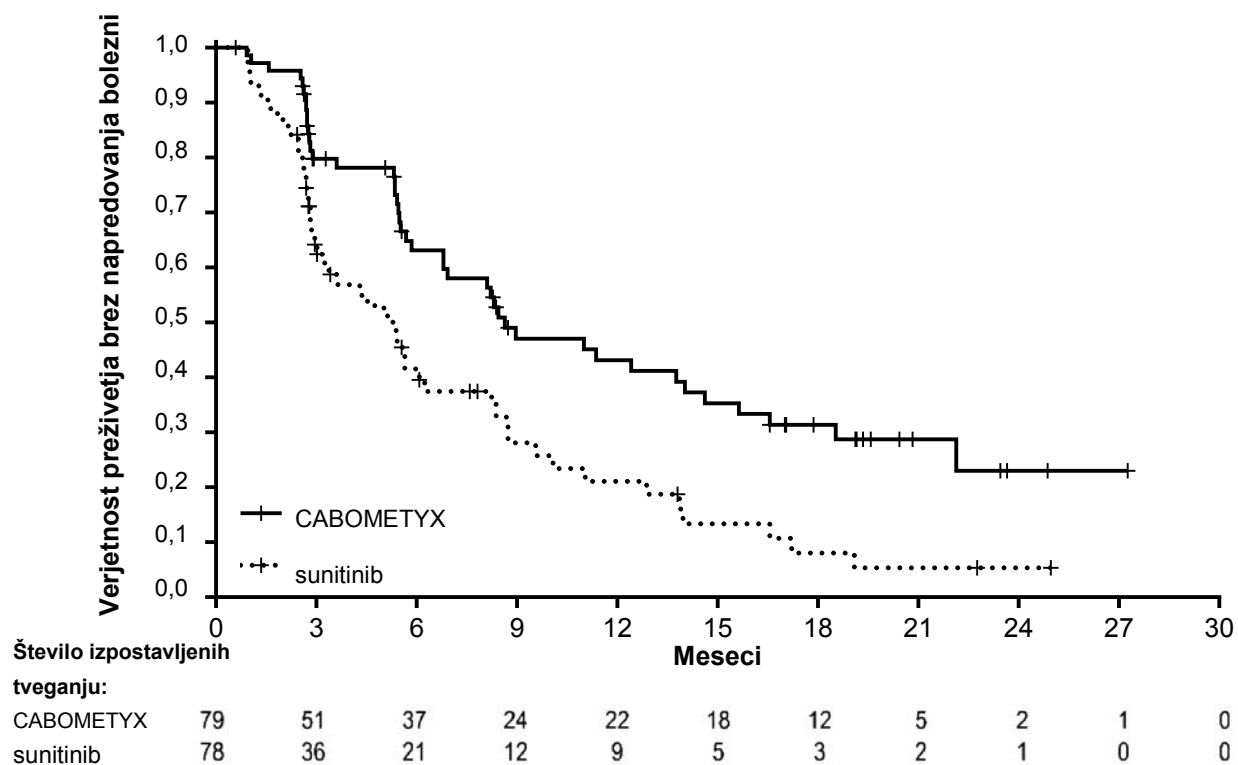
Za zdravilo CABOMETYX je bilo v primerjavi s sunitinibom dokazano statistično pomembno izboljšanje preživetja brez napredovanja bolezni (PFS), kar je retrospektivno slepo ocenila neodvisna radiološka komisija (IRC) (slika 3 in preglednica 5). Rezultati analize raziskovalcev in analize IRC so bili konsistentni.

Pri bolnikih z obema, pozitivnim in negativnim statusom MET, so ugotovili koristen učinek zdravila CABOMETYX 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 z zdravilom CABOMETYX je bilo povezano s trendom k daljšemu preživetju v primerjavi z zdravljenjem s sunitinibom (preglednica 5). Študija ni imela moči za analizo celokupnega preživetja, podatki pa niso bili zreli.

Povzetek rezultatov deleža objektivnega odziva (ORR) je prikazan v preglednici 5.

