

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

CABOMETRYX 20 mg filmuhúðaðar töflur
CABOMETRYX 40 mg filmuhúðaðar töflur
CABOMETRYX 60 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

CABOMETRYX 20 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur cabozantinib (S)-malat sem samsvarar 20 mg af cabozantinibi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 15,54 mg af laktósa.

CABOMETRYX 40 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur cabozantinib (S)-malat sem samsvarar 40 mg af cabozantinibi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 31,07 mg af laktósa.

CABOMETRYX 60 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur cabozantinib (S)-malat sem samsvarar 60 mg af cabozantinibi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 46,61 mg af laktósa.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

CABOMETRYX 20 mg filmuhúðaðar töflur

Töflurnar eru gular og kringlóttar án skoru, merktar með „XL“ á annarri hliðinni og „20“ á hinn hlið töflunnar.

CABOMETRYX 40 mg filmuhúðaðar töflur

Töflurnar eru gular og þríhyrndar án skoru, merktar með „XL“ á annarri hliðinni og „40“ á hinn hlið töflunnar.

CABOMETRYX 60 mg filmuhúðaðar töflur

Töflurnar eru gular og sporöskjulaga án skoru, merktar með „XL“ á annarri hliðinni og „60“ á hinn hlið töflunnar.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Nýrnafrumukrabbamein

CABOMETRYX er ætlað til einlyfjameðferðar við langt gengnu nýrnafrumukrabbameini (renal cell carcinoma):

- sem fyrstavalmeðferð hjá fullorðnum sjúklingum í miðlungi mikilli eða mikilli áhættu (sjá kafla 5.1),
- hjá fullorðnum eftir meðferð sem beinist að æðapelsvaxtarþætti (vascular endothelial growth factor, VEGF) (sjá kafla 5.1).

CABOMETRYX ásamt nivolumabi er ætlað til fyrstavalmeðferðar við langt gengnu nýrnafrumukrabbameini hjá fullorðnum (sjá kafla 5.1).

Lifrarfrumukrabbamein

CABOMETRYX er ætlað til einlyfjameðferðar við lifrarfrumukrabbameini (hepatocellular carcinoma, HCC) hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð með with sorafenibi.

Sérhæft skjaldkirtilskrabbamein

CABOMETRYX er ætlað til einlyfjameðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með sérhæft skjaldkirtilskrabbamein (differentiated thyroid carcinoma, DTC) sem er langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum, sem svarar ekki meðferð með geislavirku jöði eða slík meðferð kemur ekki til greina og hefur versnað meðan á fyrri altækri meðferð stóð eða eftir að henni lauk.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af gjöf krabbameinslyfja skal hefja meðferð með CABOMETRYX.

Skammtar

CABOMETRYX töflur og cabozantinib hylki eru ekki jafngild og ætti ekki að nota jöfnum höndum (sjá kafla 5.2).

CABOMETRYX sem einlyfjameðferð

Ráðlagður skammtur af CABOMETRYX til meðferðar við nýrnafrumukrabbameini, lifrarfrumukrabbameini og sérhæfðu skjaldkirtilskrabbameini er 60 mg einu sinni á dag.

Meðferð skal haldið áfram þar til sjúklingur hefur ekki lengur klínískan ávinning af meðferðinni eða óviðunandi eiturverkanir koma fram.

CABOMETRYX ásamt nivolumabi sem fyrstavalmeðferð við langt gengnu nýrnafrumukrabbameini

Ráðlagður skammtur af CABOMETRYX er 40 mg einu sinni á dag ásamt nivolumabi sem er gefið í bláæð í skömmtum sem nema annaðhvort 240 mg á 2 vikna fresti eða 480 mg á 4 vikna fresti. Halda skal meðferðinni áfram þar til sjúkdómurinn versnar eða óviðunandi eiturverkanir koma fram. Meðferð með nivolumabi skal haldið áfram þar til sjúkdómurinn versnar eða óviðunandi eiturverkanir koma fram eða í allt að 24 mánuði hjá sjúklingum ef sjúkdómurinn versnar ekki (sjá Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir nivolumab varðandi upplýsingar um skömmtun þess lyfs).

Breytingar á meðferð

Þegar grunur leikur á aukaverkunum getur þurft að gera tímabundið hlé á meðferðinni og/eða minnka skammta (sjá töflu 1). Þegar nauðsynlegt er að minnka skammta í einlyfjameðferð er ráðlagt að minnka skammtinn fyrst í 40 mg á dag og síðan í 20 mg á dag.

Þegar CABOMETRYX er gefið ásamt nivolumabi er ráðlagt að minnka skammtinn í 20 mg af CABOMETRYX einu sinni á dag og síðan í 20 mg annan hvern dag (sjá Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir nivolumab varðandi upplýsingar um breytingar á skömmtun þess lyfs).

Ráðlagt er að gera hlé á meðferð vegna eiturverkana af CTCAE stigi 3 eða hærra eða eiturverkana af stigi 2 sem eru óbærilegar. Mælt er með minnkun skammta ef um er að ræða aukaverkanir sem gætu orðið alvarlegar eða óbærilegar ef þær yrðu viðvarandi.

Ef sjúklingur gleymir að taka skammt skal ekki bæta þann skammt upp ef taka á næsta skammt innan 12 klukkustunda.

Tafla 1: Ráðlagðar breytingar á skömmtum CABOMETRYX vegna aukaverkana

Aukaverkun og alvarleiki	Breyting á meðferð
Aukaverkanir af stigi 1 eða 2 sem eru ásættanlegar og sem auðvelt er að meðhöndla	Yfirleitt er ekki þörf á skammtaaðlögun. Veita á stuðningsmeðferð eftir þörfum.
Aukaverkanir af stigi 2 sem eru óbærilegar og ekki er hægt að meðhöndla með skammtaminnkun eða stuðningsmeðferð	Gerið hlé á meðferðinni þar til aukaverkanirnar eru komnar niður í stig ≤ 1 . Veitið stuðningsmeðferð eftir þörfum. Íhugið að hefja meðferð á ný með minnkuðum skammti.
Aukaverkanir af stigi 3 (nema rannsóknastofufrávik sem ekki eru klínískt marktæk)	Gerið hlé á meðferðinni þar til aukaverkanirnar eru komnar niður í stig ≤ 1 . Veitið stuðningsmeðferð eftir þörfum. Hefjið meðferð á ný með minnkuðum skammti.
Aukaverkanir af stigi 4 (nema rannsóknastofufrávik sem ekki eru klínískt marktæk)	Gerið hlé á meðferð. Veitið viðeigandi læknishjálp. Ef aukaverkunin lækkar niður í stig ≤ 1 skal hefja meðferð að nýju með minnkuðum skammti. Ef aukaverkunin lagast ekki skal hætta meðferðinni til frambúðar.
Hækkuð gildi lifrarendsíma hjá sjúklingum með nýrnafrumkrabbamein sem fá meðferð með CABOMETRYX ásamt nivolumabi	
ALAT eða ASAT >3 sinnum efri mörk eðlilegra gilda en ≤ 10 sinnum efri mörk eðlilegra gilda án samhliða hækkunar á gildi gallrauða í ≥ 2 sinnum efri mörk eðlilegra gilda	Gerið hlé á meðferð með CABOMETRYX og nivolumabi þar til aukaverkanirnar eru komnar niður í stig ≤ 1 Íhuga má meðferð með barksterum ef grunur leikur á um að aukaverkunin stafi af áhrifum á ónæmiskerfið (sjá Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir nivolumab). Íhuga má að hefja meðferð á ný með einu lyfi eða báðum lyfjunum hvoru á eftir öðru eftir að aukaverkunin er gengin til baka. Sjá Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir nivolumab, ef meðferð með nivolumabi er hafin á ný.
ALAT eða ASAT >10 sinnum efri mörk eðlilegra gilda eða >3 sinnum efri mörk eðlilegra gilda með samhliða hækkun á gildi gallrauða í ≥ 2 sinnum efri mörk eðlilegra gilda	Hætta á meðferð með CABOMETRYX og nivolumabi fyrir fullt og allt. Íhuga má meðferð með barksterum ef grunur leikur á um að aukaverkunin stafi af áhrifum á ónæmiskerfið (sjá Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir nivolumab).

Athugið: Stig eiturverkana eru í samræmi við viðmið National Cancer Institute fyrir aukaverkanir (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), útgáfu 4.0 (NCI-CTCAE v4)

Samhliða notkun annarra lyfja

Sýna skal aðgát við samhliða notkun lyfja sem eru öflugir CYP3A4-hemlar og forðast skal langtímanotkun lyfja sem eru öflugir CYP3A4-örvar (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Íhuga skal val á lyfjum sem hafa lítil eða engin áhrif sem hemlar eða örvar á CYP3A4 til samhliða notkunar.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er mælt með sérstakri skammtaaðlögun cabozantinibs hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára).

Kynþáttur

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum eftir kynþætti (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Gæta skal varúðar við notkun cabozantinibs hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi.

Ekki er mælt með notkun cabozantinibs hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi þar sem ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá þeim sjúklingahópi.

Skert lifrarástarfsemi

Hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarástarfsemi er ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum. Þar sem eingöngu liggja fyrir takmarkaðar upplýsingar um notkun hjá sjúklingum með miðlungi mikla skerðingu á lifrarástarfsemi (Child Pugh B) er ekki hægt að ráðleggja tiltekna skammta. Fylgjast skal vandlega með slíkum sjúklingum með tilliti til aukaverkana (sjá kafla 4.4 og 5.2). Engin klínísk reynsla er af notkun lyfsins hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarástarfsemi (Child Pugh C), svo ekki er hægt að ráðleggja notkun cabozantinibs hjá þeim sjúklingahópi (sjá kafla 5.2).

Skert hjartastarfsemi

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með skerta hjartastarfsemi. Ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun cabozantinibs hjá börnum og unglungum < 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

CABOMETYX er til inntöku. Töflurnar á að gleypa í heilu lagi og þær má ekki mylja. Ráðleggja skal sjúklingum að borða ekki a.m.k. 2 klst. fyrir og þar til 1 klst. eftir inntöku CABOMETYX.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Þar sem flestar aukaverkanir koma fram snemma í meðferðinni þarf lækurinn að fylgjast náið með sjúklingnum á fyrstu átta vikum meðferðar til að ákvarða hvort réttmætt sé að breyta skömmtum. Aukaverkanir sem almennt koma snemma fram eru blóðkalsíumlækkun, blóðkalíumlækkun, blóðflagnafæð, háþrýstingur, handa-fótaheilkenni (PPES), prótín í þvagi og aukaverkanir frá meltingarvegi (kviðverkir, bólga í slímhúð, hægðatregða, niðurgangur, uppköst).

Ef grunur leikur á um aukaverkanir getur þurft að gera hlé á meðferð með cabozantinibi eða minnka skammta til að bregðast við þeim (sjá kafla 4.2):

Í klínísku lykilrannsókninni (METEOR) hjá sjúklingum með nýrnafrumkrabbamein, sem fengu cabozantinib eftir meðferð sem beindist að æðapelsvaxtarþætti (VEGF) voru skammtar minnkaðir vegna aukaverkana hjá 59,8% sjúklinga sem fengu cabozantinib, og hlé gert á meðferð vegna aukaverkana hjá 70% sjúklinga sem fengu cabozantinib. Hjá 19,3% sjúklinga þurfti að breyta skömmtum tvisvar. Miðgildi tímalengdar fram að fyrstu skammtaminnkun var 55 dagar og miðgildi tímalengdar fram að fyrsta hléi á meðferð var 38 dagar.

Í klínísku rannsókninni (CABOSUN) hjá sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein sem ekki höfðu áður fengið meðferð voru skammtar minnkaðir hjá 46% sjúklinga sem fengu cabozantinib og hlé gert á meðferð vegna aukaverkana hjá 73% sem fengu cabozantinib.

Í klínísku rannsókninni (CA2099ER) hjá sjúklingum sem fengu cabozantinib ásamt nivolumabi sem fyrstavalsmeðferð við langt gengnu nýrnafrumukrabbameini, voru skammtar minnkaðir vegna aukaverkana hjá 54,1% sjúklinga sem fengu cabozantinib og hlé gert á meðferð vegna aukaverkana hjá 73,4% sjúklinga sem fengu cabozantinib. Minnka þurfti skammta tvisvar hjá 9,4% sjúklinga. Miðgildi tíma fram að fyrstu skammtaminnkun var 106 dagar og miðgildi tíma fram að fyrsta hléi á meðferð var 68 dagar.

Við meðferð við lifrarfrumukrabbameini, að lokinni fyrri altækri meðferð, voru skammtar minnkaðir hjá 62% og hlé gert á meðferð hjá 84% sjúklinga sem fengu cabozantinib í klínísku rannsókninni (CELESTIAL). Hjá 33% sjúklinganna var nauðsynlegt að minnka skammta tvisvar. Miðgildi tíma fram að fyrstu skammtaminnkun var 38 dagar og miðgildi tíma fram að fyrsta hléi á meðferð var 28 dagar. Ráðlagt er að hafa nánara eftirlit með sjúklingum með vægt eða miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Við meðferð við sérhæfðu skjaldkirtilskrabbameini, voru skammtar minnkaðir hjá 67% og hlé gert á meðferð hjá 71% sjúklinga sem fengu meðferð með cabozantinibi í klínísku rannsókninni (COSMIC-311). Hjá 33% sjúklinganna var nauðsynlegt að minnka skammta tvisvar. Miðgildi tíma fram að fyrstu skammtaminnkun var 57 dagar og miðgildi tíma fram að fyrsta hléi á meðferð var 38,5 dagar.

Eituráhrif á lifur

Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa (hækkuð gildi alanín amínótransferasa [ALAT], aspartat amínótransferasa [AST] eða gallrauða) hafa oft sést hjá sjúklingum sem fengu meðferð með cabozantinibi. Ráðlagt er að gera mælingar á lifrarstarfsemi (mæla ALAT, ASAT og gallrauða) áður en meðferð með cabozantinibi er hafin og fylgjast náið með henni meðan á meðferð stendur. Ef lifrarstarfsemi versnar hjá sjúklingum og það er talið tengjast meðferð með cabozantinibi (þ.e. ef engar aðrar skýringar eru augljósar) á að fylgja ráðleggingum um skammtabreytingar í töflu 1 (sjá kafla 4.2).

Þegar cabozantinib er gefið ásamt nivolumabi hefur verið tilkynnt um aukna tíðni 3. og 4. stigs hækkana á gildum ALAT og ASAT samanborið við einlyfjameðferð með cabozantinibi hjá sjúklingum með langt gengið nýrnafrumukrabbamein (sjá kafla 4.8). Mæla á lifrarensím áður en meðferð hefst og reglulega meðan á henni stendur. Fylgja á meðferðarleiðbeiningum fyrir bæði lyf (sjá kafla 4.2 og Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir nivolumab).

Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið tilkynnt um gallgangarýrnunarheilkenni (vanishing bile duct syndrome). Öll slík tilvik komu fram hjá sjúklingum sem höfðu fengið varðstöðvahemla (immune checkpoint inhibitors), annaðhvort fyrir eða samhliða meðferð með cabozantinibi.

Brotthvarf cabozantinibs er einkum um lifur. Ráðlagt er að fylgjast nánar með aukaverkunum hjá sjúklingum með vægt eða miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá einnig kafla 4.2 og 5.2). Lifrarheilakvilli (hepatic encephalopathy) kom fram hjá hærri hlutfalli sjúklinga með miðlungi alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh B) við meðferð með cabozantinibi. Ekki er ráðlagt að nota cabozantinib hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C, sjá kafla 4.2).

Lifrarheilakvilli (hepatic encephalopathy)

Í rannsókninni á lifrarfrumukrabbameini (CELESTIAL) var oft tilkynnt um lifrarheilakvilla hjá þeim sjúklingum sem fengu cabozantinib en hjá þeim sem fengu lyfleysu. Cabozantinib hefur tengst niðurgangi, uppköstum, minnkaðri matarlyst og röskun á blóðsöltum. Hjá sjúklingum með lifrarfrumukrabbamein og skaddaða lifur geta þessir áhrifaþættir utan lifrarinnar orðið til þess að lifrarheilakvilli kemur fram. Fylgjast á með sjúklingum með tilliti til ummerkja og einkenna lifrarheilakvilla.

Rof og fistlar

Alvarleg rof í meltingarvegi og fistlar, sem geta leitt til dauða, hafa komið fram við notkun cabozantinibs. Sjúklingar sem eru með bólgusjúkdóm í meltingarvegi (t.d. Crohns-sjúkdóm, sáraristilbólgu, lífhimnubólgu, sarpbólgu eða botnlangabólgu), eru með íferð æxlis í meltingarvegi eða stríða við aukaverkanir vegna aðgerðar á meltingarvegi (einkum í tengslum við seinkaða eða ófullkomna græðslu) skulu gangast undir ítarlegt mat áður en meðferð með cabozantinibi hefst og fylgjast skal vel með einkennum sem tengjast rofi og fistlum, þ.m.t. ígerðum og blóðsýkingu. Viðvarandi eða endurtekin niðurgangur meðan á meðferð stendur

getur verið áhættuþáttur fyrir þróun endaparmsfistils. Hætta skal notkun cabozantinibs hjá sjúklingum sem fá rof í meltingarveg eða fistil sem ekki er hægt að meðhöndla á fullnægjandi hátt.

Kvillar í meltingarvegi

Niðurgangur, ógleði/uppköst, minnkuð matarlyst og munnbólga/verkur í munni voru meðal þeirra aukaverkana frá meltingarvegi sem oftast var tilkynnt um (sjá kafla 4.8). Hefja á viðeigandi meðferð tafarlaust, þ.m.t. stuðningsmeðferð með ógleðilyfjum, lyfjum við niðurgangi eða sýrubindandi lyfjum, til að koma í veg fyrir vessapurð, röskun á blóðsöltum og þyngdartap. Íhuga á að gera hlé á skömmtum eða minnka þá eða hætta meðferð með cabozantinibi fyrir fullt og allt ef þrálátar eða endurteknar umtalsverðar aukaverkanir frá meltingarvegi koma fram (sjá töflu 1).

Segarekstilvik

Komið hafa upp tilvik segareks í bláæðum, þ.m.t. lungnablóðrek, og segareks í slagæðum, stundum banvæn, við notkun cabozantinibs. Nota skal cabozantinib með varúð hjá sjúklingum sem eiga slíkt á hættu eða hafa sögu um slíkt.

Í rannsókninni á lifrarfrumukrabbameini (CELESTIAL) sást segamyndun í portæð hjá sjúklingum sem fengu cabozantinib, þ.m.t. eitt banvænt tilvik. Sjúklingar með sögu um íferð í portæð virtust vera í meiri hættu á segamyndun í portæð. Hætta skal notkun cabozantinibs hjá sjúklingum sem fá brátt hjartadrep eða aðra fylgikvilla tengda segareki í sem eru klínískt mikilvægir.

Blæðingar

Alvarlegar blæðingar, stundum banvænar, hafa komið fram við notkun cabozantinibs. Sjúklingar sem hafa sögu um alvarlega blæðingu skulu metnir vandlega áður en meðferð með cabozantinibi hefst. Cabozantinib skal ekki gefa sjúklingum sem hafa fengið eða eru í hættu á að fá alvarlegar blæðingar.

Í rannsókninni á lifrarfrumukrabbameini (CELESTIAL) var tilkynnt um banvæn blæðingatilvik með meiri tíðni hjá sjúklingum sem fengu cabozantinib en hjá þeim sem fengu lyfleysu. Meðal áhættuþátta fyrir alvarlegar blæðingar hjá sjúklingum með langt gengið lifrarfrumukrabbamein geta verið æxlisíferð í stórar æðar og undirliggjandi skorpulifur, sem leiða til æðahnúta í vélinda, portæðarháprýstings og blóðflagnafæðar. Sjúklingar sem samhliða gengust undir segavarnarmedferð eða meðferð með blóðflögumhemjandi lyfjum voru útilokaðir frá þátttöku í CELESTIAL-rannsókninni. Sjúklingar með ómeðhöndlaða eða vanmeðhöndlaða æðahnúta með blæðingum eða með mikilli blæðingahættu voru einnig útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni.

Sjúklingar sem notuðu segavarnarlyf í lækningalegum skömmtum voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni á cabozantinibi ásamt nivolumabi sem fyrstavalmsmeðferð við langt gengnu nýrnafrumukrabbameini (CA2099ER).

Slagæðargúlpur og flysjun slagæðar

Notkun lyfja sem hamla ferli æðapelsvaxtarþátta (VEGF) hjá sjúklingum með eða án háprýstings getur stuðlað að myndun slagæðargúlps og/eða flysjun slagæðar. Áður en notkun cabozantinibi er hafin skal hafa þessa hættu sérstaklega í huga hjá sjúklingum með áhættuþætti eins og háprýsting eða sögu um slagæðargúlp.

Blóðflagnafæð

Í rannsókninni á lifrarfrumukrabbameini (CELESTIAL) og í rannsókninni á sérhæfðu skjaldkirtilskrabbameini (COSMIC-311) var tilkynnt um blóðflagnafæð og minni fjölda blóðflagna. Fylgjast á með fjölda blóðflagna meðan á meðferð með cabozantinibi stendur og breyta skömmtum til samræmis við alvarleika blóðflagnafæðarinnar (sjá töflu 1).

