

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CABOMETYX 20 mg plėvele dengtos tabletės

CABOMETYX 40 mg plėvele dengtos tabletės

CABOMETYX 60 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

CABOMETYX 20 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra kabozantinibo (S)-malato kiekis, atitinkantis 20 mg kabozantinibo.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 15,54 mg laktozės.

CABOMETYX 40 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra kabozantinibo (S)-malato kiekis, atitinkantis 40 mg kabozantinibo.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 31,07 mg laktozės.

CABOMETYX 60 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra kabozantinibo (S)-malato kiekis, atitinkantis 60 mg kabozantinibo.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 46,61 mg laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

CABOMETYX 20 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės yra geltonos apvalios, be vagelių; vienoje tabletės pusėje įspaustos raidės „XL“, kitoje tabletės pusėje – skaičius „20“.

CABOMETYX 40 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės yra geltonos trikampio formos, be vagelių; vienoje tabletės pusėje įspaustos raidės „XL“, kitoje tabletės pusėje – skaičius „40“.

CABOMETYX 60 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės yra geltonos ovalo formos, be vagelių; vienoje tabletės pusėje įspaustos raidės „XL“, kitoje tabletės pusėje – skaičius „60“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1. Terapinės indikacijos

Inkstų ląstelių karcinoma (ILK)

CABOMETYX kaip monoterapija skirtas gydyti išplitusią inkstų ląstelių karcinomą:

- suaugusiesiems pirmos eilės gydymui, esant vidutinei ar blogai ligos prognozei (žr. 5.1 skyrių);
- suaugusiesiems po ankstesnio prieš kraujagyslių endotelio augimo faktorių (KEAF) nukreipto gydymo (žr. 5.1 skyrių).

CABOMETYX derinys su nivolumabu yra skirtas suaugusių pacientų išplitusios inkstų ląstelių karcinomos pirmaeiliam gydymui (žr. 5.1 skyrių).

Kepenų ląstelių karcinoma (KLK)

CABOMETYX skirtas kepenų ląstelių (hepatoceliulinės) karcinomos (KLK) monoterapijai suaugusiesiems, kurie anksčiau buvo gydyti sorafenibu.

Diferencijuota skydliaukės karcinoma (DSK)

CABOMETYX kaip monoterapija skirtas gydyti vietiškai išplitusią ar metastazavusią diferencijuotą skydliaukės karcinomą (DSK) suaugusiems pacientams, kurių liga yra atspari gydymui radioaktyviu jodu arba toks gydymas jiems netinka ir kurių liga progresavo ankstesnio sisteminio gydymo metu arba jį pabaigus.

Neuroendokrininiai navikai (NEN)

CABOMETYX skirtas gydyti suaugusių pacientų nerezekuojamus ar metastazavusius gerai diferencijuotus ekstrapancreatininius (epNEN) ir kasos (kNEN) neuroendokrininius navikus, kurie progresavo po bent vieno ankstesnio sisteminio gydymo, kitokio nei gydymas somatostatino analogais.

4.2. Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą CABOMETYX turi pradėti gydytojas, turintis gydymo vaistiniais preparatais nuo vėžio patirties.

Dozavimas

CABOMETYX tabletės ir kabožantinibo kapsulės biologiniu požiūriu nėra ekvivalentiškos, todėl vieno vaistinio preparato keisti kitu negalima (žr. 5.2 skyrių).

CABOMETYX monoterapija

ILK, KLK, DSK ir NEN gydymui rekomenduojama CABOMETYX dozė yra 60 mg kartą per parą.

Gydymą reikia tęsti tol, kol jis pacientui yra naudingas klinikiniu požiūriu arba kol neatsiranda nepriimtinas toksinis poveikis.

CABOMETYX derinyje su nivolumabu pirmos eilės ILK gydymui

Rekomenduojama CABOMETYX dozė yra 40 mg kartą per parą derinyje su į veną leidžiamu nivolumabo infuziniu tirpalu po 240 mg kas 2 savaites arba po 480 mg kas 4 savaites, **arba** su po oda leidžiamu nivolumabo injekciniu tirpalu po 600 mg kas 2 savaites arba po 1 200 mg kas 4 savaites. Gydymą reikia tęsti tol, kol liga pradės progresuoti arba pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis. Gydymą nivolumabu reikia tęsti tol, kol liga pradės progresuoti, pasireikš nepriimtinas toksinis poveikis arba, jei liga neprogresuoja, iki 24 mėn. (žr. nivolumabo Preparato charakteristikų santrauką (PCS)).

Gydymo keitimas

Įtarus vaistinio preparato sukeliamas nepageidaujamas reakcijas, siekiant kontroliuoti paciento būklę gali tecti laikinai nutraukti arba sumažinti jo dozę (žr. 1 lentelę). Kai reikia mažinti dozę gydant monoterapiją, pradžioje rekomenduojama ją sumažinti iki 40 mg per parą, vėliau – iki 20 mg per parą. Kai CABOMETYX vartojamas derinyje su nivolumabu, rekomenduojama sumažinti CABOMETYX dozę iki 20 mg kartą per parą, o paskui iki 20 mg kas antrą dieną (informacija apie rekomenduojamą gydymo nivolumabu keitimą pateikiama nivolumabo preparato charakteristikų santraukoje, PCS).

Dozę rekomenduojama nutraukti gydant CTCAE 3 laipsnio ar stipresnį toksinį poveikį arba netoleruojamą 2 laipsnio toksinį poveikį. Dozę mažinti rekomenduojama esant reiškiniams, kurie, jeigu išlieka, gali tapti sunkūs ar netoleruojami.

Jei pacientas praleidžia dozę, praleistos dozės negalima suvartoti likus mažiau kaip 12 valandų iki kitos dozės vartojimo.

1 lentelė. CABOMETYX dozės keitimo rekomendacijos pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms

Nepageidaujamas poveikis ir jo sunkumas	Gydymo keitimas
1 ir 2 laipsnio nepageidaujamos reakcijos, kurios yra toleruojamos ir lengvai kontroliuojamos	Dažniausiai dozės koreguoti nereikia. Pridėkite palaikomąją slaugą, kai reikalinga.
2 laipsnio nepageidaujamos reakcijos, kurios yra netoleruojamos ir jų negalima kontroliuoti dozės mažinimu ar palaikomu gydymu	Gydymą nutraukite, kol nepageidaujamos reakcijos sumažės iki ≤ 1 laipsnio. Pridėkite palaikomąją slaugą, kai reikalinga.
3 laipsnio nepageidaujamos reakcijos (išskyrus klinikiniu požiūriu nesvarbius laboratorinių testų rezultatų nukrypimus)	Gydymą nutraukite, kol nepageidaujamos reakcijos sumažės iki ≤ 1 laipsnio. Pridėkite palaikomąją slaugą, kai reikalinga. Vėl pradėkite vartoti nuo sumažintos dozės.
4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos (išskyrus klinikiniu požiūriu nesvarbius laboratorinių testų rezultatų nukrypimus)	Gydymą nutraukite. Pradėkite tinkamą medicininę priežiūrą. Jeigu nepageidaujamos reakcijos palengvėja iki ≤ 1 laipsnio, vėl pradėkite vartojimą nuo mažesnės dozės. Jeigu nepageidaujama reakcija nepalengvėja, gydymą nutraukite visam laikui.
Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas ILK sergantiems pacientams, gydomiems CABOMETYX derinyje su nivolumabu	
ALT ar AST > 3 kartus VNR, bet ≤ 10 kartų VNR be kartu ≥ 2 kartų VNR padidėjusio bendro bilirubino	Sustabdyti CABOMETYX ir nivolumabo vartojimą, kol šios nepageidaujamos reakcijos susilpnės iki ≤ 1 laipsnio Gali būti apsvastyta kortikosteroidų terapija, jei įtariama su imunitetu susijusi reakcija (žr. nivolumabo PCS). Reakcijai praėjus galima apsvastyti atnaujinti gydymą vienu vaistiniu preparatu ar paeiliui atnaujinti gydymą abiem vaistiniais preparatais. Jei atnaujinamas gydymas nivolumabu, žr. nivolumabo PCS.
ALT ar AST > 10 kartų VNR ar > 3	Visam laikui nutraukti gydymą CABOMETYX ir

kartus VNR kartu su ≥ 2 kartais VNR padidėjusio bendro bilirubino	nivolumabu. Gali būti apsvarstyta kortikosteroidų terapija, jei įtariama su imunitetu susijusi reakcija (žr. nivolumabo PCS).
--	--

Pastaba: toksinio poveikio sunkumo laipsniai nurodyti pagal Nacionalinio vėžio instituto bendrus nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijus, 4.0 versija (NCI-CTCAE v4).

Kartu vartojami vaistiniai preparatai

Gydymui papildomai skiriant CYP3A4 smarkiai slopinančius preparatus reikia taikyti atsargumo priemonės, o CYP3A4 smarkiai aktyvinančių preparatų reikia vengti (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Reikia apsvarstyti galimybę pasirinkti kitus kartu vartojamus vaistinius preparatus, pasižyminčius nereikšmingu CYP3A4 aktyvinančiu ar slopinančiu poveikiu arba tokio poveikio nesukeliančius.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams (≥ 65 metų amžiaus) kabozantinibo dozės koreguoti nerekomenduojama.

Rasė

Dozės koreguoti, atsižvelgiant į pacientų etninę kilmę, nebūtina (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems diagnozuotas lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, kabozantinibą reikia skirti atsargiai.

Kabozantinibo nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nes šio vaistinio preparato saugumas ir veiksmingumas šioje populiacijoje neištirtas.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia. Kadangi yra tik riboti duomenys apie pacientus, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasė pagal *Child Pugh* klasifikaciją), nėra pateikiama vaistinio preparato dozavimo rekomendacijų. Šiems pacientams rekomenduojamas atidus bendro vaistinio preparato saugumo stebėjimas (žr. 4.4 ir 5.2 skyrių). Nėra klinikinės patirties, skiriant kabozantinibo pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasė pagal *Child Pugh* klasifikaciją), todėl šiems pacientams kabozantinibo skirti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi širdies funkcija

Duomenų apie vaistinio preparato skyrimą pacientams, kurių širdies funkcija sutrikusi, nepakanka. Specialių dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vaikų populiacija

Kabozantinibo saugumas ir veiksmingumas vaikams ir < 18 metų amžiaus paaugliams neištirtas. Šiuo metu turimi duomenys pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

CABOMETYX yra skirtas vartoti per burną. Tabletes reikia nuryti visą, nesusmulkintą. Pacientams reikia nurodyti, kad jie mažiausiai 2 valandas prieš vartojant CABOMETYX ir 1 valandą po suvartojimo nieko nevalgytų.

4.3. Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kadangi dauguma nepageidaujamų reakcijų pasireiškia tik pradėjus vartoti vaistinio preparato, pirmąsias aštuonias gydymo savaites gydytojas turi atidžiai stebėti pacientą, kad galėtų nuspręsti, ar nereikia keisti dozės. Tarp dažniausiai anksti pasireiškiančių nepageidaujamų reakcijų paminėtina hipokalcemija, hipokalemija, trombocitopenija, hipertenzija, delnų ir pėdų eritrodizestezijos sindromas (angl. *palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome*, PPES), proteinurija ir virškinimo sistemos sutrikimai (pilvo skausmas, gleivinės uždegimas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, vėmimas).

Itariamoms nepageidaujamoms reakcijoms valdyti gali tekti laikinai nutraukti gydymą kabozantinibu arba sumažinti jo dozę (žr. 4.2 skyrių)

Pagrindinių klinikinių monoterapijos tyrimų su ILK (METEOR, CABOSUN), KKK (CELESTIAL), DSK (COSMIC-311) ir NEN (CABINET) sergančiais ir kabozantinibu gydomais pacientais metu, dėl nepageidaujamo reiškinio (NR) dozę mažinti ir laikinai nutraukti gydymą reikėjo atitinkamai 46–67 % ir 70–84 % kabozantinibu gydytų pacientų. Dukart dozę mažinti reikėjo 9,4–33 % pacientų. Vidutinis laikas iki pirmojo dozės mažinimo buvo 38–106 dienos, iki pirmojo laikino vartojimo nutraukimo – 28–68 dienos.

Skiriant kabozantinibą derinyje su nivolumabu pirmos eilės išplitusios ILK gydymui, klinikinio tyrimo (CA2099ER) metu kabozantinibo dozė dėl NR buvo sumažinta 54,1 % ir vartojimas laikinai nutrauktas 73,4 % pacientų. 9,4 % pacientų dozę reikėjo mažinti du kartus. Laiko iki pirmojo dozės mažinimo mediana buvo 106 dienos, o iki pirmojo gydymo nutraukimo – 68 dienos.

Toksinis poveikis kepenims

Pacientams, gydytiems kabozantinibu, dažnai buvo pastebimi kepenų funkcijos tyrimų (įskaitant alaninaminotransferazės [ALT], aspartataminotransferazės [AST] ir bilirubino) nuokrypiai. Prieš pradedant gydymą kabozantinibu rekomenduojama atlikti kepenų funkcijos tyrimus (ALT, AST ir bilirubino) ir juos kartoti gydymo kurso metu, atidžiai stebint paciento būklę. Pacientams, kurių kepenų funkcijos tyrimų rezultatai pablogėjo, tikėtina, dėl gydymo kabozantinibu (t.y., nesant kitų akivaizdžių priežasčių), reikia sumažinti vaistinio preparato dozę, vadovaujantis 1 lentelėje pateiktomis dozės koregavimo rekomendacijomis (žr. 4.2 skyrių).

Skiriant kabozantinibą kartu su nivolumabu, buvo pranešta apie didesnę 3 ir 4 laipsnio ALT ir AST aktyvumo padidėjimo dažnį, lyginant su monoterapija kabozantinibu pacientams, sergantiems išplitusia ILK (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradedant gydyti ir periodiškai gydymo metu reikia tikrinti kepenų fermentų aktyvumą. Būtina laikytis abiejų vaistinių preparatų vartojimo rekomendacijų (žr. 4.2 skyrių ir nivolumabo PCS).

Buvo gauta pranešimų apie retai pasitaikantį nykstančių tulžies latakų sindromą. Visi atvejai pasireiškė pacientams, gydytiems imuninio atsako kontrolinių taškų inhibitoriais prieš gydymą kabozantinibu arba gydant kartu su kabozantinibu.

Kabozantinibas šalinamas daugiausia per kepenis. Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, rekomenduojamas atidesnis bendro saugumo stebėjimas (taip pat žr. 4.2 ir 5.2 skyrių). Santykinai didesnei pacientų, kuriems yra vidutinis kepenų funkcijos sutrikimas, (B klasė pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) proporcijai, taikant gydymą kabozantinibu, atsirado hepatinė encefalopatija. Kabozantinibo nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų nepakankamumas (C klasė pagal *Child-Pugh* klasifikaciją, žr. 4.2 skyrių).

Hepatinė encefalopatija

KKK tyrime (CELESTIAL) hepatinės encefalopatijos atvejų dažniau buvo aprašoma, kai tiriamieji vartojo kabozantinibą, palyginus su placebo vartojusių tiriamųjų grupe. Kabozantinibas buvo susijęs su viduriavimu, vėmimu, sumažėjusiu apetitu ir elektrolitų tyrimų nuokrypiais. Pacientams, kuriems yra KKK, esant pažeistai kepenų funkcijai, šie su kepenų veikla nesusiję poveikiai gali būti nepalankūs veiksniai hepatinės encefalopatijos atsiradimui. Pacientus reikia stebėti, atkreipiant dėmesį į hepatinės encefalopatijos požymius ir simptomus.

Perforacijos ir fistulės

Kabozantinibo vartojusiems pacientams pastebėta sunkių VS perforacijų ir fistulių, kai kuriais atvejais sukėlusių mirtį. Prieš skiriant vartoti kabozantinibo, uždegimine žarnų liga (pvz., Krono liga, opiniu kolitu, peritonitu, divertikulitu ar apendicitu) sergančius pacientus, taip pat asmenis, kurių auglys

peraugo virškinimo sistemos organus ar kurie po atliktos virškinimo sistemos organų operacijos patiria komplikacijų (ypač jei jos susijusios su lėtesniu ar nepasibaigusiu gijimu), reikia kruopščiai ištirti, o per gydymo laikotarpį atidžiai stebėti, ar jiems nepasireiškia perforacijų ir fistulių, įskaitant abscesus ir sepsį, simptomų. Jei gydant kyla nepraeinantis ar pasikartojantis viduriavimas, tai gali būti išangės fistulės atsiradimo rizikos veiksnys. Pacientams, kuriems atsirado virškinimo sistemos perforacija ar fistulė ir jų tinkamai kontroliuoti nepavyksta, kabozantinibo vartojimą reikia nutraukti.

Virškinimo trakto (VT) veiklos sutrikimai

Vienos iš dažniausių su VT susijusių reiškinių buvo viduriavimas, pykinimas ir (arba) vėmimas, sumažėjęs apetitas ir stomatitas ir (arba) burnos skausmas (žr. 4.8 skyrių). Siekiant išvengti dehidratacijos, elektrolitų disbalanso ir svorio mažėjimo, reikia skirti tinkamą gydymą, įskaitant palaikomąjį gydymą antiemetiniais, antidiarėjiniais arba antacidiniais vaistinėmis preparatais. Jeigu nepageidaujamos su VT susijusios reakcijos išlieka arba pasikartoja, reikėtų apsvarstyti laikino kabozantinibo vartojimo nutraukimo, dozės sumažinimo arba nutraukimo galimybę (žr. 1 lentelę).

Tromboemboliniai reiškiniai

Kai kuriems kabozantinibą vartojusiems pacientams pastebėta venų tromboembolijos reiškinių, įskaitant plaučių emboliją, ir arterijų tromboembolijos reiškinių, kartais pasibaigusį mirtimi. Pacientams, kuriems gresia didesnė šių reiškinių rizika ir kurie tokių reiškinių yra patyrę praeityje, kabozantinibo reikia skirti atsargiai. KKK tyrime (CELESTIAL) kabozantinibo vartojusiems tiriamiesiems buvo pastebėta vartų venos trombozės atvejų, įskaitant vieną atvejį, pasibaigusį mirtimi. Didesnė vartų venos trombozės pasireiškimo rizika buvo pacientams, kuriems yra buvęs piktybinio proceso išplitimas į vartų veną. Pacientams, kuriems išsivystė ūminis miokardo infarktas ar kita klinikiniu požiūriu reikšminga arterijų tromboembolijos komplikacija, kabozantinibo vartojimą reikia nutraukti. Tyrimo CABINET metu kabozantinibą vartojusiems dalyviams VTE dažnis buvo didesnis kNEN grupėje (19 %), lyginant su epNEN grupe (3,8 %)

Kraujavimas

Kabozantinibo vartojimo metu pastebėta sunkaus kraujavimo atvejų, kartais pasibaigusį mirtimi. Pacientus, kurie praeityje patyrė sunkaus kraujavimo epizodų, prieš pradėdant gydyti kabozantinibu reikia išsamiai ištirti. Kabozantinibo negalima skirti pacientams, kuriems kyla ar yra sunkaus kraujavimo rizika.

KKK tyrime (CELESTIAL) mirtini kraujavimo atvejai dažniau aprašyti tiriamiesiems, vartojusiems kabozantinibo, nei placebo. Sunkų kraujavimą skatinantys rizikos veiksniai tarp pacientų su vėlyvos stadijos KKK gali būti auglio peraugimas į stambiausias kraujagysles ir kartu esanti kepenų cirozė, sukelianti stemplės venų varikozę, vartų venos hipertenzija ir trombocitopenija. Į CELESTIAL tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, vartojantys antikoagulantų ar antitrombocitinių vaistinių preparatų. Taip pat į šį tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kuriems buvo negydytų ar nepakankamai gydytų kraujuojančių veninių mazgų ar veninių mazgų su didele kraujavimo rizika.

Į kabozantinibo derinio su nivolumabu pirmaeiliam ILK gydymui tyrimą (CA2099ER) nebuvo įtraukti pacientai, vartojantys terapines antikoagulantų dozes.

Aneurizmos ir arterijų disekacijos

KEAF reakcijų sekos inhibitorių vartojimas gali paskatinti aneurizmų ir (arba) arterijos disekacijų vystymąsi pacientams, kuriems diagnozuota arba nediagnozuota hipertenzija. Prieš pradėdant gydyti kabozantinibu, reikia atidžiai įvertinti šią riziką pacientams, kuriems nustatyta tokių rizikos veiksnių, kaip hipertenzija arba anksčiau diagnozuota aortos aneurizma.

Trombocitopenija

KKK tyrime (CELESTIAL), DSK tyrime (COSMIC-311) ir NEN tyrime (CABINET) aprašyti trombocitopenijos ir sumažėjusio trombocitų kiekio atvejai. Gydant kabozantinibu būtina stebėti trombocitų kiekį ir prireikus koreguoti vaistinio preparato dozę, atsižvelgiant į trombocitopenijos sunkumą (žr. 1 lentelę).

Žaizdų komplikacijos

Kabozantinibo vartojimo metu pastebėta žaizdų komplikacijų atvejų. Jei įmanoma, likus mažiausiai 28 dienoms iki planuojamos chirurginės operacijos, įskaitant odontologines chirurgines intervencijas ar invazines odontologines procedūras, kabozantinibo vartojimą reikia nutraukti. Sprendimas po chirurginės operacijos vėl pradėti skirti kabozantinibą turi būti pagrįstas klinikiniais vertinimais, įrodančiais, kad žaizda gyja tinkamai. Jei pacientams pasireiškia žaizdos gijimo komplikacijų, dėl kurių reikia medicininės intervencijos, gydymą kabozantinibu reikia nutraukti.

Hipertenzija

Kabozantinibo vartojimo metu pastebėta hipertenzijos, įskaitant hipertenzinę krizę, atvejų. Prieš pradedant gydymą kabozantinibu kraujospūdis turi būti gerai kontroliuojamas. Pradėjus gydymą kabozantinibu, kraujospūdį reikia pradėti stebėti anksti ir tai daryti reguliariai, jei reikia, taikyti atitinkamą antihipertenzinį gydymą. Jeigu nepaisant kraujospūdį mažinančių vaistinių preparatų vartojimo hipertenzija išlieka, gydymą kabozantinibu reikia laikinai nutraukti, kol bus sukontroliuotas kraujo spaudimas, po to gydymas kabozantinibu gali būti atnaujintas sumažinta doze. Jeigu arterinė hipertenzija yra sunki ir nepaiešina nepaisant gydymo kraujospūdį mažinančiais vaistiniais preparatais ir kabozantinibo dozės sumažinimo, kabozantinibo vartojimą reikia nutraukti. Išsivysčius hipertenzinei krizei, kabozantinibo vartojimą reikia nutraukti.

Osteonekrozė

Vartojant kabozantinibą buvo stebėta žandikaulio osteonekrozės (ŽON) atvejų. Prieš pradedant vartoti kabozantinibą reikia ištirti burną ir periodiškai ją tikrinti gydant kabozantinibu. Pacientams reikia patarti dėl burnos higienos. Gydymą kabozantinibu reikia sustabdyti mažiausiai 28 dienoms prieš planinį operacinį odontologinį gydymą ar invazines odontologines procedūras, jeigu įmanoma. Reikia būti atsargiems gydant pacientus, kurie vartoja preparatus, susijusius su ŽON, pvz., bisfosfonatus. Visam laikui nutraukite kabozantinibą pacientams, kuriems pasireiškia ŽON.

