

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

CABOMETYX 20 mg apvalkotās tabletes

CABOMETYX 40 mg apvalkotās tabletes

CABOMETYX 60 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

CABOMETYX 20 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur kabozantiniba (S)-malātu, kas ir ekvivalents 20 mg kabozantiniba (*Cabozantinib*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 15,54 mg laktozes.

CABOMETYX 40 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur kabozantiniba (S)-malātu, kas ir ekvivalents 40 mg kabozantiniba (*Cabozantinib*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 31,07 mg laktozes.

CABOMETYX 60 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur kabozantiniba (S)-malātu, kas ir ekvivalents 60 mg kabozantiniba (*Cabozantinib*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 46,61 mg laktozes.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotās tabletes.

CABOMETYX 20 mg apvalkotās tabletes

Tabletes ir dzeltenas, apaļas un bez dalījuma līnijas, ar iespaidumu „XL” vienā pusē un „20” tabletes otrā pusē.

CABOMETYX 40 mg apvalkotās tabletes

Tabletes ir dzeltenas, trīsstūra formas un bez dalījuma līnijas, ar iespaidumu „XL” vienā pusē un „40” tabletes otrā pusē.

CABOMETYX 60 mg apvalkotās tabletes

Tabletes ir dzeltenas, ovālas formas un bez dalījuma līnijas, ar iespaidumu „XL” vienā pusē un „60” tabletes otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Nieru šūnu karcinoma (RCC)

CABOMETYX monoterapija paredzēta progresējošas nieru šūnu karcinomas ārstēšanai

- kā pirmās izvēles terapija pieaugušiem pacientiem ar vidēju vai augstu risku (skatīt 5.1. apakšpunktu),
- pieaugušajiem pēc sākotnēja vaskulārā endotēlija augšanas faktora (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) mērķterapijas kursa (skatīt 5.1. apakšpunktu).

CABOMETYX kombinācijā ar nivolumabu paredzēts pirmās izvēles terapijai, ārstējot progresējošu nieru šūnu karcinomu pieaugušajiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Hepatocelulāra karcinoma (HCC)

CABOMETYX monoterapija indicēta hepatocelulāras karcinomas (*hepatocellular carcinoma*, HCC) ārstēšanai pieaugušajiem, kuri iepriekš saņēmuši terapiju ar sorafenību.

Diferencēta vairogdziedzera karcinoma (DTC)

CABOMETYX monoterapijā ir paredzēts, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar lokāli progresējošu vai metastātisku diferencētu vairogdziedzera karcinomu (DTC), kas ir refraktāra pret radioaktīvā joda (RAJ) terapiju vai tai nepiemērota un ir progresējusi iepriekšējās sistēmiskās terapijas laikā vai pēc tās.

Neiroendokrīnie audzēji (NET)

CABOMETYX ir paredzēts, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar nerezecējamiem vai metastātiskiem, labi diferencētiem ekstrapankreatiskiem (epNET) un pankreatiskiem (pNET) neiroendokrīniem audzējiem, kas progresējuši pēc vismaz vienas iepriekšējas sistēmiskas terapijas, kas nav somatostatīna analogu terapija.

4.2. Devas un lietošanas veids

CABOMETYX terapija jāuzsāk ārstam, kuram ir pieredze pretvēža zāļu lietošanā.

Devas

CABOMETYX tabletes un kabozantiniba kapsulas nav bioekvivalentas un tādēļ nav savstarpēji aizvietošanas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

CABOMETYX monoterapija

Ieteicamā CABOMETYX deva RCC, HCC, DTC un NET ārstēšanai ir 60 mg vienu reizi dienā.

Ārstēšana jāturpina tik ilgi, kamēr pacientam vairs nav klīniska ieguvuma no ārstēšanas vai rodas nepieņemama toksicitāte.

CABOMETYX kombinācijā ar nivolumabu kā pirmās izvēles terapija, ārstējot progresējošu RCC

Ieteicamā CABOMETYX deva ir 40 mg vienu reizi dienā kombinācijā ar nivolumaba šķīdumu infūzijām, ievadot intravenozi 240 mg ik pēc 2 nedēļām vai 480 mg ik pēc 4 nedēļām, **vai** ar nivolumaba šķīdumu injekcijām, ievadot subkutāni 600 mg ik pēc 2 nedēļām vai 1200 mg ik pēc 4 nedēļām. Terapija jāturpina līdz slimības progresēšanai vai nepieļaujamai toksicitātei. Nivolumaba lietošana jāturpina līdz slimības progresēšanai, nepieļaujamai toksicitātei vai maksimāli 24 mēnešus pacientiem, kuriem nav vērojama slimības progresēšana (nivolumaba devas skatīt zāļu aprakstā (ZA)).

Ārstēšanas pielāgošana

Saistībā ar iespējamām nevēlamām blakusparādībām var būt nepieciešama terapijas īslaicīga pārtraukšana un/vai devas samazināšana (skatīt 1. tabulu). Ja monoterapijā nepieciešama devas samazināšana, to ir ieteicams samazināt līdz 40 mg dienā un tad līdz 20 mg dienā.

Lietojot CABOMETYX kombinācijā ar nivolumabu, devu ieteicams samazināt līdz 20 mg CABOMETYX vienu reizi dienā, bet pēc tam līdz 20 mg katru otro dienu (informāciju par ieteicamo nivolumaba terapijas pielāgošanu skatīt nivolumaba ZA).

Ja rodas 3. vai augstākas pakāpes toksicitāte vai nepanesama 2. pakāpes toksicitāte pēc Vispārējiem blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (*CTCAE*), ir ieteicama zāļu lietošanas pārtraukšana. Devas samazināšana ir ieteicama tādu blakusparādību gadījumā, kuras, ja nepāriet, var kļūt nopietnas vai nepanesamas.

Ja pacients ir aizmirsis lietot devu, to nedrīkst lietot, ja līdz nākamās devas lietošanas laikam atlicis mazāk par 12 stundām.

1. tabula. Ieteicamā CABOMETYX devas pielāgošanas taktika nevēlamu blakusparādību gadījumā

Nevēlamā blakusparādība un tās smaguma pakāpe	Ārstēšanas pielāgošana
1. un 2. pakāpes nevēlamās blakusparādības, kas ir panesamas un viegli pārvaldāmas	Devas pielāgošana parasti nav nepieciešama. Papildu uzturošā aprūpe, ja nepieciešams.
2. pakāpes nevēlamās blakusparādības, kas ir nepanesamas un nemazinās pēc devas samazināšanas un uzturošās aprūpes	Pārtraukt ārstēšanu, līdz nevēlamās blakusparādības smagums mazinās līdz ≤1. pakāpei. Papildu uzturošā aprūpe, ja nepieciešams. Apsvērt lietošanas atsākšanu ar samazinātu devu.
3. pakāpes nevēlamās blakusparādības (izņemot klīniski nenožīmīgas laboratorijas analīžu novirzes)	Pārtraukt ārstēšanu, līdz nevēlamās blakusparādības smagums mazinās līdz ≤1. pakāpei. Papildu uzturošā aprūpe, ja nepieciešams. Lietošanas atsākšana ar samazinātu devu.
4. pakāpes nevēlamās blakusparādības (izņemot klīniski nenožīmīgas laboratorijas analīžu novirzes)	Pārtraukt ārstēšanu. Uzsākt atbilstošu medicīnisko aprūpi. Ja nevēlamās blakusparādības smagums mazinās līdz ≤1. pakāpei, atsākt lietošanu mazākā devā. Ja nevēlamās blakusparādības smagums nemazinās, pilnīgi pārtraukt terapiju.
Paaugstināti aknu enzīmu rādītāji RCC pacientiem, kuri tiek ārstēti ar CABOMETYX kombinācijā ar nivolumabu	
ALAT vai ASAT > 3 reizes virs NAR, bet ≤10 reizes virs NAR, bet kopējais bilirubīns vienlaikus nepārsniedz ≥ 2 reizes virs NAR	Pārtraukt CABOMETYX un nivolumaba lietošanu līdz brīdim, kad šīs nevēlamās blakusparādības mazinājušās līdz pakāpei ≤1. Rodoties aizdomām par imūnmediētu reakciju, var tikt apsvērta kortikosteroīdu terapija (skatīt nivolumaba ZA). Atsākt vienu zāļu lietošanu vai vēlāk pēc atlabšanas, iespējams, apsvērt abu zāļu lietošanas atsākšanu. Atsākot lieto nivolumabu, skatīt nivolumaba ZA.
ALAT vai ASAT > 10 reizes virs NAR vai > 3 reizes virs NAR un vienlaikus kopējais bilirubīns ≥ 2 reizes virs NAR	Neatgriezeniski pārtraukt CABOMETYX un nivolumaba lietošanu. Rodoties aizdomām par imūnmediētu reakciju, var tikt apsvērta kortikosteroīdu terapija (skatīt nivolumaba ZA).

Piezīme: toksicitātes pakāpes noteiktas saskaņā ar Nacionālā Vēža institūta Vispārējo blakusparādību terminoloģijas kritēriju 4.0 versiju (NCI-CTCAE v4)

Citu zāļu vienlaicīga lietošana

Vienlaicīgi lietojot citas zāles, kas ir spēcīgi CYP3A4 inhibitori, ir jāievēro piesardzība, un ir jāizvairās no citu zāļu, kas ir spēcīgi CYP3A4 inducētāji, pastāvīgas vienlaicīgas lietošanas (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Jāapsver alternatīvu vienlaicīgi lietoto zāļu bez CYP3A4 inducēšanas vai inhibēšanas potenciāla vai ar minimālu potenciālu izvēle.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem (≥ 65 gadi) kabozantiniba devas pielāgošana netiek ieteikta.

Rase

Pamatojoties uz etnisko grupu, deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem kabozantinibs jālieto, ievērojot piesardzību.

Kabozantinību nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, jo šajā pacientu grupā nav pierādīts tā drošums un efektivitāte.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Tā kā par pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child - Pugh*) pieejamie dati ir ierobežoti, ieteikumus par devām sniegt nav iespējams. Šiem pacientiem ieteicama stingrāka vispārējā drošuma kontrole (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh*) klīniskās pieredzes nav, tādēļ šādiem pacientiem kabozantinibs nav ieteicams (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Sirdsdarbības traucējumi

Dati par pacientiem ar sirdsdarbības traucējumiem ir ierobežoti. Ieteikumus par devām nevar sniegt.

Pediatriskā populācija

Kabozantiniba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

CABOMETYX paredzēts iekšķīgai lietošanai. Tabletes ir jānorij veselas un nesasmalcinātas. Pacientiem ir jāsniedz norādījumi neko neēst vismaz 2 stundas pirms un 1 stundu pēc CABOMETYX lietošanas.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Tā kā vairums nevēlamo blakusparādību rodas ārstēšanas sākumā, pirmo astoņu ārstēšanas nedēļu laikā ārstam ir rūpīgi jānovēro pacienta stāvoklis, lai noteiktu, vai ir nepieciešama devas pielāgošana. Parasti agrīni parādās tādas nevēlamās blakusparādības kā hipokalcēmija, hipokaliēmija, trombocitopēnija, hipertensija, palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms (PPES), proteinūrija un kuņģa-zarnu trakta traucējumi (sāpes vēderā, gļotādas iekaisums, aizcietējums, caureja, vemšana).

Ārstējot iespējamās blakusparādības, var būt jāpārtrauc kabozantiniba terapija vai jāsamazina kabozantiniba deva (skatīt 4.2. apakšpunktu):

Devas samazināšana un lietošanas pārtraukšana saistībā ar nevēlamu notikumu (NN), kas radās attiecīgi 46–67 % un 70–84 % gadījumu ar kabozantinību ārstētajiem pacientiem, bija nepieciešama galvenajos monoterapijas klīniskajos pētījumos RCC (METEOR, CABOSUN), HCC (CELESTIAL), DTC (COSMIC-311) un NET (CABINET). Divi devu samazinājumi bija nepieciešami 9,4 %–33 % pacientu. Laika mediāna līdz pirmajam devas samazinājumam bija 38–106 dienas, bet līdz pirmajai zāļu lietošanas pārtraukšanai — 28–68 dienas.

Progresējošas nieru šūnu karcinomas gadījumā kā pirmās izvēles terapiju lietojot kabozantinību kombinācijā ar nivolumabu, kabozantiniba devas samazināšana un lietošanas pārtraukšana saistībā ar nevēlamu notikumu kas radās attiecīgi 54,1 % un 73,4 % pacientu, bija nepieciešama klīniskajā pētījumā (CA2099ER). Divi devu samazinājumi bija nepieciešami 9,4 % pacientu. Laika mediāna līdz pirmajam devas samazinājumam bija 106 dienas, bet līdz pirmajai zāļu lietošanas pārtraukšanai bija 68 dienas.

Hepatotoksicitāte

Ar kabozantinibu ārstētiem pacientiem bieži novērotas patoloģiskas izmaiņas aknu darbības izmeklējumos (paaugstināts alanīna aminotransferāzes [ALAT], aspartāta aminostransferāzes [ASAT] un bilirubīna līmenis). Pirms kabozantiniba terapijas sākuma ieteicams veikt aknu darbības izmeklējumus (ALAT, ASAT un bilirubīna līmeņa noteikšanu), un šos raksturlielumus ieteicams stingri kontrolēt terapijas laikā. Pacientiem, kuriem izmaiņas aknu darbības izmeklējumos saistītas ar kabozantiniba terapiju (t.i., nav pierādījumu par citu iespējamu cēloni), jāpiemēro 1. tabulā norādītie ieteikumi par devas pielāgošanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lietojot kabozantinibu kombinācijā ar nivolumabu, saistībā ar kabozantiniba monoterapiju pacientiem ar progresējošu RCC biežāk ziņots par 3. un 4. pakāpes ALAT un ASAT rādītāju palielinājumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms terapijas uzsākšanas un periodiski terapijas laikā jākontrolē aknu enzīmu rādītāji. Attiecībā uz abām zālēm jāievēro ārstēšanas vadlīnijas (skatīt 4.2. apakšpunktu un nivolumaba ZA). Ir ziņots par retiem izzūdošo žultsvadu sindroma gadījumiem. Visi gadījumi ir bijuši pacientiem, kuri pirms ārstēšanas ar kabozantinibu vai vienlaikus ar kabozantinibu ir saņēmuši imūnsistēmas kontrolpunkta inhibitorus.

Kabozantinibs tiek izvadīts galvenokārt caur aknām. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ieteicama stingrāka vispārējā drošuma kontrole (skatīt arī 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Aknu encefalopātija kabozantiniba terapijas laikā radās lielākai to pacientu relatīvai daļai, kuriem bija vidēji smagi aknu darbības traucējumi (B klase pēc *Child -Pugh*). Kabozantiniba lietošana nav ieteicama pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child -Pugh*, skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu encefalopātija

HCC pētījumā (CELESTIAL) aknu encefalopātija kabozantiniba grupā radās biežāk nekā placebo grupā. Kabozantinibs ir ticis saistīts ar caureju, vemšanu, samazinātu ēstgribu un elektrolītu līmeņa izmaiņām. Pacientiem ar HCC un aknu darbības traucējumiem šāda iedarbība ārpus aknām var provocēt aknu encefalopātijas rašanos. Jānovēro, vai pacientiem nerodas aknu encefalopātijas pazīmes un simptomi.

Perforācijas un fistulas

Kabozantiniba lietošanas laikā ir novērotas nopietnas KZT perforācijas un fistulas, reizēm letālas. Pirms terapijas ar kabozantinibu uzsākšanas ir rūpīgi jāizvērtē pacienti, kuriem ir iekaisīga zarnu slimība (piemēram, Krona slimība, čūlainais kolīts, peritonīts, divertikulīts vai apendicīts), audzēja infiltrācija kuņģa-zarnu traktā vai komplikācijas pēc iepriekš veiktas kuņģa-zarnu trakta operācijas (it īpaši, ja tās saistītas ar aizkavētu vai nepilnīgu sadzīšanu), un pēc tam ir rūpīgi jānovēro, vai pacientiem neparādās perforāciju un fistulu simptomi, ieskaitot abscesus un sepsi. Pastāvīga vai recidivējoša caureja ārstēšanas laikā var būt anālās fistulas attīstības riska faktors. Pacientiem, kuriem rodas kuņģa-zarnu trakta perforācija vai fistula, kuras adekvāta aprūpe nav iespējama, kabozantiniba lietošana ir jāpārtrauc.

Kuņģa-zarnu trakta (KZT) traucējumi

Daži biežāk ziņotie ar KZT saistītie notikumi bija caureja, slikta dūša/vemšana, samazināta ēstgriba un stomatīts/sāpes mutes dobumā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lai novērstu dehidratāciju, elektrolītu līdzsvara traucējumus un ķermeņa masas samazināšanos, ieteicams ātri sākt medicīnisku aprūpi, kas ietver balstterapiju ar antiemētiskiem, pretcaurejas vai antacīdiem līdzekļiem. Persistējošu vai atkārtotu nozīmīgu KZT nevēlamo blakusparādību gadījumā jāapsver zāļu lietošanas pārtraukšana vai devas samazināšana, vai kabozantiniba lietošanas pilnīga pārtraukšana (skatīt 1. tabulu).

Trombembolijas gadījumi

Kabozantiniba lietošanas laikā ir novērota venozā (ieskaitot plaušu emboliju) un arteriālā trombembolija, kas dažkārt bija letāla. Kabozantinibs jālieto piesardzīgi pacientiem, kuriem ir šādu gadījumu rašanās risks vai kuriem šādi gadījumi ir anamnēzē.

HCC pētījumā (CELESTIAL) kabozantiniba lietotājiem radās portālās vēnas tromboze, tai skaitā bija viens letāls gadījums. Pacientiem, kuriem anamnēzē ir invāzija portālajā vēnā, varētu būt lielāks portālās vēnas trombozes risks. Kabozantiniba lietošana ir jāpārtrauc pacientiem, kuriem attīstās akūts miokarda infarkts vai jebkādas citas klīniski nozīmīgas trombemboliskas komplikācijas. Pētījumā CABINET venozās trombembolijas attīstības biežums pNET kohortā bija lielāks (19 %) salīdzinājumā ar epNET kohortas (3,8 %) dalībniekiem, kuri saņēma kabozantinibu.

Asiņošana

Kabozantiniba lietošanas laikā ir novērota smaga asiņošana, kas dažkārt bija letāla. Pirms terapijas ar kabozantinibu uzsākšanas ir rūpīgi jāizvērtē pacientu stāvoklis, kuriem pirms ārstēšanas uzsākšanas ir bijusi smaga asiņošana. Kabozantinibu nedrīkst lietot pacientiem ar smagu asiņošanu vai tās risku.

HCC pētījumā (CELESTIAL) kabozantiniba grupā letālas asiņošanas gadījumi radās ar lielāku sastopamības biežumu nekā placebo grupā. Progresējošas HCC slimnieku grupā noslieci uz smagu asiņošanu var radīt šādi riska faktori – audzēja invāzija lielajos asinsvados, kā arī aknu ciroze, kas izraisa barības vada varikozu, portālo hipertensiju un trombocitopēniju. Pacienti, kuri vienlaikus saņēma terapiju ar antikoagulantiem vai antitrombotiskiem līdzekļiem, no CELESTIAL pētījuma tika izslēgti. No šī pētījuma tika izslēgti arī pacienti ar neārstētu vai nepilnīgi ārstētu varikozu ar asiņošanu vai lielu asiņošanas risku.

Pētījumā, kurā kabozantinibs kombinācijā ar nivolumabu tika lietots kā pirmās izvēles terapija, ārstējot progresējošu RCC (CA2099ER), nedrīkstēja piedalīties pacienti, kuriem terapeitiskās devās tika lietoti antikoagulanti.

Aneirismas un artēriju disekcijas

VEGF inhibitoru lietošana pacientiem ar hipertensiju vai bez tās var veicināt aneirismu un/vai artēriju disekciju veidošanos. Pirms kabozantiniba terapijas šis risks ir rūpīgi jāapsver pacientiem ar riska faktoriem, piemēram, hipertensiju vai aneirismu anamnēzē.

Trombocitopēnija

HCC pētījumā (CELESTIAL), DTC pētījumā (COSMIC-311) un NET pētījumā (CABINET) tika ziņots par trombocitopēniju un samazinātu trombocītu skaitu. Kabozantiniba terapijas laikā jākontrolē trombocītu skaits un zāļu deva jāpielāgo atkarībā no trombocitopēnijas smaguma pakāpes (skatīt 1. tabulu).

Brūču komplikācijas

Kabozantiniba lietošanas laikā ir novērotas brūču komplikācijas. Ja iespējams, terapija ar kabozantinibu ir jāpārtrauc vismaz 28 dienas pirms plānotu ķirurģisko, tostarp stomatoloģisko vai invazīvu stomatoloģisko, procedūru veikšanas. Lēmumu atsākt terapiju ar kabozantinibu pēc ķirurģiskās iejaukšanās jāpamato ar klīnisko novērtējumu par atbilstošu brūces dzīšanu. Kabozantiniba lietošana ir jāpārtrauc pacientiem ar brūču dzīšanas komplikācijām, kurām nepieciešama medicīniska iejaukšanās.

Hipertensija

Kabozantiniba lietošanas laikā ir novērota hipertensija, tai skaitā hipertensīvā krīze. Pirms kabozantiniba terapijas uzsākšanas jānormalizē asinsspiediens. Pēc kabozantiniba lietošanas uzsākšanas agrīni un regulāri jāveic asinsspiediena kontrole, un, ja nepieciešams, jānodrošina atbilstoša antihipertensīvā terapija. Noturīgas hipertensijas, kas nepāriet arī pēc antihipertensīvo līdzekļu lietošanas, gadījumā kabozantiniba lietošana jāpārtrauc līdz tiek panākta asinsspiediena kontrole, un pēc tam kabozantiniba lietošanu var atsākt mazākā devā. Kabozantiniba lietošana ir jāpārtrauc, ja hipertensija ir smaga un noturīga, neskatoties uz antihipertensīvās terapijas pielietošanu un kabozantiniba devas samazināšanu. Hipertensīvās krīzes gadījumā kabozantiniba lietošana ir jāpārtrauc.

Osteonekroze

Lietojot kabozantinibu, ir novērota žokļa osteonekroze. Pirms kabozantiniba lietošanas uzsākšanas un periodiski ārstēšanas ar kabozantinibu laikā jāveic mutes dobuma izmeklējumi. Pacienti jākonsultē par mutes dobuma higiēnas praksi. Ja iespējams, ārstēšana ar kabozantinibu jāpārtrauc vismaz 28 dienas pirms plānotu stomatoloģisko vai invazīvu stomatoloģisko procedūru veikšanas. Jāievēro piesardzība, lietojot pacientiem, kuri saņem ar žokļa osteonekrozi saistītus līdzekļus (piemēram, bisfosfonātus). Pacientiem, kuriem tiek konstatēta žokļa osteonekroze, kabozantiniba lietošana jāpārtrauc.

Palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms

Kabozantiniba lietošanas laikā ir novērots palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms (*palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome*, PPES). Ja PPES ir smags, ir jāapsver ārstēšanas ar kabozantinibu pārtraukšana. Kad PPES samazinās līdz 1. pakāpei, kabozantiniba lietošana ir jāatsāk ar mazāku devu.

Proteinūrija

Kabozantiniba lietošanas laikā ir novērota proteinūrija. Ārstēšanas ar kabozantinibu laikā regulāri jākontrolē proteīna līmenis urīnā. Pacientiem, kuriem attīstās nefrotiskais sindroms, kabozantiniba lietošana ir jāpārtrauc.

Mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindroms

Kabozantiniba lietošanas laikā ir novērots mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindroms (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). Šis sindroms jāapsver pacientiem, kuriem novēro multiplus simptomus, ieskaitot krampjus, galvassāpes, redzes traucējumus, apjukumu vai garīgo funkciju traucējumus. Pacientiem, kuriem rodas PRES, jāpārtrauc ārstēšana ar kabozantinibu.

QT intervāla pagarināšanās

Pacientiem, kuriem anamnēzē ir QT intervāla pagarināšanās, pacientiem, kuri lieto antiaritmiskos līdzekļus, vai pacientiem ar būtiskām jau esošām sirds slimībām, bradikardiju vai elektrolītu līdzsvara traucējumiem, kabozantinibs jālieto piesardzīgi. Lietojot kabozantinibu, jāapsver periodiska EKG un elektrolītu (kalcijs, kālijs un magnijs līmenis serumā) kontrole ārstēšanas laikā.

Vairogdziedzera disfunkcija

Visiem pacientiem dalības sākumā ieteicams laboratoriski pārbaudīt vairogdziedzera funkciju. Pacienti ar iepriekš konstatētu hipotireozi vai hipertireozi pirms kabozantiniba terapijas uzsākšanas ārstējami saskaņā ar standarta ārstniecības praksi. Kabozantiniba terapijas laikā visi pacienti rūpīgi jānovēro, lai savlaicīgi konstatētu vairogdziedzera disfunkcijas pazīmes un simptomus. Ārstēšanas ar kabozantinibu laikā periodiski jākontrolē vairogdziedzera funkcija. Pacienti, kuriem tiek konstatēta vairogdziedzera disfunkcija, ārstējami atbilstoši standarta ārstniecības praksei.

Izmaiņas bioķīmiskajos laboratorijas izmeklējumos

Kabozantinibs ir ticis saistīts ar palielinātu elektrolītu līmeņa izmaiņu (tostarp hipo- un hiperkaliēmijas, hipomagnēmijas, hipokalcēmijas, hiponatriēmijas) risku. Lietojot kabozantinibu, hipokalcēmija novērota biežāk un/vai smagākā pakāpē (tai skaitā 3. un 4. pakāpē) pacientiem ar vairogdziedzera vēzi salīdzinājumā ar pacientiem ar citu veidu audzējiem. Kabozantiniba terapijas laikā ieteicams kontrolēt bioķīmiskos raksturlielumus un nepieciešamības gadījumā ordinēt piemērotu aizstājterapiju atbilstoši parastai klīniskai praksei. Aknu encefalopātija pacientiem ar HCC var būt saistīta ar elektrolītu līmeņa traucējumu rašanos. Persistējošu vai atkārtotu nozīmīgu izmaiņu gadījumā jāapsver kabozantiniba lietošanas pārtraukšana uz laiku vai devas samazināšana (skatīt 1. tabulu).

CYP3A4 inducētāji un inhibitori

Kabozantinibs ir CYP3A4 substrāts. Vienlaicīga kabozantiniba un spēcīga CYP3A4 inhibitora ketokonazola lietošana izraisīja palielinātu kabozantiniba iedarbību plazmā. Lietojot kabozantinibu vienlaicīgi ar līdzekļiem, kas ir spēcīgi CYP3A4 inhibitori, ir jāievēro piesardzība. Vienlaicīga kabozantiniba un spēcīga CYP3A4 inducētāja rifampicīna lietošana izraisīja samazinātu kabozantiniba iedarbību plazmā. Tāpēc ir jāizvairās no pastāvīgas līdzekļu, kas ir spēcīgi CYP3A4 inducētāji, lietošanas vienlaicīgi ar kabozantinibu (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

P-glikoproteīna substrāti

MDCK-MDR1 šūnu divvirzienu testa sistēmā kabozantinibs bija P-glikoproteīna (P-gp) transporta inhibitors ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), nevis substrāts. Tāpēc kabozantinibs var paaugstināt vienlaicīgi lietoto P-gp substrātu koncentrāciju plazmā. Pacientiem jābūt uzmanīgiem, vienlaicīgi lietojot P-gp substrātu (piemēram, feksofenadīnu, aliskirēnu, ambrisentanu, dabigatrāna eteksilātu, digoksīnu, kolhicīnu, maraviroku, posakonazolu, ranolazīnu, saksagliptīnu, sitagliptīnu, talinololu, tolvaptānu) un kabozantinibu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

MRP2 inhibitori

MRP2 inhibitoru lietošana var paaugstināt kabozantiniba koncentrāciju plazmā. Tāpēc ir jāievēro piesardzība, vienlaicīgi lietojot MRP2 inhibitorus (piemēram, ciklosporīnu, efavirenzu, emtricitabīnu) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Palīgviela

Laktoze

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Nātrijs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, — būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz kabozantinību

CYP3A4 inhibitori un inducētāji

Spēcīga CYP3A4 inhibitora ketokonazola lietošana (400 mg dienā 27 dienas) veseliem brīvprātīgajiem samazināja kabozantinība klīrensu (par 29%) un par 38% palielināja vienreizējas kabozantinība devas iedarbību plazmā (AUC). Tāpēc, vienlaicīgi lietojot spēcīgus CYP3A4 inhibitorus (piemēram, ritonavīru, itraconazolu, eritromicīnu, klaritromicīnu, greipfrūtu sulu) un kabozantinību, ir jāievēro piesardzība.

Spēcīga CYP3A4 inducētāja rifampicīna lietošana (600 mg dienā 31 dienu) veseliem brīvprātīgajiem palielināja (par 4,3 reizēm) kabozantinība klīrensu un par 77% samazināja vienreizējas kabozantinība devas iedarbību plazmā (AUC). Tāpēc ir jāizvairās no pastāvīgas spēcīgu CYP3A4 inducētāju (piemēram, fenitoīna, karbamazepīna, rifampicīna, fenobarbitāla vai ārstniecības augu līdzekļu, kas satur divšķautņu asinszāli [*Hypericum perforatum*]) un kabozantinība vienlaicīgas lietošanas.

Kuņģa pH modificējošie līdzekļi

Vienlaicīga protonu sūkņa inhibitora (PSI) esomeprazola (40 mg dienā 6 dienas) un vienreizējas 100 mg kabozantinība devas lietošana veseliem brīvprātīgajiem neizraisīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz kabozantinība devas iedarbību plazmā (AUC). Devas pielāgošana nav ieteicama, ja kuņģa pH modificējošie līdzekļi (t.i., protonu sūkņa inhibitori, H₂ receptoru antagonisti un antacīdi) tiek lietoti vienlaicīgi ar kabozantinību.

MRP2 inhibitori

In vitro dati pierāda, ka kabozantinibs ir MRP2 substrāts. Tāpēc MRP2 inhibitoru lietošana var paaugstināt kabozantinība koncentrāciju plazmā.

Žultsskābju sekvestranti

Žultsskābju sekvestranti, piemēram, holestiramīns un holestagels, var mijiedarboties ar kabozantinību un ietekmēt uzsūkšanos (vai reabsorbciju), tādējādi potenciāli samazinot kabozantinība iedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šo potenciālo mijiedarbību klīniskā nozīme nav zināma.

Kabozantinība ietekme uz citām zālēm

Kabozantinība ietekme uz kontraceptīvo steroīdu farmakokinētiku nav pētīta. Tā kā nevar garantēt nemainīgu kontraceptīvo iedarbību, ir ieteicama papildu kontracepcijas metode, piemēram, barjermetode. Nav pētīta kabozantinība ietekme uz varfarīna farmakokinētiku. Ir iespējama mijiedarbība ar varfarīnu. Šādas kombinācijas gadījumā jākontrolē INR vērtības.

P-glikoproteīna substrāti

MDCK-MDR1 šūnu divvirzienu testa sistēmā kabozantinibs bija P-gp transporta inhibitors (IC₅₀ = 7,0 μM), nevis substrāts. Tāpēc kabozantinibs var paaugstināt vienlaicīgi lietoto P-gp substrātu koncentrāciju plazmā. Pacientiem jābūt uzmanīgiem, vienlaicīgi lietojot P-gp substrātu (piemēram, feksofenadīnu, aliskirēnu, ambrisentānu, dabigatrāna eteksilātu, digoksīnu, kolhicīnu, maravīroku, posakonazolu, ranolazīnu, saksagliptīnu, sitagliptīnu, talinololu, tolvaptānu) un kabozantinību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā kabozantiniba lietošanas laikā ir jāiesaka izvairīties no grūtniecības. Vīriešu dzimuma pacientu, kuri lieto kabozantinību, partnerēm arī jāizvairās no grūtniecības. Abu dzimumu pacientiem un viņu partneriem terapijas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc terapijas beigām ir jālieto efektīvas kontracepcijas metodes. Tā kā perorālos kontracepcijas līdzekļus nevar uzskatīt par „efektīvām kontracepcijas metodēm”, tie ir jālieto kopā ar citu metodi, piemēram, barjermetodi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Grūtniecība

Nav veikti pētījumi par kabozantiniba lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda ietekmi uz embriju-augli un teratogēnu iedarbību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Kabozantinību grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar kabozantinību.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai kabozantinibs un/vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Mātēm ir jāpārtrauc bērna barošana ar krūti ārstēšanas ar kabozantinību laikā un vismaz 4 mēnešus pēc terapijas beigām, jo tas var kaitēt zīdainim.

Fertilitāte

Datu par ietekmi uz cilvēku fertilitāti nav. Pamatojoties uz neklīniskajām drošuma atradēm, var secināt, ka ārstēšana ar kabozantinību var ietekmēt vīriešu un sieviešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas uzsākšanas gan vīriešiem, gan sievietēm jāiesaka konsultēties un apsvērt fertilitātes saglabāšanu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Kabozantinibs maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ar kabozantiniba lietošanu ir saistītas tādas nevēlamas blakusparādības kā nogurums un vājums. Tādēļ jāiesaka ievērot piesardzību, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Kabozantiniba monoterapija

Drošuma profila kopsavilkums

Visizplatītākās nopietnās nevēlamās blakusparādības RCC populācijā (rašanās biežums ≥ 1 %) ir pneimonija, sāpes vēderā, caureja, slikta dūša, hipertensija, embolija, hiponatrēmija, pulmonāla embolija, vemšana, dehidratācija, nogurums, astēnija, samazināta ēstgriba, dziļo vēnu tromboze, reibonis, hipomagnēmija un palmāri-plantārās eritrodizestēzijas sindroms (PPES).

Biežākās nopietnās nevēlamās blakusparādības HCC populācijā (rašanās biežums ≥ 1 %) ir aknu encefalopātija, astēnija, nogurums, PPES, caureja, hiponatriēmija, vemšana, sāpes vēderā un trombocitopēnija.

Biežākās būtiskās nevēlamās zāļu blakusparādības DTC populācijā (sastopamība ≥ 1 %) ir caureja, pleiras izvīdums, pneimonija, plaušu embolija, hipertensija, anēmija, dziļo vēnu tromboze, hipokalcēmija, žokļa osteonekroze, sāpes, PPES, vemšana un nieru darbības traucējumi.

Visbiežāk novērotās būtiskās nevēlamās zāļu lietošanas blakusparādības NET populācijā (sastopamība ≥ 1 %) ir hipertensija, nogurums, plaušu embolija, vemšana, caureja, slikta dūša un embolija.

Visbiežāk novērotās jebkuras pakāpes nevēlamās zāļu lietošanas blakusparādības (konstatētas vismaz 25 % pacientu) RCC, HCC, DTC un NET populācijās bija caureja, nogurums, slikta dūša, samazināta ēstgriba, PPES un hipertensija.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots apkopotajā datu kopā pacientiem, kam RCC, HCC, DTC un NET (n=1355) ārstēšanai lietots kabozantinibs monoterapijā, vai par kurām ziņots kabozantiniba lietošanas laikā pēcreģistrācijas periodā, uzskaitītas 2. tabulā. Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas saskaņā ar MedDRA orgānu sistēmu klasifikāciju un biežuma kategorijām. Biežums attiecas uz visu pakāpju nevēlamajām blakusparādībām un ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži (no $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk (no $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots klīniskos pētījumos vai pēc lietošanas pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kuri tika ārstēti ar kabozantinibu monoterapijā

Infekcijas un infestācijas	
Bieži	Abscess, pneimonija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:	
Ļoti bieži	anēmija, trombocitopēnija
Bieži	neitropēnija, limfopēnija
Endokrīnās sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	hipotireoze*
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži	samazināta ēstgriba, hipomagnēmija, hipokaliēmija, hipoalbuminēmija, hipokalcēmija
Bieži	dehidratācija, hipofosfatēmija, hiponatriēmija, hiperkaliēmija, hiperbilirubinēmija, hiperglikēmija, hipoglikēmija
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	garšas sajūtas izmaiņas, galvassāpes, reibonis
Bieži	perifērā neiropātija ^a
Retāk	Krampji, cerebrovaskulārs notikums, mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms
Ausu un labirinta bojājumi	
Bieži	troksnis ausīs
Sirds funkcijas traucējumi	
Retāk	akūts miokarda infarkts
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	hipertensija, asiņošana ^{b*}
Bieži	venoza tromboze ^c , hipotensija, embolija
Retāk	hipertensīva krīze, arteriāla tromboze, arteriāla embolija
Nav zināms	aneirismas un artēriju disekcija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Ļoti bieži	disfonija, elpas trūkums, klepus
Bieži	plaušu embolija, alerģisks rinīts
Retāk	pneimotorakss
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	
Ļoti bieži	Caureja*, slikta dūša, vemšana, stomatīts, aizcietējums, sāpes vēderā, dispepsija
Bieži	kuņģa-zarnu trakta perforācija ^g , pankreatīts, fistula*, gastroezofageālā atvīlņa slimība, hemoroīdi, sāpes mutē, sausuma sajūta mutē, disfāģija, meteorisms
Retāk	glosodīnija
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	
Bieži	aknu encefalopātija*
Retāk	holestātisks hepatīts
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži	palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms, izsitumi ^f
Bieži	nieze, alopecija, sausa āda, izmaiņas matu krāsā, hiperkeratoze, eritēma

Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Ļoti bieži	sāpes ekstremitātēs, artralģija
Bieži	muskuļu spazmas
Retāk	žokļa osteonekroze
Nav zināms	ādas vaskulīts
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Bieži	proteinūrija
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
Ļoti bieži	nogurums, gļotādas iekaisums, astēnija, perifēra tūska
Izmeklējumi^d	
Ļoti bieži	samazināta ķermeņa masa, paaugstināts ALAT serumā, paaugstināts AsAT, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs
Bieži	paaugstināts gamma-glutamīltransferāzes (GGT) līmenis, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, paaugstināts amilāzes līmenis, paaugstināts lipāzes līmenis, paaugstināts holesterīna līmenis asinīs, paaugstināts triglicerīdu līmenis asinīs, samazināts leukocītu daudzums asinīs
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	
Retāk	brūces komplikācijas ^e

* Papildu raksturojumu skatīt 4.8. apakšpunktā "Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts".

^a Tai skaitā polineirropātija; perifērā neiropātija ir galvenokārt sensora.

^b Ieskaitot deguna asiņošanu kā visbiežāk ziņoto nevēlamo blakusparādību

^c Visu veidu venozā tromboze, tai skaitā dziļo vēnu tromboze.

^d Pamatojoties uz ziņotajām nevēlamajām blakusparādībām.

^e Pasliktināta dzīšana, komplikācija incīzijas vietā un brūču atvēršanās.

^f Izsitumi ir salikts termins, kas ietver dermatītu, aknes veida dermatītu, bulozu dermatītu, eksfoliatīvus izsitumus, eritematozus izsitumus, folikulārus izsitumus, makulārus izsitumus, makulopapulārus izsitumus, papulārus izsitumus, niezošus izsitumus un zāļu izraisītus izsitumus.

^g Ir ziņots par gadījumiem ar letālu iznākumu.

Kabozantinibs kombinācijā ar nivolumabu kā pirmās izvēles terapija, ārstējot progresējošu RCC

Drošuma profila kopsavilkums

Lietojot kabozantinibu kombinācijā ar nivolumabu, pirms terapijas uzsākšanas skatīt nivolumaba ZA.

Papildu informāciju par nivolumaba monoterapijas drošuma profilu skatīt nivolumaba ZA.

Apkopotajos datos par kabozantiniba 40 mg lietošanu RCC ārstēšanai (n = 320) vienu reizi dienā kombinācijā ar nivolumabu 240 mg ik pēc divām nedēļām (ar vismaz 16 nedēļas ilgu papildu novērošanas (apsekošanas) periodu) biežākās būtiskās nevēlamās zāļu lietošanas blakusparādības (biežums — $\geq 1\%$) ir caureja, pneimonīts, pulmonālā embolija, pneimonija, hiponatriēmija, drudzis, virsnieru mazspēja, vemšana, dehidratācija.

Biežākās nevēlamās blakusparādības ($\geq 25\%$) bija caureja, nogurums, palmāri-plantāras eritrodiseizijas sindroms, stomatīts, muskuloskeletālas sāpes, hipertensija, izsitumi, hipotireoze, samazināta ēstgriba, slikta dūša, sāpes vēderā. Lielākā daļa nevēlamo blakusparādību bija vieglas līdz vidēji smagas (1. vai 2. pakāpe).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, kas konstatētas klīniskajā pētījumā, kurā kabozantinibs lietots kombinācijā ar nivolumabu, uzskaitītas 3. tabulā atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un sadalījumā pa biežuma kategorijām. Biežums noteikts, ņemot vērā visas pakāpes, un definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas to būtiskuma samazināšanās secībā.

3. tabula. Nevēlamās blakusparādības, lietojot kabozantinibu kombinācijā ar nivolumabu

Infekcijas un infestācijas	
Ļoti bieži	augšējo elpceļu infekcija

Bieži	pneimonija
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
Bieži	eozinofīlija
Imūnās sistēmas traucējumi	
Bieži	paaugstināta jutība (tai skaitā anafilaktiska reakcija)
Retāk	ar infūziju saistīta paaugstinātas jutības reakcija
Endokrīnās sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	hipotireoze, hipertireoze
Bieži	virsnieru mazspēja
Retāk	hipofīzīts, tireoidīts
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Ļoti bieži	samazināta ēstgriba
Bieži	dehidratācija
Nervu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	disgeizija, reibonis, galvassāpes
Bieži	perifērā neiropātija
Retāk	autoimūns encefalīts, Gijēna-Barē sindroms, miastēniskais sindroms
Ausu un labirinta bojājumi	
Bieži	tinīts
Acu bojājumi	
Bieži	acu sausums, redzes miglošanās
Retāk	uveīts
Sirds funkcijas traucējumi	
Bieži	ātriju fibrilācija, tahikardija
Retāk	miokardīts
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	hipertensija
Bieži	tromboze ^a
Retāk	arteriāla embolija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Ļoti bieži	disfonija, aizdusa, klepus
Bieži	pneimonīts, pulmonāla embolija, epistakse, pleiras izsvīdums
Retāk	pneimotorakss
Kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumi	
Ļoti bieži	caureja, vemšana, slikta dūša, aizcietējums, stomatīts, sāpes vēderā, dispepsija
Bieži	kolīts, gastrīts, sāpes mutes dobumā, sausuma sajūta mutē, hemoroīdi
Retāk	pankreatīts, tievās zarnas perforācija ^b , glosodīnija
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	
Bieži	hepatīts
Nav zināms	izzūdošo žultsvadu sindroms ^c
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Ļoti bieži	palmāri-plantāras eritrodisestēzijas sindroms, izsitumi ^d , nieze
Bieži	alopēcija, sausa āda, eritēma, matu krāsas izmaiņas
Retāk	psoriāze, nātrene
Nav zināms	ādas vaskulīts
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
Ļoti bieži	muskuloskeletālas sāpes ^e , artralģija, muskuļu krampji
Bieži	artrīts
Retāk	miopātija, žokļa osteonekroze, fistula
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Ļoti bieži	proteīnūrija

Bieži	nieru mazspēja, akūts nieru bojājums
Retāk	nefrīts
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	
Ļoti bieži	nogurums, drudzis, tūska
Bieži	sāpes, sāpes krūškurvī
Izmeklējumi^f	
Ļoti bieži	paaugstināti ALAT rādītāji, paaugstināti ASAT rādītāji, hipofosfatēmija, hipokalcēmija, hipomagnēmija, hiponatriēmija, hiperglikēmija, limfopēnija, palielināta sārmainās fosfatāzes koncentrācija, palielināta lipāzes koncentrācija, palielināta amilāzes koncentrācija, trombocitopēnija, palielināta kreatinīna koncentrācija, anēmija, leikopēnija, hiperkaliēmija, neitropēnija, hiperkalciēmija, hipoglikēmija, hipokaliēmija, palielināts kopējais bilirubīns, hipermagnēmija, hipernatriēmija, ķermeņa masas samazināšanās
Bieži	pazemināts holesterīna līmenis asinīs

3. tabulā norādītie nevēlamo blakusparādību biežumi nav saistāmi tikai ar kabozantinību vienu pašu un tos var būt ietekmējusi pamatslimība vai nivolumaba, kas lietots kombinācijā.

- ^a Tromboze ir salikts termins, kas ietver portālās vēnas trombozi, plaušu vēnas trombozi, plaušu trombozi, aortas trombozi, artērijas trombozi, dziļās vēnas trombozi, iegurņa vēnas trombozi, *vena cava* trombozi, vēnas trombozi, vēnas trombozi ekstremitātē.
- ^b Ir ziņots par gadījumiem ar letālu iznākumu.
- ^c Ar iepriekšēju vai vienlaicīgu imūnsistēmas kontrolpunkta inhibitora lietošanu
- ^d Izsitumi ir salikts termins, kas ietver dermatītu, aknes veida dermatītu, bulozu dermatītu, eksfoliatīvus izsitumus, eritematozus izsitumus, folikulārus izsitumus, makulārus izsitumus, makulopapulārus izsitumus, papulārus izsitumus, niezošus izsitumus un zāļu izraisītus izsitumus.
- ^e Muskuloskeletālas sāpes ir salikts termins, kas ietver muguras sāpes, kaulu sāpes, muskuloskeletālas sāpes krūškurvī, muskuloskeletālu diskomfortu, mialģiju, kakla sāpes, sāpes ekstremitātēs, muguras sāpes.
- ^f Laboratorijas terminu biežumi atspoguļo pacientu īpatsvaru, kam konstatēts pasliktinājums salīdzinājumā ar laboratorisko izmeklējumu rādītājiem dalības sākumā, izņemot samazinātu ķermeņa masu, paaugstinātu holesterīna līmeni asinīs un hipertrigliceridēmiju.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Tālāk minētie dati par blakusparādībām ir ziņoti pacientiem ar nieru šūnu karcinomu, kuri saņēma CABOMETYX 60 mg devu iekšķīgi vienreiz dienā monoterapijā pivotālos klīniskajos pētījumos pēc iepriekšējas VEGF mērķterapijas un iepriekš neārstētu nieru šūnu karcinomu, pacientiem ar HCC pēc iepriekšējas sistēmiskas terapijas, pacientiem ar DTC, kuri ir refraktāri pret radioaktīvā joda (RAJ) terapiju vai nav tai piemēroti un kuriem slimība progresējusi iepriekšējās sistēmiskās terapijas laikā vai pēc tās, pacientiem ar progresējošu NET pēc iepriekšējas sistēmiskas terapijas vai pacientiem, kuri saņēma CABOMETYX 40 mg iekšķīgi vienreiz dienā kombinācijā ar nivolumabu kā pirmās izvēles terapiju pacientiem ar progresējošu RCC (5.1. apakšpunkts).