Vandamál vegna sára

Komið hafa upp vandamál við græðslu sára við notkun cabozantinibs. Stöðva skal meðferð með cabozantinibi a.m.k. 28 dögum fyrir skurðaðgerð, þ.m.t. tannaðgerð eða ífarandi tannaðgerð, ef mögulegt er. Ákvörðun um hvort hefja skuli cabozantinib meðferð að nýju eftir aðgerð skal byggja á klínísku mati á fullnægjandi græðslu sára. Hætta skal notkun cabozantinibs hjá sjúklingum þar sem vandamál við græðslu sára þarfnast lækni meðferðar.

Háprýstingur

Háprýstingur, þ.m.t. bráður háprýstingur (hypertensive crisis), hefur komið fram við notkun cabozantinibs. Hafa skal góða stjórn á blóðþrýstingi áður en meðferð með cabozantinibi er hafin. Eftir að meðferð með cabozantinibi er hafin skal fylgjast með blóðþrýstingi snemma á meðferðartímanum og síðan reglulega og veita viðeigandi háprýstingsmeðferð eftir þörfum. Ef um er að ræða viðvarandi háprýsting þrátt fyrir notkun háprýstingslyfja skal gera hlé á cabozantinib meðferð þar til stjórn hefur náðst á blóðþrýstingi og síðan hefja gjöf cabozantinibs á ný í minni skömmtum. Hætta skal notkun cabozantinibs ef háprýstingur er alvarlegur og viðvarandi þrátt fyrir notkun háprýstingslyfja og minnkun skammta cabozantinibs. Ef upp kemur lífshættuleg blóðþrýstingshækkun (hypertensive crisis) skal hætta notkun cabozantinibs.

Beindrep

Upp hafa komið tilvik beindreps í kjálka við notkun cabozantinibs. Skoða skal munn áður en meðferð með cabozantinibi hefst og reglulega meðan á meðferð stendur. Ráðleggja skal sjúklingum að sinna munnhirðu. Hætta skal meðferð með cabozantinibi a.m.k. 28 dögum fyrir skipulagða tannaðgerð eða ífarandi tannaðgerð, ef mögulegt er. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem fá lyf sem tengjast beindrepi í kjálka, s.s. bisfosfonöt. Hætta skal notkun cabozantinibs hjá sjúklingum sem fá beindrep í kjálka.

Handa- og fótaheilkenni

Handa- og fótaheilkenni (palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome (PPES)) hefur komið fram við notkun cabozantinibs. Í alvarlegum tilfellum handa- og fótaheilkennis skal íhuga að gera hlé á meðferð með cabozantinibi. Hefja skal meðferð með cabozantinibi að nýju með minni skammti þegar handa- og fótaheilkenni er komið niður á stig 1.

Prótín í þvagi

Prótín í þvagi hefur komið fram við notkun cabozantinibs. Fylgjast skal reglulega með prótíni í þvagi meðan á meðferð með cabozantinibi stendur. Hætta skal notkun cabozantinibs hjá sjúklingum sem fá nýrungaheilkenni.

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) hefur komið fram við notkun cabozantinibs. Hafa skal þetta heilkenni í huga hjá öllum sjúklingum með margvísleg einkenni, þar á meðal flog, höfuðverk, sjóntruflanir, rugl eða breytta heilastarfsemi. Hætta skal notkun cabozantinibs hjá sjúklingum með PRES.

Lenging QT-bils

Gæta skal varúðar við notkun cabozantinibs hjá sjúklingum með sögu um lengingu QT-bils, sjúklingum sem taka lyf við hjartsláttartruflunum og sjúklingum sem fyrir eru með hjartasjúkdóm, hægslátt eða raskanir á blóðsöltum sem skipta máli. Íhuga á reglulegt eftirlit með hjartarafriti og mælingum á blóðsöltum (kalsíum, kalíum og magnesíum í sermi) meðan á meðferð með cabozantinibi stendur.

Röskun á starfsemi skjaldkirtils

Ráðlagt er að mæla starfsemi skjaldkirtils hjá öllum sjúklingum við upphaf meðferðar. Áður en meðferð með cabozantinibi er hafin á að meðhöndla sjúklinga með vanstarfsemi eða ofstarfsemi skjaldkirtils á venjulegan hátt. Fylgjast á vandlega með öllum sjúklingum með tilliti til ummerkja og einkenna röskunar á starfsemi skjaldkirtils meðan á meðferð með cabozantinibi stendur. Mæla á starfsemi skjaldkirtils reglulega meðan á meðferð með cabozantinibi stendur. Ef röskun á starfsemi skjaldkirtils kemur fram hjá sjúklingum á að meðhöndla þá á venjulegan hátt.

Óeðlilegar rannsóknaniðurstöður

Cabozantinib hefur tengst aukinni tíðni raskana á blóðsöltum (þ.m.t. blóðkalíumlækkun og blóðkalíumhækkun, blóðmagnesíumlækkun, blóðkalsíumlækkun, blóðnatríumlækkun). Blóðkalsíumlækkun hefur sést með meiri tíðni og/eða alvarleika (þ.m.t. 3. og 4. stigs) við notkun cabozantinibs hjá sjúklingum með skjaldkirtilskrabbamein en hjá sjúklingum með önnur krabbamein. Ráðlagt er að fylgjast með lífefnafræðilegum mælibreytum meðan á meðferð með cabozantinibi stendur og hefja viðeigandi meðferð samkvæmt klínískum leiðbeiningum ef þörf krefur. Rekja má tilvik lifrarheilakvilla hjá sjúklingum með lifrarfrumukrabbamein til raskana á blóðsöltum. Íhuga á að gera hlé á skömmtum eða minnka þá eða hætta meðferð með cabozantinibi fyrir fullt og allt ef þrálátar eða endurteknar óeðlilegar rannsóknaniðurstöður koma fram (sjá töflu 1).

CYP3A4-örvar og -hemlar

Cabozantinib er hvarfefni CYP3A4. Samhliða notkun cabozantinibs og ketókónazóls, sem er öflugur CYP3A4-hemill, olli auknum styrk cabozantinibs í plasma. Gæta skal varúðar þegar cabozantinib er gefið með lyfjum sem eru öflugir hemlar á CYP3A4. Samhliða notkun cabozantinibs og rífampisíns, sem er öflugur örvi á CYP3A4, olli minnkuðum styrk cabozantinibs í plasma. Því skal forðast langtímanotkun lyfja sem eru öflugir örvar á CYP3A4 samhliða cabozantinibi (sjá kafla 4.2 og 4.5).

P-glykóprótín hvarfefni

Cabozantinib var hemill á ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), en ekki hvarfefni fyrir P-glykóprótín (P-gp) flutningsvirkni í tviáttá greiningarkerfi sem notaði MDCK-MDR1 frumur. Því kann cabozantinib að hafa getu til að auka styrk P-gp hvarfefna í plasma sem notuð eru samhliða cabozantinibi. Því skal vara sjúklinga við notkun P-gp hvarfefna (t.d. fexófenadíns, aliskirens, ambrisentans, dabigatran etexílat, dígoxíns, kolkisíns, maravíriks, posakónazóls, ranolazíns, saxagliptíns, sitagliptíns, talinolóls, tolvaptans) samhliða cabozantinibi (sjá kafla 4.5).

MRP2-hemlar

Notkun MRP2-hemla getur aukið styrk cabozantinibs í plasma. Því ætti að gæta varúðar við samhliða notkun MRP2-hemla (t.d. kýklósporíns, efavírens, emtricitabíns) og cabozantinibs (sjá kafla 4.5).

Hjálprefni

Laktósi

Sjúklingar með galaktósaóþol, algeran laktasaskort eða vanfrásog galaktósa og glúkósa, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, ættu ekki að taka þetta lyf.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á cabozantinib

CYP3A4-hemlar og -örvar

Þegar heilbrigðum sjálfboðaliðum var gefið ketókónazól, sem er öflugur CYP3A4-hemill (400 mg á dag í 27 daga), minnkaði úthreinsun cabozantinibs (um 29%) og útsetning í plasma eftir stakan skammt cabozantinibs (AUC) jókst um 38%. Því skal gæta varúðar við samhliða notkun öflugra CYP3A4-hemla (t.d. rítónavírs, ítrakónazóls, erytrómýsíns, claritrómýsíns, greipaldinsafa) og cabozantinibs.

Þegar heilbrigðum sjálfboðaliðum var gefið rífampisín, sem er öflugur CYP3A4-örvi (600 mg á dag í 31 dag), jókst úthreinsun cabozantinibs (4,3-falt) og útsetning í plasma eftir stakan skammt cabozantinibs (AUC) minnkaði um 77%. Því skal forðast langtímanotkun öflugra CYP3A4-örva (t.d. fenýtóins, karbamazepíns, rífampisíns, fenóbarbitals eða jurtafjafa sem innihalda jóhannesarjurt [*Hypericum perforatum*]) samhliða cabozantinibi.

Lyf sem breyta sýrustigi í maga

Þegar heilbrigðum sjálfboðaliðum var samhliða gefinn prótónpumpuhemillinn esómeprazól (40 mg daglega í 6 daga) og stakur 100 mg skammtur af cabozantinibi hafði það engin klínísk marktæk áhrif á útsetningu cabozantinibs í plasma (AUC). Breyting á skammtastærð er ekki nauðsynleg þegar lyf sem breyta sýrustigi í maga (t.d. PPI, H2 viðtakablokka og sýrubindandi lyf) eru gefin samhliða cabozantinibi.

MRP2-hemlar

Gögn úr *in vitro* rannsóknum sýna að cabozantinib er hvarfefni MRP2. Því getur notkun MRP2-hemla aukið styrk cabozantinibs í plasma.

Lyf sem binda gallsölt

Lyf sem binda gallsölt, svo sem kólestyrámin og kólestagel, kunna að hafa áhrif á frásog (eða endurfrásog) cabozantinibs og geta mögulega dregið úr útsetningu þess (sjá kafla 5.2). Klínískt mikilvægi þessarar hugsanlegu milliverkunar er ekki þekkt.

Áhrif cabozantinibs á önnur lyf

Áhrif cabozantinibs á lyfjahvörf getnaðarvarnarstera hafa ekki verið rannsökuð. Þar sem ekki er hægt að tryggja óbreytta virkni getnaðarvarnar er ráðlagt að nota viðbótargetnaðarvörn sem hindrar sæði.

Áhrif cabozantinibs á lyfjahvörf warfaríns hafa ekki verið rannsökuð. Hugsanlegt er að milliverkun verði við warfarín. Ef þessi lyf eru notuð samhliða á að fylgjast með INR-gildum.

P-glykóprótín hvarfefni

Cabozantinib var hemill á ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), en ekki hvarfefni fyrir P-gp flutningsvirkni í tviátta greiningarkerfi sem notaði MDCK-MDR1 frumur. Því kann cabozantinib að hafa getu til að auka styrk P-gp hvarfefna í plasma sem notuð eru samhliða cabozantinibi. Því skal vara sjúklinga við notkun P-gp hvarfefna (t.d. fexófenadíns, aliskírins, ambrisentans, dabigatran etexíllats, dígoxíns, kolkisíns, maravíroks, posakónazóls, ranolazíns, saxagliptíns, sitagliptíns, talinolóls, tolvaptans) samhliða cabozantinibi.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagið

Konur á barneignaraldri / getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Ráðleggja verður konum á barneignaraldri að forðast þungun á meðan cabozantinib er notað. Konur karla sem nota cabozantinib verða einnig að forðast þungun. Bæði karl- og kvensjúklingar og makar þeirra verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í a.m.k. 4 mánuði eftir að henni lýkur. Þar sem getnaðarvarnir til inntöku eru hugsanlega ekki „örugg getnaðarvörn“ skal nota þær ásamt annarri getnaðarvörn, svo sem sæðishindrandi getnaðarvörn (sjá kafla 4.5).

Meðganga

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á þunguðum konum sem nota cabozantinib. Dýrarannsóknir hafa sýnt áhrif á fósturvísu-fóstur og vansköpun (sjá kafla 5.3). Möguleg hætta fyrir menn er ekki þekkt. Ekki má nota cabozantinib á meðgöngu nema meðferð með cabozantinibi sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Brjóstagið

Ekki er þekkt hvort cabozantinib og/eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Vegna mögulegra skaðlegra áhrifa á ungbarnið skulu mæður hætta brjóstagið meðan á meðferð með cabozantinibi stendur og í a.m.k. 4 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um frjósemi hjá mönnum. Forklínískar niðurstöður benda til þess að cabozantinib kunni að hafa áhrif á frjósemi hjá bæði körlum og konum (sjá kafla 5.3). Því ættu bæði karlar og konur að leita ráðgjafar og íhuga að varðveita sæði eða egg áður en meðferð hefst.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Cabozantinib hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Aukaverkanir á borð við þreytu og máttleysi hafa verið tengdar cabozantinibi. Því skal gæta varúðar við akstur eða notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Cabozantinib sem einlyfjameðferð

Samantekt á öryggi

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar hjá sjúklingum með nýrnafrumkrabbamein ($\geq 1\%$ tíðni) eru lungnabólga, kviðverkur, niðurgangur, ógleði, háþrýstingur, blóðrek, blóðnatríumlækkun, lungnablóðrek, uppköst, vessaþurrð, þreyta, þröttleysi, minnkuð matarlyst, segarek í djúplægum bláæðum, sundl, blóðmagnesiúmlækkun og handa-fótaheilkenni.

Meðal algengustu aukaverkana af öllum alvarleikastigum (sem komu fram hjá a.m.k. 25% sjúklinga með nýrnafrumkrabbamein) voru niðurgangur, þreyta, ógleði, minnkuð matarlyst, handa-fótaheilkenni, háþrýstingur, þyngdartap, uppköst, bragðtruflanir, hægðatregða og hækkað gildi ASAT. Háþrýstingur var algengari hjá sjúklingum með nýrnafrumkrabbamein sem ekki höfðu áður fengið meðferð (67%) en hjá sjúklingum með nýrnafrumkrabbamein eftir meðferð sem beindist að æðabelsvaxtarþætti (VEGF) (37%).

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar hjá sjúklingum með lifrarfrumkrabbamein ($\geq 1\%$ tíðni) eru lifrarheilakvilli, þróttleysi, þreyta, handa-fótaheilkenni, niðurgangur, blóðnatríumlækkun, uppköst, kviðverkur og blóðflagnafæð.

Meðal algengustu aukaverkana af öllum alvarleikastigum (sem komu fram hjá a.m.k. 25% sjúklinga með lifrarfrumkrabbamein) voru niðurgangur, minnkuð matarlyst, handa-fótaheilkenni, þreyta, ógleði, háþrýstingur og uppköst.

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar hjá sjúklingum með sérhæft skjaldkirtilskrabbamein ($\geq 1\%$ tíðni) eru niðurgangur, fleiðruútflæði, lungnabólga, lungnablóðrek, háþrýstingur, blóðleysi, segarek í djúplægum bláæðum, blóðkalsíumlækkun, beindrep í kjálka, verkur, handa-fóta heilkenni, uppköst og skert nýrnastarfsemi.

Meðal algengustu aukaverkana af öllum alvarleikastigum hjá sjúklingum með sérhæft skjaldkirtilskrabbamein (komu fyrir hjá a.m.k. 25% sjúklinga) voru niðurgangur, handa-fótaheilkenni, háþrýstingur, þreyta, minnkuð matarlyst, ógleði, hækkað gildi alanín amínótransferasa, hækkað gildi aspartat amínótransferasa og blóðkalsíumlækkun.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um í sameinuðum gögnum um sjúklinga sem fengu cabozantinib sem einlyfjameðferð við nýrnafrumkrabbameini, lifrarfrumkrabbameini eða sérhæfðu skjaldkirtilskrabbameini (n=1128), eða tilkynnt hefur verið um við notkun cabozantinibs eftir markaðssetningu lyfsins eru taldar upp í töflu 2. Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt MedDRA-líffæraflokkum og tíðni. Tíðnin er byggð á öllum stigum og skilgreind sem: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru algengustu aukaverkanirnar taldar upp í röð eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 2: Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um í klínískum rannsóknum eða notkun eftir markaðssetningu hjá sjúklingum sem fengu einlyfjameðferð með cabozantinibi

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Algengar	ígerð, lungnabólga
Blóð og eitlar	
Mjög algengar	blóðleysi, blóðflagnafæð
Algengar	daufkyrningafæð, eitilfrumnafæð
Innkirtlar	
Mjög algengar	skjaldvakaskortur*
Efnaskipti og næring	
Mjög algengar	minnkuð matarlyst, blóðmagnesiumlækkun, blóðkalíumlækkun, blóðalbúminlækkun
Algengar	vessaþurrð, blóðfosfatlækkun, blóðnatríumlækkun, blóðkalsíumlækkun, blóðkalíumhækkun, gallrauðadreyri, blóðsykurhækkun, blóðsykurlækkun
Taugakerfi	
Mjög algengar	bragðtruflun, höfuðverkur, sundl
Algengar	útlægur taugakvilli ^a
Sjaldgæfar	krampi, heilaslag, afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)
Eyru og völundarhús	
Algengar	eyrnasuð

Hjarta	
Sjaldgæfar	brátt hjartadrep
Æðar	
Mjög algengar	háþrýstingur, blæðingar ^{b*}
Algengar	segarek í bláæðum ^c
Sjaldgæfar	bráður háþrýstingur, segamyndun í slagæðum, blóðrek í slagæðum
Tíðni ekki þekkt	slagæðargúlpur og flysjun slagæðar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Mjög algengar	raddtruflun, mæði, hósti
Algengar	lungnablóðrek
Sjaldgæfar	Loftrjóst
Meltingarfæri	
Mjög algengar	niðurgangur*, ógleði, uppköst, munnbólga, hægðatregða, kviðverkir, meltingartruflanir
Algengar	rof á meltingarvegi*, brisbólga, fistill*, vélindabakflæði, gyllinæð, verkur í munni, munnþurrkur, bragðtruflanir
Sjaldgæfar	tungusviði (glossodynia)
Lifur og gall	
Algengar	lifrarheilakvilli*
Sjaldgæfar	gallteppulifrabólga
Húð og undirhúð	
Mjög algengar	handa- og fótaheilkenni, útbrot
Algengar	kláði, hárlas, húðþurrkur, húðbólga sem líkist þrymlabólum (dermatitis acneiform), litarbreytingar á hári, siggmein (hyperkeratosis), hörundsroði
Tíðni ekki þekkt	æðabólga í húð
Stoðkerfi og bandvefur	
Mjög algengar	verkir í útlimum
Algengar	vöðvakrampar, liðverkir
Sjaldgæfar	beindrep í kjálka
Nýru og þvagfæri	
Algengar	prótínmiga
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar	þreyta, bólga í slímhúð, þróttleysi, þjúgur á útlimum
Rannsóknaniðurstöður^d	
Mjög algengar	þyngdartap, hækkað ALAT í sermi, hækkað ASAT í sermi
Algengar	hækkað ALP í blóði, hækkað GGT, hækkað kreatínín í blóði, hækkaður amýlasi, hækkaður lípasi, aukning á kólesteróli í blóði, aukning á þriglýseríðum í blóði
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	
Sjaldgæfar	vandamál vegna sára ^e

*Sjá frekari lýsingu í kafla 4.8 Lýsing á völdum aukaverkunum.

^a Þ.m.t. fjöltaugakvilli; útlægur taugakvilli er einkum í skyntaugum

^b Þ.m.t. blóðnasir, sem var sú aukaverkun sem oftast var tilkynnt um

^c Allt segarek í bláæðum, þ.m.t. segarek í djúplægum bláæðum

^d Samkvæmt tilkynntum aukaverkunum.

^e Skertur sárgróandi, fylgikvillar á skurðstað og opnun sára.

Cabozantinib ásamt nivolumabi sem fyrstavalsmeðferð við langt gengnu nýrnafrumukrabbameini Samantekt á öryggi

Þegar cabozantinib er gefið ásamt nivolumabi á að kynna sér Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir nivolumab áður en meðferð er hafin. Frekari upplýsingar um öryggi við einlyfjameðferð með nivolumabi er að finna í Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir nivolumab.

Hjá sjúklingum sem fengu 40 mg af cabozantinibi einu sinni á dag ásamt 240 mg af nivolumabi á tveggja vikna fresti við nýrnafrumukrabbameini (n = 320), með eftirfylgni að lágmarki í 16 mánuði, voru algengustu

alvarlegu aukaverkanirnar ($\geq 1\%$ tíðni) niðurgangur, bólga í lungum, lungnablóðrek, lungnabólga, blóðnatríumlækkun, hiti, vanstarfsemi nýrnahetna, uppköst og vessapurrd.

