

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CABOMETYX 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
CABOMETYX 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
CABOMETYX 60 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

CABOMETYX 20 mg:n kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää kabotsantinibi (S)-malaattia määrän, joka vastaa 20 mg:aa kabotsantinibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 15,54 mg laktoosia.

CABOMETYX 40 mg:n kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää kabotsantinibi (S)-malaattia määrän, joka vastaa 40 mg:aa kabotsantinibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 31,07 mg laktoosia.

CABOMETYX 60 mg:n kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää kabotsantinibi (S)-malaattia määrän, joka vastaa 60 mg:aa kabotsantinibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 46,61 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

CABOMETYX 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabletit ovat keltaisia, pyöreitä, ilman jakouurretta ja niiden toisella puolella on teksti ”XL” ja toisella ”20”.

CABOMETYX 40 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabletit ovat keltaisia, kolmionmuotoisia, ilman jakouurretta ja niiden toisella puolella on teksti ”XL” ja toisella ”40”.

CABOMETYX 60 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabletit ovat keltaisia, soikeita, ilman jakouurretta ja niiden toisella puolella on teksti ”XL” ja toisella ”60”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Munuaissyöpä (RCC)

CABOMETRYX on tarkoitettu monoterapiana edenneen munuaissyövän

- ensilinjan hoitoon aikuispotilaille, joiden ennuste on kohtalainen tai huono (ks. kohta 5.1)
- aikuispotilaille aiemman endoteelikasvutekijään (VEGF) kohdistetun hoidon jälkeen (ks. kohta 5.1).

CABOMETRYX on tarkoitettu yhdistelmänä nivolumabin kanssa edenneen munuaissyövän ensilinjan hoitoon aikuispotilaille (ks. kohta 5.1).

Maksasyöpä (HCC)

CABOMETRYX on tarkoitettu monoterapiana maksasyövän (HCC:n) hoitoon aikuisille, jotka ovat aiemmin saaneet sorafenibihoitoa.

Erilaistunut kilpirauhassyöpä (DTC)

CABOMETRYX on tarkoitettu monoterapiana aikuispotilaille, joilla on paikallisesti edennyt tai metastasoitunut, erilaistunut kilpirauhassyöpä ja joiden sairaus on radiojodihoitoon vastaamaton tai joita ei voida hoitaa radiojodilla, kun sairaus on edennyt aiemman systeemisen hoidon aikana tai sen jälkeen.

4.2 Annostus ja antotapa

CABOMETRYX-hoito on aloitettava syövän hoitoon tarkoitettujen lääkevalmisteiden antamiseen perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

CABOMETRYX-tabletit ja kabotsantinibikapselit eivät ole keskenään biologisesti samanarvoisia eivätkä siten keskenään vaihtokelpoisia (ks. kohta 5.2).

CABOMETRYX monoterapiana

Munuaissyövän, maksasyövän ja erilaistuneen kilpirauhassyövän hoidossa suositeltu CABOMETRYX-annos on 60 mg kerran vuorokaudessa.

Hoitoa on jatkettava, kunnes potilas ei enää kliinisesti hyödy hoidosta tai kunnes potilaalla ilmenee liiallista toksisuutta.

CABOMETRYX yhdistelmänä nivolumabin kanssa edenneen munuaissyövän ensilinjan hoitoon

Suosittu CABOMETRYX-annos on 40 mg kerran vuorokaudessa yhdistelmänä nivolumabin kanssa, joka annetaan laskimoon joko 240 mg:n annoksina 2 viikon välein tai 480 mg:n annoksina 4 viikon välein. Hoitoa pitää jatkaa, kunnes sairaus etenee tai ilmenee toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä. Nivolumabihoitoa pitää jatkaa, kunnes sairaus etenee tai ilmenee toksisuutta, joka ei ole hyväksyttävissä, tai enintään 24 kuukauden ajan, jos potilaan sairaus ei etene (ks. nivolumabin annostus sen valmisteyhteenvedosta).

Hoitoon tehtävät muutokset

Lääkkeen epäiltyjen haittavaikutusten hoito saattaa edellyttää CABOMETRYX-hoidon tilapäistä keskeyttämistä ja/tai annoksen pienentämistä (ks. taulukko 1). Kun annoksen pienentäminen on monoterapiassa tarpeen, suositellaan sen pienentämistä ensin 40 mg:aan vuorokaudessa ja sen jälkeen 20 mg:aan vuorokaudessa.

Annettaessa CABOMETRYX yhdistelmänä nivolumabin kanssa CABOMETRYX-annos suositellaan pienentämään 20 mg:aan kerran vuorokaudessa ja sen jälkeen 20 mg:aan joka toinen päivä (ks. nivolumabiannoksen muutoksia koskevat suositukset nivolumabin valmisteyhteenvedosta).

Hoidon keskeyttämistä suositellaan CTCAE-kriteerien mukaisen 3. asteen tai sitä pahemman toksisuuden hoitoon sekä sietämättömän 2. asteen toksisuuden hoitoon. Annoksen pienentämistä suositellaan, jos potilaalla esiintyy haittavaikutuksia, jotka jatkuessaan voivat kehittyä vakaviksi tai sietämättömiksi.

Jos potilaalta jää väliin yksi annos, väliin jäänyttä annosta ei saa ottaa, jos seuraavan annoksen ottamiseen on alle 12 tuntia.

Taulukko 1: Suositellut CABOMETRYX-annosmuutokset haittavaikutusten yhteydessä

Haittavaikutus ja vakavuus	Hoitoon tehtävä muutos
1. ja 2. asteiden haittavaikutukset, jotka ovat siedettäviä ja helposti hallittavissa	Annoksen muutos ei yleensä ole tarpeen. Lisää tukihoitoja tarpeen mukaan.
2. asteen haittavaikutukset, jotka ovat sietämättömiä ja joita ei voida hallita pienentämällä annosta tai tukihoidoilla	Keskeytä hoito, kunnes haittavaikutus lievenee asteeseen ≤ 1 . Lisää tukihoitoja tarpeen mukaan. Harkitse hoidon aloittamista uudelleen pienemmällä annoksella.
3. asteen haittavaikutukset (paitsi poikkeavat laboratoriolöydökset, jotka eivät ole kliinisesti oleellisia)	Keskeytä hoito, kunnes haittavaikutus lievenee asteeseen ≤ 1 . Lisää tukihoitoja tarpeen mukaan. Aloita hoito uudelleen pienemmällä annoksella.
4. asteen haittavaikutukset (paitsi poikkeavat laboratoriolöydökset, jotka eivät ole kliinisesti oleellisia)	Keskeytä hoito. Aloita asianmukaiset hoitotoimenpiteet. Jos haittavaikutus lievenee asteeseen ≤ 1 , aloita hoito uudelleen pienemmällä annoksella. Jos haittavaikutus ei häviä, hoito on lopetettava pysyvästi.
CABOMETRYX-hoitoa yhdistelmänä nivolumabin kanssa saavien munuaissyöpöpotilaiden kohonneet maksaentsyymipitoisuudet	
ALAT tai ASAT > 3 kertaa viitearvojen ylärajan (ULN), mutta ≤ 10 kertaa ULN eikä kokonaisbilirubiinipitoisuus samaan aikaan ≥ 2 kertaa ULN	Keskeytä CABOMETRYX- ja nivolumabihoito, kunnes nämä haittavaikutukset lievenevät asteeseen ≤ 1 Jos epäillään immuunivälitteistä reaktiota, voidaan harkita kortikosteroidihoitoa (ks. nivolumabin valmisteyhteenvedo). Toipumisen jälkeen voidaan harkita hoidon jatkamista vain yhdellä lääkevalmisteella tai hoidon aloittamista uudelleen kummallakin valmisteella peräkkäin. Jos nivolumabihoito aloitetaan uudelleen, ks. nivolumabin valmisteyhteenvedo.
ALAT tai ASAT > 10 kertaa ULN tai > 3 kertaa ULN ja samaan aikaan kokonaisbilirubiinipitoisuus ≥ 2 kertaa ULN	Lopeta CABOMETRYX- ja nivolumabihoito kokonaan. Jos epäillään immuunivälitteistä reaktiota, voidaan harkita kortikosteroidihoitoa (ks. nivolumabin valmisteyhteenvedo).

Huomautus: Toksisuusasteet perustuvat NCI-CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) -luokituksen versioon 4.0.

Samanaikaiset lääkevalmisteet

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas saa samanaikaisesti lääkevalmisteita, jotka ovat voimakkaita CYP3A4:n estäjiä. Lisäksi on vältettävä sellaisten lääkevalmisteiden pitkään jatkuvaa samanaikaista käyttöä, jotka ovat voimakkaita CYP3A4:n induktoreja (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Samanaikaiseen hoitoon on harkittava vaihtoehtoista lääkevalmistetta, jolla ei ole CYP3A4:ää estävää tai indusoivaa vaikutusta tai jonka tällainen mahdollinen vaikutus on minimaalinen.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Erityistä annoksen muuttamista ei suositella, kun kabotsantinibia annetaan iäkkäille potilaille (≥ 65 -vuotiaille).

Etninen tausta

Annoksen muuttaminen etnisen taustan perusteella ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Kabotsantinibia on käytettävä varoen potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta.

Kabotsantinibin käyttö ei ole suositeltavaa, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, koska sen turvallisuutta ja tehoa tämän potilasryhmän hoidossa ei ole varmistettu.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta. Kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka B) sairastavista on vain vähän tietoa, joten annostussuosituksia ei voida antaa. Näiden potilaiden hoidossa suositellaan kokonaisturvallisuuden tarkkaa seurantaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Käyttökokemusta lääkkeestä vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka C) sairastaville ei ole, joten kabotsantinibin käyttö näille potilaille ei ole suositeltavaa (ks. kohta 5.2),

Sydämen vajaatoiminta

Sydämen vajaatoimintaa sairastavista potilaista on vain vähän tietoa, eikä erityisiä annostussuosituksia voida antaa.

Pediatriiset potilaat

Kabotsantinibin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, mutta suosituksia annostuksesta ei voida antaa.

Antotapa

CABOMETYX otetaan suun kautta. Tabletit niellään kokonaisina eikä niitä saa murskata. Potilaita on neuvottava olemaan syömättä vähintään 2 tuntia ennen CABOMETYX-valmisteen ottamista ja 1 tunti sen jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Koska useimmat haittavaikutukset ilmenevät hoidon alkuvaiheessa, lääkärin on seurattava potilaan tilaa huolellisesti kahdeksan ensimmäisen hoitoviikon aikana mahdollisten annosmuutosten tarpeen arvioimiseksi. Seuraavia haittavaikutuksia esiintyy yleensä hoidon alkuvaiheessa: hypokalsemia, hypokalemia, trombosytopenia, hypertensio, palmoplantaarinen erytrodysestesie (PPES) -oireyhtymä, proteinuria ja ruoansulatuselimistön haittavaikutukset (vatsakipu, limakalvojen tulehdus, ummetus, ripuli, oksentelu).

Epäiltyjen haittavaikutusten hoito voi edellyttää kabotsantinibihoidon keskeyttämistä tilapäisesti tai annoksen pienentämistä (ks. kohta 4.2):

Keskeisessä kliinisessä tutkimuksessa (METEOR), jossa *potilaiden munuaissyöpää hoidettiin aiemman endoteelikasvutekijään (VEGF) kohdistetun hoidon jälkeen*, annosta pienennettiin 59,8 %:lla

ja hoito keskeytettiin 70 %:lla kabotsantinibihoitoa saaneista potilaista haittavaikutuksen vuoksi. Annosta jouduttiin pienentämään kahdesti 19,3 %:lla potilaista. Aika (mediaani) ensimmäiseen annoksen pienentämiseen oli 55 päivää ja ensimmäiseen hoidon keskeytykseen 38 päivää.

Kliinisessä tutkimuksessa (CABOSUN), jossa oli mukana *aiemmin hoitamattomia munuaissyöpäpotilaita*, annosta pienennettiin 46 %:lla ja hoito keskeytettiin 73 %:lla kabotsantinibihoitoa saaneista potilaista.

Kliinisessä tutkimuksessa (CA2099ER), jossa *kabotsantinibia annetaan yhdistelmänä nivolumabin kanssa edenneen munuaissyövän ensilinjan hoitoon*, kabotsantinibiannosta pienennettiin haittavaikutuksen vuoksi 54,1 %:lla potilaista ja kabotsantinibihoito keskeytettiin haittavaikutuksen vuoksi 73,4 %:lla potilaista. 9,4 %:lla potilaista annosta piti pienentää kaksi kertaa. Ensimmäiseen annoksen pienentämiseen kuluneen ajan mediaani oli 106 päivää, ja ensimmäiseen hoidon keskeyttämiseen kuluneen ajan mediaani oli 68 päivää.

Kliinisessä tutkimuksessa (CELESTIAL), johon osallistui *aiemmin systeemistä hoitoa maksasyöpään saaneita potilaita*, annosta pienennettiin 62 %:lla ja hoito keskeytettiin 84 %:lla kabotsantinibihoitoa saaneista potilaista. Annosta jouduttiin pienentämään kahdesti 33 %:lla potilaista. Aika (mediaani) ensimmäiseen annoksen pienentämiseen oli 38 päivää ja ensimmäiseen hoidon keskeytykseen 28 päivää. Potilaita, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, suositellaan seuraamaan tavallista tarkemmin.

Kliinisessä tutkimuksessa (COSMIC-311), jossa oli mukana *erilaistunutta kilpirauhassyöpää sairastavia potilaita*, annosta pienennettiin 67 %:lla ja hoito keskeytettiin 71 %:lla kabotsantinibihoitoa saaneista potilaista. Annosta jouduttiin pienentämään kahdesti 33 %:lla potilaista. Ensimmäiseen annoksen pienentämiseen kuluneen ajan mediaani oli 57 päivää, ja ensimmäiseen hoidon keskeyttämiseen kuluneen ajan mediaani oli 38,5 päivää.

Maksatoksisuus

Kabotsantinibihoitoa saaneilla potilailla on usein havaittu poikkeamia maksan toimintakokeissa (kohonnut alaniiniaminotransferaasi [ALAT], aspartaattiaminotransferaasi [ASAT] ja bilirubiini). On suositeltavaa ottaa maksan toimintakokeet (ALAT, ASAT ja bilirubiini) ennen kabotsantinibihoitoa aloittamista ja seurata maksan toimintaa tarkkaan hoidon aikana. Jos maksan toimintakokeet huononevat ja sen katsotaan johtuvan kabotsantinibihoitosta (ts. jos muuta ilmeistä syytä ei ole), annosta on muutettava taulukossa 1 esitettyjen suositusten mukaisesti (ks. kohta 4.2).

Annettaessa kabotsantinibi yhdistelmänä nivolumabin kanssa asteiden 3 ja 4 kohonneita ALAT- ja ASAT-arvoja on raportoitu yleisemmin kuin edennyttä munuaissyöpää sairastavien potilaiden kabotsantinibimonoterapian yhteydessä (ks. kohta 4.8). Maksasentsymipitoisuuksia pitää seurata ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti koko hoidon ajan. Kumpaakin lääkettä koskevia lääketieteellisiä hoito-ohjeita pitää noudattaa (ks. kohta 4.2 ja ks. nivolumabin valmisteyhteenveto). Harvinaisissa tapauksissa on raportoitu sappitiekatoa. Kaikki tapaukset ovat ilmenneet potilailla, jotka ovat saaneet immuuniaktivaation vapauttajia joko ennen kabotsantinibihoitoa tai samanaikaisesti sen kanssa.

Kabotsantinibi poistuu pääasiassa maksan kautta. Kokonaisturvallisuuden tarkkaa seuranta suositellaan hoidettaessa potilaita, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (ks. myös kohdat 4.2 ja 5.2). Kabotsantinibihoitoa yhteydessä maksaenkefalopatiaa ilmeni suhteellisesti enemmän kohtalaista (Child–Pugh-luokka B) maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Kabotsantinibin käyttö ei ole suositeltavaa, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C, ks. kohta 4.2).

Maksaenkefalopatia

Maksasyöpää koskeneessa tutkimuksessa (CELESTIAL) maksaenkefalopatiaa ilmoitettiin kabotsantinibiryhmässä yleisemmin kuin lumeryhmässä. Kabotsantinibin käytön yhteydessä on ilmennyt ripulia, oksentelua, heikentynyttä ruokahalua ja elektrolyyttiarvojen poikkeavuuksia. Maksasyöpää sairastavilla potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt, nämä muut kuin maksaan

kohdistuvat vaikutukset saattavat olla maksaenkefalopatian laukaisevia tekijöitä. Potilaita on seurattava maksaenkefalopatian oireiden ja löydösten varalta.

Perforaatiot ja fistelit

Kabotsantinibia käytettäessä on havaittu vakavia ruoansulatuskanavan perforaatioita ja fisteleit, jotka ovat joskus johtaneet kuolemaan. Ennen kabotsantinibihoidon aloittamista on arvioitava huolellisesti potilaat, joilla on tulehduksellinen suolistosairaus (esim. Crohnin tauti, ulseratiivinen koliitti, peritoniitti, divertikuliitti tai appendisiitti), kasvaimen infiltraatio ruoansulatuskanavaan tai komplikaatioita aiemmista vatsaelinkirurgisista toimenpiteistä (varsinkin jos näihin liittyy viivästynyt tai epätäydellinen paraneminen). Hoidon aloittamisen jälkeen näitä potilaita on seurattava huolellisesti perforaation, fistelin sekä absessin ja sepsiksen oireiden varalta. Pitkään jatkuva tai toistuva ripuli hoidon aikana voi olla riskitekijä anaalifistelin kehittymiselle. Kabotsantinibi on lopetettava, jos potilaalla ilmenee ruoansulatuskanavan perforaatio tai fisteli, jota ei voida hoitaa riittävän tehokkaasti.

Ruoansulatuskanavan häiriöt

Yleisimpiä ruoansulatuskanavan tapahtumia olivat ripuli, pahoinvointi/oksentelu, ruokahalun heikkeneminen ja suutulehdus/suukipu (ks. kohta 4.8). Kuivumisen, elektrolyyttihäiriöiden ja painon laskun välttämiseksi on välittömästi aloitettava lääkinällinen hoito, mukaan lukien tukihoido pahoinvointilääkkeillä, ripulilääkkeillä tai antasideilla. Kabotsantinibihoidon keskeyttämistä, annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista pysyvästi on harkittava, jos merkittävät ruoansulatuskanavan häiriöt jatkuvat tai toistuvat (ks. taulukko 1).

Tromboemboliset tapahtumat

Kabotsantinibia käytettäessä on havaittu laskimoiden tromboembolisia tapahtumia, mukaan lukien keuhkoemboliaa, sekä valtimotromboemboliaa, joka on joskus johtanut kuolemaan. Kabotsantinibia on annettava varoen potilaille, joilla on ollut tällaisia tapahtumia aiemmin tai joilla on niiden riski. Maksasyöpää koskeneessa tutkimuksessa (CELESTIAL) kabotsantinibia saaneilla potilailla ilmoitettiin porttilaskimotromboosia, joka johti yhdessä tapauksessa kuolemaan. Porttilaskimon tromboosin vaara näyttäisi olevan tavanomaista suurempi, jos kasvain on aiemmin levinnyt porttilaskimoon. Kabotsantinibi on lopetettava, jos potilaalle kehittyy akuutti sydäninfarkti tai jokin muu kliinisesti merkittävä tromboembolinen komplikaatio.

Verenvuoto

Kabotsantinibia käytettäessä on havaittu vaikeaa verenvuotoa, joka on joskus johtanut kuolemaan. Potilaat, joilla on ennen hoidon aloittamista esiintynyt vaikeaa verenvuotoa, on arvioitava huolellisesti ennen kabotsantinibihoidon aloittamista. Kabotsantinibia ei saa antaa potilaille, joilla on vaikeaa verenvuotoa tai joilla on vaikean verenvuodon riski.

Maksasyöpää koskeneessa tutkimuksessa (CELESTIAL) kuolemaan johtaneita verenvuototapahtumia ilmoitettiin kabotsantinibiryhmässä yleisemmin kuin lumeryhmässä. Edennyttä maksasyöpää sairastavassa potilasjoukossa vaikealle verenvuodolle altistavia tekijöitä saattavat olla kasvaimen tunkeutuminen suuriin verisuoniin ja taustalla oleva maksakirroosi, joka on aiheuttanut ruokatorven suonikohjuja, porttilaskimon hypertensiota sekä trombosytopeniaa. CELESTIAL-tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, jotka saivat samanaikaisesti hyytymisenestohoitoa tai verihiutaleiden estäjiä. Tutkimuksesta suljettiin pois myös potilaat, joilla oli hoitamattomia tai puutteellisesti hoidettuja suonikohjuja tai suonikohjuja, joihin liittyi verenvuotoa tai suuri verenvuodon riski.

Kabotsantinibin ja nivolumabin yhdistelmän käyttöä edenneen munuaissyövän ensilinjan hoitoon koskeneeseen tutkimukseen (CA2099ER) ei otettu mukaan potilaita, jotka saivat hyytymisenestohoitoa hoitoannoksina.

Aneurysmat ja valtimon dissekaatiot

VEGF-reitin estäjien käyttö potilailla, joilla on kohonnut verenpaine tai joilla ei ole kohonnutta verenpainetta, saattaa edistää aneurysmien ja/tai valtimon dissekaatioiden muodostumista. Tämä riski on arvioitava tarkoin ennen kabotsantinibihoidon aloittamista potilaille, joilla on riskitekijöitä, kuten kohonnut verenpaine tai aikaisempi aneurysma.

Trombosytopenia

Maksasyöpää koskeneessa tutkimuksessa (CELESTIAL) ja erilaistunutta kilpirauhassyöpää koskeneessa tutkimuksessa (COSMIC-311) ilmoitettiin trombosytopeniaa ja verihiutaleiden määrän pienenemistä. Kabotsantinibihoiton aikana on seurattava verihiutaleiden määrää, ja annosta on muutettava trombosytopenian vaikeusasteen mukaan (ks. taulukko 1).

Haavakomplikaatiot

Kabotsantinibia käytettäessä on havaittu haavakomplikaatioita. Kabotsantinibihoito pitää lopettaa vähintään 28 vuorokautta ennen suunniteltua leikkausta, mukaan lukien hammaskirurgiset tai invasiiviset hammastoimenpiteet. Päätettäessä kabotsantinibihoiton jatkamisesta leikkauksen jälkeen on perusteena käytettävä kliinistä arviota haavan riittävästä paranemisesta. Kabotsantinibi on lopetettava, jos potilaan haavan paranemiseen liittyy lääketieteellisiä toimenpiteitä edellyttäviä komplikaatioita.