Kuņģa-zarnu trakta perforācija (skatīt 4.4. apakšpunktu)

RCC pētījumā (METEOR) par kuņģa-zarnu trakta perforāciju ziņoja 0,9 % (3/331) pacientu, kuri saņēma kabozantinību RCC ārstēšanai. Šī blakusparādība atbilda 2. vai 3. smaguma pakāpei. Mediānais laiks līdz blakusparādībai bija 10,0 nedēļas.

Iepriekš neārstētas RCC pētījumā (CABOSUN) par kuņģa-zarnu trakta perforāciju ziņoja 2,6 % (2/78) pacientu, kuri saņēma kabozantinību RCC ārstēšanai. Šī blakusparādība atbilda 4. un 5. smaguma pakāpei.

HCC pētījumā (CELESTIAL) par kuņģa-zarnu trakta perforāciju ziņoja 0,9 % ar kabozantinību ārstēto pacientu (4/467). Šī blakusparādība atbilda 3. un 4. smaguma pakāpei. Laika mediāna līdz blakusparādībai bija 5,9 nedēļas.

DTC pētījumā (COSMIC-311) ziņots par 4. pakāpes kuņģa un zarnu trakta perforāciju vienam pacientam (0,6 %) no pacientiem, kuri ārstēti ar kabozantinību, un tā radās pēc 14 terapijas nedēļām.

NET pētījumā (CABINET) par kuņģa-zarnu trakta perforāciju ziņots 1,3 % pacientu (3/227), kuri ārstēti ar kabozantinibu. Notikumi atbilda 3., 4. un 5. smaguma pakāpei. Laika mediāna līdz notikumu sākumam bija 21,6 nedēļas.

Kombinācijā ar nivolumabu lietojot pirmās izvēles terapijā progresējošas RCC ārstēšanai (CA2099ER), kuņģa un zarnu trakta perforācijas gadījumi bijuši 1,3 % (4/320) ārstēto pacientu. Viens gadījums bija 3. pakāpes, divi gadījumi bija 4. pakāpes un viens gadījums bija 5. pakāpes (letāls iznākums). Kabozantiniba klīniskās programmas laikā pacientiem ir bijušas letālas kuņģa-zarnu trakta perforācijas.

Aknu encefalopātija (skatīt 4.4. apakšpunktu)

HCC pētījumā (CELESTIAL) par aknu encefalopātiju (aknu encefalopātiju, encefalopātiju, hiperamonēmiskā encefalopātiju) ziņoja 5,6 % ar kabozantinibu ārstēto pacientu (26/467); 3.-4. pakāpes blakusparādības bija 2,8 % pacientu, un tika novērots viens (0,2 %) 5. pakāpes gadījums. Laika mediāna līdz blakusparādībai bija 5,9 nedēļas.

NET pētījumā (CABINET) par aknu encefalopātiju ziņots 0,9 % pacientu (2/227), kuri ārstēti ar kabozantinibu. Novērots viens (0,4 %) 3. smaguma pakāpes notikums. Laika mediāna līdz notikuma sākumam bija 14,3 nedēļas.

RCC pētījumos (METEOR, CABOSUN un CA2099ER) un DTC pētījumā (COSMIC-311) netika novērots neviens aknu encefalopātijas gadījums.

Caureja (skatīt 4.4. apakšpunktu)

RCC pētījumā (METEOR) par caureju ziņoja 74 % ar kabozantinibu ārstēto RCC slimnieku (245/331); 3.-4. pakāpes blakusparādības bija 11 % pacientu. Mediānais laiks līdz blakusparādībai bija 4,9 nedēļas.

Iepriekš neārstētas RCC pētījumā (CABOSUN) par caureju ziņoja 73 % ar kabozantinibu ārstēto pacientu (57/78); 3.-4. pakāpes blakusparādības bija 10 % pacientu.

HCC pētījumā (CELESTIAL) par caureju ziņoja 54 % ar kabozantinibu ārstēto pacientu (251/467); 3.-4. pakāpes blakusparādības bija 9,9 % pacientu. Laika mediāna līdz visu blakusparādību sākumam bija 4,1 nedēļa. Caurejas dēļ zāļu deva tika mainīta, zāļu lietošana tika pārtraukta uz laiku vai pavisam attiecīgi 84/467 (18 %), 69/467 (15 %) un 5/467 (1 %) pētījuma dalībnieku.

DTC pētījumā (COSMIC-311) par caureju ziņots 62 % pacientu, kuri ārstēti ar kabozantinibu (105/170); 3.-4. pakāpes gadījumi — 7,6 % pacientu. Caurejas dēļ deva bija jāsamazina 24 no 170 pacientiem (14 %), bet lietošana bija jāpārtrauc 36 no 170 pacientiem (21 %).

NET pētījumā (CABINET) par caureju ziņots 63 % pacientu (144/227), kuri ārstēti ar kabozantinibu. 3. pakāpes notikumi novēroti 8,4 % pacientu, 4. pakāpes notikumi nav konstatēti. Laika mediāna līdz 3. pakāpes notikumu sākumam bija 5,1 nedēļa.

Kombinācijā ar nivolumabu lietojot pirmās izvēles terapijā progresējošas RCC ārstēšanai (CA2099ER), par caureju ziņots 64,7 % (207/320) ārstēto pacientu; 3.-4. pakāpes gadījumi bijuši 8,4 % (27/320). Laika mediāna līdz visu notikumu sākumam bija 12,9 nedēļas. Lietošana tika atlikta vai deva tika samazināta 26,3 % (84/320), savukārt lietošana tika pārtraukta 2,2 % (7/320) pacientu, kuriem bija caureja.

Fistulas (skatīt 4.4. apakšpunktu)

RCC pētījumā (METEOR) par fistulām ziņoja 1,2 % (4/331) pacientu, kuri saņēma kabozantinibu, un 0,6 % (2/331) kabozantiniba lietotāju izveidojās anālās fistulas. Vienā gadījumā tā bija 3. pakāpes blakusparādība; atlikušās bija 2. pakāpes blakusparādības. Laika mediāna līdz blakusparādībai bija 30,3 nedēļas.

Iepriekš neārstētas RCC pētījumā (CABOSUN) netika ziņots par fistulu gadījumiem.

HCC pētījumā (CELESTIAL) par fistulām ziņoja 1,5 % (7/467) pacientu ar HCC. Laika mediāna līdz blakusparādībai bija 14 nedēļas.

DTC pētījumā (COSMIC-311) par fistulu gadījumiem (diviem anālo fistulu un vienas faringeālās fistulas) ziņots 1,8 % pacientiem, kuri ārstēti ar kabozantinibu (3/170).

NET pētījumā (CABINET) par fistulu gadījumiem (diviem anālo fistulu un vienas biliāras fistulas) ziņots 1,3 % pacientu (3/227), kuri ārstēti ar kabozantinibu. Anālo fistulu notikumi atbilda 1. un 3. smaguma pakāpei, biliāra fistula — 2. smaguma pakāpei. Laika mediāna līdz notikumu sākumam bija 19,3 nedēļas. Kombinācijā ar nivolumabu lietojot pirmās izvēles terapijā progresējošas RCC ārstēšanai (CA2099ER), par fistulām ziņots 0,9 % (3/320) ārstēto pacientu (1. smaguma pakāpe).

Kabozantiniba klīniskās programmas laikā pacientiem ir bijuši letāli fistulas gadījumi.

Asiņošana (skatīt 4.4. apakšpunktu)

RCC pētījumā (METEOR) smagas asiņošanas (≥ 3 . pakāpe) biežums pacientiem, kuri saņēma kabozantinibu RCC ārstēšanai, bija 2,1 % (7/331). Laika mediāna līdz blakusparādībai bija 20,9 nedēļas.

Iepriekš neārstētas RCC pētījumā (CABOSUN) smagas asiņošanas (≥ 3 . pakāpe) biežums pacientiem, kuri saņēma kabozantinibu RCC ārstēšanai, bija 5,1 % (4/78).

HCC pētījumā (CELESTIAL) smagu asiņošanas komplikāciju (≥ 3 . pakāpe) rašanās biežums bija 7,3 % ar kabozantinibu ārstēto pacientu (34/467). Laika mediāna līdz blakusparādībai bija 9,1 nedēļa.

DTC pētījumā (COSMIC-311) smagu hemorāģijas gadījumu (≥ 3 . pakāpe) sastopamība ar kabozantinibu ārstētajiem pacientiem bija 2,4 % (4/170). Laika mediāna līdz notikumu sākumam bija 11,5 nedēļas.

NET pētījumā (CABINET) smagu hemorāģijas gadījumu (≥ 3 . pakāpe) sastopamība ar kabozantinibu ārstētajiem pacientiem bija 1,8 % (4/227). Laika mediāna līdz notikumu sākumam bija 14,1 nedēļas.

Kombinācijā ar nivolumabu lietojot pirmās izvēles terapijā progresējošas RCC ārstēšanai (CA2099ER), ≥ 3 . pakāpes hemorāģija bijusi 1,9 % (6/320) ārstēto pacientu.

Kabozantiniba klīniskās programmas laikā bijuši letālas asiņošanas gadījumi.

Mugurējās atgriezeniskas encefalopātijas sindroms (PRES) (skatīt 4.4. apakšpunktu)

METEOR vai CABOSUN, vai CA2099ER, vai CELESTIAL pētījumos netika ziņots par PRES gadījumiem, bet par PRES ziņots vienam pacientam DTC pētījumā (COSMIC-311) un vienam pacientam NET pētījumā (CABINET). Par PRES reti ziņots citos klīniskajos pētījumos (2/4872; 0,04 %).

Paaugstināti aknu enzīmu rādītāji, kabozantinibu RCC ārstēšanā kombinējot ar nivolumabu

Klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās iepriekš neārstēti ar RCC slimojoši pacienti, kuri saņēma kabozantinibu kombinācijā ar nivolumabu, pacientiem ar progresējošu RCC salīdzinājumā ar kabozantiniba monoterapiju (pētījumā METEOR — ALAT rādītāji paaugstināti 3,6 % pacientu un ASAT rādītāji paaugstināti 3,3 % pacientu) biežāk novērots 3. un 4. pakāpes ALAT koncentrācijas palielinājums (10,1 %) un ASAT koncentrācijas palielinājums (8,2 %). Laika mediāna līdz ≥ 2 . pakāpes ALAT vai ASAT rādītāju palielinājumam bija 10,1 nedēļa (diapazons: 2 līdz 106,6 nedēļas; $n=85$). Pacientiem ar ≥ 2 . pakāpes ALAT vai ASAT rādītāju palielinājumu tas 91 % gadījumu samazinājās līdz 0.-1. pakāpei; laika mediāna līdz samazinājumam bija 2,3 nedēļas (diapazons: 0,4 līdz 108,1 nedēļa).

No 45 pacientiem, kuriem tika konstatēts ≥ 2 . pakāpes ALAT vai ASAT rādītāju palielinājums un kuriem atkārtoti tika uzsākta kabozantiniba ($n=10$) vai nivolumaba ($n=10$) kā vienīgā preparāta vai abu preparātu ($n=25$) lietošana, atkārtota ALAT vai ASAT rādītāju palielināšanās līdz ≥ 2 . pakāpei konstatēta 4 kabozantinibu saņēmušajiem pacientiem, 3 nivolumabu saņēmušajiem pacientiem un 8 pacientiem, kuri bija saņēmuši gan kabozantinibu, gan nivolumabu.

Hipotireoze

RCC pētījumā (METEOR) hipotireoze konstatēta 21 % (68/331) pacientu.

RCC pētījumā, kurā piedalījās iepriekš neārstēti pacienti (CABOSUN), hipotireoze konstatēta 23 % (18/78) ar kabozantinibu ārstēto RCC pacientu.

HCC pētījumā (CELESTIAL) hipotireoze konstatēta 8,1 % (38/467) ar kabozantinibu ārstēto pacientu, bet 3. pakāpes gadījumi konstatēti 0,4 % (2/467) pacientu.

DTC pētījumā (COSMIC-311) hipotireozes sastopamība bija 2,4 % (4/170) — 1. –2. pakāpe visos gadījumos, un terapija nevienā gadījumā nebija jākorrigē.

NET pētījumā (CABINET) hipotireozes (1. –2. pakāpe visos gadījumos) sastopamība ar kabozantinibu ārstētajiem pacientiem bija 26 % (59/227).

Kombinācijā ar nivolumabu lietojot pirmās izvēles terapijā progresējošas RCC ārstēšanai (CA2099ER), hipotireoze konstatēta 35,6 % (114/320) ārstēto pacientu.

Pediātriskā populācija (skatīt 5.1. apakšpunktu)

Pētījumā ADVL1211 ierobežotā kabozantiniba devas kāpināšanas pētījumā bērniem un pusaudžiem ar recidivējošiem vai refraktāriem norobežotiem audzējiem, tostarp CNS audzējiem, visiem pacientiem visās devu grupās, kas iekļautas drošuma vērtēšanas populācijā ($N=39$), salīdzinot ar pieaugušajiem, biežāk novēroja šādus notikumus: aspartāminotransferāzes (ASAT) līmeņa paaugstināšanos (ļoti bieži – 76,9%), alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanos (ļoti bieži – 71,8 %), limfocītu skaita samazināšanos (ļoti bieži – 48,7 %), neitrofilo leukocītu skaita samazināšanos (ļoti bieži – 35,9 %) un lipāzes

līmeņa paaugstināšanos (ļoti bieži - 33,3 %). Paaugstinātais biežums šiem notikumiem (*Preferred Terms* – PTs) attiecas uz jebkuru minēto nevēlamo blakusparādību smaguma pakāpi, kā arī 3./4. pakāpi. Ziņotie nevēlamie notikumi kvalitatīvi atbilst atzītajam kabozantiniba drošuma profilam pieaugušo populācijās. Tomēr neliels pacientu skaits neļauj veikt pārliecinošu tendenču un biežuma novērtējumu un turpmāku salīdzināšanu ar atzīto kabozantiniba drošuma profilu.

Pētījumā ADVL1622 kabozantiniba izvērtēšanai bērniem un jauniem pieaugušajiem ar šādām norobežoto audzēju grupām: Jūinga sarkoma, rabdomiosarkoma, ne-rabdomiosarkomas mīksto audu sarkomas (*Non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcomas* – NRSTS), osteosarkoma, Vilmsa audzējs un citi reti sastopami norobežotie audzēji (nestatistiska kohorta) ar kabozantinibu ārstētiem bērniem un jauniem pieaugušajiem visās grupās drošuma profils bija salīdzināms ar to, kas novērots ar kabozantinibu ārstētiem pieaugušajiem.

Bērniem, kuriem ir atvērtas kaulu augšanas plātnītes un kuri tika ārstēti ar kabozantinibu, novērota augšanas zonas paplašināšanās.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā** minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Kabozantiniba pārdozēšanas gadījumā specifiska ārstēšana nav pieejama, un iespējamie pārdozēšanas simptomi nav noteikti.

Gadījumā, ja ir aizdomas par pārdozēšanu, jāatceļ kabozantiniba lietošana un jāsāk uzturoša aprūpe. Vismaz reizi nedēļā vai atbilstoši klīniskajam stāvoklim ir jākontrolē metaboliskie klīniskās laboratorijas parametri, lai izvērtētu jebkādas iespējamās izmaiņu tendences. Nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar pārdozēšanu, jāārstē simptomātiski.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzeklis, proteīnkināzes inhibitors, ATĶ kods: L01EX07.

Darbības mehānisms

Kabozantinibs ir maza molekula, kas inhibē daudzas receptoru tirozīnkināzes (RTK), kuras iesaistītas audzēja augšanas un angiogēnēzes, patoloģisku kaulaudu remodelēšanas un vēža metastātiskas progresēšanas procesā. Tika izvērtēta kabozantiniba inhibējošā aktivitāte pret dažādām kināzēm, un kabozantinibs tika identificēts kā MET (hepatocīta augšanas faktora receptora proteīna) un VEGF (vaskulārā endotēlija augšanas faktora) receptoru inhibitors. Turklāt kabozantinibs inhibē citas tirozīnkināzes, ieskaitot RET, GAS6 receptoru (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, cilmes šūnu faktora receptorus (KIT), TRKB, Fms veida tirozīnkināzi-3 (FLT3) un TIE-2.

Farmakodinamiskā iedarbība

Kabozantinibs uzrādīja no devas atkarīgu audzēja augšanas inhibīciju, audzēja regresiju un/vai inhibēja metastāzes daudzos preklīniskos audzēju modeļos.

Sirds elektrofizioloģija

Kontrolētā klīniskā pētījumā medulārā vairogdziedzera vēža pacientiem 29. dienā (bet ne 1. dienā) pēc ārstēšanas ar kabozantinibu (deva: 140 mg vienreiz dienā) uzsākšanas salīdzinājumā ar sākuma rādītājiem novēroja pagarinājumu par 10 – 15 ms koriģētajā Fridericia QT intervālā (QTcF). Šī ietekme nebija saistīta ar izmaiņām sirds darbības līknes morfoloģijā vai jauniem ritmiem. Nevienam pacientam, kas tika ārstēts ar

kabozantinibu šajā pētījumā, ne arī pacientiem RCC, HCC vai NET pētījumos (lietojot 60 mg devu) QtcF nebija lielāks par 500 ms.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Nieru šūnu karcinoma

Randomizēts pētījums, ārstējot pacientus, kuri iepriekš saņēmuši vaskulārā endotēlija augšanas faktora (VEGF) mērķterapiju (METEOR)

CABOMETYX drošumu un efektivitāti nieru šūnu karcinomas ārstēšanā pēc sākotnējas vaskulārā endotēlija augšanas faktora (VEGF) mērķterapijas novērtēja randomizētā, atklātā tipa, daudzcentru III fāzes pētījumā (METEOR). Pacienti (N=658) ar progresējošu RCC ar gaišo šūnu komponentu, kuri iepriekš bija lietojuši vismaz vienu VEGF receptoru tirozīnkināzes inhibitoru (VEGFR TKI), pēc randomizācijas principa tika sadalīti grupās attiecībā 1:1 kabozantiniba (N=330) lietošanai vai everolima (N=328) lietošanai. Pacientiem bija pieļaujama iepriekšēja ārstēšana, ieskaitot citokīnus un antivielas, kas darbojas pret VEGF, „programmētās šūnu nāves-1” (PD-1) receptoru vai tā ligandiem. Pētījumā varēja piedalīties arī pacienti ar ārstētām metastātiskām izmaiņām smadzenēs. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas (*progression-free survival*, PFS) izvērtēšanu veica neatkarīga radioloģiskās izmeklēšanas datu uzraudzības komiteja, kura izvērtēja maskētus datus, un primāro analīzi veica pirmajiem 375 randomizētajiem pacientiem. Sekundārie efektivitātes mērķa rādītāji bija objektīvā atbildes reakcija (*objective response rate*, ORR) un kopējā dzīvildze (*overall survival*, OS). Audzēja novērtējumu veica ik pēc 8 nedēļām pirmos 12 mēnešus un vēlāk ik pēc 12 nedēļām.

Sākotnējais pacientu demogrāfiskais un slimības raksturojums kabozantiniba un everolima lietotāju grupās bija līdzīgs. Lielākā daļa pacientu bija vīrieši (75%), un mediānais vecums bija 62 gadi. Septiņdesmit viens procents (71%) pacientu iepriekš bija saņēmuši tikai vienu VEGFR TKI; 41% pacientu saņēma sunitinibu kā vienīgo VEGFR TKI. Saskaņā ar Slouna un Keteringa vārdā nosauktā vēža izpētes centra (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*, MSKCC) kritērijiem attiecībā uz prognostiskajām riska kategorijām 46% pacientu bija labvēlīga prognoze (0 riska faktoru), 42% bija vidēja prognoze (1 riska faktors) un 13% bija slikta prognoze (2 vai 3 riska faktori). Piecdesmit četriem procentiem (54%) pacientu metastātiskas izmaiņas bija 3 vai vairāk orgānos, ieskaitot plaušas (63%), limfmezglus (62%), aknas (29%) un kaulus (22%). Mediānais ārstēšanas ilgums bija 7,6 mēneši (diapazons 0,3 – 20,5 mēneši) kabozantiniba lietotāju grupā un 4,4 mēneši (diapazons 0,21 – 18,9 mēneši) everolima lietotāju grupā.

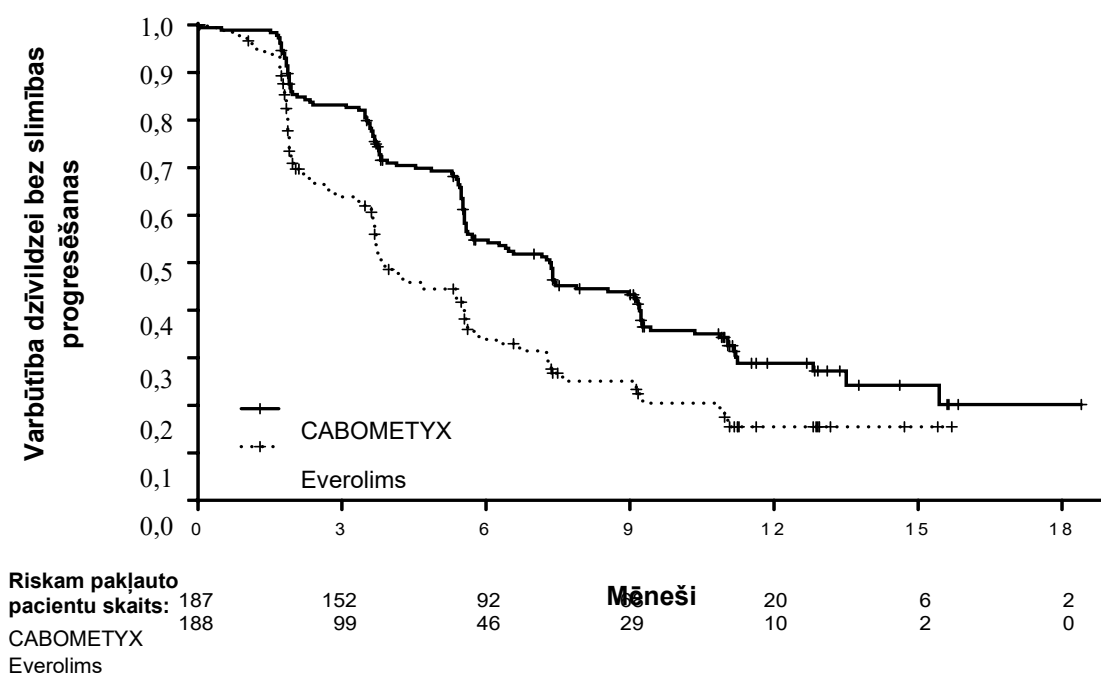
Lietojot kabozantinibu, novēroja statistiski nozīmīgu PFS uzlabošanos salīdzinājumā ar everolima lietotājiem (1. attēls un 4. tabula). Plānotā OS starpposma analīze tika veikta PFS analīzes laikā un nesasniedza statistiskās nozīmības starpposma robežu (202 gadījumi, HR (hazard ratio - riska attiecība) =0,68 [0,51, 0,90], p=0,006). Vēlākajā neplānotajā OS starpposma analīzē vēroja statistiski nozīmīgu uzlabošanos pacientiem kabozantiniba grupā salīdzinājumā ar everolima lietotāju grupu (320 gadījumi, mediāni 21,4 mēneši vs. 16,5 mēnešiem; HR=0,66 [0,53, 0,83], p=0,0003; 2. attēls). Tika iegūti salīdzināmi OS rezultāti ar papildus (aprakstošu) analīzi par 430 notikumiem.