Algengustu aukaverkanir ($\geq 25\%$) voru niðurgangur, þreyta, handa- og fóta heilkenni, munnbólga, verkir í stoðkerfi, háþrýstingur, útbrot, skjaldvakabrestur, minnkuð matarlyst, ógleði og kviðverkur. Meirihluti aukaverkana var vægur eða miðlungi alvarlegur (stig 1 eða 2).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem komið hafa fram í klínískum rannsóknum á cabozantinibi ásamt nivolumabi eru taldar upp í töflu 3 samkvæmt MedDRA-líffæraflokkum og tíðni. Tíðnin er byggð á öllum stigum og skilgreind sem: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 3: Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu cabozantinib ásamt nivolumabi

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Mjög algengar	sýking í efri hluta öndunarveggar
Algengar	lungnabólga
Blóð og eitlar	
Algengar	rauðkyrningafjöld
Ónæmiskerfi	
Algengar	ofnæmi (þ.m.t. bráðafnæmisviðbrögð)
Sjaldgæfar	innrennslistengd ofnæmisviðbrögð
Innkirtlar	
Mjög algengar	vanstarfsemi skjaldkirtils, ofstarfsemi skjaldkirtils
Algengar	vanstarfsemi nýrnahetna
Sjaldgæfar	heiladingulsbólga, skjaldkirtilsbólga
Efnaskipti og næring	
Mjög algengar	minnkuð matarlyst
Algengar	vessaþurrð
Taugakerfi	
Mjög algengar	bragðtruflun, sundl, höfuðverkur
Algengar	útlægur taugakvilli
Sjaldgæfar	sjálfsofnæmisheilabólga, Guillain-Barré heilkenni, vöðvaslensheilkenni
Eyru og völungarhús	
Algengar	eyrnasuð
Augu	
Algengar	augþurrkur, þokusýn
Sjaldgæfar	æðahjúpsbólga
Hjarta	
Algengar	gáttatif, hraðsláttur
Sjaldgæfar	hjartavöðvabólga
Æðar	
Mjög algengar	háþrýstingur
Algengar	segamyndun ^a
Sjaldgæfar	blóðrek í slagæðum
Öndunarferi, brjósthól og miðmæti	
Mjög algengar	raddtruflun, mæði, hósti
Algengar	bólga í lungum, lungnablóðrek, blóðnasir, fleiðruútflæði
Sjaldgæfar	Loftbrjóst
Meltingarferi	
Mjög algengar	niðurgangur, uppköst, ógleði, hægðatregða, munnbólga, kviðverkir, meltingartruflanir

Algengar	ristilbólga, magabólga, verkur í munni, munnþurrkur, gyllinæð
Sjaldgæfar	brislbólga, rof á smábörmum ^b , tungusviði (glossodynia)
Lifur og gall	
Algengar	lifrabólga
Tíðni ekki þekkt	gallgangarýrnunarheilkenni (vanishing bile duct syndrome) ^c
Húð og undirhúð	
Mjög algengar	handa- og fótaheilkenni, útbrot ^d , kláði
Algengar	hárlós, húðþurrkur, hörundsroði, breyting á háralit
Sjaldgæfar	sóri, ofsakláði
Tíðni ekki þekkt	æðabólga í húð
Stoðkerfi og bandvefur	
Mjög algengar	verkir í stoðkerfi ^e , liðverkir, vöðvakippir
Algengar	liðbólga
Sjaldgæfar	vöðvakvilli, beindrep í kjálka, fistill
Nýru og þvafæri	
Mjög algengar	próteinmiga
Algengar	nýrnabilun, bráðar nýrnaskemmdir
Sjaldgæfar	nýrnabólga
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
Mjög algengar	þreyta, hiti, bjúgur
Algengar	verkur, brjóstverkur
Rannsóknaniðurstöður^f	
Mjög algengar	hækkað gildi ALAT, hækkað gildi ASAT, blóðfosfatlækkun, blóðkalsíumlækkun, blóðmagnesíumlækkun, blóðnatríumlækkun, blóðsykurhækkun, eítillfrumnafeð, hækkað gildi alkalísks fosfatasa, hækkað gildi lípasa, hækkað gildi amýlása, blóðflagnafæð, hækkað gildi kreatínins, blóðleysi, hvítfrumnafeð, blóðkalíumhækkun, daufkyrningafæð, blóðkalsíumhækkun, blóðsykurlækkun, blóðkalíumlækkun, hækkað gildi heildargallrauða, blóðmagnesíumhækkun, blóðnatríumhækkun, þyngdartap
Algengar	aukning á kólesteróli í blóði, blóðþríglyseríðhækkun

Hugsanlegt er að aukaverkanir sem taldar eru upp í töflu 3 séu ekki eingöngu af völdum cabozantinibs, heldur geti að hluta stafað af undirliggjandi sjúkdómi eða nivolumabi sem notað er samhliða.

- ^a Segamyndun er samsett hugtak sem tekur til segamyndunar í portæð, segamyndunar í lungnabláæð, segamyndunar í lungum, segamyndunar í ósæð, segamyndunar í slagæð, djúpbláæðarstorku, segamyndunar í bláæð í grindarholi (pelvic vein), segamyndunar í holæð (vena cava), bláæðarblóðstorku, segamyndunar í bláæð í útlím
- ^b Tilkynnt hefur verið um banvæn tilvik
- ^c Við fyrri eða samhliða útsetningu fyrir varðstöðvahemlum (immune checkpoint inhibitors)^d Útbrot er samsett hugtak sem tekur til húðbólgu, húðbólgu sem líkist þrymlabólgu, blóðruhúðbólgu, flögnunarútbrot, roðaútbrot, útbrot sem tengjast háarsekkjum, dröfnútbrot, dröfnuörðútbrot, örðuútbrot, kláðaútbrot og lyfjaútbrot
- ^e Verkir í stoðkerfi er samsett hugtak sem tekur til bakverks, beinverkja, verkja í stoðkerfi í brjósti, óþæginda frá stoðkerfi, vöðvaverks, verks í hálsi, verkja í útlímum og verks í hrygg
- ^f Tíðni rannsóknarstofuhugataka vísar til þess hlutfalls sjúklinga þar sem ástand versnaði frá upphafi meðferðar samkvæmt mælingum á rannsóknarstofu, fyrir utan þyngdartap, aukningu á kólesteróli í blóði og blóðþríglyseríðhækkun

Lýsing á völdum aukaverkunum

Upplýsingarnar um eftirfarandi aukaverkanir eru byggðar á sjúklingum sem fengu CABOMETYX 60 mg einu sinni á dag til inntöku sem einlyfjameðferð í lykiloransóknunum á nýrnafrumkrabbameini eftir meðferð sem beindist að æðapelsvaxtarþætti (VEGF) og sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð við nýrnafrumkrabbameini, sjúklingum sem fengu meðferð við lifrarnfrumkrabbameini eftir fyrri altæka meðferð og sjúklingum með sérhæft skjaldkirtilskrabbamein sem ekki svöruðu meðferð eða voru ekki gjaldgengir fyrir meðferð með geislavirku jöði og hafði versnað meðan á fyrri altækri meðferð stóð eða eftir

að henni lauk, eða sjúklingum sem fengu CABOMETYX 40 mg einu sinni á dag til inntöku ásamt nivolumabi sem fyrstavalsmeðferð við langt gengnu nýrnafrumkrabbameini (kafla 5.1).

Rof í meltingarvegi (sjá kafla 4.4)

Í rannsókninni á nýrnafrumkrabbameini eftir meðferð sem beindist að æðapelsvaxtarþætti (VEGF) (METEOR) var tilkynnt um rof í meltingarvegi hjá 0,9% sjúklinga (3/331) með nýrnafrumkrabbamein sem fengu meðferð með cabozantinibi. Tilvikin voru af gráðu 2 eða 3. Miðgildi tíma fram að fyrstu einkennum var 10,0 vikur.

Í rannsókninni á nýrnafrumkrabbameini hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð (CABOSUN) var tilkynnt um rof í meltingarvegi hjá 2,6% sjúklinga (2/78) sem fengu meðferð með cabozantinibi. Tilvikin voru af gráðu 4 eða 5.

Í rannsókninni á lifrarfrumkrabbameini (CELESTIAL) var tilkynnt um rof í meltingarvegi hjá 0,9% sem fengu meðferð með cabozantinibi (4/467). Öll tilvikin voru af gráðu 3 eða 4. Miðgildi tíma fram að fyrstu einkennum var 5,9 vikur.

Í rannsókninni á sérhæfðu skjaldkirtilskrabbameini (COSMIC-311) var tilkynnt um 4. stigs rof í meltingarvegi hjá einum sjúklingi (0,6%) sem fékk meðferð með cabozantinibi og kom það fram eftir 14 vikna meðferð.

Í rannsókninni á notkun ásamt nivolumabi sem fyrstavalsmeðferð við langt gengnu nýrnafrumkrabbameini (CA2099ER) var tilkynnt um rof í meltingarvegi hjá 1,3% sjúklinga sem fengu meðferð (4/320). Eitt tilvik var af gráðu 3, tvö tilvik voru af gráðu 4 og eitt tilvik var af gráðu 5 (banvænt). Banvænt rof hefur komið fram í klínískum rannsóknum með cabozantinibi.

Lifrarheilakvilli (sjá kafla 4.4)

Í rannsókninni á lifrarfrumkrabbameini (CELESTIAL) var tilkynnt um lifrarheilakvilla (lifrarheilakvilla, heilakvilla, heilakvilla af völdum blóðammóníumhækkunar) hjá 5,6% sjúklinga sem fengu meðferð með cabozantinibi (26/467); tilvik af gráðu 3 eða 4 hjá 2,8% og eitt tilvik af gráðu 5 (0,2%). Miðgildi tíma fram að fyrstu einkennum var 5,9 vikur.

Ekki var tilkynnt um neitt tilvik lifrarheilakvilla í rannsóknunum á nýrnafrumkrabbameini (METEOR, CABOSUN og CA2099ER) eða rannsókninni á sérhæfðu skjaldkirtilskrabbameini (COSMIC-311).

Niðurgangur (sjá kafla 4.4)

Í rannsókninni á nýrnafrumkrabbameini eftir meðferð sem beindist að æðapelsvaxtarþætti (VEGF) (METEOR) var tilkynnt um niðurgang hjá 74% sjúklinga með nýrnafrumkrabbamein sem fengu meðferð með cabozantinibi (245/331); tilvik af gráðu 3 eða 4 hjá 11%. Miðgildi tíma fram að fyrstu einkennum var 4,9 vikur.

Í rannsókninni á nýrnafrumkrabbameini hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð (CABOSUN) var tilkynnt um niðurgang hjá 73% sjúklinga sem fengu meðferð með cabozantinibi (57/78); tilvik af gráðu 3 eða 4 hjá 10%.

Í rannsókninni á lifrarfrumkrabbameini (CELESTIAL) var tilkynnt um niðurgang hjá 54% sjúklinga sem fengu meðferð með cabozantinibi (251/467); tilvik af gráðu 3 eða 4 hjá 9,9%. Miðgildi tíma fram að fyrstu einkennum allra tilvika var 4,1 vikur. Niðurgangur leiddi til skammtabreytinga hjá 18% sjúklinga (84/467), til hlés á meðferð hjá 15% sjúklinga (69/467) og til þess að meðferð var hætt hjá 1% sjúklinga (5/467).

Í rannsókninni á sérhæfðu skjaldkirtilskrabbameini (COSMIC-311) var tilkynnt um niðurgang hjá 62% sjúklinga sem fengu meðferð með cabozantinibi (105/170); 3.-4. stigs hjá 7,6%. Niðurgangur leiddi til skammtaminnkunar hjá 24/170 (14%) sjúklinga og hlés á meðferð hjá 36/170 (21%) sjúklinga.

Í rannsókninni á notkun ásamt nivolumabi sem fyrstavalsmeðferð við langt gengnu nýrnafrumkrabbameini (CA2099ER) var tilkynnt um niðurgang hjá 64,7% sjúklinga sem fengu meðferð (207/320); tilvik af gráðu 3 eða 4 hjá 8,4% (27/320). Miðgildi tíma fram að fyrstu einkennum allra tilvika var 12,9 vikur. Skömmtum var seinkað eða þeir minnkaðir hjá 26,3% (84/320) og meðferð var hætt hjá 2,2% (7/320) sjúklinga með niðurgang.

Fistlar (sjá kafla 4.4)

Í rannsókninni á nýrnafrumkrabbameini eftir meðferð sem beindist að æðapelsvaxtarþætti (VEGF) (METEOR) var tilkynnt um fistla hjá 1,2% (4/331) sjúklinga sem fengu meðferð með cabozantinibi og endaparmsfistla hjá 0,6% (2/331) sjúklinga sem fengu meðferð með cabozantinibi. Eitt tilvik var af gráðu 3, afgangurinn var af gráðu 2. Miðgildi tíma fram að fyrstu einkennum var 30,3 vikur.

Í rannsókninni á nýrnafrumukrabbameini hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð (CABOSUN) var ekki tilkynnt um neina fistla.

Í rannsókninni á lifrarfrumukrabbameini (CELESTIAL) var tilkynnt um fistla hjá 1,5% (7/467) sjúklinga með lifrarfrumukrabbamein. Miðgildi tíma fram að fyrstu einkennum var 14 vikur.

Í rannsókninni á sérhæfðu skjaldkirtilskrabbameini (COSMIC-311) var tilkynnt um fistla (tvo í endaparmi og einn í vélinda) hjá 1,8% sjúklinga (3/170) sem fengu meðferð með cabozantinibi.

Í rannsókninni á notkun ásamt nivolumabi sem fyrstavalsmeðferð við langt gengnu nýrnafrumukrabbameini (CA2099ER) var tilkynnt um fistla hjá 0,9% sjúklinga sem fengu meðferð (3/320) og voru þau tilvik af gráðu 1.

Banvænir fistlar hafa komið fram í klínískum rannsóknum á cabozantinibi.

Blæðingar (sjá kafla 4.4)

Í rannsókninni á nýrnafrumukrabbameini eftir meðferð sem beindist að æðapelsvaxtarþætti (VEGF) (METEOR) var tíðni alvarlegra blæðingartilfella (stig ≥ 3) 2,1% (7/331) hjá sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein sem fengu meðferð með cabozantinibi. Miðgildi tíma fram að fyrstu einkennum var 20,9 vikur.

Í rannsókninni á nýrnafrumukrabbameini hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð (CABOSUN) var tíðni alvarlegra blæðingartilfella (stig ≥ 3) 5,1% (4/78) hjá sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein sem fengu meðferð með cabozantinibi.

Í rannsókninni á lifrarfrumukrabbameini (CELESTIAL) var tíðni alvarlegra blæðinga (af stigi ≥ 3) 7,3% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með cabozantinibi (34/467). Miðgildi tíma fram að fyrstu einkennum var 9,1 vikur.

Í rannsókninni á notkun ásamt nivolumabi sem fyrstavalsmeðferð við langt gengnu nýrnafrumukrabbameini (CA2099ER) var tíðni blæðinga af stigi ≥ 3 1,9% (6/320) hjá sjúklingum sem fengu meðferð.

Í rannsókninni á sérhæfðu skjaldkirtilskrabbameini (COSMIC-311) var tíðni alvarlegra blæðinga (af stigi ≥ 3) 2,4% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með cabozantinibi (4/170). Miðgildi tíma fram að fyrstu einkennum var 80,5 dagar.

Banvænir blæðingar hafa komið fram í klínískum rannsóknum með cabozantinibi.

Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES)

Ekki var tilkynnt um neitt tilvik PRES í METEOR-, CABOSUN-, CA2099ER- eða CELESTIAL-rannsóknunum, en tilkynnt var um PRES hjá einum þátttakanda í rannsókninni á sérhæfðu skjaldkirtilskrabbameini (COSMIC-311) og í mjög sjaldgæfum tilvikum í öðrum klínískum rannsóknum (hjá 2/4872 þátttakendum; 0,04%).

Hækkuð gildi lifrarentsímna við notkun cabozantinibs ásamt nivolumabi við langt gengnu nýrnafrumukrabbameini

Í klínískri rannsókn þar sem sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein sem ekki höfðu áður fengið meðferð var gefið cabozantinib ásamt nivolumabi sást meiri tíðni hækkunar af gráðu 3 eða 4 á gildi ALAT (10,1%) og ASAT (8,2%) en við einlyfjameðferð með cabozantinibi hjá sjúklingum með langt gengið nýrnafrumukrabbamein (ALAT var hækkað hjá 3,6% og ASAT var hækkað hjá 3,3% í METEOR-rannsókninni). Miðgildi tíma þar til hækkun á gildum ALAT eða ASAT af gráðu ≥ 2 komu fram var 10,1 vikur (á bilinu 2 til 106,6 vikur; $n=85$). Hjá sjúklingum með hækkun af gráðu ≥ 2 á gildum ALAT eða ASAT gengu hækkunir til baka þannig að þær voru af gráðu 0-1 í 91% tilvika, og var miðgildi tíma þar til hækkun gekk til baka 2,29 vikur (á bilinu 0,4 til 108,1 vikur).

Meðal þeirra 45 sjúklinga sem fengu hækkun af gráðu ≥ 2 á gildum ALAT eða ASAT og var síðan aftur gefið annaðhvort cabozantinib ($n=10$) eða nivolumab ($n=10$) eitt sér eða bæði lyfin saman ($n=25$), kom hækkun af gráðu ≥ 2 á gildum ALAT eða ASAT fram á ný hjá 4 sjúklingum sem fengu cabozantinib, 3 sjúklingum sem fengu nivolumab og 8 sjúklingum sem fengu bæði cabozantinib og nivolumab.

Vanstarfsemi skjaldkirtils

Í rannsókninni á meðferð við nýrnafrumukrabbameini eftir meðferð sem beindist að VEGF (METEOR) var tíðni vanstarfsemi skjaldkirtils 21% (68/331).

Í rannsókninni á meðferð við nýrnafrumukrabbameini hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð (CABOSUN) var tíðni vanstarfsemi skjaldkirtils 23% (18/78) hjá sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein sem fengu meðferð með cabozantinibi.

Í rannsókninni á meðferð við lifrarfrumukrabbameini (CELESTIAL) var tíðni vanstarfsemi skjaldkirtils 8,1% (38/467) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með cabozantiníbi og tíðni 3. stigs tilvika 0,4% (2/467). Í rannsókninni á sérhæfðu skjaldkirtilskrabbameini (COSMIC-311) var tíðni vanstarfsemi skjaldkirtils 2,4% (4/170), öll tilvikin voru 1.-2. stigs, engin þeirra kröfðust breytinga á meðferð. Í rannsókninni á notkun ásamt nivolumabi sem fyrstavalsmeðferð við langt gengnu nýrnafrumukrabbameini (CA2099ER) var tíðni vanstarfsemi skjaldkirtils 35,6% (114/320) hjá sjúklingum sem fengu meðferð.

Börn (sjá kafla 5.1)

Í ADVL1211-rannsókninni, takmarkaðri rannsókn á aukningu skammta af cabozantiníbi hjá sjúklingum á barns- og unglingsaldri með föst æxli sem komu upp á ný eða svöruðu ekki meðferð, þ.m.t. æxli í miðtaugakerfi, sáust eftirtaldar aukaverkanir með meiri tíðni hjá öllum þátttakendum í þýðinu við allar skammtastærðir sem lá til grundvallar mati á öryggi (N=39), en hjá fullorðnum: hækkað gildi aspartat amínótransferasa (ASAT) (mjög algengt; 76,9%), hækkað gildi alanín amínótransferasa (ALAT) (mjög algengt; 71,8%), minnkaður fjöldi eitilfrumna (mjög algengt; 48,7%), minnkaður fjöldi daufkyrninga (mjög algengt; 35,9%) og hækkað gildi lípasa (mjög algengt; 33,3%). Aukin tíðni fyrir þessi kjörheiti (Preferred Terms) á bæði við fyrir allar gráður og 3./4. gráðu þessara aukaverkana. Eðli þeirra aukaverkana sem tilkynnt var um var í samræmi við þekkt öryggissnið cabozantiníbs hjá fullorðnum. Lítil fjöldi þátttakenda kemur hins vegar í veg fyrir að hægt sé að leggja öruggt mat á tilhneigingar eða tíðni, eða bera þetta saman við þekkt öryggissnið cabozantiníbs að öðru leyti.

Í ADVL1622-rannsókninni fengu börn og ungir fullorðnir einstaklingar með eftirtaldar gerðir fastra æxla cabozantiníbi: Ewings sarkmein, rákvöðvasarkmein (rhabdomyosarcoma), sarkmein í mjúkvefjum sem ekki voru rákvöðvasarkmein, sarkmein í beini, Wilms æxli og önnur mjög sjaldgæf föst æxli (ekki tölfræðilegur hópur), öryggissnið cabozantiníbs hjá börnum og ungum fullorðnum einstaklingum í öllum hópum sem fengu meðferð var sambærilegt við það sem sést hefur hjá fullorðnum einstaklingum sem fá meðferð með cabozantiníbi.

Breikkun vaxtarlína hefur sést hjá börnum með opnar vaxtarlínur sem fá meðferð með cabozantiníbi.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ekki er nein sértæk meðferð við ofskömmun cabozantiníbs og hugsanleg einkenni ofskömmunar eru ekki þekkt.

Ef grunur leikur á ofskömmun skal hætta meðferð með cabozantiníbi og hefja stuðningsmeðferð. Fylgjast skal með klínískum rannsóknarniðurstöðum á efnaskiptum minnst vikulega eða eins og talið er klínískt nauðsynlegt til að meta hugsanlegar breytingar. Meðhöndla skal einkenni aukaverkana í tengslum við ofskömmun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, prótínkínasahemill, ATC flokkur: L01EX07.