Delnų ir pėdų eritrodizestezijos sindromas

Kabozantinibo vartojimo metu pastebėtas delnų ir pėdų eritrodizestezijos sindromas (angl. *palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome*, PPES). Kai PPES yra sunkus, reikia apsvarstyti gydymo kabozantinibu pertraukimą. Kai PPES palengvėja iki 1 laipsnio, galima vėl pradėti skirti kabozantinibo mažesne doze.

Proteinurija

Kabozantinibo vartojimo metu pastebėta proteinurija. Gydant kabozantinibu reikia reguliariai stebėti baltymo kiekį šlapime. Jeigu pacientui išsivysto nefrozinis sindromas, kabozantinibo vartojimą reikia nutraukti.

Užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas

Kabozantinibo vartojimo metu pastebėtas užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas (UGES). UGES turi būti įtartas kiekvienam pacientui, kuriam pasireiškia bet kokie simptomai, leidžiantys numanyti diagnozę, tokie kaip traukuliai, galvos skausmas, regėjimo sutrikimai, sumišimas ar psichinės funkcijos pakitimai. Pacientams, kuriems išsivystė UGES, gydymą kabozantinibu reikia visam laikui nutraukti.

QT intervalo pailgėjimas

Atsargiai kabozantinibą reikia vartoti pacientams, kuriems yra buvęs QT intervalo pailgėjimas, pacientams, vartojantiems antiaritminių vaistinių preparatų, ar pacientams, kuriems iš ankščiau yra atitinkama širdies liga, bradikardija, ar jeigu yra elektrolitų sutrikimas. Vartojant kabozantinibo turi būti apgalvotas periodiškas EKG ir elektrolitų (kalcio kiekio serume, kalio ir magnio) stebėjimas.

Skydliaukės funkcijos sutrikimas

Visiems pacientams rekomenduojama atlikti pradinius laboratorinius skydliaukės funkcijos tyrimus. Prieš pradedant gydymą kabozantinibu, pacientus, kuriems jau yra hipotirozė ar hipertirozė, reikia gydyti vadovaujantis įprastine medicinine praktika. Reikia atidžiai stebėti visus pacientus, ar jiems gydymo kabozantinibu metu nepasireiškia skydliaukės funkcijos sutrikimo požymių ir simptomų. Viso

gydymo kabozantinibu metu reikia periodiškai stebėti skydliaukės funkciją. Pacientus, kuriems išsivysto skydliaukės funkcijos sutrikimas, reikia gydyti vadovaujantis įprastine medicinine praktika.

Biocheminių laboratorinių tyrimų nuokrypiai

Kabozantinibo vartojimas buvo susijęs su padidėjusiu elektrolitų tyrimų nuokrypių dažniu (įskaitant hipo- ir hiperkalemiją, hipomagnezemiją, hipokalcemiją, hiponatremiją). Skiriant kabozantinibą buvo stebimas didesnis hipokalcemijos dažnis ir ji buvo sunkesnė (įskaitant 3 ir 4 laipsnio) pacientams, sergantiems skydliaukės vėžiu, lyginant su kitu vėžiu sergančiais pacientais. Gydymo kabozantinibu metu rekomenduojama stebėti biocheminius rodmenis ir, jeigu reikia, skirti tinkamą pakeičiamąjį gydymą, remiantis įprastine klinicine praktika. Hepatinės encefalopatijos atvejai pacientams su KLK gali būti susiję su elektrolitų sutrikimo atsiradimu. Esant išliekantiems ar pasikartojantiems reikšmingiems nuokrypiams, reikėtų apsvarstyti kabozantinibo dozės nutraukimą ar jos sumažinimą, ar visišką gydymo kabozantinibu nutraukimą (žr. 1 lentelę).

CYP3A4 aktyvinantys ir slopinantys preparatai

Kabozantinibas yra CYP3A4 substratas. Kabozantinibą vartojant kartu su stipriu CYP3A4 inhibitoriumi ketokonazolu, padidėja kabozantinibo ekspozicija plazmoje. Kabozantinibo skiriant su smarkiai CYP3A4 slopinančiomis medžiagomis, reikia imtis atsargumo priemonių. Kabozantinibo vartojant kartu su stipriu CYP3A4 induktoriumi rifampicinu, kabozantinibo ekspozicija plazmoje sumažėja. Todėl reikia vengti kartu su kabozantinibu ilgą laiką vartoti stiprių CYP3A4 aktyvinančių medžiagų (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

P-glikoproteino substratai

Dvipusėje tyrimo sistemoje, kurioje buvo naudojamos MDCK-MDR1 ląstelės, kabozantinibas buvo P-glikoproteino (P-gp) pernešimo mechanizmo inhibitorius ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), bet ne substratas. Todėl kabozantinibas gali didinti kartu vartojamų P-gp substratų koncentraciją plazmoje. Pacientus reikia įspėti dėl P-gp substratų (pavyzdžiui, feksofenadino, aliskireno, ambrisentano, dabigatrano eteksilato, digoksino, kolchicino, maraviroko, posakonazolo, ranolazino, saksagliptino, sitagliptino, talinololio, tolvaptano) vartojimo kartu su kabozantinibu (žr. 4.5 skyrių).

MRP2 inhibitoriai

Vartojant MRP2 inhibitorių gali padidėti kabozantinibo koncentracija plazmoje. Todėl MRP2 inhibitorių (pvz., ciklosporino, efavirenzo, emtricitabino) kartu su kabozantinibu reikia skirti atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Laktozė

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas - galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Natris

Šio vaistinio preparato vienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų įtaka kabozantinibui

CYP3A4 inhibitoriai ir induktoriai

Sveikiems savanoriams skiriant stiprų CYP3A4 inhibitorių ketokonazolą (400 mg kartą per parą 27 dienas) sulėtėjo kabozantinibo pašalinimas iš organizmo (29 %) ir 38 % padidėjo kabozantinibo ekspozicija plazmoje po vienos dozės suvartojimo (AUC – plotas po kreive). Todėl stiprių CYP3A4 inhibitorių (pvz., ritonaviro, itrakonazolo, eritromicino, klaritromicino, greipfrutų sulčių) su kabozantinibu reikia vartoti atsargiai.

Sveikiems savanoriams skiriant stiprų CYP3A4 induktorių rifampiciną (600 mg kartą per parą 31 dieną) pagreitėjo kabozantinibo pašalinimas iš organizmo (4,3 karto) ir 77 % sumažėjo

kabozantinibo ekspozicija plazmoje po vienos dozės suvartojimo (AUC). Todėl reikia vengti ilgą laiką kartu su kabozantinibu vartoti stiprių CYP3A4 induktorių (pvz., fenitoino, karbamazepino, rifampicino, fenobarbitalio ar vaistažolių preparatus, kurių sudėtyje yra jonažolių [*Hypericum perforatum*]).

Skrandžio pH keičiantys preparatai

Sveikiems savanoriams kartu su viena 100 mg kabozantinibo doze skiriant protonų siurblio inhibitoriaus (PPI) ezomeprazolo (40 mg per parą 6 dienas), klinikiniu požiūriu reikšmingo poveikio kabozantinibo ekspozicijai plazmoje (AUC) nepastebėta. Kartu su kabozantinibu vartojant skrandžio pH keičiančių preparatų (pvz., protonų siurblio inhibitorių, H₂ receptorių antagonistų ir antacidinių preparatų), dozės koreguoti nereikia.

MRP2 inhibitoriai

In vitro gauti duomenys rodo, kad kabozantinibas yra MRP2 substratas. Todėl vartojant MRP2 inhibitorių gali padidėti kabozantinibo koncentracija plazmoje.

Tulžies druskas surišančios medžiagos

Tulžies druskas surišančios medžiagos, pavyzdžiui, cholesteraminas ir cholestagelis, gali sąveikauti su kabozantinibu ir paveikti absorbciją (ar reabsorbciją) ir sukelti galimą ekspozicijos sumažėjimą (žr. 5.2 skyrių). Šių galimų sąveikų klinikinė svarba neaiški.

Kabozantinibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Kabozantinibo poveikis kontraceptinių steroidinių preparatų farmakokinetikai netirtas. Kadangi negalima užtikrinti, kad kontraceptinis poveikis nepakis, rekomenduojama naudoti papildomą nėštumo kontrolės metodą, pavyzdžiui, barjerinį metodą.

Kabozantinibo poveikis varfarino farmakokinetikai tirtas nebuvo. Galima sąveika su varfarinu. Skiriant tokių derinių turi būti stebimos TNS vertės.

P-glikoproteino substratai

Dvipsūje tyrimo sistemoje, kurioje buvo naudojamos MDCK-MDR1 ląstelės, kabozantinibas buvo P-gp pernešimo mechanizmo inhibitorius (IC₅₀ = 7,0 μM), bet ne substratas. Todėl kabozantinibas gali didinti kartu vartojamų P-gp substratų koncentraciją plazmoje. Pacientus reikia įspėti dėl P-gp substratų (pavyzdžiui, feksofenadino, aliskireno, ambrisentano, dabigatrano eteksilato, digoksino, kolchicino, maraviroko, posakonazolo, ranolazino, saksagliptino, sitagliptino, talinololio, tolaptano) vartojimo, kol geriamas kabozantinibo.

4.6. Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys turi būti informuotos vengti nėštumo, kol vartoja kabozantinibo. Kabozantinibo vartojančių vyrų partnerės taip pat privalo vengti nėštumo. Per gydymo laikotarpį ir dar mažiausiai 4 mėnesius po gydymo pabaigos pacientai ir pacientės bei jų partneriai turi naudoti veiksmingas nėštumo kontrolės priemones. Kadangi geriamieji kontraceptiniai preparatai gali būti nelaikomi „veiksmingomis nėštumo kontrolės priemonėmis“, jų vartojant kartu reikia taikyti kitą metodą, pavyzdžiui, barjerinį (žr. 4.5 skyrių).

Nėštumas

Tyrimų, kuriuose nėščios moterys būtų vartojusios kabozantinibo, neatlikta. Tyrimuose su gyvūnais pastebėtas poveikis embrionui ir vaisiui bei teratogeninis poveikis (žr. 5.3 skyrių). Galima rizika žmonėms nežinoma. Kabozantinibo nėštumo metu vartoti negalima, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti kabozantinibu.

Žindymas

Nežinoma, ar kabozantinibas ir (arba) jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Atsižvelgiant į galimą pavojų kūdikiui, moterys per gydymo kabozantinibu laikotarpį ir dar mažiausiai 4 mėnesiams po gydymo pabaigos žindymą turi nutraukti.

Vaisingumas

Duomenų apie žmogaus vaisingumą nėra. Remiantis ikiklinikiniuose tyrimuose gautais saugumo duomenimis, gydymas kabozantinibu gali daryti neigiamą įtaką vyro ir moters vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Vyrams ir moterims reikia patarti prieš gydymą pasitarti su specialistais ir apsvarstyti galimybę naudoti vaisingumą išsaugančias priemones.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Kabozantinibas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Su kabozantinibu susijęs nepageidaujamas poveikis yra nuovargis ir silpnumas. Todėl vairuojant ar valdant mechanizmus rekomenduojama būti atsargiems.

4.8. Nepageidaujamas poveikis

Monoterapija kabozantinibu

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos į vaistą pacientams, kuriems yra ILK, ($\geq 1\%$ dažnio) yra pneumonija, pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas, hipertenzija, embolija, hiponatremija, plaučių embolija, vėmimas, dehidratacija, nuovargis, astenija, sumažėjęs apetitas, giliųjų venų trombozė, galvos svaigimas, hipomagnezemia ir delnų ir padų eritrodisezijos sindromas (angl. *palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome*, PPES).

Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos (pasireiškusios $\geq 1\%$ pacientų) pacientams, kuriems yra KKK, buvo hepatinė encefalopatija, astenija, nuovargis, PPES, viduriavimas, hiponatremija, vėmimas, pilvo skausmas ir trombocitopenija.

Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos (pasireiškusios $\geq 1\%$ pacientų) pacientams, kuriems yra DSK, yra viduriavimas, pleuros efuzija, pneumonija, plaučių embolija, hipertenzija, anemija, giliųjų venų trombozė, hipokalcemija, žandikaulio osteonekrozė, skausmas, PPES, vėmimas ir inkstų funkcijos sutrikimas.

Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos į vaistą NEN populiacijoje (dažnis $\geq 1\%$) yra hipertenzija, nuovargis, plaučių embolija, vėmimas, viduriavimas, pykinimas ir embolija.

Dažniausios bet kokio laipsnio nepageidaujamos reakcijos (pasireiškusios bent 25% pacientų) ILK, KKK, DSK ir NEN populiacijose buvo viduriavimas, nuovargis, pykinimas, apetito sumažėjimas, PPES ir hipertenzija.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta apibendrinant kabozantinibo monoterapija gydytų ILK, KKK, DSK ir NEN sergančių pacientų ($n=1\,355$) duomenis arba poregistraciniu laikotarpiu, išvardytos 2 lentelėje. Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klasę ir dažnio kategorijas. Dažnumo kategorijose įtraukti visų sunkumo laipsnių nepageidaujami reiškiniai. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos sunkumo mažėjimo tvarka.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV), pastebėtos klinikinių tyrimų metu arba praregistraciniu laikotarpiu pacientams, gydytiems monoterapija kabozantinibu

Infekcijos ir infestacijos	
Dažnas	Abscesas, pneumonija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Labai dažnas	anemija, trombocitopenija
Dažnas	neutropenija, limfopenija

Endokrininiai sutrikimai	
Labai dažnas	hipotirozė
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai dažnas	sumažėjęs apetitas, hipomagnezėmija, hipokalemija, hipoalbuminėmija, hipokalcėmija
Dažnas	dehidratacija, hipofosfatėmija, hiponatremija, hiperkalemija, hiperbilirubinėmija, hiperglikėmija, hipoglikėmija
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažnas	disgeuzija, galvos skausmas, galvos svaigimas
Dažnas	periferinė neuropatija ^a
Nedažnas	traukuliai, smegenų kraujotakos sutrikimai, užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromas
Ausų ir labirintų sutrikimai	
Dažnas	spengimas ausyse
Širdies sutrikimai	
Nedažnas	ūminis miokardo infarktas
Kraujagyslių sutrikimai	
Labai dažnas	hipertenzija, kraujavimas ^{b*}
Dažnas	venų trombozė ^c , hipotenzija, embolija
Nedažnas	hipertenzinė krizė, arterijų trombozė, arterijų embolija
Dažnis nežinomas	aneurizmos ir arterijų disekacijos
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Labai dažnas	disfonija, dusulys, kosulys
Dažnas	plaučių embolija, alerginis rinitas
Nedažnas	pneumotoraksas
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažnas	viduriavimas [*] , pykinimas, vėmimas, stomatitas, vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas, dispepsija
Dažnas	virškinimo trakto prakiurimas ^{*g} , pankreatitas, fistulė [*] , gastroezofaginio reflukso liga, hemorojus, burnos skausmas, burnos sausmė, disfagija, pilvo pūtimas
Nedažnas	burnos deginimo sindromas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Dažnas	hepatinė encefalopatija [*]
Nedažnas	cholestazinis hepatitas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Labai dažnas	delnų ir padų eritrodizestezijos sindromas, išbėrimas ^f
Dažnas	niežulys, alopecija, odos išsausėjimas, plaukų spalvos pokyčiai, hiperkeratozė, eritema
Dažnis nežinomas	odos vaskulitas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Labai dažnas	galūnių skausmas, sąnarių skausmas
Dažnas	raumenų spazmas
Nedažnas	žandikaulio osteonekrozė
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Dažnas	proteinurija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažnas	nuovargis, gleivinės uždegimas, astenija, periferinė edema
Tyrimai^d	
Labai dažnas	svorio sumažėjimas, ALT ir AST aktyvumo serume padidėjimas, šarminės fosfatazės aktyvumo padidėjimas kraujyje

Dažnas	GGT padidėjimas, kreatinino kiekio kraujyje padidėjimas, amilazės aktyvumo padidėjimas, lipazės aktyvumo padidėjimas, cholesterolio kiekio kraujyje padidėjimas, trigliceridų kiekio padidėjimas, baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	
Nedažnas	žaizdų komplikacijos ^e

*Daugiau informacijos pateikiama 4.8 skyriuje, atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinime.

^a Įskaitant polineuropatiją; periferinę, dažniausiai sensorinę, neuropatiją

^b Įskaitant kraujavimą iš nosies kaip dažniausiai pranešamą nepageidaujamą reakciją

^c Visi venų trombozės atvejai, įskaitant giliųjų venų trombozę

^d Pagal gautus pranešimus apie nepageidaujamąs reakcijas

^e Sutrikęs gijimas, komplikacija pjūvio vietoje ir žaizdos žiojėjimas

^f Išbėrimas yra sudėtinis terminas, kuris apima dermatitą, aknės pavidalo dermatitą, pūslinį dermatitą, eksfoliacinį išbėrimą, eriteminį išbėrimą, folikulinį išbėrimą, makulinį išbėrimą, makulopapulinį išbėrimą, papulinį išbėrimą, niežtinį išbėrimą ir vaistinio preparato sukeltą išbėrimą

^g Buvo gauta pranešimų apie mirtinus atvejus

Kabozantinibas derinyje su nivolumabu išplitusio ILK pirmos eilės gydymui Saugumo duomenų santrauka

Prieš pradėdant gydymą ir skiriant kabozantinibą derinyje su nivolumabu, reikia susipažinti su nivolumabo PCS. Papildoma nivolumabo saugumo informacija apie monoterapiją nivolumabu pateikiama nivolumabo PCS.

Kabozantinibo 40 mg kartą per parą derinio su 240 mg nivolumabo kas antrą savaitę duomenų rinkinyje ILK sergantiems pacientams (n=320), kai mažiausias stebėjimo laikas buvo 16 mėnesių, dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą (dažnis $\geq 1\%$) buvo viduriavimas, pneumonitas, plaučių embolija, pneumonija, hiponatremija, karščiavimas, antinksčių nepakankamumas, vėmimas, dehidratacija.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 25\%$) buvo viduriavimas, nuovargis, delnų ir padų eritrodisestezijos sindromas, stomatitas, raumenų ir kaulų skausmas, hipertenzija, išbėrimas, hipotirozė, apetito sumažėjimas, pykinimas, pilvo skausmas. Dauguma nepageidaujamų reakcijų buvo nesunkios arba vidutinio sunkumo (1 ar 2 laipsnio).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos kabozantinibo, vartojamo derinyje su nivolumabu, klinikinių tyrimų metu, išvardytos 3 lentelėje pagal MedDRA organų sistemų klasę ir dažnio kategorijas. Dažnio kategorijose įtraukti visų sunkumo laipsnių nepageidaujami reiškiniai. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos sunkumo mažėjimo tvarka.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos vartojant kabozantinibą derinyje su nivolumabu

Infekcijos ir infestacijos	
Labai dažnas	viršutinių kvėpavimo takų infekcija
Dažnas	pneumonija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Dažnas	eozinofilija
Imuninės sistemos sutrikimai	
Dažnas	padidėjęs jautrumas (įskaitant anafilaksinę reakciją)
Nedažnas	su infuzija susijusi padidėjusio jautrumo reakcija
Endokrininiai sutrikimai	
Labai dažnas	hipotirozė, hipertirozė
Dažnas	antinksčių nepakankamumas

Nedažnas	hipofizitas, tiroiditas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai dažnas	apetito sumažėjimas
Dažnas	dehidratacija
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažnas	disgeuzija, galvos svaigimas, galvos skausmas
Dažnas	periferinė neuropatija
Nedažnas	autoimuninis encefalitas, Gijeno-Bare (<i>Guillain-Barré</i>) sindromas, miasteninis sindromas
Ausų ir labirintų sutrikimai	
Dažnas	spengimas ausyse
Akių sutrikimai	
Dažnas	akių sausmė, neryškus matymas
Nedažnas	uveitas
Širdies sutrikimai	
Dažnas	prieširdžių virpėjimas, tachikardija
Nedažnas	miokarditas
Kraujagyslių sutrikimai	
Labai dažnas	hipertenzija
Dažnas	trombozė ^a
Nedažnas	arterijų embolija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Labai dažnas	distonija, dispnėja, kosulys
Dažnas	pneumonitas, plaučių embolija, kraujavimas iš nosies, pleuros efuzija
Nedažnas	pneumotoraksas
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažnas	viduriavimas, vėmimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas, stomatitas, pilvo skausmas, dispepsija
Dažnas	kolitas, gastritas, burnos ertmės skausmas, burnos sausmė, hemorojus
Nedažnas	pankreatitas, plonosios žarnos perforacija ^b , liežuvio skausmas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Dažnas	hepatitas
Dažnis nežinomas	nykstančių tulžies latakų sindromas ^c
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Labai dažnas	delnų ir padų eritrodisestezijos sindromas, išbėrimas ^d , niežėjimas
Dažnas	plikimas, odos sausmė, eritema, plaukų spalvos pokytis
Nedažnas	psoriazė, dilgėlinė
Dažnis nežinomas	odos vaskulitas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Labai dažnas	raumenų ir kaulų skausmas ^e , sąnarių skausmas, raumenų spazmas
Dažnas	artritas
Nedažnas	miopatija, žandikaulio osteonekrozė, fistulė
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Labai dažnas	proteinurija
Dažnas	inkstų nepakankamumas, ūminis inkstų pažeidimas
Nedažnas	nefritas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažnas	nuovargis, karščiavimas, edema
Dažnas	skausmas, krūtinės skausmas
Tyrimai^f	

Labai dažnas	padidėjęs ALT aktyvumas, padidėjęs AST aktyvumas, hipofosfatemija, hipokalcemija, hipomagnezemija, hiponatremija, hiperglicemija, limfopenija, šarminės fosfatazės kiekio padidėjimas, lipazės aktyvumo padidėjimas, amilazės aktyvumo padidėjimas, trombocitopenija, padidėjęs kreatinino kiekis, anemija, leukopenija, hiperkalemija, neutropenija, hiperkalcemija, hipoglikemija, hipokalemija, bendro bilirubino kiekio padidėjimas, hipermagnezemija, hipernatremija, kūno svorio sumažėjimas
Dažnas	padidėjęs cholesterolio kiekis kraujyje, hipertrigliceridemija

Nepageidaujamų reakcijų dažnis, pateiktas 3 lentelėje, gali nevisai atspindėti vien kabozantinibo duomenis, tačiau gali būti susijęs su pačia liga arba derinyje vartojamu nivolumabu.

- ^a Trombozė yra sudėtinis terminas, kuris apima portinės venos trombozę, plaučių venos trombozę, plaučių trombozę, aortos trombozę, arterijos trombozę, giliųjų venų trombozę, pilvo venų trombozę, tuščiosios venos trombozę, venų trombozę, galūnės venų trombozę
- ^b Buvo pranešimų apie mirtinus atvejus
- ^c Kai prieš tai ar kartu buvo vartojama imuninio atsako kontrolinių taškų inhibitorių
- ^d Išbėrimas yra sudėtinis terminas, kuris apima dermatitą, aknės formos dermatitą, pūslinį dermatitą, eksfoliacinį išbėrimą, eriteminį išbėrimą, folikulinį išbėrimą, makulinį išbėrimą, makulopapulinį išbėrimą, papulinį išbėrimą, niežtintį išbėrimą ir vaistinio preparato sukeltą išbėrimą
- ^e Raumenų ir kaulų skausmas yra sudėtinis terminas, apimantis nugaros skausmą, kaulų skausmą, krūtinės raumenų ir kaulų skausmą, raumenų ir kaulų diskomfortą, mialgiją, kaklo skausmą, galūnių skausmą, stuburo skausmą
- ^f Laboratorinių terminų dažnis atspindi pacientų, kuriems pasireiškė laboratorinių rodmenų pablogėjimas nuo pradinio lygmens, proporciją, išskyrus svorio sumažėjimą, cholesterolio kiekio kraujyje padidėjimą ir hipertrigliceridemiją

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Duomenys apie toliau aprašytas reakcijas gauti pagrindinių ILK tyrimų metu tiriant pacientus, kuriems buvo taikoma monoterapija 60 mg geriamojo CABOMETYX kartą per parą ir kurie prieš tai buvo gydyti KEAF arba sirgo negydyta ILK, pacientus, kurie sirgo KLK po jau taikyto sisteminio gydymo ir kurie sirgo DSK, kurių liga atspari gydymui radioaktyviu jodu arba toks gydymas jiems netinka ir kuriems liga progresavo anksčiau taikyto sisteminio gydymo metu ar po jo, ir pacientus, kuriems po prieš tai taikyto sisteminio gydymo buvo progresuojantis NEN, arba tiriant pacientus, kurie vartojo 40 mg CABOMETYX kartą per parą derinyje su nivolumabu kaip pirmos eilės gydymą esant išplitusiai ILK (5.1 skyrius).