**Slika 3: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni po oceni IRC pri predhodno nezdravljenih osebah s KLC**



**Preglednica 5: Rezultati učinkovitosti pri predhodno nezdravljenih osebah s KLC (ITT, Intent-To-Treat populacija, CABOSUN)**

	<b>CABOMETYX (N = 79)</b>	<b>Sunitinib (N = 78)</b>
<b>Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) po oceni IRC <sup>a</sup></b>		
Mediana PFS v mesecih (95-% IZ)	8,6 (6,2; 14,0)	5,3 (3,0; 8,2)
HR (95-% IZ); stratificirani <sup>b,c</sup>	0,48 (0,32; 0,73)	
Dvostranska log-rank p-vrednost: stratificirana <sup>b</sup>	p = 0,0005	
<b>Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) po oceni raziskovalca</b>		
Mediana PFS v mesecih (95-% IZ)	8,3 (6,5; 12,4)	5,4 (3,4; 8,2)
HR (95-% IZ); stratificirani <sup>b,c</sup>	0,56 (0,37; 0,83)	
Dvostranska log-rank p-vrednost: stratificirana <sup>b</sup>	p = 0,0042	
<b>Celokupno preživetje</b>		
Mediana OS v mesecih (95-% IZ)	30,3 (14,6; NE)	21,0 (16,3; 27,0)
HR (95-% IZ); stratificirani <sup>b,c</sup>	0,74 (0,47; 1,14)	
<b>Delež objektivnega odziva n (%) po oceni IRC</b>		
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)
<b>Delež objektivnega odziva n (%) po oceni raziskovalca</b>		
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)

<sup>a</sup> v skladu z EU krnjenjem

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

<sup>c</sup> 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

*Klinični podatki pri hepatocelularnem karcinomu*

Varnost in učinkovitost zdravila CABOMETYX so vrednotili v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji 3. faze (CELESTIAL). Bolnike (N=707) s HCK, 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 zdravila CABOMETYX (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 zaslepljeno fazo zdravljenja prehod iz skupine s placebom v skupino s kabozantinibom ni bil dovoljen.

Izhodiščne demografske značilnosti in lastnosti bolezni so bile med skupino z zdravilom CABOMETYX in skupino s placebom podobne in so v nadaljevanju prikazane za vseh 707 randomiziranih bolnikov:

Moški spol: 82 %.

Mediana starost: 64 let.

Belci: 56 %, Azijci: 34 %.

Stanje telesne zmogljivosti po lestvici ECOG 0: 53 % ali 1: 47 %.

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

Etiologija HCK: pri 38 % bolnikov virus hepatitisa B (HBV), pri 21 % bolnikov virus hepatitisa C (HCV) in pri 40 % bolnikov drugi vzroki (niti HBV niti HCV).

Prisotnost makroskopske vaskularne invazije in/ali ekstrahepatična razširjenost tumorja: 78 %.

Vrednosti alfa-fetoproteina (AFP)  $\geq$  400  $\mu$ g/l: 41 %.

Postopki loko-regionalne transarterialne embolizacije ali kemoinfuzije: 44 %.

Radioterapija pred zdravljenjem s kabozantinibom: 37 %.

Mediana trajanja zdravljenja s sorafenibom: 5,32 meseca.

Zaradi napredovale bolezni se je predhodno z enim režimom sistemskega zdravljenja zdravilo 72 % bolnikov, z dvema režimoma sistemskega zdravljenja pa 28 % bolnikov.

Za zdravilo CABOMETYX je bilo v primerjavi s placebom dokazano statistično pomembno izboljšanje celokupnega preživetja (OS) (preglednica 6 in slika 4).

Povzetek rezultatov za preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) in delež objektivnega odziva (ORR) je prikazan v preglednici 6.

**Preglednica 6: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih s HCK (ITT, *Intent-To-Treat* populacija, CELESTIAL)**