Verkunarháttur

Cabozantinib er lítil sameind sem er hemill á fjölda tyrosínkínasaviðtaka (receptor tyrosine kinase (RTK)) sem tengjast æxlisvexti og nýæðamyndun, sjúklegum efnaskiptum beina, lyfjaþoli og framgangi

krabbameins með meinvörpum. Hemlunarvirkni cabozantinibs á ýmsa kínasa var metin og reyndist það hemill á MET (viðtakaprótín vaxtarþáttar lifrarþekjufrumna) og VEGF (æðapelsvaxtaþáttur) viðtaka. Auk þess er cabozantinib hemill á aðra týrosínkínasa á borð við GAS6 viðtakann (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, stofnfrumuþáttarviðtakann (KIT), TRKB, Fms-líkan týrosínkínasa-3 (FLT3) og TIE-2.

Lyfhrif

Cabozantinib sýndi skammtaháð, hamlandi áhrif á æxlisvöxt, æxlisminnkun og/eða hamlaði meinvörpum í fjölbreyttum forklínískum æxlislíkönunum.

Raflífeðlisfræði hjartans

Lenging QT-bils miðað við upphafsgildi, með Fridericia-leiðréttingu (QTcF) sem nam 10 - 15 msek. á degi 29 (en ekki á degi 1) eftir upphaf meðferðar með cabozantinibi (með 140 mg skammti einu sinni á dag) kom fram í klínískri samanburðarrannsókn hjá sjúklingum með ágengt kjarnakrabbamein í skjaldkirtli (medullary thyroid cancer). Þessi áhrif tengdust ekki breytingum á lögun hjartalínurits eða nýjum takti. Enginn sjúklingur sem fékk meðferð með cabozantinibi í rannsókninni var með staðfest QTcF >500 msek., né heldur þeir sem fengu meðferð með cabozantinibi í rannsóknunum hjá sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein eða lifrarfrumukrabbamein (með skammtinum 60 mg).

Verkun og öryggi

Nýrnafrumukrabbamein

Slembiröðuð rannsókn hjá sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein (RCC) sem höfðu áður fengið meðferð sem beindist að æðapelsvaxtarþætti (VEGF) (METEOR)

Öryggi og verkun CABOMETYX við meðferð við nýrnafrumukrabbameini eftir meðferð sem beindist að æðapelsvaxtarþætti (VEGF) voru metin í slembiraðaðri, opinni, fjölsetra, 3. stigs rannsókn (METEOR). Sjúklingum (N=658) með langt gengið nýrnafrumukrabbamein með glærufrumuþætti (clear cell component) sem áður höfðu fengið að minnsta kosti 1 týrosínkínasahemil á VEGF (æðapelsvaxtaþáttur) viðtaka (VEGFR TKI) var slembiraðað (1:1) til að fá cabozantinib (N=330) eða everolimus (N=328). Sjúklingar máttu hafa fengið aðrar meðferðir, þar á meðal frumuboða og mótefni gegn VEGF, PD-1-viðtakann (programmed death-1-receptor) eða bindla hans. Sjúklingar með meðhöndluð meinvörp í heila voru leyfðir. Lífun án versnunar sjúkdóms (progression-free survival (PFS)) var metin af blindaðri, óháðri matsnefnd fyrir geislagreiningu og frumgreiningu var framkvæmd hjá fyrstu 375 einstaklingum með slembivali. Aukaendapunktur verkunar voru hlutlæg svörunartíðni (ORR) og heildarlífur (OS). Mat á æxlum var framkvæmt á 8 vikna fresti fyrstu 12 mánuðina, svo á 12 vikna fresti.

Lýðfræðilegir eiginleikar og sjúkdómseinkenni í upphafi voru sambærileg í cabozantinib- og everolimus-hópunum. Meirihluti sjúklinganna voru karlar (75%), miðgildi aldurs var 62 ár. Sjöttíu og eitt prósent (71%) höfðu áður aðeins fengið eitt VEGFR TKI; 41% sjúklinga fengu sunitinib áður, sem var þeirra eina VEGFR TKI. Samkvæmt Memorial Sloan Kettering Cancer Center viðmiðum fyrir mat á horfum voru 46% með góðar horfur (0 áhættuþættir), 42% í meðallagi (1 áhættuþáttur) og 13% með slæmar horfur (2 eða 3 áhættuþættir). Fimmtíu og fjögur prósent (54%) sjúklinga voru með 3 eða fleiri líffæri með krabbameini með meinvörpum, þar með talið í lungum (63%), eitlum (62%), lifur (29%) og beinum (22%). Miðgildi meðferðarlengdar var 7,6 mánuðir (á bilinu 0,3–20,5) hjá sjúklingum sem fengu cabozantinib og 4,4 mánuðir (á bilinu 0,21–18,9) hjá sjúklingum sem fengu everolimus.

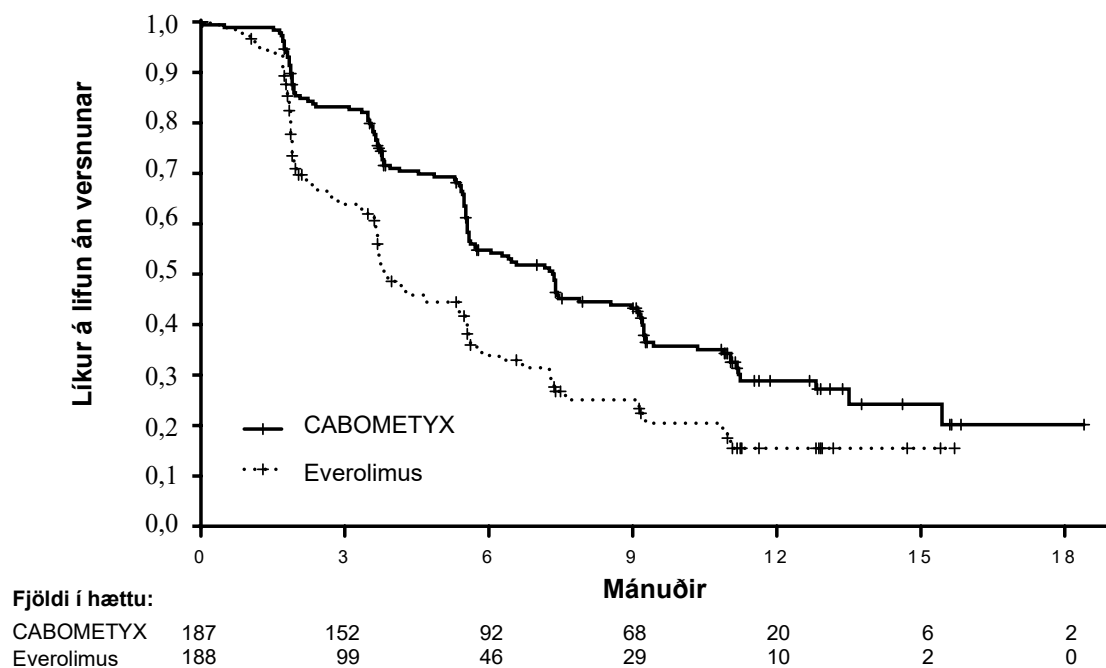
Sýnt var fram á tölfræðilega marktækan bata á PFS fyrir cabozantinib samanborið við everolimus (mynd 1 og tafla 4). Skipulögð bráðabirgðagreining á heildarlífur (overall survival (OS)) var framkvæmd á sama tíma og PFS-greiningarnar og náði ekki bráðabirgðamörkum fyrir tölfræðilega marktækni (202 tilvik, HR=0,68 [0,51; 0,90], p=0,006). Í síðari óskipulagðri bráðabirgðagreiningu á heildarlífur var sýnt fram á tölfræðilega marktækan bata hjá sjúklingum sem var slembiraðað til að fá cabozantinib samanborið við everolimus (320 tilvik, miðgildi 21,4 mánuðir á móti 16,5 mánuðum; áhættuhlutfall (HR)=0,66 [0,53; 0,83], p=0,0003; mynd 2). Sambærilegar niðurstöður sáust fyrir heildarlífur við eftirfylgnigreiningu (lýsandi) eftir 430 tilvik.

Rannsóknargreiningar á lífun án versnunar sjúkdóms og heildarlífur hjá þýðinu sem til stóð að meðhöndla (ITT) hafa einnig sýnt sambærilega niðurstöðu sem er hagstæð fyrir cabozantinib samanborið við everolimus í mismunandi undirflokkum í samræmi við aldur (<65 á móti ≥ 65), kyn, MSKCC-áhættuhópur (hagstæð, í meðallagi, léleg), ECOG-staða (0 á móti 1), tími frá greiningu að slembivali (<1 ár á móti ≥1 ár), MET-staða

æxla (hátt á móti lágt á móti ekki þekkt), meinvörp í beinum (ekki til staðar eða til staðar), meinvörp í innyflum (ekki til staðar eða til staðar), meinvörp í innyflum og beinum (ekki til staðar eða til staðar), fjöldi fyrri VEGFR-TKI (1 á móti ≥ 2), tímalengd fyrsta VEGFR-TKI (≤ 6 mánuðir á móti >6 mánuðir).

Niðurstöður fyrir hlutlæga svörunartíðni eru teknar saman í töflu 5.

Mynd 1: Kaplan-Meier-ferill fyrir lifun án versnunar samkvæmt óháðri matsnefnd um geislagreiningu hjá sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein, eftir meðferð sem beindist að æðapelsvaxtarþætti (VEGF) (fyrstu 375 þátttakendur sem var slembiraðað) (METEOR)

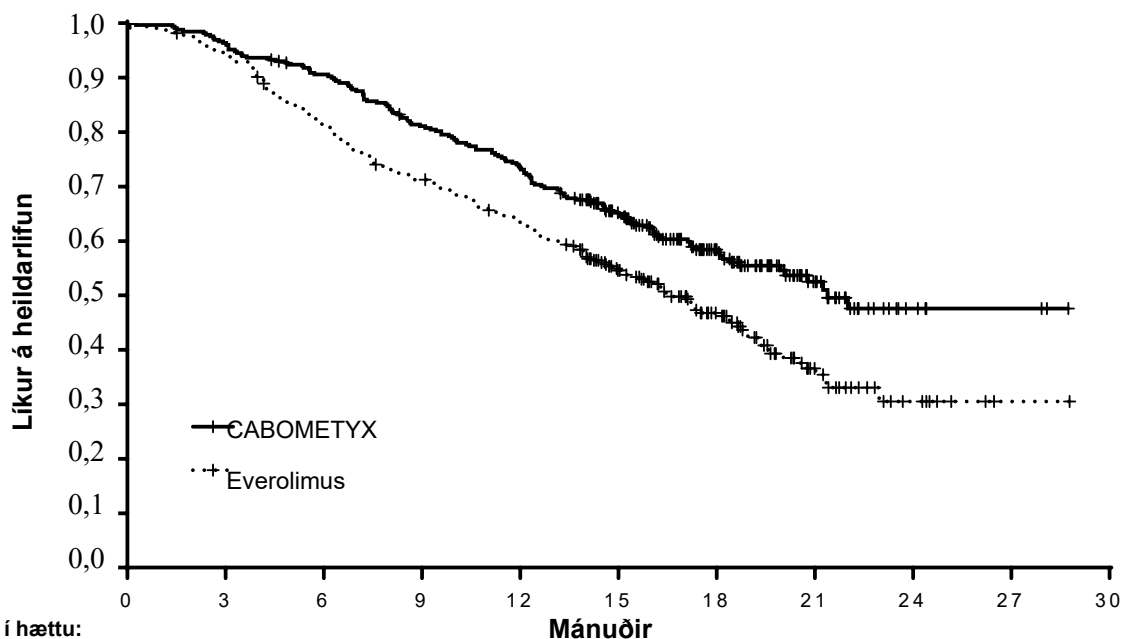


Tafla 4: Samantekt á niðurstöðum hvað varðar lifun án versnunar sjúkdóms (PFS) samkvæmt óháðri matsnefnd um geislagreiningu hjá sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein, eftir meðferð sem beindist að æðapelsvaxtarþætti (VEGF) (METEOR)

Endapunktur	Aðalgreiningarþýði fyrir PFS		Meðferðarþýði (Intent-To-Treat Population)	
	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
	N = 187	N = 188	N = 330	N = 328
Miðgildi PFS (95% öryggisbil), mánuðir	7,4 (5,6; 9,1)	3,8 (3,7; 5,4)	7,4 (6,6; 9,1)	3,9 (3,7; 5,1)
HR (95% öryggisbil), p-gildi ¹	0,58 (0,45; 0,74), P<0,0001		0,51 (0,41; 0,62), P<0,0001	

¹ lagskipt log-rank próf

Mynd 2: Kaplan-Meier ferill fyrir heildarlifun hjá sjúklingum með nýrnafrumkrabbamein, eftir meðferð sem beindist að æðapelsvaxtarþætti (VEGF) (METEOR)



Fjöldi í hættu:	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
CABOMETYX	330	318	296	264	239	178	105	41	6	3	0
Everolimus	328	307	262	229	202	141	82	32	8	1	0

Tafla 5: Samantekt á hlutlægri svörunartíðni (ORR) samkvæmt óháðri matsnefnd um geislagreiningu (IRC) og endurskoðun rannsakanda hjá sjúklingum með nýrnafrumkrabbamein, eftir meðferð sem beindist að æðapelsvaxtarþætti (VEGF)

Endapunktur	Frumgreining á hlutlægri svörunartíðni hjá meðferðarþýði (IRC)		Hlutlæg svörunartíðni fyrir hverja endurskoðun rannsakanda hjá meðferðarþýði	
	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
	N = 330	N = 328	N = 330	N = 328
Hlutlæg svörunartíðni (eingöngu hlutasvörun) (95% öryggisbil)	17% (13%; 22%)	3% (2%; 6%)	24% (19%; 29%)	4% (2%; 7%)
p-gildi ¹	p<0,0001		p<0,0001	
Hlutasvörun	17%	3%	24%	4%
Miðgildi tímalengdar fram að fyrstu viðbrögðum, mánuðir (95% öryggisbil)	1,91 (1,6; 11,0)	2,14 (1,9; 9,2)	1,91 (1,3; 9,8)	3,50 (1,8; 5,6)
Stöðugur sjúkdómur sem besta svörun	65%	62%	63%	63%
Framsækinn sjúkdómur sem besta svörun	12%	27%	9%	27%

¹ kí-kvaðrat próf

Slembiröðuð rannsókn hjá sjúklingum með nýrnafrumukrabbamein (RCC) sem ekki höfðu áður fengið meðferð (CABOSUN)

Öryggi og verkun CABOMETYX við meðferð við nýrnafrumukrabbameini hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð voru metin í slembiraðaðri, opinni, fjölsetra rannsókn (CABOSUN). Sjúklingum (N=157) með nýrnafrumukrabbamein með glærufrumuþætti (clear cell component), langt gengið eða með meinvörpum, sem ekki höfðu áður fengið meðferð var slembiraðað (1:1) til að fá cabozantinib (N=79) eða sunitinib (N=78). Sjúklingar þurftu að vera með sjúkdóm með miðlungi mikilli eða mikilli áhættu samkvæmt áhættuflokkun IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium). Sjúklingum var lagskipt eftir IMDC áhættuflokkum og meinvörpum í beinum (já/nei). U.þ.b. 75% sjúklinganna höfðu gengist undir brotnám nýra áður en meðferð var hafin.

Sjúklingar töldust vera í miðlungi mikilli áhættu ef þeir voru með einn eða tvo af eftirtöldum áhættuþáttum, en í mikilli áhættu ef þeir voru með þrjá eða fleiri af eftirtöldum áhættuþáttum: tími frá greiningu nýrnafrumukrabbameins þar til altæk meðferð hófst < 1 ár, blóðrauði < neðri mörk eðlilegra gilda, leiðrétt kalsíumgildi > efri mörk eðlilegra gilda, Karnovsky færnistuðull (KPS) < 80%, fjöldi daufkyrninga > efri mörk eðlilegra gilda og fjöldi blóðflagna > efri mörk eðlilegra gilda.

Aðalmælibreytan var lifun án versunar sjúkdóms. Viðbótarmælibreytur fyrir verkun voru hlutlæg svörunartíðni og heildarlifun. Mat var lagt á æxli á 12 vikna fresti.

Lýðfræðilegir eiginleikar og sjúkdómseinkenni í upphafi voru sambærileg í cabozantinib- og sunitinib - hópunum. Meirihluti sjúklinganna voru karlar (78%), miðgildi aldurs var 62 ár. Skipting milli IMDC áhættuflokka var þannig að 81% voru í miðlungi mikilli áhættu (1-2 áhættuþættir) og 19% voru í mikilli áhættu (≥ 3 áhættuþættir). Flestir sjúklingar (87%) voru með ECOG-færnistuðul 0 eða 1; 13% voru með ECOG-færnistuðul 2. Þrjátíu og sex prósent (36%) sjúklinga voru með meinvörp í beinum.

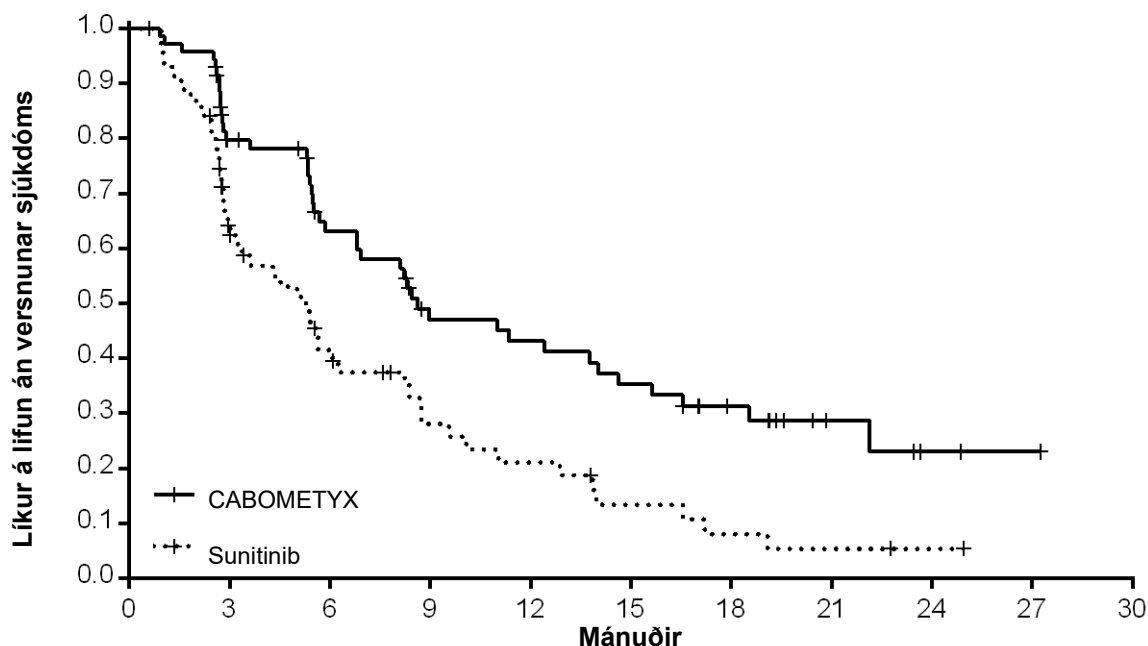
Sýnt var fram á tölfræðilega marktæka bætingu á lifun án versunar sjúkdóms með cabozantinib, borið saman við sunitinib, með eftirámati blindaðrar óháðrar matsnefndar um geislagreiningu (mynd 3 og tafla 6). Niðurstöðum greiningar rannsakenda og greiningar óháðu matsnefndarinnar á lifun án versunar sjúkdóms bar saman.

Sýnt var fram á ávinning af cabozantinibi umfram sunitinib bæði hjá sjúklingum með jákvæða og neikvæða MET-stöðu æxla, og var virkni meiri hjá sjúklingum með jákvæða MET-stöðu æxla en hjá sjúklingum með neikvæða MET-stöðu æxla (áhættuhlutfall=0,32 (0,16; 0,63) borið saman við 0,67 (0,37; 1,23)), í þeirri röð.

Meðferð með cabozantinibi tengdist tilhneigingu til lengri lifunar, borið saman við sunitinib (tafla 6). Styrkur (power) rannsóknarinnar var ekki nægur til greiningar á heildarlifun og gögn eru ófullkomin.

Niðurstöður varðandi hlutlæga svörunartíðni eru teknar saman í töflu 6.