Virškinimo trakto (VT) perforacija (žr. 4.4 skyrių)

ILK tyrime (METEOR), VT perforacijos buvo diagnozuotos 0,9 % (3 iš 331) kabozantinibu gydytų ILK pacientų. Sutrikimų sunkumas buvo 2 arba 3 laipsnio. Laiko iki sutrikimų atsiradimo mediana buvo 10,0 savaitių.

Klinikiniame tyrime (CABOSUN), kuriame dalyvavo prieš tai negydyta ILK sergantys pacientai, VT perforacijos pasireiškė 2,6 % (2 iš 78) kabozantinibu gydomų pacientų. Šie reiškiniai buvo 4 ir 5 sunkumo laipsnio.

KLK tyrime (CELESTIAL) VT perforacijos buvo diagnozuotos 0,9 % (4 iš 467) kabozantinibu gydytų KLK pacientų. Sutrikimų sunkumas buvo 3 arba 4 laipsnio. Laiko iki sutrikimų atsiradimo mediana buvo 5,9 savaitės.

DSK tyrimo (COSMIC-311) metu buvo pranešta apie vieną iš kabozantinibu gydytų pacientų (0,6 %), kuriam pasireiškė 4 laipsnio VT perforacija, ji pasireiškė po 14 gydymo savaitių.

NEN tyrime (CABINET) buvo gauta pranešimų apie VT perforacijas, pasireiškusias 1,3 % kabozantinibu gydytų pacientų (3 iš 227). Reiškiniai buvo 3, 4 ir 5 sunkumo laipsnio. Laiko iki pasireiškimo mediana buvo 21,6 savaitės. VT perforacijų dažnis pirmos eilės išplitusios ILK gydymo derinyje su nivolumabu metu (CA2099ER) buvo 1,3 % (4 iš 320 gydytų pacientų). Vienas atvejis buvo 3 laipsnio, du atvejai 4 laipsnio ir vienas (mirtinas) atvejis buvo 5 laipsnio.

Kabozantinibo klinikinėje programoje buvo užregistruota mirtį sukėlusią perforaciją.

Hepatinė encefalopatija (žr. 4.4 skyrių)

KLK tyrime (CELESTIAL) hepatinės encefalopatijos (hepatinės encefalopatijos, encefalopatijos, hiperamonieminės encefalopatijos) atvejai buvo aprašyti 5,6 % (26 iš 467) kabozantinibu gydytų pacientų. 2,8 % atvejų sutrikimų sunkumas buvo 3 arba 4 laipsnio, vienam pacientui (0,2 %) – 5 laipsnio. Laiko iki sutrikimų atsiradimo mediana buvo 5,9 savaitės.

NEN tyrime (CABINET) buvo gauta pranešimų apie hepatinę encefalopatiją, pasireiškusią 0,9 % kabozantinibu gydytų pacientų (2 iš 227). Buvo vienas 3 sunkumo laipsnio reiškinys (0,4 %). Laiko iki pasireiškimo mediana buvo 14,3 savaitės.

ILK tyrimuose (METEOR, CABOSUN ir CA2099ER) ir DSK tyrime (COSMIC-311) hepatinės encefalopatijos atvejų aprašyta nebuvo.

Viduriavimas (žr. 4.4 skyrių)

ILK tyrime (METEOR) viduriavimas buvo aprašytas 74 % (245 iš 331) kabozantinibu gydytų ILK sergančių pacientų. 11 % pacientų sutrikimų sunkumas buvo 3 arba 4 laipsnio. Laiko iki sutrikimų atsiradimo mediana buvo 4,9 savaitės.

Klinikiniame tyrime (CABOSUN), kuriame dalyvavo prieš tai negydyti ILK sergantys pacientai, viduriavimas pasireiškė 73 % (57 iš 78) kabozantinibu gydomų pacientų. 10 % pacientų viduriavimas buvo 3–4 sunkumo laipsnio.

KLK tyrime (CELESTIAL) viduriavimas buvo aprašytas 54 % (251 iš 467) kabozantinibu gydytų KLK pacientų. 9,9 % pacientų viduriavimo sunkumas buvo 3–4 laipsnio. Laiko iki visų sutrikimų atsiradimo mediana buvo 4,1 savaitės. Dėl viduriavimo buvo mažinta preparato dozė, pertrauktas arba nutrauktas gydymas atitinkamai 48 iš 467 pacientų (18 %), 69 iš 467 (15 %) ir 5 iš 467 (1 %).

DSK tyrime (COSMIC-311) viduriavimas buvo aprašytas 62 % (105 iš 170) kabozantinibu gydytų pacientų. 7,6 % reiškinų buvo 3–4 laipsnio. Dėl viduriavimo buvo mažinta vaistinio preparato dozė arba laikinai nutrauktas gydymas atitinkamai 24 iš 170 (14 %) ir 36 iš 170 (21 %) tiriamųjų.

NEN tyrime (CABINET) buvo gauta pranešimų apie viduriavimą, pasireiškusių 63 % kabozantinibu gydytų pacientų (144 iš 227). 3 sunkumo laipsnio reiškiniai pasireiškė 8,4 %, 4 sunkumo laipsnio reiškinų nebuvo. 3 sunkumo laipsnio reiškinų pasireiškimo laiko mediana buvo 5,1 savaitės.

Viduriavimo dažnis pirmos eilės išplitusios ILK gydymo derinyje su nivolumabu metu (CA2099ER) buvo 64,7 % (207 iš 320 gydytų pacientų). 3–4 laipsnio atvejai sudarė 8,4 % (27 iš 320). Laiko iki visų atvejų pasireiškimo mediana buvo 12,9 savaitės. Pasireiškus viduriavimui vartojimas buvo laikinai sustabdytas ar dozė sumažinta 26,3 % (84 iš 320) bei gydymas nutrauktas 2,2 % (7 iš 320) pacientų.

Fistulės (žr. 4.4 skyrių)

ILK tyrime (METEOR) fistulės buvo diagnozuotos 1,2 % (4 iš 331) kabozantinibu gydytų pacientų, įskaitant išangės fistules, kurios išsivystė 0,6 % (2 iš 331) kabozantinibu gydytų pacientų. Vienas sutrikimas buvo 3 sunkumo laipsnio, kiti – 2 laipsnio. Laiko iki sutrikimų atsiradimo mediana buvo 30,3 savaitės.

Klinikiniame tyrime (CABOSUN), kuriame dalyvavo prieš tai negydyti ILK sergantys pacientai, pranešimų apie fistules nebuvo.

KLK tyrime (CELESTIAL) fistulės buvo aprašytos 1,5 % (7 iš 467) pacientų, sergančių KLK. Laiko iki sutrikimų atsiradimo mediana buvo 14 savaitės.

DSK tyrime (COSMIC-311) buvo gauta pranešimų apie fistules (dvi išangės ir vieną ryklės fistulę) 1,8 % (3 iš 170) kabozantinibu gydytų pacientų.

NEN tyrime (CABINET) buvo gauta pranešimų apie fistules (dvi išangės ir vieną biliarinę fistulę) 1,3 % (3 iš 227) kabozantinibu gydytų pacientų. Išangės fistulės reiškiniai buvo 1 ir 3 sunkumo laipsnio, biliarinė fistulė buvo 2 sunkumo laipsnio. Laiko iki pasireiškimo mediana buvo 19,3 savaitės. Fistulių dažnis pirmos eilės išplitusios ILK gydymo derinyje su nivolumabu metu (CA2099ER) buvo 0,9 % (3 iš 320 gydytų pacientų) ir atvejai buvo 1 sunkumo laipsnio.

Kabozantinibo klinikinėje programoje buvo pranešta apie mirtimi pasibaigusius fistulių atvejus.

Kraujavimas (žr. 4.4 skyrių)

ILK tyrime (METEOR) sunkus kraujavimas (≥ 3 laipsnio) pasireiškė 2,1 % (7 iš 331) ILK sergančių kabozantinibu gydytų pacientų. Laiko iki sutrikimų atsiradimo mediana buvo 20,9 savaitės.

Klinikiniame tyrime (CABOSUN), kuriame dalyvavo prieš tai negydyti ILK sergantys pacientai, sunkių kraujavimo reiškinų (≥ 3 laipsnio) pasireiškė 5,1 % (4 iš 78) kabozantinibu gydomų ILK sergančių pacientų.

KLK tyrime (CELESTIAL) sunkių kraujavimo reiškinių (≥ 3 laipsnio) pasireiškė 7,3 % (34 iš 467) kabozantinibu gydomų pacientų. Laiko iki sutrikimų atsiradimo mediana buvo 9,1 savaitės. ≥ 3 laipsnio kraujavimo dažnis pirmos eilės išplitusios ILK gydymo derinyje su nivolumabu metu (CA2099ER) buvo 1,9 % (6 iš 320 gydytų pacientų). DSK tyrime (COSMIC-311) sunkių kraujavimo reiškinių (≥ 3 laipsnio) pasireiškė 2,4 % (4 iš 170) kabozantinibu gydytų pacientų. Laiko mediana iki pasireiškimo buvo 11,5 savaitės. NEN tyrime (CABINET) sunkių kraujavimo reiškinių (≥ 3 laipsnio) pasireiškimo dažnis buvo 1,8 % (4 iš 227) kabozantinibu gydytų pacientų. Laiko mediana iki pasireiškimo buvo 14,1 savaitės. Kabozantinibo klinikinėje programoje buvo užregistruota mirtį sukėlusio kraujavimo atvejų.

Užpakalinės grįžamosios encefalopatijos sindromas (UGES) (žr. 4.4 skyrių)

Tyrimuose METEOR, CABOSUN, CA2099ER ar CELESTIAL UGES atvejų neužregistruota, tačiau DSK tyrime (COSMIC-311) UGES pasireiškė vienam pacientui ir vienam pacientui NEN tyrime (CABINET). Pranešimų apie UGES kituose klinikiniuose tyrimuose gauta retai (2 tiriamiesiems iš 4872; 0,04 %).

Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas ILK gydymui kabozantinibą vartojant derinyje su nivolumabu

Klinikinio tyrimo su anksčiau negydytais ILK sergančiais pacientais, gydomais kabozantinibo ir nivolumabo deriniu, metu, buvo pastebėtas didesnis 3 ir 4 laipsnio ALT aktyvumo padidėjimo (10,1 %) ir AST aktyvumo padidėjimo (8,2 %) dažnis, kuris buvo panašus į dažnį, stebėtą skiriant kabozantinibo monoterapiją išplitusia ILK sergantiems pacientams (ALT aktyvumo padidėjimas 3,6 % ir AST aktyvumo padidėjimas 3,3 % tyrime METEOR). Laiko iki ≥ 2 laipsnio ALT ar AST aktyvumo padidėjimo pasireiškimo mediana buvo 10,1 savaitės (intervalas: 2–106,6 savaitės, $n=85$). Pacientams, kurių ALT ar AST aktyvumo padidėjimas buvo ≥ 2 laipsnio, 91 % pacientų sumažėjimo iki 0–1 laipsnio laiko mediana buvo 2,3 savaitės (intervalas: 0,4–108,1 savaitės).

Tarp 45 pacientų, kuriems ALT ar AST aktyvumo padidėjimas buvo ≥ 2 laipsnio, ir kuriems buvo pakartotinai atnaujintas gydymas vien kabozantinibu ($n=10$) ar vien nivolumabu ($n=10$), arba abiem vaistiniais preparatais ($n=25$), 4 pacientams, gavusiems kabozantinibo, ir 3 pacientams, gavusiems nivolumabo, bei 8 pacientams, gavusiems kabozantinibo ir nivolumabo, buvo stebimas pakartotinis ≥ 2 laipsnio ALT ar AST aktyvumo padidėjimas.

Hipotirozė

ILK tyrime (METEOR) hipotirozės dažnis buvo 21 % (68 iš 331).

Tyrimo, kuriame dalyvavo anksčiau negydyti ILK sergantys pacientai (CABOSUN), hipotirozės dažnis tarp kabozantinibu gydomų ILK sergančių pacientų buvo 23 % (18 iš 78).

KLK tyrime (CELESTIAL) hipotirozės dažnis kabozantinibu gydytiems pacientams buvo 8,1 % (38 iš 467), o 3 laipsnio atvejų dažnis buvo 0,4 % (2 iš 467).

DSK tyrime (COSMIC-311) hipotirozės dažnis buvo 2,4 % (4 pacientams iš 170), visi atvejai 1–2 laipsnio, dėl nė vieno atvejo nereikėjo keisti gydymo.

NEN tyrime (CABINET) hipotirozės dažnis kabozantinibu gydytiems pacientams buvo 26 % (59 iš 227), visi atvejai buvo 1–2 sunkumo laipsnio.

Derinio su nivolumabu tyrime (CA2099ER) taikant pirmos eilės išplitusios ILK gydymą, hipotirozės dažnis buvo 35,6 % (114 iš 320 gydytų pacientų).

Vaikų populiacija (žr. 5.1 skyrių)

Riboto kabozantinibo dozės didinimo tyrimo ADVL1211 su vaikais ir paaugliais, kuriems buvo pasikartojantys ar gydymui atsparūs solidiniai navikai, įskaitant CNS navikus, metu lyginant su suaugusiaisiais buvo stebėtas padidėjęs toliau išvardytų reiškinių dažnis visų dozių grupėse, įskaitant ir saugumo populiaciją ($N=39$): aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas (labai dažnas, 76,9 %), alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumo padidėjimas (labai dažnas, 71,8 %), limfocitų skaičiaus sumažėjimas (labai dažnas, 48,7 %), neutrofilų skaičiaus sumažėjimas (labai dažnas, 35,9 %) ir lipazės aktyvumo padidėjimas (labai dažnas, 33,3 %). Šių pageidaujamų terminų (PT) dažnio padidėjimas susijęs su įvairaus laipsnio, įskaitant 3 ir (arba) 4 laipsnį, nepageidaujamais reiškiniais. Pranešimai, gauti apie nepageidaujamus reiškinius, atitinka žinomus kokybinius kabozantinibo

saugumo suaugusiųjų populiacijoje duomenis. Tačiau dėl mažo tiriamųjų skaičiaus negalima iki galo įvertinti tendencijų bei dažnių ir toliau palyginti su pripažintais kabozantinibo saugumo duomenimis.

Kabozantinibo tyrimo ADVL1622 su vaikais ir jaunais suaugusiaisiais metu buvo tiriami asmenys suskirstyti pagal navikus: Evingo (*Ewing*) sarkoma, rabdomiosarkoma, ne rabdomiosarkomos tipo minkštųjų audinių sarkoma (angl. *non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma, NRSTS*), osteosarkoma, nefroblastoma ir kiti reti solidiniai navikai (į statistiką neįtraukta grupė). Kabozantinibu gydytų vaikų ir jaunų suaugusiųjų visų navikų populiacijose saugumo duomenys buvo panašūs į kabozantinibu gydytų suaugusiųjų duomenis.

Gydant kabozantinibu vaikus, kurių augimo plokštelės neužsidariusios, buvo stebėtas epifizų praplatėjimas.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9. Perdozavimas

Specifinių priemonių nuo kabozantinibo perdozavimo nėra, galimų perdozavimo simptomų nenustatyta.

Įtarus perdozavimą kabozantinibo vartojimą reikia nutraukti ir pradėti taikyti palaikomąsias priemones. Mažiausiai kartą per savaitę arba atsižvelgiant į klinikines aplinkybes reikia stebėti medžiagų apykaitos klinikinius laboratorinius parametrus ir įvertinti galimas pokyčių tendencijas. Su perdozavimu susijusios nepageidaujamos reakcijos yra gydomos simptomiškai.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplastiniai preparatai, baltymo kinazės inhibitorius, ATC kodas – L01EX07.

Veikimo mechanizmas

Kabozantinibas yra maža molekulė, slopinanti kelių receptorių tirozino kinazes (RTK), dalyvaujančias naviko augimo ir angiogenezės, patologinio kaulų remodeliavimo, atsparumo vaistiniams preparatams ir vėžio metastazavimo procesuose. Buvo įvertintas kabozantinibo slopinamasis poveikis įvairioms kinazėms; nustatyta, kad jis slopina MET (hepatocitų augimo veiksnio receptoriaus baltymo) ir VEGF (kraujagyslių endotelio augimo veiksnio) receptorių. Be to, kabozantinibas slopina kitas tirozino kinazes, įskaitant GAS6 receptorių (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, kamieninių ląstelių veiksnio receptorių (KIT), TRKB, ir Fms panašią tirozino kinazę-3 (FLT3) ir TIE-2.

Farmakodinaminis poveikis

Kabozantinibas įvairiuose ikiklinikiniuose navikų modeliuose sukėlė nuo dozės priklausomą naviko augimo slopinimą, naviko regresiją ir (arba) slopino metastazes.

Širdies elektrofiziologija

Kontroliuojamame klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo skydliaukės meduline karcinoma sergantys pacientai, pradėjus gydyti kabozantinibu (140 mg doze kartą per parą) koreguotasis QT intervalas pagal Fridericia (QTcF) 29-ą dieną (bet ne 1-ą dieną) pailgėjo, palyginti su tyrimo pradžia, 10–15 ms. Šis poveikis nebuvo susijęs su širdies bangos formos morfologija ar nauju ritmu. Šiame tyrime ir ILK, KKK ar NEN tyrimuose (vartojant 60 mg dozę) nė vienam kabozantinibu gydytam tiriamajam nebuvo patvirtintas QTcF > 500 ms.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Inkstų ląstelių karcinoma

Atsitiktinių imčių tyrimas su ILK sergančiais pacientais, kurie buvo gavę prieš kraujagyslių endotelio augimo faktorių (KEAF) nukreiptą gydymą (METEOR)

CABOMETYX saugumas ir veiksmingumas inkstų ląstelių karcinomai gydyti, kai prieš tai buvo taikytas prieš kraujagyslių endotelio augimo faktorių (KEAF) nukreiptas gydymas, vertintas atsitiktinių imčių atviraime daugiacentriame 3 fazės tyrime (METEOR). Išplitusia ILK sergantiems pacientams (N = 658), kuriems rastas aiškus ląstelinis komponentas ir kurie anksčiau vartojo nors vieną VEGF receptoriaus tirozino kinazės inhibitorių (VEGFR TKI), atsitiktinai (santykiu 1:1) buvo paskirta vartoti kabozantinibą (N = 330) arba everolimuzą (N = 328). Pacientai anksčiau galėjo būti gydyti kitais vaistiniais preparatais, įskaitant citokinus ar specifinius VEGF antikūnus, reaguojančius su programuotos ląstelių mirties 1 (PD-1) receptoriais ar jų ligandais. Buvo leidžiama dalyvauti pacientams, kuriems skirtas gydymas smegenų metastazėms kontroliuoti. Gyvenimo trukmę iki ligos progresavimo (angl. *progression free survival*, PFS) pagal koduotus duomenis vertino nepriklausomas radiologinių duomenų peržiūros komitetas, o pagrindinė analizė buvo atlikta pagal pirmųjų atsitiktinai atrinktų 375 tiriamųjų duomenis. Antraeilės vertinamosios baigtys buvo objektyvus atsako dažnis (angl. *objective response rate*, ORR) ir bendra gyvenimo trukmė (angl. *overall survival*, OS). Navikas per pirmuosius 12 mėnesių buvo vertinamas kas 8 savaites, o vėliau kas 12 savaičių.

Demografinės ir ligos savybės tyrimo pradžioje kabozantinibą ir everolimuzą vartojusių pacientų grupėse buvo panašios. Dauguma pacientų buvo vyrai (75 %), amžiaus mediana – 62 metai. Septyniasdešimt vienas procentas (71 %) tiriamųjų anksčiau buvo gydyti vienu VEGFR TKI preparatu; 41 % pacientų anksčiau vartojo vienintelį VEGFR TKI – sunitinibą. Remiantis Memorialinio Sloan Kettering vėžio centro rizikos kategorijos numatymo kriterijais, 46 % tiriamųjų prognozė buvo palanki (0 rizikos veiksniai), 42 % – vidutinė (1 rizikos veiksnys) ir 13 % – prasta (2 ar 3 rizikos veiksniai). Penkiasdešimt keturiems procentams (54 %) pacientų metastazių rasta 3 ar daugiau organų, įskaitant plaučius (63 %), limfmazgius (62 %), kepenis (29 %) ir kaulus (22 %). Gydymo trukmės mediana buvo 7,6 mėnesio (intervalas 0,3–20,5) kabozantinibą vartojusiems pacientams ir 4,4 mėnesio (intervalas 0,21–18,9) everolimuzo vartojusiems pacientams.

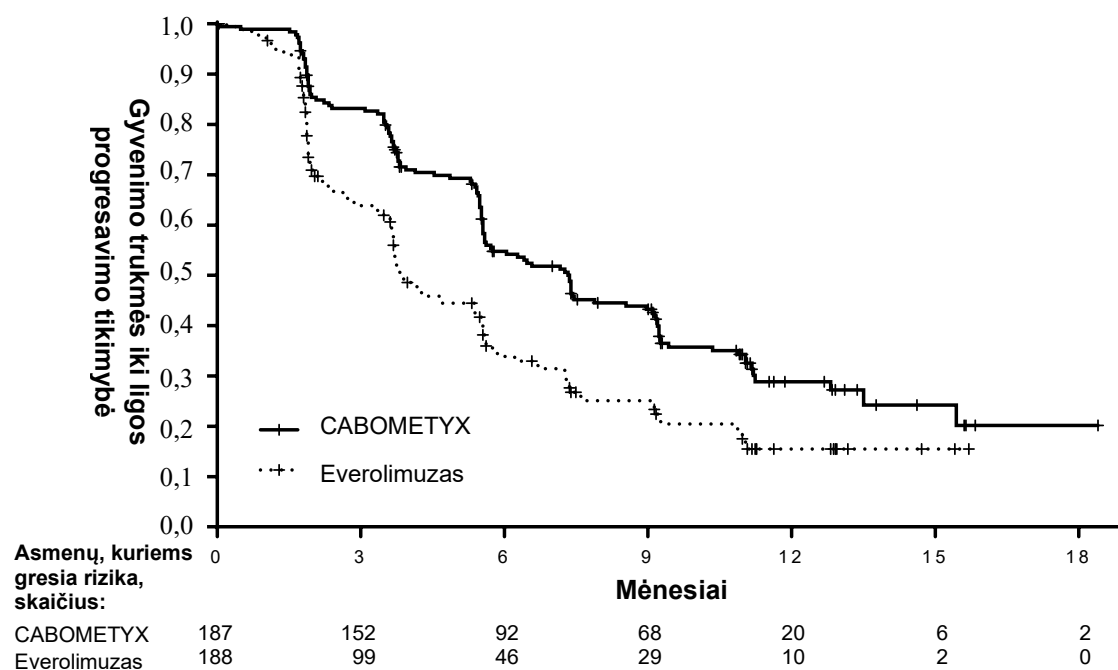
Lyginant kabozantinibą ir everolimuzą, pastebėtas statistiškai reikšmingas PFS pailgėjimas (1 pav. ir 4 lentelė). Planuota tarpinė bendros gyvenimo trukmės analizė buvo atlikta kartu su PFS analize, tačiau tarpinis rezultatas statistiškai reikšmingos ribos nepasiekė (202 atvejai, HR = 0,68 [0,51, 0,90], p = 0,006). Vėliau atlikus neplanuotą tarpinę bendros gyvenimo trukmės analizę buvo gautas statistiškai reikšmingas gyvenimo trukmės pailgėjimas pacientų, kuriems atsitiktinai buvo paskirta vartoti kabozantinibą, grupėje, palyginti su everolimuzo vartojusiais pacientais (320 atvejų, mediana 21,4 mėnesio, palyginti su 16,5 mėnesio; HR = 0,66 [0,53, 0,83], p = 0,0003; 2 pav.). Tolesnės analizės (aprašomosios) metu gavus duomenų apie 430 atvejų, buvo stebėti panašūs bendros gyvenimo trukmės rezultatai.