Arī ITT populācijā PFS un OS izpētošā analīze konsekventi rāda labākus rezultātus kabozantiniba lietotāju grupā salīdzinājumā ar everolima grupu dažādās apakšgrupās, vērtējot pēc vecuma (<65 vs. ≥65), dzimuma, MSKCC riska grupas (labvēlīga, vidēja, slikta), ECOG veiktspējas statusa (0 vs. 1), laika no diagnozes noteikšanas līdz randomizācijai (<1 gads vs. ≥1 gads), audzēja MET (hepatocīta augšanas faktora receptora proteīna) statusa (augsts, zems, nav zināms), metastāzēm kaulos (negatīva atradne pret pozitīvu atradi), metastāzēm iekšējos orgānos (negatīva atradne salīdzinot ar pozitīvu atradni), metastāzēm iekšējos orgānos un kaulos (negatīva atradne salīdzinot ar pozitīvu atradni), iepriekš lietoto VEGFR-TKI skaita (1 vs. ≥2), pirmā VEGFR-TKI ārstēšanas kursa ilguma (≤6 mēneši vs. > 6 mēneši).

Objektīvās atbildes reakcijas rezultāti ir apkopoti 5. tabulā.

1. attēls. Kaplāna-Meijera līkne dzīvildzei bez slimības progresēšanas saskaņā ar neatkarīgas radioloģiskās izmeklēšanas datu uzraudzības komitejas izvērtējumu RCC pacientiem pēc sākotnējas

vaskulārā endotēlija augšanas faktora (VEGF) mērķterapijas (pirmie 375 randomizētie pacienti) (METEOR)

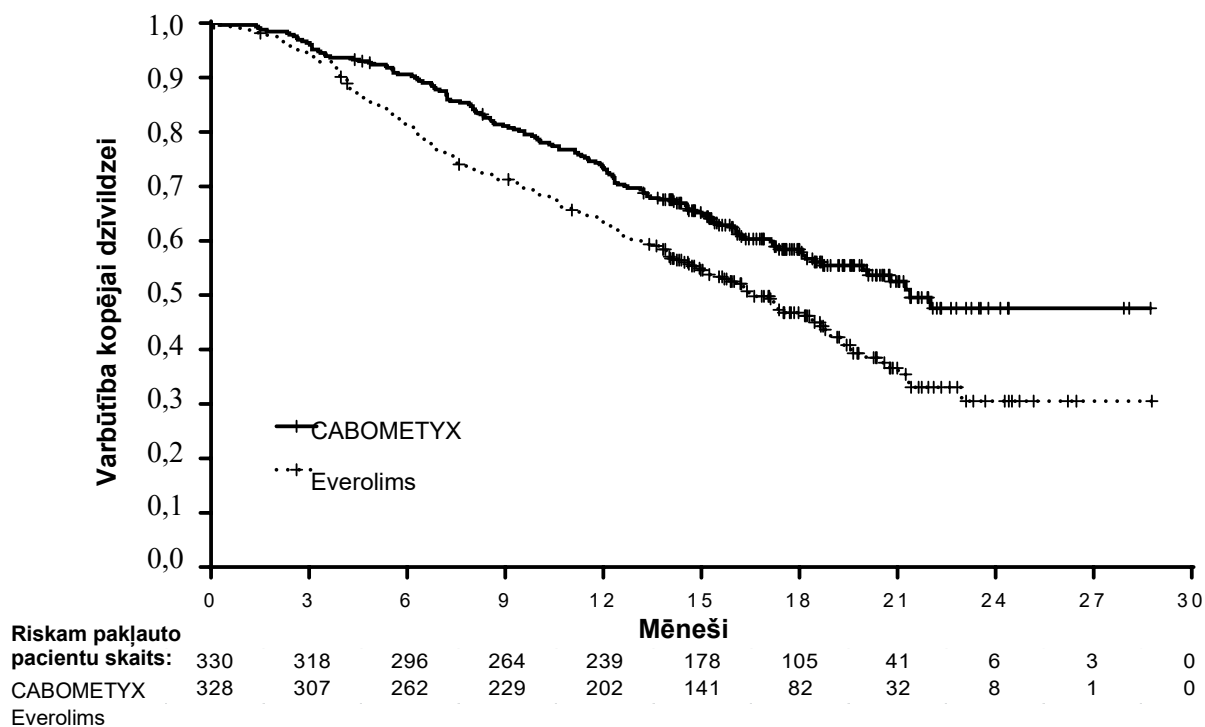


4. tabula. PFS rezultātu kopsavilkums saskaņā ar neatkarīgas radioloģiskās izmeklēšanas datu uzraudzības komitejas izvērtējumu RCC pacientiem pēc sākotnējas vaskulārā endotēlija augšanas faktora (VEGF) mērķterapijas (METEOR)

Mērķa kritērijs	Primārā PFS analīzes populācija		Ārstēt paredzēto pacientu (<i>Intent-To-Treat</i>) populācija	
	CABOMETYX	Everolims	CABOMETYX	Everolims
	N = 187	N = 188	N = 330	N = 328
PFS mediāna (95% TI), mēneši	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% TI), p-vērtība ¹	0,58 (0,45; 0,74), p<0.0001		0,51 (0,41; 0,62), p<0.0001	

¹ stratificēts *log-rank* tests.

2. attēls. Kaplāna-Meijera līkne kopējai dzīvildzei RCC pacientiem pēc sākotnējās vaskulārā endotēlija augšanas faktora (VEGF) mērķterapijas (METEOR)



5. tabula. ORR kopsavilkums saskaņā ar neatkarīgas radioloģiskās izmeklēšanas datu uzraudzības komitejas (IRC) izvērtējumu RCC pacientiem pēc sākotnējās vaskulārā endotēlija augšanas faktora (VEGF) mērķterapijas

	Primārās analīzes ORR ārstēt paredzēto pacientu populācijā (IRC)		ORR saskaņā ar pētnieka pārskatu ārstēt paredzēto pacientu populācijā	
Mērķa kritērijs	CABOMETYX	Everolims	CABOMETYX	Everolims
	N = 330	N = 328	N = 330	N = 328
ORR (tikai daļēja atbildes reakcija) (95% TI)	17% (13%; 22%)	3% (2%; 6%)	24% (19%; 29%)	4% (2%; 7%)
p-vērtība ¹	p<0,0001		p<0,0001	
Daļēja atbilde	17%	3%	24%	4%
Laika mediāna līdz pirmajai atbildes reakcijai, mēneši (95% TI)	1,91 (1,6; 11,0)	2,14 (1,9; 9,2)	1,91 (1,3; 9,8)	3,50 (1,8; 5,6)
Stabila slimība kā labākā atbildes reakcija	65%	62%	63%	63%
Progresējoša slimība kā labākā kopējā atbildes reakcija	12%	27%	9%	27%

¹ hī kvadrāta tests

Randomizēts pētījums, ārstējot pacientus ar iepriekš neārstētu nieru šūnu karcinomu (CABOSUN)

CABOMETYX drošumu un efektivitāti, ārstējot iepriekš neārstētu nieru šūnu karcinomu, vērtēja randomizētā, atklātā daudzcentru pētījumā (CABOSUN). Pacientus (N=157), kuriem bija iepriekš neārstēta, lokāli progresējoša vai metastātiska RCC (*renal cell carcinoma* – nieru šūnu karcinoma) ar gaišo šūnu komponenti, (attiecībā 1:1) nejaušināti iedalīja kabozantiniba (N=79) vai sunitiniba (N=78) lietošanai. Pacientam bija jābūt slimībai ar vidēju vai augstu risku atbilstoši Starptautiskās Metastātiskas RCC datubāzes konsorcijs (*International Metastatic RCC Database Consortium*; IMDC) riska grupu klasifikācijai. Pacientus stratificēja atbilstoši IMDC riska grupai un metastāžu esamībai kaulos (jā/nē). Aptuveni 75 % pacientu pirms ārstēšanas sākuma bija veikta nefrektomija.

Attiecībā uz vidēja riska slimību tika izpildīts viens vai divi no šādiem riska faktoriem, savukārt augsta riska gadījumā tika izpildīti trīs vai vairāk faktori: laiks no RCC diagnozes līdz sistēmiskai ārstēšanai < 1 gadam, Hgb < LLN, korigēts kalcijs > ULN, KPS < 80%, neitrofilu skaits > ULN un trombocītu skaits > ULN.

Primārais mērķa kritērijs bija PFS (progression free survival – dzīvildze bez slimības progresēšanas). Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (objective response rate; ORR) un kopējā dzīvildze (overall survival; OS). Audzēju novērtēja ik pēc 12 nedēļām.

Sākotnējie demogrāfiskie un slimības raksturlielumi kabozantiniba un sunitiniba grupās bija līdzīgi. Lielākā daļa pacientu bija vīrieši (78 %), vecuma mediāna bija 62 gadi. Pacientu izkliede atbilstoši IMDC riska grupām bija 81 % ar vidēju risku (1-2 riska faktori) un 19 % ar augstu risku (≥3 riska faktori). Lielākajai daļai pacientu (87 %) ECOG funkcionālo spēju vērtējums bija 0 vai 1; 13 % ECOG funkcionālo spēju vērtējums bija 2. Trīsdesmit sešiem procentiem (36 %) pacientu bija metastāzes kaulos.

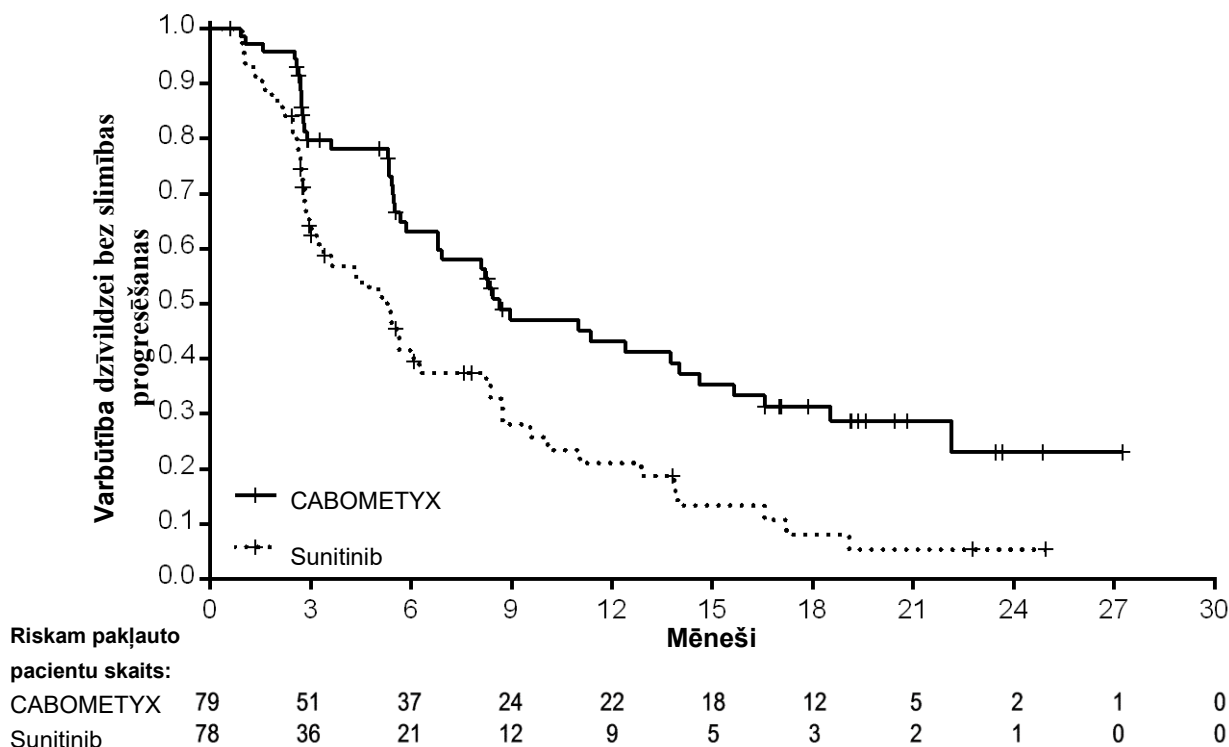
Maskēta Neatkarīga radioloģiskā komiteja (Independent Radiology Committee; IRC) veica retrospektīvu izvērtēšanu un kabozantiniba lietošanas gadījumā konstatēja statistiski nozīmīgu PFS uzlabojumu salīdzinājumā ar sunitinibu (3. attēls un 6. tabula). Pētnieku veiktās un IRC veiktās PFS analīzes rezultāti bija vienādi.

Gan pacientiem ar pozitīvu, gan pacientiem ar negatīvu MET statusu pierādīta labvēlīga kabozantiniba ietekme salīdzinājumā ar sunitinibu. Pacientiem ar pozitīvu MET statusu konstatēta lielāka aktivitāte nekā pacientiem ar negatīvu MET statusu (RA=0,32 (0,16, 0,63) salīdzinājumā ar 0,67 (0,37, 1,23).

Kabozantiniba lietošana bija saistīta ar ilgākas dzīvildzes tendenci nekā sunitiniba lietošanas gadījumā (6. tabula). Pētījums nebija veidots tā, lai analizētu OS, un dati nav pilnīgi.

Objektīvas atbildes reakcijas rādītāji (ORR) ir apkopoti 6. tabulā.

3. attēls. Kaplāna-Meijera līkne dzīvildzei bez slimības progresēšanas IRC vērtējumā iepriekš neārstētiem RCC pacientiem



6. tabula. Efektivitātes rezultāti iepriekš neārstētām pētāmajām personām ar RCC (ITT populācija, CABOSUN)

	CABOMETYX (N=79)	Sunitinibs (N=78)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) IRC vērtējumā^a		
PFS mediāna, mēneši (95 % TI)	8,6 (6,2, 14,0)	5,3 (3,0, 8,2)
RA (95 % TI); stratificēta ^{b,c}	0,48 (0,32, 0,73)	
Divpusēja <i>log-rank</i> p vērtība: stratificēta ^b	p=0,0005	
Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) pētnieka vērtējumā		
PFS mediāna, mēneši (95 % TI)	8,3 (6,5, 12,4)	5,4 (3,4, 8,2)
RA (95 % TI); stratificēta ^{b,c}	0,56 (0,37, 0,83)	
Divpusēja <i>log-rank</i> p vērtība: stratificēta ^b	p=0,0042	
Kopējā dzīvildze		
OS mediāna, mēneši (95 % TI)	30,3 (14,6, NN)	21,0 (16,3, 27,0)
RA (95 % TI); stratificēta ^{b,c}	0,74 (0,47, 1,14)	
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs IRC vērtējumā, n (%)		
Pacienti ar pilnīgu atbildes reakciju	0	0
Pacienti ar daļēju atbildes reakciju	16 (20)	7 (9)
ORR (tikai pacienti ar daļēju atbildes reakciju)	16 (20)	7 (9)
Stabila slimība	43 (54)	30 (38)
Progresējoša slimība	14 (18)	23 (29)
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs pētnieka vērtējumā, n (%)		
Pacienti ar pilnīgu atbildes reakciju	1 (1)	0

Pacienti ar daļēju atbildes reakciju	25 (32)	9 (12)
ORR (tikai pacienti ar daļēju atbildes reakciju)	26 (33)	9 (12)
Stabila slimība	34 (43)	29 (37)
Progresējoša slimība	14 (18)	19 (24)

^a saskaņā ar ES veiktu datu cenvēšanu

^b Stratifikācijas faktori atbilstoši IxRS ietver IMDC riska kategorijas (mērens risks, augsts risks un metastāzes kaulos (jā, nē))

^c Aprēķināts, izmantojot Cox proporcionālā riska modeli, kas koriģēts atbilstoši stratifikācijas faktoriem un IxRS. Riska attiecība < 1 liecina, ka, lietojot kabozantinibu, dzīvildze bez slimības progresēšanas ir labāka

Randomizēts 3. fāzes pētījums, kurā salīdzināta kabozantiniba un nivolumaba kombinācijas un sunitiniba lietošana (CA2099ER)

Kabozantiniba 40 mg perorālas lietošanas vienu reizi dienā kombinācijā ar intravenozu nivolumaba 240 mg lietošanu ik pēc 2 nedēļām drošums un efektivitāte pirmās izvēles terapijā, ārstējot progresējošu / metastazējošu RCC, tika vērtēta 3. fāzes, randomizētā, atklātā pētījumā (CA2099ER). Pētījumā piedalījās pacienti (18 gadus veci vai vecāki) ar progresējošu vai metastazējošu RCC ar gaišo šūnu komponentu, pacienta vispārējā stāvokļa novērtējuma rādītāju pēc Karnovska skalas (KPS) ≥ 70 % un izmērāmu slimības statusu saskaņā ar RECIST v1.1 (iekļaušana neatkarīgi no PD-L1 statusa vai IMDC riska grupas). No dalības pētījumā bija izslēgti pacienti ar autoimūnu slimību vai citām veselības problēmām, kuru ārstēšanā nepieciešama sistēmiska imūnsupresija, pacienti, kuri iepriekš bija ārstēti ar kādu no anti-PD-1, anti PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 vai anti-CTLA-4 antivielām, pacienti ar slikti kontrolētu hipertensiju, neskatoties uz antihipertensijas līdzekļu lietošanu, aktīvām metastāzēm galvas smadzenēs un nekontrolētu virsnieru mazspēju. Pacienti tika stratificēti atbilstoši IMDC prognozes rādītājam, audzēja PD-L1 ekspresijai un reģionam.

Kopumā 651 pacients pēc randomizācijas saņēma vai nu kabozantinibu 40 mg vienu reizi dienā (perorāli) kombinācijā ar ik pēc 2 nedēļām intravenozi ievadāmu nivolumabu 240 mg (n=323), vai arī sunitinibu (n = 328) 50 mg vienu reizi dienā, to lietojot perorāli 4 nedēļas un pēc tam 2 nedēļas nelietojot. Ārstēšana turpinājās līdz slimības progresēšanai vai nepieļaujamai toksicitātei, lietojot nivolumabu līdz pat 24 mēnešus. Terapija pēc Pētnieka sākotnējā progresēšanas vērtējuma, kā noteikts RECIST 1.1. versijā, bija atļauta, ja pacientam bija pētnieka konstatēts klīniskais ieguvums un pētījuma zāļu panesība. Pirmais audzēja novērtējums pēc dalības uzsākšanas tika veikts 12 nedēļas (± 7 dienas) pēc randomizācijas. Turpmāk līdz 60. nedēļai audzējs tika vērtēts ik pēc 6 nedēļām (± 7 dienas), bet pēc tam — ik pēc 12 nedēļām (± 14 dienas) līdz radiogrāfiski konstatētai progresēšanai, kas apstiprināta, veicot maskētu, neatkarīgu, centralizētu ekspertīzi (BICR) (*Blinded Independent Central review*). Primārais efektivitātes rādītājs bija BICR noteikta dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS). Papildu efektivitātes rādītāji bija kopējā dzīvildze (OS) un objektīvā atbildes reakcija (ORR) kā galvenie sekundārie mērķparametri.

Kopumā ņemot, rādītāji dalības sākumā abās grupās bija līdzīgi. Mediānais vecums bija 61 gads (diapazons: 28-90), 38,4 % bija 65 gadus veci un vecāki, bet 9,5 % bija 75 gadus veci un vecāki. Lielākā daļa pacientu bija vīrieši (73,9 %) un baltās rases (81,9 %). Astoņi procenti pacientu bija mongoloīdās rases, KPS rādītājs dalības sākumā bija 70 līdz 80 % 23,2 % pacientu un 90 līdz 100 % 76,5 % pacientu. Pacientu sadalījums pa IMDC riska kategorijām bija 22,6 % labvēlīgs, 57,6 % vidējs un 19,7 % slikts. Kas attiecas uz audzēja PD-L1 ekspresiju, 72,5 % pacientu PD-L1 ekspresija bija < 1% vai nenoteikta, bet 24,9 % pacientu PD-L1 ekspresija bija ≥ 1 %. 11,5 % pacientu bija audzēji ar sarkomatoīdām iezīmēm. Mediānais terapijas ilgums bija 14,26 mēneši (diapazons: 0,2-27,3 mēneši) ar kabozantinibu un nivolumabu ārstētajiem pacientiem un 9,23 mēneši (diapazons: 0,8-27,6 mēneši) ar sunitinibu ārstētajiem pacientiem.

Pētījumā tika pierādīts statistiski nozīmīgs ieguvums attiecībā uz PFS, OS un ORR pacientiem, kuri pēc randomizācijas bija kabozantiniba un nivolumaba kombinācijas grupā (salīdzinājumā ar sunitiniba grupu). Pirmajā analizē iegūtie efektivitātes rādītāji (minimālā papildu novērošana 10,6 mēneši; mediānā papildu novērošana 18,1 mēnešis) parādīti 7. tabulā.

7. tabula. Efektivitātes rādītāji (CA2099ER)

	kabozantinibs + nivolumabs (n = 323)	sunitinibs (n = 328)
BICR noteiktā PFS		
Notikumi	144 (44,6 %)	191 (58,2 %)
Risku attiecība ^a	0,51	
(95 % TI)	(0,41, 0,64)	
p-vērtība ^{b, c}	< 0,0001	
Mediāna (95 % TI) ^d	16,59 (12,45, 24,94)	8,31 (6,97, 9,69)
OS		
Notikumi	67 (20,7 %)	99 (30,2 %)
Risku attiecība ^a	0,60	
98,89 % TI	(0,40, 0,89)	
p-vērtība ^{b, c, e}	0,0010	
Mediāna (95 % TI)	N.E.	N.E. (22,6, N.E.)
Rādītājs (95 % TI)		
Pēc 6 mēnešiem	93,1 (89,7, 95,4)	86,2 (81,9, 89,5)
BICR noteiktā ORR (CR + PR)	180 (55,7 %)	89 (27,1 %)
(95 % TI) ^f	(50,1, 61,2)	(22,4, 32,3)
ORR atšķirība (95 % TI) ^g	28,6 (21,7, 35,6)	
p-vērtība ^h	< 0,0001	
Pilnīga atbildes reakcija (CR)	26 (8,0 %)	15 (4,6 %)
Daļēja atbildes reakcija (PR)	154 (47,7 %)	74 (22,6 %)
Stabila slimība (SD)	104 (32,2 %)	138 (42,1 %)
Atbildes reakcijas ilguma mediāna^d		
Mēneši (diapazons)	20,17 (17,31, N.E.)	11,47 (8,31, 18,43)
Laika mediāna līdz atbildes reakcijai		
Mēneši (diapazons)	2,83 (1,0-19,4)	4,17 (1,7-12,3)

^a Stratificēts Koksja proporcionālo risku modelis. Riska attiecība ir kabozantinibs un nivolumabs pār sunitinibu.

^b Divpusējās p-vērtības no stratificēta regulāra *log-rank* testa.

^c *Log-rank* tests stratificēts atbilstoši IMDC prognozētā riska rādītājam (0, 1-2, 3-6), audzēja PD-L1 ekspresijai (1 % pret <1 % vai nenoteikts) un reģionam (ASV/Kanāda/R-Eiropa/Z-Eiropa, pārējā pasaule), kā norādīts IRT.