Mynd 3: Kaplan Meier_ferill fyrir lifun án versnunar sjúkdóms, að mati óháðrar matsnefndar, hjá sjúklingum með nýrnafrumkrabbamein sem ekki höfðu áður fengið meðferð



Fjöldi í hættu:

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

Tafla 6: Niðurstöður varðandi virkni hjá sjúklingum með nýrnafrumkrabbamein sem ekki höfðu áður fengið meðferð (þýði sem ætlunin var að meðhöndla (ITT), CABOSUN-rannsóknin)

	CABOMETYX (N=79)	Sunitinib (N=78)
Lifun án versnunar sjúkdóms að mati óháðrar matsnefndar^a		
Miðgildi í mánuðum (95% öryggismörk)	8,6 (6,2; 14,0)	5,3 (3,0; 8,2)
Áhættuhlutfall (95% öryggismörk); lagskipt ^{b,c}	0,48 (0,32; 0,73)	
Tvíhliða log-rank p-gildi: lagskipt ^b	p=0,0005	
Lifun án versnunar sjúkdóms að mati rannsakenda		
Miðgildi í mánuðum (95% öryggismörk)	8,3 (6,5; 12,4)	5,4 (3,4; 8,2)
Áhættuhlutfall (95% öryggismörk); lagskipt ^{b,c}	0,56 (0,37; 0,83)	
Tvíhliða log-rank p-gildi: lagskipt ^b	p=0,0042	
Heildarlifun		
Miðgildi í mánuðum (95% öryggismörk)	30,3 (14,6; NE)	21,0 (16,3; 27,0)
Áhættuhlutfall (95% öryggismörk); lagskipt ^{b,c}	0,74 (0,47; 1,14)	
Hlutlæg svörunartíðni n (%) að mati óháðrar matsnefndar		
Heildarsvörun	0	0
Hlutasvörun	16 (20)	7 (9)
Hlutlæg svörunartíðni (eingöngu hlutasvörun)	16 (20)	7 (9)
Stöðugur sjúkdómur	43 (54)	30 (38)
Versnandi sjúkdómur	14 (18)	23 (29)
Hlutlæg svörunartíðni n (%) að mati rannsakenda		
Heildarsvörun	1 (1)	0
Hlutasvörun	25 (32)	9 (12)

Hlutlæg svörunartíðni (eingöngu hlutasvörun)	26 (33)	9 (12)
Stöðugur sjúkdómur	34 (43)	29 (37)
Versnandi sjúkdómur	14 (18)	19 (24)

^a í samræmi við EU-aðlögun

^b Rannsókninni var lagskipt í IxRS eftir IMDC áhættuflokkum (miðlungi mikil eða mikil áhætta) og meinvörpum í beinum (já, nei)

^c Metið samkvæmt Cox-líkani fyrir hlutfallslega áhættu, leiðréttu fyrir lagskiptingu í IxRS. Áhættuhlutfall <1 bendir til ávinnings af cabozantinibi varðandi lifun án versnunar sjúkdóms

Slembiröðuð 3. stigs rannsókn á cabozantinibi ásamt nivolumabi, borið saman við sunitinib (CA2099ER)

Lagt var mat á öryggi og verkun 40 mg af cabozantinibi til inntöku á dag ásamt 240 mg af nivolumabi í bláæð á 2 vikna fresti sem fyrstavalsmeðferð við nýrnafrumukrabbameini sem var langt gengið eða með meinvörpum í slembiraðaðri, opinni 3. stigs rannsókn (CA2099ER). Sjúklingar (18 ára og eldri) með nýrnafrumukrabbamein sem var langt gengið eða með meinvörpum og með glærufrumuþætti (clear cell component), með Karnofsky færnistuðul (KPS) $\geq 70\%$ og mælanlegan sjúkdóm samkvæmt RECIST v1.1 voru teknir inn í rannsóknina, óháð PD-L1 stöðu eða IMDC áhættuflokkun. Sjúklingar með sjálfsofnæmissjúkdóm eða aðra kvilla sem kröfðust altækrar ónæmisbælingar, sjúklingar sem áður höfðu fengið meðferð með mótetnum gegn PD-1, PD-L1, PD-L2, CD137 eða CTLA-4, sjúklingar með háþrýsting sem erfiðlega gekk að ná stjórn á þrátt fyrir meðferð með blóðþrýstingslækkandi lyfjum, sjúklingar með virk meinvörp í heila og sjúklingar með vanstarfsemi nýrnahettna sem ekki hafði náðst stjórn á voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni. Sjúklingum var lagskipt eftir IMDC forspárstigum, PD-L1 tjáningu í æxli og heimshlutum.

Alls var 651 sjúklingi slembiraðað til að fá annaðhvort 40 mg af cabozantinibi til inntöku einu sinni á dag ásamt 240 mg af nivolumabi í bláæð á 2 vikna fresti (n=323) eða 50 mg af sunitinibi til inntöku á dag í 4 vikur, fylgt eftir með 2 vikna meðferðarhléi (n = 328). Meðferð var haldið áfram þar til sjúkdómurinn versnaði eða óásættanleg eituráhrif komu fram og var nivolumab gefið í allt að 24 mánuði. Heimilt var að halda meðferð áfram eftir upphaflega versnun samkvæmt skilgreiningu RECIST útgáfu 1.1 að mati rannsakanda ef sjúklingurinn hafði klínískan ávinning af henni og þoldi rannsóknarlyfin, að mati rannsakanda. Fyrsta mat á æxli eftir upphaf rannsóknarinnar var framkvæmt 12 vikum (± 7 dagar) eftir slembiröðun. Eftir það voru æxli metin á 6 vikna fresti (± 7 dagar) þar til í viku 60 og síðan á 12 vikna fresti (± 14 dagar) þar til sjúkdómurinn versnaði samkvæmt myndgreiningu, sem staðfest var af blindaðri og óháðri matsnefnd. Aðalmælibreyta fyrir verkun var lifun án versnunar sjúkdóms að mati blindaðrar og óháðrar matsnefndar. Meðal annarra mælikvarða á verkun voru heildarlifun og hlutlæg svörunartíðni helstu viðbótarmælibreytur.

Eiginleikar við upphaf rannsóknarinnar voru almennt svipaðir í báðum hópunum. Miðgildi aldurs var 61 ár (á bilinu 28-90) og voru 38,4% ≥ 65 ára og 9,5% ≥ 75 ára. Meirihluti sjúklinga var karlkyns (73,9%) og af hvítum kynstofni (81,9%). 8% sjúklinga voru af asískum kynstofni, 23,2% voru með KPS 70% til 80% við upphaf rannsóknarinnar og 76,5% voru með KPS 90% til 100% við upphaf rannsóknarinnar. Skipting sjúklinga í IMDC áhættuhópa var 22,6% með hagstætt áhættumat, 57,6% með miðlungi hagstætt áhættumat og 19,7% með óhagstætt áhættumat. Varðandi tjáningu PD-L1 á æxlum voru 72,5% sjúklinga með PD-L1 tjáningu <1% eða ógreinanlega og 24,9% sjúklinga voru með PD-L1 tjáningu $\geq 1\%$. 11,5% sjúklinga voru með æxli með sarkmeinslíkum eiginleikum. Miðgildi lengdar meðferðar var 14,26 mánuðir (á bilinu 0,2-27,3 mánuðir) hjá sjúklingum sem fengu cabozantinib ásamt nivolumabi en 9,23 mánuðir (á bilinu 0,8-27,6 mánuðir) hjá sjúklingum sem fengu sunitinib.

Rannsóknin sýndi fram á tölfræðilega marktækan ávinning hjá sjúklingum sem var slembiraðað til að fá cabozantinib ásamt nivolumabi, borið saman við sjúklinga sem fengu sunitinib, varðandi lifun án versnunar sjúkdóms, heildarlifun og hlutlæga svörunartíðni.

Niðurstöður frumgreiningar varðandi virkni (lágmarkslengd eftirfylgni 10,6 mánuðir; miðgildi eftirfylgni 18,1 mánuðir) eru sýndar í töflu 7.

Tafla 7: Niðurstöður varðandi virkni (CA2099ER)

	nivolumab + cabozantinib (n = 323)	sunitinib (n = 328)
Lifun án versnunar sjúkdóms að mati blindaðrar og óháðrar matsnefndar		
Tilvik	144 (44,6%)	191 (58,2%)
Áhættuhlutfall ^a	0,51	
95% öryggismörk	(0,41; 0,64)	
p-gildi ^{b, c}	<0,0001	
Miðgildi (95% öryggismörk) ^d	16,59 (12,45; 24,94)	8,31 (6,97; 9,69)
Heildarlifun		
Tilvik	67 (20,7%)	99 (30,2%)
Áhættuhlutfall ^a	0,60	
98,89% öryggismörk	(0,40; 0,89)	
p-gildi ^{b, c, e}	0,0010	
Miðgildi (95% öryggismörk)	NE	NE (22,6; NE)
Tíðni (95% öryggismörk)		
Eftir 6 mánuði	93,1 (89,7; 95,4)	86,2 (81,9; 89,5)
Hlutlæg svörunartíðni að mati blindaðrar og óháðrar matsnefndar (Alger svörun + hlutasvörun)		
(95% öryggismörk) ^f	180 (55,7%)	89 (27,1%)
(95% öryggismörk) ^f	(50,1; 61,2)	(22,4; 32,3)
Munur á hlutlægrri svörunartíðni (95% öryggismörk) ^g	28,6 (21,7; 35,6)	
p-gildi ^h	<0,0001	
Alger svörun (CR)	26 (8,0%)	15 (4,6%)
Hlutasvörun (PR)	154 (47,7%)	74 (22,6%)
Stöðugur sjúkdómur (SD)	104 (32,2%)	138 (42,1%)
Miðgildi lengdar svörunar^d		
Mánuðir (bil)	20,17 (17,31; NE)	11,47 (8,31; 18,43)
Miðgildi tíma fram að svörun		
Mánuðir (bil)	2,83 (1,0-19,4)	4,17 (1,7-12,3)

^a Lagskipt Cox líkan fyrir hlutfallslega áhættu. Áhættuhlutfallið er nivolumab ásamt cabozantinibi yfir sunitinibi.

^b 2-hliða p-gildi úr lagskiptu reglulegu log-rank prófi.

^c Log-rank próf lagskipt eftir IMDC forspárstigum fyrir áhættu (0, 1-2, 3-6), PD-L1 tjáningu á æxli ($\geq 1\%$, $< 1\%$ eða ógreinanlegt), og heimshlutum (Bandaríkin/Kanada/Vestur-Evrópa/Norður-Evrópa, aðrir heimshlutar) samkvæmt skráningarkerfinu.

^d Byggt á Kaplan-Meier mati.

^e Mörk fyrir tölfræðilega marktækt p-gildi $< 0,0111$.

^f Öryggismörk byggð á aðferð Clopper og Pearson.

^g Munur á hlutlægrri svörunartíðni (nivolumab+cabozantinib - sunitinib) samkvæmt DerSimonian og Laird, aðlagður eftir lagskiptingu

^h 2-hliða p-gildi úr CMH prófi.

NE = ekki hægt að meta.

Við frumgreiningu á lifun án versnunar sjúkdóms voru niðurstöður aðlagðar eftir nýrri krabbameinsmeðferð (tafla 7). Niðurstöður varðandi lifun án versnunar sjúkdóms, með og án aðlögunar eftir nýrri krabbameinsmeðferð, voru í samræmi.

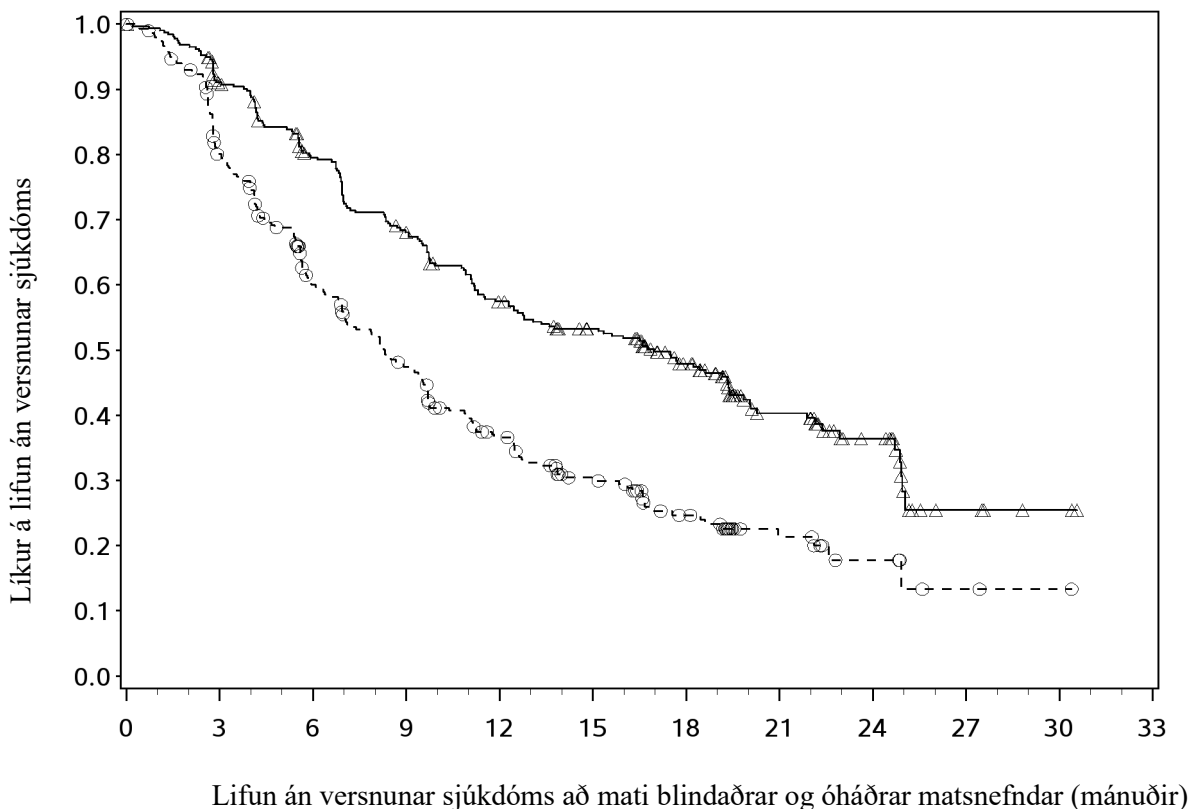
Ávinningur sást varðandi lifun án versnunar sjúkdóms í hópnum sem fékk cabozantinib ásamt nivolumabi, borið saman við hópinn sem fékk sunitinib, óháð tjáningu PD L1 á æxlum. Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms, þar sem tjáning PD L1 á æxlum var $\geq 1\%$, var 13,08 mánuðir í hópnum sem fékk cabozantinib ásamt nivolumabi en 4,67 mánuðir í hópnum sem fékk sunitinib (áhættuhlutfall = 0,45; 95% öryggismörk: 0,29; 0,68). Þar sem tjáning PD L1 á æxlum var $< 1\%$ var miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms

19,84 mánuðir í hópnum sem fékk cabozantinib ásamt nivolumabi en 9,26 mánuðir í hópnum sem fékk sunitinib (áhættuhlutfall = 0,50; 95% öryggismörk: 0,38; 0,65).

Ávinningur sást varðandi lifun án versnunar sjúkdóms í hópnum sem fékk cabozantinib ásamt nivolumabi, borið saman við hópinn sem fékk sunitinib, óháð IMDC áhættuhópum. Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms í hópnum með hagstætt áhættumat náðist ekki í hópnum sem fékk cabozantinib ásamt nivolumabi en var 12,81 mánuðir í hópnum sem fékk sunitinib (áhættuhlutfall = 0,60; 95% öryggismörk: 0,37; 0,98). Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms í hópnum með miðlungi hagstætt áhættumat var 17,71 mánuðir í hópnum sem fékk cabozantinib ásamt nivolumabi en 8,38 mánuðir í hópnum sem fékk sunitinib (áhættuhlutfall = 0,54; 95% öryggismörk: 0,41; 0,73). Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms í hópnum með óhagstætt áhættumat var 12,29 mánuðir í hópnum sem fékk cabozantinib ásamt nivolumabi en 4,21 mánuðir í hópnum sem fékk sunitinib (áhættuhlutfall = 0,36; 95% öryggismörk: 0,23; 0,58).

Uppfærð greining á lifun án versnunar sjúkdóms og heildarlifun var gerð þegar öllum sjúklingum hafði verið fylgt eftir í að lágmarki 16 mánuði og miðgildi eftirfylgni var 23,5 mánuðir (sjá myndir 4 og 5). Áhættuhlutfall fyrir lifun án versnunar sjúkdóms var 0,52 (95% öryggismörk: 0,43; 0,64). Áhættuhlutfall fyrir heildarlifun var 0,66 (95% öryggismörk: 0,50; 0,87). Uppfærð gögn um virkni (lifun án versnunar sjúkdóms og heildarlifun) í undirhópum eftir IMDC áhættuhópum og tjáningu PD-L1 staðfestu upphaflegar niðurstöður. Í uppfærðu greiningunni náðist miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms í hópnum með hagstætt áhættumat.

Mynd 4: Kaplan Meier ferill fyrir lifun án versnunar sjúkdóms (CA2099ER)



Fjöldi í hættu

Nivolumab + cabozantinib

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

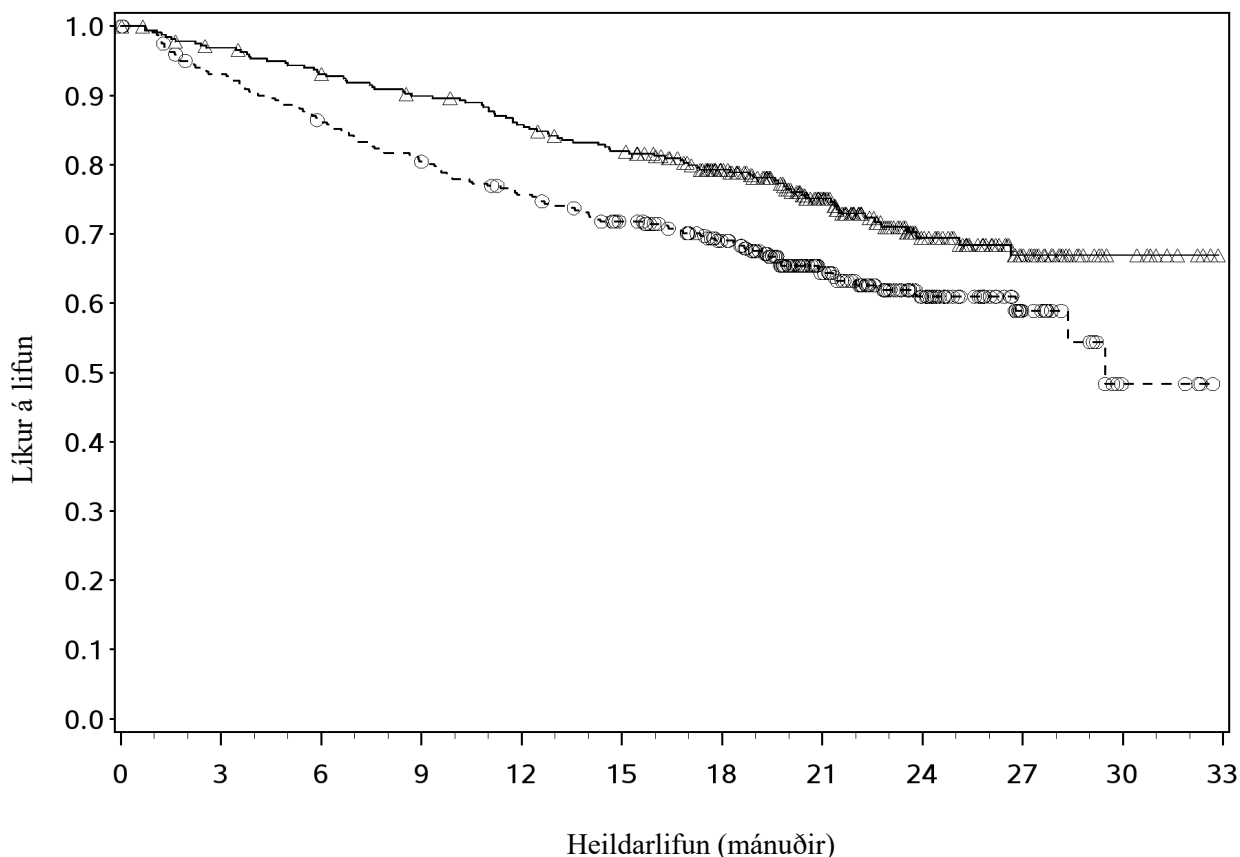
Sunitinib

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

—△— Nivolumab + cabozantinib (tilvik: 175/323), miðgildi og 95,0% öryggismörk: 16,95 (12,58; 19,38)

--○-- Sunitinib (tilvik: 206/328), miðgildi og 95,0% öryggismörk: 8,31 (6,93; 9,69)

Mynd 5 : Kaplan Meier_ferill fyrir heildarlifun (CA2099ER)



Fjöldi í hættu	Heildarlifun (mánuðir)											
Nivolumab + cabozantinib	323	308	295	283	269	255	220	147	84	40	10	0
Sunitinib	328	295	272	254	236	217	189	118	62	22	4	0

—△— Nivolumab + cabozantinib (tilvik: 86/323), miðgildi og 95% öryggismörk: NE

--○-- Sunitinib (tilvik: 116/328), miðgildi og 95% öryggismörk: 29,47 (28,35; NE)

Lifrarfrumukrabbamein

Samanburðarrannsókn hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið sorafenib (CELESTIAL)

Lagt var mat á öryggi og verkun CABOMETYX í slembiraðaðri, tvíblindri 3. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu (CELESTIAL). Sjúklingum (N=707) með lifrarfrumukrabbamein, sem ekki var unnt að veita læknanandi meðferð og sem áður höfðu fengið sorafenib við langt gengnum sjúkdómi, var slembiraðað (2:1) til að fá cabozantinib (N=470) eða lyfleysu (N=237). Áður máttu sjúklingar hafa fengið eina aðra altæka meðferð við langt gengnum sjúkdómi, auk sorafenibs. Slembiröðun var lagskipt eftir orsök sjúkdómsins (HBV [með eða án HCV], HCV [án HBV] eða önnur), heimshlutum (Asía, aðrir heimshlutar) og dreifingu sjúkdómsins utan lifrarinnar og/eða íferð í stórar æðar (Já, Nei).