Žvalgomųjų PFS ir OS analizių ketinamų gydyti (angl. *ITT*) populiacijoje rezultatai taip pat buvo panašūs ir palankesni kabozantinibui, palyginti su everolimuzu, skirtingose amžiaus grupėse (< 65 ir ≥ 65 metų amžiaus) ir grupėse pagal lytį, MSKCC rizikos grupę (palanki, vidutinė, prasta), ECOG būklę (0 ar 1), laiką nuo diagnozės nustatymo iki atsitiktinės atrankos (< 1 metai ir ≥ 1 metai), naviko MET lygį (didelis, mažas arba nežinomas), metastazes kauluose (nėra arba yra), metastazes pilvo organuose (nėra arba yra), metastazes pilvo organuose ir kauluose (nėra arba yra), anksčiau vartotų VEGFR-TKI kieki (1 arba ≥ 2), pirmojo VEGFR-TKI vartojimo trukmę (≤ 6 mėnesiai arba > 6 mėnesiai).

Objektyvaus atsako rodiklių rezultatai apibendrinti 5 lentelėje.

1 pav. Kaplan-Meier kreivė – ILK sergančių tiriamųjų, prieš tai gavusių prieš kraujagyslių endotelio augimo faktorių (KEAF) nukreiptą gydymą, gyvenimo trukmė iki ligos progresavimo

remiantis nepriklausomo radiologinių duomenų peržiūros komiteto duomenimis (pirmieji 375 atsitiktinai atrinkti tiriamieji) (METEOR)

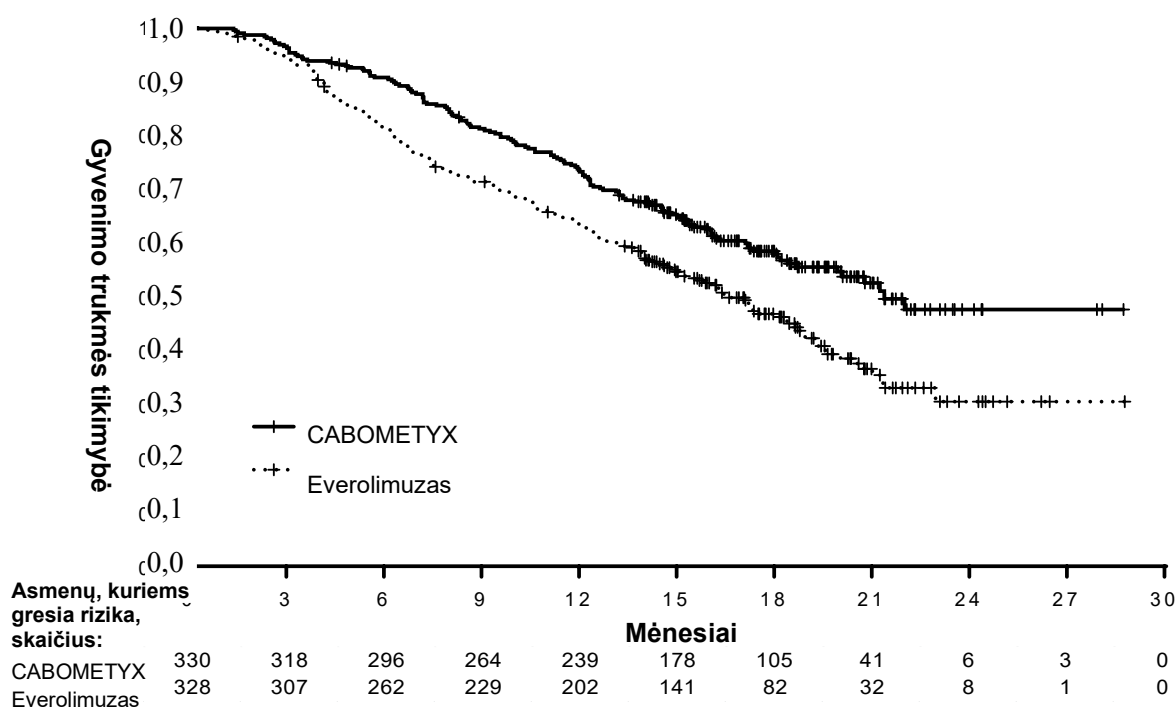


4 lentelė. Gyvenimo trukmės iki ligos progresavimo ILK sergantiems tiriamiesiems, prieš tai gavusiems prieš kraujagyslių endotelio augimo faktorių (KEAF) nukreiptą gydymą, duomenų santrauka – nepriklausomo radiologinių duomenų peržiūros komiteto duomenys (METEOR)

Vertinamoji baigtis	Pagrindinė PFS analizės populiacija		Ketinama gydyti (ITT) populiacija	
	CABOMETYX	Everolimuzas	CABOMETYX	Everolimuzas
	N = 187	N = 188	N = 330	N = 328
PFS mediana (95 % PI), mėnesiai	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 % PI), <i>p</i> -vertė ¹	0,58 (0,45; 0,74), <i>p</i> < 0,0001		0,51 (0,41; 0,62), <i>p</i> < 0,0001	

¹ stratifikuotas *log-rank* testas

2 pav. Kaplan-Meier kreivė –ILK sergančių tiriamųjų, prieš tai gavusių prieš kraujagyslių endotelio augimo faktorių (KEAF) nukreiptą gydymą, bendra gyvenimo trukmė (METEOR)



5 lentelė. ORR rodiklių santrauka – nepriklausomo radiologinių duomenų peržiūros komiteto (IRC) ir tyrėjo vertinimo duomenys ILK sergantiems tiriamiesiems, prieš tai gavusiems prieš kraujagyslių endotelio augimo faktorių (KEAF) nukreiptą gydymą

	Pagrindinė ORR analizė, ketinama gydyti populiacija (IRC)		ORR, remiantis tyrėjo vertinimu, ketinama gydyti populiacija	
Vertinamoji baigtis	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
	N = 330	N = 328	N = 330	N = 328
ORR (tik dalinis atsakas) (95 % PI)	17 % (13 %, 22 %)	3 % (2 %, 6 %)	24 % (19 %, 29 %)	4 % (2 %, 7 %)
<i>p</i> -vertė ¹	<i>p</i> < 0,0001		<i>p</i> < 0,0001	
Dalinis atsakas	17 %	3 %	24 %	4 %
Laiko iki pirmojo atsako mediana, mėnesiais (95 % PI)	1,91 (1,6; 11,0)	2,14 (1,9; 9,2)	1,91 (1,3; 9,8)	3,50 (1,8; 5,6)
Geriausias atsakas – stabili liga	65 %	62 %	63 %	63 %
Geriausias atsakas – progresuojanti liga	12 %	27 %	9 %	27 %

¹ čia kvadrato testas

Atsitiktinių imčių tyrimas su prieš tai negydytais inkstų ląstelių karcinoma sergančiais pacientais (CABOSUN)

Atsitiktinių imčių atviro daugiacentrio tyrimo (CABOSUN) metu buvo vertinamas CABOMETYX saugumas ir veiksmingumas juo gydant prieš tai negydyta inkstų ląstelių karcinoma sergančius tiriamuosius. Pacientai (N=157), kuriems buvo vietiškai pažengusi ar metastazavusi prieš tai negydyta

ILK ir rastas aiškus ląstelinis komponentas, buvo santykiu 1:1 suskirstyti gauti kabozantinibą (N=79) ar sunitinibą (N=78). Pacientams turėjo būti vidutinės ar blogos prognozės liga, kaip apibrėžta Tarptautinės metastazavusios ILK duomenų bazės konsorciūmo (angl. *International Metastatic ILK Database Consortium, IMDC*) rizikos grupių kategorijų. Pacientai buvo stratifikuojami pagal IMDC rizikos grupę ir metastazių kauluose buvimą (yra / nėra). Maždaug 75 % pacientų prieš pradedant gydymą buvo pašalintas inkstas.

Vidutinės rizikos ligos atveju pacientai turėjo turėti vieną arba du iš toliau išvardytų rizikos veiksnių, oblogos prognozės atveju - tris ar daugiau veiksnių: laikas nuo ILK diagnozės iki sisteminio gydymo < 1 metai, Hgb < apatinė normos riba, koreguotas kalcis > aukščiausia normos riba, aktyvumo būklė pagal Karnofsky < 80 %, neutrofilų skaičius > viršutinė normos riba ir trombocitų skaičius > viršutinė normos riba.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo PFS. Antraeilės Vertinamosios baigtys buvo objektyvus atsako dažnis (angl. *objective response rate, ORR*) ir bendrasis išgyvenamumas (angl. *overall survival, OS*). Auglys buvo vertinamas kas 12-ka mėnesių.

Demografinės ir ligos savybės tyrimo pradžioje kabozantinibo ir sunitinibo vartojusių pacientų grupėse buvo panašios. Dauguma pacientų buvo vyrai (78 %), kurių amžiaus mediana – 62 metai. Pacientų pasiskirstymas pagal IMDC rizikos grupes buvo 81 % vidutinės rizikos (1-2 veiksniai) ir 19 % didelės rizikos (≥3 rizikos veiksniai). Daugumos pacientų (87 %) ECOG būklė buvo vertinama 0 arba 1; 13 % ECOG būklė buvo įvertinta 2. Trisdešimt šešiams procentams (36 %) pacientų buvo metastazių kauluose.

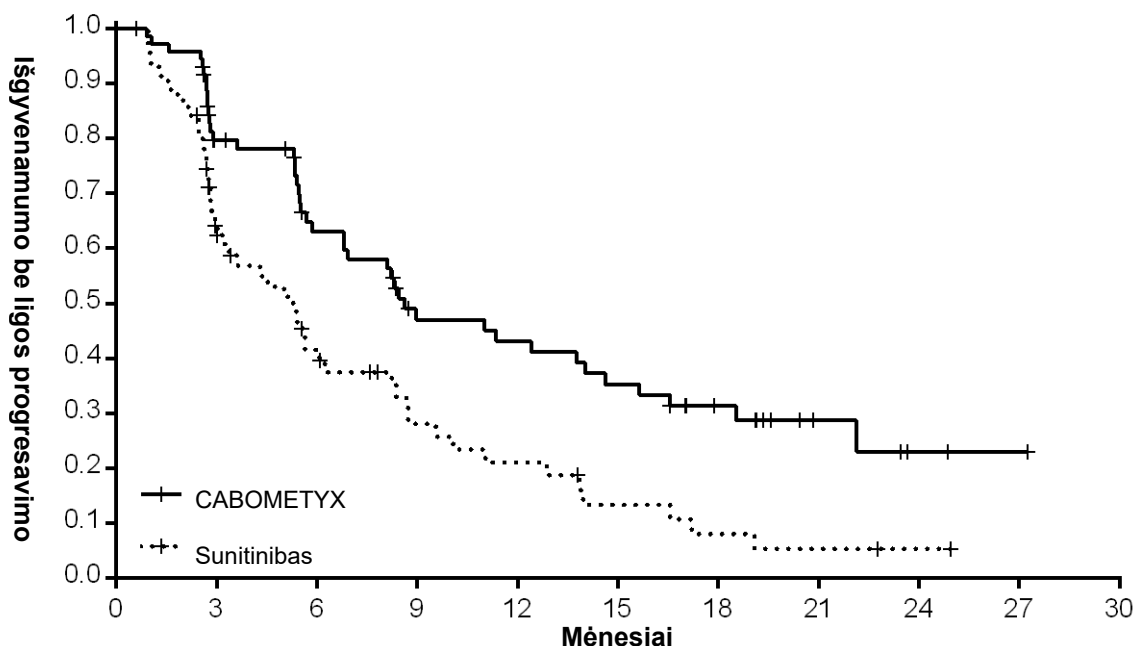
Koduotu būdu nepriklausomo radiologinių duomenų peržiūros komiteto (angl. *Independent Radiology Committee, IRC*) atgaline data vertinti kabozantinibo palyginimo su sunitinibu duomenys parodė statistiškai reikšmingą PFS pagerėjimą (žr. 3 paveikslėlį ir 6 lentelę). Tyrėjo nustatytos PFS analizės rezultatai atitiko IRC nustatytos analizės rezultatus.

Tiek pacientams, kuriems buvo metastazių, tiek tiems, kuriems jų nebuvo, kabozantinibo poveikis buvo palankesnis, lyginant su sunitinibu; kabozantinibo aktyvumas buvo atitinkamai didesnis pacientams, kuriems buvo metastazių, lyginant su tais, kuriems metastazių nebuvo (HR=0,32 [0,16, 0,63] lyginant su 0,67 [0,37, 1,23]).

Gydymas kabozantinibu buvo susijęs su pailgėjusio išgyvenamumo tendencija, lyginant su sunitinibu (6 lentelė). Tyrimas nebuvo skirtas bendrajam išgyvenamumui analizuoti, duomenų nepakanka.

Objektyvaus atsako dažnio (ORR) rezultatai apibendrinti 6 lentelėje.

3 pav. Kaplan-Meier kreivė – ILK sergančių ir anksčiau negydytų tiriamųjų išgyvenamumas be ligos progresavimo pagal IRC duomenis



Asmenų, kuriems
gesia rizika, skaičius:

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

6 lentelė: Anksčiau negydytų ILK sergančių tiriamųjų veiksmingumo rezultatai (ITT populiacija, CABOSUN)

	CABOMETYX (N=79)	Sunitinibas (N=78)
Išgyvenamumas be ligos progresavimo (PFS) pagal IRC ^a		
PFS mediana mėnesiai (95 % PI)	8,6 (6,2, 14,0)	5,3 (3,0, 8,2)
HR (95 % PI); stratifikuota ^{b,c}	0,48 (0,32, 0,73)	
Dvipusio <i>log-rank</i> p-reikšmė: stratifikuota ^b	p=0,0005	
Išgyvenamumas be ligos progresavimo (PFS) pagal tyrėją		
PFS mediana mėnesiai (95 % PI)	8,3 (6,5, 12,4)	5,4 (3,4, 8,2)
HR (95 % PI); stratifikuota ^{b,c}	0,56 (0,37, 0,83)	
Dvipusio <i>log-rank</i> p-reikšmė: stratifikuota ^b	p=0,0042	
Bendras išgyvenamumas		
OS mediana mėnesiai (95 % PI)	30,3 (14,6, NV)	21,0 (16,3, 27,0)
HR (95 % PI); stratifikuota ^{b,c}	0,74 (0,47, 1,14)	
Objektyvaus atsako dažnis n (%) pagal IRC		
Visiškas atsakas	0	0
Dalinis atsakas	16 (20)	7 (9)
ORR (tik daliniam atsakui)	16 (20)	7 (9)
Stabili liga	43 (54)	30 (38)
Progresuojanti liga	14 (18)	23 (29)
Objektyvaus atsako dažnis n (%) pagal tyrėją		
Visiškas atsakas	1 (1)	0
Dalinis atsakas	25 (32)	9 (12)

ORR (tik daliniam atsakui)	26 (33)	9 (12)
Stabili liga	34 (43)	29 (37)
Progresuojanti liga	14 (18)	19 (24)

^a Pagal ES cenzūravimą

^b Stratifikavimo veiksniai IxRS sudaro IMDC rizikos kategorijas (vidutinė rizika, didelė rizika ir metastazės kauluose [yra, nėra])

^c Įvertinta naudojant Cox proporcinės rizikos modelį, pakoreguotą stratifikavimo veiksniais IxRS. Rizikos santykis < 1 rodo išgyvenamumą be ligos progresavimo kabožantinibo naudai.

Atsitiktinės atrankos 3 fazės kabožantinibo derinio su nivolumabu palyginimo su sunitinibu tyrimas (CA2099ER)

Kabožantinibo, vartojamo per burną po 40 mg per parą, kartu su 240 mg nivolumabo, vartojamo į veną kas 2 savaites, saugumas ir veiksmingumas pirmos eilės išplitusios / metastazavusios ILK gydymui buvo tirtas 3 fazės atsitiktinių imčių atvirajame tyrime (CA2099ER). Į tyrimą buvo įtraukti pacientai (18 metų ar vyresni) su išplitusia ar metastazavusia ILK su aiškiu šviesių ląstelių komponentu, aktyvumo būklė pagal Karnofsky ≥ 70 % ir liga buvo išmatuojama pagal Solidinių auglių atsako įvertinimo kriterijus (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours – RECIST*) v1.1, nepaisant jų programuotos ląstelių žūties baltymo ligando (PD-L) būklės ar IMDC rizikos grupės. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, sergantys autoimunine liga ar kuriems yra kita medicininė būklė, dėl kurios reikalinga sisteminė imunosupresija, pacientai, kurie prieš tai buvo gydyti antikūnais prieš PD-1, PD-L1, PD-L2, CD137 ar CTLA-4, kuriems nepaisant antihipertenzinio gydymo yra blogai kontroliuojama hipertenzija, kuriems yra aktyvios metastazės galvos smegenyse ir nekontroliuojamas antinksčių nepakankamumas. Pacientai buvo stratifikuojami pagal IMDC prognostinį balą, PD-L1 naviko išraišką ir regioną.

Iš viso 651 pacientui atsitiktine tvarka buvo paskirta vartoti 40 mg per burną vartojamo kabožantinibo kartą per parą kartu su 240 mg į veną kas 2 savaites vartojamo nivolumabo (n=323) arba 50 mg per burną kartą per parą vartojamo sunitinibo (n=328), vartojant jo 4 savaites ir darant 2 savaitę pertrauką. Gydymas buvo tęsiamas iki ligos progresavimo arba netoleruojamo toksiškumo, nivolumabą vartojant iki 24 mėnesių. Gydymas po pradinės tyrimo įvertintos pagal RECIST v1.1 apibrėžtos progresijos buvo leidžiamas, jei tyrėjas nustatė, kad pacientui tiriamasis vaistinis preparatas teikė klinikinę naudą ir buvo toleruojamas. Pirmasis naviko įvertinimas po pradinio vertinimo buvo atliekamas praėjus 12 savaitėms (± 7 dienos) nuo atsitiktinės atrankos. Tolimesni naviko įvertinimai buvo atliekami kas 6 savaites (± 7 dienos) iki 60 savaičių, o tada kas 12 savaitėms (± 14 dienų) iki radiologinio ligos progresavimo, patvirtinto koduotos nepriklausomos centrinės peržiūros (angl. *blinded independent central review, BICR*). Pagrindinė vertinamoji veiksmingumo baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (angl. *Progression-free survival, PFS*), kaip nustatyta BICR. Papildomi veiksmingumo duomenys apėmė pagrindines antrines baigtis bendrąjį išgyvenamumą (angl. *overall survival, OS*) ir objektyvaus atsako dažnį (angl. *objective response rate, ORR*).

Pradinės grupių charakteristikos buvo panašios tarp abiejų grupių. Amžiaus mediana buvo 61 metai (intervalas: 28-90), kur 38,4 % pacientų buvo ≥ 65 metų ir 9,5 % – ≥ 75 metų amžiaus. Dauguma pacientų buvo vyrai (73,9 %) ir baltųjų rasės (81,9 %). Aštuoni procentai buvo azijiečių, 23,2 % ir 76,5 % pacientų pradinė aktyvumo būklė pagal Karnofsky atitinkamai buvo 70 – 80 % ir 90 – 100 %. Pacientų pasiskirstymas pagal IMDC rizikos kategorijas buvo 22,6 % mažos rizikos, 57,6 % vidutinės rizikos ir 19,7 % didelės rizikos. Pagal naviko PD-L1 išraišką 72,5 % pacientų PD-L1 išraiška buvo < 1 % arba nenustatyta, o 24,9 % pacientų PD-L1 išraiška buvo ≥ 1 %. 11,5 % pacientų turėjo navikų su sarkomatoidinėmis savybėmis. Gydymo kabožantinibu ir nivolumabu laiko mediana buvo 14,26 mėnesio (intervalas: 0,2–27,3 mėnesio) ir 9,23 mėnesio (intervalas: 0,8–27,6 mėnesio) gydant sunitinibu.

Tyrimas parodė statistiškai reikšmingą išgyvenamumo be ligos progresavimo, OS ir ORR naudą pacientams, kurie atsitiktiniu būdu buvo paskirti gauti gydymą kabožantinibu derinyje su nivolumabu, lyginant su gydymu sunitinibu. Pirminės analizės veiksmingumo rezultatai (trumpiausias stebėjimo laikas - 10,6 mėnesio, stebėjimo laiko mediana - 18,1 mėnesio) pateikiami 7 lentelėje.

7 lentelė. Veiksmingumo rezultatai (CA2099ER)

	Kabozantinibas + nivolumabas (n = 323)	sunitinibas (n = 328)
Išgyvenamumo be ligos progresavimo pagal BICR		
Atvejai	144 (44,6 %)	191 (58,2 %)
Rizikos santykis ^a	0,51	
95 % PI	(0,41, 0,64)	
p-reikšmė ^{b, c}	< 0,0001	
Mediana (95 % PI) ^d	16,59 (12,45, 24,94)	8,31 (6,97, 9,69)
OS		
Atvejai	67 (20,7 %)	99 (30,2 %)
Rizikos santykis ^a	0,60	
98,89 % PI	(0,40, 0,89)	
p-reikšmė ^{b, c, e}	0,0010	
Mediana (95 % PI)	NV	NV (22,6, NV)
Dažnis (95 % PI)		
Praėjus 6 mėnesiams	93,1 (89,7, 95,4)	86,2 (81,9, 89,5)
ORR pagal BICR (VA + DA)	180 (55,7 %)	89 (27,1 %)
(95 % PI) ^f	(50,1, 61,2)	(22,4, 32,3)
ORR skirtumas (95 % PI) ^g	28,6 (21,7, 35,6)	
p-reikšmė ^h	< 0,0001	
Visiškas atsakas (VR)	26 (8,0 %)	15 (4,6 %)
Dalinis atsakas (DA)	154 (47,7 %)	74 (22,6 %)
Stabili liga (SL)	104 (32,2 %)	138 (42,1 %)
Atsako trukmės mediana^d		
Mėnesiai (intervalas)	20,17 (17,31, NV)	11,47 (8,31, 18,43)
Laiko iki atsako mediana		
Mėnesiai (intervalas)	2,83 (1,0-19,4)	4,17 (1,7-12,3)

^a Stratifikuota naudojant Cox proporcinės rizikos modelį. Rizikos santykis yra kabozantinibas ir nivolumabas lyginant su sunitinibu.