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

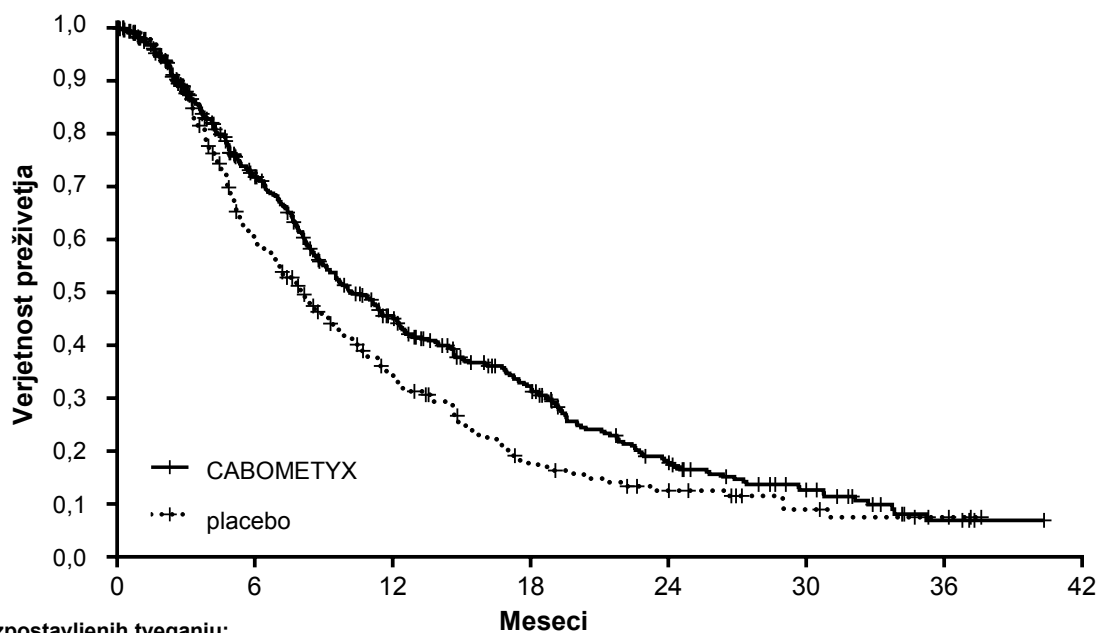
<sup>1</sup> 2-stranski stratificirani log-rank test z etiologijo bolezni (HBV [s HCV ali brez], HCV [brez HBV] ali drugo), geografsko regijo (Azija, druge regije) in prisotnost ekstrahepatične razširitve bolezni in/ali invazije v večje krvne žile (Da, Ne) kot faktorji stratifikacije (na osnovi podatkov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

<sup>2</sup> ocenjeno s pomočjo Coxovega modela proporcionalne ogroženosti

<sup>3</sup> kot je ocenil raziskovalec v skladu s kriteriji RECIST 1.1

<sup>4</sup> stratificirani Cochran-Mantel-Haenszel-ov (CMH) test

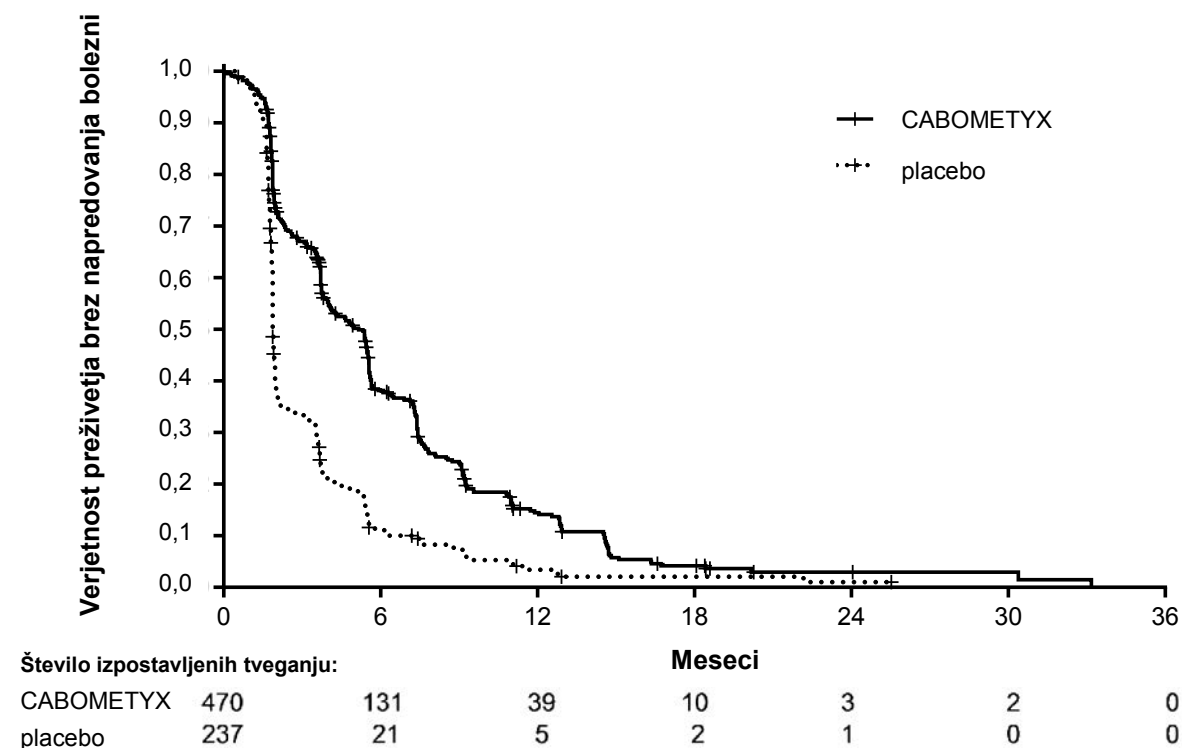
**Slika 4: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja (CELESTIAL)**