Hypertensio

Kabotsantinibia käytettäessä on havaittu verenpaineen kohoamista, mukaan lukien hypertensiivisiä kriisejä. Verenpaine on saatava hyvään hoitotasapainoon ennen kabotsantinibihoiton aloittamista. Kabotsantinibihoiton aloittamisen jälkeen verenpainetta on seurattava varhaisessa vaiheessa ja säännöllisesti, ja sitä on hoidettava tarpeen mukaan asianmukaisella verenpainelääkityksellä. Jos verenpaine on jatkuvasti koholla verenpainelääkityksestä huolimatta, kabotsantinibihoito on keskeytettävä, kunnes verenpaine on hallinnassa, minkä jälkeen kabotsantinibihoitoa voidaan jatkaa pienemmällä annoksella. Kabotsantinibi on lopetettava, jos hypertensio on vaikea ja jatkuu verenpainelääkityksestä ja kabotsantinibiannoksen pienentämisestä huolimatta. Hypertensiivisen kriisin ilmetessä kabotsantinibihoito on lopetettava.

Osteonekroosi

Kabotsantinibia käytettäessä on havaittu leuan osteonekroositapahtumia. Suu pitää tarkastaa ennen kabotsantinibin aloittamista ja säännöllisesti kabotsantinibihoiton aikana. Potilaita tulee neuvoa suun hygienian suhteen. Kabotsantinibihoitosta tulee pidättäytyä mahdollisuuksien mukaan vähintään 28 vuorokautta ennen suunniteltua hammaskirurgista tai invasiivista hammastoimenpidettä. Varovaisuutta pitää noudattaa potilailla, jotka saavat leuan osteonekroosiin liittyviä lääkkeitä, kuten bisfosfonaatteja. Kabotsantinibi keskeytetään potilailla, joilla esiintyy leuan osteonekroosia.

Palmoplantaarinen erythrodysestesia

Kabotsantinibia käytettäessä joillakin potilailla on havaittu palmoplantaarinen erythrodysestesia -oireyhtymää (kämmeniin ja jalkapohjiin liittyvä oireyhtymä, PPES). Jos PPES on vaikea, kabotsantinibihoiton keskeyttäminen on harkittava. Kun PPES lievenee 1. asteeseen, kabotsantinibi on aloitettava uudelleen pienemmällä annoksella.

Proteinuria

Kabotsantinibia käytettäessä on havaittu proteinuriaa. Virtsan valkuaispitoisuutta on seurattava säännöllisesti kabotsantinibihoiton aikana. Kabotsantinibi on lopetettava, jos potilaalle kehittyy nefroottinen oireyhtymä.

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä

Kabotsantinibia käytettäessä on havaittu posteriorista reversiibeliä enkefalopatiaoireyhtymää (PRES). Oireyhtymän mahdollisuus on otettava huomioon, jos potilaalla on useita oireita, kuten kouristuskohtauksia, päänsärkyä, näköhäiriöitä, sekavuutta tai henkisen vireystilan muutoksia. Kabotsantinibihoito on lopetettava, jos potilaalla on PRES.

QT-ajan pidentyminen

Kabotsantinibia on käytettävä varoen potilaille, joilla on aiemmin esiintynyt QT-ajan pidentymistä, jotka käyttävät rytmihäiriölääkkeitä tai joilla on merkityksellinen sydänsairaus, bradykardia tai elektrolyyttihäiriö. Kabotsantinibia käytettäessä on harkittava ajoittaista hoidonaikaista EKG:n ja elektrolyyttipitoisuuksien (seerumin kalsium, kalium ja magnesium) seuranta.

Kilpirauhasen toimintahäiriö

Kaikille potilaille suositellaan tekemään ennen hoidon aloittamista kilpirauhasen toimintaa selvittävät laboratoriomääritykset. Potilaat, joilla on ennestään hypotyreoosi tai hypertyreoosi, pitää hoitaa tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti ennen kabotsantinibihoidon aloittamista. Kaikkia potilaita pitää tarkkailla kabotsantinibihoidon aikana kilpirauhasen toimintahäiriöiden oireiden ja löydösten havaitsemiseksi. Kilpirauhasen toimintaa pitää seurata säännöllisin väliajoin koko kabotsantinibihoidon ajan. Potilaat, joille kehittyy kilpirauhasen toimintahäiriö, pitää hoitaa tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti.

Biokemiallisten laboratoriotulosten tulosten poikkeavuudet

Kabotsantinibin käyttöön on liittynyt elektrolyyttiarvojen poikkeavuuksien (mukaan lukien hypo- ja hyperkalemian, hypomagnesemian, hypokalsemian, hyponatremian) tavanomaista suurempi ilmaantuvuus. Kabotsantinibin käytön yhteydessä esiintynyt hypokalsemia on ollut yleisempää ja vaikeampiasteista (mukana 3. ja 4. asteen tapauksia) kilpirauhassyöpää sairastavilla potilailla kuin muilla syöpäpotilailla. Kabotsantinibihoidon aikana on suositeltavaa seurata biokemiallisia parametreja ja tarvittaessa aloittaa asianmukainen korvaushoito tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti. Maksasyöpää sairastavilla potilailla on ilmennyt maksaenkefalopatiatapauksia, joiden voidaan katsoa johtuneen elektrolyyttitasapainon häiriöistä. Kabotsantinibihoidon keskeyttämistä, annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista pysyvästi on harkittava, jos merkittävät poikkeavuudet jatkuvat tai toistuvat (ks. taulukko 1).

CYP3A4-induktorit ja -estäjät

Kabotsantinibi on CYP3A4:n substraatti. Ketokonatsoli on voimakas CYP3A4:n estäjä, ja kabotsantinibin samanaikainen anto ketokonatsolin kanssa suurensi kabotsantinibin plasma-altistusta. Varovaisuutta on noudatettava, kun kabotsantinibia annetaan sellaisten lääkeaineiden kanssa, jotka ovat voimakkaita CYP3A4:n estäjiä. Rifampisiini on voimakas CYP3A4:n induktori, ja kabotsantinibin anto samanaikaisesti rifampisiinin kanssa pienensi kabotsantinibin plasma-altistusta. Siksi kabotsantinibia käytettäessä on vältettävä sellaisten lääkeaineiden pitkään jatkuvaa käyttöä, jotka ovat voimakkaita CYP3A4:n induktoreja (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

P-glykoproteiinin substraatit

Kabotsantinibi oli P-glykoproteiinin (P-gp:n) kuljetustoiminnan estäjä ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), mutta ei substraatti, kaksisuuntaisessa analyysijärjestelmässä, jossa käytettiin MDCK-MDR1-soluja. Siksi kabotsantinibi saattaa mahdollisesti suurentaa samanaikaisesti annettujen P-gp:n substraattien pitoisuuksia plasmassa. Potilaita on varoitettava P-gp:n substraattien (esim. feksofenadiinin, aliskireenin, ambrisentaanin, dabigatraanieteksilaatin, digoksiinin, kolkisiinin, maravirokin, posakonatsolin, ranolatsiinin, saksagliptiinin, sitagliptiinin, talinololin, tolvaptaanin) käytöstä kabotsantinibihoidon aikana (ks. kohta 4.5).

MRP2-estäjät

MRP2-estäjien käyttö saattaa suurentaa kabotsantinibin pitoisuuksia plasmassa. Siksi MRP2-estäjien (esim. sikloporiinin, efavirensin, emtrisitabiinin) samanaikaiseen käyttöön on suhtauduttava varoen (ks. kohta 4.5).

Apuaineet

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkevalmistetta.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus kabotsantinibiin

CYP3A4-estäjät ja -induktorit

Kun terveille vapaaehtoisille annettiin ketokonatsolia, joka on voimakas CYP3A4:n estäjä (400 mg vuorokaudessa 27 päivän ajan), kabotsantinibin puhdistuma väheni (29 %) ja kabotsantinibin kerta-annoksen plasma-altistus (AUC) suureni 38 %. Siksi voimakkaiden CYP3A4:n estäjien (esim. ritonaviirin, itrakonatsolin, erytromysiinin, klaritromysiinin, greippimehun) samanaikaiseen käyttöön kabotsantinibin kanssa on suhtauduttava varoen.

Kun terveille vapaaehtoisille annettiin rifampisiinia, joka on voimakas CYP3A4:n induktori (600 mg vuorokaudessa 31 päivän ajan), kabotsantinibin puhdistuma suureni (4,3-kertaisesti) ja kabotsantinibin kerta-annoksen plasma-altistus (AUC) pieneni 77 %. Siksi voimakkaiden CYP3A4:n induktorien (esim. fenytoiinin, karbamatsepiinin, rifampisiinin, fenobarbitaalin tai mäkikuismaa [*Hypericum perforatum*] sisältävien rohdosvalmisteiden) pitkään jatkuvaa käyttöä kabotsantinibin kanssa on vältettävä.

Mahan pH-arvoa muuttavat aineet

Protonipumpun estäjän (PPI:n) esomepratsolin (40 mg vuorokaudessa 6 päivän ajan) annolla terveille vapaaehtoisille samanaikaisesti yhden 100 mg:n kabotsantinibiannoksen kanssa ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta kabotsantinibin plasma-altistukseen (AUC-arvoon). Annoksen muuttaminen ei ole aiheellista, kun potilaille annetaan mahan pH-arvoa muuttavia aineita (esim. protonipumpun estäjiä, H₂-reseptorisaalpaajia tai antasideja) samanaikaisesti kabotsantinibin kanssa.

MRP2-estäjät

In vitro -tiedot osoittavat, että kabotsantinibi on MRP2:n substraatti. Siksi MRP2-estäjien antaminen saattaa suurentaa kabotsantinibin pitoisuutta plasmassa.

Sappisuoloja sitovat aineet

Sappisuoloja sitovilla aineilla, kuten kolestyramiinilla ja kolesevelaamilla (Cholestagel), voi olla yhteisvaikutuksia kabotsantinibin kanssa, ja ne voivat vaikuttaa sen imeytymiseen (tai takaisinimeytymiseen), mikä voi johtaa vähäisempään altistukseen (ks. kohta 5.2). Näiden mahdollisten yhteisvaikutusten kliininen merkitys ei ole tiedossa.

Kabotsantinibin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Kabotsantinibin vaikutusta steroidiryhmän ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Koska ehkäisevän vaikutuksen pysyvyyttä ei voida taata, suositellaan lisäehkäisyyn, kuten estemenetelmän, käyttöä.

Kabotsantinibin vaikutusta varfariinin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Yhteisvaikutus varfariinin kanssa voi olla mahdollinen. Tällaista yhdistelmää käytettäessä on seurattava INR-arvoja.

P-glykoproteiinin substraattit

Kabotsantinibi oli P-gp:n kuljetustoiminnan estäjä (IC₅₀ = 7,0 µM) mutta ei substraatti kaksisuuntaisessa analyysijärjestelmässä, jossa käytettiin MDCK-MDR1-soluja. Siksi kabotsantinibi saattaa mahdollisesti suurentaa samanaikaisesti annettujen P-gp:n substraattien pitoisuuksia plasmassa. Potilaita on varoitettava P-gp:n substraattien (esim. feksofenadiinin, aliskireenin, ambrisentaanin, dabigatranieteksilaatin, digoksiinin, kolkisiinin, maravirokin, posakonatsolin, ranolatsiinin, saksagliptiinin, sitagliptiinin, talinololin, tolvaptaanin) käytöstä kabotsantinibihoidon aikana.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehille ja naisille

Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskaaksi tuloa kabotsantinibihoidon aikana. Kabotsantinibihoidoa saavien miespotilaiden naispuolisia kumppaneita on neuvottava välttämään raskaaksi tuloa. Mies- ja naispotilaiden sekä heidän kumppaneidensa on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään neljä kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Koska ehkäisy pillereitä ei ehkä voida pitää ”tehokkaana ehkäisy menetelmänä”, niitä on käytettävä jonkun toisen menetelmän, kuten estemenetelmän, kanssa (ks. kohta 4.5).

Raskaus

Kabotsantinibia käyttävistä raskaana olevista naisista ei ole tutkimuksia. Eläinkokeissa on havaittu alkio- ja sikiövaikutuksia sekä teratogeenisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Kabotsantinibia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä kabotsantinibihoitoa.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö kabotsantinibi ja/tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Lapsen kohdistuvan mahdollisen vahingollisen vaikutuksen takia äidin on lopetettava imetys kabotsantinibihoidon ajaksi ja vähintään neljän kuukauden ajaksi hoidon päättymisen jälkeen.

Hedelmällisyys

Kabotsantinibin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole olemassa tietoja. Ei-kliinisten turvallisuutta koskevien löydösten perusteella kabotsantinibihoito saattaa vaarantaa miesten ja naisten hedelmällisyyden (ks. kohta 5.3). Sekä miehiä että naisia on kehoitettava hakeutumaan hedelmällisyysneuvontaan ja harkitsemaan mahdollisuuksia hedelmällisyyden säilyttämiseen ennen hoidon aloittamista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Kabotsantinibilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Kabotsantinibiin on yhdistetty haittavaikutuksia, kuten väsymystä ja heikkoutta, ja siksi suositellaan varovaisuutta ajettaessa tai koneita käytettäessä.

4.8 Haittavaikutukset

Kabotsantinibi monoterapiana

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Munuaissyöpää sairastavilla yleisimmät vakavat haittavaikutukset (esiintyvyys ≥ 1 %) ovat keuhkokuume, vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, hypertensio, embolia, hyponatremia, keuhkoembolia, oksentelu, kuivuminen, väsymys, voimattomuus, ruokahalun heikkeneminen, syvä laskimotromboosi, huimaus, hypomagnesemia ja palmoplantaarinen erytrodysestesia -oireyhtymä (PPES).

Munuaissyöpää sairastavilla yleisimmin esiintyneitä kaikenasteisia (esiintyivät vähintään 25 prosentilla potilaista) haittavaikutuksia olivat ripuli, väsymys, pahoinvointi, ruokahalun heikkeneminen, palmoplantaarinen erytrodysestesia -oireyhtymä (PPES), hypertensio, painon lasku, oksentelu, makuhäiriö, ummetus ja ASAT-arvon nousu. Hypertensiota havaittiin yleisemmin aiemmin hoitamaton munuaissyöpää sairastavassa potilasjoukossa (67 %) verrattuna potilaisiin, joiden munuaissyöpää hoidettiin aiemman endoteelikasvutekijään (VEGF) kohdistetun hoidon jälkeen (37 %).

Maksasyöpää sairastavilla yleisimmät vakavat haittavaikutukset (esiintyvyys ≥ 1 %) ovat maksaenkefalopatia, voimattomuus, väsymys, palmoplantaarinen erytrodysestesia -oireyhtymä, ripuli, hyponatremia, oksentelu, vatsakipu ja trombosytopenia.

Maksasyöpää sairastavilla yleisimmin esiintyneitä kaikenasteisia (esiintyivät vähintään 25 prosentilla potilaista) haittavaikutuksia olivat ripuli, ruokahalun heikkeneminen, palmoplantaarinen erytrodysestesia -oireyhtymä, väsymys, pahoinvointi, hypertensio ja oksentelu.

Erilaistunutta kilpirauhassyöpää sairastavilla yleisimmät vakavat haittavaikutukset (esiintyvyys ≥ 1 %) ovat ripuli, pleuraeffuusio, pneumoniitti, keuhkoembolia, hypertensio, anemia, syvä laskimotukos, hypokalsemia, leuan osteonekroosi, kipu, palmoplantaarinen erytrodysestesia -oireyhtymä, oksentelu ja munuaisten vajaatoiminta.

Erilaistunutta kilpirauhassyöpää sairastavilla yleisimmin esiintyneitä kaikenasteisia (esiintyivät vähintään 25 prosentilla potilaista) haittavaikutuksia olivat ripuli, palmoplantaarinen erytrodysestesia -oireyhtymä, hypertensio, väsymys, ruokahalun heikkeneminen, pahoinvointi,

alaniiniaminotransferaasipitoisuuden suureneminen, aspartaattiaminotransferaasipitoisuuden suureneminen ja hypokalsemia.

Luettelo haittavaikutuksista taulukkomuodossa

Kabotsantinibimonoterapiaa saaneiden munuaissyöpää, maksasyöpää tai erilaistunutta kilpirauhassyöpää sairastavien potilaiden (n = 1 128) yhdistetyissä tiedoissa raportoidut haittavaikutukset tai kabotsantinibin markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset luetellaan taulukossa 2 MedDRA-elinjärjestelmä- ja yleisyysluokituksen mukaan. Esiintymistiheydet perustuvat kaikkiin asteisiin ja ne on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2: Kliinisissä tutkimuksissa tai valmisteen markkinoille tulon jälkeen kabotsantinibia monoterapiana saaneilla potilailla raportoidut haittavaikutukset

Infektiot	
Yleinen	Absessi, keuhkokuume
Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen	anemia, trombosytopenia
Yleinen	neutropenia, lymfopenia
Umpieritys	
Hyvin yleinen	Hypotyreoosi*
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen	ruokahalun heikkeneminen, hypomagnesemia, hypokalemia, hypoalbuminemia
Yleinen	kuivuminen, hypofosfatemia, hyponatremia, hypokalsemia, hyperkalemia, hyperbilirubinemia, hyperglykemia, hypoglykemia
Hermosto	
Hyvin yleinen	makuhäiriö, päänsärky, huimaus
Yleinen	perifeerinen neuropatia ^a
Melko harvinainen	kouristukset, aivoverisuonitapahtuma, posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen	Tinnitus
Sydän	
Melko harvinainen	akuutti sydäninfarkti
Verisuonisto	
Hyvin yleinen	hypertensio, verenvuoto ^{b*}
Yleinen	laskimotromboosi ^c
Melko harvinainen	hypertensiivinen kriisi, valtimotromboosi, valtimoveritulppa
Tuntematon	aneurysmat ja valtimon dissekaatiot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleinen	äänen käheys, hengenahdistus, yskä
Yleinen	Keuhkoembolia
Melko harvinainen	Ilmarinta
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	ripuli*, pahoinvointi, oksentelu, suutulehdus, ummetus, vatsakipu, dyspepsia
Yleinen	ruoansulatuskanavan perforaatio*, haimatulehdus, fisteli*, gastroesofageaalinen refluksitauti, peräpukamat, suukipu, suun kuivuminen, nielemisvaikeus
Melko harvinainen	Kielikipu
Maksa ja sappi	
Yleinen	maksaenkefalopatia*

Melko harvinainen	kolestaattinen maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleinen	palmoplantaarinen erytrodysestesia -oireyhtymä, ihottuma
Yleinen	kutina, hiustenlähtö, kuiva iho, aknen kaltainen dermatiitti, hiusten värimuutos, hyperkeratoosi, eryteema
Tuntematon	Ihovaskuliitti
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen	Raajakipu
Yleinen	lihaskouristukset, nivelkipu
Melko harvinainen	leuan osteonekroosi
Munuaiset ja virtsatiet	
Yleinen	Valkuaisvirtsaus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	uupumus, limakalvojen tulehdus, voimattomuus, perifeerinen edeema
Tutkimukset^d	
Hyvin yleinen	painon lasku, seerumin ALAT- ja ASAT- arvojen nousu
Yleinen	veren AFOS-arvojen nousu, GGT-arvojen nousu, veren kreatiniiniarvon nousu, amylaasiarvojen nousu, lipaasiarvojen nousu, veren kolesteroliarvojen nousu, veren triglyseridiarvojen nousu
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	
Melko harvinainen	haavakomplikaatiot ^e

* Ks. tarkemmat tiedot kohdasta 4.8 Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus.

^a Mukaan lukien polyneuropatia; perifeerinen neuropatia on ollut pääasiassa sensorista

^b Mukaan lukien nenäverenvuoto yleisimmin ilmoitettuna haittavaikutuksena

^c Kaikentyyppiset laskimotromboosit, mukaan lukien syvä laskimotromboosi

^d Perustuu raportoituuihin haittavaikutuksiin

^e Heikentynyt paraneminen, leikkausalueen komplikaatiot ja haavan aukeaminen

Kabotsantinibi yhdistelmänä nivolumabin kanssa edenneen munuaissyövän ensilinjan hoitoon

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Annettaessa kabotsantinibia yhdistelmänä nivolumabin kanssa, ks. nivolumabin valmisteyhteenveto ennen hoidon aloittamista. Lisätietoja nivolumabimonoterapian turvallisuusprofiilista, ks. nivolumabin valmisteyhteenveto.

Tietoaineistossa, joka koskee munuaissyövän hoitoa kabotsantinibiannosten 40 mg kerran päivässä ja nivolumabiannosten 240 mg:n joka toinen viikko yhdistelmällä (n = 320) ja jossa seuranta-aika on vähintään 16 kuukautta, yleisimmät vakavat haittavaikutukset (ilmaantuvuus $\geq 1\%$) ovat ripuli, pneumoniitti, keuhkoembolia, keuhkokuume, hyponatremia, kuume, lisämunuaisten vajaatoiminta, oksentelu, kuivuminen.

Yleisimmät haittavaikutukset ($\geq 25\%$) olivat ripuli, uupumus, palmoplantaarinen erytrodysestesia -oireyhtymä (PPES), suutulehdus, luuston ja lihasten kipu, hypertensio, ihottuma, hypotyreoosi, heikentynyt ruokahalu, pahoinvointi, vatsakipu. Valtaosa haittavaikutuksista oli lieviä tai kohtalaisia (aste 1 tai 2).