^d Pamatojoties uz Kaplāna-Meijera aprēķiniem.

^e Robeža statistiski nozīmīgai p-vērtībai <0,0111.

^f TI atbilstoši Kļopera un Pīrsona metodei.

^g Pēc stratām koriģēta atšķirība objektīvās atbildes reakcijas rādītājā (kabozantinibs+nivolumabs - Sunitinibs), pamatojoties uz DerSimonian un Laird.

^h Divpusējā p-vērtība, kas iegūta CMH testā.

NE = nav nosakāms.

PFS primārā analīze ietvēra jaunas pretvēža terapijas pārbaudi (7. tabula). PFS rādītāji ar un bez jaunās pretvēža terapijas pārbaudes bija konsekventi.

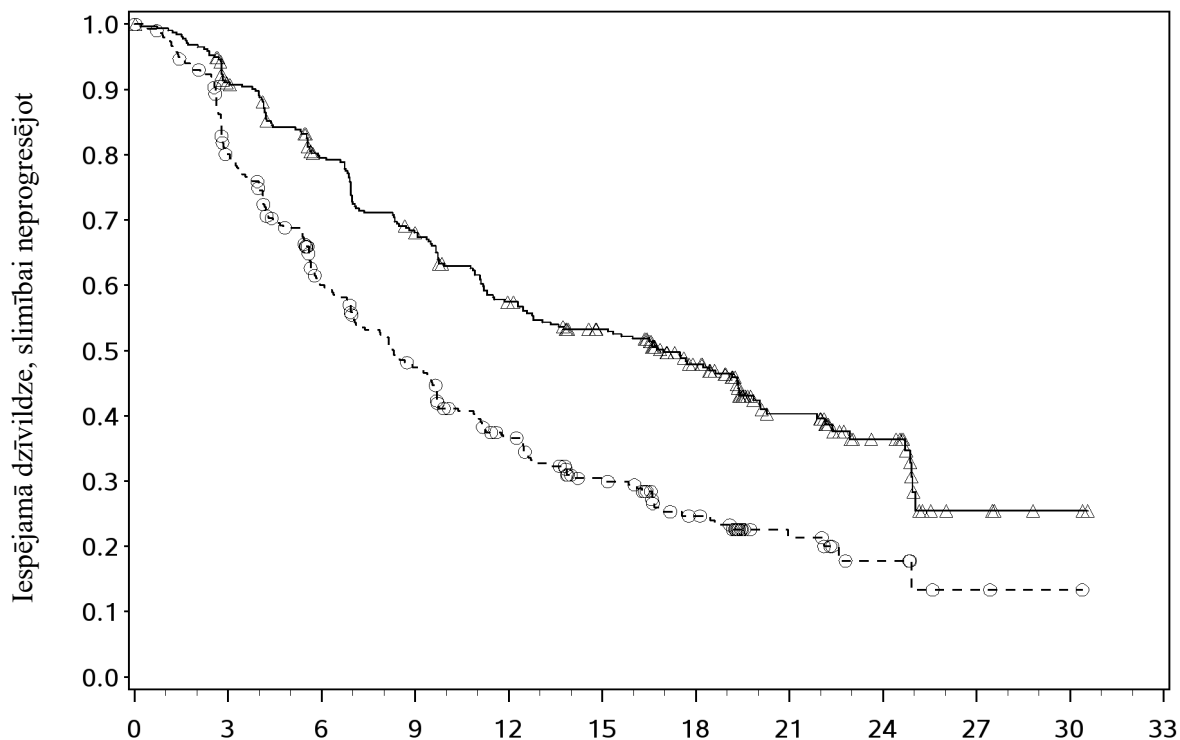
Salīdzinot ar sunitiniba grupu, kabozantiniba un nivolumaba kombinācijas grupā ieguvums PFS ziņā tika konstatēts neatkarīgi no audzēja PD L1 ekspresijas. Mediānā PFS pie audzēja PD L1 ekspresijas ≥ 1 % bija 13,08 mēneši kabozantiniba un nivolumaba kombinācijas grupā un 4,67 mēneši sunitiniba grupā (RA = 0,45; 95 % TI: 0,29, 0,68). Pie audzēja PD L1 ekspresijas < 1 % mediānā PFS bija 19,84 mēneši kabozantiniba un nivolumaba kombinācijas grupā un 9,26 mēneši sunitiniba grupā (RA = 0,50; 95 % TI: 0,38, 0,65).

Salīdzinot ar sunitiniba grupu, kabozantiniba un nivolumaba kombinācijas grupā ieguvums PFS ziņā tika konstatēts neatkarīgi no (IMDC) riska kategorijas. Mediānā PFS labvēlīgā riska grupai netika sasniegta kabozantiniba un nivolumaba kombinācijas grupā un bija 12,81 mēneši sunitiniba grupā (RA = 0,60; 95 % TI: 0,37, 0,98). Mediānā PFS vidējā riska grupai bija 17,71 mēnesis kabozantiniba un nivolumaba

kombinācijas grupā un 8,38 mēneši sunitiniba grupā (RA = 0,54; 95 % TI: 0,41, 0,73). Mediānā PFS lielā riska grupai bija 12,29 mēneši kabozantiniba un nivolumaba kombinācijas grupā un 4,21 mēnesis sunitiniba grupā (RA = 0,36; 95 % TI: 0,23, 0,58).

Aktualizēta PFS un OS analīze tika veikta, kad visiem pacientiem bija veikta vismaz 16 mēnešus papildu novērošana un mediānā papildu novērošana bija 23,5 mēneši (skatīt 4. att. un 5. att.). PFS riska attiecība bija 0,52 (95 % TI: 0,43; 0,64). OS riska attiecība bija 0,66 (95 % TI: 0,50-0,87). Aktualizētie efektivitātes dati (PFS un OS) apakšgrupās, ņemot vērā IMDC riska kategorijas un PD-L1 ekspresijas līmeņus, apstiprināja sākotnējos rezultātus. Ņemot vērā aktualizēto analīzi, mediānā PFS ir sasniegta labvēlīgā riska grupā.

4. attēls. Kaplāna-Meijera PFS līknes (CA2099ER)



BICR noteiktā dzīvildze, slimībai neprogresējot (mēneši)

Riskam pakļauto pētāmo personu skaits

Kabozantinibs + nivolumabs

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

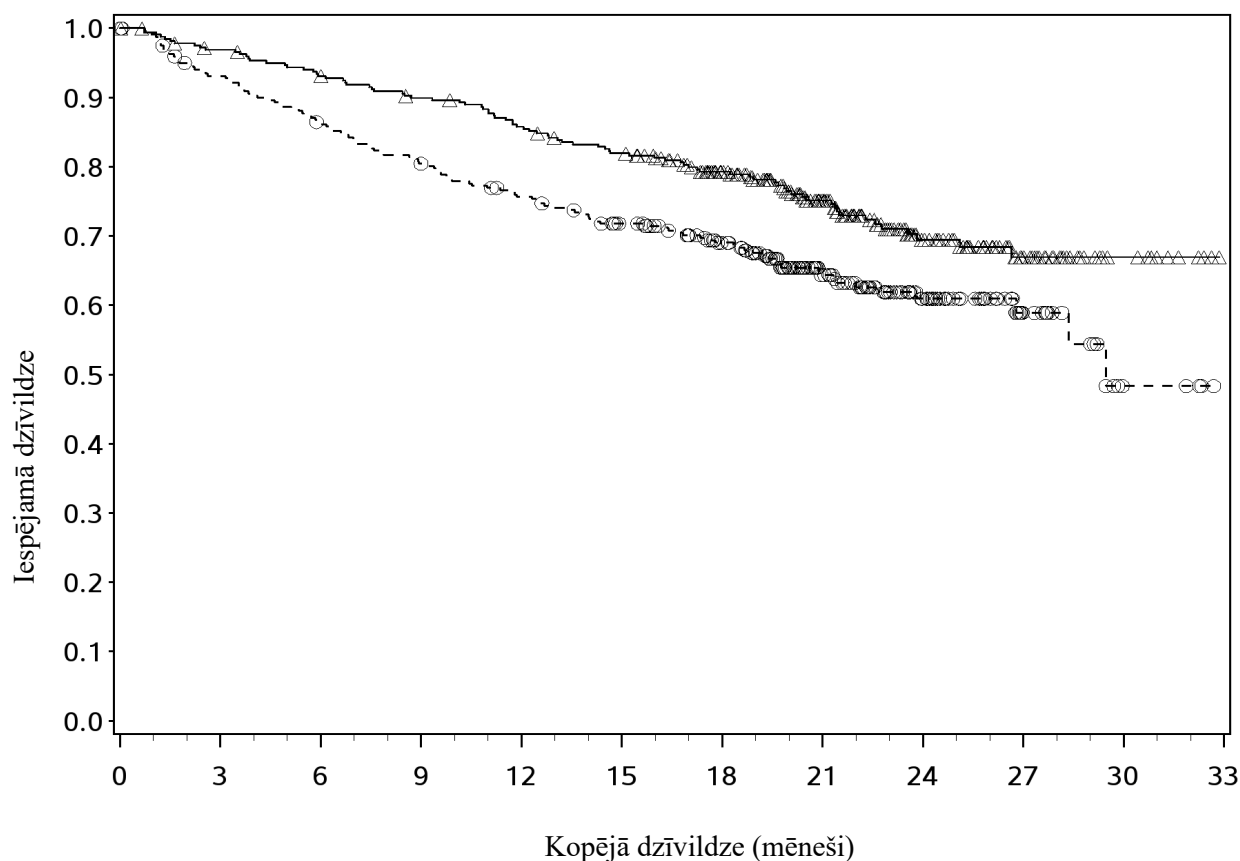
Sunitinibs

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

Kabozantinibs + nivolumabs (gadījumi: 175/323), mediāna un 95,0 % TI: 16,95 (12,58; 19,38)

Sunitinibs (gadījumi: 206/328), mediāna un 95,0 % TI: 8,31 (6,93; 9,69)

5. attēls. Kaplāna-Meijera OS līknes (CA2099ER)



Riskam pakļauto pētāmo personu skaits

Kabozantinibs + nivolumabs

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

Sunitinibs

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

Kabozantinibs + nivolumabs (gadījumi: 86/323), mediāna un 95 % TI: NE

Sunitinibs (gadījumi: 116/328), mediāna un 95 % TI: 29,47 (28,35; NE)

Hepatocelulāra karcinoma

Kontrolēts pētījums, kurā piedalās sorafenibu saņēmuši pacienti (CELESTIAL)

CABOMETYX drošums un efektivitāte tika pētīta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā (CELESTIAL). Pacienti (N=707) ar neizārstētu HCC, kuri iepriekš bija saņēmuši sorafenibu progresējošas slimības ārstēšanai, nejaušināti tika iedalīti grupās (attiecībā 2:1) kabozantiniba (N=470) vai placebo (N=237) lietošanai. Pacienti progresējošas slimības ārstēšanai bez sorafeniba varēja būt saņēmuši vēl vienu citu sistēmisku terapiju. Randomizācija grupās tika stratificēta pēc slimības etioloģijas (HBV [ar HCV vai bez tā], HCV [bez HBV] vai cita), pēc ģeogrāfiskā reģiona (Āzija, citi reģioni) un pēc slimības izplatības ārpus aknām un/vai invāzijas lielajos asinsvados (Jā, Nē).

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze (*overall survival*, OS). Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression free survival*, PFS) atbilstoši pētnieka atzinumam, balstoties uz Norobežoto audzēju atbildes reakcijas izvērtēšanas kritērijiem (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) 1.1. Audzēja izmeklēšana tika veikta ik pēc 8 nedēļām. Pēc slimības radioloģiskas progresēšanas pētījuma dalībnieki turpināja lietot maskētas pētāmās zāles, kamēr vien viņiem tika novērots klīniskais ieguvums, vai līdz brīdim, kad bija nepieciešama nākamā sistēmiskā vai lokālā aknu pretvēža terapija. Maskētās terapijas posmā nebija atļauta pacientu pārvietošana no placebo grupas uz kabozantiniba grupu.

Demogrāfiskais raksturojums un slimības īpašības kabozantiniba un placebo grupā pētījuma sākumā bija līdzīgas, un zemāk tās norādītas visiem 707 grupās nejaušināti iedalītajiem pacientiem.

Lielākā daļa pacientu (82 %) bija vīrieši: mediānais vecums bija 64 gadi.
 Lielākā daļa (56 %) pacientu bija eiropēidās rases, bet 34 % pacientu bija mongoloīdās rases.
 53 % (piecdesmit trīs procentiem) pacientu ECOG vispārējā stāvokļa novērtējuma rādītājs (*ECOG performance status*, ECOG PS) bija 0, bet 47 % pacientu tas bija 1.
 Gandrīz visiem (99 %) pacientiem bija *Child Pugh A*, bet 1 % bija *Child Pugh B*.
 HCC etioloģija bija B hepatīta vīruss (HBV) 38 % gadījumu, C hepatīta vīruss (HCV) 21 % gadījumu, cita etioloģija (ne HBV, ne HCV) 40 % gadījumu.
 78 % (septiņdesmit astoņiem procentiem) pacientu bija makroskopiska invāzija asinsvados un/vai audzēja izplatīšanās ārpus aknām.
 41 % pacientu bija alfa fetoproteīna (AFP) līmenis ≥ 400 $\mu\text{g/l}$.
 44 % pacientu tika ārstēti, veicot lokoreģionālas transarteriālas embolizācijas vai ķīmijterapijas ievadīšanas procedūras.
 37 % pacientu pirms ārstēšanas ar kabozantinibu tika veikta staru terapija.
 Mediānais sorafeniba terapijas ilgums bija 5,32 mēneši.
 72 % (septiņdesmit divi procenti) pacientu progresējošas slimības ārstēšanai iepriekš jau bija saņēmuši viena veida, bet 28 % — divu veidu sistēmisku terapiju.
 Kabozantiniba grupā tika pierādīta statistiski nozīmīga OS uzlabošanās, salīdzinot ar placebo grupu (8. tabula un 6. attēls).

PFS un ORR rezultāti apkopoti 8. tabulā.

8. tabula. Efektivitātes rezultāti HCC ārstēšanā (ITT populācija, CELESTIAL)

	CABOMETYX (N=470)	Placebo (N=237)
<u>Kopējā dzīvildze</u>		
OS mediāna, mēneši (95 % TI)	10,2 (9,1; 12,0)	8,0 (6,8; 9,4)
<u>RA (95 % TI)^{1,2}</u>	0,76 (0,63; 0,92)	
p vērtība ¹	p=0,0049	
<u>Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS)³</u>		
PFS mediāna, mēneši (95 % TI)	5,2 (4,0; 5,5)	1,9 (1,9; 1,9)
<u>RA (95 % TI)¹</u>	0,44 (0,36; 0,52)	
p vērtība ¹	p<0,0001	
<u>To pētījuma dalībnieku procentuālā daļa, kuriem pēc 3 mēnešiem nebija pētīto notikumu, noteikti ar Kaplāna-Meijera metodi</u>		
% (95 % TI)	67,0 % (62,2 %; 71,3 %)	33,3 % (27,1 %; 39,7 %)
<u>Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (<i>objective response rate</i>, ORR) n (%)³</u>		
Pacienti ar pilnīgu atbildes reakciju (<i>complete response</i> , CR)	0	0
Pacienti ar daļēju atbildes reakciju (<i>partial response</i> , PR)	18 (4)	1 (0,4)
ORR (CR+PR)	18 (4)	1 (0,4)
p vērtība ^{1,4}	p=0,0086	
Stabila slimība	282 (60)	78 (33)
Progresējoša slimība	98 (21)	131 (55)

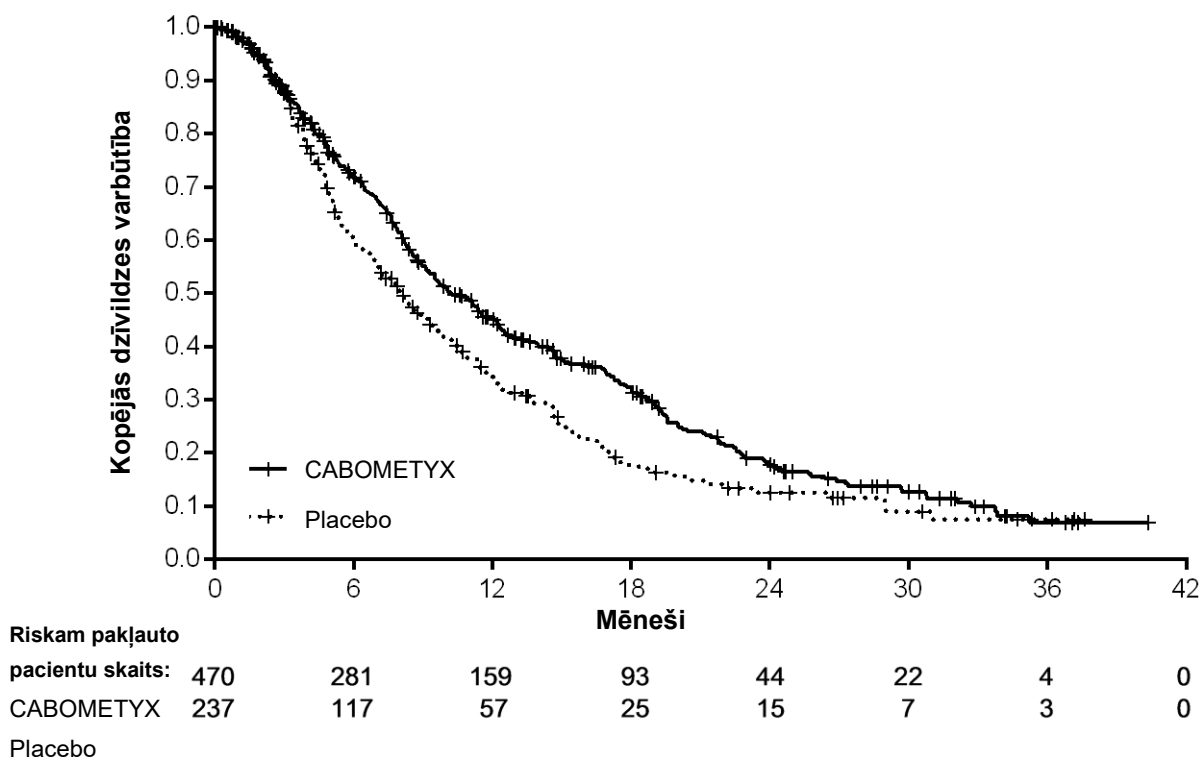
¹ Abpusējs, stratificēts logaritmisko rangu tests ar šādiem stratifikācijas faktoriem (atbilstoši *IVRS* datiem) – slimības etioloģija (HBV [kopā ar HCV vai bez tā], HCV [bez HBV] vai cita), ģeogrāfiskais reģions (Āzija, citi reģioni) un slimības izplatīšanās ārpus aknām un/vai invāzija lielajos asinsvados (Jā, Nē).

² Noteikts, izmantojot *Cox* proporcionālo risku modeli.

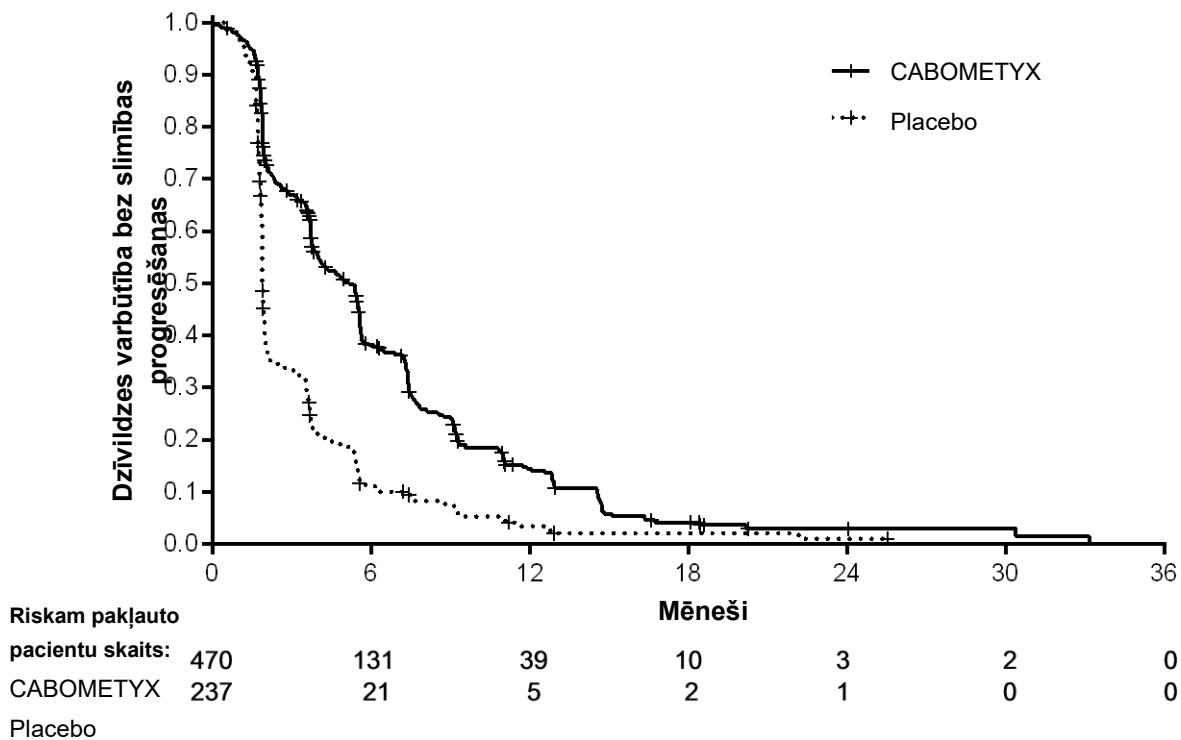
³ Saskaņā ar pētnieka atzinumu atbilstoši *RECIST* 1.1.

⁴ Stratificēts *Cochran-Mantel-Haenszel* (CMH) tests.

6. attēls. Kopējās dzīvildzes Kaplāna-Meijera līkne (CELESTIAL)



7. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplāna-Meijera līkne (CELESTIAL)



Sistēmiskas, ar staru terapiju nesaistītas un vietējas, aknu sistēmiskas protokolā neiekļautas pretvēža terapijas (*non-protocol anticancer therapy*, NPACT) biežums bija 26 % kabozantiniba grupā un 33 % placebo grupā. Pētījuma dalībniekiem, kuri saņēma šādu terapiju, bija jāpārtrauc pētāmo zāļu lietošana. Pētnieciska OS

analīze, kas cenzēta pēc NPACT lietošanas, apstiprināja primārās analīzes rezultātus – RA, modificējot pēc stratifikācijas faktoriem (atbilstoši *IxRS*), bija 0,66 (95 % TI: 0,52; 0,84; stratificētā logaritmisko rangu p vērtība = 0,0005). Kaplāna-Meijera aplēses OS ilguma mediānai bija 11,1 mēnesis kabozantiniba grupā un 6,9 mēneši placebo grupā; aprēķināta mediānu atšķirība starp grupām bija 4,2 mēneši.

Slimībai nespecifiskā dzīves kvalitāte (*quality of life, QoL*) tika vērtēta, izmantojot *EuroQoL EQ-5D-5L*. Negatīva kabozantiniba ietekme uz *EQ-5D* lietderības indeksa punktu skaitu, salīdzinot ar placebo, tika novērota terapijas pirmajās nedēļās. Par laiku pēc šī perioda beigām pieejami tikai ierobežoti *QoL* dati.