^b Dvipusės p-reikšmės iš stratifikuoto paprastojo *logrank* testo.

^c *Logrank* testas stratifikuotas pagal IMDC prognostinį rizikos balą (0, 1-2, 3-6), PD-L1 naviko išraišką (≥ 1 % prieš < 1 % arba nenustatytą) ir regioną (JAV/Kanada/Vakarų Europa/Šiaurės Europa, likęs pasaulis), kaip pateikta IRT.

^d Remiantis *Kaplan-Meier* kreivėmis.

^e Statistinio reikšmingumo riba p-reikšmė $< 0,0111$.

^f PI remiantis *Clopper* ir *Pearson* metodu.

^g Pagal sluoksnius pakoreguotas objektyvaus atsako dažnio skirtumas (kabozantinibas + nivolumabas - sunitinibas) remiantis *DerSimonian* ir *Laird*.

^h Dvipusė p-reikšmė iš *CMH* testo.

NV = neįvertinama

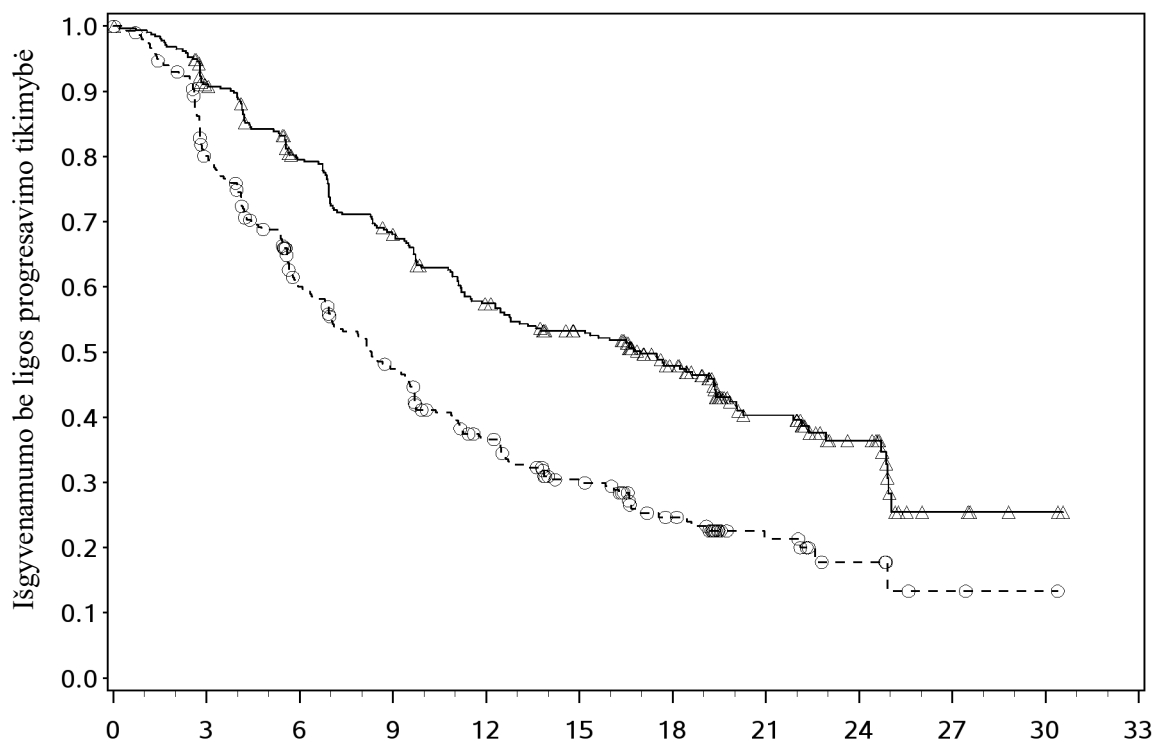
Pirminės išgyvenamumo be ligos progresavimo analizės duomenys buvo cenzūruojami pagal naują gydymą nuo vėžio (7 lentelė). Tiek cenzūruoti, tiek necenzūruoti išgyvenamumo be ligos progresavimo rezultatai naujam gydymui nuo vėžio buvo panašūs.

Išgyvenamumo be ligos progresavimo nauda buvo stebima kabozantinibo derinyje su nivolumabu grupėje lyginant su sunitinibu, nepaisant naviko PD-L1 išraiškos. Išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana naviko PD-L1 išraiškai esant ≥ 1 %, buvo 13,08 mėnesių kabozantinibo derinyje su nivolumabu grupėje, o sunitinibo grupėje 4,67 mėnesio (RS = 0,45; 95 % PI: 0,29, 0,68). Naviko PD-L1 išraiškai esant < 1 %, išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana buvo 19,84 mėnesio kabozantinibo derinyje su nivolumabu grupėje ir 9,26 mėnesio sunitinibo grupėje (RS = 0,50; 95 % PI: 0,38, 0,65).

Nauda išgyvenamumui be ligos progresavimo buvo stebima kabozantinibo derinyje su nivolumabu grupėje lyginant su sunitinibo grupe, nepaisant (IMDC) rizikos kategorijos. Išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana mažos rizikos grupei kabozantinibo derinyje su nivolumabu grupėje pasiekta nebuvo, o sunitinibo grupėje buvo 12,81 mėnesio (RS = 0,60; 95 % PI: 0,37, 0,98). Išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana vidutinės rizikos grupei kabozantinibo derinyje su nivolumabu grupėje buvo 17,71 mėnesio, o sunitinibo grupėje buvo 8,38 mėnesio (RS = 0,54; 95 % PI: 0,41, 0,73). Išgyvenamumo be ligos progresavimo mediana didelės rizikos grupei kabozantinibo derinyje su nivolumabu grupėje buvo 12,29 mėnesio, o sunitinibo grupėje buvo 4,21 mėnesio (RS = 0,36; 95 % PI: 0,23, 0,58).

Atnaujinta išgyvenamumo be ligos progresavimo ir bendrojo išgyvenamumo analizė buvo atlikta, kai visi pacientai buvo stebimi mažiausiai 16 mėnesių, o stebėjimo laiko mediana buvo 23,5 mėnesio (žr. 4 ir 5 pav.). PFS rizikos santykis buvo 0,52 (95 % PI: 0,43; 0,64). OS rizikos santykis buvo 0,66 (95 % PI: 0,50-0,87). Atnaujinti pogrupių veiksmingumo duomenys (PFS ir OS) pagal IMDC rizikos kategorijas ir PD-L1 išraiškos laipsnius patvirtino pradinį rezultatą. Remiantis atnaujintos analizės duomenimis PFS mediana buvo pasiekta mažos rizikos grupėje.

4 pav. Kaplan-Meier išgyvenamumo be ligos progresavimo kreivės (CA2099ER)



Išgyvenamumo be ligos progresavimo remiantis BICR (mėnesiai)

Tiriamųjų, kuriems yra rizika, skaičius

Kabozantinibas + nivolumabas

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

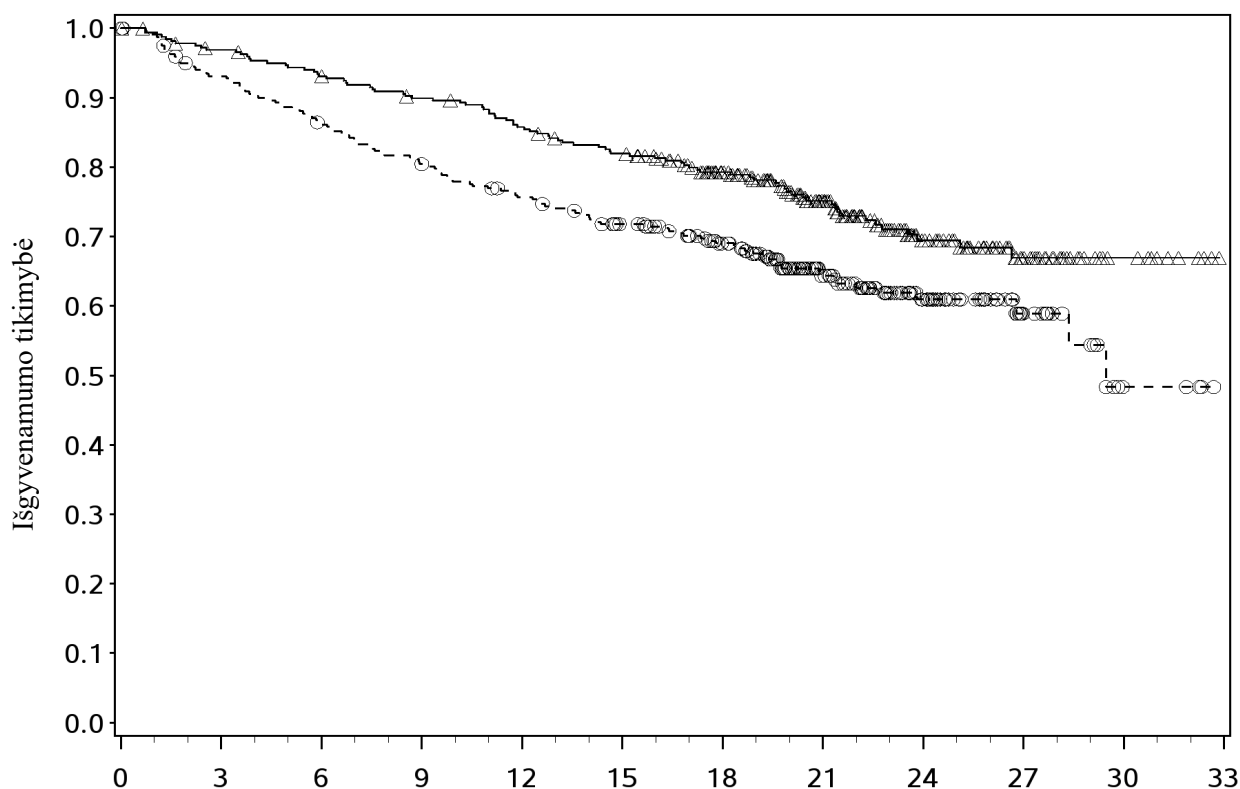
Sunitinibas

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

—△— Kabozantinibas + nivolumabas (atvejai: 175 iš 323), mediana ir 95,0 % PI: 16,95 (12,58, 19,38)

--○-- Sunitinibas (atvejai: 206 iš 328), mediana ir 95,0 % PI: 8,31 (6,93, 9,69)

5 pav. Kaplan Meier bendrojo išgyvenamumo kreivės (CA2099ER)



Bendrasis išgyvenamumas (mėnesiais)

Tiriamųjų, kuriems yra rizika, skaičius

Kabozantinibas + nivolumabas

323 308 295 283 269 255 220 147 84 40 10 0

Sunitinibas

328 295 272 254 236 217 189 118 62 22 4 0

—△— Kabozantinibas + nivolumabas (atvejai: 86 iš 323), mediana ir 95 % PI: NV

--○-- Sunitinibas (atvejai: 116 iš 328), mediana ir 95 % PI: 29,47 (28,35, NV)

Kepenų ląstelių karcinoma

Kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, vartoję sorafenibą (CELESTIAL)

Atsitiktinių imčių dvigubai koduoto placebo kontroliuojamo 3 fazės tyrimo (CELESTIAL) metu buvo vertinamas CABOMETYX saugumas ir veiksmingumas. Pacientai (N=707), kuriems buvo nereaguojanti į gydymą KKK ir kurie anksčiau vartojo sorafenibą vėlyvos stadijos ligos gydymui, atsitiktine tvarka buvo suskirstyti (santykiu 2:1) gauti kabozantinibą (N=470) arba placebo (N=237). Pacientams anksčiau turėjo būti taikytas kitoks vienos rūšies sisteminis gydymas vėlyvos stadijos ligai gydyti kartu su sorafenibu. Tiriamieji buvo stratifikuojami, atsižvelgiant į ligos etiologiją (HBV [su arba be HCV], HCV [be HBV], kita), geografinį regioną (Azija, kiti regionai) ir ligos išplitimo apimtį už kepenų ribų arba išplitimo nebuvimą ir (arba) išplitimą į makrokraujagysles (yra / nėra).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (angl. *overall survival, OS*). Antraeilės vertinamosios baigtys buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (angl. *Progression-free survival, PFS*) ir objektyvus atsako dažnis (angl. *objective response rate, ORR*), vertinant pagal Tyrėjo taikomus Solidinių auglių atsako įvertinimo kriterijus (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours – RECIST*) 1.1. Auglys buvo vertinamas kas 8 savaites. Tiriamiesiems buvo tęsiamas koduotas tyrime taikomas gydymas, net ir nustačius radiologinį ligos progresavimą, kol buvo pastebima klinikinė nauda arba kol neprireikdavo kito sisteminio arba į kepenis nukreipto vietinio priešvėžinio gydymo. Koduoto gydymo fazės metu placebo buvo negalima pakeisti kabozantinibu.

Demografinės ir ligos savybės tyrimo pradžioje kabozantinibą ir placebo vartojusių pacientų grupėse buvo panašios. Visų 707 į tyrimą atrinktų pacientų duomenys. Dauguma pacientų buvo vyrai (82 %). Amžiaus mediana buvo 64 metai. Dauguma pacientų (56 %) buvo baltodžiai ir 34 % buvo azijiečiai. Penkiasdešimt trijų procentų (53 %) pacientų ECOG būklė įvertinta 0, 47 % –1. Beveik visiems pacientams (99 %) buvo A klasė pagal *Child Pugh* klasifikaciją ir 1 % B klasė pagal *Child Pugh* klasifikaciją.

KLK etiologija: hepatito B virusas (HBV) – 38 %, hepatito C virusas (HCV) – 21 %, kita etiologija (nei HBV, nei HCV) – 40 %.

Septyniasdešimt aštuoniems procentams (78 %) pacientų buvo auglio išplitimas į makroskopines kraujagysles ir (arba) išplitimas už kepenų ribų, 41 % alfa fetoproteino (AFP) koncentracija buvo $\geq 400 \mu\text{g/l}$, 44 % buvo gydomi taikant vietinės ar regioninės transarterinės embolizacijos ar chemoinfuzijos procedūras, 37 % prieš gydymą kabozantinibu buvo taikomas švitinimas.

Gydymo sorafenibu trukmės mediana – 5,32 mėnesiai.

Septyniasdešimt dviem procentams pacientų anksčiau buvo skirtas 1 sisteminio vėlyvos ligos stadijos gydymo kursas, 28 % pacientų – 2 gydymo kursai.

Buvo nustatytas statistiškai reikšmingas bendrojo išgyvenamumo (OS) pagerėjimas, vartojant kabozantinibą, palyginus su placebo grupe (8 lentelė ir 6 paveikslas).

Išgyvenamumo be ligos progresavimo (PFS) ir objektyvaus atsako dažnio (ORR) rezultatai apibendrinti 8 lentelėje.

8 lentelė: Anksčiau negydytų KLK sergančių tiriamųjų veiksmingumo rezultatai (ITT populiacija, CELESTIAL)

	CABOMETYX (N=470)	Placebas (N=237)
<u>Bendrasis išgyvenamumas (OS)</u>		
OS mediana mėnesiais (95 % PI)	10,2 (9,1, 12,0)	8,0 (6,8, 9,4)
HR (95 % PI) ^{1,2}	0,76 (0,63, 0,92)	
p-reikšmė ¹	p=0,0049	
<u>Išgyvenamumas be ligos progresavimo (PFS)³</u>		
PFS mediana mėnesiais (95 % PI)	5,2 (4,0, 5,5)	1,9 (1,9, 1,9)
HR (95 % PI) ¹	0,44 (0,36, 0,52)	
p-reikšmė ¹	p<0,0001	
<u>Kaplan-Meier kreivė - tiriamųjų be ligos pasireiškimo procentinio kiekio įvertis po 3 mėnesių</u>		
% (95 % PI)	67,0 % (62,2 %, 71,3 %)	33,3 % (27,1 %, 39,7 %)
<u>Objektyvaus atsako dažnis n (%)³</u>		
Visiškas atsakas	0	0
Dalinis atsakas	18 (4)	1 (0,4)
ORR (visiškas atsakas + dalinis atsakas)	18 (4)	1 (0,4)
p-reikšmė ^{1,2}	p=0,0086	
Stabili liga	282 (60)	78 (33)
Progresuojanti liga	98 (21)	131 (55)

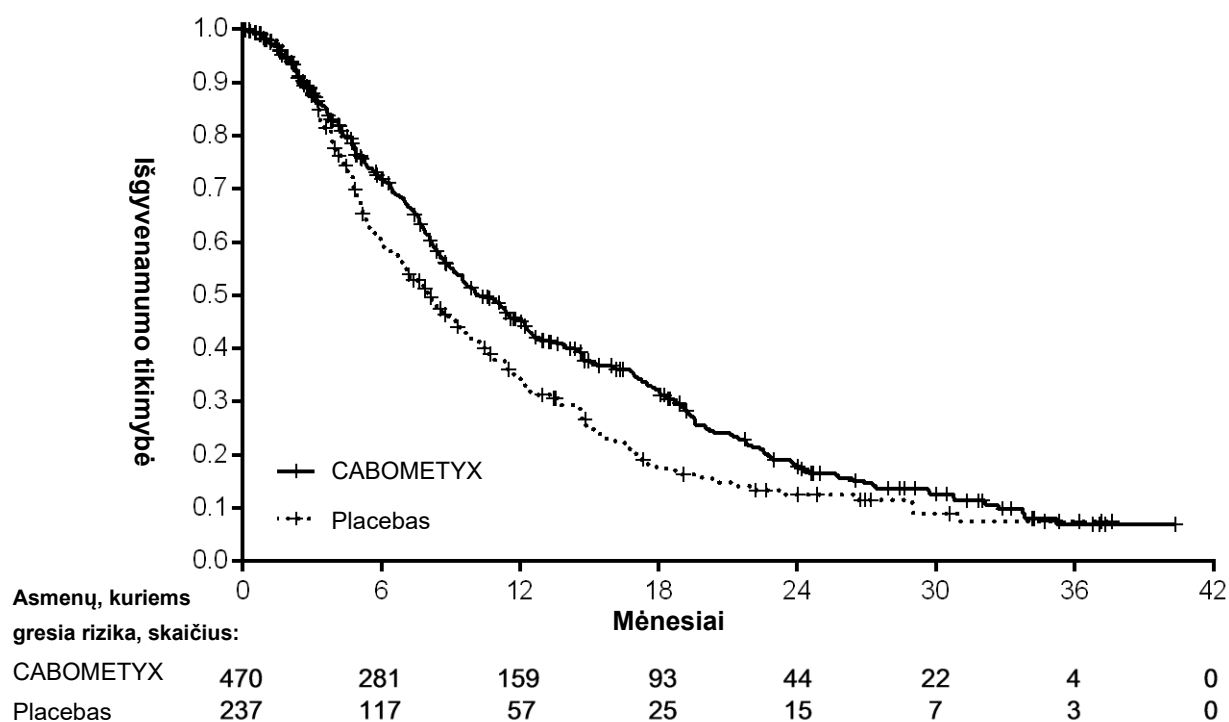
¹Kaip stratifikavimo veiksniai (remiantis IVRS [angl. *Interactive voice response system*] duomenimis) buvo naudojami: dvipusis stratifikuotas *logrank* testas su ligos etiologija (HBV [su arba be HCV], HCV [su arba be HBV] ir kita), geografiniai regionai (Azija, kiti regionai) ir ligos išplitimo apimtis už kepenų ribų arba išplitimo nebuvimas ir (arba) išplitimas į makrokraujagysles (yra / nėra)

²Įvertinta naudojant *Cox* proporcinės rizikos modelį

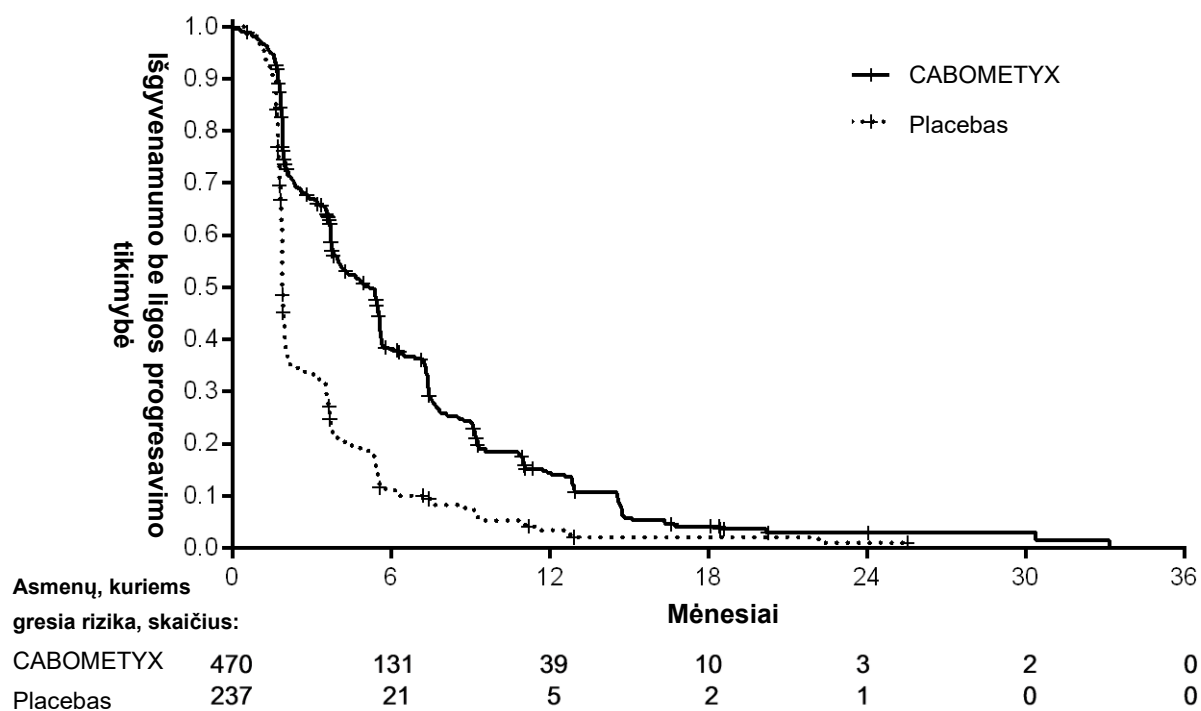
³kaip pagal RECIST 1.1 įvertino tyrėjas

⁴stratifikuotas *Cochran-Mantel-Haenszel* (CMH) testas

6 paveikslas: *Kaplan-Meier* kreivė – bendrasis tiriamųjų išgyvenamumas (CELESTIAL)



7 paveikslas: *Kaplan-Meier* kreivė – išgyvenamumas be ligos progresavimo (CELESTIAL)



Sisteminio gydymo nešvitinant ir vietinio į kepenis nukreipto sisteminio neprotokolinio priešvėžinio gydymo (angl. *non-protocol anticancer therapy* – NPACT) dažnis buvo 26 % kabozantinibą vartojusių tiriamųjų grupėje ir 33 % placebo gavusių tiriamųjų grupėje. Pacientai, gavę šį gydymą, turėjo nutraukti tyrime taikomą gydymą. Tiriamoji OS analizė, cenzūruota pagal NPACT gavimą, palaikė pradinės

analizės duomenis: HR, koreguotas stratifikacijos veiksniams (IxRS), buvo 0,66 (95 % PI: 0,52, 0,84; stratifikuota *logrank* p-reikšmė = 0,0005). *Kaplan-Meier* įvertis vidutinei OS trukmei buvo 11,1 mėnesių kabozantinibo grupėje ir 6,9 mėnesio placebo grupėje – apskaičiuotas medianų skirtumas sudarė 4,2 mėnesių skirtumą.