Luettelo haittavaikutuksista taulukkomuodossa

Kabotsantinibin ja nivolumabin yhdistelmällä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa tunnistetut haittavaikutukset luetellaan taulukossa 3 MedDRA-elinjärjestelmä- ja yleisyysluokituksen mukaan. Esiintymistiheydet perustuvat kaikkiin asteisiin ja ne on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3: Kabotsantinibin ja nivolumabin yhdistelmän käytössä raportoidut haittavaikutukset

Infektiot

Hyvin yleinen	ylähengitysteiden infektiio
Yleinen	Keuhkokuume
Veri ja imukudos	
Yleinen	Eosinofilia
Immuunijärjestelmä	
Yleinen	yliherkkyys (mukaan lukien anafylaktinen reaktio)
Melko harvinainen	infuusioon liittyvä yliherkkyysreaktio
Umpieritys	
Hyvin yleinen	hypotyreoosi, hypertyreoosi
Yleinen	lisämunaisten vajaatoiminta
Melko harvinainen	aivolisäkkeen tulehdus, kilpirauhastulehdus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hyvin yleinen	heikentynyt ruokahalu
Yleinen	Kuivuminen
Hermosto	
Hyvin yleinen	makuhäiriö, huimaus, päänsärky
Yleinen	perifeerinen neuropatia
Melko harvinainen	autoimmuunienkefaliitti, Guillain-Barrén oireyhtymä, myasteeninen oireyhtymä
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen	Tinnitus
Silmät	
Yleinen	kuivat silmät, näön sumeneminen
Melko harvinainen	Uveiitti
Sydän	
Yleinen	eteisvärinä, takykardia
Melko harvinainen	Sydänlihastulehdus
Verisuonisto	
Hyvin yleinen	Hypertensio
Yleinen	tromboosi ^a
Melko harvinainen	Valtimoveritulppa
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleinen	äänen käheys, hengenahdistus, yskä
Yleinen	pneumoniitti, keuhkoembolia, nenäverenvuoto, pleuraeffuusio
Melko harvinainen	Ilmarinta
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	ripuli, oksentelu, pahoinvointi, ummetus, suutulehdus, vatsakipu, dyspepsia
Yleinen	koliitti, gastriitti, suukipu, suun kuivuminen, peräpukamat
Melko harvinainen	haimatulehdus, ohutsuolen perforaatio ^b , kielikipu
Maksa ja sappi	
Yleinen	Hepatiitti
Tuntematon	sappitiekato ^c
Iho ja ihonalainen kudos	
Hyvin yleinen	palmoplantaarinen erytrodyastesia -oireyhtymä, ihottuma ^d , kutina
Yleinen	hiustenlähtö, kuiva iho, eryteema, hiusten värimuutos
Melko harvinainen	psoriaasi, urtikaria
Tuntematon	Ihovaskuliitti
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen	luuston ja lihasten kipu ^e , nivelkipu, lihasspasmii
Yleinen	Niveltulehdus

Melko harvinainen	myopatia, leuan osteonekroosi, fisteli
Munuaiset ja virtsatie	
Hyvin yleinen	Valkuaisvirtsaus
Yleinen	munuaisten vajaatoiminta, akuutti munuaisvaurio
Melko harvinainen	Munuaistulehdus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	uupumus, kuume, turvotus
Yleinen	kipu, kipu rintakehässä
Tutkimukset^f	
Hyvin yleinen	ALAT-arvon nousu, ASAT-arvon nousu, hypofosfatemia, hypokalsemia, hypomagnesemia, hyponatremia, hyperglykemia, lymfopenia, veren AFOS-arvojen nousu, lipaasiarvojen nousu, amylaasiarvojen nousu, trombosytopenia, veren kreatiniiniarvon nousu, anemia, leukopenia, hyperkalemia, neutropenia, hyperkalsemia, hypoglykemia, hypokalemia, kokonaisbilirubiiniarvon nousu, hypermagnesemia, hypernatremia, painon lasku
Yleinen	veren kolesteroliarvojen nousu, hypertriglyseridemia

Taulukossa 3 esitetyt haittavaikutusten esiintyvyydet eivät liity täysin yksinomaan kabotsantinibiiniin, vaan niihin saattavat osaltaan vaikuttaa perussairaus tai käyttö yhdistelmänä nivolumabin kanssa.

- ^a Tromboosi yhdistelmätermi, joka käsittää porttilaskimotromboosin, keuhkolaskimotromboosin, keuhkotromboosin, aorttatromboosin, valtimotromboosin, syvän laskimotromboosin, lantion laskimotromboosin, alaonttolaskimon tromboosin, laskimotromboosin, raajan laskimotromboosin
- ^b Kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu
- ^c Potilailla, jotka olivat saaneet aiempaa hoitoa immuuniaktivaation vapauttajilla tai saivat sitä samanaikaisesti
- ^d Ihottuma on yhdistelmätermi, joka käsittää dermatiitin, aknen kaltaisen dermatiitin, rakkulaisen dermatiitin, kesivän ihottuman, punoittavan ihottuman, folliculaarisen ihottuman, makulaarisen ihottuman, makulopapulaarisen ihottuman, papulaarisen ihottuman, kutisevan ihottuman ja lääkeihottuman
- ^e Luuston ja lihasten kipu on yhdistelmätermi, joka käsittää selkäkivun, luukivun, luusto- ja lihaskivun rintakehässä, luuston ja lihasten epä mukavat tuntemukset, lihassärlyn, niskakivun, raajakivun, selkärankakivun
- ^f Laboratoriotermien yleisyydet kuvastavat niiden potilaiden osuutta, joilla laboratoriomääritysten arvot huononivat lähtötilanteesta, lukuun ottamatta painon laskua, veren kolesteroliarvon nousua ja hypertriglyseridemiaa

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Seuraavia haittavaikutuksia koskevat tiedot perustuvat potilaisiin, jotka saivat pivotaalitutkimuksissa monoterapiana CABOMETYX-lääkevalmistetta 60 mg kerran vuorokaudessa suun kautta joko munuaissyöpään aiemmin annetun endoteelikasvutekijään (VEGF) kohdistetun hoidon jälkeen tai aiemmin hoitamattoman munuaissyöpään hoitoon, maksasyöpään hoitoon aikaisemman systeemisen hoidon jälkeen tai erilaistuneen kilpirauhassyöpään hoitoon, kun potilaan sairaus oli radiojodihoitoon vastaamaton tai sitä ei voitu hoitaa radiojodilla ja erilaistunut kilpirauhassyöpä oli edennyt aiemman systeemisen hoidon aikana tai sen jälkeen, tai potilaisiin, jotka saivat CABOMETYX-lääkevalmistetta 40 mg kerran vuorokaudessa suun kautta yhdistelmänä nivolumabin kanssa edenneen munuaissyöpään ensilinjan hoitoon (ks. kohta 5.1).

Ruoansulatuskanavan perforaatio (ks. kohta 4.4)

Tutkimuksessa, jossa munuaissyöpää hoidettiin aiemman endoteelikasvutekijään (VEGF) kohdistetun hoidon jälkeen (METEOR), ruoansulatuskanavan perforaatioita raportoitiin 0,9 prosentilla (3/331) kabotsantinibia saaneista munuaissyöpää sairastavista potilaista. Näiden tapahtumien vaikeusaste oli 2. tai 3. aste ja aika (mediaani) tapahtuman alkamiseen 10,0 viikkoa. Aiemmin hoitamattomasta munuaissyöpää koskeneesta tutkimuksessa (CABOSUN) ruoansulatuskanavan perforaatioita raportoitiin 2,6 prosentilla (2/78) kabotsantinibia saaneista potilaista. Tapahtumien vaikeusaste oli 4. tai 5. aste.

Maksasyöpää koskeneessa tutkimuksessa (CELESTIAL) ruoansulatuskanavan perforaatioita raportoitiin 0,9 prosentilla (4/467) kabotsantinibia saaneista potilaista. Kaikkien tapahtumien vaikeusaste oli 3. tai 4. aste, ja aika (mediaani) tapahtuman alkamiseen oli 5,9 viikkoa. Erilaistunutta kilpirauhassyöpää koskeneessa tutkimuksessa (COSMIC-311) asteen 4 ruoansulatuskanavan perforaatio raportoitiin yhdellä (0,6 %) kabotsantinibia saaneista potilaista, ja se tapahtui 14 viikkoa hoidon jälkeen.

Nivolumabin kanssa yhdistelmänä edenneen munuaissyövän ensilinjan hoitoon käytettäessä (CA2099ER) ruoansulatuskanavan perforaatioita ilmaantui 1,3 %:lle (4/320) hoitoa saaneista potilaista. Yksi tapahtuma oli astetta 3, kaksi tapahtumaa oli astetta 4 ja yksi tapahtuma oli astetta 5 (johti kuolemaan).

Kabotsantinibin kliinisessä ohjelmassa on esiintynyt kuolemaan johtaneita perforaatioita.

Maksaenkefalopatia (ks. kohta 4.4)

Maksasyöpää koskeneessa tutkimuksessa (CELESTIAL) maksaenkefalopatiaa (maksaenkefalopatia, enkefalopatia, hyperammoneeminen enkefalopatia) raportoitiin 5,6 prosentilla (26/467) kabotsantinibia saaneista potilaista. Tapahtumista 2,8 prosentissa vaikeusaste oli 3. tai 4. aste, ja yhden tapahtuman (0,2 %) vaikeusaste oli 5. Aika (mediaani) tapahtuman alkamiseen oli 5,9 viikkoa. Munuaissyöpää sairastaville tehdyissä tutkimuksissa (METEOR, CABOSUN ja CA2099ER) ja erilaistunutta kilpirauhassyöpää sairastaville tehdyssä tutkimuksessa (COSMIC-311) maksaenkefalopatiaa ei ilmoitettu.

Ripuli (ks. kohta 4.4)

Tutkimuksessa, jossa munuaissyöpää hoidettiin aiemman endoteelikasvutekijään (VEGF) kohdistetun hoidon jälkeen (METEOR), ripulia ilmoitettiin esiintyneen 74 prosentilla (245/331) kabotsantinibia saaneista munuaissyöpäpotilaista. Tapahtumista 11 prosentissa vaikeusaste oli 3. Aika (mediaani) tapahtuman alkamiseen oli 4,9 viikkoa.

Kliinisessä tutkimuksessa (CABOSUN), jossa oli mukana aiemmin hoitamattomia munuaissyöpäpotilaita, ripulia ilmoitettiin esiintyneen 73 prosentilla (57/78) kabotsantinibia saaneista munuaissyöpäpotilaista. Tapahtumista 10 prosentissa vaikeusaste oli 3.

Maksasyöpää sairastavilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa (CELESTIAL) ripulia ilmoitettiin esiintyneen 54 prosentilla (251/467) kabotsantinibia saaneista potilaista. Tapahtumista 9,9 prosentissa vaikeusaste oli 3. tai 4. aste. Kaikkien tapahtumien alkamiseen kulunut aika (mediaani) oli 4,1 viikkoa. Tutkittavia, joiden annosta muutettiin ripulin vuoksi, oli 84/467 (18 %); tutkittavia, joiden hoito keskeytettiin ripulin vuoksi, oli 69/467 (15 %) ja tutkittavia, joiden hoito lopetettiin ripulin vuoksi, oli 5/467 (1 %).

Erilaistunutta kilpirauhassyöpää koskeneessa tutkimuksessa (COSMIC-311) ripulia ilmoitettiin esiintyneen 62 %:lla kabotsantinibihoitoa saaneista potilaista (105/170). Tapahtumista 7,6 prosentissa vaikeusaste oli 3–4. Tutkittavia, joiden annosta pienennettiin ripulin vuoksi, oli 24/170 (14 %), ja tutkittavia, joiden hoito keskeytettiin ripulin vuoksi, oli 36/170 (21 %).

Nivolumabin kanssa yhdistelmänä edenneen munuaissyövän ensilinjan hoitoon käytettäessä (CA2099ER) ripulia raportoitiin ilmaantuneen 64,7 %:lle (207/320) hoitoa saaneista potilaista; asteen 3–4 tapahtumien ilmaantuvuus oli 8,4 % (27/320). Kaikkien tapahtumien alkamiseen kuluneen ajan mediaani oli 12,9 viikkoa. Annosten antamista myöhennettiin tai annosta pienennettiin 26,3 %:lla (84/320) potilaista ja hoito lopetettiin 2,2 %:lla (7/320) potilaista, joilla oli ripulia.

Fistelit (ks. kohta 4.4)

Tutkimuksessa, jossa munuaissyöpää hoidettiin aiemman endoteelikasvutekijään (VEGF) kohdistetun hoidon jälkeen (METEOR), fisteleitä ilmoitettiin esiintyneen 1,2 prosentilla (4/331) kabotsantinibia saaneista potilaista. Tämä luku sisältää anaalifistelit, joita esiintyi 0,6 prosentilla (2/331) kabotsantinibia saaneista potilaista. Yhden tapahtuman vaikeusaste oli 3. aste ja muiden 2. aste. Aika (mediaani) tapahtuman alkamiseen oli 30,3 viikkoa.

Aiemmin hoitamattomia munuaissyöpää koskeneessa tutkimuksessa (CABOSUN) ei raportoitu fisteleitä.

Maksasyöpää koskeneessa tutkimuksessa (CELESTIAL) fisteleitä ilmoitettiin esiintyneen 1,5 prosentilla (7/467) maksasyöpää sairastaneista potilaista. Aika (mediaani) tapahtuman alkamiseen oli 14 viikkoa.

Erilaistunutta kilpirauhassyöpää koskeneessa tutkimuksessa (COSMIC-311) fisteleitä (kaksi anaalifisteliä ja yksi faryngeaalinen fisteli) ilmoitettiin 1,8 prosentilla kabotsantinibia saaneista potilaista (3/170).

Nivolumabin kanssa yhdistelmänä edenneen munuaissyövän ensilinjan hoitoon käytettäessä (CA2099ER) fisteleitä raportoitiin ilmenneen 0,9 %:lle (3/320) hoitoa saaneista potilaista, ja fisteleiden vaikeusaste oli aste 1.

Kabotsantinibin kliinisessä ohjelmassa on esiintynyt kuolemaan johtaneita fisteleitä.

Verenvuoto (ks. kohta 4.4)

Tutkimuksessa, jossa munuaissyöpää hoidettiin aiemman endoteelikasvutekijään (VEGF) kohdistetun hoidon jälkeen (METEOR), vakavien verenvuototapahtumien ilmaantuvuus (aste ≥ 3) oli 2,1 % (7/331) kabotsantinibia saaneiden munuaissyöpää sairastavien potilaiden ryhmässä. Aika (mediaani) tapahtuman alkamiseen oli 20,9 viikkoa.

Aiemmin hoitamattomia munuaissyöpää koskeneessa tutkimuksessa (CABOSUN) vaikea-asteisten verenvuototapahtumien (aste ≥ 3) ilmaantuvuus oli 5,1 % (4/78) kabotsantinibia saaneiden munuaissyöpää sairastavien potilaiden ryhmässä.

Maksasyöpää koskeneessa tutkimuksessa (CELESTIAL) vaikea-asteisten verenvuototapahtumien (aste ≥ 3) ilmaantuvuus oli 7,3 % (34/467) kabotsantinibia saaneiden potilaiden ryhmässä. Aika (mediaani) tapahtuman alkamiseen oli 9,1 viikkoa.

Nivolumabin kanssa yhdistelmänä edenneen munuaissyövän ensilinjan hoitoon käytettäessä (CA2099ER) asteen ≥ 3 verenvuotoja ilmaantui 1,9 %:lle (6/320) hoitoa saaneista potilaista.

Erilaistunutta kilpirauhassyöpää koskeneessa tutkimuksessa (COSMIC-311) vaikea-asteisten verenvuototapahtumien (aste ≥ 3) ilmaantuvuus oli 2,4 % (4/170) kabotsantinibia saaneiden potilaiden ryhmässä. Aika (mediaani) tapahtuman alkamiseen oli 80,5 päivää.

Kabotsantinibin kliinisessä ohjelmassa on esiintynyt kuolemaan johtaneita verenvuotoja.

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES) (ks. kohta 4.4)

METEOR-, CABOSUN-, CA2099ER- ja CELESTIAL-tutkimuksissa ei raportoitu yhtään PRES-tapausta, mutta erilaistunutta kilpirauhassyöpää koskeneessa tutkimuksessa (COSMIC-311) raportoitiin PRES-tapaus yhdellä potilaalla, ja muissa kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu PRES-tapauksia harvoin (2/4872 potilasta; 0,04 %).

Maksaentsyymi-arvon nousu yhdistettäessä kabotsantinibi nivolumabiin munuaissyövän hoidossa

Kliinisessä tutkimuksessa aiemmin hoitamattomia munuaissyöpää sairastavat potilaat saivat kabotsantinibia yhdistelmänä nivolumabin kanssa. Asteiden 3 ja 4 ALAT-arvon nousun (10,1 %) sekä ASAT-arvon nousun (8,2 %) ilmaantuvuuden havaittiin olevan tällöin suurempi verrattuna edennyttä munuaissyöpää sairastaviin kabotsantinibimonoterapiaa saaviin potilaisiin (METEOR-tutkimuksessa ALAT-arvon nousu 3,6 % ja ASAT-arvon nousu 3,3 %). Asteen ≥ 2 ALAT- tai ASAT-arvon nousuun kuluneen ajan mediaani oli 10,1 viikkoa (vaihteluväli: 2–106,6 viikkoa; $n = 85$). 91 %:lla potilaista, joilla todettiin asteen ≥ 2 ALAT- tai ASAT-arvon nousu, kohonnut arvo korjautui asteeseen 0–1, mihin kuluneen ajan mediaani oli 2,29 viikkoa (vaihteluväli: 0,4–108,1 viikkoa).

Niistä 45 potilaasta, joilla todettiin asteen ≥ 2 ALAT- tai ASAT-arvon nousu ja jotka altistettiin uudelleen joko pelkästään kabotsantinibille ($n = 10$) tai nivolumabille ($n = 10$) tai näille kummallekin ($n = 25$), asteen ≥ 2 ALAT- tai ASAT-arvon nousun havaittiin uusiutuneen neljällä kabotsantinibia saaneella potilaalla, kolmella nivolumabia saaneella potilaalla ja kahdeksalla sekä kabotsantinibia että nivolumabia saaneella potilaalla.

Hypotyreoosi

Tutkimuksessa, jossa potilaiden munuaissyöpää hoidettiin aiemman endoteelikasvutekijään (VEGF) kohdistetun hoidon jälkeen (METEOR), hypotyreoosin ilmaantuvuus oli 21 % (68/331).

Tutkimuksessa, jossa oli mukana aiemmin hoitamattomia munuaissyöpäpotilaita (CABOSUN), hypotyreoosin ilmaantuvuus kabotsantinibihoitoa saaneilla munuaissyöpäpotilailla oli 23 % (18/78).

Maksasyöpää koskeneessa tutkimuksessa (CELESTIAL) hypotyreoosin ilmaantuvuus kabotsantinibihoitoa saaneilla potilailla oli 8,1 % (38/467) ja asteen 3 tapahtumien ilmaantuvuus oli 0,4 % (2/467).

Erilaistunutta kilpirauhassyöpää koskeneessa tutkimuksessa (COSMIC-311) hypotyreoosin ilmaantuvuus oli 2,4 % (4/170). Kaikkien tapahtumien vaikeusaste oli 1–2, eivätkä ne vaatineet hoidon muuttamista tai keskeyttämistä.

Nivolumabin kanssa yhdistelmänä edenneen munuaissyövän ensilinjan hoitoon käytettäessä (CA2099ER) hypotyreoosi ilmaantui 35,6 %:lle (114/320) hoitoa saaneista potilaista.

Pediatriset potilaat (ks. kohta 5.1)

ADVL1211-tutkimus oli kabotsantinibia koskenut suppea annoseskalaatiotutkimus pediatrialla ja nuorilla potilailla, joilla oli toistuvia tai hoitoon reagoimattomia kiinteitä kasvaimia, mukaan lukien keskushermoston kasvaimia. Tutkimuksen turvallisuutta koskeneeseen potilasjoukkoon (N = 39) kuuluneiden kaikkien annosryhmien kaikilla tutkittavilla havaittiin seuraavia tapahtumia yleisemmin kuin aikuisilla: suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus (ASAT) (hyvin yleinen, 76,9 %), suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus (ALAT) (hyvin yleinen, 71,8 %), pienentynyt lymfosyyttimäärä (hyvin yleinen, 48,7 %), pienentynyt neutrofilimäärä (hyvin yleinen, 35,9 %) ja suurentunut lipaasipitoisuus (hyvin yleinen, 33,3 %). Näiden preferred term -termien lisääntynyt yleisyys koskee kaikkia vaikeusasteita sekä näiden haittavaikutusten 3./4. astetta. Raportoidut haittatapahtumat ovat laadultaan aikuispotilailla tunnetun kabotsantinibin turvallisuusprofiilin mukaisia. Tutkittavien pieni lukumäärä ei kuitenkaan mahdollista lopullisia arvioita kehityssuunnista ja esiintyvyyksistä eikä jatkovertailua kabotsantinibin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa.

Kabotsantinibia koskenut ADVL1622-tutkimus tehtiin lapsilla ja nuorilla aikuisilla seuraavien kiinteiden kasvainten mukaisesti ositettuna: Ewingin sarkooma, rabdomyosarkooma, muu pehmytkudossarkooma kuin rabdomyosarkooma (NRSTS), osteosarkooma, Wilmsin kasvain tai muita harvinaisia kiinteitä kasvaimia (ei-tilastollinen kohortti). Tutkimuksen kaikissa ositteissa kabotsantinibihoitoa saaneiden lasten ja nuorten aikuisten turvallisuusprofiili oli verrannollinen kabotsantinibihoitoa saaneiden aikuisten turvallisuusprofiilin kanssa.

Lapsilla, joiden kasvulevyt olivat kabotsantinibihoiton aikana avoinna, on havaittu kasvulevyjen laajenemista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kabotsantinibin yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa, eikä yliannostuksen mahdollisia oireita ole määritetty.

Jos yliannostusta epäillään, kabotsantinibin anto on heti lopetettava ja aloitettava tukihoido. Aineenvaihduntaan liittyviä kliinisiä laboratorioparametreja on seurattava vähintään viikoittain tai sopivaksi katsotulla aikavälillä mahdollisten muutostrendien arvioimiseksi. Yliannostukseen liittyviä haittavaikutuksia on hoidettava oireenmukaisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: solunsalpaajat, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EX07.

Vaikutusmekanismi

Kabotsantinibi on pieni molekyyli ja se estää useita reseptorityrosiinikinaaseja (RTK), jotka liittyvät tuumorin kasvuun ja angiogeneesiin, patologiseen luun uudelleenmuotoutumiseen, lääkeresistenssiin ja syövän metastaattiseen etenemiseen. Kabotsantinibin kykyä estää useita kinaaseja arvioitiin, ja sen todettiin olevan MET-reseptorien (hepatosyyttikasvutekijän reseptoriproteiinin) ja endoteelikasvutekijän (VEGF) reseptorien estäjä. Kabotsantinibi estää myös muita tyrosiinikinaaseja, mukaan lukien GAS6-reseptori (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, kantasolutekijän reseptori (KIT), TRKB, Fms:n kaltainen tyrosiinikinaasi 3 (FLT3) ja TIE-2.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kabotsantinibi esti annoksesta riippuvaisesti tuumorin kasvua, aiheutti tuumorin regressiota ja/tai esti etäpesäkkeiden muodostumista useissa prekliinisissä tuumorimalleissa.