Diferencēta vairogdziedzera karcinoma (DTC)

Placebo kontrolēts pētījums, kurā piedalās pieauguši pacienti, kas iepriekš saņēmuši sistēmisku terapiju un ir refraktāri pret radioaktīvā joda terapiju vai nav piemēroti tai (COSMIC-311)

CABOMETYX drošums un efektivitāte tika vērtēti pētījumā COSMIC-311, kas ir randomizēts (2:1), dubultmaskēts, placebo kontrolēts daudzcentru pētījums, kurā piedalījās pieauguši pacienti ar lokāli progresējošu vai metastātisku diferencēta vairogdziedzera vēža slimību, kas progresējis pēc divām iepriekšējām VEGFR mērķterapijām (tai skaitā lenvatiniba vai sorafeniba, bet ne tikai), un kuri bija refraktāri pret radioaktīvā joda terapiju vai nebija tai piemēroti. Pacienti ar mērāmu slimību un dokumentētu radiogrāfisku progresēšanu saskaņā ar RECIST 1.1 (pamatojoties uz pētnieka vērtējumu) VEGFR mērķterapijas ar TKI laikā vai pēc tās tika randomizēti (N=258) grupās, lai saņemtu iekšķīgi vienu reizi dienā 60 mg kabozantiniba (N=170) vai placebo (N=88).

Randomizācija tika stratificēta pēc iepriekš saņemtā lenvatiniba (jā vai nē) un pēc vecuma (≤ 65 gadi vai > 65 gadi). Piemēroti pacienti, kuri randomizēti, lai saņemtu placebo, pēc Maskētas neatkarīgas radioloģiska pārskata komitejas (BIRC) (*blinded independent radiology review committee*) apstiprinātas slimības progresēšanas varēja pāriet uz kabozantiniba lietošanu. Pētāmās personas turpināja saņemt maskēto pētījuma terapiju tik ilgi, kamēr bija klīnisks ieguvums vai līdz rodas nepieņemama toksicitāte. Primārie efektivitātes iznākuma rādītāji bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) (*progression-free survival*) ITT populācijā un objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (ORR) (*objective response rate*) pirmajiem 100 randomizētajiem pacientiem atbilstoši BIRC vērtējumam saskaņā ar RECIST 1.1. Pēc randomizācijas audzējs tika novērtēts ik pēc 8 nedēļām pirmo 12 mēnešu laikā, bet pēc tam — ik pēc 12 nedēļām. Papildu mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze (OS) (*overall survival*).

Primārajā PFS analīzē bija iekļauti 187 randomizētie pacienti — 125 kabozantiniba grupā un 62 placebo grupā. Sākotnējie demogrāfiskie un slimību raksturojošie rādītāji abās terapijas grupās bija līdzvērtīgi. Vecuma mediāna bija 66 gadi (diapazons no 32 līdz 85 gadiem), 51 % bija ≥ 65 gadus veci, 13 % bija ≥ 75 gadus veci. Vairums pacientu bija baltās rases (70 %), 18 % bija mongoloīdās rases, 55 % bija sievietes. Histoloģiski 55 % pacientu bija apstiprināta papildāras vairogdziedzera karcinomas diagnoze, 48 % bija folikulāras vairogdziedzera karcinomas diagnoze, tai skaitā 17 % pacientu ar Hürthle šūnu vairogdziedzera vēzi. Metastāzes bija 95 % pacientu: plaušās 68 % pacientu, limfmezglos 67 % pacientu, kaulos 29 % pacientu, pleirā 18 % pacientu un aknās 15 % pacientu. Pieci pacienti iepriekš nebija saņēmuši RAJ terapiju dēļ neatbilstības noteiktajiem kritērijiem, 63 % iepriekš bija saņēmuši lenvatinibu, 60 % iepriekš bija saņēmuši sorafenibu, bet 23 % bija saņēmuši gan sorafenibu, gan lenvatinibu. Sākotnējais funkcionālā stāvokļa rādītājs saskaņā ar ECOG bija 0 (48 %) vai 1 (52 %).

Terapijas ilguma mediāna bija 4,4 mēneši kabozantiniba grupā un 2,3 mēneši placebo grupā.

Primārās analīzes rezultāti (ar datubāzes slēgšanas datumu 2020. gada 19. augusts un PFS novērošanas mediānu 6,2 mēneši) un aktualizētās analīzes rezultāti (ar datubāzes slēgšanas datumu 2021. gada 08. februāris un PFS novērošanas mediānu 10,1 mēnesis) norādīti 9. tabulā. Pētījumā netika pierādīta statistiski nozīmīga ORR uzlabošanās pacientiem, kuri randomizēti kabozantiniba grupā (n=67), salīdzinot ar placebo grupas pacientiem (n=33): 15 % salīdzinot ar 0 %. Pētījumā tika pierādīta statistiski nozīmīga PFS uzlabošanās (novērošanas mediāna 6,2 mēneši) pacientiem, kuri randomizēti kabozantiniba grupā (n=125), salīdzinot ar placebo grupas pacientiem (n=62):

Aktualizētā PFS un OS analīze (novērošanas mediāna 10,1 mēnesis) tika veikta, ietverot 258 randomizētos pacientus — 170 kabozantiniba grupā un 88 placebo grupā.

Kopējās dzīvildzes analīzē bija jācēfaktori, jo placebo saņēmušie pacienti, kuriem tika apstiprināta slimības progresēšana, varēja pāriet uz kabozantiniba lietošanu.

9. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā COSMIC-311

	Primārā analīze ¹ (ITT)		Aktualizētā analīze ² (pilnā ITT)	
	CABOMETYX (n=125)	Placebo (n=62)	CABOMETYX (n=170)	Placebo (n=88)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas*				
Notikumu skaits, (%)	31 (25)	43 (69)	62 (36)	69 (78)
Progresējoša slimība	25 (20)	41 (66)	50 (29)	65 (74)
Nāve	6 (4,8)	2 (3,2)	12 (7,1)	4 (4,5)
PFS mediāna mēnešos (96 % TI)	NE (5,7; NE)	1,9 (1,8; 3,6)	11,0 (7,4; 13,8)	1,9 (1,9; 3,7)
Riska attiecība (96 % TI) ³	0,22 (0,13; 0,36)		0,22 (0,15; 0,32)	
p-vērtība ⁴	< 0,0001			
Kopējā dzīvildze				
Notikumi, n (%)	17 (14)	14 (23)	37 (22)	21 (24)
Riska attiecība ³ (95 % TI)	0,54 (0,27; 1,11)		0,76 (0,45; 1,31)	
	Primārā analīze¹			
Objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (ORR)⁵				
	CABOMETYX (n=67)		Placebo (n=33)	
Kopējā atbildes reakcija, (%)	10 (15)		0 (0)	
Pilna atbildes reakcija	0		0	
Daļēja atbildes reakcija	10 (15)		0	
Stabila slimība	46 (69)		14 (42)	
Progresējoša slimība	4 (6)		18 (55)	

*PFS primārā analīze ietvēra cenzēšanu jaunas pretvēža terapijas gadījumā. PFS rezultāti ar cenzēšanu jaunas pretvēža terapijas gadījumā un bez tās bija konsekventi.

TI — ticamības intervāls; NE — nav nosakāms

¹ Primārās analīzes datubāzes slēgšanas datums ir 2020. gada 19. augusts.

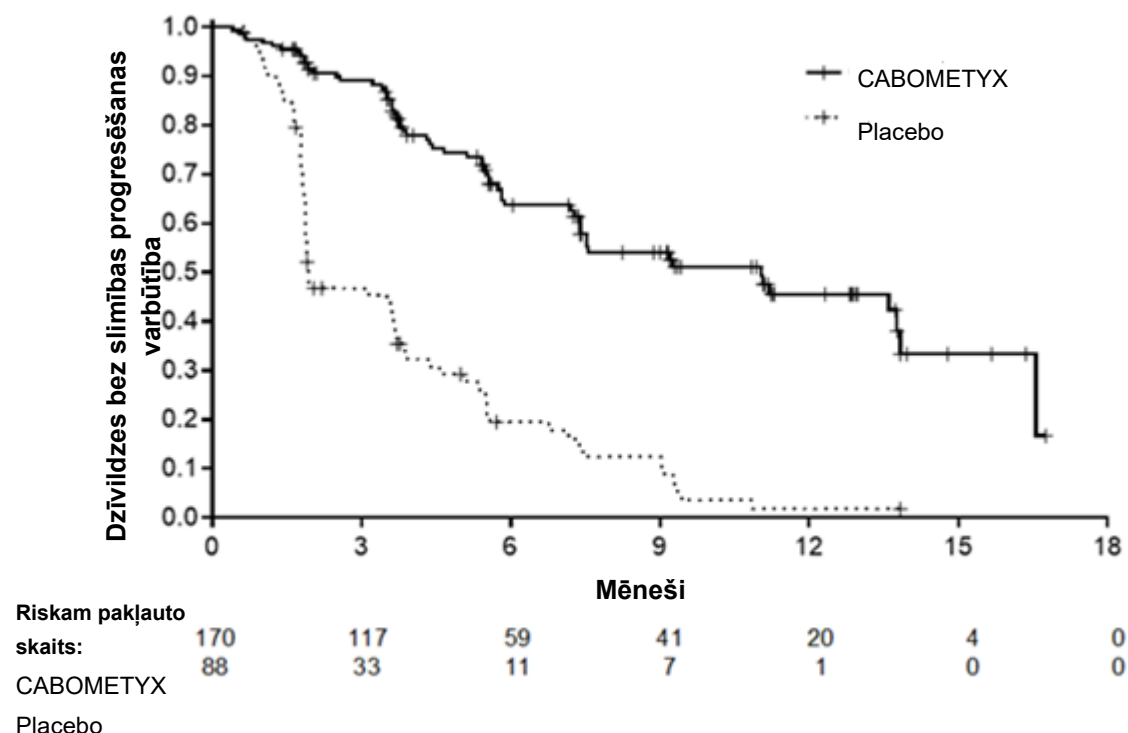
² Sekundārās analīzes datubāzes slēgšanas datums ir 2021. gada 08. februāris.

³ Noteikts, izmantojot Koksas (Cox) proporcionālo risku modeli.

⁴ Logaritmisko rangu kritērijs stratificēts pēc iepriekšējās lēvatības lietošanas (jā vai nē) un vecuma (≤ 65 gadi vai > 65 gadi) kā stratificēšanas faktoriem (saskaņā ar IXRS datiem).

⁵ Pamatojoties uz pirmajiem 100 pētījumā iekļautajiem pacientiem ar novērošanas mediānu 8,9 mēneši, n=67 CABOMETYX grupā un n=33 placebo grupā. ORR uzlabošanās nebija statistiski nozīmīgas.

8. attēls. Dzīvildzes bez slimības progresēšanas Kaplāna-Meijera līkne pētījumā COSMIC-311 (aktualizētā analīze [datubāzes slēgšanas datums: 2021. gada 08. februāris], N=258)



Neiroendokrīnie audzēji (NET)

Ar placebo kontrolēts pētījums, kurā piedalās pieauguši pacienti ar lokāli progresējošu vai metastātisku epNET un pNET, kas progresējuši pēc iepriekšējās terapijas (CABINET)

CABOMETYX drošums un efektivitāte tika vērtēti pētījumā CABINET — daudzcentru, randomizētā (2:1), dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā, kurā piedalās pieauguši pacienti ar lokāli progresējošu vai metastātisku, labi diferencētu pNET (kabozantinibs: N=64; placebo: N=31) un epNET (kabozantinibs: N=134; placebo: N=69), kas progresējuši pēc iepriekš apstiprinātas terapijas.

Pacienti ar epNET un pNET tika iedalīti divās atsevišķās kohortās, kurās randomizācija un analīze tika veikta neatkarīgi.

Pacienti turpināja lietot maskētas pētāmās zāles līdz slimības progresēšanai vai nepieļaujamai toksicitātei vai piekrišanas atsauksmai. Piemērotiem pacientiem, kuri randomizēti, lai saņemtu placebo, pēc tam, kad, pamatojoties uz centrālo pārskatu, reāllaikā tika apstiprināts, ka slimība progresē, bija atļauts pāriet uz atklātu kabozantiniba lietošanu. Primārie efektivitātes rādītāji bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) ITT populācijā atbilstoši Maskētas neatkarīgas pārskata komitejas (BIRC) vērtējumam saskaņā ar Norobežoto audzēju atbildes reakcijas izvērtēšanas kritērijiem (RECIST) 1.1, randomizācijā izmantojot šādus stratifikācijas faktorus:

- epNET – vienlaicīgi lietoti somatostatīna analogi (SSA) un primārā audzēja lokalizācija (kuņģa-zarnu trakta vidusdaļa/nezināms vai ar gremošanas trakta vidusdaļu nesaistīts audzējs/plaušu/cits);
- pNET – vienlaicīgi lietots SSA un iepriekš lietots sunitinibs.

Audzēja vērtējumi tika veikti ik pēc 12 nedēļām laikā no pētījuma terapijas uzsākšanas līdz slimības progresēšanai. Sekundārais mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze (OS).

epNET kohorta:

Lielākā daļa pacientu (51,7 %) bija sievietes; mediānais vecums – 66 gadi. Lielākā daļa (83,7 %) pacientu bija eiropēidās rases. Turklāt pacientu ECOG vispārējā stāvokļa novērtējuma rādītājs bija 0, turpretim 59,1 % pacientu novērtējuma rādītājs bija 1. Primārā audzēja lokalizācija visbiežāk – 32,5 % gadījumu – bija tievā zarna, sekojoši – 19,2 % gadījumu – plaušas, 17,2 % gadījumu – cita lokalizācija, kā arī 11,8 %

gadījumu – nezināma lokalizācija. Lielākajai daļai pacientu audzējs bija nefunkcionējošs, t.i., 53,7 % gadījumu, turpretim 32,5 % gadījumu audzējs bija funkcionējošs. Audzēja funkcionālais statuss 13,8 % pacientu bija nezināms. Visbiežāk sastopami bija 2. pakāpes audzēji, kas novēroti 66 % pacientu, un 1. pakāpes audzēji, kas novēroti 25,6 % pacientu. Lielākā daļa pacientu (69 %) vienlaicīgi lietoja SSA, un 92,6 % pacientu SSA bija lietojuši iepriekš. 45,3 % pacientu tika veikta tikai viena iepriekšēja terapija, izņemot SSA terapiju. Lielākā daļa audzēju bija labi diferencēti, reprezentējot 93,6 % gadījumu, turpretim 6,4 % nebija precizēti. Visbiežākā metastāžu lokalizācija bija aknas – 89,7 % gadījumu, limfmezgli – 70 % gadījumu, kauli – 49,3 % gadījumu, cita lokalizācija – 35 % gadījumu un plaušas – 21,2 % gadījumu.

10. tabula. Efektivitātes rādītāji epNET kohortās pētījumā CABINET

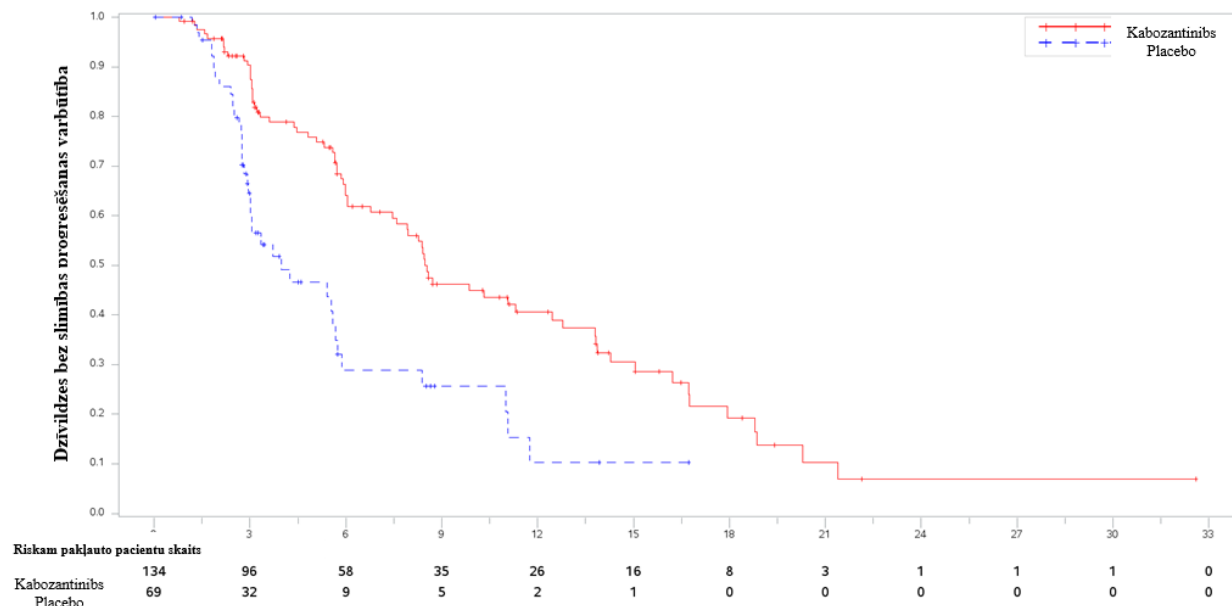
Mērķparametrs	Kabozantinibs (N=134)	Placebo (N=69)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Notikumu skaits, n (%)	71 (53)	40 (58)
Dokumentēta progresēšana, n (%)	53 (40)	35 (51)
Nāves gadījumi, n (%)	18 (13)	5 (7,2)
Mediānā PFS mēnešos ¹ (95 % TI)	8,5 (7,5; 12,5)	4,0 (3,0;5,7)
Riska attiecība ² (95 % TI)	0,38 (0,25; 0,58)	

Novērošanas mediāna abās grupās bija 23 mēneši. Atbilstoši progresēšanas un atbildes reakcijai saskaņā ar BIRC vērtējumu; datubāzes slēgšanas datums (DCO) – 2023. gada 24. augusts.

¹ Pamatojoties uz Kaplāna-Meijera aplēsēm.

² Aprēķināta, izmantojot Koksas proporcionālo risku modeli. Pētījums CABINET tika pārtraukts saistībā ar efektivitāti starpposma analizēšanā, kas tika plānota tikai neefektivitātes dēļ. I tipa kļūda netika oficiāli pārbaudīta un p-vērtības nav prezentētas. Norādītais 95 % ticamības intervāls ir aprakstošs un nenožīmē, ka statistiskā nozīmība tika sasniegta.

9. attēls: epNET: Kaplāna-Meijera dzīvildzes bez slimības progresēšanas līkne (datubāzes slēgšanas datums: 2023. gada 24. augusts, N=203)



Aktualizētā kopējās dzīvildzes (OS) izpētes analīze (DCO – 2024. gada septembris), kurā norādīti 126 OS gadījumi, liecina par turpmāk minēto: mediānā OS bija 21,95 mēneši kabozantiniba grupā un 22,47 mēneši placebo grupā, ar riska attiecību (HR) 1,04 (95 % TI: 0,71; 1,52). Līdz analīzes veikšanas brīdim 28 (41 %) pacientiem tika nomainīta terapija no placebo uz kabozantinibu.

pNET kohorta:

Lielākā daļa pacientu (57,9 %) bija vīrieši. Mediānais vecums bija 59,5 gadi kabozantiniba grupā un 64 gadi placebo grupā. Lielākā daļa (83,2 %) pacientu bija eiropēidās rases. Turklāt pacientu ECOG vispārējā stāvokļa novērtējuma rādītājs bija 0, turpretim 46,3 % pacientu novērtējuma rādītājs bija 1.

Lielākajai daļai pacientu bija nefunkcionējošs audzējs, t.i., 73,7 % gadījumu, turpretim 16,8 % gadījumu audzējs bija funkcionējošs. Audzēja funkcionālais statuss 9,5 % pacientu bija nezināms. Visbiežāk sastopami bija 2. pakāpes audzēji, kas novēroti 61,1 % pacientu; 1. pakāpes audzēji tika novēroti 22,1 % pacientu, 3. pakāpes audzēji – 11,6 % pacientu, un nezināms tas bija 5,3 % pacientu. Lielākā daļa (54,7 %) pacientu vienlaicīgi lietoja SSA, un 97,9 % pacientu SSA bija lietojuši iepriekš. 28,4 % pacientu tika veikta tikai viena iepriekšēja terapija, izņemot SSA terapiju. Lielākā daļa audzēju bija labi diferencēti, reprezentējot 97,9 % gadījumu, turpretim 2,1 % nebija precizēti. Visbiežākā metastāžu lokalizācija bija aknas – 96,8 % gadījumu, limfmezgli – 48,4 % gadījumu, kauli – 27,4 % gadījumu, cita lokalizācija – 13,7 % gadījumu.

11. tabula. Efektivitātes rādītāji pNET kohortās pētījumā CABINET

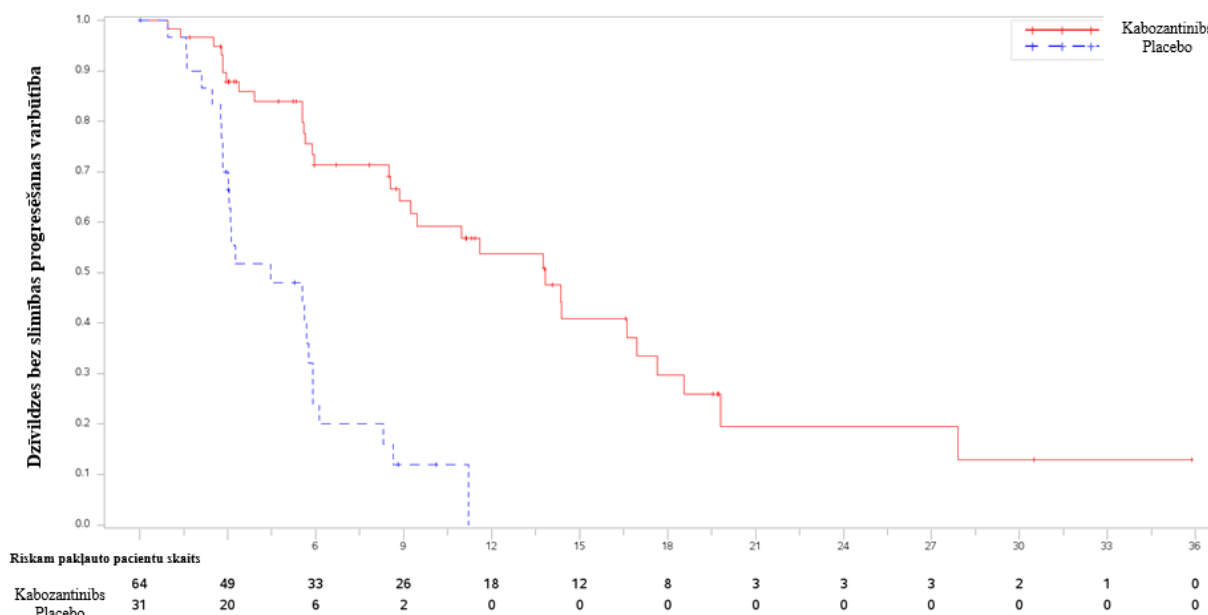
	Kabozantinibs (N=64)	Placebo (N=31)
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
Notikumu skaits, n (%)	32 (50)	25 (81)
Dokumentētā progresēšana, n (%)	25 (39)	21 (68)
Nāves gadījumi, n (%)	7 (11)	4 (13)
Mediānā PFS mēnešos ¹ (95% TI)	13,8 (8,9; 17,0)	4,5 (3,0; 5,8)
Riska attiecība ² (95% TI)	0,23 (0,12; 0,42)	

Novērošanas mediāna bija 23 mēneši (kabozantiniba grupā) un 25 mēneši (placebo grupā). Atbilstoši progresēšanas un atbildes reakcijai saskaņā ar BIRC vērtējumu; datubāzes slēgšanas datums (DCO) – 2023. gada 24. augusts.