Ligai nespecifinė gyvenimo kokybė (angl. *quality of life* – *QoL*) buvo vertinta, taikant *EuroQoL EQ-5D-5L*. Pirmosiomis gydymo savaitėmis buvo pastebėtas neigiamas kabozantinibo poveikis, palyginus su placebo, vertinant EQ-5D skale. Po šio laikotarpio yra tik riboti QoL duomenys.

Diferencijuota skydliaukės karcinoma (DSK)

Placebu kontroliuojamas tyrimas su suaugusiais pacientais, kuriems anksčiau buvo taikytas sisteminis gydymas ir jų liga yra atspari gydymui radioaktyviu jodu arba jiems šis gydymas netinka (COSMIC-311)

CABOMETYX saugumas ir veiksmingumas buvo vertinamas tyrimo COSMIC-311 metu. Tai – atsitiktinių imčių (santykis 2:1), dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas daugiacentris tyrimas su suaugusiais pacientais, sergančiais vietiskai išplitusia ar metastazavusia liga – diferencijuotu skydliaukės vėžiu – kuris progresavo taikius prieš KEAF nukreiptą gydymą (įskaitant, bet neapsiribojant, lenvatinibu ar sorafenibu) ir jų liga buvo atspari gydymui radioaktyviu jodu ar jiems šis gydymas netiko. Pacientai (N=258), kurių liga išmatuojama ir jos radiografinė progresija dokumentuota tyrėjo pagal RECIST 1.1 gydymo prieš KEAF nukreiptu TKI metu ar po gydymo, buvo atsitiktiniu būdu paskirti vartoti 60 mg kabozantinibo kartą per parą (N=170) arba placebo (N=88).

Atsitiktinė atranka buvo stratifikuojama pagal tai, ar prieš tai buvo vartota lenvatinibo (taip / ne), ir pagal amžių (≤ 65 metų / > 65 metus). Tinkamiems pacientams, atsitiktine tvarka paskirtiems vartoti placebo, buvo leidžiama pakeisti gydymą į kabozantinibą, ligos progresavimą koduotu būdu patvirtinus nepriklausomam radiologijos vertinimo komitetui (NRVK). Tiriamieji ir toliau tęsė dalyvavimą koduotame tyrime tol, kol jiems išliko klinikinė nauda arba iki nepriimtino toksiškumo pasireišimo. Pagrindinės vertinamosios baigties rodikliai buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) ITT populiacijoje ir objektyvus atsako dažnis (angl. *objective response rate*, ORR) tarp pirmųjų 100 randomizuotų pacientų, kaip buvo įvertinta NVRK pagal RECIST 1.1 kriterijus. Navikas buvo vertinamas pirmuosius 12 tyrimo mėnesių kas 8 savaites po atsitiktinės atrankos, o vėliau – kas 12 savaičių. Bendrasis išgyvenamumas (BI) buvo papildoma vertinamoji baigtis.

Pirminė IBLP analizė apėmė 187 randomizuotus pacientus, 125 vartojo kabozantinibą ir 62 – placebo. Pradinės demografinės ir ligos charakteristikos tarp abiejų gydymo grupių buvo panašios. Amžiaus mediana buvo 66 metai (intervalas: 32–85), kur 51 % pacientų buvo ≥ 65 metų ir 13 % – ≥ 75 metų amžiaus. Dauguma pacientų buvo baltųjų rasės (70 %). 18 % pacientų buvo azijiečiai ir 55 % buvo moterys. Histologiniu požiūriu 55 % buvo patvirtinta papilinės skydliaukės karcinomos diagnozė, 48 % sirgo folikuline skydliaukės karcinoma, įskaitant 17 % pacientų, kuriems buvo *Hürthle* ląstelių skydliaukės vėžys. Metastazių buvo 95 % pacientų: plaučiuose 68 %, limfmazgiuose 67 %, kauluose 29 %, pleuroje 18 % ir kepenyse 15 %. Penki pacientai anksčiau nebuvo gydyti radioaktyviu jodu, nes gydymas jiems netiko, 63 % prieš tai buvo gydyti lenvatinibu, 60 % anksčiau buvo vartoję sorafenibą ir 23 % anksčiau vartojo ir sorafenibą, ir lenvatinibą. Pradinė ECOG būklė buvo įvertinta 0 (48 %) arba 1 (52 %).

Gydymo trukmės mediana buvo 4,4 mėnesio kabozantinibo grupėje ir 2,3 mėnesio placebo grupėje.

Pirminės analizės (duomenų rinkimo pabaiga 2020 m. rugpjūčio 19 d., IBLP stebėjimo laiko mediana 6,2 mėnesio) ir atnaujintos analizės (duomenų rinkimo pabaiga 2021 m. vasario 8 d., IBLP stebėjimo laiko mediana 10,1 mėnesio) duomenys pateikti 9 lentelėje. Tyrimas neparodė statistiškai reikšmingo ORR pagerėjimo pacientams, paskirtiems vartoti kabozantinibą (n=67), lyginant su placebo (n=33): 15 % lyginant su 0 %. Tyrimas parodė statistiškai reikšmingą IBLP pagerėjimą (stebėjimo laiko mediana 6,2 mėnesio) pacientams, paskirtiems vartoti kabozantinibą (n=125), lyginant su placebo (n=62).

Atnaujinta IBLP ir BI analizė (stebėjimo laiko mediana 10,1 mėnesio) buvo atlikta įtraukus 258 randomizuotus pacientus, 170 vartojusių kabozantinibą ir 88 placebo.

Bendrojo išgyvenamumo analizė buvo netiksli, nes placebo gydyti pacientai, kuriems buvo patvirtintas ligos progresavimas, galėjo pakeisti gydymą į kaboantiną.

9 lentelė: COSMIC-311 veiksmingumo rezultatai

	Pirminė analizė ¹ (ITT)		Atnaujinta analizė ² (visa ITT)	
	CABOMETYX (n=125)	Placebas (n=62)	CABOMETYX (n=170)	Placebas (n=88)
Išgyvenamumas be ligos progresavimo*				
Atvejų skaičius, (%)	31 (25)	43 (69)	62 (36)	69 (78)
Progresuojanti liga	25 (20)	41 (66)	50 (29)	65 (74)
Mirtis	6 (4,8)	2 (3,2)	12 (7,1)	4 (4,5)
IBLP mediana mėnesiai (96 % PI)	NI (5,7, NI)	1,9 (1.8, 3.6)	11,0 (7.4, 13.8)	1,9 (1.9, 3.7)
Rizikos santykis (96 % PI) ³	0,22 (0.13, 0.36)		0,22 (0.15, 0.32)	
p-reikšmė ⁴	< 0,0001			
Bendras išgyvenamumas				
Atvejai, n (%)	17 (14)	14 (23)	37 (22)	21 (24)
Rizikos santykis ³ (95 % PI)	0,54 (0.27, 1,11)		0,76 (0.45, 1,31)	
	Pirminė analizė ¹			
Objektyvus atsako dažnis (ORR) ⁵				
	CABOMETYX (n=67)		Placebas (n=33)	
Bendras atsakas, (%)	10 (15)		0 (0)	
Visiškas atsakas	0		0	
Dalinis atsakas	10 (15)		0	
Stabili liga	46 (69)		14 (42)	
Progresuojanti liga	4 (6)		18 (55)	

* Pirminės IBLP analizės duomenys buvo cenzūruojami pagal naują gydymą nuo vėžio. Tiek cenzūruoti, tiek necenzūruoti IBLP rezultatai naujam gydymui nuo vėžio buvo panašūs.

PI, pasikliautinasis intervalas; NI, negalima įvertinti

¹ Pirminės analizės duomenų rinkimo pabaigos laikas 2020 m. rugpjūčio 19 d.

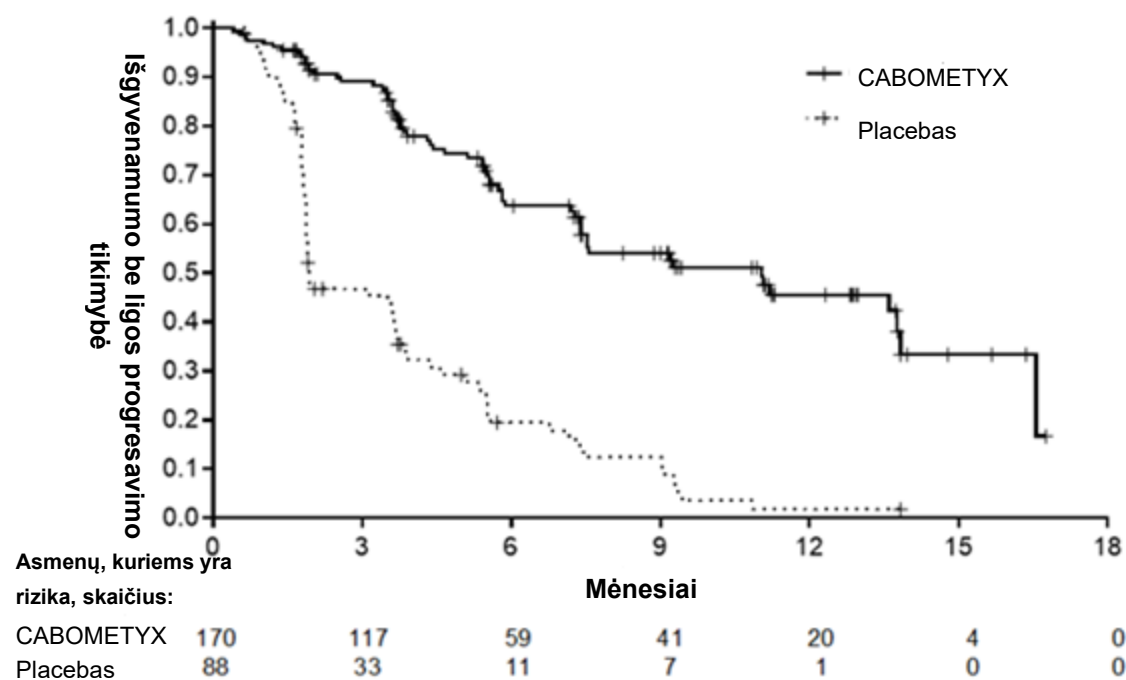
² Antrinės analizės duomenų rinkimo pabaigos laikas 2021 m. vasario 8 d.

³ Įvertinta naudojant Cox proporcinės rizikos modelį.

⁴ Logrank testas stratifikuotas pagal ankstesnį lėnavimo vartojimą (taip / ne) ir amžių (≤ 65 metų / > 65 metus) (pagal IxRS duomenis).

⁵ Remiantis pirmųjų 100 į tyrimą įtrauktų pacientų, kurių stebėjimo laiko mediana buvo 8,9 mėnesio, n=67 CABOMETYX grupėje ir n=33 placebo grupėje, duomenimis. ORR pagerėjimas statistiškai reikšmingas nebuvo.

8 paveikslas: Kaplan-Meier kreivė – išgyvenamumas be ligos progresavimo tyrime COSMIC-311 (atnaujintas analizė [duomenų rinkimo pabaigos data: 2021 m. vasario 8 d.], N=258)



Neuroendokrininiai navikai (NEN)

Placebu kontroliuojamas tyrimas su suaugusiais pacientais, kuriems nustatytas lokaliai išplitęs ar metastazavęs epNEN ir kNEN, kuris progresavo po prieš tai taikyto gydymo (CABINET)

CABOMETYX saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas daugiacentrio atsitiktinių imčių (2:1) dvigubai koduoto placebu kontroliuojamo 3 fazės tyrimo tyrimo CABINET su suaugusiais pacientais, kuriems buvo lokaliai išplitęs ar metastazavęs gerai diferencijuotas kNEN (kabozantinibas: N=64, placebo: N=31) ir epNEN (kabozantinibas: N=134, placebo: N=69), kurie progresavo po prieš tai taikyto patvirtinto gydymo, metu.

Pacientai, kuriems buvo epNEN ir kNEN buvo paskirti į atskiras grupes, kur buvo vykdoma atsitiktinė atranka ir duomenys analizuojami nepriklausomai.

Koduotą tyrimo gydymą pacientai vartojo iki ligos progresavimo, nepriimtino toksiškumo ar sutikimo dalyvauti tyrime nutraukimo. Tinkami dalyvauti tyrime pacientai, atsitiktine tvarka paskirti vartoti placebo, realiuoju laiku vykdomai centrinei peržiūrai patvirtinus ligos progresavimą, galėjo pakeisti gydymą į atvirai vartojamą kabozantinibą. Pagrindinės veiksmingumo vertinamosios baigties rodiklis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) ketinamoje gydyti populiacijoje, įvertinus koduotai nepriklausomai centrinei peržiūrai (angl. *blinded independent central review, BICR*), naudojant solidinių navikų atsako vertinimo kriterijų (RECIST) versiją 1.1, randomizacijai naudojant toliau pateiktus stratifikavimo veiksniai:

- epNEN: kartu vartojami somatostatino analogai (SSA) ir pirminio naviko vieta (VT vidurinė žarna / nežinoma vieta arba VT ne vidurinė žarna / plaučiai / kita vieta);
- kNEN: kartu vartojami SSA ir anksčiau vartotas sunitinibas.

Navikas buvo vertinamas kas 12 savaičių nuo tyrimo gydymo pradžios iki ligos progresavimo. Bendrasis išgyvenamumas (BI) buvo antrinė vertinamoji baigtis.

epNEN kohorta:

Dauguma (51,7 %) pacientų buvo moterys. Amžiaus mediana buvo 66 metai. Daugumą pacientų (83,7 %) sudarė baltieji. Papildomai 39,9 % pacientų ECOG funkcinė būklė buvo įvertinta 0, o 59,1 % funkcinė būklė – 1. Pirminių navikų vieta dažniausiai buvo plonojoje žarnoje (32,5 %), toliau – plaučiuose (19,2 %) ir 17,2 % atvejų kitose vietose bei 11,8 % atvejų vieta nežinoma. Daugumos

pacientų, 53,7 % atvejų, navikas buvo nefunkcionuojantis, o 32,5 % navikas buvo funkcionuojantis. 13,8 % atvejų naviko funkcinė būklė buvo nežinoma. Dažniausiai navikas buvo 2-ojo sunkumo laipsnio ir stebėtas 66 % pacientų, 1-ojo sunkumo laipsnio navikas buvo 25,6 % pacientų. Didžioji dauguma pacientų (69 %) kartu vartojo SSA, 92,6 % buvo SSA vartoję anksčiau. 45,3 % pacientų prieš tai buvo taikytas tik vienas gydymas, kitoks nei SSA. Dauguma navikų buvo gerai diferencijuoti, jie sudarė 93,6 % atvejų, o 6,4 % atvejų nebuvo apibūdinti. Dažniausia metastazių vieta buvo kepenys, 89,7 % atvejų, limfmazgiai 70 %, kaulai 49,3 % atvejų, kitos vietos 35 % atvejų ir plaučiai 21,2 % atvejų.

10 lentelė: epNEN kohortų veiksmingumo rezultatai tyrime CABINET

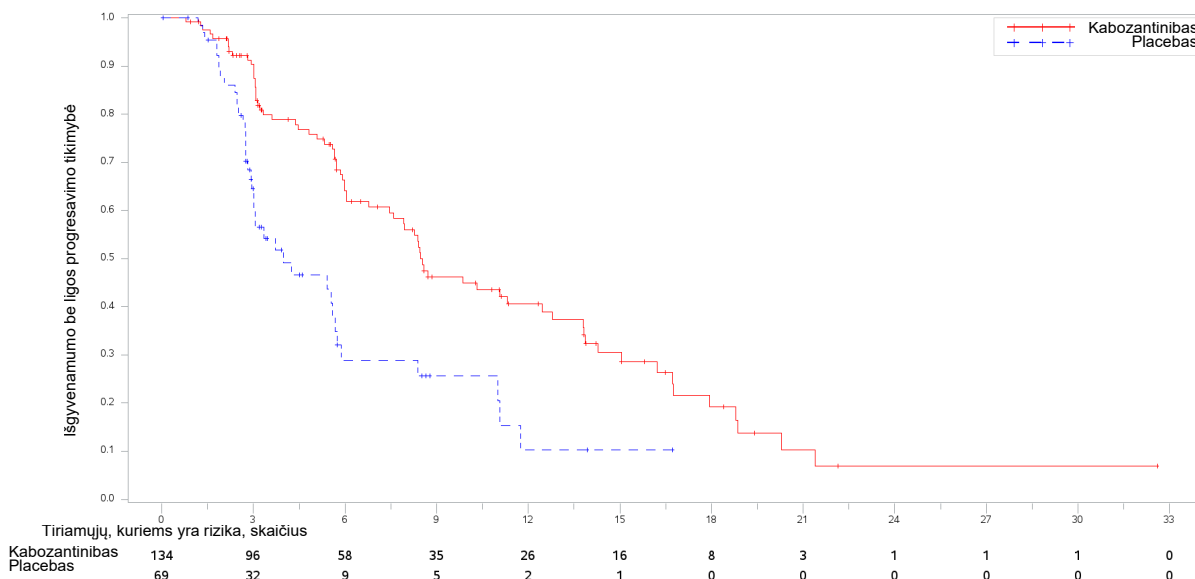
Vertinamoji baigtis	Kabozantinibas (N=134)	Placebas (N=69)
Išgyvenamumas be ligos progresavimo		
Reiškinų skaičius, n (%)	71 (53)	40 (58)
Dokumentuotas progresavimas, n (%)	53 (40)	35 (51)
Mirtis, n (%)	18 (13)	5 (7,2)
IBPL mediana mėnesiais ¹ (95 % PI)	8,5 (7,5, 12,5)	4,0 (3,0, 5,7)
Rizikos santykis ² (95 % PI)	0,38 (0,25, 0,58)	

Stebėjimo laiko mediana abiemis grupėms buvo 23 mėnesiai. Pagal *BICR* progresavimo ir atsako vertinimus, kai duomenys buvo baigti rinkti 2023 m. rugpjūčio 24 d.

¹ Remiantis *Kaplan-Meier* įverčiais

² Įvertinta naudojant *Cox* proporcinės rizikos modelį. Tyrimas CABINET dėl veiksmingumo buvo sustabdytas tarpinės analizės, suplanuotos vien tyrimo naudingumui įvertinti, metu. I tipo klaidos formaliai kontroliuojamos nebuvo ir p-reikšmės nepateiktos. Pateiktas 95 % pasikliautinis intervalas yra skirtas apibūdinimui ir tai nereiškia, kad buvo pasiektas statistinis reikšmingumas.

9 paveikslas: epNEN: *Kaplan-Meier* kreivės – išgyvenamumas be ligos progresavimo (duomenų rinkimo pabaigos data: 2023 m. rugpjūčio 24 d., N=203)



Atnaujinta tiriamoji 126 BI įvykių analizė (duomenys baigti rinkti 2024 m. rugsėjį), parodė, kad BI mediana kabozantinibo grupėje buvo 21,95 mėnesio ir 22,47 mėnesio placebo grupėje, rizikos santykis (RS) buvo 1,04 (95 % PI: 0,71, 1,52). Iki analizės atlikimo 28 (41 %) pacientai pakeitė gydymą iš placebo į kabozantinibą.

kNEN kohorta:

Dauguma pacientų (57,9 %) buvo vyrai. Amžiaus mediana buvo 59,5 metų kablozantinibo grupėje ir 64 metai placebo grupėje. Didžioji dauguma pacientų (83,2 %) buvo baltieji. Papildomai 52,6 % pacientų ECOG funkcinė būklė buvo įvertinta 0, o 46,3 % funkcinė būklė – 1. Daugumos pacientų, 73,7 % atvejų, navikas buvo nefunkcionuojantis, o 16,8 % navikas buvo funkcionuojantis. 9,5 % atvejų naviko funkcinė būklė buvo nežinoma. Dažniausiai navikas buvo 2-ojo sunkumo laipsnio ir stebėtas 61,1 % pacientų, 1-ojo sunkumo laipsnio navikas buvo 22,1 % pacientų, 3-iojo sunkumo laipsnio navikas buvo 11,6 % pacientų bei nežinomas 5,3 % pacientų. Didžioji dauguma pacientų (54,7 %) kartu vartojo SSA, 97,9 % buvo SSA vartoję anksčiau. 28,4 % pacientų prieš tai buvo taikytas tik vienas gydymas, kitoks nei SSA. Dauguma navikų buvo gerai diferencijuoti, tai sudarė 97,9 % atvejų, o 2,1 % nebuvo apibūdinti. Dažniausia metastazių vieta buvo kepenys, 96,8 % atvejų, limfmazgiai 48,4 %, kaulai 27,4 % atvejų ir kitos vietos 13,7 % atvejų.

11 lentelė: pNEN kohortų veiksmingumo rezultatai tyrime CABINET

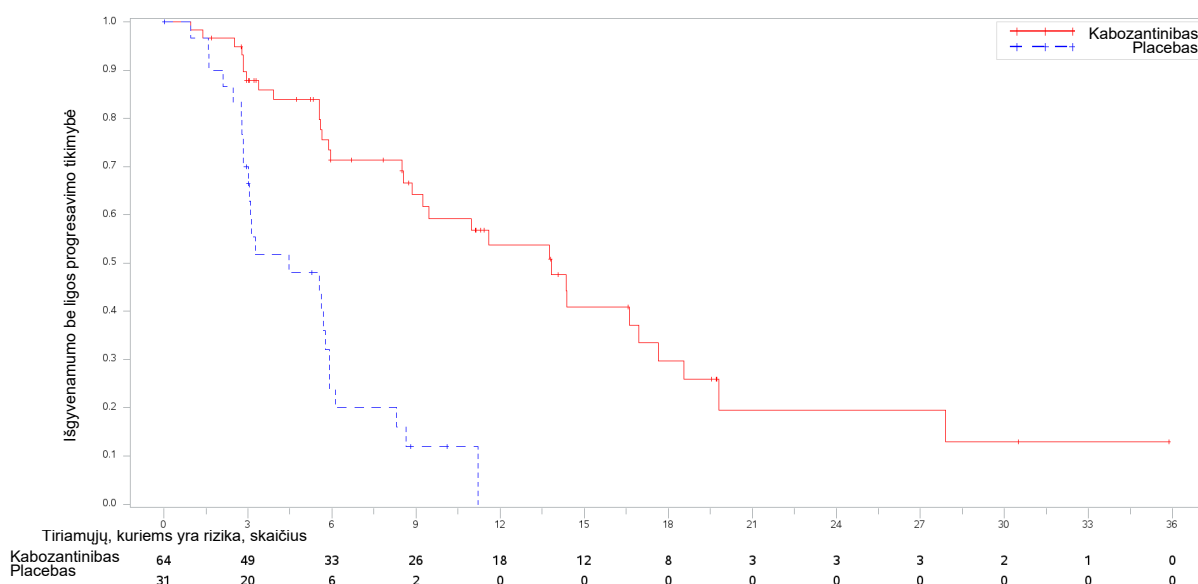
	Kablozantinibas (N=64)	Placebas (N=31)
Išgyvenamumas be ligos progresavimo		
Reiškinų skaičius, n (%)	32 (50)	25 (81)
Dokumentuotas progresavimas, n (%)	25 (39)	21 (68)
Mirtis, n (%)	7 (11)	4 (13)
IBPL mediana mėnesiai ¹ (95 % PI)	13,8 (8,9, 17,0)	4,5 (3,0, 5,8)
Rizikos santykis ² (95 % PI)	0,23 (0,12, 0,42)	

Vidutinis stebėjimo laikas kablozantinibo grupėje buvo 23 mėnesiai ir 25 mėnesiai placebo grupėje. Pagal *BICR* progresavimo ir atsako vertinimus, duomenis baigus rinkti 2023 m. rugpjūčio 24 d.