Kardiologinen elektrofysiologia

Medullaarista kilpirauhassyöpää sairastaville potilaille tehdyssä kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa havaittiin Friderician menetelmällä korjatun QT-ajan (QTcF) 10–15 ms:n piteneminen lähtötasosta 29. päivänä (mutta ei 1. päivänä) kabotsantinibihoidon (140 mg kerran vuorokaudessa) aloittamisen jälkeen. Tähän vaikutukseen ei liittynyt sydämen aaltomuodon morfologian muutoksia tai uusia rytmejä. Tässä tutkimuksessa tai munuaissyöpää tai maksasyöpää sairastaville tehdyissä tutkimuksissa (annos 60 mg) ei yhdenkään kabotsantinibihoitoa saaneen potilaan vahvistettu QTcF-aika ollut >500 ms.

Kliininen teho ja turvallisuus

Munuaissyöpä

Satunnaistettu tutkimus munuaissyöpää sairastavilla potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet endoteelikasvutekijään (VEGF) kohdistettua hoitoa (METEOR)

CABOMETYX-valmisteen turvallisuutta ja tehoa munuaissyövän hoitoon aiemmin annettun endoteelikasvutekijään (VEGF) kohdistetun hoidon jälkeen arvioitiin satunnaistetussa avoimessa 3. vaiheen monikeskustutkimuksessa (METEOR). Edennyttä munuaissyöpää (jossa oli kirkassolukomponentti) sairastavat potilaat (N = 658), jotka olivat aiemmin saaneet vähintään yhtä VEGF-reseptorin tyrosiinikinaasiestäjää (VEGFR TKI), satunnaistettiin (1:1) kabotsantinibiryhmään (N = 330) ja everolimuusiryhmään (N = 328). Potilaat olivat saattaneet saada aiempaa hoitoa sytokiineilla tai vasta-aineilla, joiden kohteena on VEGF, ohjelmoituun solukuolemaan vaikuttava PD-1-reseptori tai sen ligandit. Tutkimukseen otettiin potilaita, jotka olivat saaneet hoitoa aivometastaaseihin. Sökkoutettu riippumaton radiologinen arviointiryhmä arvioi etenemisvapaan elinajan (PFS), ja ensisijaisessa analyysissä oli mukana 375 ensimmäistä satunnaistettua tutkittavaa. Tehon toissijaisia päätetapahtumia olivat objektiivinen vasteisuus (ORR) ja kokonaiselossaoloaika (OS). Tuumorit arvioitiin 8 viikon välein ensimmäisen 12 kuukauden ajan ja sen jälkeen 12 viikon välein.

Lähtötason demografiset ja tautitiedot olivat samankaltaiset kabotsantinibi - ja everolimuusihaaroissa. Suurin osa potilaista oli miehiä (75 %), ja iän mediaani oli 62 vuotta. Potilaista 71 % sai aiemmin vain yhtä VEGFR TKI -hoitoa ja 41 % sai sunitinibia ainoana aiempana VEGFR TKI -hoitona. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) -keskuksen ennustepisteiden mukaan 46 % potilaista kuului hyvän ennusteen ryhmään (0 riskitekijää), 42 % kohtalaisen ennusteen ryhmään (1 riskitekijä) ja 13 % huonon ennusteen ryhmään (2 tai 3 riskitekijää). Potilaista 54 prosentilla tauti oli metastasoitunut kolmeen tai useampaan elimeen, kuten keuhkoihin (63 %), imusolmukkeisiin (62 %), maksaan (29 %) ja luustoon (22 %). Hoidon mediaanikesto oli 7,6 kuukautta (0,3–20,5) kabotsantinibiryhmän potilailla ja 4,4 kuukautta (0,21–18,9) everolimuusiryhmässä.

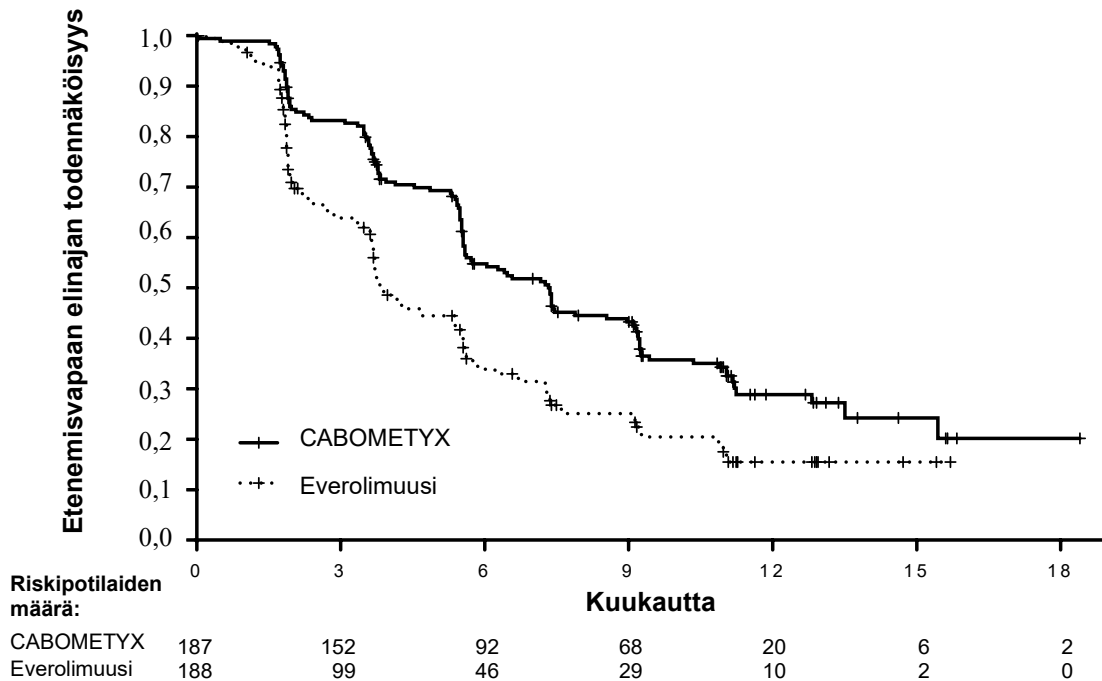
Kabotsantinibiryhmässä osoitettiin tilastollisesti merkitsevä etenemisvapaan elinajan paraneminen verrattuna everolimuusiryhmään (kuva 1, taulukko 4). Etenemisvapaan elinajan (PFS) analyysin kanssa samanaikaisesti toteutetussa suunnitellussa kokonaiselossaoloajan (OS) välianalyysissä ei saavutettu tilastollisen merkitsevyyden väliraja-arvoa (202 tapahtumaa, riskisuhde= 0,68 [0,51; 0,90], p = 0,006). Tämän jälkeisissä suunnittelemattomissa OS-välianalyysissä osoitettiin tilastollisesti merkitsevä paraneminen kabotsantinibiryhmään satunnaistetuilla potilailla verrattuna everolimuusiryhmän potilaisiin (320 tapahtumaa, mediaani 21,4 kk vs. 16,5 kk; riskisuhde = 0,66

[0,53; 0,83], p = 0,0003; kuva 2). Seuranta-analyysin (deskriptiivinen) OS-tulokset 430 tapahtumasta olivat vertailukelpoiset.

Myös hoitoaikeen mukaisen potilasryhmän eksploratiivisten PFS- ja OS-analyysien tulokset ovat yhdenmukaisesti paremmat kabotsantinibilla kuin everolimuuksilla erilaisissa alaryhmissä, jotka perustuvat ikään (< 65 vs. ≥ 65), sukupuoleen, MSKCC-riskiryhmään (hyvä, kohtalainen, huono), ECOG-luokitukseen (0 vs. 1), aikaan diagnoosista satunnaistamiseen (< 1 vuosi vs. ≥ 1 vuosi), tuumorin MET-luokitukseen (suuri vs. pieni vs. tuntematon), luuston metastaaseihin (ei ole vs. on), sisäelimestön metastaaseihin (ei ole vs. on), luuston ja sisäelimestön metastaaseihin (ei ole vs. on), aiempien VEGFR-TKI-hoitojen määrään (1 vs. ≥ 2), ensimmäisen VEGFR-TKI-hoidon kestoön (≤ 6 kk vs. > 6 kk).

Objektiivisten vasteosuuksien yhteenveto on taulukossa 5.

Kuva 1. Riippumattoman radiologisen arviointiryhmän arvioimaa etenemisvapaata elinaikaa munuaissyöpää sairastavilla tutkittavilla aiemman endoteelikasvutekijään (VEGF) kohdistetun hoidon jälkeen kuvaava Kaplan-Meier-käyrä (ensimmäiset 375 satunnaistettua tutkittavaa) (METEOR)

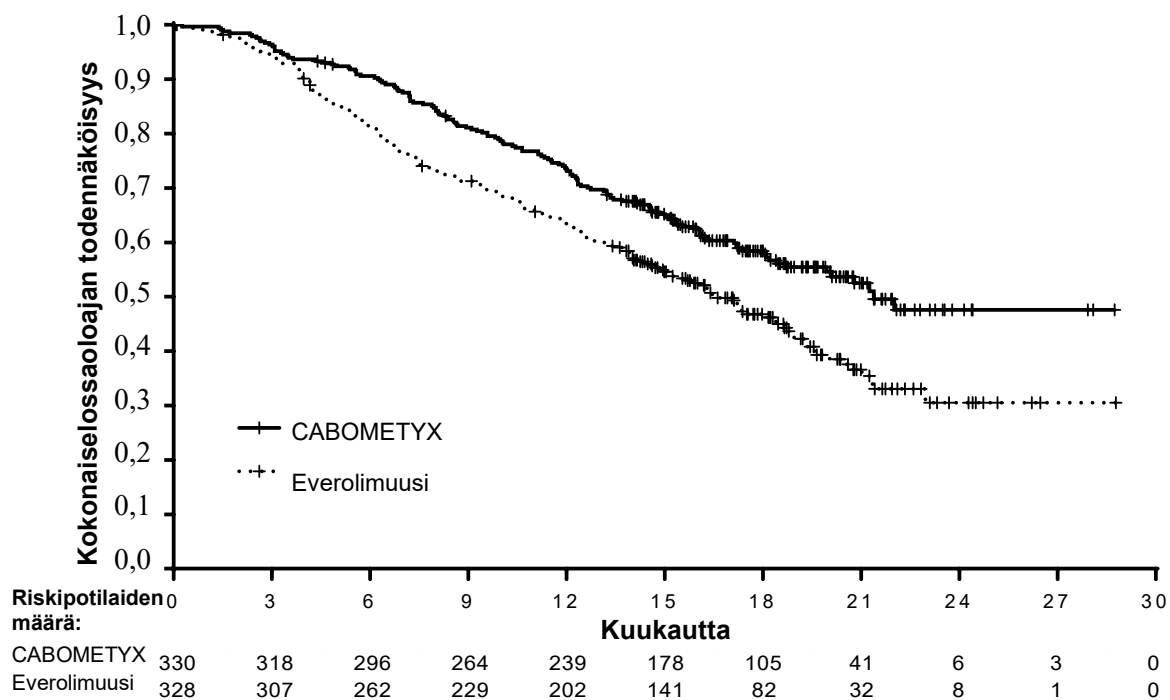


Taulukko 4. Yhteenveto riippumattoman radiologisen arviointiryhmän arvioimista etenemisvapaista elinajoista munuaissyöpää sairastavilla tutkittavilla aiemman endoteelikasvutekijään (VEGF) kohdistetun hoidon jälkeen (METEOR)

Päätetapahtuma	Ensijaisen PFS-analyysin populaatio		Lähtöryhmien muk. populaatio (ITT)	
	CABOMETYX	Everolimuusi	CABOMETYX	Everolimuusi
	N = 187	N = 188	N = 330	N = 328
Mediaani PFS (95 %:n luottamusväli), kk	7,4 (5,6; 9,1)	3,8 (3,7; 5,4)	7,4 (6,6; 9,1)	3,9 (3,7; 5,1)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli), p-arvo ¹	0,58 (0,45; 0,74), p<0,0001		0,51 (0,41; 0,62), p<0,0001	

¹ stratifioidun log-rank-testin arvo

Kuva 2. Kokonaiselossaoloaika munuaissyöpää sairastavien tutkittavien aiemman endoteelikasvutekijään (VEGF) kohdistetun hoidon jälkeen kuvaava Kaplan-Meier-käyrä (METEOR)



Taulukko 5. Yhteenveto ORR-löydöksistä munuaissyöpää sairastavilla tutkittavilla aiemman endoteelikasvutekijään (VEGF) kohdistetun hoidon jälkeen, riippumattoman radiologisen arviointiryhmän (IRC) ja tutkijan arviot

Päätetapahtuma	Esisijaisen analyysin ORR, ITT-populaatio, IRC		ORR, tutkijan analyysi, ITT-populaatio	
	CABOMETYX	Everolimuusi	CABOMETYX	Everolimuusi
	N = 330	N = 328	N = 330	N = 328
ORR (vain osittaiset vasteet) (95 %:n luottamusväli)	17 % (13 %, 22 %)	3 % (2 %, 6 %)	24 % (19 %, 29 %)	4 % (2 %, 7 %)
p-arvo ¹	p<0,0001		p<0,0001	
Osittainen vaste	17 %	3 %	24 %	4 %
Aika (mediaani), kk (95 %:n luottamusväli)	1,91 (1,6; 11,0)	2,14 (1,9; 9,2)	1,91 (1,3; 9,8)	3,50 (1,8; 5,6)
Stabiili tauti (SD) parhaana vasteena	65 %	62 %	63 %	63 %
Progressiivinen tauti (PD) parhaana vasteena	12 %	27 %	9 %	27 %

¹ khiin neliö -testi

Satunnaistettu tutkimus aiemmin hoitamattomilla munuaissyöpää sairastavilla potilailla (CABOSUN) CABOMETYX-valmisteen turvallisuutta ja tehoa aiemmin hoitamattoman munuaissyövän hoitoon arvioitiin satunnaistetussa avoimessa monikeskustutkimuksessa (CABOSUN). Aiemmin hoitamattomia, paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta munuaissyöpää (jossa oli kirkassolukomponentti) sairastavat potilaat (N = 157) satunnaistettiin (1:1) kabotsantinibiryhmään (N = 79) ja sunitinibiryhmään (N = 78). Potilailla piti olla kohtalaisen tai huonon ennusteen tauti, joka oli määritelty International Metastatic RCC Database Consortiumin (IMDC) riskiryhmäluokituksen mukaan. Potilaat ositettiin IMDC-riskiryhmän ja luustometastaasien (kyllä/ei) mukaan. Noin 75 %:lle potilaista oli tehty munuaisenpoisto ennen hoidon aloittamista.

Kohtalaisen ennusteen taudissa oli yksi tai kaksi seuraavista riskitekijöistä, kun taas huonon ennusteen taudissa oli kolme tai useampia riskitekijöitä: aika diagnoosista munuaissyövän systeemiseen hoitoon < 1 vuosi, hemoglobiinipitoisuus < normaaliarvon alarajan (lower limit of normal, LLN), korjattu kalsiumpitoisuus > normaaliarvon ylärajan (upper limit of normal, ULN), Karnofskyn suorituspisteet < 80 %, neutrofiilimäärä > normaaliarvon ylärajan ja trombosyyttimäärä > normaaliarvon ylärajan.

Esisijainen päätetapahtuma oli etenemisvapaa elin aika (PFS). Toissijaisia päätetapahtumia olivat objektiivinen vasteisuus (ORR) ja kokonaiselossaoloaika (OS). Tuumorit arvioitiin 12 viikon välein.

Lähtötason demografiset ja tautitiedot olivat samankaltaiset kabotsantinibi- ja sunitinibihaaroissa. Suurin osa potilaista oli miehiä (78 %), ja iän mediaani oli 62 vuotta. Potilaat jakautuivat IMDC-riskiryhmiin siten, että 81 prosentilla oli kohtalainen ennuste (1–2 riskitekijää) ja 19 prosentilla oli huono ennuste (≥ 3 riskitekijää). Suurimmalla osalla potilaista (87 %) ECOG-luokitus oli 0 tai 1; 13 prosentilla ECOG-luokitus oli 2. Kolmellakymmenelläkuudella prosentilla (36 %) potilaista oli luustometastaaseja.

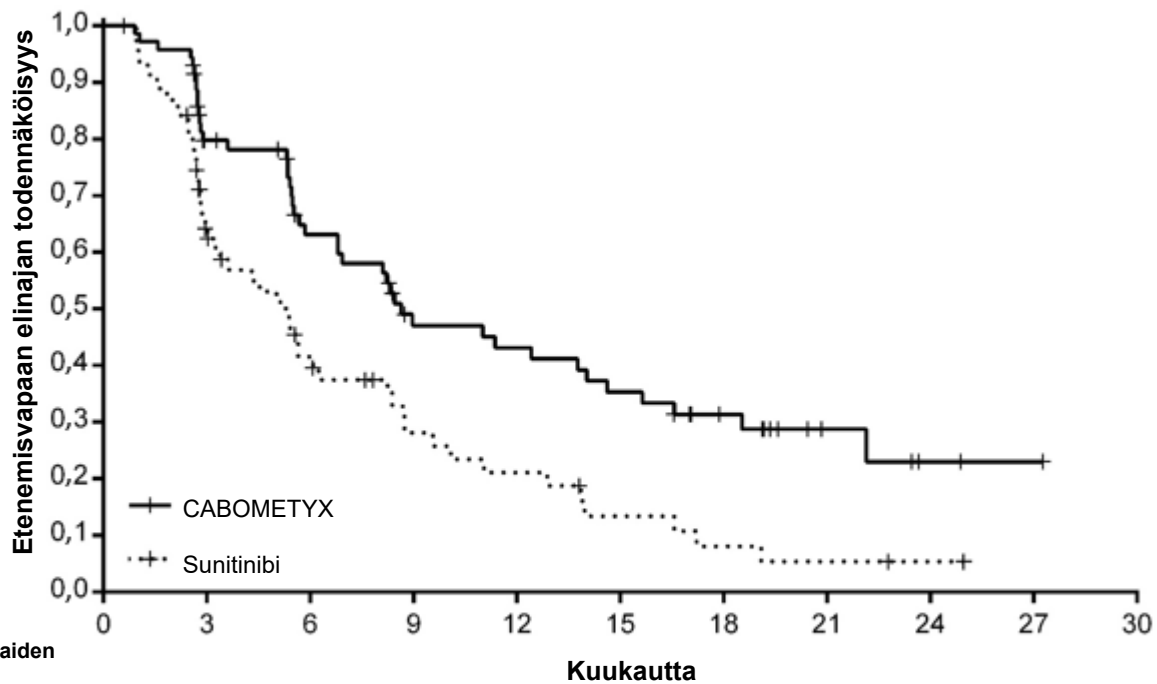
Kabotsantinibiryhmässä osoitettiin sokkoutetun riippumattoman radiologisen arviointiryhmän arvion perusteella tilastollisesti merkitsevä etenemisvapaan elinajan paraneminen verrattuna sunitinibiryhmään (kuva 3 ja taulukko 6). Tutkijoiden arvioista tehdyn analyysin ja riippumattoman radiologisen arviointiryhmän arvioiden analyysin etenemisvapaata elin aikaa koskevat tulokset olivat yhdenmukaiset.

Kabotsantinibihoiton vaikutus potilaiden sekä MET-positiivisiin että MET-negatiivisiin tuumoreihin oli suotuisa verrattuna sunitinibiin, ja hoidon aktiivisuus oli MET-positiivisiin tuumoreihin suurempi kuin MET-negatiivisiin tuumoreihin (riskisuhde = 0,32 [0,16; 0,63] [MET-positiiviset] vs. 0,67 [0,37; 1,23] [MET-negatiiviset]).

Kabotsantinibihoitossa potilaiden elinaika oli yleensä pidempi verrattuna sunitinibihoitoon (taulukko 6). Tutkimuksella ei ollut osoitusvoimaa OS-analyysin suhteen, ja tiedot ovat keskeneräisiä.

Yhteenveto objektiivista vasteosuutta (ORR) koskevista löydöksistä on taulukossa 6.

Kuva 3. Kaplan-Meierin käyrä etenemisvapaista elinajoista aiemmin hoitamattomilla munuaissyöpää sairastavilla tutkittavilla, riippumattoman radiologisen arviointiryhmän arvio



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

Taulukko 6. Tehoa koskevat tulokset aiemmin hoitamattomasta munuaissyöpää sairastavilla tutkittavilla (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko [ITT], CABOSUN)

	CABOMETYX (N = 79)	Sunitinibi (N = 78)
Etenemisvapaa elinaika (PFS), riippumattoman radiologisen arviointiryhmän arvio^a		
Mediaani PFS (95 %:n luottamusväli), kk	8,6 (6,2; 14,0)	5,3 (3,0; 8,2)
virheellisesti kohonnut	virheellisesti kohonnut	
Kaksitahoisen log-rank-testin p-arvo: ositettu ^b	p = 0,0005	
Etenemisvapaa elinaika (PFS), tutkijan arvio		
Mediaani PFS (95 %:n luottamusväli), kk	8,3 (6,5; 12,4)	5,4 (3,4; 8,2)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli); ositettu ^{b,c}	0,56 (0,37; 0,83)	
Kaksitahoisen log-rank-testin p-arvo: ositettu ^b	p = 0,0042	
Kokonaiselossaoloaika (OS)		
Mediaani OS (95 %:n luottamusväli), kk	30,3 (14,6; ei arvioitavissa)	21,0 (16,3; 27,0)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli); ositettu ^{b,c}	0,74 (0,47, 1,14)	
Objektiivinen vasteosuus (ORR), riippumattoman radiologisen arviointiryhmän arvio n (%)		
Täydellinen vaste	0	0
Osittainen vaste	16 (20)	7 (9)
ORR (vain osittainen vaste)	16 (20)	7 (9)
Stabiili tauti	43 (54)	30 (38)
Progressiivinen tauti	14 (18)	23 (29)
Objektiivinen vasteosuus (ORR), tutkijan arvio n (%)		
Täydellinen vaste	1 (1)	0
Osittainen vaste	25 (32)	9 (12)
ORR (vain osittainen vaste)	26 (33)	9 (12)
Stabiili tauti	34 (43)	29 (37)
Progressiivinen tauti	14 (18)	19 (24)

^a EU:n sensoroinnin mukaan

^b IxRS:n mukaisia ositustekijöitä ovat IMDC-riskiluokat (kohtalainen ennuste, huono ennuste ja luustometastaasi [kyllä, ei])

^c Arvioitu IxRS:n mukaisilla ositustekijöillä korjatulla Coxin suhteellisen vaaran regressiomallilla. Riskin suhde < 1 osoittaa etenemisvapaa elinajan olevan kabotsantinibin eduksi.