¹ Pamatojoties uz Kaplāna-Meijera aplēsēm.

² Aprēķināta, izmantojot Koksas proporcionālo risku modeli. Pētījums CABINET tika pārtraukts saistībā ar efektivitāti starpposma analizēšanā, kas tika plānota tikai neefektivitātes dēļ. I tipa kļūda netika oficiāli pārbaudīta un p-vērtības nav prezentētas. Norādītais 95 % ticamības intervāls ir aprakstošs un nenožīmē, ka statistiskā nozīmība tika sasniegta.

10. attēls: pNET: Kaplāna-Meijera dzīvildzes bez slimības progresēšanas līkne pētījumā CABINET (datubāzes slēgšanas datums: 2023. gada 24. augusts, N=95)



Aktualizētā kopējās dzīvildzes (OS) izpētes analīze (DCO – 2024. gada septembris), kurā norādīti 46 OS gadījumi, liecina par turpmāk minēto: mediānā OS atbilstoši Kaplāna-Meijera aplēsēm bija 40,08 mēneši kabozantiniba grupā un 31,11 mēneši placebo grupā, ar riska attiecību (HR) 1,11 (0,59; 2,09). Līdz analīzes veikšanas brīdim 14 (45 %) pacientiem tika nomainīta terapija no placebo uz kabozantinību.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt dažu pētījumu rezultātus CABOMETYX vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās attiecībā uz solidiem, ļaundabīgiem audzējiem (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

ADVL1211

Bērnu onkoloģijas grupa (*Children Oncology Group* – COG) ir veikusi 1. fāzes pētījumu (ADVL1211) kabozantiniba izvērtēšanai pediatriskiem pacientiem ar norobežotiem audzējiem. Dalībai pētījumā piemērotie pacienti bija ≥ 2 un ≤ 18 gadus veci. Šajā pētījumā pacienti tika iekļauti atbilstoši trim ordinētās devas lielumiem: 30 mg/m², 40 mg/m² un 55 mg/m² vienu reizi dienā saskaņā ar nepārtrauktu dozēšanas shēmu (nedēļas deva atbilstoši ķermeņa virsmas laukumam (KVL) un noapaļota līdz tuvākajiem 20 mg). Kabozantinibs tika lietots, pamatojoties uz ķermeņa virsmas laukumu saskaņā ar devu nomogrammu. Mērķis bija definēt devu ierobežojošu toksicitāti (*Dose Limiting Toxicity* – DLT), noteikt ieteicamo 2. fāzes devu (*Recommended Phase 2 Dose* – RP2D), iegūt provizorisks farmakokinētikas datus bērniem un izpētīt efektivitāti norobežoto audzēju gadījumā. Tika iekļauts četrdesmit viens pacients, no kuriem 36 bija pilnībā novērtējami. Pacientiem bija dažādi norobežotie audzēji: medulāra vairogdziedzera karcinoma (MTC) (n=5), osteosarkoma (n=2), Jūinga sarkoma (EWS) (n=4), rabdomiosarkoma (RMS) (n=2), cita mīksto audu sarkoma (STS) (n=4), Vilmsa audzējs (WT) (n=2), hepatoblastoma (n=2), hepatocelulārā karcinoma (HCC) (n=2), nieru šūnu karcinoma (RCC) (n=3), centrālās nervu sistēmas (CNS) audzēji (n=9) un citi audzēji (n=6).

No 36 pacientiem izvērtējamajā populācijā četriem pacientiem (11,1 %) bija vislabākā kopējā daļēja atbildes reakcija (*Partial Response* – PR), un astoņiem pacientiem (22,2 %) bija novērota stabila slimība (*Stable Disease* – SD) (kas ilgst vismaz 6 ciklus). No 12 pacientiem, kuriem PR vai SD ir lielāka vai vienāda ar 6 cikliem, 10 pacienti bija kabozantiniba 40 mg/m² vai 55 mg/m² grupās (attiecīgi septiņi un trīs). Pamatojoties uz centrālo pārskatu, daļēja atbildes reakcija tika novērota 2/5 pacientiem ar MTC, vienam pacientam ar Vilmsa audzēju un vienam pacientam ar gaišo šūnu sarkomu.

ADVL1622

Pētījumā ADVL1622 tika novērtēta kabozantiniba aktivitāte izvēlētos norobežotajos audzējos bērniem. Šajā atklātā, daudzcentru divpakāpju 2. fāzes klīniskajā pētījumā tika iekļautas šādas norobežoto audzēju grupas: ne-osteosarkomas grupa (tostarp Jūinga sarkoma, rabdomiosarkoma (RMS), ne-rabdomiosarkomas mīksto audu sarkomas (NRSTS) un Vilmsa audzējs), osteosarkomas grupa un reto norobežoto audzēju grupa (tostarp medulāra vairogdziedzera karcinoma (MTC), nieru šūnu karcinoma (RCC), hepatocelulārā karcinoma (HCC), hepatoblastoma, virsnieru garozas karcinoma un citi norobežotie audzēji). Kabozantinibs tika ordinēts iekšķīgi vienu reizi dienā saskaņā ar nepārtrauktu dozēšanas shēmu 28 dienu ciklos devā 40 mg/m²/dienā (kumulatīvā nedēļas deva 280 mg/m², izmantojot devu nomogrammu). Pētījuma uzsākšanas brīdī pacienti bija ≥ 2 un ≤ 30 gadus veci visās grupās, izņemot MTC, RCC un HCC grupas ar augšējo vecuma robežu ≤ 18 gadi.

Ne-osteosarkomas un reto audzēju grupās primārais mērķa kritērijs bija objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (*Objective Response Rate* – ORR). Osteosarkomas grupai tika izmantots divpakāpju plānojums, kas ietvēra divus objektīvās atbildes reakcijas mērķa kritērijus (*Complete Response + Partial Response* – CR + PR), pamatojoties uz atbildes reakcijas novērtēšanas kritērijiem pacientiem ar norobežotiem audzējiem (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* – RECIST) 1.1 versijas kritērijiem un ārstēšanas panākumiem, kurus nosaka stabila slimība ≥ 4 mēnešus. Tika novērtēta kabozantiniba farmakokinētika (FK) bērniem un pusaudžiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Efektivitātes rezultātu kopsavilkums

Datu apkopošanas datumā (2021. gada 30. jūnijā) 108/109 pacienti bija saņēmuši vismaz vienu kabozantiniba devu. Katrā statistiskajā kohortā ne-osteosarkomas grupā bija 13 pacienti. Šajās statistiskajās kohortās atbildes reakcijas netika novērotas. Osteosarkomas grupā kopumā bija 29 pacienti, tostarp 17 bērni (vecumā no 9 līdz 17 gadiem) un 12 pieaugušie (vecumā no 18 līdz 22 gadiem). Osteosarkomas grupā visi pacienti bija saņēmuši iepriekšēju sistēmisku terapiju. Daļēja atbildes reakcija tika novērota vienam pieaugušajam un vienam bērnam. Slimības kontroles rādītājs (*Disease Control Rate* –DCR) bija 34,5 % (95% TI: 17,9; 54,3).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc kabozantiniba iekšķīgas lietošanas maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 3-4 stundu laikā. Plazmas koncentrācijas laika profili liecina, ka otrais uzsūkšanās maksimums rodas aptuveni 24 stundas pēc lietošanas, kas norāda, ka kabozantinibs var būt pakļauts enterohepātiskai recirkulācijai.

Atkārtotu 140 mg kabozantiniba dienas devu lietošana 19 dienas izraisīja vidēji 4-5 kārtīgu kabozantiniba uzkrāšanos (pamatojoties uz AUC) salīdzinājumā ar vienreizējas devas lietošanu; līdzsvara koncentrācija tika sasniegta aptuveni līdz 15. dienai.

Trekns ēdiens mēreni palielināja C_{max} un AUC vērtības (attiecīgi 41% un 57%), salīdzinot ar vērtībām veseliem brīvprātīgajiem, lietojot tukšā dūšā iekšķīgi vienreizēju kabozantiniba 140 mg devu. Informācijas par precīzu uztura ietekmi, ja maltīte tiek ieturēta 1 stundu pēc kabozantiniba lietošanas, nav.

Lietojojot kabozantiniba vienreizēju 140 mg devu veseliem cilvēkiem kapsulas un tabletes formā, bioekvivalence netika pierādīta. Lietojot zāles tabletes formā, novēroja C_{max} palielināšanos par 19% salīdzinājumā ar kapsulas formu. AUC vērtības atšķirība, lietojot kabozantinibu tabletes un kapsulas formā, bija mazāka par 10%.

Izkliede

Kabozantinibs lielā mērā saistās ar cilvēka plazmas proteīniem *in vitro* ($\geq 99,7\%$). Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas (FK) modeli, izkļedes tilpums centrālajā nodaļā (V_c/F) ir 212 l.

Biotransformācija

Kabozantinibs tika metabolizēts *in vivo*. Kad iedarbība (AUC) bija par 10% lielāka nekā pamatvielai, plazmā tika konstatēti četri metabolīti: XL184-N-oksīds, XL184 amīdu sadalīšanās produkts, XL184 monohidroksisulfāts un 6-desmetil-amīda sadalīšanās produkta sulfāts. Katrs no diviem nekonjugētiem metabolītiem (XL184-N-oksīds un XL184 amīdu sadalīšanās produkts), kuriem piemīt $<1\%$ no kabozantiniba pamatvielas kināzes inhibīcijas mērķa potenciāla, izraisa $<10\%$ no kopējās ar zālēm saistītās iedarbības plazmā.

Kabozantinibs ir CYP3A4 metabolisma substrāts *in vitro*, jo CYP3A4 neitralizējošā anti viela līdz $>80\%$ inhibēja metabolīta XL184-N-oksīda veidošanos NADPH katalizētajā cilvēka aknu mikrosomu inkubācijā; turpretim CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 un CYP2E1 neitralizējošās anti vielas neietekmēja kabozantiniba metabolītu veidošanos. CYP2C9 neitralizējošajai anti vielai bija minimāla ietekme uz kabozantiniba metabolītu veidošanos (t.i., samazināšanās par $<20\%$).

Eliminācija

Pamatojoties uz kabozantiniba populācijas PK analīzi, kurā izmantoja datus par 1883 pacientiem un 140 veseliem brīvprātīgajiem pēc zāļu iekšķīgas lietošanas devu diapazonā no 20 mg līdz 140 mg, kabozantiniba terminālais eliminācijas pusperiods plazmā ir aptuveni 110 stundas. Populācijas farmakokinētikas analīzē klīrensa vidējā noteiktā vērtība līdzsvara koncentrācijā vēža pacientiem bija 2,48 l/h. 48 dienu ilgā datu apkopošanas periodā pēc vienreizējas veselo brīvprātīgo lietotās ^{14}C -kabozantiniba devas aptuveni 81 % no kopējās radioaktivitātes devas tika konstatēts izkārnījumos (54 %) un urīnā (27 %).

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Nieru darbības traucējumi

Pētījumā par nieru darbības traucējumiem, kas tika veikts ar vienu kabozantiniba 60 mg devu, pēc mazāko kvadrātu metodes aprēķināto vidējo ģeometrisko vērtību koeficienti kopējam kabozantinibam plazmā, $C_{\max}$ un $AUC_{0-\infty}$ bija attiecīgi par 19 % un 30 % augstāki pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (90 % TI $C_{\max}$ no 91,60 % līdz 155,51 %, $AUC_{0-\infty}$ no 98,79 % līdz 171,26 %) un attiecīgi par 2 % un 6–7 % augstāki (90 % TI $C_{\max}$ no 78,64 % līdz 133,52 %, $AUC_{0-\infty}$ no 79,61 % līdz 140,11 %) pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem ir normāla nieru darbība.

Nesaistītā plazmas kabozantiniba $AUC_{0-\infty}$ pēc mazāko kvadrātu metodes aprēķinātās vidējās ģeometriskās vērtības bija par 0,2 % augstākas pētāmajām personām ar viegliem nieru darbības traucējumiem (90 % TI 55,9 % līdz 180 %) un par 17 % augstākas (90 % TI 65,1 % līdz 209,7 %) pētāmajām personām ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (salīdzinājumā ar pētāmajām personām ar normālu nieru funkciju). Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav pētīti.

Aknu darbības traucējumi

Pamatojoties uz kabozantiniba populācijas farmakokinētikas analīzi klīniski veselīgiem pētījuma dalībniekiem un vēža (tai skaitā HCC) pacientiem, kabozantiniba vidējā kopējā iedarbība plazmā dalībniekiem ar normālu aknu darbību (n=1425) un viegliem aknu darbības traucējumiem (n=558) klīniski nozīmīgi neatšķīrās. Dati par pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (n=15) atbilstoši NCI ODWG (*National Cancer Institute – Organ Dysfunction working Group* – ASV Nacionālā Vēža institūta Orgānu disfunkcijas darba grupas) kritērijiem ir ierobežoti. Kabozantiniba farmakokinētika pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav vērtēta.

Rase

Dati, lai noteiktu farmakokinētikas atšķirības atkarībā no rases, nav pieejami.

Pediatriskā populācija

Dati, kas iegūti no simulācijas, kura veikta ar veseliem cilvēkiem, kā arī pieaugušiem pacientiem ar dažāda veida ļaundabīgiem audzējiem izstrādātu populācijas farmakokinētikas modeli, liecina, ka 40 mg kabozantiniba deva vienu reizi dienā pusaudžu vecuma (12 gadus veciem un vecākiem) pacientiem ar ķermeņa masu < 40 kg vai 60 mg deva vienu reizi dienā pacientiem ar ķermeņa masu ≥ 40 kg izraisa koncentrāciju plazmā, kas līdzīga tai, kura tiek sasniegta pieaugušajiem, kuri ārstēti ar 60 mg kabozantiniba vienu reizi dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Divos klīniskajos pētījumos, ko Bērnu onkoloģijas grupa veica pediatriskiem pacientiem ar norobežotiem audzējiem (ADVL1211 un ADVL1622), kabozantinibs tika lietots, pamatojoties uz ķermeņa virsmas laukumu (KVL) saskaņā ar devu nomogrammu, ordinējot pieejamās 20 mg un 60 mg tabletes, kas paredzētas pieaugušajiem. Starp 55 pacientiem vecuma mediāna bija 13 gadi (diapazons: 4 līdz 18 gadi). Tika izveidota populācijas FK analīze, izmantojot abos pētījumos iegūtos FK datus. Kabozantiniba FK tika adekvāti aprakstīta atbilstoši divu nodalījumu modelim ar pirmās fāzes eliminācijas un pirmās fāzes absorbcijas procesiem. Nebija pierādījumu, ka vecums, dzimums, rase un audzēja veids ietekmētu kabozantiniba FK bērniem un pusaudžiem. Konstatēts, ka tikai KVL ir nozīmīgs kabozantiniba FK prognostiskais rādītājs. Izstrādātajā modelī trīs pārbaudītajos devu lielumos (30, 40 un 55 mg/m²) netika novērota atkarība no devas. Iedarbība bērniem un pusaudžiem pēc 40 mg/m² devas, kas pamatota ar KVL, ievadīšanas ir līdzīga iedarbībai pieaugušajiem, ordinējot fiksētu devu 60 mg vienu reizi dienā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Blakusparādības, kas nav novērotas klīniskajos pētījumos, bet ir novērotas pētījumos ar dzīvniekiem, izmantojot klīniskajā praksē lietotajām līdzīgas devas un iedarbības ilgumu, kā arī iespējami atbilstošu lietošanas veidu, ir šādas.

Atkārtotas devas toksicitātes pētījumos ar žurkām un suņiem, kas ilga līdz 6 mēnešiem, toksicitātes mērķorgāni bija kuņģa-zarnu trakts, kaulu smadzenes, limfoidie audi, nieres, virsnieru dziedzeri un

reproduktīvās sistēmas audi. Devu līmenis, kuru lietojot nenovēro nevēlamās blakusparādības (*NOAEL*), šajās atradēs bija zemāks par klīniskās iedarbības līmeni cilvēkam, lietojot paredzēto terapeitisko devu.

Kabozantinibs neuzrādīja mutagēnu vai klastogēnu potenciālu standarta genotoksicitātes testos. Kabozantiniba kancerogēnais potenciāls tika novērtēts divām sugām: rasH2 transgēnām pelēm un Sprague-Dawley žurkām. 2 gadu kancerogenitātes pētījumā ar žurkām, ar kabozantinibu saistītās neoplastiskās atrades bija paaugstināts labdabīgas feohromocitomas, atsevišķi vai kombinācijā ar ļaundabīgu feohromocitomu/sarežģītu ļaundabīgu virsnieru serdes feohromocitomu, biežums abiem dzimumiem, ja iedarbība bija zemāka par klīniskās iedarbības līmeni cilvēkam. Novēroto neoplastisko bojājumu klīniskā nozīme žurkām ir neskaidra, bet, iespējams, neliela. Kabozantinibs nebija kancerogēns rasH2 peļu modelī ar nedaudz augstāku iedarbību nekā cilvēkiem paredzēto terapeitisko iedarbību.

Fertilitātes pētījumi ar žurkām pierādījuši samazinātu tēviņu un mātīšu fertilitāti. Turklāt iedarbības līmenī, kas bija zemāks par klīniskās iedarbības līmeni cilvēkam, lietojot paredzēto terapeitisko devu, suņu tēviņiem tika novērota hipospermatoģenēze.

Embrija/augļa attīstības pētījumi tika veikti ar žurkām un trušiem. Žurkām kabozantinibs izraisīja pēcimplantācijas augļu bojāeju, augļa tūsku, lūpas/aukslēju šķeltni, ādas aplāziju un savītu vai neattīstītu asti. Trušiem kabozantinibs izraisīja augļu mīksto audu izmaiņas (samazinātu liesas izmēru, mazu plaušas vidējo daivu vai tās trūkumu) un palielināja kopējo augļa anomāliju biežumu. *NOAEL* embrija/augļa toksicitātes un teratogēnas iedarbības pētījumu atradnēs bija zemāks par klīniskās iedarbības līmeni cilvēkam, lietojot paredzēto terapeitisko devu.

Jaunām žurkām (salīdzināmas ar pediatrijas pacientiem, kas vecāki par 2 gadiem), kas saņēma kabozantinibu, palielinājās leikocītu skaits, samazinājās hematopoēze, bija dzimumbriedumu sasniegušu/nenobriedušu mātīšu reproduktīvā sistēma (bez aizkavētas maksts atvēršanās), zobu patoloģijas, samazinājās minerālvielu saturs kaulos un kaulu blīvums, tika novērota aknu pigmentācija un limfmezglu limfātisko audu hiperplāzija. Atrades dzemdē/olnīcās un samazinātā hematopoēze bija pārejošas, turpretim ietekme uz kaulu rādītājiem un aknu pigmentāciju bija noturīga. Novērtējums jaunām žurkām (salīdzināmas ar pediatrijas pacientiem, kas jaunāki par 2 gadiem) pierādīja līdzīgas ar terapiju saistītas atrades (ar papildu atradēm tēviņu reproduktīvajā sistēmā (sēklas kanāliņu deģenerācija un/vai atrofija sēkliniekos, luminālās spermas samazināšanās sēklinieka piedēklī), un tās bija jutīgākas attiecībā uz kabozantiniba saistītu toksicitāti salīdzināmās devās.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes saturs

Mikrokristāliskā celuloze
Bezūdens laktoze
Hidroksipropilceluloze
Kroskarmelozes nātrijs sāls
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Magnija stearāts

Apvalks

Hipromeloze 2910
Titāna dioksīds (E171)
Triacetīns
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

ABPE pudelīte ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu, trīs silikagela mitruma absorbētāja paciņām un poliestera spirāli. Katra pudelīte satur 30 apvalkotās tabletes.

6.6. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Cabometyx 20 mg apvalkotās tabletes
EU/1/16/1136/002

Cabometyx 40 mg apvalkotās tabletes
EU/1/16/1136/004

Cabometyx 60 mg apvalkotās tabletes
EU/1/16/1136/006

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2016. gada 9. septembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2021. gada 21. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Francija

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1.ZĀĻU NOSAUKUMS

CABOMETYX 20 mg apvalkotās tabletes
cabozantinib

2.AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur kabozantiniba (S)-malātu, kas ir ekvivalents 20 mg kabozantiniba.

3.PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4.ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete
30 apvalkotās tabletes

5.LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7.CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8.DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9.ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Iznīcināt atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1136/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

CABOMETYX 20 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1.ZĀĻU NOSAUKUMS

CABOMETYX 40 mg apvalkotās tabletes
cabozantinib

2.AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur kabozantiniba (S)-malātu, kas ir ekvivalents 40 mg kabozantiniba.

3.PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4.ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete
30 apvalkotās tabletes

5.LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7.CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8.DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9.ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Iznīcināt atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1136/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

CABOMETYX 40 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1.ZĀĻU NOSAUKUMS

CABOMETYX 60 mg apvalkotās tabletes
cabozantinib

2.AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur kabozantiniba (S)-malātu, kas ir ekvivalents 60 mg kabozantiniba.

3.PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4.ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete
30 apvalkotās tabletes

5.LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7.CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8.DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9.ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Iznīcināt atbilstoši vietējām prasībām.

11.REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francija

12.REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1136/006

13.SĒRIJAS NUMURS

Lot

14.IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15.NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16.INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

CABOMETYX 60 mg

17.UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18.UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PUDELES MARKĒJUMS****1.ZĀĻU NOSAUKUMS**

CABOMETYX 20 mg apvalkotās tabletes
cabozantinib

2.AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur kabozantiniba (S)-malātu, kas ir ekvivalents 20 mg kabozantiniba.

3.PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4.ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes.

5.LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7.CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8.DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9.ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1136/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ****17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS****18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES MARKĒJUMS

1.ZĀĻU NOSAUKUMS

CABOMETYX 40 mg apvalkotās tabletes
cabozantinib

2.AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur kabozantiniba (S)-malātu, kas ir ekvivalents 40 mg kabozantiniba.

3.PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4.ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes.

5.LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7.CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8.DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9.ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1136/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ****17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS****18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES MARKĒJUMS

1.ZĀĻU NOSAUKUMS

CABOMETYX 60 mg apvalkotās tabletes
cabozantinib

2.AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur kabozantiniba (S)-malātu, kas ir ekvivalents 60 mg kabozantiniba.

3.PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4.ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 apvalkotās tabletes.

5.LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7.CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8.DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9.ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1136/006

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ****17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS****18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

CABOMETYX 20 mg apvalkotās tabletes
CABOMETYX 40 mg apvalkotās tabletes
CABOMETYX 60 mg apvalkotās tabletes
cabozantinib

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir CABOMETYX un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms CABOMETYX lietošanas
3. Kā lietot CABOMETYX
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt CABOMETYX
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir CABOMETYX un kādam nolūkam to lieto

Kas ir CABOMETYX

CABOMETYX ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu kabozantinību.