¹ Remiantis *Kaplan-Meier* įverčiais

² Įvertinta naudojant *Cox* proporcinės rizikos modelį. Tyrimas CABINET dėl veiksmingumo buvo sustabdytas tarpinės analizės, suplanuotos vien tyrimo naudingumui įvertinti, metu. I tipo klaidos formaliai kontroliuojamos nebuvo ir p-reikšmės nepateiktos. Pateiktas 95 % pasikliautinis intervalas yra skirtas apibūdinimui ir tai nereiškia, kad buvo pasiektas statistinis reikšmingumas

10 paveikslas: pNEN: Kaplan-Meier kreivė – išgyvenamumas be ligos progresavimo tyrime CABINET (duomenų rinkimo pabaigos data: 2023 m. rugpjūčio 24 d., N=95)



Atnaujinta tiriamoji 46 BI įvykių analizė (duomenys baigti rinkti 2024 m. rugsėjį), parodė, kad *Kaplan-Meier* BI įvertis kablozantinibo grupėje buvo 40,08 mėnesio ir 31,11 mėnesio placebo grupėje,

rizikos santykis (RS) buvo 1,11 (0,59, 2,09). Iki analizės atlikimo 14 (45 %) pacientų pakeitė gydymą iš placebo į kabozantinibą.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti CABOMETYX kai kurių tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis solidinių piktybinių navikų indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

ADVL 1211

I fazės kabozantinibo tyrimą (ADVL1211), kuriame dalyvavo vaikai, kuriems buvo diagnozuoti solidiniai navikai, atliko Vaikų onkologijos grupė (angl. *Children Oncology Group, COG*). Tyrime dalyvauti galėjo $\geq 2 - \leq 18$ metų pacientai. Šio tyrimo metu pacientams buvo skiriamos 3 lygių dozės: 30 mg/m², 40 mg/m² ir 55 mg/m² kartą per parą, skiriant nuolat (dozuojama kartą per savaitę pagal KPP ir apvalinama iki artimiausių 20 mg). Kabozantinibo dozė buvo skiriama remiantis paciento kūno paviršiaus plotu (KPP) pagal dozavimo nomogramą.

Tikslas buvo nustatyti dozę ribojantį toksiškumą (DRT), nustatyti rekomenduojamą dozę 2-ajai fazei (R2FD), gauti preliminarinius vaikų farmakokinetikos duomenis ir ištirti veiksmingumą gydant solidinius navikus. Į tyrimą buvo įtrauktas keturiasdešimt vienas pacientas, 36 iš kurių buvo galima išsamiai įvertinti. Pacientams buvo diagnozuoti įvairūs solidiniai navikai: medulinis skydliaukės vėžys (n=5), osteosarkoma (n=2), Evingo (*Ewing*) sarkoma (n=4), rabdomiosarkoma (RMS) (n=2), kita minkštųjų audinių sarkoma (MAS) (n=4), nefroblastoma (n=2), hepatoblastoma (n=2), hepatoceliulinė karcinoma (n=2), inkstų ląstelių karcinoma (n=3), centrinės nervų sistemos (CNS) navikai (n=9) ir kiti (n=6).

Iš 36 tiriamųjų populiacijos, kurių buvo galima įvertinti, keturiems tiriamiesiems (11,1 %) pasireiškė geriausias bendras dalinis atsakas ir aštuoniems tiriamiesiems (22,2 %) buvo stabili liga (tęsėsi bent 6 ciklus). Iš 12 tiriamųjų, kuriems pasireiškė dalinis atsakas arba stabili liga ilgiau ar lygiai 6 ciklus, 10 tiriamųjų buvo iš vartojusiųjų 40 mg/m² ar 55 mg/m² kabozantinibo grupių (atitinkamai septyni ir trys).

Remiantis centrine peržiūra, dalinis atsakas buvo stebimas 2 iš 5 meduliniu skydliaukės vėžiu sirgusių pacientų, vienam nefroblastoma ir vienam šviesiųjų ląstelių sarkoma sirgusiam pacientui.

ADVL1622

Tyrimo ADVL1622 metu buvo vertinamas kabozantinibo poveikis atrinktiems solidiniams vaikų navikams. Į šį daugiacentrį atvirąjį dviejų etapų II fazės tyrimą buvo įtraukti toliau išvardyti solidiniai navikai: ne osteosarkomos grupė (įskaitant Evingo [*Ewing*] sarkomą, rabdomiosarkomą [RMS], ne rabdomiosarkomos tipo minkštųjų audinių sarkomas ir nefroblastomą), osteosarkomos grupė ir retų solidinių navikų grupė (įskaitant medulinį skydliaukės vėžį, inkstų ląstelių karcinomą, hepatoceliulinę karcinomą, hepatoblastomą, antinksčių žievės karcinomą ir kitus solidinius navikus). Kabozantinibas buvo vartojamas per burną kartą per parą laikantis nuoseklaus 28 dienų ciklo dozavimo plano, skiriant 40 mg/m² per parą dozę (bendra savaitės dozė sudarė 280 mg/m² pagal dozavimo nomogramą). Visų grupių tiriamieji buvo $\geq 2 - \leq 30$ metų amžiaus įtraukimo į tyrimą metu, išskyrus medulinio skydliaukės vėžio, inkstų ląstelių karcinomos ir hepatoceliulinės karcinomos grupes, kurių viršutinė amžiaus riba buvo ≤ 18 metų.

Ne osteosarkomos tipo vėžio grupėje ir retų navikų grupėje pagrindinis vertinimo kriterijus buvo objektyvaus atsako dažnis (OAD). Osteosarkomos grupėje, kuriai buvo taikomas dviejų etapų tyrimo modelis, buvo taikomas dvigubas vertinimo kriterijus – objektyvaus atsako (VA+DA), remiantis solidinių auglių atsako vertinimo kriterijų (RECIST) versija 1.1, ir gydymo sėkmė, apibrėžiama kaip ≥ 4 mėnesius stabili liga. Buvo vertinama kabozantinibo farmakokinetika tiriamiesiems vaikams ir paaugliams (žr. 5.2 skyrių).

Veiksmingumo rezultatų santrauka

Duomenų rinkimo pabaigos data (2021 m. birželio 30 d.), 108 iš 109 tiriamųjų gavo bent vieną kabozantinibo dozę. Kiekvieną statistinę kohortą ne osteosarkomos tipo vėžio grupėje sudarė 13 tiriamųjų. Šiose statistinėse kohortose atsako stebėta nebuvo. Osteosarkomos grupėje iš viso buvo 29 tiriamieji, įskaitant 17 vaikų (9–17 metų) ir 12 suaugusiųjų (18–22 metų).

Osteosarkomos grupėje visiems tiriamiesiems prieš tai buvo skiriamas sisteminis gydymas. Dalinis atsakas buvo stebėtas vienam suaugusiajam ir vienam vaikui. Ligos kontrolės dažnis buvo 34,5 % (95 % PI: 17,9, 54,3).

5.2. Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Suvartojus geriamojo kabozantinibo, didžiausia jo koncentracija plazmoje susidaro praėjus 3–4 valandoms po dozės suvartojimo. Koncentracijos plazmoje ir laiko santykis rodo, kad praėjus maždaug 24 valandoms po dozės suvartojimo atsiranda antrasis absorbcijos pikas, kas rodo, kad gali vykti kabozantinibo enterohepatinė recirkuliacija.

Nuolat 19 dienų vartojant kabozantinibą 140 mg per parą, pastebėtas vidutiniškai maždaug 4 ar 5 kartus didesnis kabozantinibo kaupimasis (remiantis AUC), palyginti su būseną suvartojus vieną dozę; pusiausvyrinė apykaita nusistovi per maždaug 15 dienų.

Labai riebus maistas sveikiems savanoriams po vienos 140 mg geriamojo kabozantinibo dozės suvartojimo saikingai padidino C_{max} (maksimali koncentracija) ir AUC vertes (atitinkamai 41 % ir 57 %), palyginti su nevalgiusiais asmenimis. Tikslios informacijos apie maisto poveikį, kai valgoma praėjus 1 valandai po kabozantinibo suvartojimo, nėra.

Sveikiems tiriamiesiems bioekvivalentiškumo tarp kabozantinibo 140 mg dozės kapsulės ir tabletės vaistinių formų įrodyti nepavyko. Buvo pastebėta, kad tabletės vaistinei formai būdinga 19 % didesnė C_{max} , palyginti su kapsulės vaistine forma. Kabozantinibo tabletės ir kapsulės formų AUC skirtumas buvo mažesnis kaip 10 %.

Pasiskirstymas

Kabozantinibas *in vitro* intensyviai jungiasi su žmogaus plazmos baltymais ($\geq 99,7$ %). Remiantis populiacijos farmakokinetikos (PK) modeliu, apskaičiuota, kad centrinio skyriaus pasiskirstymo tūris (V_c/F) yra maždaug 212 litrų.

Biotransformacija

Kabozantinibas buvo metabolizuojamas *in vivo*. Plazmoje, kai pirminio junginio buvo daugiau kaip 10 % (AUC), aptikti 4 metabolitai: XL184-N-oksidas, XL184 amido skilimo produktas, XL184 monohidroksisulfatas ir 6-demetilo amido skilimo produkto sulfatas. Du nekonjuguoti metabolitai (XL184-N-oksidas ir XL184 amido skilimo produktas), sukeliantys < 1 % tikslinio kinazės slopinančio pirminio kabozantinimo poveikio, kiekvienas sudaro < 10 % bendro su vaistiniu preparatu susijusių medžiagų kiekio plazmoje.

Kabozantinibas yra substratas CYP3A4 metabolizmui *in vitro*. Jis, kaip CYP3A4 neutralizuojantis antikūnas, > 80 % slopino metabolito XL184 N-oksidadės susidarymą žmogaus kepenų mikrosomose (HLM) jas inkubuojant su NADPH katalizatoriumi; o CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 ir CYP2E1 neutralizuojantys antikūnai priešingai – įtakos kabozantinibo medžiagų apykaitos produktų susidarymui neturėjo. CYP2C9 neutralizuojantys antikūnai sukėlė nereikšmingą poveikį kabozantinibo metabolizmo produktų susidarymui (t. y. < 20 % sumažėjimą).

Eliminacija

Kabozantinibo populiacijos PK analizėje naudojant iš 3188 pacientų ir 140 sveikų savanorių, kurie vartojo įvairias geriamojo preparato dozes nuo 20 mg iki 140 mg, surinktus duomenis, gautas kabozantinibo galutinės pusinės eliminacijos iš plazmos laikas buvo 110 valandų. Apskaičiuota, kad vidutinis klirensas (CL/F) esant pusiausvyrinei apykaitai yra 2,48 l/val. Per 48 valandas iš sveikų savanorių surinktose išmatose ir šlapime po vienos ^{14}C -kabozantinibo dozės suvartojimo buvo rasta maždaug 81 % viso suvartoto radioaktyvumo kiekio – 54 % išmatose ir 27 % šlapime.

Farmakokinetika ypatingose pacientų populiacijose

Sutrikusi inkstų funkcija

Tyrimo, kuriame dalyvavo inkstų funkcijos sutrikimu sergantys pacientai, rezultatai rodo, kad, suvartojus vienkartinę 60 mg kabozantinibo dozę, vaistinio preparato bendros koncentracijos plazmoje geometrinė mažiausių kvadratų vertė, $C_{\max}$ ir $AUC_{0-\infty}$ buvo 19 % ir 30 % didesnė lengvu inkstų funkcijos sutrikimu sergantiems pacientams (90 % PI; $C_{\max}$ 91,60–155,51 %, $AUC_{0-\infty}$ 98,79–171,26 %) ir 2 % bei 6–7 % didesnė (90 % PI; $C_{\max}$ 78,64–133,52 %, $AUC_{0-\infty}$ 79,61–140,11 %) vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu sergantiems tiriamiesiems, palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija normali. Geometrinės prie kraujo plazmos neprisijungusio kabozantinibo MK vertės $AUC_{0-\infty}$ buvo 0,2 % didesnės tiriamiesiems, kuriems buvo nesunkus inkstų funkcijos sutrikimas (90 % PI nuo 55,9 % iki 180 %) ir 17 % didesnės (90 % PI nuo 65,1 % iki 209,7 %) tiriamiesiems, kuriems buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, lyginant su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija buvo normali. Sunkių inkstų funkcijos sutrikimu sergantys asmenys netirti.

Sutrikusi kepenų funkcija

Remiantis kabozantinibo integruota populiacijos farmakokinetikos analize sveikiems tiriamiesiems ir vėžiu sergantiems pacientams (įskaitant KKK), asmenims su normalia kepenų funkcija (n=1425) ir lengvu kepenų funkcijos nepakankamumu (n=558), kliniškai reikšmingo plazmos ekspozicijos skirtumo nebuvo nustatyta. Yra mažai duomenų apie pacientų su vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu (n=15), nustatytu remiantis NCI-ODWG (angl. *National Cancer Institute – Organ Dysfunction working Group*) kriterijais. Sunkių kepenų funkcijos sutrikimu sergantys pacientai netirti.

Rasė

Populiacijos PK analizės duomenys klinikiniu požiūriu reikšmingo kabozantinibo farmakokinetikos skirtumų skirtingose rasėse neatskleidė.

Vaikų populiacija

Duomenys, gauti atlikus simuliaciją su populiacijos farmakokinetikos modeliu, sukurtu sveikiems suaugusiems tiriamiesiems, sergantiems įvairių tipų piktybinėmis ligomis, rodo, kad 12 metų ir vyresnių paauglių, vartojančių 40 mg kabozantinibo kartą per parą, sveriančių < 40 kg, arba vartojančių 60 mg dozę kartą per parą, sveriančių ≥ 40 kg, ekspozicija plazmoje buvo tokia pati, kaip suaugusiųjų, gydytų 60 mg kabozantinibo kartą per parą (žr. 4.2 skyrių).

Dviejų Vaikų onkologijos grupės (COG) vykdytų klinikinių tyrimų (ADVL1211 ir ADVL1622) su vaikais, kuriems buvo diagnozuoti solidiniai navikai, metu kabozantinibas buvo dozuojamas remiantis kūno paviršiaus plotu (KPP) pagal dozavimo nomogramą, skiriant tiekiamas 20 mg ir 60 mg tabletes, skirtas suaugusiems. 55-ųjų pacientų amžiaus mediana buvo 13 metų (intervalas: 4–18 metų). Populiacijos PK analizė buvo sudaryta naudojant abiejų tyrimų metu surinktus PK duomenis. Kabozantinibo PK buvo tinkamai aprašyta naudojant dviejų skyrių modelį su pirmos eilės eliminacijos ir pirmos eilės absorbcijos procesais. Įrodymų, kad amžius, lytis, etniškumas ir naviko tipas veikė kabozantinibo PK vaikams ir paaugliams, negauta. Buvo įrodyta, kad tik KPP yra reikšmingas rodiklis prognozuojant kabozantinibo PK. Sukurtuose modeliuose tiriant tris dozes (30, 40 ir 55 mg/m²) priklausomybės nuo dozės pastebėta nebuvo. Ekspozicija tiriamiems vaikams ir paaugliams skyrus pagal KPP apskaičiuotą 40 mg/m² dozę buvo panaši į ekspoziciją suaugusiems, kuriems buvo skiriama fiksuota 60 mg per parą dozė.

5.3. Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toliau aprašomos nepageidaujamos reakcijos, nepasireiškusios klinikiniuose tyrimuose, tačiau pastebėtos gyvūnams esant ekspozicijos lygiui, panašiam į klinikinės ekspozicijos lygį reikšmė ir galima reikšmė klinikiniam vartojimui.

Žiurkių ir šunų kartotinių dozių toksinio poveikio iki 6 mėnesių trukmės tyrimuose pastebėtas toksinis poveikis virškinimo sistemai, kaulų čiulpams, limfiniam audiniui, inkstams, antinksčiams ir lytinių organų audiniams. Duomenys rodo, kad nepastebėto neigiamo poveikio riba (NOAEL) buvo mažesnė už klinikinės ekspozicijos žmonėms lygį vartojant numatytą dozę.

Atlikus standartinius genotoksiškumo tyrimus, kabozantinibo mutageninio ar klastogeninio poveikio nepastebėta. Kancerogeninis kabozantinibo potencialas buvo įvertintas dviejų rūšių gyvūnams:

transgeninėms rasH2 pelėms ir Sprague-Dawley žiurkėms. Dvejų metų trukmės kancerogeniškumo tyrimo metu žiurkėms su kabozantinibu susiję navikų atvejai apėmė gerybinę feochromocitomos, vienos ar kartu su piktybine feochromocitoma / kompleksine piktybine antinksčių feochromocitoma, padažnėjimą abiejų lyčių gyvūnams, kai ekspozicija buvo gerokai mažesnė už numatytą ekspoziciją žmonėms. Žiurkėms nustatytų navikinių pažeidimų klinikinė reikšmė neaiški, tačiau tikėtina, kad maža.

Tyrimuose naudojant rasH2 pelių liniją, duodant šiek tiek didesnę dozę, nei ketinama skirti žmonėms, kancerogeninio kabozantinibo poveikio nenustatyta.

Žiurkių vaisingumo tyrimai parodė, kad patinų ir patelių vaisingumas sumažėjo. Be to, šunų patinams buvo pastebėta hipospermatogenezė esant ekspozicijai, mažesnei už klinikinės ekspozicijos žmonėms lygį vartojant numatytą dozę.

Embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimai buvo atlikti su žiurkėmis ir triušiais. Žiurkėms kabozantinibas sukėlė embriono žūtį po implantacijos, vaisiaus edemą, zuikio lūpą arba vilko gomurį, odos aplaziją ir uodegos perlinkimą arba rudimentinės uodegos susiformavimą. Triušiams kabozantinibas sukėlė vaisiaus minkštųjų audinių pokyčių (sumažėjęs blužnies dydis, maža vidurinė plaučių skiltis arba jos nesusiformavimas) arba didesnę bendrųjų vaisiaus apsigimimų dažnį. Toksinio poveikio embrionui ir vaisiui NOAEL vertės ir teratogeniniai duomenys buvo žemiau už klinikinės ekspozicijos žmonėms lygio vartojant numatytą dozę.

Jaunoms žiurkėms (kurių amžius atitinka > 2 metų amžiaus vaikus) skiriant kabozantinibo pastebėtas baltųjų kraujo ląstelių kiekio padidėjimas, susilpnėjusi hemopoezė, sulėtėjęs brendimas arba patelių lytinės sistemos nesubrendimas (makšties atsivėrimas neuždelstas), dantų patologija, sumažėjęs mineralų kiekis kauluose ir kaulų tankis, kepenų pigmentacija ir limfmazgių limfinė hiperplazija. Pokyčiai gimdoje, kiaušidėse ir susilpnėjusi hemopoezė buvo trumpalaikiai reiškiniai, o pokyčiai kauluose ir kepenų pigmentacija neišnyko. Jaunoms žiurkėms (kurių amžius atitinka < 2 metų amžiaus vaikus) buvo pastebėta panašių su vaistinio preparato vartojimu susijusių pokyčių ir papildomų patinų reprodukcinės sistemos pokyčių (sėklinių kanalėlių degeneracija ir [arba] atrofija, sumažėjęs spermatozoidų kiekis sėklidės prielipe), ir žiurkės buvo jautresnės kabozantinibo sukeltam toksiniam poveikiui skiriant panašias dozes.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės sudėtis

Mikrokristalinė celiuliozė

Bevandenė laktozė

Hidroksipropilceliuliozė

Kroskarmeliozės natrio druska

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Magnio stearatas

Dengiamoji plėvelė

Hipromeliozė 2910

Titano oksidas (E171)

Triacetinas

Geležies geltonasis oksidas (E172)

6.2. Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3. Tinkamumo laikas

4 metai.

6.4. Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

DTPE buteliukai su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu, trys drėgmę sugeriantys silikagelio maišeliai ir poliesterio vija. Kiekviename buteliuke yra 30 plėvele dengtų tablečių.

6.6. Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

CABOMETYX 20 mg plėvele dengtos tabletės
EU/1/16/1136/002

CABOMETYX 40 mg plėvele dengtos tabletės
EU/1/16/1136/004

CABOMETYX 60 mg plėvele dengtos tabletės
EU/1/16/1136/006

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2016 m. rugsėjo 9 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2021 m. balandžio 21 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
PRANCŪZIJA

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;

kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

CABOMETYX 20 mg plėvele dengtos tabletės
kabozantinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra kabozantinibo (S)-malato, atitinkančio 20 mg kabozantinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė.
30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Išmesti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/16/1136/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

CABOMETYX 20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

CABOMETYX 40 mg plėvele dengtos tabletės
kabozantinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra kabozantinibo (S)-malato kiekis, atitinkantis 40 mg kabozantinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė.
30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Išmesti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1136/004

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

CABOMETYX 40 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

CABOMETYX 60 mg plėvele dengtos tabletės
kabozantinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra kabozantinibo (S)-malato kiekis, atitinkantis 60 mg kabozantinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė.
30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Išmesti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/16/1136/006

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

CABOMETYX 60 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

CABOMETYX 20 mg plėvele dengtos tabletės
kabozantinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra kabozantinibo (S)-malato kiekis, atitinkantis 20 mg kabozantinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1136/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

CABOMETYX 40 mg plėvele dengtos tabletės
kabozantinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra kabozantinibo (S)-malato kiekis, atitinkantis 40 mg kabozantinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1136/004

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

CABOMETYX 60 mg plėvele dengtos tabletės
kabozantinibas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra kabozantinibo (S)-malato kiekis, atitinkantis 60 mg kabozantinibo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1136/006

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

CABOMETYX 20 mg plėvele dengtos tabletės
CABOMETYX 40 mg plėvele dengtos tabletės
CABOMETYX 60 mg plėvele dengtos tabletės
kabozantinibas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra CABOMETYX ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant CABOMETYX
3. Kaip vartoti CABOMETYX
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti CABOMETYX
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra CABOMETYX ir kam jis vartojamas

Kas yra CABOMETYX

CABOMETYX yra vaistas nuo vėžio, kurio veiklioji medžiaga – kabozantinibas.

Jis vartojamas suaugusiems gydyti:

- išplitusį tam tikro tipo inkstų vėžį, vadinamą inkstų ląstelių karcinoma,
- kepenų vėžį, kurie anksčiau buvo gydyti tam tikru vaistu nuo vėžio (sorafenibu),
- išplitusius neuroendokrininius navikus – navikus, kurie pirmiausia atsiranda kasoje, skrandyje, žarnyne, plaučiuose ar kituose organuose. Šis vaistas skiriamas, kai pacientams, kuriems yra šių navikų, ankstesnis gydymo pasirinkimas nebesukelia atsako.

CABOMETYX taip pat skiriamas gydyti vietiskai išplitusiam ar metastazavusiam diferencijuotam skydliaukės vėžiui suaugusiems pacientams, kai gydymas radioaktyviu jodu ir vaistai nuo vėžio nebegali sustabdyti ligos progresavimo.