Aðalmælibreyta fyrir verkun var heildarlifun. Viðbótarmælibreytur voru lifun án versunar sjúkdóms og hlutlæg svörunartíðni, samkvæmt mati rannsakanda sem byggði á RECIST-viðmiðunum (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), útgáfu 1.1. Æxli voru metin á 8 vikna fresti. Sjúklingar héldu áfram í blindaðri rannsóknarmeðferð eftir að myndgreining sýndi fram á versun sjúkdómsins, meðan þeir höfðu af því klínískan ávinning eða þar til nauðsynlegt varð að beita frekari krabbameinsmeðferð, altækri eða staðbundinni á lifur. Ekki var leyft að skipta um meðferð úr lyfleysu í cabozantinib meðan á blinduðum hluta rannsóknarinnar stóð.

Lýðfræðilegar breytur og sjúkdómseiginleikar voru með svipuðum hætti í hópunum sem fengu cabozantinib og lyfleysu, eins og sýnt er hér fyrir neðan fyrir alla þá 707 sjúklinga sem var slembiraðað.

Meirihluti sjúklinga (82%) var karlkyns: miðgildi aldurs var 64 ár. Meirihluti sjúklinga (56%) var af hvítum kynstofni og 34% sjúklinga voru af asískum kynstofni. 53% sjúklinga voru með ECOG færnistuðul 0 og 47% voru með ECOG færnistuðul 1. Nánast allir sjúklingar (99%) voru í Child Pugh flokki A og 1% var í Child Pugh flokki B. Meðal orsaka lifrarfrumukrabbameins voru 38% lifrabólgu B veira (HBV), 21% lifrabólgu C veira (HCV) og 40% aðrar orsakir (hvorki HBV né HCV). 78% voru með íferð æxla í stórar æðar og/eða dreifingu utan lifrarinnar, 41% voru með alfa-fetóprótein (AFP) gildi $\geq 400\mu\text{g/l}$, 44% höfðu fengið staðbundna lyfjagjöf með slagæðastíflun eða lyfjagegnflæði (loco-regional transarterial embolisation or chemoinfusion procedures), 37% höfðu fengið geislameðferð fyrir meðferð með cabozantinibi. Miðgildi lengdar meðferðar með sorafenibi var 5,32 mánuðir. 72% sjúklinga höfðu fengið eina og 28% höfðu fengið tvær fyrri altækar meðferðir við langt gengnum sjúkdómi. Sýnt var fram á tölfræðilega marktæka lengingu heildarlifunar hjá sjúklingum sem fengu cabozantinib, borið saman við sjúklinga sem fengu lyfleysu (tafla 8 og mynd 6).

Niðurstöður varðandi lifun án versnunar sjúkdóms og hlutlæga svörunartíðni eru teknar saman í töflu 8.

Tafla 8: Niðurstöður varðandi verkun á lifrarfrumukrabbamein (þýði sem ætlunin var að meðhöndla (ITT), CELESTIAL-rannsóknin)

	CABOMETYX (N=470)	Lyfleysa (N=237)
Heildarlifun		
Miðgildi heildarlifunar (95% öryggismörk), mánuðir	10,2 (9,1; 12,0)	8,0 (6,8; 9,4)
Áhættuhlutfall (95% öryggismörk) ^{1,2}	0,76 (0,63; 0,92)	
p-gildi ¹	p=0,0049	
Lifun án versnunar sjúkdóms³		
Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms í mánuðum (95% öryggismörk)	5,2 (4,0; 5,5)	1,9 (1,9; 1,9)
Áhættuhlutfall (95% öryggismörk) ¹	0,44 (0,36; 0,52)	
p-gildi ¹	p<0,0001	
Kaplan-Meier áfangamat á hlutfalli sjúklinga án versnunar eftir 3 mánuði		
% (95% öryggismörk)	67,0% (62,2%; 71,3%)	33,3% (27,1%; 39,7%)
Hlutlæg svörunartíðni n (%)³		
Alger svörun (CR)	0	0
Hlutasvörun (PR)	18 (4)	1 (0,4)
Hlutlæg svörunartíðni (CR+PR))	18 (4)	1 (0,4)
p-gildi ^{1,4}	p=0,0086	
Stöðugur sjúkdómur	282 (60)	78 (33)
Versnandi sjúkdómur	98 (21)	131 (55)

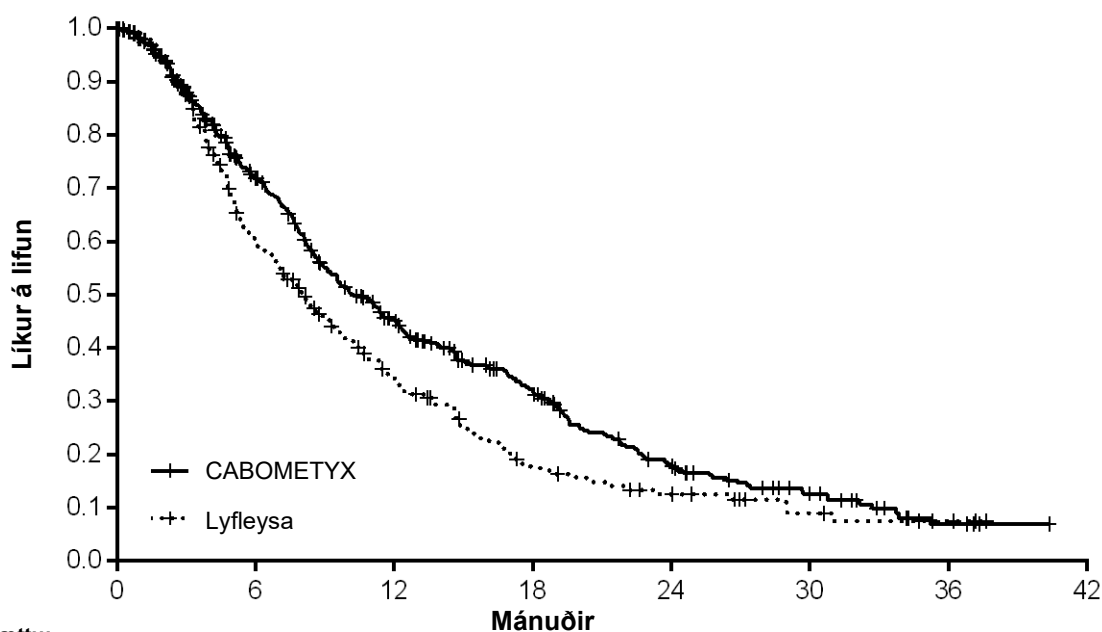
¹ tvíhliða lagskipt log-rank próf eftir orsökum sjúkdómsins (HBV [með eða án HCV], HCV [án HBV] eða aðrar), heimshluta (Asia, aðrir heimshlutar) og dreifingar sjúkdómsins utan lifrarinnar og/eða íferð í stórar æðar (Já, Nei) (samkvæmt gögnum úr IVRS gagnasöfnunarkerfi)

² metið samkvæmt Cox-líkani fyrir hlutfallslega áhættu

³ að mati rannsakanda, samkvæmt RECIST 1.1 viðmiðunum

⁴ lagskipt Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) próf

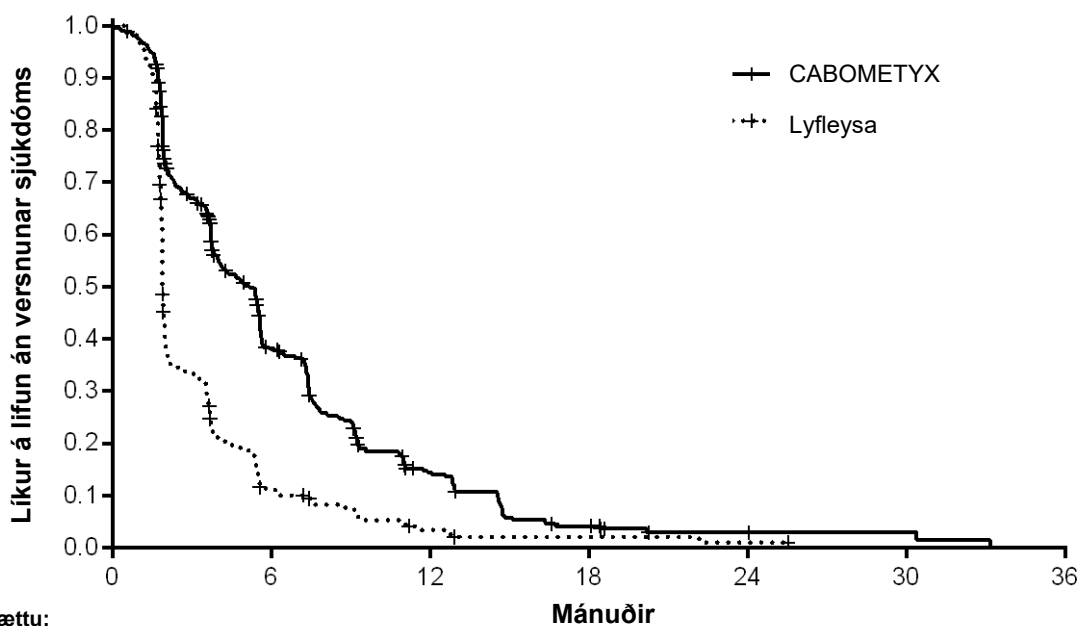
Mynd 6: Kaplan-Meier ferill fyrir heildarlifun (CELESTIAL-rannsóknin)



Fjöldi í hættu:

	0	6	12	18	24	30	36	42
CABOMETYX	470	281	159	93	44	22	4	0
Lyfleysa	237	117	57	25	15	7	3	0

Mynd 7: Kaplan Meier ferill fyrir lifun án versnunar sjúkdóms (CELESTIAL-rannsóknin)



Fjöldi í hættu:

	0	6	12	18	24	30	36
CABOMETYX	470	131	39	10	3	2	0
Lyfleysa	237	21	5	2	1	0	0

Tíðni altækrar meðferðar, annarrar en geislameðferðar, og staðbundinnar meðferðar sem beindist gegn lifur og ekki var samkvæmt rannsóknaráætlun (non-protocol anticancer therapy, NPACT) var 26% í hópnum sem fékk cabozantinib en 33% í hópnum sem fékk lyfleysu. Þátttakendur sem fengu slíka meðferð þurftu að hætta rannsóknarmeðferð. Könnunargreining á heildarlifun, aðlöguð með tilliti til notkunar NPACT, studdi frumgreininguna: áhættuhlutfallið, aðlagð með tilliti til lagskiptingarþátta (samkvæmt IxRS), var 0,66 (95%

öryggismörk: 0,52; 0,84; p-gildi samkvæmt lagskiptu logrank-prófi = 0,0005). Kaplan- Meier mat á miðgildi lengdar heildarlífunar var 11,1 mánuðir í hópnum sem fékk cabozantinib en 6,9 mánuðir í hópnum sem fékk lyfleysu, þ.e. 4,2 mánaða áætlaður munur á miðgildum heildarlífunar milli hópa.

Lífsgæði, óháð sjúkdómum, voru metin með EuroQoL EQ-5D-5L spurningalistanum. Á fyrstu vikum meðferðarinnar sáust neikvæð áhrif af cabozantinibi, borið saman við lyfleysu, á EQ-5D gagnsemikvarðanum (utility index score). Eftir þann tíma voru einungis takmörkuð gögn um lífsgæði tiltæk.

Sérhæft skjaldkirtilskrabbamein (differentiated thyroid carcinoma, DTC)

Rannsókn með samanburði við lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum sem höfðu áður fengið altæka meðferð og svöruðu ekki meðferð með geislavirku jöði eða slík meðferð kom ekki til greina (COSMIC-311)

Lagt var mat á öryggi og verkun meðferðar með CABOMETYX í COSMIC-311 rannsókninni, slembiraðaðri (2:1), tvíblindri, fjölsetra rannsókn með samanburði við lyfleysu, hjá fullorðnum sjúklingum með sérhæft skjaldkirtilskrabbamein sem var langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum, sem hafði versnað eftir allt að tvær meðferðir sem beindust að æðapelsvaxtarþætti (VEGF) (þ.m.t. meðferð með lenvatinibi eða sorafenibi, ekki tæmandi upptalning) og svöruðu ekki eða voru ekki gjaldgengir fyrir meðferð með geislavirku jöði. Sjúklingum með mælanlegan sjúkdóm og staðfesta versnun samkvæmt myndgreiningu og RECIST 1.1 viðmiðum að mati rannsakanda, meðan á meðferð með týrosínkínasahemlum, sem beindist að VEGF-viðtaka stóð, eða eftir að henni lauk, var slembiraðað (N=258) til að fá cabozantinib 60 mg til inntöku einu sinni á dag (N=170) eða lyfleysu (N=88).

Slembiröðun var lagskipt eftir því hvort sjúklingar höfðu áður fengið lenvatinib (já eða nei) og aldri (≤ 65 ára eða >65 ára). Gjaldgengum sjúklingum sem var slembiraðað til að fá lyfleysu var heimilt að skipta yfir í meðferð með cabozantinibi eftir að versnun sjúkdóms hafði verið staðfest af blindaðri og óháðri myndgreiningarmatsnefnd. Annars héldu þátttakendur áfram að fá blindaða meðferð meðan þeir höfðu af því klínískan ávinning eða þar til óásættanleg eituráhrif komu fram. Aðalmælibreytur fyrir verkun voru lífun án versnunar sjúkdóms í þýðinu sem til stóð að meðhöndla (ITT-þýði) og hlutlæg svörunartíðni meðal 100 fyrstu slembiröðuðu sjúklinganna að mati blindaðrar og óháðrar myndgreiningarmatsnefndar samkvæmt RECIST 1.1 viðmiðum. Mat var lagt á æxli á 8 vikna fresti fyrstu 12 mánuði sem hver sjúklingur tók þátt í rannsókninni eftir slembiröðun, en síðan á 12 vikna fresti. Heildarlífur var viðbótarmælibreyta.

Í frumgreiningu á lífun án versnunar sjúkdóms voru teknir með 187 slembiraðaðir sjúklingar, 125 fengu cabozantinib og 62 fengu lyfleysu. Lýðfræðilegir þættir og eiginleikar sjúkdómsins voru almennt svipaðir fyrir báða meðferðarhópana. Miðgildi aldurs var 66 ár (á bilinu 32 til 85 ár), 51% voru ≥ 65 ára, 13% voru ≥ 75 ára. Meirihluti þátttakenda var af hvítum kynstofni (70%), 18% sjúklinga voru af asískum kynstofni og 55% voru kvenkyns. 55% voru með vefjafraðilega staðfesta greiningu totumyndandi skjaldkirtilskrabbameins (papillary thyroid carcinoma), 48% voru með skjaldbúskrabbamein (follicular thyroid carcinoma), þ.m.t. voru 17% sjúklinga með Hürthle-frumu skjaldkirtilskrabbamein. Meinvörp voru til staðar hjá 95% sjúklinga: í lungum hjá 68%, í eitlum hjá 67%, í beinum hjá 29%, í fleiðru hjá 18% og í lifur hjá 15%. Fimm sjúklingar höfðu ekki áður fengið meðferð með geislavirku jöði vegna þess að þeir voru ekki gjaldgengir í slíka meðferð, 63% höfðu áður fengið lenvatinib, 60% höfðu áður fengið sorafenib og 23% höfðu fengið bæði sorafenib og lenvatinib. ECOG-færnistuðull við upphaf rannsóknarinnar var 0 (48%) eða 1 (52%).

Miðgildi lengdar meðferðar var 4,4 mánuðir í hópnum sem fékk cabozantinib og 2,3 mánuðir í hópnum sem fékk lyfleysu.

Niðurstöður frumgreiningar (lokadagsetning 19. ágúst 2020, miðgildi lengdar eftirfylgni varðandi lífun án versnunar sjúkdóms 6,2 mánuðir) og uppfærðrar greiningar (lokadagsetning 8. febrúar 2021, miðgildi lengdar eftirfylgni varðandi lífun án versnunar sjúkdóms 10,1 mánuðir) eru sýndar í töflu 9. Rannsóknin sýndi ekki fram á tölfræðilega marktæka bætingu hlutlægrar svörunartíðni hjá sjúklingum sem var slembiraðað til að fá cabozantinib (n=67), borið saman við þá sem fengu lyfleysu (n=33): 15% borið saman við 0%. Rannsóknin sýndi fram á tölfræðilega marktæka lengingu lífunar án versnunar sjúkdóms (miðgildi lengdar eftirfylgni 6,2 mánuðir) hjá sjúklingum sem var slembiraðað til að fá cabozantinib (n=125), borið saman við þá sem fengu lyfleysu (n=62).

Í uppfærðri greiningu á lífun án versnunar sjúkdóms og heildarlífur (miðgildi lengdar eftirfylgni 10,1 mánuðir) voru teknir með 258 slembiraðaðir sjúklingar, 170 fengu cabozantinib og 88 fengu lyfleysu.

Greining á heildarlifun var grugguð (confounded) þar sem sjúklingum sem fengu lyfleysu og voru með staðfesta versnun sjúkdóms gafst kostur á að skipta yfir í cabozantinib.

Tafla 9: Niðurstöður varðandi verkun í COSMIC-311 rannsókninni

	Frumgreining ¹ (ITT-þýði)		Uppfærð greining ² (Heildar ITT-þýði)	
	CABOMETYX (n=125)	Lyfleysa (n=62)	CABOMETYX (n=170)	Lyfleysa (n=88)
Lifun án versunar sjúkdóms*				
Fjöldi tilvika (%)	31 (25)	43 (69)	62 (36)	69 (78)
Versnandi sjúkdómur	25 (20)	41 (66)	50 (29)	65 (74)
Dauðsföll	6 (4,8)	2 (3,2)	12 (7,1)	4 (4,5)
Miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms í mánuðum (96% CI)	NE (5,7; NE)	1,9 (1,8; 3,6)	11,0 (7,4; 13,8)	1,9 (1,9; 3,7)
Áhættuhlutfall (96% CI) ³	0,22 (0,13; 0,36)		0,22 (0,15; 0,32)	
p-gildi ⁴	<0,0001			
Heildarlifun				
Tilvik, n (%)	17 (14)	14 (23)	37 (22)	21 (24)
Áhættuhlutfall ³ (95% CI)	0,54 (0,27; 1,11)		0,76 (0,45; 1,31)	
	Frumgreining¹			
Hlutlæg svörunartíðni⁵				
	CABOMETYX (n=67)		Lyfleysa (n=33)	
Heildarsvörun (%)	10 (15)		0 (0)	
Alger svörun	0		0	
Hlutasvörun	10 (15)		0	
Stöðugur sjúkdómur	46 (69)		14 (42)	
Versnandi sjúkdómur	4 (6)		18 (55)	

* Í frumgreiningu á lifun án versunar sjúkdóms var innifalin aðlögun (censoring) vegna nýrrar krabbameinsmeðferðar. Niðurstöður varðandi lifun án versunar sjúkdóms, með eða án aðlögunar vegna nýrrar krabbameinsmeðferðar, voru í samræmi.

CI, öryggisbil; NE, ekki hægt að meta

¹ Lokadagsetning fyrir frumgreiningu var 19. ágúst 2020.

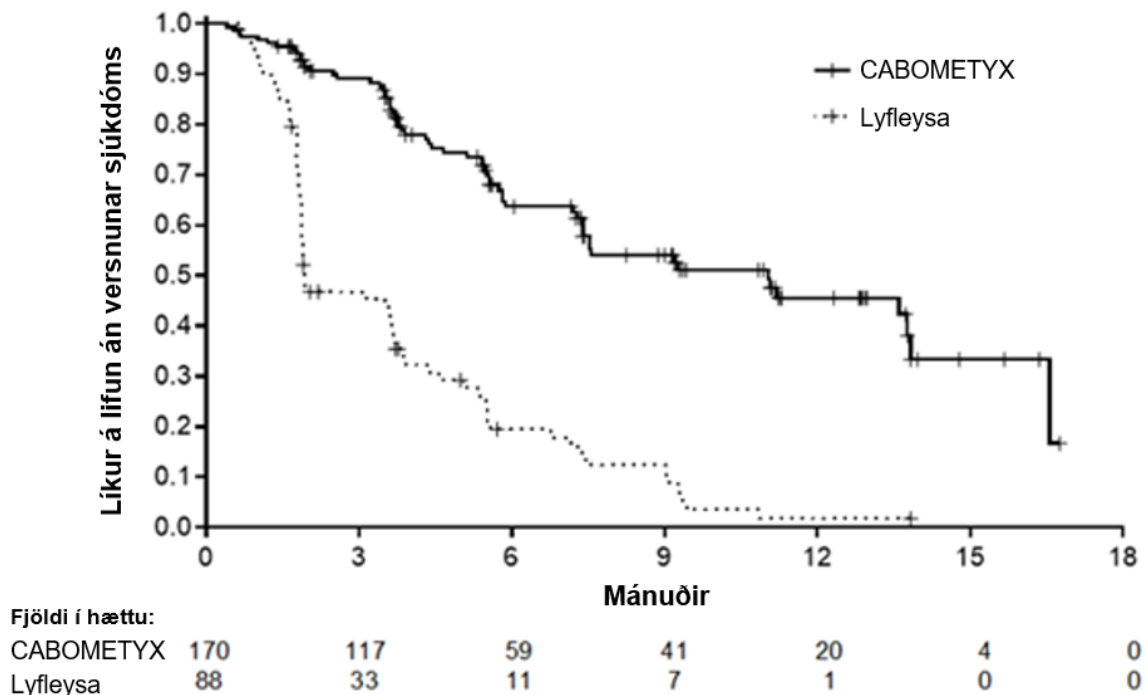
² Lokadagsetning fyrir viðbótargreiningu var 8. febrúar 2021.