Število izpostavljenih tveganju:

CABOMETYX	470	281	159	93	44	22	4	0
placebo	237	117	57	25	15	7	3	0

Slika 5: 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 zdravila CABOMETYX na EQ-5D oceno kazalnika koristnosti. Po tem obdobju je na voljo le malo podatkov o kakovosti življenja.

#### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom CABOMETYX za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje hepatocelularnega karcinoma in karcinoma ledvic ali karcinoma ledvične ponvice (razen za nefroblastom, nefroblastomatozo, sarkom svetlih celic, mezoblastni nefrom, renalni medularni karcinom in rabdoidni tumor ledvic) (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 (zdravilo CABOMETYX) v primerjavi s kapsulami (zdravilo COMETRIQ). Manj kot 10-% razliko za AUC so opazili za tablete kabozantiniba (zdravilo CABOMETYX) in kapsule (zdravilo COMETRIQ).

#### Porazdelitev

Kabozantinib se *in vitro* v človeški 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. Pri osebah z blago ali zmerno okvaro ledvic ali jeter vezava na beljakovine ni bila spremenjena.

#### Biotransformacija

Kabozantinib se *in vivo* presnavlja. V plazmi so bili prisotni štirje presnovki po izpostavitvah (AUC), večjih od 10 % izhodiščne spojine: XL184-N-oksida, produkt cepitve XL184 amida, XL184 monohidroksi sulfat in produkt cepitve 6-desmetil amid sulfata. Dva nekonjugirana presnovka (XL184-N-oksida 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-dnevnem obdobju zbiranja po enem odmerku  $^{14}C$ -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 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. Oseb s hudo okvaro ledvic niso preučevali.

##### Okvara jeter

Podatki integrirane analize populacijske farmakokinetike kabozantiniba pri zdravih osebah in bolnikih z rakom (vključno s HCK) 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.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V kliničnih študijah 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. Ocenitve mladih podgan (primerljivo z < 2-letno pediatrično populacijo) so pokazale podobne izsledke za zdravljenje, vendar kaže, 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**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omot PVC/PCTFE z aluminijsko folijo, skozi katero se potisne tableta; vsebuje 7 filmsko obloženih tablet. Ena škatla vsebuje 4 pretisne omote z 28 filmsko obloženimi tabletami.

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

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite 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**

### CABOMETYX 20 mg filmsko obložene tablete

EU/1/16/1136/001

EU/1/16/1136/002

### CABOMETYX 40 mg filmsko obložene tablete

EU/1/16/1136/003

EU/1/16/1136/004

CABOMETYX 60 mg filmsko obložene tablete

EU/1/16/1136/005

EU/1/16/1136/006

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 09. september 2016

**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. IZDELOVALEC, ODGOVOREN 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. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Patheon France  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin-Jallieu  
FRANCIJA

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, 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 rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila 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.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

## **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 kabozantinib (*S*)-malat, kar ustreza 20 mg kabozantiniba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo. Glejte navodilo za uporabo za več informacij.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta  
28 filmsko obloženih tablet  
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**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material 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/1/16/1136/001  
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, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