CABOMETYX gali būti skiriamas derinyje su nivolumabu inkstų ląstelių vėžiui gydyti. Svarbu, kad taip pat perskaitytumėte nivolumabo pakuotės lapelį. Jeigu kyla klausimų apie šiuos vaistus, klauskite gydytojo.

Kaip veikia CABOMETYX

CABOMETYX blokuoja baltymus, vadinamus receptoriaus tiroksino kinazėmis (RTK), kurios dalyvauja ląstelių dauginimosi ir jas maitinančių naujų kraujagyslių susidarymo procesuose. Vėžio ląstelėse gali būti labai didelis šių baltymų kiekis, o šis vaistas, blokuodamas jų veiklą, gali sulėtinti naviko augimą ir padėti nutraukti vėžiui reikalingo kraujo tiekimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant CABOMETYX

CABOMETYX vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija kabozantinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku prieš pradėdami vartoti CABOMETYX, jeigu:

- aukštas Jūsų kraujospūdis;
- jeigu Jums šiuo metu arba praeityje buvo diagnozuota aneurizma (kraujagyslės sienelės išsipūtimas ir susilpnėjimas) arba kraujagyslės sienelės įplyšimas;
- vargina viduriavimas;
- neseniai buvo reikšmingas kraujavimas;
- per pastarąjį mėnesį Jums buvo atlikta operacija (arba planuojama atlikti chirurginę intervenciją), įskaitant odontologinę chirurginę intervenciją;
- sergate uždegimine žarnų liga (pavyzdžiui, Krono liga ar opiniu kolitu, divertikulitu ar apendicitu);
- neseniai kojose buvo krešulių, patyrėte insultą ar širdies priepuolį;
- turite skydliaukės problemų. Pasakykite savo gydytojui, jeigu greičiau pavargstate, jaučiate, kad Jums dažnai šalta, ar pažemėjo balsas vartojant šio vaisto;
- sergate kepenų ar inkstų liga.

Jei Jus vargina kuris nors iš šių sutrikimų, pasakykite gydytojui

Jus gali tekti gydyti nuo šių sutrikimų arba gydytojas gali nuspręsti pakeisti Jums skiriamą CABOMETYX dozę arba visai nutraukti gydymą. Taip pat žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“. Savo odontologui taip pat turite pasakyti, kad vartojate šį vaistą. Labai svarbu, kad gerai prižiūrėtumėte savo burną gydymo metu.

Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir paaugliams vartoti CABOMETYX nerekomenduojama. Šio vaisto poveikis jaunesniems kaip 18 metų amžiaus asmenims netirtas.

Kiti vaistai ir CABOMETYX

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. To reikia todėl, kad CABOMETYX gali daryti įtaką kitų vaistų poveikiui. Kai kurie kiti vaistai taip pat gali daryti įtaką CABOMETYX poveikiui. Tai gali reikšti, kad gydytojui reikės pakeisti Jūsų vartojamo (-ų) vaisto (-ų) dozę (-es). Turite pasakyti gydytojui apie visus vartojamus vaistus, o ypač jei vartojate:

- vaistų nuo grybelių sukeltos infekcijos, tokių kaip itrakonazolas, ketokonazolas ir posakonazolas;
- vaistų nuo bakterijų sukeltos infekcijos (antibiotikų), tokių kaip eritromicinas, klaritromicinas ir rifampicinas;
- vaistų nuo alergijos, tokių kaip feksofenadinas;
- vaistų krūtinės anginai (krūtinės skausmui dėl nepakankamo širdies aprūpinimo krauju) gydyti, pvz., ranolazino;
- vaistų nuo epilepsijos ar traukulių, tokių kaip fenitoinas, karbamazepinas ir fenobarbitalis;
- vaistažolių preparatų, kurių sudėtyje yra jonažolių (*Hypericum perforatum*), kartais vartojamų nuo depresijos ar su depresija susijusių sutrikimų, pavyzdžiui, nerimo;
- vaistų, skiriamų kraujui skystinti, tokių kaip varfarinas ir dabigatrano eteksilatas;
- vaistų, skirtų kraujospūdžiui mažinti ar gydyti nuo kitų širdies ligų, pavyzdžiui, aliskirenas, ambrisentan, digoksinas, talinololis ir tolvaptanas;
- vaistų nuo diabeto, tokių kaip saksagliptinas ir sitagliptinas;
- vaistų nuo podagros, tokių kaip kolchicinas;
- vaistų nuo ŽIV ar AIDS, tokių kaip efavirenas, ritonaviras, maravirokas ir emtricitabinas;

- vaistų, skiriamų siekiant išvengti transplantato atmetimo (ciklosporino), ir vaistų derinių su ciklosporinu gydant nuo reumatoidinio artrito ir psoriazės.

CABOMETYX vartojimas su maistu

Kol vartojate šio vaisto, venkite valgyti produktų, kuriuose yra greipfrutų sulčių, nes jie gali padidinti CABOMETYX kiekį Jūsų kraujyje.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Kol esate gydoma CABOMETYX, reikia vengti pastoti. Jei Jūs ar gydomo vyro partnerė gali pastoti, per gydymo laikotarpį ir mažiausiai 4 mėnesius po gydymo pabaigos reikia naudoti tinkamas nėštumo kontrolės priemonės. Pasitarkite su gydytoju, kokios nėštumo kontrolės priemonės yra tinkamos vartojant šį vaistą (taip pat žr. skyrių „Kiti vaistai ir CABOMETYX“ aukščiau).

Jeigu gydymo šiuo vaistu metu Jūs ar gydomo vyro partnerė pastoja ar planuoja pastoti, apie tai pasakykite gydytojui.

PRIEŠ pradėdami vartoti šį vaistą pasakykite gydytojui, jei Jūs ar gydomo vyro partnerė planuoja ar svarsto galimybę pastoti pabaigus gydymą. Gali būti, kad gydymas šiuo vaistu paveiks Jūsų vaisingumą.

Šį vaistą vartojančios moterys per gydymo laikotarpį ir dar mažiausiai 4 mėnesius po gydymo pabaigos negali žindyti kūdikio, nes kabozantinibo ir (arba) jo metabolitų gali patekti į motinos pieną ir pakenkti kūdikiui.

Jei šį vaistą vartojate kartu su geriamaisiais kontraceptikais, pastarieji gali būti neveiksmingi. Vartodami šį vaistą ir dar mažiausiai 4 mėnesius po gydymo pabaigos papildomai turite naudoti barjerinį nėštumo kontrolės metodą (pvz., prezervatyvą ar diafragmą).

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vairuodami ar valdydami mechanizmus būkite atsargūs. Nepamirškite, kad CABOMETYX gali sukelti nuovargį ar silpnumą ir daryti įtaką Jūsų gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus.

CABOMETYX sudėtyje yra laktozės

Šio vaisto sudėtyje yra laktozės (cukraus rūšis). Jei gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

CABOMETYX sudėtyje yra natrio

Šio vaisto vienoje tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti CABOMETYX

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Turite vartoti šį vaistą tol, kol gydytojas nuspręs gydymą nutraukti. Jei pasireikštų sunkus šalutinis poveikis, gydytojas gali nuspręsti pakeisti dozę arba gydymą nutraukti anksčiau, nei planuota. Gydytojas pasakys, ar reikia koreguoti Jūsų dozę.

CABOMETYX reikia vartoti kartą per parą. Įprasta dozė yra 60 mg, tačiau gydytojas gali nuspręsti, kad Jums tinkama kita dozė.

Kai šis vaistas vartojamas derinyje su nivolumabu išplitusiam inkstų vėžiui gydyti, rekomenduojama CABOMETYX dozė yra 40 mg kartą per parą.

Nevartokite CABOMETYX su maistu. Likus mažiausiai 2 valandoms iki šio vaisto vartojimo ir 1 valandą po vaisto vartojimo turite nieko nevalgyti. Išgerkite tabletę užgerdami stikline vandens. Tabletės nesmulkinkite.

Ką daryti pavartojus per didelę CABOMETYX dozę?

Jeigu suvartojote didesnę šio vaisto dozę, nei nurodyta, nedelsdami pasitarkite su gydytoju arba kreipkitės į ligoninę; su savimi turėkite tabletes ir šį lapelį.

Pamiršus pavartoti CABOMETYX

- Jeigu iki kitos dozės vartojimo liko ne mažiau kaip 12 valandų, kiek įmanoma greičiau suvartokite praleistą dozę. Kitą dozę vartokite įprastu metu.
- Jeigu iki kitos dozės vartojimo liko mažiau kaip 12 valandų, praleistos dozės nevartokite. Kitą dozę vartokite įprastu metu.

Nustojus vartoti CABOMETYX

Nustojus vartoti vaistą gali dingti jo poveikis. Nenustokite vartoti šio vaisto, nebent aptarėte tai su gydytoju.

Šio vaisto vartojant kartu su nivolumabu, pirmiausia vartosite nivolumabą, o tada CABOMETYX.

Norėdami sužinoti, kaip vartoti nivolumabą, perskaitykite šio vaisto pakuotės lapelį. Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Jei Jums pasireiškia šalutinis poveikis, gydytojas gali nurodyti vartoti mažesnę CABOMETYX dozę. Gydytojas taip pat gali paskirti kitų vaistų, kurie padės kontroliuoti šalutinį poveikį.

Jei pastebite bet kurį toliau išvardytą šalutinį poveikį, nedelsiant kreipkitės į gydytoją – gali prireikti skubaus medicininio gydymo:

- simptomus, įskaitant pilvo skausmą, pykinimą (šleikštulį), vėmimą, vidurių užkietėjimą ar karščiavimą. Tai gali būti virškinimo sistemos organų perforacijos – skrandyje ar žarnose atsiradusios skylės – požymiai, kurie gali kelti pavojų gyvybei. Virškinimo trakto prakiurimas yra dažnas poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų);
- sunkų ar nekontroliuojamą kraujavimą, pasireiškiantį simptomais, tokiais, kaip vėmimas krauju, juodos išmatos, kraujas šlapime, galvos skausmas, atsikosėjimas krauju. Tai yra dažnas poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų);
- mieguistumą, sumišimą arba sąmonės netekimą. Tai gali pasireikšti dėl kepenų sutrikimo, poveikis yra dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų);
- patinimą ar dusulį. Tai labai dažni šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų);
- prastą žaizdos gijimą. Šis poveikis yra nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų);
- traukulius, galvos skausmą, sumišimą, negalėjimą sutelkti dėmesio. Tai gali būti sutrikimo, vadinamo užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromu (UGES), požymiai. UGES atsiranda nedažnai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų);
- burnos, dantų ir (arba) žandikaulio skausmą, burnos ertmės patinimą ar skausmingumą, žandikaulio nutirpimą ar sunkumo jausmą arba dantų klibėjimą. Tai galėtų būti žandikaulio kaulų pažeidimo (osteonekrozės) požymiai. Šis poveikis yra nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų).

Kitas šalutinis poveikis, kai vartojamas vien CABOMETYX

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Mažakraujystė (mažas raudonųjų kraujo ląstelių, pernešančių deguonį, skaičius), mažas trombocitų skaičius (ląstelės, padedančios kraujui krešėti).
- Skydliaukės veiklos susilpnėjimas, galintis pasireikšti nuovargiu, svorio didėjimu, vidurių užkietėjimu, šalčio pojūčiu ir odos sausumu.
- Sumažėjęs apetitas, pakitęs skonio pojūtis.
- Sumažėjęs magnio, kalio ar kalcio kiekis kraujyje.
- Sumažėjęs baltymo albumino (kuris cirkuliuodamas kraujyje organizme perneša tokias medžiagas kaip hormonai, vaistai ir fermentai) kiekis kraujyje.
- Galvos skausmas, svaigulys.
- Padidėjęs kraujospūdis (hipertenzija).
- Kraujavimas.
- Sunkumas kalbėti, užkimimas (disfonija), kosulys ir dusulys.
- Skrandžio sutrikimas, įskaitant viduriavimą, pykinimą, vėmimą, vidurių užkietėjimą, nevirškinimą ir pilvo skausmą.
- Burnos ar ryklės paraudimas, patinimas ar skausmas (stomatitas).
- Odos išbėrimas, kartais su pūslelėmis, niežėjimas, plaštakų ar kojų padų skausmas, išbėrimas.
- Plaštakų, rankų, kojų ar pėdų skausmas, sąnarių skausmas.
- Nuovargis ar silpnumas, burnos ir virškinimo trakto gleivinės uždegimas, kojų ir rankų patinimas.
- Svorio sumažėjimas.
- Kepenų funkcijos tyrimų pakitimai (padidėjęs kepenų fermentų aspartataminotransferazės, alaninaminotransferazės ir šarminės fosfatazės aktyvumas).

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Abscesas (pūlių sankaupa, lydimas patinimo ir uždegimo).
- Dehidratacija.
- Sumažėjęs fosfatų ir natrio kiekis kraujyje.
- Padidėjęs kalio kiekis kraujyje.
- Bilirubino (organizmo atliekų) kiekio kraujyje padidėjimas (dėl to gali pasireikšti gelta / pagelsti oda ar akių baltymai).
- Cukraus kiekio kraujyje padidėjimas (hiperglikemija) ar sumažėjimas (hipoglikemija).
- Nervų uždegimas (sukeliantis rankų ir kojų tirpimą, silpnumą, dilgčiojimą ar deginimo pojūtį).
- Spengimas ausyse (ūžesys [*tinnitus*]).
- Kraujo krešuliai venose, žemas kraujospūdis (hipotenzija).
- Kraujo krešuliai plaučiuose, nosies gleivinės uždegimas (alerginis rinitas).
- Kasos uždegimas, kūno audinių skausmingas įtrūkimas ar kreivas suaugimas (fistulė), gastroezofaginio reflukso liga (skrandžio rūgštingumo padidėjimas), hemorojus (veninių mazgų išangėje susidarymas), burnos džiūvimas ir skausmas burnoje, sunkumas ryti, pilvo pūtimas.
- Stiprus odos niežėjimas, nuplikimas (plaukų išslinkimas ir išretėjimas), odos sausumas, spuogai, plaukų spalvos pokyčiai, viršutinio odos sluoksnio sustorėjimas, odos paraudimas.
- Raumenų spazmai.
- Baltymas šlapime (nustatomas, atlikus tyrimus).
- Kepenų funkcijos tyrimų pakitimai (padidėjęs kepenų fermento gamaglutamiltransferazės aktyvumas Jūsų kraujyje).
- Inkstų funkcijos tyrimų pakitimai (padidėjęs kreatinino kiekis Jūsų kraujyje).
- Fermentų, skaidančių riebalus (lipazės) ir skaidančių krakmolą (amilazės) aktyvumo padidėjimas.
- Padidėjęs cholesterolio ar trigliceridų kiekis kraujyje.
- Sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių (kurios svarbios kovojant su infekcija) skaičius.
- Plaučių infekcija (pneumonija).

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Traukuliai, insultas.
- Labai aukštas kraujo spaudimas.
- Kraujo krešuliai arterijose.
- Tulžies ištekėjimo iš kepenų sumažėjimas.
- Liežuvio skausmas ar deginimas (glosodinija).
- Širdies priepuolis.
- Krešulys, kuris keliavo Jūsų arterijomis ir užstrigo.
- Subliūškęs plautis, kai likę oro tarp plaučio ir krūtinės, dažnai sukeliantis dusulį (pneumotoraksas).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Kraujagyslės sienelės išsipūtimas ir susilpnėjimas arba kraujagyslės sienelės įplyšimas (aneurizmos ir arterijų disekacijos).
- Kraujagyslių odoje uždegimas (odos vaskulitas).

Apie toliau išvardytą šalutinį poveikį buvo pranešta **CABOMETYX vartojant derinyje su nivolumabu**:

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Viršutinių kvėpavimo takų infekcijos.
- Sumažėjusi skydliaukės veikla. Simptomai gali apimti nuovargį, svorio didėjimą, vidurių užkietėjimą, šalčio pojūtį ir odos sausumą.
- Padidėjusi skydliaukės veikla. Simptomai gali apimti greitą širdies plakimą, prakaitavimą ir svorio sumažėjimą.
- Apetito sumažėjimas, pasikeitęs skonio pojūtis.
- Galvos skausmas, galvos svaigimas.
- Didelis kraujospūdis (hipertenzija).
- Sunkumas kalbėti, užkimimas (disfonija), kosulys ir dusulys.
- Skrandžio sutrikimas, įskaitant viduriavimą, pykinimą, vėmimą, nevirškinimą, pilvo skausmą ir vidurių užkietėjimą.
- Burnos ar gerklės paraudimas, patinimas ar skausmas (stomatitas).
- Odos išbėrimas, kartais su pūslelėmis, niežėjimas, rankų ar pėdų skausmas, odos išbėrimas ar smarkus niežėjimas.
- Sąnarių skausmas (artralgija), raumenų spazmai, raumenų silpnumas ir raumenų skausmas.
- Baltymai šlapime (matoma atlikus tyrimą).
- Nuovargio ar silpnumo pojūtis, karščiavimas ir edema (patinimas).
- Pakitę kepenų funkcijos tyrimų rezultatai (padidėjęs kepenų fermentų aspartataminotransferazės, alaninaminotransferazės ar šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje, padidėjęs šalutinės medžiagos bilirubino kiekis kraujyje).
- Pakitę inkstų funkcijos tyrimai (padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje).
- Didelis (hiperglikemija) ar mažas (hipoglikemija) cukraus kiekis kraujyje.
- Anemija (sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių, pernešančių deguonį skaičius), baltųjų kraujo ląstelių (kurios svarbios kovojant su infekcijomis) skaičiaus sumažėjimas, trombocitų (ląstelių, kurios padeda kraujui krešėti) skaičiaus sumažėjimas.
- Padidėjęs fermento, skaidančio riebalus (lipazės), ir fermento, skaidančio krakmolą (amilazės), aktyvumas.
- Sumažėjęs fosfato kiekis.
- Padidėjęs ar sumažėjęs kalio kiekis.
- Sumažėjęs ar padidėjęs kalcio, magnio ar natrio kiekis kraujyje.
- Sumažėjęs kūno svoris.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Sunki plaučių infekcija (pneumonija).
- Tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų eozinofilais, skaičiaus padidėjimas.
- Alerginė reakcija (įskaitant anafilaksinę reakciją).
- Sumažėjusi antinksčių (liaukų, esančių virš inkstų) gaminamų hormonų sekrecija.
- Dehidratacija.
- Nervų uždegimas (sukeliantis rankų ir kojų užtūpimą, silpnumą, dilgčiojimą ar deginantį skausmą).
- Spengimas ausyse (tinitas).
- Akių sausmė ir neryškus matymas.
- Širdies ritmo ar susitraukimų dažnio pokyčiai, greitas širdies plakimas.
- Krešuliai kraujagyslėse.
- Plaučių uždegimas (pneumonitas, kuriam būdingas kosulys ir sunkumas kvėpuoti), kraujo krešulys plautyje, skystis aplink plaučius.
- Kraujavimas iš nosies.
- Storosios žarnos uždegimas (kolitas), burnos sausmė, burnos ertmės skausmas, skrandžio uždegimas (gastritas) ir hemorojus.
- Kepenų uždegimas (hepatitas).
- Odos sausmė ir paraudimas.
- Alopecija (plaukų slinkimas ir plonėjimas), plaukų spalvos pokytis.
- Sąnarių uždegimas (artritas).
- Inkstų funkcijos nepakankamumas (įskaitant staigų inkstų funkcijos sutrikimą).
- Skausmas, krūtinės skausmas.
- Padidėjusi trigliceridų koncentracija kraujyje.
- Padidėjusi cholesterolio koncentracija kraujyje.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- Su nivolumabo infuzija susijusios alerginės reakcijos.
- Hipofizės, liaukos, išsidėsčiusios smegenų pagrinde, uždegimas (hipofizitas), skydliaukės patinimas (tiroiditas).
- Laikinas nervų uždegimas, sukeliantis galūnių skausmą, silpnumą ir paralyžių (Gijeno-Bare [*Guillain-Barré*] sindromas); raumenų silpnumas ir nuovargis be atrofijos (miastenijos sindromas).
- Galvos smegenų uždegimas.
- Akies uždegimas (sukeliantis skausmą ir paraudimą).
- Širdies raumens uždegimas.
- Krešulys, kuris keliaivo Jūs arterijomis ir užstrigo.
- Kasos uždegimas (pankreatitas), žarnos perforacija, deginimo ar skausmingumo pojūtis liežuvyje (glosodinija).
- Odos liga su sustorėjusiais raudonos odos plotais, dažnai su sidabro spalvos žvyneliais (psoriazė).
- Dilgėlinė (niežtintis išbėrimas).
- Raumenų skausmingumas dėl silpnumo, kurio nesukėlė fizinė veikla (miopatija), žandikaulio kaulo pažeidimas, skausmingas plyšimas arba nenormalus audinių suaugimas kūne (fistulė).
- Inkstų uždegimas.
- Subliūškęs plautis, kai likę oro tarp plaučio ir krūtinės, dažnai sukeltas dusulį (pneumotoraksas).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Kraujagyslių odoje uždegimas (odos vaskulitas)
- Progresuojantis intrahepatinių tulžies latakų pažeidimas ir nykimas bei gelta.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti CABOMETYX

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

CABOMETYX sudėtis

Veiklioji medžiaga yra kabozantinibo (S)-malatas.

CABOMETYX 20 mg plėvele dengtos tabletės: kiekvienoje tabletėje yra kabozantinibo (S)-malato kiekis, atitinkantis 20 mg kabozantinibo.

CABOMETYX 40 mg plėvele dengtos tabletės: kiekvienoje tabletėje yra kabozantinibo (S)-malato kiekis, atitinkantis 40 mg kabozantinibo.

CABOMETYX 60 mg plėvele dengtos tabletės: kiekvienoje tabletėje yra kabozantinibo (S)-malato kiekis, atitinkantis 60 mg kabozantinibo.

Pagalbinės medžiagos yra:

- **Tabletės sudėtis:** mikrokristalinė celiuliozė, bevandenė laktozė, hidroksipropilceliuliozė, natrio kroskarmeliozė, bevandenis koloidinis silicio dioksidas, magnio stearatas (apie laktozės kiekį žr. 2 skyrių).
- **Dengiamoji plėvelė:** hipromeliozė, titano dioksidas (E171), triacetinas, geltonasis geležies oksidas (E172).

CABOMETYX išvaizda ir kiekis pakuotėje

CABOMETYX 20 mg plėvele dengtos tabletės yra geltonos, apvalios, be vagelės, vienoje tabletės pusėje yra raidės „XL“, kitoje pusėje – skaičius „20“.

CABOMETYX 40 mg plėvele dengtos tabletės yra geltonos, trikampio formos, be vagelės, vienoje tabletės pusėje yra raidės „XL“, kitoje pusėje – skaičius „40“.

CABOMETYX 60 mg plėvele dengtos tabletės yra geltonos, ovalo formos, be vagelės, vienoje tabletės pusėje yra raidės „XL“, kitoje pusėje – skaičius „60“.

CABOMETYX tiekiamas plastiko buteliukuose, kuriuose yra 30 plėvele dengtų tablečių.

Buteliuke yra trys silikagelio sausiklio maišeliai ir susukto poliesterio pluoštas plėvele dengtomis tabletėmis apsaugoti. Maišelius ir susukto poliesterio pluoštą laikykite buteliuke, sausiklio praryti negalima.

Registruotojas

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Prancūzija

Gamintojas

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu, Prancūzija

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

België /Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 9 243 96 00

Italia

Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: +359 2 8952 110

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

Česká republika

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

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. +370 700 33305

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

Magyarország

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

Deutschland, Österreich

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

Nederland

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

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Polska

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Portugal

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.