³ metið með Cox-líkani fyrir hlutfallslega áhættu

⁴ Log-rank próf, lagskipt eftir því hvort sjúklingar höfðu áður fengið lenvatinib (já eða nei) og aldri (≤65 ára eða >65 ára) (samkvæmt IXRS gögnum)

⁵ Byggt á fyrstu 100 sjúklingum sem teknir voru inn í rannsóknina, með miðgildi lengdar eftirfylgni 8,9 mánuði, n=67 í hópnum sem fékk CABOMETYX og n=33 í hópnum sem fékk lyfleysu. Bæting hlutlægrar svörunartíðni var ekki tölfræðilega marktæk.

Mynd 8: Kaplan-Meier ferill fyrir lifun án versunar sjúkdóms í COSMIC-311 rannsókninni (uppfærð greining [lokadagsetning: 8. febrúar 2021], N=258)



Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr sumum rannsóknum á CABOMETYX hjá einum eða fleiri undirhópum barna fyrir meðferð við föstum illkynja æxlum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

ADV1211

1. stigs rannsókn (ADV1211) á notkun cabozantinibs hjá börnum með föst æxli var gerð á vegum Children Oncology Group (COG). Gjaldgengir sjúklingar voru ≥ 2 ára og ≤ 18 ára. Sjúklingar voru teknir inn í rannsóknina og fengu þrjár mismunandi skammtastærðir: 30 mg/m², 40 mg/m² og 55 mg/m² einu sinni á dag í samfelldri skömmtun (vikuskammtur ákvarðaður samkvæmt líkamsyfirborði (BSA) og námundaður að næstu 20 mg). Skömmtun cabozantinibs var samkvæmt líkamsyfirborði og skömmtunarreikniriti.

Markmiðin voru að skilgreina skammtatakmarkandi eituráhrif til að geta ráðlagt skammtastærðir fyrir 2. stigs rannsóknir, að safna bráðabirgðagögnum um lyfjahvörf hjá börnum og að kanna verkun á föst æxli.

41 sjúklingur var tekinn inn í rannsóknina og af þeim var unnt að meta gögn að fullu hjá 36. Sjúklingar voru með mismunandi gerðir fastra æxla: kjarnakrabbamein í skjaldkirtli (MTC) (n=5), sarkmei í beini (n=2), EWS (n=4), rákvöðvasarkmei (n=2), önnur sarkmei í mjúkvæfjum (n=4), Wilms æxli (n=2), lifrarkímfrumnaæxli (hepatoblastoma) (n=2), lifrarfrumkrabbamein (n=2), nýrnafrumkrabbamein (n=3), æxli í miðtaugakerfi (n=9) og önnur æxli (n=6).

Af þeim 36 þátttakendum sem unnt var að meta gögn hjá var besta svörun hlutasvörun hjá fjórum þátttakendum (11,1%) og stöðugur sjúkdómur (í a.m.k. 6 meðferðarlootur) hjá átta þátttakendum (22,2%). Af þeim 12 þátttakendum sem sýndu hlutasvörun eða stöðugan sjúkdóm í 6 meðferðarlootur eða lengur voru 10 í hópnum sem fengu 40 mg/m² eða 55 mg/m² af cabozantinibi (7 í þeim fyrri og 3 í þeim seinni).

Samkvæmt miðlægu mati sást hlutasvörun hjá 2/5 sjúklingum með MTC, einum sjúklingi með Wilms æxli og einum sjúklingi með glærufrumusarkmei (clear cell sarcoma).

ADV1622

Í ADV1622-rannsókninni var lagt mat á verkun cabozantinibs hjá sjúklingum á barnsaldri með valdar tegundir fastra æxla. Í þessari fjölsetra, opnu, tvískiptu 2. stigs rannsókn voru hópar þátttakenda með eftirtalin föst æxli: hópur með æxli sem ekki voru sarkmei í beini (þ.m.t. Ewings sarkmei, rákvöðvasarkmei, sarkmei í mjúkvæfjum sem ekki voru rákvöðvasarkmei og Wilms æxli), hópur með

sarkmein í beini og hópur með mjög sjaldgæf föst æxli (þ.m.t. kjarnakrabbamein í skjaldkirtli (MTC), nýrnafrumukrabbamein, lifrarfrumukrabbamein, lifrarkímfrumnaæxli (hepatoblastoma), krabbamein í nýrnahettuberki og önnur föst æxli. Cabozantinib var gefið til inntöku einu sinni á dag í samfelldri skömmtunaráætlun með 28 daga lotum, í skömmtum sem námu 40 mg/m²/dag (uppsafnaður vikulegur skammtur sem nam 280 mg/m², samkvæmt skömmtunarreikniriti). Þátttakendur voru ≥2 ára og ≤30 ára við inntöku í rannsóknina í öllum hópum nema efri aldursmörk voru ≤18 ára fyrir sjúklinga með kjarnakrabbamein í skjaldkirtli, nýrnafrumukrabbamein og lifrarfrumukrabbamein.

Aðalmælibreytan hjá þeim hópum sem ekki voru með sarkmein í beini og hópum með mjög sjaldgæfar tegundir æxla var hlutlæg svörunartíðni (objective response rate, ORR). Hjá hópnum sem var með sarkmein í beini var notuð tvískipt hönnun með tveimur endapunktum, þ.e. hlutlægri svörun (alger svörun + hlutasvörun), samkvæmt RECIST-viðmiðunum (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), útgáfu 1.1, og meðferðarárangur, skilgreindur sem stöðugur sjúkdómur í ≥4 mánuði. Mat var lagt á lyfjahlvörf cabozantinibs hjá þátttakendum á barns- eða unglingsaldri (sjá kafla 5.2)

Samantekt á niðurstöðum varðandi verkun

Þegar hætt var að safna gögnum (30. júní 2021) höfðu 108/109 þátttakendum fengið a.m.k. einn skammt af cabozantinibi. Í hverjum tölfræðilegum hóp sem ekki var með sarkmein í beini voru 13 þátttakendur. Engin svörun sást í þessum tölfræðilegu hópum. Í hópnum sem var með sarkmein í beini voru alls 29 þátttakendur, þ.m.t. 17 börn (á aldrinum 9 til 17 ára) og 12 fullorðnir einstaklingar (á aldrinum 18 til 22 ára).

Í hópnum sem var með sarkmein í beini höfðu allir þátttakendur áður fengið altæka meðferð. Hlutasvörun sást hjá einum fullorðnum einstaklingi og einu barni. Sjúkdómshemlun (disease control rate, DCR) var 34.5% (95% öryggismörk: 17,9; 54,3).

5.2 Lyfjahlvörf

Frásög

Eftir inntöku cabozantinibs næst hámarksstyrkur cabozantinibs í plasma 3 til 4 klst. eftir inntöku. Mælingar á styrk cabozantinibs í plasma sýna annan frásogstopp u.þ.b. 24 klukkustundum eftir inntöku, sem bendir til þess að cabozantinib fari um lifrar-þarma hringrásina (enterohepatic recirculation).

Endurtekinn dagskammtur sem nam 140 mg í 19 daga leiddi til u.þ.b. 4- til 5-faldrar meðaluppsöfnunar cabozantinibs (byggt á AUC) samanborið við stakan skammt; stöðugt ástand næst u.þ.b. á degi 15.

Fiturík máltíð jók C_{max} og AUC gildin (41% annars vegar og 57% hins vegar) samanborið við föstu hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu stakan 140 mg skammt af cabozantinibi til inntöku. Engar upplýsingar liggja fyrir um nákvæm áhrif matar þegar hans er neytt 1 klst. eftir inntöku cabozantinibs.

Ekki var hægt að sýna fram á jafngildi milli cabozantinib hylkja og taflna eftir stakan 140 mg skammt hjá heilbrigðum einstaklingum. Fram kom 19% aukning á C_{max} á töfluformi miðað við hylki. Minna en 10% munur á AUC kom fram milli cabozantinib taflna og hylkja.

Dreifing

Cabozantinib er að mestu leyti prótínbundið í plasma hjá mönnum *in vitro* (≥ 99,7%). Samkvæmt líkani fyrir lyfjahlvörf (PK) þýðis er dreifingarrúmmál miðhólfs (V_c/F) áætlað 212 l.

Umbrot

Cabozantinib umbrotnaði *in vivo*. Fjögur umbrotsefni voru til staðar í plasma með útsetningu (AUC) hærrí en 10% af móðurefninu: XL184-N-oxíð, XL184 amíð klofningsafurð, XL184 mónóhýdroxýsúlfat og 6-desmetýlamíð klofningsafurðarsúlfat. Tvö ótengd umbrotsefni (XL184-N-oxíð og XL184 amíð klofningsafurð), sem höfðu <1% af kínasa markhemlunargetu cabozantinibs og hvort um sig samsvaraði <10% af heildarútsetningu tengdri lyfinu í plasma.

Cabozantinib er hvarfefni fyrir umbrot CYP3A4 *in vitro*, þar sem hlutleysandi mótefni við CYP3A4 hindraði myndun umbrotsefnisins XL184 N-oxíðs sem nam >80% í NADPH-hvataðri kvíun í netbólum úr mannalifur (human liver microsome (HML)); hins vegar höfðu hlutleysandi mótefni við CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6,

CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 og CYP2E1 engin áhrif á myndun umbrotsefna cabozantinibs. Hlutleysandi mótefni við CYP2C9 sýndi smávægileg áhrif á myndun umbrotsefna cabozantinibs (þ.e. <20% lækun).

Brotthvarf

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum cabozantinibs með upplýsingum frá 1.883 sjúklingum og 140 heilbrigðum sjálfboðaliðum eftir gjöf skammta af ýmsum stærðum á bilinu 20-140 mg til inntöku var helmingunartími brotthvarfs cabozantinibs í plasma u.þ.b. 110 klst. Meðalbrotthvarf (CL/F) við jafnvægi var áætlað 2,48 l/klst. Innan 48-daga söfnunartímabils eftir stakan skammt af ¹⁴C--cabozantinibi hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum endurheimtist u.þ.b. 81% af heildargeislavirkninni sem gefin var og þar af voru 54% í hægðum og 27% í þvagi.

Lyfjahvörf í sérstökum sjúklingahópum

Skert nýrnastarfsemi

Í rannsókn á sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, sem fengu 60 mg af cabozantinibi, var hlutfall margfeldismeðaltala minnstu fervika (ratios of geometric LS mean) fyrir heildarmagn cabozantinibs í plasma, C_{max} og AUC_{0-inf} sé 19% og 30% hærra hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (90% öryggisbil fyrir C_{max} 91,60% til 155,51%; AUC_{0-inf} 98,79% til 171,26%) og 2% og 6–7% hærra (90% öryggisbil fyrir C_{max} 78,64% til 133,52%; AUC_{0-inf} 79,61% til 140,11%) hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi, samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Margfeldismeðaltal minnstu fervika fyrir AUC_{0-inf} óbundins cabozantinibs í plasma var 0,2% hærra hjá einstaklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (90% öryggismörk 55,9% til 180%) og 17% hærra (90% öryggismörk 65,1% til 209,7%) hjá einstaklingum með miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi en hjá einstaklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á einstaklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarástarfsemi

Á grundvelli sameiginlegrar þýðisgreiningar á lyfjahvörfum cabozantinibs hjá heilbrigðum einstaklingum og krabbameinssjúklingum (þ.m.t. sjúklingum með lifraráfrumkrabbamein), sást enginn klínískt marktækur munur á meðalútsetningu fyrir cabozantinibi í plasma milli einstaklinga með eðlilega lifrarástarfsemi (n=1425) og einstaklinga með vægt skerta lifrarástarfsemi (n=558). Takmörkuð gögn liggja fyrir um sjúklinga með miðlungi alvarlega skerta lifrarástarfsemi samkvæmt viðmiðum NCI-ODWG (National Cancer Institute – Organ Dysfunction working Group) (n=15). Lyfjahvörf cabozantinibs hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarástarfsemi hafa ekki verið metin.

Kynþáttur

Þýðisgreining á lyfjahvörfum sýndi ekki fram á klínískt marktækan mun á lyfjahvörfum cabozantinibs á grundvelli kynþáttar.

Börn

Gögn sem fengust með hermun á þýðislíkani fyrir lyfjahvörf sem þróað var fyrir heilbrigða einstaklinga og fullorðna sjúklinga með mismunandi illkynja sjúkdóma sýndu að hjá sjúklingum 12 ára og eldri, ollu 40 mg skammtur af cabozantinibi einu sinni á dag hjá sjúklingum <40 kg og 60 mg skammtur einu sinni á dag hjá sjúklingum ≥40 kg svipaðri útsetningu í plasma og fæst hjá fullorðnum sem fá 60 mg af cabozantinibi einu sinni á dag (sjá kafla 4.2).

Í þeim tveimur klínísku rannsóknum á börnum með föst æxli sem gerðar voru á vegum Children Oncology Group (COG) (ADVL1211 og ADVL1622) var cabozantinib skammtað samkvæmt líkamsyfirborði (BSA) og skömmtunarreikniriti, með því að nota tiltækar 20 mg og 60 mg töflur ætlaðar fullorðnum. Meðal 55 sjúklinga var miðgildi aldurs 13 ár (á bilinu 4 til 18 ár). Þýðisgreining á lyfjahvörfum var byggð á lyfjahvarfagögnum sem safnað var í báðum rannsóknum. Lyfjahvörfum cabozantinibs er fullnægjandi lýst með tveggja hólfa líkani með fyrsta stigs brotthvarfi og fyrsta stigs frásogi. Engar vísbendingar voru um að aldur, kyn, kynþáttur eða tegund æxlis hefðu áhrif á lyfjahvörf cabozantinibs hjá börnum og unglíngum. Eingöngu líkamsyfirborð reyndist hafa forspárgildi fyrir lyfjahvörf cabozantinibs. Í líkaninu sem útbúið var fyrir þær þrjár skammtastærðir sem prófaðar voru (30, 40 og 55 mg/m²) sást ekki að svörin væri skammtaháð. Útsetning hjá börnum og unglíngum eftir gjöf skammts sem nam 40 mg/m² líkamsyfirborðs var svipuð og útsetning hjá fullorðnum sem fá fastan 60 mg skammt einu sinni á dag.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Aukaverkanir sem ekki komu fram í klínískum rannsóknum en sáust hjá dýrum við skömmtun sem er svipuð meðferðarskömmtun og skipta hugsanlega máli við klíniska notkun, voru sem hér segir:

Í rannsóknum á eiturverkun með endurteknum skömmtum sem stóðu yfir í allt að 6 mánuði hjá rottum og hundum voru marklífæri fyrir eiturverkanir meltingarvegur, beinmergur, eitlavefur, nýru, nýrnahettuvefur og vefur í æxlunarfærum. Mörk um engin skaðleg áhrif (NOAEL) voru lægri en klínísk útsetning hjá mönnum við meðferðarskammta.

Cabozantinib hefur ekki sýnt stökkbreytandi eða litningasundrandi verkun í stöðluðum prófunum á eiturverkunum á erfðaeefni. Krabbameinsvaldandi áhrif cabozantinibs hafa verið metin hjá tveimur tegundum: rasH2 erfðabreyttum músum og Sprague-Dawley rottum. Í 2 ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum voru niðurstöður varðandi æxli sem tengdust cabozantinibi aukin tíðni góðkynja litfíklaæxla (pheochromocytoma), einna sér eða ásamt illkynja litfíklaæxlum/flóknum illkynja litfíklaæxlum í nýrnahettum hjá báðum kynjum við útsetningu vel undir þeirri útsetningu sem ætlunin er að ná hjá mönnum. Klínísk þýðing þeirra æxlisskemmda sem sést hafa hjá rottum er óviss, en er líklega lítil. Cabozantinib var ekki krabbameinsvaldandi í rasH2-músalíkaninu við lítilla meiri útsetningu en ætlunin er að ná við meðferð hjá mönnum.

Rannsóknir á frjósemi hjá rottum hafa sýnt fram á minnkaða frjósemi hjá bæði karl- og kvendýrum. Auk þess kom fram vanmyndun sæðisfrumna hjá hundum við mörk útsetningar sem eru innan við klíniska útsetningu við meðferðarskammta hjá mönnum.

Rannsóknir á fósturvísis-/fósturþroska voru gerðar á rottum og kaninum. Hjá rottum olli cabozantinib fósturvísisláti, fósturbjúg, klofnum gómi/vör, vefjabresti í húð og snúnum eða vanþroskuðum hala. Hjá kaninum olli cabozantinib breytingum í mjúkvefjum fóstura (minnkun á brisi, minnkun eða tapi á miðblaði lunga) og aukinni tíðni meiriháttar vansköpunar í fósturum. NOAEL-mörkin fyrir eiturverkun á fósturvísis-/fósturþroska og vansköpun voru lægri en klínísk útsetning hjá mönnum við meðferðarskammta.

Ungar rottur (sambærilegar við börn >2 ára að aldri) sem fengu cabozantinib reyndust hafa hækkuð hvítfrumugildi, minnkaða blóðkornamyndun, vanþroskuð kvenkyns æxlunarfæri (án seinkaðrar leggangaopnunar), afbrigðilegar tennur, minnkun steinefna og þéttleika í beinum, litun lifrar og ofvöxt í eitlum. Einkenni í legi/eggjastokkum og minnkuð blóðkornamyndun virðast vera skammvinn en áhrif á bein og litun lifrar voru langvinn. Ungar rottur (sambærilegar við börn <2 ára að aldri) sýndu svipuð meðferðartengd einkenni, auk áhrifa á karlkyns æxlunarfæri (hrörnun og/eða rýrnun í sáðpíplum í eistum, minnkað sæðisinnihald í holi eistnalypna) og virtust vera næmari fyrir eiturverkunum tengdum cabozantinibi við sambærilega skammta.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald töflu

Örkristallaður sellulósi

Vatnsfrír laktósi

Hýdroxýprópýlsellulósi

Natríumkroskarmellósi

Vatnsfrí kísilkvoða

Magnesíumsterat

Filmuhúð

Hýprómellósi 2910

Títantvíoxíð (E171)

Tríasetín

Gult járnóxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki er þörf á sérstökum geymsluskilyrðum fyrir lyfið.

6.5 Gerð fláts og innihald

HDPE-glas með barnaöryggisloki úr pólýprópýleni, þremur rakadrægum kísilgelhylkjum og pólýesterhnoðra. Hvert glas inniheldur 30 filmuhúðaðar töflur.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Cabometyx 20 mg filmuhúðaðar töflur
EU/1/16/1136/002

Cabometyx 40 mg filmuhúðaðar töflur
EU/1/16/1136/004

Cabometyx 60 mg filmuhúðaðar töflur
EU/1/16/1136/006

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 9. september 2016
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 21. apríl 2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Frakkland

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

CABOMETRYX 20 mg filmuhúðaðar töflur
cabozantinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur cabozantinib (S)-malat sem samsvarar 20 mg af cabozantinibi.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla
30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Förgun í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1136/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

CABOMETYX 20 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

CABOMETRYX 40 mg filmuhúðaðar töflur
cabozantinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur cabozantinib (S)-malat sem samsvarar 40 mg af cabozantinibi.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla
30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Förgun í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1136/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

CABOMETYX 40 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

CABOMETRYX 60 mg filmuhúðaðar töflur
cabozantinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur cabozantinib (S)-malat sem samsvarar 60 mg af cabozantinibi.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla
30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Förgun í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1136/006

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

CABOMETYX 60 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMÍÐI Á GLASI

1. HEITI LYFS

CABOMETRYX 20 mg filmuhúðaðar töflur
cabozantinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur cabozantinib (S)-malat sem samsvarar 20 mg af cabozantinibi.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1136/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMÍÐI Á GLASI

1. HEITI LYFS

CABOMETRYX 40 mg filmuhúðaðar töflur
cabozantinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur cabozantinib (S)-malat sem samsvarar 40 mg af cabozantinibi.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1136/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMÍÐI Á GLASI

1. HEITI LYFS

CABOMETRYX 60 mg filmuhúðaðar töflur
cabozantinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur cabozantinib (S)-malat sem samsvarar 60 mg af cabozantinibi.

3. VIRK(T) EFNI

Inniheldur laktósa. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/16/1136/006

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

CABOMETRYX 20 mg filmuhúðaðar töflur

CABOMETRYX 40 mg filmuhúðaðar töflur

CABOMETRYX 60 mg filmuhúðaðar töflur

cabozantinib

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um CABOMETRYX og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota CABOMETRYX
3. Hvernig nota á CABOMETRYX
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á CABOMETRYX
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um CABOMETRYX og við hverju það er notað

Upplýsingar um CABOMETRYX

CABOMETRYX er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið cabozantinib.

Það er notað til meðferðar hjá fullorðnum við:

- langt gengnu krabbameini í nýrum, af tegund sem nefnist langt gengið nýrnafrumukrabbamein
- krabbameini í lifur þegar tiltekið krabbameinslyf (sorafenib) kemur ekki lengur í veg fyrir að sjúkdómurinn versni.

CABOMETRYX er einnig notað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum við sérhæfðu skjaldkirtilskrabbameini, einni tegund krabbameins í skjaldkirtli, sem er langt gengið og staðbundið eða með meinvörpum, ef geislavirkt jöð eða krabbameinslyf duga ekki lengur til að koma í veg fyrir að sjúkdómurinn versni.