Satunnaistettu 3. vaiheen tutkimus kabotsantinibin ja nivolumabin yhdistelmän vertailusta sunitinibiin (CA2099ER)

Satunnaistetussa 3. vaiheen avoimessa tutkimuksessa (CA2099ER) arvioitiin kabotsantinibiannoksen 40 mg suun kautta kerran vuorokaudessa ja nivolumabiannoksen 240 mg laskimoon kahden viikon välein yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa edenneen/metastasoituneen munuaissyövän ensilinjan hoitoon. Tutkimuksessa oli mukana (18-vuotiaita tai vanhempia) potilaita, jotka sairastivat edennyttä tai metastasoitunutta munuaissyöpää, johon liittyi kirkassolukomponentti. Tutkimuksessa mukana olleiden potilaiden KPS-suorituskyky (Karnofsky Performance Status, KPS) oli ≥ 70 % ja tauti oli mitattavissa RECIST v1.1 -kriteerien perusteella heidän PD-L1-statuksestaan tai IMDC-riskiryhmästään riippumatta. Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli autoimmunisairaus tai muu systeemistä immunosuppressiota edellyttävä sairaus, jotka olivat aiemmin saaneet hoitoa PD-1-, PD-L1-, PD-L2-, CD137- tai CTLA-4-vasta-aineilla, joilla oli huonossa hoitotasapainossa oleva hypertensio verenpainelääkityksestä huolimatta, aktiivisia metastaaseja aivoissa tai huonossa hoitotasapainossa oleva lisämunuaisten vajaatoiminta. Potilaat ositettiin IMDC-ennustepisteiden, kasvaimen PD-L1:n ilmentämisen ja maantieteellisen alueen mukaan.

Yhteensä 651 potilasta satunnaistettiin saamaan joko 40 mg kabotsantinibia suun kautta kerran vuorokaudessa yhdistelmänä nivolumabiannosten 240 mg (n = 323) laskimoon kahden viikon välein kanssa tai 50 mg sunitinibia (n = 328) suun kautta vuorokaudessa neljän viikon ajan, jonka jälkeen seurasi kahden viikon hoitotauko. Hoitoa jatkettiin, kunnes sairaus eteni tai kunnes enintään 24 kuukauden pituisen nivolumabihoiton yhteydessä ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut

hyväksyttävissä. Hoitoa oli sallittua jatkaa RECIST 1.1 -version määritelmän perusteella tutkijan aluksi arvioimaa sairauden etenemistä pidempään, jos potilas tutkijan arvion mukaan oli hyötynyt hoidosta kliinisesti ja sietä tutkimuslääkkeen. Kasvain arvioitiin ensimmäisen kerran lähtötilanteen jälkeen 12 viikon (\pm 7 päivän) kuluttua satunnaistamisesta. Sen jälkeen kasvain arvioitiin 6 viikon (\pm 7 päivän) välein viikkoon 60 saakka, ja sen jälkeen 12 viikon (\pm 14 päivän) välein sairauden radiologiseen etenemiseen saakka, minkä sokkoutettu riippumaton keskitetty arvioijataho (Blinded Independent Central Review, BICR) varmisti. Tehoa koskevan ensisijaisen hoitotuloksen mittari oli sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon arvioima etenemisvapaa elinaika (PFS). Muita tehon mittareita olivat keskeiset toissijaiset päätetapahtumat kokonaiselossaoloaika (OS) ja objektiivinen vasteisuus (ORR).

Ominaisuudet olivat lähtötilanteessa yleisesti tasapainossa näiden kahden ryhmän välillä. Iän mediaani oli 61 vuotta (vaihteluväli: 28–90), ja 38,4 % oli iältään \geq 65-vuotiaita ja 9,5 % oli iältään \geq 75-vuotiaita. Valtaosa potilaista oli miehiä (73,9 %) ja valkoihoisia (81,9 %). Kahdeksan prosenttia potilaista oli aasialaisia, 23,2 %:lla KPS-suorituskyky oli lähtötilanteessa 79–80 % ja 76,5 %:lla se oli 90–100 %. Potilaat jakautuivat IMDC-riskiluokituksen osalta siten, että 22,6 %:lla riski oli matala, 57,6 %:lla kohtalainen ja 19,7 %:lla suuri. Kasvaimen PD-L1:n ilmentymisen osalta 72,5 %:lla potilaista PD-L1:n ilmentymä oli $<$ 1 % tai määrittämätön ja 24,9 %:lla potilaista PD-L1:n ilmentymä oli \geq 1 %. Potilaista 11,5 %:lla oli kasvaimessa sarkomatoidisia piirteitä. Hoidon keston mediaani kabotsantinibin ja nivolumabin yhdistelmällä hoitoa saaneilla potilailla oli 14,26 kuukautta (vaihteluväli: 0,2–27,3 kuukautta) ja sunitinibihoitoa saaneilla potilailla 9,23 kuukautta (vaihteluväli: 0,8–27,6 kuukautta).

Tutkimuksessa kabotsantinibin ja nivolumabin yhdistelmähoitoon satunnaistetuilla potilailla osoitettiin tilastollisesti merkitsevä hyöty etenemisvapaan elinajan, kokonaiselossaoloajan ja objektiivisen vasteisuuden osalta sunitinibihoitoon verrattuna.

Ensisijaisen analyysin tehoa koskevat tulokset (vähimmäisseuranta-aika 10,6 kuukautta, seuranta-ajan mediaani 18,1 kuukautta) esitetään taulukossa 7.

Taulukko 7: Tehoa koskevat tulokset (CA2099ER)

	nivolumabi + kabotsantinibi (n = 323)	sunitinibi (n = 328)
Sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon arvioima etenemisvapaa elinaika (PFS)		
Tapahtumia	144 (44,6 %)	191 (58,2 %)
Riskisuhde ^a	0,51	
95 %:n luottamusväli	(0,41; 0,64)	
p-arvo ^{b, c}	$<$ 0,0001	
Mediaani (95 %:n luottamusväli) ^d	16,59 (12,45; 24,94)	8,31 (6,97; 9,69)
Kokonaiselossaoloaika (OS)		
Tapahtumia	67 (20,7 %)	99 (30,2 %)
Riskisuhde ^a	0,60	
98,89 %:n luottamusväli	(0,40; 0,89)	
p-arvo ^{b, c, e}	0,0010	
Mediaani (95 %:n luottamusväli)	N.E.	N.E. (22,6; N.E.)
Osuus (95 %:n luottamusväli)		
6 kuukauden aikapisteessä	93,1 (89,7; 95,4)	86,2 (81,9; 89,5)

Sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon arvioima objektiivinen vasteosuus (ORR) (täydellinen vaste + osittainen vaste)	180 (55,7 %)	89 (27,1 %)
(95 %:n luottamusväli) ^f	(50,1; 61,2)	(22,4; 32,3)
Objektiivisten vasteosuuksien ero (95 %:n luottamusväli) ^g	28,6 (21,7; 35,6)	
p-arvo ^h	< 0,0001	
Täydellinen vaste (CR)	26 (8,0 %)	15 (4,6 %)
Osittainen vaste (PR)	154 (47,7 %)	74 (22,6 %)
Stabiili tauti (SD)	104 (32,2 %)	138 (42,1 %)
Vasteen keston mediaani^d		
Kuukautta (vaihteluväli)	20,17 (17,31; N.E.)	11,47 (8,31; 18,43)
Vasteeseen kuluneen ajan mediaani		
Kuukautta (vaihteluväli)	2,83 (1,0–19,4)	4,17 (1,7–12,3)

^a Ositettu Coxin suhteellinen riskimalli. Riskin suhde on nivolumabin ja kabotsantinibin osalta parempi kuin sunitinibin.

^b 2-tahoiset p-arvot saatu ositetusta tavallisesta log-rank-testistä.

^c Log-rank-testi ositettu IMDC-ennusteriskipisteiden (0, 1–2, 3–6), kasvaimen PD-L1:n ilmentymän ($\geq 1\%$ versus $< 1\%$ tai määrittämätön) ja maantieteellisen alueen (Yhdysvallat/Kanada/Länsi-Eurooppa/Pohjois-Eurooppa, muu maailma) mukaan siten kuin ne on syötetty IRT-järjestelmään (interaktiivinen vastausjärjestelmä).

^d Perustuu Kaplan-Meierin estimaatteihin.

^e Tilastollisen merkitsevyyden p-arvon raja $< 0,0111$.

^f Luottamusväli perustuu Clopperin ja Pearsonin menetelmään.

^g Ositteet korjattu DerSimonianin ja Lairdin perusteella objektiivisten vasteosuuksien erolla (nivolumabi + kabotsantinibi - sunitinibi)

^h CMH-testin 2-tahoinen p-arvo.

NE = ei arvioitavissa (non-estimable)

Etenemisvapaan elinajan ensisijaiseen analyysiin sisältyi uuden syöpähoidon sensurointi (taulukko 7). Etenevistä elinajaa koskevat uuden syöpähoidon osalta sensuroidut ja sensuroimattomat tulokset olivat yhdenmukaiset.

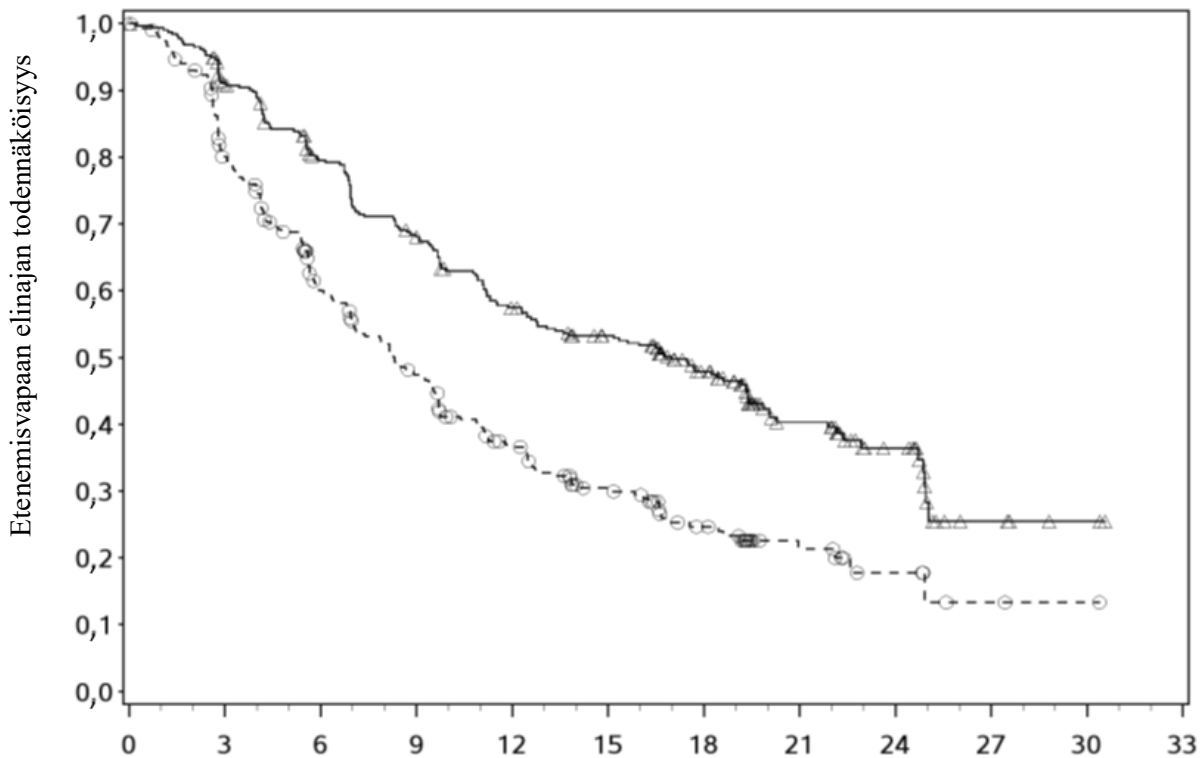
Kabotsantinibin ja nivolumabin yhdistelmähoitoa saaneen ryhmän etenemisvapaassa elinajassa havaittiin hyötyä sunitinibihoitoa saaneeseen ryhmään verrattuna riippumatta PD L1:n ilmentymisestä kasvaimessa. Kasvaimen PD L1:n ilmentymän ollessa $\geq 1\%$ etenemisvapaan elinajan mediaani oli kabotsantinibin ja nivolumabin yhdistelmähoidossa 13,08 kuukautta ja sunitinibiryhmässä 4,67 kuukautta (riskisuhde = 0,45; 95 %:n luottamusväli: 0,29; 0,68). Kasvaimen PD L1:n ilmentymän ollessa $< 1\%$ etenemisvapaan elinajan mediaani oli kabotsantinibin ja nivolumabin yhdistelmähoidossa 19,84 kuukautta ja sunitinibiryhmässä 9,26 kuukautta (riskisuhde = 0,50; 95 %:n luottamusväli: 0,38; 0,65).

Kabotsantinibin ja nivolumabin yhdistelmähoitoa saaneen ryhmän etenemisvapaassa elinajassa havaittiin hyötyä sunitinibiryhmään verrattuna riskiluokasta (IMDC) riippumatta. Matalan riskin ryhmässä kabotsantinibin ja nivolumabin yhdistelmän käytössä ei saavutettu etenemisvapaan elinajan mediaania ja sunitinibiryhmässä se oli 12,81 kuukautta (riskisuhde = 0,60; 95 %:n luottamusväli: 0,37; 0,98). Kohtalaisen riskin ryhmässä etenemisvapaan elinajan mediaani oli kabotsantinibin ja nivolumabin yhdistelmän käytössä 17,71 kuukautta ja sunitinibiryhmässä 8,38 kuukautta (riskisuhde = 0,54; 95 %:n luottamusväli: 0,41; 0,73). Suuren riskin ryhmässä etenemisvapaan elinajan mediaani oli kabotsantinibin ja nivolumabin yhdistelmän käytössä 12,29 kuukautta ja sunitinibiryhmässä 4,21 kuukautta (riskisuhde = 0,36; 95 %:n luottamusväli: 0,23; 0,58).

Etenemisvapaan elinajan ja kokonaiselossaoloajan päivitetty analyysi tehtiin, kun kaikkia potilaita oli seurattu vähintään 16 kuukauden ajan ja seuranta-ajan mediaani oli 23,5 kuukautta (ks. kuvat 4 ja 5). Etenevistä elinajan riskisuhde oli 0,52 (95 %:n luottamusväli: 0,43; 0,64).

Kokonaiselossaoloajan riskisuhde oli 0,66 (95 %:n luottamusväli: 0,50; 0,87). IMDC-riskiluokitusten alaryhmien tehoa koskevat päivitettyt tiedot (etenemisvapaa elinaika ja kokonaiselossaoloaika) ja PD-L1:n ilmentymätasot vahvistivat alkuperäiset tulokset. Matalan riskin ryhmä saavutti päivitetyssä analyysissä etenemisvapaa ajan mediaanin.

Kuva 4: Etenemisvapaa elinajan Kaplan-Meier-käyrät (CA2099ER)



Sokkoutetun riippumattoman keskitetyn arvioijatahon arvioima etenemisvapaa elinaika (kuukautta)
Riskiryhmän tutkittavien lukumäärä

Nivolumabi + kabotsantinibi

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

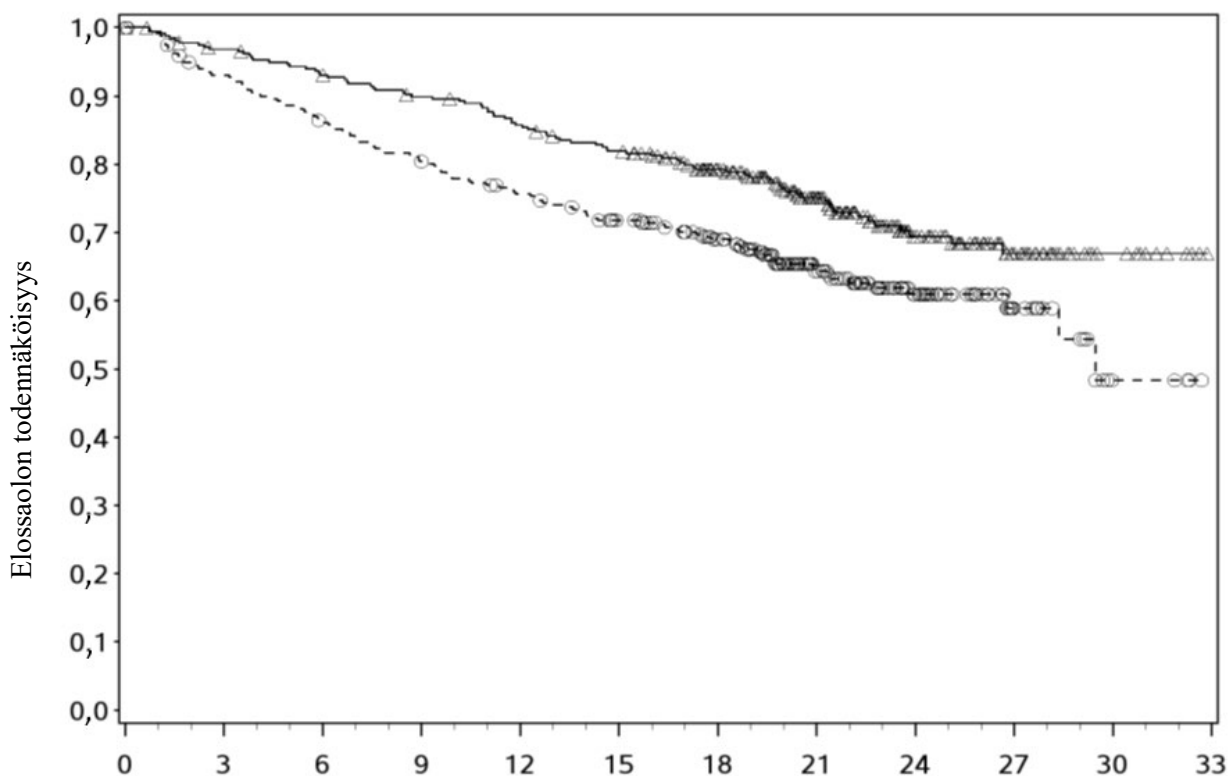
Sunitinibi

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

—△— Nivolumabi + kabotsantinibi (tapahtumia: 175/323), mediaani ja 95,0 %:n luottamusväli:
16,95 (12,58; 19,38)

--○-- Sunitinibi (tapahtumia: 206/328), mediaani ja 95,0 %:n luottamusväli: 8,31 (6,93; 9,69)

Kuva 5: Kokonaiselossaoloajan Kaplan-Meier-käyrät (CA2099ER)



		Kokonaiselossaoloaika (kuukautta)											
Riskiryhmän tutkittavien lukumäärä		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Nivolumabi + kabotsantinibi	323	308	295	283	269	255	220	147	84	40	10	0	
Sunitinibi	328	295	272	254	236	217	189	118	62	22	4	0	

—△— Nivolumabi + kabotsantinibi (tapahtumia: 86/323), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: NE
 --○-- Sunitinibi (tapahtumia: 116/328), mediaani ja 95 %:n luottamusväli: 29,47 (28,35; NE)

Maksasyöpä

Kontrolloitu tutkimus sorafenibia saaneilla potilailla (CELESTIAL)

CABOMETYX-valmisteen turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa 3. vaiheen tutkimuksessa (CELESTIAL). Potilaat (N = 707), joiden maksasyöpä ei ollut hoidettavissa kuratiivisella hoidolla ja jotka olivat aiemmin saaneet sorafenibia edenneen taudin hoitoon, satunnaistettiin (2:1) kabotsantinibiryhmään (N = 470) tai lumeryhmään (N = 237). Potilaat olivat saattaneet saada sorafenibin lisäksi yhtä muuta aiempaa systeemistä hoitoa edenneeseen tautiin. Satunnaistaminen ositettiin sairauden etiologian (hepatiitti B -virus [HBV], johon saattoi liittyä hepatiitti C -virus [HBC], hepatiitti C -virus [ilman HBV:tä] tai muu) ja maantieteellisen alueen (Aasia, muut alueet) perusteella sekä sen mukaan, oliko sairaus levinnyt maksan ulkopuolelle ja/tai suuriin verisuoniin (kyllä, ei) perusteella.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika (OS). Toissijaisia päätetapahtumia olivat tutkijan RECIST 1.1 - kriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours 1.1) perusteella arvioima etenemisvapaa elinaika (PFS) ja objektiivinen vasteisuus (ORR). Kasvaimet arvioitiin 8 viikon välein. Sairauden radiologisen etenemisen jälkeen tutkittavat jatkoivat sokkoutettua tutkimushoitoa niin kauan kuin hoidosta oli kliinistä hyötyä tai kunnes he tarvitsivat myöhempää systeemistä tai maksaan kohdistuvaa paikallista syöpähoitoa. Vaihdaminen lumelääkkeestä kabotsantinibiin ei ollut sallittua sokkoutetun tutkimusvaiheen aikana.

Lähtötason demografiset ja tautitiedot olivat samankaltaiset kabotsantinibi- ja lumehaaroissa. Seuraavassa esitetään kaikkia 707 satunnaistettua potilasta koskevat tiedot:

Valtaosa (82 %) potilaista oli miehiä: iän mediaani oli 64 vuotta. Valtaosa (56 %) potilaista oli valkoihoisia, ja 34 % oli aasialaisia. Viidelläkymmenelläkolmella prosentilla (53 %) potilaista ECOG-luokitus (PS) oli 0 ja 47 %:lla ECOG PS oli 1. Lähes kaikkien potilaiden (99 %) Child–Pugh-luokka oli A, ja 1 %:lla Child–Pugh-luokka oli B. Maksasyövän syynä oli 38 %:lla tutkittavista hepatiitti B -virus, 21 %:lla tutkittavista hepatiitti C -virus, 40 %:lla tutkittavista jokin muu (ei hepatiitti B- eikä hepatiitti C-virus). Seitsemälläkymmenelläkahdeksalla prosentilla (78 %) oli makroskooppinen verisuoni-invaasio ja/tai taudin leviäminen maksan ulkopuolelle, 41 %:lla alfafetoproteiinin (AFP) pitoisuus oli ≥ 400 mikrog/l, 44 %:lle oli tehty lokoregionaalinen transarteriaalinen embolisatio tai kemoinfuusioimenpide, 37 % oli saanut sädehoitoa ennen kabotsantinibihoitoa. Sorafenibihoiton keston mediaani oli 5,32 kuukautta. Seitsemänkymmentäkaksi prosenttia (72 %) potilaista oli saanut yhtä ja 28 % potilaista oli saanut kahta aiempaa systeemistä hoitoa edenneeseen tautiin.