CABOMETYX 20 mg filmsko obložene tablete  
kabozantinib

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ipsen Pharma

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**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 kabozantinib (*S*)-malat, kar ustreza 40 mg kabozantiniba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo. Glejte navodilo za uporabo za več informacij.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta  
28 filmsko obloženih tablet  
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**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material 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/1/16/1136/003  
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, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

CABOMETYX 40 mg filmsko obložene tablete  
kabozantinib

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ipsen Pharma

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**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 kabozantinib (*S*)-malat, kar ustreza 60 mg kabozantiniba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo. Glejte navodilo za uporabo za več informacij.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

filmsko obložena tableta  
28 filmsko obloženih tablet  
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**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material 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/1/16/1136/005  
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, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

CABOMETYX 60 mg filmsko obložene tablete  
kabozantinib

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ipsen Pharma

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**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 kabozantinib (*S*)-malat, kar ustreza 20 mg kabozantiniba.

**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/1/16/1136/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**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 kabozantinib (*S*)-malat, kar ustreza 40 mg kabozantiniba.

**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/1/16/1136/004

**13. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**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 kabozantinib (*S*)-malat, kar ustreza 60 mg kabozantiniba.

**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<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### **CABOMETRYX 20 mg filmsko obložene tablete** **CABOMETRYX 40 mg filmsko obložene tablete** **CABOMETRYX 60 mg filmsko obložene tablete** kabozantinib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

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

### **1. Kaj je zdravilo CABOMETRYX in za kaj ga uporabljamo**

#### **Kaj je zdravilo CABOMETRYX**

Zdravilo CABOMETRYX je zdravilo proti raku in vsebuje učinkovino kabozantinib.

Uporablja se za zdravljenje:

- napredovalih stopenj raka ledvic, imenovanega karcinom ledvičnih celic,
- raka jeter pri odraslih, ki so se predhodno že zdravili s specifičnim zdravilom za zdravljenje raka (sorafenib).

#### **Kako deluje zdravilo CABOMETRYX**

Zdravilo CABOMETRYX 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 zdravilo CABOMETRYX 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 CABOMETRYX**

#### **Ne jemljite zdravila CABOMETRYX**

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

#### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

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

- imate visok krvni tlak
- 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 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".

### Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila CABOMETRYX se ne priporoča za otroke in mladostnike. Učinki zdravila CABOMETRYX 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 itakonazol, ketokonazol in posakonazol
- zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb (antibiotiki), kot so eritromicin, klaritromicin in rifampicin
- zdravila proti alergijam, kot so feksofenadin in 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 je varfarin
- zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali drugih bolezni srca, kot so aliskiren, ambrisentan, dabigatran eteksilat, 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

### Peroralni kontraceptivi

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

### Zdravilo CABOMETRYX skupaj s hrano

Zdravila CABOMETRYX ne smete jemati s hrano. Vsaj 2 uri, preden vzamete odmerek zdravila CABOMETRYX, in 1 uro po uporabi tega zdravila ne smete ničesar jesti. 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 CABOMETRYX 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 zdravila CABOMETRYX (glejte tudi zgoraj pod Druga zdravila in zdravilo CABOMETRYX).



Zdravniku povejte, če vi ali vaša partnerica zanosite ali načrtujete zanositev med zdravljenjem z zdravilom CABOMETYX.

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

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

### **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**

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

## **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.

Zdravila CABOMETYX **ne** smete jemati s hrano. Vsaj 2 uri, preden vzamete odmerek zdravila CABOMETYX, 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.

## **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, slabost (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.
- resna ali nenadzorovana krvavitev s simptomi, kot so: bruhanje krvi, črno blato, krvav urin, glavobol, izkašljevanje krvi
- oteklina, bolečina dlani ali stopal ali kratka sapa
- rana, ki se ne celi
- konvulzije, glavoboli, zmedenost ali težave pri koncentraciji. To so lahko znaki bolezni, ki se imenuje sindrom posteriorne reverzibilne levkoencefalopatije (RPLS, *reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*). RPLS je redek neželeni učinek (pojavi se pri manj kot 1 od 1.000 bolnikov).
- občutek zaspanosti, zmedenost ali izguba zavesti. To bi lahko bile posledice težav z jetri.