CABOMETRYX gæti verið notað ásamt nivolumabi við langt gengnu nýrnakrabbameini. Mikilvægt er að lesa einnig fylgiseðil fyrir nivolumab. Leitið til læknisins ef einhverjar spurningar vakna um lyfin.

Hvernig CABOMETRYX virkar

CABOMETRYX hamlar starfsemi prótína sem kallast týrosínkínasaviðtakar (RTK), sem taka þátt í vexti frumna og myndun nýrra æða sem flytja blóð til þeirra. Þessi prótín geta verið til staðar í miklu magni í krabbameinsfrumum og með því að hamla starfsemi þeirra getur lyfið hægt á vaxtarhraða krabbameinsæxla og hjálpað til við að stöðva blóðflæðið sem krabbameinið þarfnast.

2. Áður en byrjað er að nota CABOMETRYX

Ekki má nota CABOMETRYX

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir cabozantinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en CABOMETRYX er notað ef þú:

- ert með háan blóðþrýsting
- ert með eða hefur verið með slagæðargúlp (útvíkkun og veikingu æðaveggs) eða rof í æðavegg
- ert með niðurgang
- hefur nýlega fengið alvarlegar blæðingar
- hefur farið í aðgerð síðastliðinn mánuð (eða ef aðgerð er fyrirhuguð), þ.m.t. hjá tannlækni
- ert með bólgusjúkdóm í meltingarvegi (t.d. Crohns-sjúkdóm eða sáraristilbólgu, sarpbólgu eða botnlangabólgu)
- hefur nýlega sögu um blóðtappa í fæti, heilablóðfall eða hjartaáfall
- ert með skjaldkirtilskvilla. Láttu læknum vita ef þú finnur frekar fyrir þreytu eða kulda en öðrum eða ef rödd þín dýpkar meðan þú tekur þetta lyf.
- ert með lifrar- eða nýrnasjúkdóm.

Láttu læknum vita ef eitthvað af þessu á við um þig.

Meðferð getur verið nauðsynleg, en lækurinn getur einnig ákveðið að breyta CABOMETRYX-skammtinum eða hætta meðferðinni alveg. Sjá einnig kafla 4 „*Hugsanlegar aukaverkanir*“.

Látið einnig tannlæknum vita af notkun lyfsins. Mikilvægt er að sinna vel munnhirðu meðan á meðferð stendur.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun CABOMETRYX hjá börnum eða unglungum. Áhrif lyfsins hjá einstaklingum yngri en 18 ára eru ekki þekkt.

Notkun annarra lyfja samhliða CABOMETRYX

Látið læknum eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð þar með talin lyf sem fengin eru án lyfseðils. Það er vegna þess að CABOMETRYX getur haft áhrif á verkun annarra lyfja. Einnig geta önnur lyf haft áhrif á verkun CABOMETRYX. Það getur leitt til þess að lækurinn þurfi að breyta skammtinum sem tekinn er. Láttu læknum vita um öll lyf, en einkum ef þú tekur:

- Lyf við sveppasýkingum á borð við ítrakónazól, ketókónazól og posakónazól
- Lyf við bakteríusýkingum (sýklalyf) á borð við erýtrómýsín, claritrómýsín og rífampisín
- Ofnæmislyf á borð við fexófenadín
- Lyf við hjartaöng (brjóstverkur vegna ónógs blóðflæðis til hjartans) svo sem ranólazín
- Lyf við flogaveiki eða krömpum á borð við fenýtóín, karbamazepín og fenóbarbital
- Jurtalyf sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*), sem stundum er notuð til meðferðar á þunglyndi eða sjúkdómum tengdum þunglyndi, eins og kvíða
- Lyf sem notuð eru til blóðþynningar, eins og warfarín og dabigatran etexílat
- Lyf við háum blóðþrýstingi eða öðrum hjartakvillum, eins og aliskíren, ambrísentan, dígoxín, talinolól og tolvaptan
- Lyf við sykursýki, eins og saxagliptín og sitagliptín
- Lyf við þvagsýrugigt, eins og kolkisín
- Lyf sem notuð eru við HIV eða AIDS, eins og efavírens, rítónavír, maravírok og emtricitabín
- Lyf sem notuð eru til að koma í veg fyrir höfnun ígræðslu (cýklósporín) og meðferð við iktsýki og sóra sem byggir á cýklósporíni

Notkun CABOMETRYX með mat

Forðast skal neyslu matvæla sem innihalda greipaldin á meðan lyfið er tekið, þar sem þau geta aukið styrk CABOMETRYX í blóði.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Forðast skal þungun meðan á meðferð með CABOMETYX stendur. Ef möguleiki er á þungun hjá þér eða maka þínum skal nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 4 mánuði eftir að meðferð lýkur. Leita skal ráða hjá læknum varðandi hvaða getnaðarvörn skal nota meðan lyfið er notað (sjá einnig kaflann Notkun annarra lyfja samhliða CABOMETYX hér fyrir ofan).

Látið lækninn vita af þungun hjá þér eða maka þínum eða ef þungun er fyrirhuguð meðan á meðferð með lyfinu stendur.

Leitið ráða hjá læknum ÁÐUR en lyfið er tekið ef þú eða maki þinn íhugið þungun eða ef þungun er fyrirhuguð eftir að meðferð lýkur. Hugsanlegt er að meðferð með lyfinu geti haft áhrif á frjósemi.

Konur sem taka lyfið ættu ekki að hafa barn á brjósti meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 4 mánuði eftir að meðferð lýkur, þar sem caboxantinib og/eða umbrotsefni þess geta skilist út í brjóstamjólk og skaðað barnið.

Ef lyfið er notað samtímis getnaðarvarnarlyfjum til inntöku er ekki víst að getnaðarvörnin sé örugg. Einnig ætti að nota aðrar getnaðarvarnir (t.d. verjur eða hettu) á meðan lyfið er notað og í a.m.k. 4 mánuði eftir lok meðferðar.

Akstur og notkun véla

Gætið varúðar við akstur eða notkun véla. Athugið að meðferð með CABOMETYX getur valdið þreytu eða máttleysi og getur haft áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

CABOMETYX inniheldur laktósa

Lyfið inniheldur laktósa (sykurtegund). Ef lækningurinn hefur sagt þér að þú sért með óþol fyrir sumum sykurtegundum skaltu ræða við lækninginn áður en þú tekur lyfið.

CABOMETYX inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á CABOMETYX

Notið lyfið alltaf eins og lækningurinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningnum eða lyfjafræðingi.

Nota skal lyfið þar til lækningurinn ákveður að hætta meðferð. Ef fram koma alvarlegar aukaverkanir kann lækningurinn að ákveða að breyta skammtinum eða hætta meðferð fyrr en upphaflega var áætlað. Lækningurinn mun láta þig vita hvort breyta þarf skammtinum.

CABOMETYX á að taka einu sinni á dag. Venjulegur skammtur er 60 mg, en lækningurinn ákveður réttan skammt fyrir þig.

Ef lyfið er notað ásamt nivolumabi til meðferðar við langt gengnu nýrnafrumukrabbameini er ráðlagður skammtur af CABOMETYX 40 mg einu sinni á dag.

CABOMETYX á ekki að taka með mat. Ekki á að borða neitt í a.m.k. 2 klst. fyrir og í 1 klst. eftir töku lyfsins. Gleypið töfluna með fullu glasi af vatni. Ekki má mylja töflurnar.

Ef tekinn er stærri skammtur af CABOMETYX en mælt er fyrir um

Ef tekinn er stærri skammtur af lyfinu en mælt var fyrir um skal hafa samband við lækninginn eða fara tafarlaust á sjúkrahús með töflurnar og þennan fylgiseðil.

Ef gleymist að taka CABOMETYX

- Ef enn eru 12 klst. eða meira þar til taka á næsta skammt skal taka skammtinn sem gleymdist um leið og munað er eftir honum. Takið næsta skammt á réttum tíma.
- Ef taka á næsta skammt innan 12 klst. skal ekki taka þann skammt sem gleymdist. Taka skal næsta skammt á réttum tíma.

Ef hætt er að nota CABOMETYX

Ef hætt er að taka lyfið gætu áhrif þess hætt. Ekki á að hætta meðferð með lyfinu nema ræða það fyrst við lækinn.

Ef lyfið er notað ásamt nivolumabi verður þér gefið nivolumab áður en þú færð CABOMETYX.

Vinsamlega lesið fylgiseðil fyrir nivolumab til að skilja hvernig það lyf er notað. Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Ef aukaverkanir koma fram kann lækirinn að ráðleggja að minni skammtur af CABOMETYX sé tekinn. Lækirinn kann einnig að ávísa öðrum lyfjum til að meðhöndla aukaverkanirnar.

Látið lækinn strax vita ef einhverjar af eftirtöldum aukaverkunum koma fram – bráð læknismeðferð kann að vera nauðsynleg:

- Einkenni á borð við verki í kvið, ógleði, uppköst, hægðatregðu eða hita. Þetta geta verið merki um rof á meltingarvegi, þ.e. gat sem myndast á maga eða þörmum og getur verið lífshættulegt. Rof á meltingarvegi er algengt (getur komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).
- Alvarleg eða stjórnlaus blæðing með einkennum svo sem blóðugum uppköstum, svörtum hægðum, blóði í þvagi, höfuðverk eða blóðhósta. Þetta er algengt (getur komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).
- Syfja, rugl eða meðvitundarleysi. Þetta getur stafað af lifrarávandamálum, sem eru algeng (geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).
- Bólgur eða andnað. Þetta er mjög algengt (getur komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum).
- Sár sem grær ekki. Þetta er sjaldgæft (getur komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).
- Flogaköst, höfuðverkur, ringlun eða einbeitingarskortur. Þetta geta verið merki um það sem kallast afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES), sem er sjaldgæft (getur komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).
- Verkur í munni, tönnum og/eða kjálka, þroti eða sár í munni, dofi eða þyngslatilfinning í kjálka eða tannlos. Þetta geta verið merki um beinskemmdir í kjálka (beindrep). Þetta er sjaldgæft (getur komið fram hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).

Aðrar aukaverkanir ef CABOMETYX er notað eitt sér eru m.a.:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Blóðleysi (lítið magn rauðra blóðkorna sem flytja súrefni), lítill fjöldi blóðflagna (frumur sem hjálpa til við storknun blóðsins)
- Minnkuð virkni skjaldkirtils, einkenni geta verið: þreyta, þyngdaraukning, hægðatregða, kuldatilfinning og húðþurrkur
- Minnkuð matarlyst, breytt bragðskyn
- Minnkað magn magnesíums eða kalíums í blóði
- Minnkað magn próteinsins albúmíns í blóði (sem flytur efni svo sem hormón, lyf og ensím um líkamann)
- Höfuðverkur, sundl
- Hár blóðþrýstingur (háþrýstingur)

- Blæðingar
- Talvandamál, hæsi (raddtruflun), hósti og mæði
- Magakvillar, þ.m.t. niðurgangur, ógleði, uppköst, hægðatregða, meltingartruflanir og kviðverkir
- Roði, bólgur eða verkur í munnnum eða hálsi (munnbólga)
- Útbrot á húð, stundum með blöðrum, kláði, verkur í lófum eða iljum, útbrot
- Verkur í handleggjum, höndum, fótleggjum eða fótum
- Þreytu- eða máttleysistilfinning, bólga í slímhúð í munnnum eða meltingarvegi, þroti í fótleggjum og handleggjum
- Þyngdartap
- Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa (hækkuð gildi lifrarensímanna aspartat amínótransferasa og/eða alanín amínótransferasa)

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Ígerð (uppsöfnun graftar með þrota og bólgu)
- Lítil fjöldi hvítra blóðfrumna (sem eru mikilvægar í baráttu við sýkingar)
- Vessapurrd
- Lækkuð gildi fosfats, natríums og kalsíums í blóði
- Hækkað gildi kalíums í blóði
- Hækkað gildi niðurbrotsefnisins gallrauða í blóði (sem getur valdið gulu/gulri húð eða augum)
- Hækkað eða lækkað blóðsykurgildi (blóðsykurhækkun eða blóðsykurlækkun)
- Bólga í taugum (sem veldur dofa, máttleysi, náladofa eða sviða í handleggjum og fótleggjum)
- Suð í eyrum (eyrnasuð)
- Blóðtappar í æðum
- Blóðtappar í lungum
- Bólga í brisi, sársaukafullt rof eða óeðlileg tenging vefja í líkamanum (fistill), vélindabakflæði (magasýra berst upp í vélinda), gyllinæð, munnþurrkur og verkur í munnnum, kyngingarerfiðleikar
- Mikill kláði í húð, hárlas (hártap og hárpynning), húðþurrkur, þrymlabólur, breyting á háralit, þykkun ytra lags húðarinnar, húðroði
- Vöðvakippir, liðverkir
- Prótein í þvagi (sést við rannsóknir)
- Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa (hækkuð gildi lifrarensímanna alkalísks fosfatasa og gamma glútamýl transferasa í blóði)
- Óeðlilegar niðurstöður nýrnaprófa (hækkað gildi kreatíníns í blóði)
- Hækkuð gildi ensíms sem brýtur niður fitu (lípasa) og ensíms sem brýtur niður sterkju (amýlasa)
- Hækkað gildi kólesteróls eða þríglýseríða í blóði
- Sýking í lungum (lungnabólga)

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Flogaköst, heilaslag
- Alvarlega hár blóðþrýstingur
- Blóðtappar í slagæðum
- Minnkað gallrennsli frá lifur
- Sviði eða verkur í tungu (tungusviði)
- Hjartadrep
- Blóðtappi/blóðrek sem berst eftir slagæðum og festist
- Samfallið lunga og loft safnast fyrir út í rýminu milli lungna og brjóstholis, sem oft veldur mæði (loftbrjóst)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- Útvíkkun og veiking æðaveggs eða rof í æðavegg (slagæðargúlpur og flysjun slagæðar)
- Bólga í æðum húðarinnar

Tilkynnt hefur verið um eftirtaldar aukaverkanir við notkun CABOMETYX ásamt nivolumabi:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Sýking í efri hluta öndunarvegjar
- Minnkuð starfsemi skjaldkirtils; meðal einkenna geta verið þreyta, þyngdaraukning, hægðatregða, kuldatilfinning og húðþurrkur
- Aukin starfsemi skjaldkirtils; meðal einkenna geta verið hraður hjartsláttur, svitamyndun og þyngdartap
- Minnkuð matarlyst, breyting á bragðskyni
- Höfuðverkur, sundl
- Hár blóðþrýstingur (háþrýstingur)
- Talvandamál, hæsi (raddtruflun), hósti og mæði
- Magakvillar, þ.m.t. niðurgangur, ógleði, uppköst, meltingartruflanir, kviðverkur og hægðatregða
- Roði, þroti eða verkur í munni eða koki (munnbólga)
- Útbrot á húð, stundum með blöðrum, kláði, verkur í lófum eða iljum, útbrot eða mikill kláði í húð
- Verkur í liðum (liðverkur), vöðvakippir, máttleysi í vöðvum og vöðvaverkir
- Prótein í þvagi (greint í þvagsýni)
- Preytu- eða máttleysistilfinning, hiti og bjúgur (þroti)
- Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa (hækkuð gildi lifrarendímanna aspartat amínótransferasa, alanín amínótransferasa eða alkálísks fosfatasa í blóði, hækkað gildi niðurbrotsefnisins gallrauða í blóði)
- Óeðlilegar niðurstöður nýrnaprófa (hækkað gildi kreatínins í blóði)
- Hátt eða lágt gildi blóðsykurs
- Blóðleysi (lítill fjöldi rauðra blóðkorna (sem flytja súrefni), lítill fjöldi hvítra blóðfrumna (sem eru mikilvægar í baráttu gegn sýkingum), lítill fjöldi blóðflagna (sem taka þátt í blóðstorknun)
- Hækkuð gildi ensímsins sem brýtur niður fitu (lípasa) og ensímsins sem brýtur niður sterkju (amýlasa)
- Lækkað gildi fosfats
- Hækkað eða lækkað gildi kalíums
- Lækkað eða hækkað gildi kalsíums, magnesíums eða natríums í blóði
- Minnkun líkamspyngdar

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Alvarleg lungnasýking (lungnabólga)
- Fjölgun á tegund hvítra blóðfrumna sem nefnist rauðkyrningar
- Ofnæmisviðbrögð (þ.m.t. bráðafnæmisviðbrögð)
- Minnkuð seyting hormóna sem eru framleidd í nýrnahettum (kirtlar ofan við nýrun)
- Vessapurrð (vökvaskortur)
- Bólga í taugum (sem veldur doða, máttleysi, náladofa eða sviða í handleggjum og fótleggjum)
- Suð í eyrum (eyrnasuð)
- Augnþurrkur og þokusýn
- Breytingar á hjartsláttartakti eða hjartsláttarhraða, hraður hjartsláttur
- Blóðtappar í æðum
- Bólga í lungum (lungnabólga sem einkennist af hósta og öndunarerfiðleikum), blóðtappar í lungum, vökvi kringum lungun
- Blóðnasir
- Bólga í ristli (ristilbólga), munnþurrkur, verkur í munni, bólga í maga (magabólga) og gyllinæð
- Bólga í lifur (lifrabólga)
- Þurrkur og roði í húð
- Hárlos (hártap og hárbýnning), breyting á háralit
- Bólga í liðum (liðbólga)
- Nýrnabilun (þ.m.t. brátt tap á nýrnastarfsemi)
- Verkur, brjóstverkur
- Hækkað gildi þriglýseríða í blóði

- Hækkað gildi kólesteróls í blóði

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Ofnæmisviðbrögð sem tengjast innrennsli lyfsins nivolumabs
- Bólga í heiladingli neðan við heilann (heiladingulsbólga), þroti í skjaldkirtli (skjaldkirtilsbólga)
- Skammvinn bólga í taugum sem veldur verk, máttleysi og lömum í útlimum (Guillain Barré heilkenni); máttleysi í vöðvum og þreyta án vöðvarýrnunar (vöðvaslensheilkenni)
- Bólga í heila
- Bólga í auga (sem veldur verk og roða)
- Bólga í hjartavöðva
- Blóðtappi/blóðrek sem berst eftir slagæðum og festist
- Bólga í brisi (brisebólga), rof á þörmum, sviði eða sársaukatilfinning í tungu (tungusviði)
- Húðkvilli með þykknuðum, rauðum skellum á húð, oft með gljáandi flögnun (sóri)
- Ofsakláði (útbrot með kláða)
- Eymsli eða máttleysi í vöðvum, ekki vegna áreynslu (vöðvakvilli), beinskemmdir í kjálka, sársaukafullt rof eða samtenging vefja í líkamanum (fistill)
- Bólga í nýra
- Samfallið lunga og loft safnast fyrir í rýminu milli lungna og brjósthol, sem oft veldur mæði (loftbrjóst)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- Bólga í æðum húðarinnar
- Vaxandi eyðing og tap gallganga innan lifrarinnar, ásamt gulu

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á CABOMETYX

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum á glasinu og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki er þörf á sérstökum geymsluskilyrðum fyrir lyfið.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

CABOMETYX inniheldur

Virka innihaldsefnið er cabozantinib (S)-malat.

CABOMETRYX 20 mg filmuhúðaðar töflur. Hver tafla inniheldur cabozantinib (S)-malat sem samsvarar 20 mg af cabozantinibi.

CABOMETRYX 40 mg filmuhúðaðar töflur. Hver tafla inniheldur cabozantinib (S)-malat sem samsvarar 40 mg af cabozantinibi.

CABOMETRYX 60 mg filmuhúðaðar töflur. Hver tafla inniheldur cabozantinib (S)-malat sem samsvarar 60 mg af cabozantinibi.

Önnur innihaldsefni eru:

- **Innihald töflu:** örkristallaður sellulósi, vatnsfrír laktósi, hýdroxýprópýlsellulósi, natríumkroskarmellósi, vatnsfrí sílíkondíoxíðlausn, magnesíumsterat (sjá upplýsingar um laktósa í kafla 2)
- **Filmuhúð:** hýprómellósa, titantvíoxíð (E171), tríasetín, gult járnnoxíð (E172)

Lýsing á útliti CABOMETRYX og pakkningastærðir

CABOMETRYX 20 mg filmuhúðaðar töflur eru gular, kringlóttar án skoru og merktar með „XL“ á annarri hliðinni og „20“ á hinn hliðinni.

CABOMETRYX 40 mg filmuhúðaðar töflur eru gular, þríhyrndar án skoru og merktar með „XL“ á annarri hliðinni og „40“ á hinn hliðinni.

CABOMETRYX 60 mg filmuhúðaðar töflur eru gular, sporöskjulaga án skoru og merktar með „XL“ á annarri hliðinni og „60“ á hinn hliðinni.

CABOMETRYX er fánlegt í pakkningum sem innihalda eitt plastglas með 30 filmuhúðuðum töflum. Í glasinu eru þrjú hylki með kísilþurrkefni og gormur úr pólýester til að forðast að filmuhúðuðu töflurnar verði fyrir skemmdum. Látið hylkin og pólýestergorminn vera í glasinu og gleypið ekki hylkin með þurrkefninu.

Markaðsleyfishafi

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frakkland

Framleiðandi

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu, Frakkland

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.