Kabotsantinibiryhmässä osoitettiin tilastollisesti merkitsevä kokonaiselossaoloajan paraneminen verrattuna lumeryhmään (taulukko 8 ja kuva 6).

Etenemisvapaa elinajan ja objektiivisten vasteosuuksien yhteenveto on taulukossa 8.

Taulukko 8: Tehoa koskevat tulokset maksasyöpää sairastavilla tutkittavilla (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko [ITT], CELESTIAL)

	CABOMETYX (N = 470)	Lume (N = 237)
Kokonaiselossaoloaika (OS)		
Mediaani OS (95 %:n luottamusväli), kk	10,2 (9,1, 12,0)	8,0 (6,8, 9,4)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ^{1,2}	0,76 (0,63, 0,92)	
p-arvo ¹	p = 0,0049	
Etenemisvapaa elinaika (PFS)³		
Mediaani PFS (95 %:n luottamusväli), kk	5,2 (4,0, 5,5)	1,9 (1,9, 1,9)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ¹	0,44 (0,36, 0,52)	
p-arvo ¹	p < 0,0001	
Kaplan–Meierin estimaatit (landmark estimates) niiden tutkittavien osuuksista (%), joilla ei ollut tapahtumia 3 kuukauden kohdalla		
% (95 %:n luottamusväli)	67,0 % (62,2 %, 71,3 %)	33,3 % (27,1 %, 39,7 %)
Objektiivinen vasteisuus (ORR), n (%)³		
Täydellinen vaste	0	0
Osittainen vaste	18 (4)	1 (0,4)
ORR (täydellinen ja osittainen vaste)	18 (4)	1 (0,4)
p-arvo ^{1,4}	p = 0,0086	
Stabiili tauti	282 (60)	78 (33)
Progressiivinen tauti	98 (21)	131 (55)

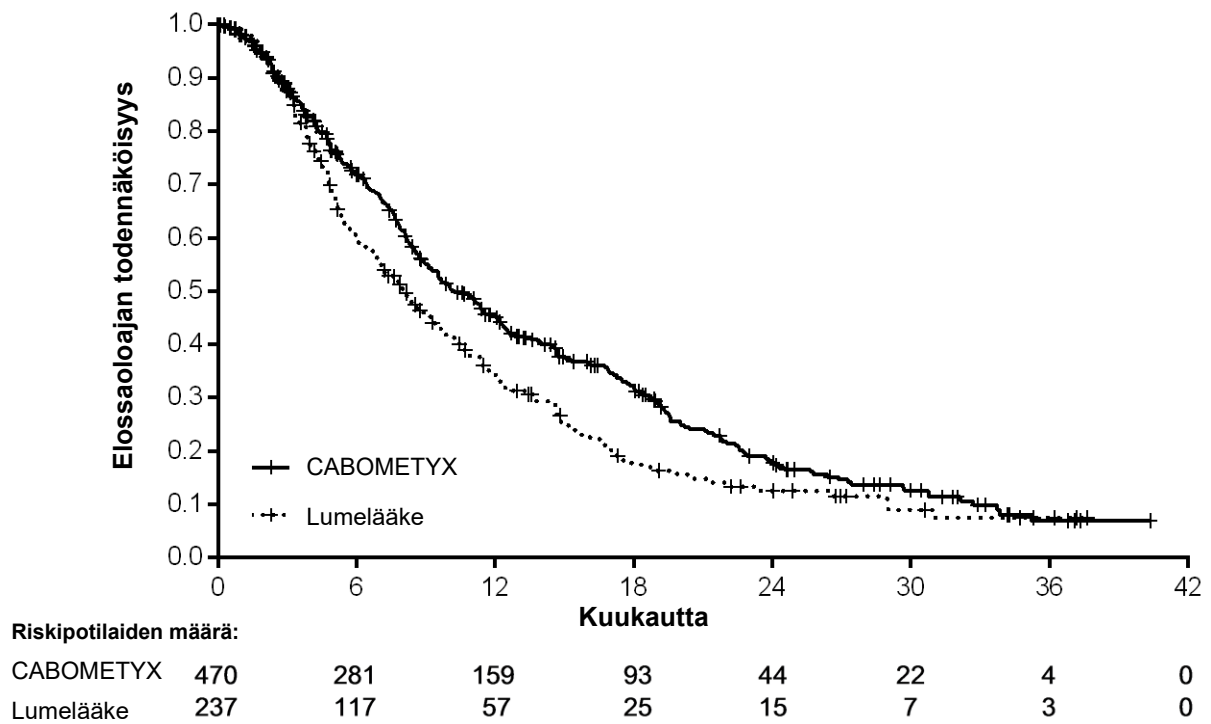
¹ Kaksitahoinen log-rank-testi, ositustekijät sairauden etiologia (HBV [johon saattoi liittyä HCV], HCV [ilman HBV:tä] tai muu), maantieteellinen alue (Aasia, muut alueet), sairauden leviäminen maksan ulkopuolelle ja/tai suuriin verisuoniin (kyllä, ei) (IVRS-tietojen mukaisesti)

² Arvioitu Coxin suhteellisen vaaran regressiomallilla

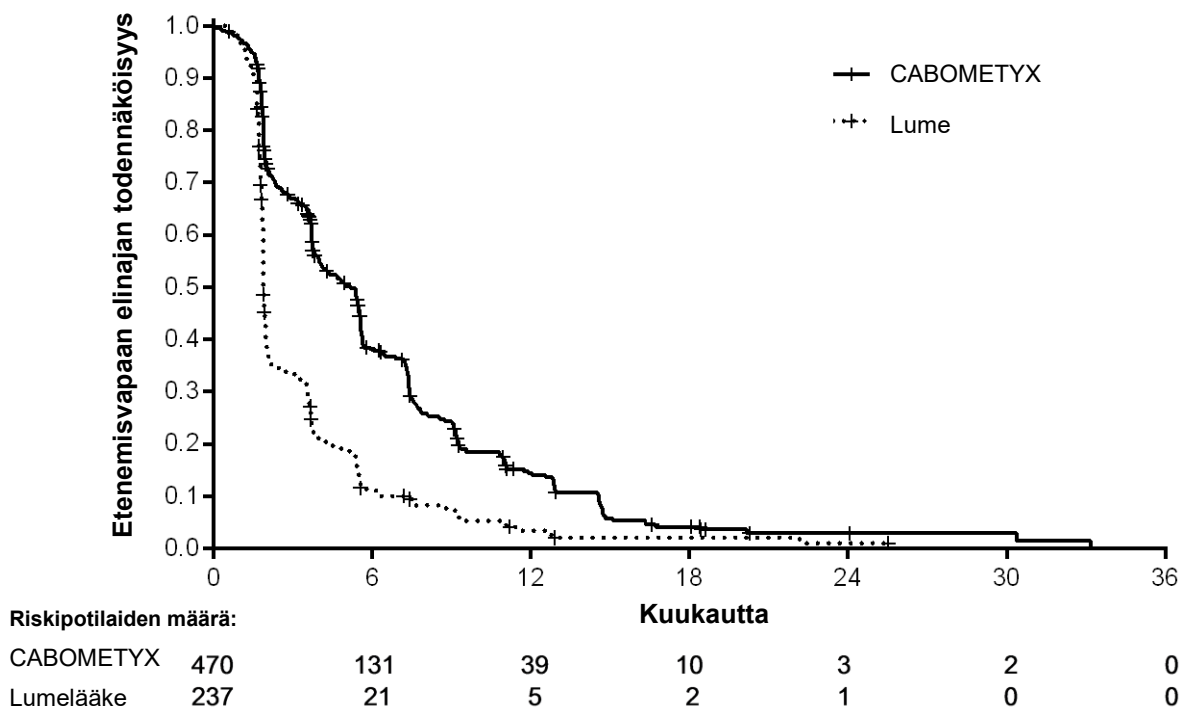
³ Tutkijan RECIST 1.1-kriteerien perusteella tekemän arvion mukaan

⁴ Ositettu Cochran–Mantel–Haenszelin (CMH) testi

Kuva 6: Kokonaiselossaoloaika kuvaava Kaplan–Meier-käyrä (CELESTIAL)



Kuva 7: Etenemisvapaata elinaikaa kuvaava Kaplan–Meier-käyrä (CELESTIAL)



Systeemistä muuta kuin sädehoitoa ja paikallista maksaan kohdistuvaa systeemistä, tutkimussuunnitelmasta poikkeavaa syöpähoitoa (NPACT) sai kabotsantinibihaarassa 26 % ja lumehaarassa 33 % potilaista. Näitä hoitoja saavien tutkittavien täytyi lopettaa tutkimushoito. Myös NPACT-hoidon suhteen sensuroitu eksploratiivinen kokonaiselossaoloajan analyysi tuki ensisijaista

analyysiä: ositustekijöillä (IxRS:n mukaisilla) korjattu riskisuhde oli 0,66 (95 %:n luottamusväli 0,52, 0,84; ositettu log-rank p-arvo = 0,0005). Kaplan–Meierin estimaatit kokonaiselossaoloajan mediaanista olivat kabotsantinibihaarassa 11,1 kuukautta ja lumehaarassa 6,9 kuukautta. Arvioitu mediaanien välinen ero oli 4,2 kuukautta.

Yleistä elämänlaatua (QoL) arvioitiin EuroQoL EQ-5D-5L -mittarilla. Ensimmäisten hoitoviikkojen aikana kabotsantinibihoidolla oli lumelääkkeeseen verrattuna negatiivinen vaikutus EQ-5D-utiliteetti-indeksiluvun pistemäärään. Tämän jakson jälkeiseltä ajalta on vain vähän yleistä elämänlaatua koskevia tietoja.

Erilaistunut kilpirauhassyöpä (DTC)

Aikuispotilaille tehty lumekontrolloitu tutkimus, johon osallistuneet potilaat olivat saaneet aiemmin systeemistä hoitoa ja joiden sairaus oli radiojodihoitoon vastaamaton tai joita ei voitu hoitaa radiojodilla (COSMIC-311)

CABOMETYX-valmisteen turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa (2:1) kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (COSMIC-311) aikuispotilailla, joilla oli sellainen paikallisesti edennyt tai metastasoitunut sairaus, johon liittyi erilaistunut kilpirauhassyöpä, joka oli edennyt jopa kahden aiemmin annetun endoteelikasvutekijään (VEGF) kohdistetun hoidon (esim. lenvatinibi tai sorafenibi) jälkeen ja joka oli radiojodihoitoon vastaamaton tai joka ei ollut hoidettavissa radiojodilla. Potilaat (N = 258), joilla oli mitattavissa oleva sairaus ja joiden sairauden radiologinen eteneminen oli todettu RECIST 1.1 -kriteereihin perustuvan tutkijan arvion mukaisesti joko VEGF-reseptorin tyrosiinikinaasiestäjään (VEGFR TKI) kohdistetun hoidon aikana tai sen jälkeen, satunnaistettiin saamaan joko kabotsantinibia 60 mg kerran vuorokaudessa suun kautta (N = 170) tai lumelääkettä (N = 88).

Satunnaistetut potilaat ositettiin aiemman lenvatinibihoidon (kyllä/ei) ja iän (≤ 65 vuotta vs. > 65 vuotta) mukaan. Tutkimukseen mukaan soveltuvat potilaat, jotka oli satunnaistettu saamaan lumelääkettä, saivat siirtyä kabotsantinibihoitoon sen jälkeen, kun sokkoutettu riippumaton radiologinen arviointitoimikunta oli todennut heidän sairautensa etenevän. Tutkittavat jatkoivat sokkoutuksen mukaista hoitoa niin kauan, kun he kokivat hyötyvänsä siitä tai kunnes heille ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävissä. Ensisijaisia tehon osoituksen mittareita olivat etenemisvapaa elinaika (progression-free survival, PFS) ITT-populaatiossa ja objektiivinen vasteisuus (ORR) 100 ensimmäisen satunnaistetun potilaan joukossa perustuen riippumattoman radiologisen arviointitoimikunnan antamaan RECIST 1.1 -kriteerien mukaiseen arvioon. Satunnaistamisen jälkeen kasvaimia arvioitiin tutkimuksen 12 ensimmäisen kuukauden aikana 8 viikon välein ja sitten 12 viikon välein. Muuna päätetapahtumana tutkimuksessa oli kokonaiselossaoloaika (overall survival, OS).

Etenemisvapaa elinajan ensisijaiseen analyysiin sisältyi 187 satunnaistettua potilasta, joista 125 sai kabotsantinibia ja 62 lumelääkettä. Lähtötason demografiset ja tautitiedot olivat yleisesti tasapainossa molemmissa hoitoryhmissä. Iän mediaani oli 66 vuotta (vaihteluväli 32–85 vuotta), 51 % osallistujista oli ≥ 65 -vuotiaita ja 13 % ≥ 75 -vuotiaita. Suurin osa potilaista oli valkoihoisia (70 %), 18 % potilaista oli aasialaisia ja 55 % naisia. Potilaista 55 %:lla oli aiemmin histologisesti todettu papillaarinen kilpirauhassyöpä ja 48 %:lla follikulaarinen kilpirauhassyöpä, mukaan lukien 17 %, joilla oli todettu Hürthlen solusyöpä. Metastaaseja oli 95 %:lla potilaista: keuhkoissa 68 %:lla, imusolmukkeissa 67 %:lla, luustossa 29 %:lla, keuhkopussissa 18 %:lla ja maksassa 15 %:lla. Viittä potilaista ei ollut aiemmin hoidettu radioaktiivisella jodilla, koska se ei sopinut kyseisille potilaille, ja 63 % potilaista oli saanut aiemmin lenvatinibia, 60 % sorafenibia ja 23 % sekä sorafenibia että lenvatinibia. Potilaiden ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) -suorituskykyluokka oli lähtötilanteessa 0 (48 %) tai 1 (52 %). Hoidon kestoajan mediaani oli kabotsantinibiryhmässä 4,4 kuukautta ja lumelääkeryhmässä 2,3 kuukautta.

Ensisijaisen analyysin (katkaisuajankohta 19.8.2020 ja etenemisvapaa elinajan seuranta-ajan mediaani 6,2 kuukautta) ja päivitetyn analyysin (katkaisuajankohta 8.2.2021 ja etenemisvapaa elinajan seuranta-ajan mediaani 10,1 kuukautta) tulokset on esitetty taulukossa 9. Tutkimuksessa ei pystytty osoittamaan tilastollisesti merkitsevää objektiivisen vasteosuuden parannusta potilailla, jotka

oli satunnaistettu saamaan kabotsantinibia (n = 67), kun heitä verrattiin lumelääkettä saaneisiin potilaisiin (n = 33): 15 % vs. 0 %. Tutkimuksessa osoitettiin tilastollisesti merkitsevä etenemisvapaa elinajan parannus (seuranta-ajan mediaani 6,2 kuukautta) potilailla, jotka oli satunnaistettu saamaan kabotsantinibia (n = 125), kun heitä verrattiin lumelääkettä saaneisiin potilaisiin (n = 62). Päivitettyyn etenemisvapaa elinajan ja kokonaiselossaoloajan analyysiin (seuranta-ajan mediaani 10,1 kuukautta) sisältyi 258 satunnaistettua potilasta, joista 170 oli saanut kabotsantinibia ja 88 lumelääkettä.

Kokonaiselossaoloajan analyysissä arvioidut tiedot sulautettiin, koska lumelääkkeellä hoidetut tutkittavat, joiden sairauden todettiin etenevän, saivat siirtyä kabotsantinibihoitoon.

Taulukko 9: Tehoa koskevat tulokset COSMIC-311-tutkimuksessa

	Ensisijainen analyysi ¹ (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko, ITT)		Päivitetty analyysi ² (koko hoitoaikeen mukainen potilasjoukko, ITT)	
	CABOMETYX (n = 125)	Lumelääke (n = 62)	CABOMETYX (n = 170)	Lumelääke (n = 88)
Etenemisvapaa elinaika (PFS)*				
Tapahtumien lukumäärä, (%)	31 (25)	43 (69)	62 (36)	69 (78)
Progressiivinen tauti	25 (20)	41 (66)	50 (29)	65 (74)
Kuolema	6 (4,8)	2 (3,2)	12 (7,1)	4 (4,5)
Mediaani PFS (96 %:n luottamusväli), kk	NE (5,7; NE)	1,9 (1,8; 3,6)	11,0 (7,4; 13,8)	1,9 (1,9; 3,7)
Riskisuhde (96 %:n luottamusväli) ³	0,22 (0,13; 0,36)		0,22 (0,15; 0,32)	
p-arvo ⁴	< 0,0001			
Kokonaiselossaoloaika (OS)				
Tapahtumat, n (%)	17 (14)	14 (23)	37 (22)	21 (24)
Riskisuhde (95 %:n luottamusväli) ³	0,54 (0,27; 1,11)		0,76 (0,45; 1,31)	
	Ensisijainen analyysi¹			
Objektiivinen vasteosuus (ORR)⁵				
	CABOMETYX (n = 67)		Lumelääke (n = 33)	
Kokonaisvaste, (%)	10 (15)		0 (0)	
Täydellinen vaste	0		0	
Osittainen vaste	10 (15)		0	
Stabiili tauti	46 (69)		14 (42)	
Progressiivinen tauti	4 (6)		18 (55)	

* Etenemisvapaa elinajan ensisijaiseen analyysiin sisältyi uuden syöpähoidon sensurointi. Etenemisvapaata elinaikaa koskevat uuden syöpähoidon osalta sensuroidut ja sensuroimattomat tulokset olivat yhdenmukaiset.

NE, ei arvioitavissa (not evaluable).

¹ Ensisijaisen analyysin katkaisuaikajankohta on 19.8.2020.

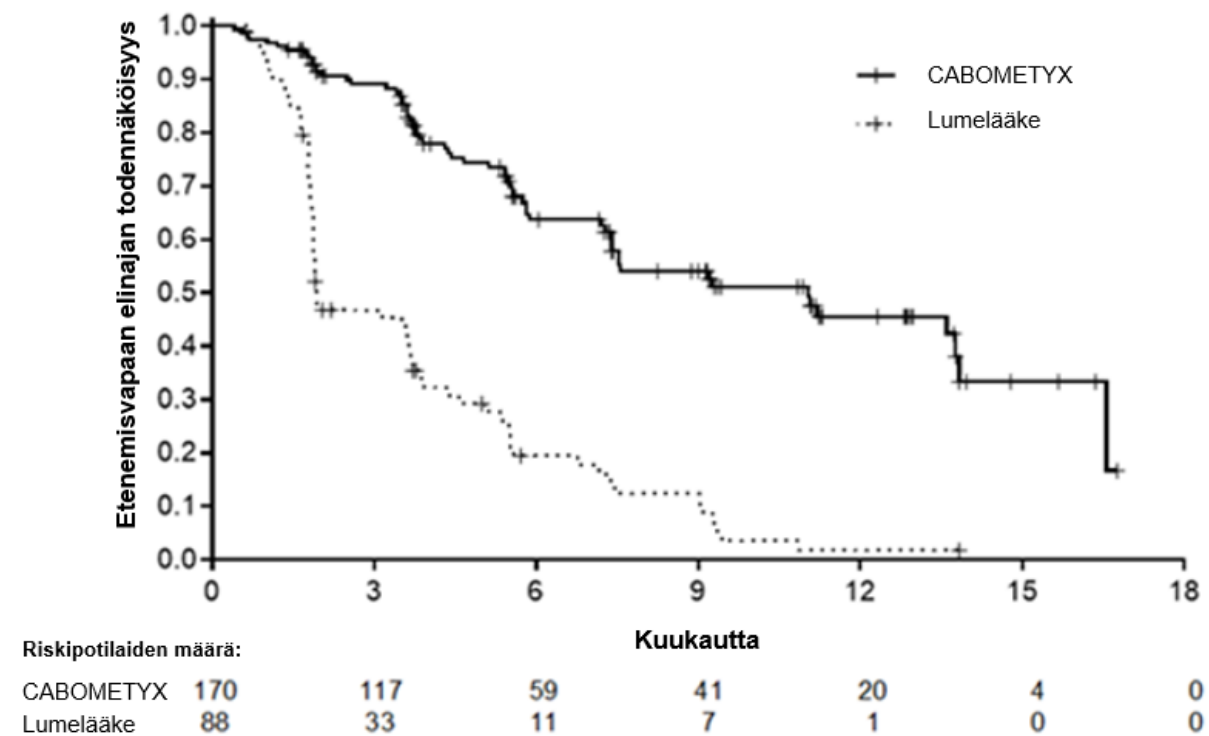
² Toissijaisen analyysin katkaisuaikajankohta on 8.2.2021.

³ Arvioinnissa käytettiin Coxin verrannollisten riskisuhteiden mallia.

⁴ Log-rank-testi, jossa (IxRS:n mukaisina) ositustekijöinä olivat aiemmin saatu lenvatinibihoito (kyllä/ei) ja ikä (≤ 65 vuotta vs. > 65 vuotta).

⁵ Tutkimuksen 100 ensimmäisen potilaan perusteella seuranta-ajan mediaani on 8,9 kuukautta, CABOMETYX-ryhmässä n = 67 ja lumelääkeryhmässä n = 33. ORR:n parannus ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

Kuva 8: Etenemisvapaata elinaikaa kuvaava Kaplan–Meier-käyrä COSMIC-311-tutkimuksessa (päivitetty analyysi [katkaisuaikajankohta 8.2.2021], N = 258)



Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa osa tutkimustuloksista CABOMETYX-valmisteen käytöstä kiinteiden syöpäkasvainten hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

ADVL 1211

COG-ryhmä (Children Oncology Group) on tehnyt kabotsantinibia koskevan vaiheen 1 tutkimuksen (ADVL1211) pediatrisilla potilailla, joilla on kiinteitä kasvaimia. Mukaan soveltuneet potilaat olivat iältään ≥ 2 -vuotiaista ≤ 18 -vuotiaisiin. Tähän tutkimukseen otettiin mukaan potilaita kolmeen annostasoon: 30 mg/m^2 , 40 mg/m^2 ja 55 mg/m^2 kerran päivässä jatkuvana hoito-ohjelmana (viikoittainen kehon pinta-alan mukainen annostus, joka pyöristetään lähimpään 20 mg :aan).