**Drugi neželeni učinki vključujejo:**

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

- razdražen želodec, vključno z drisko, slabostjo, bruhanjem, zaprtjem, prebavnimi motnjami in bolečinami v trebuhu
- mehurji, bolečine v dlaneh ali podplatih, izpuščaj ali rdečina kože
- zmanjšan apetit, izguba telesne mase, spremenjen občutek za okus
- utrujenost, šibkost, glavobol, omotičnost
- hipertenzija (zvišanje krvnega tlaka)
- anemija (nizka raven rdečih krvnih celic)
- rdečina, oteklina ali bolečina v ustih ali žrelu, težave z govorjenjem, hripavost, kašelj
- spremembe krvnih preiskav, ki se uporabljajo za spremljanje splošnega zdravja in delovanja organov (vključno z jetri in ledvicami), nizke ravni elektrolitov (kot sta magnezij in kalij)
- kratka sapa
- zmanjšana aktivnost ščitnice; simptomi lahko vključujejo: utrujenost, zvišanje telesne mase, zaprtost, občutek mrzle in suhe kože
- otekanje nog in rok

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

- absces (nabiranje gnoja z oteklostjo in vnetjem)
- dehidracija
- zvonjenje v ušesih
- krvni strdki v venah, arterijah in pljučih
- nizko število trombocitov in belih krvnih celic
- nizka raven albumina v krvi
- zvišanje ali znižanje ravni glukoze v krvi
- znižanje ravni kalcija, natrija in fosfatov v krvi
- zvišanje ravni kalija v krvi
- zvišanje ravni bilirubina v krvi (kar lahko povzroči zlatenico/rumeno obarvanje kože ali očesnih beločnic)
- zvišanje ravni amilaze v krvi
- zvišanje ravni lipaze v krvi
- zvišanje ravni holesterola v krvi
- odrevenelost, mravljinčenje, pekoč občutek ali bolečina v okončinah
- boleča raztrganina ali nenormalna spojitev tkiv v telesu
- gastroezofagealna refluksna bolezen (dvigovanje želodčne kisline)
- hemoroidi
- suha usta in bolečina v ustih
- občutek zaspanosti, zmedenost ali izguba zavesti zaradi težav z jetri.
- suha koža, hudo srbenje, akne
- alopecija (izpadanje ali redčenje las in dlak), sprememba barve las oziroma dlak

- bolečina v rokah, nogah in sklepih, mišični krči
- beljakovine v urinu (razvidno iz preiskav)

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

- epileptični krči (konvulzije)
- nizko število vrste belih krvnih celic (limfociti)
- pekoč ali zbadajoč občutek v jeziku
- vnetje trebušne slinavke
- zmanjšanje pretoka žolča iz jeter
- okvara čeljustne kosti
- zvišanje ravni trigliceridov v krvi
- zapleti z ranami

**Neznana pogostnost (delež prizadetih bolnikov ni znan)**

- možganska kap
- srčni infarkt

### **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 pretisnem omotu, 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 kabozantinib (S)-malat, ki ustreza 20 mg kabozantiniba.

Zdravilo CABOMETYX 40 mg filmsko obložene tablete vsebuje kabozantinib (S)-malat, ki ustreza 40 mg kabozantiniba.

Zdravilo CABOMETYX 60 mg filmsko obložene tablete vsebuje kabozantinib (S)-malat, ki ustreza 60 mg kabozantiniba.

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 zareze, identificirane z "XL" na eni strani in "20" na drugi strani tablete.

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

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

Zdravilo CABOMETYX tablete je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 4 pretisne omote po 7 tablet (skupaj 28) ali eno plastenko s 30 tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francija

### **Izdelovalec**

Patheon France  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin Jallieu  
Francija

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

### **Italia**

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

### **България**

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

### **Latvija**

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

### **Česká republika**

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

### **Lietuva**

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

### **Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland**

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

### **Magyarország**

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

**Deutschland, Österreich**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα, Κύπρος, Malta**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Nederland**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Liek s.r.o.  
Hviezdoslavova 19  
SK-90301 Senec  
Slovenská republika  
Tel: + 421 253 412 018

**United Kingdom**

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

**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>.