Kabotsantinibin annostus perustui kehon pinta-alaan annostustaulukon mukaisesti.

Tavoitteena oli määrittää annosta rajoittava toksisuus, määrittää vaiheen 2 annossuositus, saada lapsista alustavia farmakokineettisiä tietoja ja selvittää teho kiinteisiin kasvaimiin. Mukaan otettiin 41 potilasta, joista 36 oli täysin arvioitavissa. Potilailla oli erilaisia kiinteitä kasvaimia: medullaarinen kilpirauhaskarsinoma ($n = 5$), osteosarkooma ($n = 2$), Ewingin sarkooma ($n = 4$), rabdomyosarkooma ($n = 2$), muu pehmytkudossarkooma ($n = 4$), Wilmsin kasvain ($n = 2$), hepatoblastooma ($n = 2$), hepatosellulaarinen karsinoma ($n = 2$), munuaiskarsinoma ($n = 3$), keskushermoston kasvaimia ($n = 9$) ja muita ($n = 6$).

Arvioitavissa olleen potilasjoukon 36 tutkittavasta neljä tutkittavaa (11,1 %) sai osittaisen vasteen parhaan kokonaisvasteen ja 8 tutkittavalla (22,2 %) oli stabiili tauti (vähintään 6 hoitosyklin ajan). Osittaisen vasteen tai stabiilin taudin vähintään 6 hoitosyklin ajaksi saavuttaneista 12 tutkittavasta 10 tutkittavaa oli ryhmässä, jotka saivat kabotsantinibiannoksia 40 mg/m^2 (seitsemän tutkittavaa) tai 55 mg/m^2 (kolme tutkittavaa).

Osittainen vaste todettiin keskitetyn tarkastelun perusteella kahdella potilaalla viidestä, joilla oli medullaarinen kilpirauhaskarsinoma, yhdellä potilaalla, jolla oli Wilmsin kasvain, ja yhdellä potilaalla, jolla oli kirkassolusarkooma.

ADVL1622-tutkimuksessa arvioitiin kabotsantinibin aktiivisuutta valikoituihin pediatrien potilaiden kiinteisiin kasvaimiin. Tässä avoimessa kaksivaiheisessa vaiheen 2 monikeskustutkimuksessa oli mukana seuraavat kiinteiden kasvainten ositteet: muun kuin osteosarkooman osite (mukaan lukien Ewingin sarkooma, rabdomyosarkooma, muu pehmytkudossarkooma kuin rabdomyosarkooma ja Wilmsin kasvain), osteosarkoomaosite ja harvinaisten kiinteiden kasvainten osite (mukaan lukien medullaarinen kilpirauhaskarsinooma, munuaiskarsinooma, heptosellulaarinen karsinooma, hepatoblastooma, lisämunuaisen kuorikerroksen karsinooma ja muut kiinteät kasvaimet). Kabotsantinibia annettiin suun kautta kerran päivässä jatkuvana hoito-ohjelmalla, joka käsitti 28 päivän hoitosykkeissä annoksen 40 mg/m²/vrk (kumulatiivinen viikoittainen annos 280 mg/m² annostustaulukon mukaisesti). Tutkittavat olivat kaikissa ositteissa tutkimukseen mukaan tullessaan iältään ≥ 2 -vuotiaista ≤ 30 -vuotiaisiin, mutta medullaarisen kilpirauhaskarsinooman, munuaiskarsinooman ja heptosellulaarisen karsinooman osalta yläikäraja oli ≤ 18 vuotta. Muun kuin osteosarkooman ositteen ja harvinaisten kasvainten ositteen ensisijainen päätetapahtuma oli objektiivinen vasteisuus (ORR). Kaksivaiheiseen tutkimusasetelmaan sisältyi osteosarkoomaositteen osalta kaksoispäätetapahtumina objektiivinen vaste (täydellinen vaste + osittainen vaste), joka perustui RECIST-kriteerien (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) versioon 1.1, ja hoidon onnistuminen, joksi oli määritelty stabiili tauti ≥ 4 kuukauden ajan. Kabotsantinibin farmakokinetiikkaa arvioitiin pediatriisilla ja nuorilla tutkittavilla (ks. kohta 5.2).

Yhteenveto tehoa koskevista tuloksista

Tiedonkeruun katkaisupäivänä (30. kesäkuuta 2021) 108 tutkittavaa 109 tutkittavasta sai vähintään yhden kabotsantinibiannoksen. Muun kuin osteosarkooman ositteen kuhunkin tilastolliseen kohorttiin kuului 13 tutkittavaa. Näissä tilastollisissa kohorteissa ei havaittu vasteita. Osteosarkoomaositteeseen kuului yhteensä 29 tutkittavaa, joista 17 oli lapsia (iältään 9–17-vuotiaita) ja 12 oli aikuisia (iältään 18–22-vuotiaita).

Osteosarkoomaositteessa kaikki tutkittavat olivat saaneet aiempaa hoitoa. Yhdellä aikuisella ja yhdellä lapsella havaittiin osittainen vaste. Tauti pysyi hallinnassa 34,5 %:lla tutkittavista (95 %:n luottamusväli: 17,9; 54,3).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otetun kabotsantinibin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 3–4 tuntia annoksen ottamisen jälkeen. Pitoisuus-aikaprofiilit plasmassa osoittavat toisen imeytymishuipun noin 24 tuntia annoksen ottamisen jälkeen, mikä viittaa siihen, että kabotsantinibi saattaa läpikäydä enterohepaattisen uudelleenkierron.

Toistuva kabotsantinibin anto 140 mg:n annoksella 19 vuorokauden ajan sai aikaan noin 4–5-kertaisen kabotsantinibin keskimääräisen kertymisen (AUC-käyrän perusteella) verrattuna kerta-annokseen. Vakaa tila saavutetaan suunnilleen 15. päivänä.

Runsaasti rasvaa sisältävä ateria nosti C_{max}- ja AUC-arvoja (41 % ja 57 %) suhteessa paastoamiseen terveillä vapaaehtoisilla, joille annettiin yksi 140 mg:n kabotsantinibiannos suun kautta. Ruoan tarkasta vaikutuksesta ei ole tietoja, kun ruoka nautitaan 1 tunti kabotsantinibin ottamisen jälkeen.

Biologista samanarvoisuutta kabotsantinibikapselien ja -tablettien välillä ei voitu osoittaa terveille vapaaehtoisille annetun yhden 140 mg:n annoksen jälkeen. Kabotsantinibitabletin C_{max}-arvossa todettiin 19 %:n nousu verrattuna kabotsantinibikapseliin. AUC-arvossa todettiin alle 10 %:n ero kabotsantinibitabletin ja kabotsantinibikapselin välillä.

Jakautuminen

Kabotsantinibi sitoutuu voimakkaasti ihmisen plasman proteiineihin *in vitro* ($\geq 99,7\%$).

Populaatiofarmakokineettisen mallin (PK-mallin) perusteella keskustilan jakautumistilavuuden (Vc/F) on arvioitu olevan 212 l.

Biotransformaatio

Kabotsantinibi metaboloituu *in vivo*. Plasmassa todettiin neljä metaboliittia altistuksella (AUC), joka oli suurempi kuin 10 % emoyhdisteestä: XL184-N-oksidi, XL184-amidin jakautumistuote, XL184-monohydroksisulfaatti ja 6-desmetyyliamidin jakautumistuote sulfaatti. Kumpikin kahdesta konjugoimattomasta metaboliitista (XL184-N-oksidi ja XL184-amidin hajoamistuote), joilla on $< 1\%$ emoyhdiste kabotsantinibin kohteena olevan kinaasin estopotentialista, vastaa $< 10\%$:a lääkkeeseen liittyvästä plasman kokonaisaltistuksesta.

Kabotsantinibi on CYP3A4:n substraatti *in vitro*, koska CYP3A4:ää neutraloiva vasta-aine estää metaboliitin XL184 N-oksidin muodostumista $> 80\%$ -prosenttisesti NADPH:n katalysoimassa ihmisen maksan mikrosomaalien inkubaatioissa (HLM), kun taas CYP1A2:ta, CYP2A6:ta, CYP2B6:ta, CYP2C8:aa, CYP2C19:ää, CYP2D6:ta ja CYP2E1:tä neutraloivilla vasta-aineilla ei ollut vaikutusta kabotsantinibin metaboliittien muodostumiseen. CYP2C9:n neutraloivalla vasta-aineella oli vähäinen vaikutus kabotsantinibin metaboliittien muodostumiseen (muodostuminen väheni $< 20\%$).

Eliminaatio

Populaatiofarmakokineettisissä analyysissä, jossa käytetyt tiedot kerättiin 1883 potilaalta ja 140 terveeltä vapaaehtoiselta, jotka saivat kabotsantinibia suun kautta 20–140 mg:n annoksina, kabotsantinibin terminaalinen puoliintumisaika oli noin 110 tuntia. Vakaan tilan keskimääräisen puhdistuman (CL/F) arvioitiin olevan 2,48 l/h. Terveille vapaaehtoisille annetun ^{14}C -merkityn kabotsantinibin kerta-annoksen jälkeen noin 81 % annetusta radioaktiivisesta kokonaisannoksesta erittyi 48 päivän keräysjakson aikana ulosteeseen (54 %) ja virtsaan (27 %).

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Munuaisten vajaatoiminta

Tutkimuksessa, jossa tutkittavat saivat kerta-annoksena kabotsantinibia 60 mg, verrattuna normaaliin munuaisten toimintaan kokonaisplasman kabotsantinibin C_{\max} - ja $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ -arvojen pienimmän neliösumman geometrinen keskiarvojen suhteet olivat 19 % ja 30 % suuremmat, kun munuaisten vajaatoiminta oli lievä (luottamusväli 90 %; C_{\max} 91,60–155,51 %; $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ 98,79–171,26 %), ja vastaavasti 2 % ja 6–7 % suuremmat (luottamusväli 90 %; C_{\max} 78,64–133,52 %; $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ 79,61–140,11 %), kun munuaisten vajaatoiminta oli kohtalainen. Plasman sitoutumattoman kabotsantinibin $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ -arvon pienimmän neliösumman geometrinen keskiarvo oli lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla 0,2 % suurempi (90 %:n luottamusväli: 55,9–180 %) ja keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla 17 % suurempi (90 %:n luottamusväli: 65,1–209,7 %) kuin tutkittavilla, joiden munuaisten toiminta oli normaali. Tutkimuksia ei ole tehty vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville.

Maksan vajaatoiminta

Kabotsantinibin käytöstä terveille tutkittaville ja syöpää sairastaville potilaille (mukaan lukien maksasyöpää sairastavat potilaat) tehdyn integroidun populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella plasman keskimääräisessä kabotsantinibialtistuksessa ei ollut kliinisesti merkityksellisiä eroja niiden potilaiden välillä, joiden maksan toiminta oli normaali ($n = 1425$) tai joilla oli lievä maksan vajaatoiminta ($n = 558$). Kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ($n = 15$) on vain vähän NCI-ODWG ((National Cancer Institute – Organ Dysfunction working Group) -kriteerien mukaisia tietoja. Kabotsantinibin farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Etninen tausta

Populaatiofarmakokineettisissä analyysissä ei havaittu kliinisesti oleellisia, etniseen taustaan perustuvia eroja kabotsantinibin farmakokinetiikassa.

Pediatriset potilaat

Terveillä henkilöillä ja aikuispotilailla, joilla on erityyppisiä pahanlaatuisia sairauksia, kehitetyllä populaatiofarmakokineettisellä mallilla suoritetun simulaation tulokset osoittavat, että kun 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille erilaistunutta kilpirauhassyöpää sairastaville nuorille potilaille, joiden paino on < 40 kg, annetaan 40 mg:n kabotsantinibiannos kerran vuorokaudessa, tai kun potilaille, joiden paino on ≥ 40 kg, annetaan 60 mg:n annos kerran vuorokaudessa, saavutetaan vastaava altistus plasmassa kuin aikuisilla, jotka saavat 60 mg:n kabotsantinibiannoksen kerran vuorokaudessa (ks. kohta 4.2).

COG-ryhmän tekemissä kahdessa kliinisessä tutkimuksessa oli mukana pediatria potilaita, joilla oli kiinteitä kasvaimia (ADVL1211 ja ADVL1622). Niissä kabotsantinibin annostus perustui kehon pinta-alaan annostustaulukon mukaisesti ja hoidossa käytettiin aikuisille tarkoitettuja 20 mg:n ja 60 mg:n tabletteja. 55 potilaan iän mediaani oli 13 vuotta (vaihteluväli 4–18 vuotta).

Populaatiofarmakokineettinen analyysi perustui kummassakin tutkimuksessa kerättyihin farmakokineettisiin tietoihin. Kabotsantinibin farmakokinetiikkaa kuvasti riittävästi kaksitilamalli, jossa oli ensimmäisen asteen eliminaatioprosessi ja ensimmäisen asteen imeytymisprosessi. Iän, sukupuolen, etnisen taustan ja kasvaimen tyyppin ei havaittu vaikuttaneen kabotsantinibin farmakokinetiikkaan lapsipotilailla ja nuorilla potilailla. Vain kehon pinta-alan todettiin olevan kabotsantinibin farmakokinetiikkaa merkittävästi ennustava tekijä. Kehitetyssä mallissa ei havaittu annosriippuvuutta kolmen tutkitun annostason (30, 40 and 55 mg/m²) suhteen. Lapsilla ja nuorilla tutkittavilla kehon pinta-alaan perustuvan annoksen 40 mg/m² jälkeen todetut altistukset ovat samankaltaiset kuin aikuisilla vakioannoksen 60 mg kerran päivässä yhteydessä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Seuraavia haittavaikutuksia ei ole todettu kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä on havaittu koe-eläimillä, jotka olivat saaneet lääkevalmistetta hoitoannoksia vastaavina annoksina, ja siksi haittoilla voi olla kliinistä merkitystä:

Rotille ja koirille tehdyissä enintään 6 kuukautta kestävässä toistuvan annoksen toksisuutta koskevissa tutkimuksissa toksisuuden kohde-elimet olivat ruoansulatuskanava, luuydin, imukudokset, munuaiset, lisämunuaiset ja sukupuolielimet. Altistustaso, jolla ei havaittu haittavaikutuksia (NOAEL), oli näiden löydösten osalta aiotulla terapeuttisella annostuksella ihmisen kliinistä altistusta pienempi.

Kabotsantinibi ei ollut mutageeninen tai karsinogeeninen tavanomaisissa geenitoksisuutta koskevissa tutkimussarjoissa. Kabotsantinibin karsinogeenisuutta on arvioitu kahdella eläinlajilla: rasH2-siirtogeenisillä hiirillä ja Sprague-Dawley-rotilla. Rotilla tehdyssä 2-vuotisessa karsinogeenisuustutkimuksessa kabotsantinibiin liittyviin kasvainlöydöksiin kuului hyvänlaatuisen feokromosytooman ilmaantuvuuden lisääntyminen: sitä ilmeni rotilla sukupuolesta riippumatta joko sellaisenaan tai yhdessä lisämunuaisytimen pahanlaatuisen feokromosytooman / monimuotoisen pahanlaatuisen feokromosytooman kanssa altistuksilla, jotka olivat huomattavasti ihmiselle tarkoitetun kliinisen altistuksen alapuolella. Rotilla havaittujen kasvainleesioiden kliininen merkitys on epäselvä, mutta todennäköisesti se on vähäinen.

Kabotsantinibi ei ollut karsinogeeninen rasH2-hiirimallissa altistuksella, joka oli hieman suurempi kuin aiotun hoitoannoksen ihmiselle aiheuttama altistus.

Rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa on havaittu uroksen ja naaraan hedelmällisyyden heikkenemistä. Lisäksi uroskoirien siittiöntuotannon havaittiin olevan epänormaalin niukkaa altistuksella, joka oli pienempi kuin aiotun hoitoannoksen ihmiselle aiheuttama kliininen altistus.

Alkion/sikiön kehitystä koskevia tutkimuksia on tehty rotilla ja kaneilla. Rotilla kabotsantinibi aiheutti sikiön menetyksen kiinnittymisen jälkeen, sikiön edeman, huulihalkion/ristihuulen, ihon aplasian ja sykkyräisen tai alkeellisen hännän. Kaneilla kabotsantinibi aiheutti muutoksia sikiön pehmytkudoksissa (pienempi pernan koko, pieni tai puuttuva keuhkon keskilohko) ja lisäsi täydellisten epämuodostumien ilmaantuvuutta. Alkio-/sikiötoksisuuden ja teratogeenisten löydösten altistustaso,

jolla ei havaittu haittavaikutuksia (NOAEL), oli pienempi kuin aiotun hoitoannoksen ihmiselle aiheuttama kliininen altistus.

Nuorilla rotilla (verrattavissa > 2-vuotiaisiin lapsipotilaisiin) esiintyi kabotsantinibin annon jälkeen valkosolujen määrän nousua, heikentynyttä hematopoiesiaa, puberteetti-ikäisiä/kypsymättömiä sukupuolielimiä naarailla (ilman hidastunutta emättimen aukeamista), hampaiden epämuodostumia, luuston mineraalipitoisuuden ja -tiheyden vähenemistä, maksan pigmentaatiota ja sappitiehyen hyperplasiaa. Kohdussa/munasarjoissa havaitut löydökset ja heikentynyt hematopoiesi vaikuttivat olevan ohimeneviä, kun taas luuston parametrien ja maksan pigmentaation vaikutukset olivat pysyviä. Nuorilla rotilla (verrattavissa < 2-vuotiaisiin lapsipotilaisiin) ilmeni samansuuntaisia hoitoon liittyviä löydöksiä, minkä lisäksi uroksilla havaittiin myös muita löydöksiä lisääntymiselimissä (kivesten siementiehyiden degeneraatio ja/tai atrofia, lisäkiveksiin varastoituneen siemennesteen määrän pieneneminen), ja ne vaikuttivat olevan herkempiä kabotsantinibiin liittyvälle toksisuudelle vastaavilla annostasoilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin koostumus

Mikrokiteinen selluloosa

Vedetön laktoosi

Hydroksipropyyliselluloosa

Kroskarmelloosinatrium

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi 2910

Titaniumdioksidi (E171)

Triasetiini

Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

HDPE-purkki, jossa on lapsiturvallinen polypropeenikorkki, kolme silikageeliä sisältävää kuivausainepakkausta ja polyesterikuituvanua. Kussakin purkissa on 30 kalvopäällysteistä tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

CABOMETRYX 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
EU/1/16/1136/002

CABOMETRYX 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
EU/1/16/1136/004

CABOMETRYX 60 mg kalvopäällysteiset tabletit
EU/1/16/1136/006

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9. syyskuuta 2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21. huhtikuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Ranska

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelderstrasse 51-61
D-59320 Ennigerloh
Saksa

Lääkevalmisteiden painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CABOMETYX 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
kabotsantinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää kabotsantinibi (S)-malaattia määrän, joka vastaa 20 mg:aa kabotsantinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Lisätietoja on pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti
30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitetään paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1136/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

CABOMETYX 20 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CABOMETYX 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
kabotsantinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää kabotsantinibi (S)-malaattia määrän, joka vastaa 40 mg:aa kabotsantinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Lisätietoja on pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti
30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitetään paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1136/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

CABOMETYX 40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CABOMETYX 60 mg kalvopäällysteiset tabletit
kabotsantinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää kabotsantinibi (S)-malaattia määrän, joka vastaa 60 mg:aa kabotsantinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Lisätietoja on pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti
30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitetään paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1136/006

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

CABOMETYX 60 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CABOMETYX 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
kabotsantinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää kabotsantinibi (S)-malaattia määrän, joka vastaa 20 mg:aa kabotsantinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Lisätietoja on pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1136/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CABOMETYX 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
kabotsantinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää kabotsantinibi (S)-malaattia määrän, joka vastaa 40 mg:aa kabotsantinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Lisätietoja on pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1136/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

CABOMETYX 60 mg kalvopäällysteiset tabletit
kabotsantinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää kabotsantinibi (S)-malaattia määrän, joka vastaa 60 mg:aa kabotsantinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Lisätietoja on pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1136/006

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE****17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

CABOMETRYX 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
CABOMETRYX 40 mg kalvopäällysteiset tabletit
CABOMETRYX 60 mg kalvopäällysteiset tabletit
kabotsantinibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä CABOMETRYX on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät CABOMETRYX-lääkevalmistetta
3. Miten CABOMETRYX-lääkevalmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. CABOMETRYX-lääkevalmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä CABOMETRYX on ja mihin sitä käytetään

Mitä CABOMETRYX on

CABOMETRYX on syöpälääke, joka sisältää vaikuttavana aineena kabotsantinibia.

Sitä käytetään aikuisille

- edenneen munuaissyövän hoitoon
- maksasyövän hoitoon, kun tietty syöpälääke (sorafenibi) ei enää estä sairauden etenemistä.

CABOMETRYX-valmistetta käytetään myös paikallisesti edenneen tai metastasoituneen, erilaistuneen kilpirauhassyövän (kilpirauhasen tietyn tyyppisen syövän) hoitoon aikuisille, kun sairauden etenemistä ei enää voida estää radiojodin eikä muiden syöpälääkkeiden avulla.

CABOMETRYX-valmistetta voidaan antaa yhdistelmänä nivolumabin kanssa edenneen munuaissyövän hoitoon. On tärkeää, että luet myös nivolumabin pakkausselosteen. Jos sinulla on näistä lääkkeistä kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.

Miten CABOMETRYX vaikuttaa

CABOMETRYX estää sellaisten reseptorityrosiinikinaaseiksi (RTK) kutsuttujen proteiinien toimintaa, jotka liittyvät solujen kasvuun ja niitä ylläpitävien verisuonten kehittymiseen. Syöpäsoluissa voi olla suuri määrä näitä proteiineja, ja estämällä niiden toimintaa tämä lääke voi hidastaa kasvaimen kasvunopeutta ja vähentää kasvaimen verensaantia.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät CABOMETRYX-lääkevalmistetta

Älä käytä CABOMETRYX-lääkevalmistetta

- jos olet allerginen kabotsantinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat CABOMETRYX-valmistetta:

- jos sinulla on korkea verenpaine
- jos sinulla on tai on ollut aneurysma (verisuonen seinämän laajentuma ja heikentyminen) tai verisuonen seinämän repeämä
- jos sinulla on ripuli
- jos sinulla on äskettäin ollut merkittävää verenvuotoa
- jos olet ollut leikkauksessa viimeksi kuluneen kuukauden aikana (tai jos kirurgisia toimenpiteitä on suunnitteilla), mukaan lukien hammaskirurgiset toimenpiteet
- jos sinulla on tulehduksellinen suolistosairaus (esim. Crohnin tauti, haavainen paksusuolen tulehdus, umpipussitulehdus eli divertikuliitti tai umpilisäketulehdus eli appendisiitti)
- jos sinulla on äskettäin ollut veritulppa sääressä, aivohalvaus tai sydänkohtaus
- jos sinulla on kilpirauhasvaivoja. Kerro lääkärille, jos väsyit aiempaa helpommin, olet yleensä muita viluisempi tai äänesi madaltuu tämän lääkkeen käytön aikana.
- jos sinulla on maksa- tai munuaissairaus.

Kerro lääkärillesi, jos jokin edellä mainitusta koskee sinua. Saatat tarvita niihin hoitoa, tai lääkäri voi päättää muuttaa CABOMETRYX-annostasi tai lopettaa sen käytön kokonaan. Ks. myös kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”.

Kerro myös hammaslääkärille, että käytät tätä lääkettä. Lääkehoidon aikana on tärkeää huolehtia hyvästä suuhygieniasta.

Lapset ja nuoret

CABOMETRYX-valmistetta ei suositella lapsille tai nuorille. Tämän lääkkeen vaikutuksia alle 18-vuotiaisiin ei tunneta.

Muut lääkevalmisteet ja CABOMETRYX

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt. Tämä johtuu siitä, että CABOMETRYX-valmiste voi muuttaa muiden lääkkeiden vaikutusta, ja jotkut lääkkeet saattavat myös muuttaa CABOMETRYX-valmisteen vaikutusta. Tämä voi merkitä sitä, että lääkäri joutuu muuttamaan ottamaasi annosta (annoksia). Kerro lääkärille kaikista käyttämistäsi lääkkeitä, mutta erityisesti jos käytät seuraavia lääkkeitä:

- sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten itrakonatsoli, ketokonatsoli ja posakonatsoli
- bakteeri-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet (antibiootit), kuten erytromysiini, klaritromysiini ja rifampisiini
- allergian hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten feksofenadiini
- angina pectoriksen (rintakipu sydämen riittämättömän verenkierron vuoksi) hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten ranolatsiini
- epilepsian tai kouristuskohtausten hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten fenytoiini, karbamatsepiini ja fenobarbitaali
- mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet, joita käytetään joskus masennuksen tai masennukseen liittyvien tilojen, kuten ahdistuneisuuden, hoitoon
- veren ohennukseen käytettävät lääkkeet, kuten varfariini ja dabigatranietekсилаatti

- korkean verenpaineen tai muiden sydänsairauksien hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten aliskireeni, ambrisentaani, digoksiini, talinololi ja tolvaptaani
- diabeteslääkkeet, kuten saksagliptiini ja sitagliptiini
- kihdin hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten kolkisiini
- HIV-infektion ja AIDS:n hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten efavirentsi, ritonaviiri, maraviroki ja emtrisitabiini
- elinsiirteiden hylkimisen estoon käytettävät lääkkeet (siklosporiini) ja siklosporiiniin perustuvat hoitokuurit reuma- ja psoriasisastapauksissa.

CABOMETRYX ruuan kanssa

Vältä greippimehua sisältävien valmisteiden nauttimista koko sen ajan, kun käytät tätä lääkettä, sillä ne saattavat lisätä veren CABOMETRYX-pitoisuutta.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Raskaaksi tulemista on vältettävä CABOMETRYX-hoidon aikana. Jos sinulla tai kumppanillasi on mahdollisuus tulla raskaaksi, käytä riittävää ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 4 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Kysy lääkäriltä ehkäisymenetelmistä, jotka ovat asianmukaisia tämän lääkkeen käytön aikana (ks. myös yllä kohta Muut lääkevalmisteet ja CABOMETRYX).

Kerro lääkärille, jos sinä tai kumppanisi tulee raskaaksi tai suunnittelette lapsen hankkimista tämän lääkehoidon aikana.

Keskustele lääkärin kanssa ENNEN tämän lääkkeen käyttämistä, jos sinä tai kumppanisi harkitsette tai suunnittelette lapsen hankkimista hoitosi päättymisen jälkeen. On olemassa mahdollisuus, että tämä lääke voi vaikuttaa hedelmällisyyteen.

Tätä lääkettä käyttävien naisten ei pidä imettää hoidon aikana eikä vähintään 4 kuukauteen hoidon päättymisen jälkeen, sillä kabotsantinibi voi ja/tai sen metaboliitit voivat erittyä rintamaitoon ja olla vahingollisia lapselle.

Jos käytät tämän lääkehoidon aikana ehkäisypillereitä, ehkäisypillerit saattavat olla tehottomia. Ehkäisyyn on käytettävä myös estemenetelmää (esim. kondomia tai pessaaria) tämän lääkehoidon aikana ja vähintään 4 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Noudata varovaisuutta ajaessasi autoa tai käyttäessäsi koneita. Pidä mielessä, että CABOMETRYX-hoito saattaa aiheuttaa väsymyksen tai heikkouden tunnetta ja vaikuttaa kykyysi ajaa autoa ja käyttää koneita.

CABOMETRYX sisältää laktoosia

Tämä lääke sisältää laktoosia (erästä sokerityyppiä). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

CABOMETRYX sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten CABOMETRYX-lääkevalmistetta käytetään

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Sinun on jatkettava tämän lääkkeen ottamista, kunnes lääkäri päättää hoitosi lopettamisesta. Jos saat vakavia haittavaikutuksia, lääkäri voi päättää muuttaa annostasi tai lopettaa hoidon suunniteltua aikaisemmin. Lääkäri kertoo sinulle, tarvitseeko annostasi muuttaa.

CABOMETRYX otetaan kerran vuorokaudessa. Tavanomainen annos on 60 mg, mutta lääkäri päättää sinulle sopivasta annoksesta.

Käytettäessä tätä lääkettä yhdistelmänä nivolumabin kanssa edenneen munuaissyövän hoitoon CABOMETRYX-tablettien suositeltu annos on 40 mg kerran vuorokaudessa.

CABOMETRYX-valmistetta ei pidä ottaa ruoan kanssa. Älä syö mitään vähintään 2 tuntiin ennen tämän lääkkeen ottamista äläkä 1 tuntiin sen ottamisen jälkeen. Nielaise tabletti täyden vesilasillisen kanssa. Älä murskaa tabletteja.

Jos otat enemmän CABOMETRYX-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut tätä lääkettä enemmän kuin sinulle on määrätty, keskustele siitä lääkärin kanssa tai mene välittömästi sairaalaan. Ota tabletit ja tämä pakkausseloste mukaasi.

Jos unohtat ottaa CABOMETRYX-valmistetta

- Jos seuraavaan annokseen on vielä yli 12 tuntia, ota unohtunut annos heti muistaessasi. Ota sitten seuraava annos tavanomaiseen aikaan.
- Jos seuraava annos on määrä ottaa alle 12 tunnin kuluessa, älä ota annosta, jonka olet unohtanut ottaa. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

Jos lopetat CABOMETRYX-valmisteen käytön

Lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen sen vaikutus voi lakata. Älä lopeta tätä lääkehoitoa ellet ole keskustellut siitä lääkärin kanssa.

Käytettäessä tätä lääkettä yhdistelmänä nivolumabin kanssa sinulle annetaan ensin nivolumabi ja sen jälkeen CABOMETRYX.

Lue nivolumabin pakkausseloste, jotta tiedät, miten sitä käytetään. Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jos saat haittavaikutuksia, lääkäri saattaa kehottaa sinua ottamaan pienemmän CABOMETRYX-annoksen. Lääkäri saattaa myös määrätä muita lääkkeitä, joilla haittavaikutuksia voidaan hallita.

Kerro lääkärille välittömästi, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista, sillä saatat tarvita kiireellistä hoitoa:

- Vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ummetus tai kuume. Nämä oireet saattavat liittyä ruoansulatuskanavan perforaatioon eli mahalaukkuun tai suolistoon kehittyvään puhkeamaan, joka saattaa olla hengenvaarallinen. Ruoansulatuskanavan perforaatio on yleinen haittavaikutus (saattaa esiintyä korkeintaan 1 henkilöllä 10:stä).
- Vaikea tai hallitsematon verenvuoto, johon liittyy seuraavan tyyppisiä oireita: veren oksentaminen, mustat ulosteet, verinen virtsa, päänsärky, veren yskiminen. Tämä on yleinen haittavaikutus (saattaa esiintyä korkeintaan 1 henkilöllä 10:stä).
- Uneliaisuus, sekavuus tai tajunnanmenetys. Tämä voi johtua maksaongelmista, jotka ovat yleisiä (saattaa esiintyä korkeintaan 1 henkilöllä 10:stä).
- Turvotus tai hengenahdistus. Nämä ovat hyvin yleisiä haittavaikutuksia (saattavat esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä).
- Haava, joka ei parane. Tämä on melko harvinainen haittavaikutus (saattaa esiintyä 1 henkilöllä 100:sta).

- Kouristuskohtaukset, päänsärky, sekavuus tai keskittymisvaikeudet. Nämä oireet saattavat olla merkkejä sairaudesta nimeltä posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES). PRES on melko harvinainen häiritsevä vaikutus (saattaa esiintyä 1 henkilöllä 100:sta).
- Kipu suussa, hampaissa ja/tai leuassa, suun turpoaminen tai haavaumat suussa, leuan tunnottomuus tai painon tunne tai hampaan kiinnityksen löystyminen. Nämä voivat viitata leukaluun vaurioon (osteonekroosi). Tämä on melko harvinainen häiritsevä vaikutus (saattaa esiintyä 1 henkilöllä 100:sta).

Muita häiritseviä vaikutuksia yksinomaan CABOMETYX-tabletteja käytettäessä:

Hyvin yleiset häiritsevät vaikutukset (saattaa esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)

- anemia (veren punasolun määrän väheneminen – punasolut kuljettavat happea), verihiutaleiden vähyys (verihiutaleet vaikuttavat veren hyytymiseen)
- kilpirauhasen toiminnan heikentyminen, jonka oireita saattavat olla väsymys, painon nousu, ummetus, kylmän tunne ja kuiva iho
- ruokahalun heikkeneminen, makuaistin muutokset
- veren magnesium- tai kaliumpitoisuuden pieneneminen
- veren albumiinipitoisuuden pieneneminen (proteiini, joka kuljettaa mm. hormoneita, lääkkeitä ja entsyymeitä elimistössä)
- päänsärky, huimaus
- korkea verenpaine (hypertensio)
- verenvuoto
- puhumisvaikeudet, äänen käheys, yskä ja hengenahdistus
- vatsavaivat, mukaan lukien ripuli, pahoinvointi, oksentelu, ummetus, ruoansulatushäiriöt ja vatsakipu
- punoitus, turvotus tai kipu suussa tai nielussa
- ihottuma, johon saattaa liittyä rakkuloita, kutinaa ja käsien tai jalkapohjien kipua
- kipu käsivarsissa, käsissä, säärissä tai jalkaterissä
- väsymyksen tai heikkouden tunne, suun tai ruoansulatuselimistön limakalvon tulehdus, käsivarsien ja jalkojen turpoaminen
- painon lasku
- maksan toimintakokeiden muutokset (seuraavien maksaentsyymien pitoisuuksien suureneminen: aspartaattiaminotransferaasi, alaniiniaminotransferaasi).

Yleiset häiritsevät vaikutukset (saattaa esiintyä korkeintaan 1 henkilöllä 10:stä)

- märkäpesäke (märän kertyminen, samanaikaista turvotusta ja tulehdusta)
- veren pieni valkosolupitoisuus (valkosolut ovat tärkeitä infektioiden torjunnassa)
- dehydraatio (kuivuminen)
- veren fosfaatti-, natrium-, ja kalsiumpitoisuuden pieneneminen
- veren kaliumpitoisuuden suureneminen
- veren bilirubiinipitoisuuden suureneminen (kuona-aine, jonka pitoisuuden suurenemisesta voi seurata ihon tai silmien keltaisuutta)
- verensokeripitoisuuden suureneminen tai pieneneminen
- hermotulehdus (josta aiheutuu tunnottomuutta, heikotusta, kihelmöintiä ja polttavaa kipua käsivarsissa ja säärissä)
- korvien soiminen (tinnitus)
- verihyytymät laskimoissa
- verihyytymät keuhkoissa
- haimatulehdus, kivulias repeämä tai poikkeava kudosten yhteys elimistössä (fisteli), ruokatorven refluksitauti (happamat röyhtäisy, gastroesofageaalinen refluksitauti), peräpukamat, suun kuivuminen ja suukipu, nielemisvaikeudet
- vaikea kutina, hiusten oheneminen ja hiustenlähtö (alopecia), kuiva iho, akne, hiusten värimuutos, ihon uloimman kerroksen paksuuntuminen, ihon punoitus

- lihaskouristukset, kipu nivelissä
- proteiinia virtsassa (todetaan laboratoriokokeissa)
- maksan toimintakokeiden muutokset (seuraavien maksaentsyymien pitoisuuksien suureneminen: alkalinen fosfataasi ja gammaglutamyylitransferaasi)
- munuaisten toimintakokeiden muutokset (veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen)
- sellaisten entsyymien pitoisuuden suureneminen, jotka hajottavat rasvoja (lipaasi) ja tärkkelystä (amylaasi)
- veren kolesteroli- tai triglyseridipitoisuuden suureneminen
- keuhkotulehdus (keuhkokuume).

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä 1 henkilöllä 100:sta)

- kouristukset, aivohalvaus
- vaikea-asteinen korkea verenpaine
- veritulpat valtimoissa
- sappinesteen virtauksen väheneminen maksasta
- kielen kirvely tai kivuliaat tuntemukset (kielikipu)
- sydänkohtaus
- hyytymä/tulppa, joka valtimoiden kautta kulkiessaan aiheuttaa tukoksen
- keuhkon kasaanpainuminen niin, että keuhkojen ja rintakehän väliin jää ilmaa, mikä aiheuttaa usein hengenahdistusta (ilmarinta).

Tuntematon (näitä haittavaikutuksia saaneiden potilaiden osuus ei ole tiedossa)

- verisuonen seinämän laajentuma ja heikentyminen tai verisuonen seinämän repeämä (aneurysmat ja valtimon dissekaatiot).
- ihon verisuonten tulehdus (ihovaskuliitti).

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu käytettäessä **CABOMETYX-tabletteja yhdistelmänä nivolumabin kanssa:**

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)

- ylähengitysteiden infektiot
- kilpirauhasen toiminnan heikentyminen, jonka oireita saattavat olla väsymys, painon nousu, ummetus, kylmän tunne ja kuiva iho
- kilpirauhasen liikatoiminta, jonka oireita voivat olla nopea sydäme syke, hikoilu ja laihtuminen
- heikentynyt ruokahalu, makuaistin muutos
- päänsärky, huimaus
- korkea verenpaine (hypertensio)
- puhevaikeudet, äänen käheys, yskä ja hengenahdistus
- vatsavaivat, mukaan lukien ripuli, pahoinvointi, oksentelu, ruoansulatushäiriöt, vatsakipu ja ummetus
- suun ja nielun punoitus, turpoaminen ja kipu (suutulehdus)
- ihottuma, johon liittyy toisinaan rakkuloita, kutinaa, käsien tai jalkapohjien kipu, ihottuma tai vaikea ihon kutina
- nivelkipu, lihasspasmit, lihasheikkous ja lihassärky
- proteiinia virtsassa (todetaan laboratoriokokeessa)
- väsymyksen tai heikotuksen tunne, kuume ja turvotus (turpoaminen)
- poikkeavuudet maksan toimintakokeissa (suurentunut maksaentsyymien eli aspartaattiaminotransferaasin, alaniiniaminotransferaasin tai alkalisen fosfataasin määrä veressä, suurentunut kuona-aineen bilirubiinin pitoisuus veressä)
- poikkeavuudet munuaisten toimintakokeissa (suurentunut kreatiniinin määrä veressä)
- suuri (hypoglykemia) tai pieni (hypoglykemia) verensokeripitoisuus

- anemia eli pieni veren punasolujen määrä (punasolut kuljettavat happea), pieni veren valkosolujen määrä (valkosolut ovat tärkeitä infektioiden torjunnassa), pieni verihiutaleiden määrä (verihiutaleet edistävät veren hyytymistä)
- rasvoja hajottavan entsyymin (lipaasi) ja tärkkelystä hajottavan entsyymin (amylaasi) pitoisuuden suureneminen
- fosfaattipitoisuuden pieneneminen
- kaliumpitoisuuden suureneminen tai pieneneminen
- veren kalsium-, magnesium- tai natriumpitoisuuden pieneneminen tai suureneminen
- painon lasku.

Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä korkeintaan 1 henkilöllä 10:stä)

- vakava keuhkoinfektio (keuhkokuume)
- tietynlaisten veren valkosolujen (eosinofiilien) lisääntyminen
- allerginen reaktio (mukaan lukien anafylaktinen reaktio)
- lisämunaisten (munuaisten päällä sijaitsevien rauhasen) erittämien hormonien väheneminen
- dehydraatio (kuivuminen)
- hermotulehdus (josta aiheutuu tunnottomuutta, heikotusta, kihelmöintiä ja polttavaa kipua käsivarsissa ja sääressä)
- korvien soiminen (tinnitus)
- kuivat silmät ja näön sumeneminen
- sydämen sykkeen rytmin tai tiheyden muutokset, nopea sydämen syke
- verisuonitukokset
- keuhkojen tulehdus (pneumoniitti, jolle on tyypillistä yskä ja hengitysvaikeudet), keuhkoveritulpat, neste keuhkojen ympärillä
- nenäverenvuoto
- paksusuolitulehdus (koliitti), suun kuivuminen, kipu suussa, mahatulehdus (gastriitti) ja peräpukamat
- maksatulehdus (hepatiitti)
- kuiva iho ja ihon punoitus
- hiusten oheneminen ja hiustenlähtö (alopesia), hiusten värimuutos
- niveltulehdus (artriitti)
- munuaisten vajaatoiminta (mukaan lukien munuaisten toiminnan äkillinen lakkaaminen)
- kipu, kipu rintakehässä.
- veren triglyseridipitoisuuden suureneminen
- veren kolesterolipitoisuuden suureneminen.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä 1 henkilöllä 100:sta)

- nivolumabilääkeinfuusion liittyvät allergiset reaktiot
- aivojen pohjukassa sijaitsevan aivolisäkkeen tulehdus (hypofysiitti), kilpirauhasen turpoaminen (tyreoidiitti)
- ohimenevä hermotulehdus, josta aiheutuu kipua, heikotusta ja raajojen halvaantumisen (Guillain-Barrén oireyhtymä); lihasheikkous ja lihasten väsyminen ilman niiden kuihtumista (myasteeninen oireyhtymä)
- aivotulehdus
- silmätulehdus (josta aiheutuu kipua ja punoitusta)
- sydänlihastulehdus
- hyytymä/tulppa, joka valtimoiden kautta kulkiessaan aiheuttaa tukoksen
- haimatulehdus (pankreatiitti), suolenpukkeama, kielen kirvely tai kivuliaat tuntemukset (kielikipu)
- ihosairaus, johon liittyy punaisia, paksuuntuneita iholaikkuja ja usein hopeanväristä hilseilyä (psoriaasi)
- nokkosihottuma (kutiseva ihottuma)
- lihasten arkuus tai heikkous, joka ei johdu rasituksesta (myopatia), leukaluun vaurio, kivulias repeämä tai poikkeava kudosten yhteys elimistössä (fisteli)
- munuaistulehdus

- keuhkon kasaanpainuminen niin, että keuhkojen ja rintakehän väliin jää ilmaa, mikä aiheuttaa usein hengenahdistusta (ilmarinta).

Tuntematon (näitä haittavaikutuksia saaneiden potilaiden osuus ei ole tiedossa)

- ihon verisuonten tulehdus (ihovaskuliitti)
- maksansisäisten sappiteiden etenevä tuhoutuminen ja häviäminen ja keltaisuus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. CABOMETRYX-lääkevalmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkin etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä CABOMETRYX sisältää

Vaikuttava aine on kabotsantinibi (*S*)-malaatti.

CABOMETRYX 20 mg kalvopäällysteiset tabletit: Yksi tabletti sisältää kabotsantinibi (*S*)-malaattia määrän, joka vastaa 20 mg:aa kabotsantinibia.

CABOMETRYX 40 mg kalvopäällysteiset tabletit: Yksi tabletti sisältää kabotsantinibi (*S*)-malaattia määrän, joka vastaa 40 mg:aa kabotsantinibia.

CABOMETRYX 60 mg kalvopäällysteiset tabletit: Yksi tabletti sisältää kabotsantinibi (*S*)-malaattia määrän, joka vastaa 60 mg:aa kabotsantinibia.

Muut aineet ovat:

- **Tabletin sisältö:** mikrokiteinen selluloosa, vedetön laktoosi, hydroksiopropyyliselluloosa, kroskarmelloosinatrium, vedetön kolloidinen piidioksidi, magnesiumstearaatti (laktoosin määrä ks. kohta 2)
- **Kalvopäällyste:** hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), triasetiini, keltainen rautaoksidi (E172)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

CABOMETRYX 20 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat keltaisia ja pyöreitä eikä niissä ole jakourretta. Tabletin toisella puolella on teksti ”XL” ja toisella ”20”.

CABOMETRYX 40 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat keltaisia ja kolmionmuotoisia eikä niissä ole jakourretta. Tabletin toisella puolella on teksti ”XL” ja toisella ”40”.

CABOMETRYX 60 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat keltaisia ja soikeita eikä niissä ole jakourretta. Tabletin toisella puolella on teksti ”XL” ja toisella ”60”.

CABOMETYX-tabletit ovat saatavana pakkauksissa, joissa on yksi muovipurkki, jossa on 30 kalvopäälysteistä tablettia. Purkissa on kolme silikageeliä sisältävää kuivausainesäiliötä sekä polyesterivanua suojaamassa kalvopäälysteisiä tabletteja vaurioitumiselta. Pidä säiliöt ja polyesterivanu purkissa, äläkä niele kuivausainesäiliöitä.

Myyntiluvan haltija

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Ranska

Valmistaja

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu
Ranska

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

България
PharmaSwiss EOOD
Тел.: +359 2 8952 110

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

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

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

Italia
Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

Latvija
Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

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

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

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

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 984 3324

España

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

France

Ipsen Pharma
Tél: + 33 1 58 33 50 00

Hrvatska

Bausch Health Poland sp. z.o.o. podružnica
Zagreb
Tel: +385 1 6700 750

Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.