To lieto pieaugušajiem, lai ārstētu:

- progresējošu nieru vēzi, ko sauc par progresējošu nieru šūnu karcinomu;
- aknu vēzi, kad noteiktas pretvēža zāles (sorafenibs) vairs neaptur slimību no progresēšanas;
- progresējošus neiroendokrīnos audzējus – tādus audzējus, kas rodas aizkuņģa dziedzērī, kuņģī, zarnās, plaušās vai citos orgānos. Šīs zāles lieto, kad pacientiem ar šiem audzējiem vairs nav atbildes reakcijas uz iepriekš parakstīto terapiju.

CABOMETYX lieto arī vietēji progresējoša vai metastātiska diferencēta vairogdziedzera vēža — tas ir viens no vairogdziedzera vēža veidiem — ārstēšanai pieaugušajiem, kad radioaktīvais jods un pretvēža līdzekļi vairs neaptur slimības progresēšanu.

Ārstējot progresējošu nieru vēzi, CABOMETYX var lietot kombinācijā ar nivolumabu. Ir svarīgi izlasīt arī nivolumaba lietošanas instrukciju. Ja Jums ir jautājumi par šīm zālēm, lūdz, uzdodiet tos ārstam.

Kā CABOMETYX darbojas

CABOMETYX bloķē īpašas olbaltumvielas jeb receptoru tirozīnkināzes (RTK), kas iesaistītas šūnu augšanas procesā un jaunu asinsvadu attīstībā šūnu asinsapgādei. Audzēja šūnās šīs olbaltumvielas var būt atrodamas lielā daudzumā, un šīs zāles var palēnināt audzēja augšanas ātrumu un pārtraukt audzēja asinsapgādi, kas tam nepieciešama.

2. Kas Jums jāzina pirms CABOMETYX lietošanas

Nelietojiet CABOMETYX šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret kabozantinību vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms CABOMETYX lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- Jums ir paaugstināts asinsspiediens;
- Ja Jums ir vai ir bijusi aneirisma (asinsvadu sienu paplašināšanās un pavājināšanās) vai plīsums asinsvada sienā;
- Jums ir caureja;
- Jums nesenā anamnēzē ir nozīmīga asiņošana;
- Jums pēdējā mēneša laikā ir veikta ķirurģiska iejaukšanās (vai tiek plānotas ķirurģiskas procedūras), ieskaitot stomatoloģiskās procedūras;
- Jums ir iekaisīga zarnu slimība (piemēram, Krona slimība vai čūlainais kolīts, divertikulīts vai apendicīts);
- Jums nesen bijuši asins recekļi kāju asinsvados, insults vai sirdslēkme;
- Jums ir problēmas ar vairogdziedzeri. Pastāstiet ārstam, ja, lietojot šīs zāles, jūs ātrāk nogurstat, jums parasti ir aukstāk nekā citiem cilvēkiem, vai balss kļūst zemāka.
- Jums ir aknu vai nieru slimība.

Pastāstiet ārstam, ja kāds no šiem punktiem attiecas uz Jums.

Jums var būt nepieciešama minēto slimību ārstēšana, vai ārsts var nolemt mainīt CABOMETYX devu vai apturēt ārstēšanu pavisam. Skatīt arī 4. punktu „*Iespējamās blakusparādības*”.

Par to, ka lietojat šīs zāles, Jums jāpastāsta arī zobārstam. Ārstēšanās laikā ir svarīgi ievērot labu mutes dobuma higiēnu.

Bērni un pusaudži

CABOMETYX nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem. Šo zāļu iedarbība uz cilvēkiem, kuri jaunāki par 18 gadiem, nav zināma.

Citas zāles un CABOMETYX

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, tai skaitā bezrecepšu zālēm. Tas ir nepieciešams tādēļ, ka CABOMETYX var ietekmēt dažu citu zāļu iedarbību. CABOMETYX iedarbību var ietekmēt arī dažas citas zāles. Tas var nozīmēt, ka ārstam ir jāmaina lietojamā(-ās) deva(-as). Jums jāpastāsta ārstam par katrām zālēm, bet jo sevišķi, ja lietojat:

- zāles, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanā, piemēram, itrakonazols, ketokonazols un posakonazols;
- zāles, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanā (antibiotikas), piemēram, eritromicīns, klaritromicīns un rifampicīns;
- pretalerģijas zāles, piemēram, feksofenadīns;
- zāles, ko lieto stenokardijas (nepietiekamas sirds apgādes ar asinīm izraisītu sāpju krūškurvī) ārstēšanai, piemēram, ranolazīns;
- zāles, ko lieto epilepsijas un krampju ārstēšanā, piemēram, fenitoīns, karbamazepīns un fenobarbitāls;
- ārstniecības augu līdzekļi, kas satur divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) un reizēm lieto depresijas vai ar depresiju saistītu stāvokļu, piemēram, trauksmes, ārstēšanai;
- zāles, ko lieto asins sašķidrināšanai, piemēram, varfarīns un dabigatrāna eteksilāts;
- zāles augsta asinsspiediena vai citu sirds slimību ārstēšanai, piemēram, aliskirēns, ambrisentāns, digoksīns, talinolols un tolvaptāns;
- pretdiabēta zāles, piemēram, saksagliptīns un sitagliptīns;
- zāles podagras ārstēšanai, piemēram, kolhicīns;
- zāles HIV vai AIDS ārstēšanai, piemēram, efavirens, ritonavīrs, maraviroks un emtricitabīns;
- zāles transplantātu atgrūšanas novēršanai (ciklosporīns) un ciklosporīnu saturošas terapijas shēmas reimatoīdā artrīta un psoriāzes ārstēšanai.

CABOMETYX kopā ar uzturu

Šo zāļu lietošanas laikā izvairieties no greipfrūtus saturošu pārtikas produktu vai dzērienu lietošanas, jo tie var paaugstināt CABOMETYX līmeni asinīs.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ārstēšanas ar CABOMETYX laikā izvairieties no grūtniecības iestāšanās. Ja Jums vai Jūsu partnerei var iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas lietojiet atbilstošus kontracepcijas līdzekļus. Konsultējieties ar ārstu, kurš ar Jums pārrunās piemērotas kontracepcijas metodes šo zāļu lietošanas laikā (skatīt arī augstāk pie Citas zāles un CABOMETYX).

Pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas ar šīm zālēm laikā Jums vai Jūsu partnerei ir iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību.

Konsultējieties ar ārstu PIRMS šo zāļu lietošanas, ja Jūs vai Jūsu partnere apsverat vai plānojat grūtniecību pēc ārstēšanas pabeigšanas. Pastāv iespēja, ka ārstēšana ar šīm zālēm var ietekmēt Jūsu fertilitāti.

Sievietes, kuras lieto šīs zāles, ārstēšanas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc ārstēšanas beigām nedrīkst barot bērnu ar krūti, jo kabozantīns un/vai tā metabolīti var izdalīties mātes pienā un kaitēt Jūsu bērnam.

Lietojot šīs zāles iekšķīgi lietojamu kontracepcijas līdzekļu lietošanas laikā, iekšķīgi lietojamie kontracepcijas līdzekļi var būt neefektīvi. Šo zāļu lietošanas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc terapijas beigām Jums jālieto arī barjerlīdzeklis (piem., prezervatīvs vai diafragma).

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ievērojiet piesardzību, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus. Ņemiet vērā, ka ārstēšana ar CABOMETYX var izraisīt noguruma vai nespēka sajūtu un ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

CABOMETYX satur laktozi

Šīs zāles satur laktozi (cukura veids). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

CABOMETYX satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, — būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot CABOMETYX

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Jums jāturpina šo zāļu lietošana, līdz ārsts nolems pārtraukt ārstēšanu. Ja Jums rodas nopietnas blakusparādības, ārsts var nolemt mainīt Jūsu lietoto devu vai pārtraukt ārstēšanu ātrāk nekā sākotnēji plānots. Ārsts pateiks Jums, vai ir nepieciešama devas pielāgošana.

CABOMETYX ir jālieto vienu reizi dienā. Parastā deva ir 60 mg, tomēr Jums atbilstošu devu noteiks ārsts.

Lietojot šīs zāles kombinācijā ar nivolumabu progresējoša nieru vēža ārstēšanai, ieteicamā CABOMETYX deva ir 40 mg vienu reizi dienā.

CABOMETYX nedrīkst lietot kopā ar uzturu. Jūs nedrīkstat neko ēst vismaz 2 stundas pirms un vismaz 1 stundu pēc zāļu lietošanas. Tabletes jānorij veselas, uzdzerot glāzi ūdens. Nesasmalcināt tabletes.

Ja esat lietojis CABOMETYX vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis šīs zāles vairāk nekā norādīts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu, paņemot līdzi tabletes un šo instrukciju.

Ja esat aizmirsis lietot CABOMETYX

- Ja līdz nākamās devas lietošanai ir palicis 12 vai vairāk stundu, lietojiet izlaisto devu, tiklīdz par to atceraties. Lietojiet nākamo devu parastā laikā.
- Ja līdz nākamās devas lietošanai ir atlicis mazāk par 12 stundām, nelietojiet izlaisto devu. Lietojiet nākamo devu parastā laikā.

Ja pārtraucat lietot CABOMETYX

Pārtraucot ārstēšanu, var tikt apturēta zāļu iedarbība. Nepārtrauciet ārstēšanu ar šīm zālēm, ja neesat konsultējies(-usies) ar ārstu.

Lietojot šīs zāles kombinācijā ar nivolumabu, Jums vispirms tiks lietots nivolumabs, bet pēc tam CABOMETYX.

Lūdzu, izlasiet nivolumaba lietošanas instrukciju, lai saprastu šo zāļu lietošanu. Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ja Jums rodas blakusparādības, ārsts var Jums noteikt mazāku CABOMETYX devu. Ārsts var Jums parakstīt arī citas zāles, lai palīdzētu kontrolēt blakusparādības.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pamanāt jebkuru no tālāk norādītajām blakusparādībām, jo Jums var būt nepieciešama steidzama ārstēšana

- Tādi simptomi kā sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana, aizcietējums vai drudzis. Tās var būt kuņģa-zarnu trakta perforācijas - caurumi, kas izveidojas kuņģī vai zarnās un var būt dzīvībai bīstami - pazīmes. Kuņģa-zarnu trakta perforācija ir bieži novērota nevēlamā blakusparādība (tā var rasties mazāk nekā 1 cilvēkam no 10).
- Smaga vai nekontrolējama asiņošana ar tādiem simptomiem kā vemšana ar asinīm, melni izkārnījumi, urīns ar asinīm, galvassāpes, atklepošana ar asinīm. Tā ir bieži novērota nevēlamā blakusparādība (tā var rasties mazāk nekā 1 cilvēkam no 10).
- Miegainība, apjukums vai samaņas zudums. Šīs nevēlamās blakusparādības var izraisīt aknu darbības traucējumi, kas tiek bieži novēroti (tie var rasties mazāk nekā 1 cilvēkam no 10).
- Pietūkums vai elpas trūkums. Tās ir ļoti bieži novērotas nevēlamās blakusparādības (tās var rasties vairāk nekā 1 cilvēkam no 10).
- Nedzīstoša brūce. Tā ir retāk novērota nevēlamā blakusparādība (tā var rasties 1 cilvēkam no 100).
- Krampji, galvassāpes, apjukums vai grūtības koncentrēties. Šīs var būt stāvokļa, ko sauc par mugurējās atgriezeniskas leikoencefalopātijas sindromu (PRES), pazīmes. PRES ir retāk novērota nevēlamā blakusparādība (tā var rasties 1 cilvēkam no 100).
- Mutes, zobu un/vai žokļu sāpes, pietūkums vai jēlumi mutes iekšpusē, nejutīgums vai smaguma sajūta žoklī, zoba kustēšanās. Tās var būt žokļa kaula bojājuma (osteonekrozes) pazīmes. Tā ir retāk novērota nevēlamā blakusparādība (tā var rasties 1 cilvēkam no 100).

Citas blakusparādības, lietojot CABOMETYX vienu pašu, ir šādas.

Ļoti biežas blakusparādības (var rasties vairāk nekā 1 cilvēkam no 10)

- Anēmija (samazināts sarkano asins šūnu, kuras pārnēs skābekli, skaits), pazemināts trombocītu (šūnu, kuras palīdz sarecēt asinīm) līmenis.
- Samazināta vairogdziedzera aktivitāte; iespējamie simptomi var būt nogurums, ķermeņa masas palielināšanās, aizcietējums, salšanas sajūta un sausa āda.
- Samazināta ēstgriba, garšas sajūtas izmaiņas.
- Samazināts magnija, kālija vai kalcija līmenis asinīs.
- Samazināts olbaltumvielas albumīna līmenis asinīs (kas organismā pārnēsā tādas vielas kā hormonus, zāles un enzīmus).
- Galvassāpes, reibonis.
- Augsts asinsspiediens (hipertensija).
- Asiņošana.
- Apgrūtināta runa, aizsmakums (disfonija), klepus un elpas trūkums.
- Kuņģa darbības traucējumi, tajā skaitā caureja, slikta dūša, vemšana, aizcietējums, gremošanas traucējumi un sāpes vēderā.
- Apsārtums, pietūkums vai sāpes mutes dobumā vai rīklē (stomatīts).
- Izsitumi uz ādas (dažreiz ar čulgām), nieze, sāpes plaukstās vai pēdu apakšās, izsitumi.
- Roku, plaukstu, kāju un pēdu sāpes, sāpes locītavās.
- Noguruma vai vājuma sajūta, mutes un kuņģa-zarnu trakta gļotādas iekaisums, kāju un roku tūska.
- Ķermeņa masas samazināšanās.
- Izmainīti aknu darbības testi (palielināts aknu enzīmu aspartātaaminotransferāzes, alanīnaminotransferāzes, sārmainās fosfatāzes līmenis).

Biežas blakusparādības (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10)

- Abscess (strutu uzkrāšanās, ar pietūkumu un iekaisumu).
- Dehidratācija.
- Pazemināts fosfātu un nātrija līmenis asinīs.
- Paaugstināts kālija līmenis asinīs.
- Paaugstināts atkritumvielas bilirubīna līmenis asinīs (kas var izraisīt dzelti/dzeltenu ādu vai acu baltumus).
- Paaugstināts (hiperglikēmija) vai pazemināts (hipoglikēmija) cukura līmenis asinīs.
- Nervu iekaisums (izraisot nejutīgumu, vājumu, tirpšanu vai dedzinošas sāpes rokās un kājās).
- Troksnis ausīs (tinīts).
- Asins recekļi vēnās, pazemināts asinsspiediens (hipotensija).
- Asins recekļi plaušās, deguna gļotādas iekaisums (alerģisks rinīts).
- Aizkuņģa dziedzera iekaisums, sāpīgs ķermeņa audu plīsums vai patoloģisks audu saaugums (fistula), gastroezofageālā atvērņa slimība (kuņģa skābes atvērnis), hemoroīdi (mezgli), sausuma sajūta mutē un sāpes mutes dobumā, apgrūtināta rīšana, vēdera uzpūšanās.
- Izteikta ādas nieze, alopecija (matu izkrišana, plāni mati), sausa āda, pinnes, matu krāsas izmaiņas, ādas ārējā slāņa sabiezējums, ādas apsārtums.
- Muskuļu spazmas.
- Olbaltumvielas urīnā (atklāj laboratoriskos izmeklējumus).
- Izmainīti aknu darbības testi (palielināts aknu enzīma gamma-glutamīltransferāzes līmenis asinīs).
- Izmainīti nieru darbības testi (palielināts kreatinīna līmenis asinīs).
- Paaugstināts taukus šķeļošā enzīma (lipāze) un cieti šķeļošā enzīma (amilāze) līmenis.
- Paaugstināts holesterīna vai triglicerīdu līmenis asinīs.
- Pazemināts balto asins šūnu (kas ir svarīgas cīņai pret infekcijām) līmenis. Plaušu infekcija (pneimija).

Retākas blakusparādības (var rasties 1 cilvēkam no 100)

- Krampji, insults.

- Izteikti paaugstināts asinsspiediens.
- Asins recekļi artērijās.
- Samazināta žultsskābju izdalīšanās no aknām.
- Dedzinoša vai durstoša sajūta mēlē (glosodīnija).
- Sirdslēkme.
- Trombs/embolija, kas virzās pa artērijām un iestrēgst.
- Plaušas, saspīestas ar gaisu, kas atrodas telpā starp plaušām un krūšu kurvi, bieži izraisot elpas trūkumu (pneimotorakss).

Nav zināms (skarto pacientu īpatsvars nav zināms)

- Asinsvadu sienīgas paplašināšanās un pavājināšanās vai plīsums asinsvada sienīgā (aneirismas un artēriju disekcija).
- Ādas asinsvadu iekaisums (ādas vaskulīts).

Lietojot CABOMETYX kombinācijā ar nivolumabu, ir ziņots par šādām blakusparādībām.

Ļoti biežas blakusparādības (iespējamās vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Augšējo elpceļu infekcijas.
- Pasliktināta vairogdziedzera darbība; iespējamie simptomi ir nogurums, ķermeņa masas palielināšanās, aizcietējums, aukstuma sajūta un sausa āda.
- Pastiprināta vairogdziedzera darbība; iespējamie simptomi ir paātrināta sirdsdarbība, svīšana un ķermeņa masas samazināšanās.
- Samazināta ēstgriba, izmainīta garšas sajūta.
- Galvassāpes, reibonis.
- Augsts asinsspiediens (hipertensija).
- Grūtības runāt, aizsmakums (disfonija), klepus un elpas trūkums.
- Kuņģa darbības traucējumi, tai skaitā caureja, slikta dūša, vemšana, gremošanas traucējumi, sāpes vēderā un aizcietējums.
- Apsārtums, pietūkums vai sāpes mutē vai rīklē (stomatīts).
- Izsitumi uz ādas (dažreiz ar čulgam), nieze, plaukstu vai pēdu apakšu sāpes, izsitumi vai izteikta ādas nieze.
- Sāpes locītavās (artralģija), muskuļu krampji, muskuļu vājums un sāpīgi muskuļi.
- Olbaltumvielas urīnā (konstatē, veicot izmeklējumu).
- Noguruma vai vājuma sajūta, drudzis un tūska (pietūkums).
- Patoloģiski aknu darbības izmeklējumu rezultāti (palielināts aknu enzīmu — aspartātaaminotransferāzes, alanīnaminotransferāzes vai sārmainās fosfatāzes — daudzums asinīs, palielināts atkritumvielas bilirubīna daudzums asinīs).
- Patoloģiski nieru darbības izmeklējumu rezultāti (palielināts kreatinīna daudzums asinīs).
- Augsts (hiperglikēmija) vai zems (hipoglikēmija) cukura līmenis asinīs.
- Anēmija (samazināts sarkano asins šūnu, kuras pārnēs skābekli, daudzums), samazināts balto asins šūnu (tās ir svarīgas cīņai pret infekcijām) daudzums, samazināts trombocītu (šūnu, kuras palīdz sarecēt asinīm) daudzums.
- Samazināta tauku sašķeļošā enzīma (lipāze) un cieti sašķeļošā enzīma (amilāze) koncentrācija.
- Samazināts fosfāta daudzums.
- Palielināts vai samazināts kālija daudzums.
- Samazināta kalcija, magnija vai nātrijs koncentrācija asinīs.
- Ķermeņa masas samazināšanās.

Biežas blakusparādības (iespējamās līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Nopietna plaušu infekcija (pneimonija).
- Palielināts dažu balto asins šūnu (eozinofilo leukocītu) daudzums.
- Alerģiska reakcija (tai skaitā anafilaktiska reakcija).
- Samazināta virsnieru dziedzeru (dziedzeru, kas atrodas virs nierēm) izstrādāto hormonu izdalīšanās.

- Atūdeņošanās.
- Nervu iekaisums, kas izraisa roku un kāju nejutīgumu, vājumu, tirpšanu vai dedzinošas sāpes.
- Trokšņi ausīs (tinīts).
- Acu sausums un redzes miglošanās.
- Sirdsdarbības ritma vai ātruma izmaiņas, ātra sirdsdarbība.
- Asins recekļi (trombi) asinsvados.
- Plaušu iekaisums (pneimonīts, kam raksturīgs klepus un apgrūtināta elpošana), asins recekļi (trombi) plaušās, šķidrums ap plaušām.
- Asiņošana no deguna.
- Resnās zarnas iekaisums (kolīts), sausuma sajūta mutē, sāpes mutē, kuņģa iekaisums (gastrīts) un hemoroīdi.
- Aknu iekaisums (hepatīts).
- Ādas sausums un ādas apsārtums.
- Alopēcija (matu izkrišana un plānāki mati), matu krāsas izmaiņas.
- Locītavu iekaisums (artrīts).
- Nieru mazspēja (ieskaitot pēkšņu nieru funkcijas zudumu).
- Sāpes, sāpes krūškurvī.
- Palielināts triglicerīdu daudzums asinīs.
- Palielināts holesterīna daudzums asinīs.

Retākas blakusparādības (iespējamās līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- Alerģiskas reakcijas saistībā ar nivolumaba infūziju.
- Hipofīzes, kas atrodas galvas smadzeņu pamatnē, iekaisums (hipofizīts), vairogdziedzera pietūkums (tireodīts).
- Īslaicīgs nervu iekaisums, kas izraisa ekstremitāšu sāpes, vājumu un paralīzi (Gijēna-Barē sindroms); muskuļu vājums un nogurums bez atrofijas (miastēniskais sindroms).
- Galvas smadzeņu iekaisums.
- Acu iekaisums, kas izraisa sāpes un apsārtumu.
- Sirds muskuļa iekaisums.
- Trombs/embolija, kas virzās pa artērijām un iestrēgst.
- Aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts), zarnas perforācija, dedzinoša vai sāpīga sajūta mēlē (glosodīnija).
- Ādas slimība ar sabiezējušiem sarkanās ādas plankumiem, uz kuriem bieži ir sudrabainas plēksnītes (psoriāze).
- Nātrene (niezoši izsitumi).
- Muskuļu sāpīgums vai vājums, ko nav izraisījusi fiziska aktivitāte (miopātija), žokļa kaula bojājums, ķermenī esošo audu sāpīgs plīsums vai patoloģisks saaugums (fistula).
- Nieru iekaisums.
- Plaušas, saspiestas ar gaisu, kas atrodas telpā starp plaušām un krūšu kurvi, bieži izraisot elpas trūkumu (pneimotorakss).

Nav zināms (skarto pacientu īpatsvars nav zināms)

- Ādas asinsvadu iekaisums (ādas vaskulīts).
- Progresējošs intrahepatisko žultsvadu bojājums un zudums, un dzelte.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt CABOMETYX

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts pudeles etiķetes un kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Kas ir CABOMETYX

Aktīvā viela ir kabozantiniba (S)-malāts.

CABOMETYX 20 mg apvalkotās tabletes: katra tablete satur kabozantiniba (S) malātu, kas ir ekvivalents 20 mg kabozantiniba.

CABOMETYX 40 mg apvalkotās tabletes: katra tablete satur kabozantiniba (S) malātu, kas ir ekvivalents 40 mg kabozantiniba.

CABOMETYX 60 mg apvalkotās tabletes: katra tablete satur kabozantiniba (S) malātu, kas ir ekvivalents 60 mg kabozantiniba.

Citas sastāvdaļas ir:

- **Tabletes saturs:** mikrokristāliskā celuloze, bezūdens laktoze, hidroksipropilceluloze, kroskarmelozes nātrija sāls, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts. (skatīt 2. punktu par laktozes saturu)
- **Apvalks:** hipromeloze, titāna dioksīds (E171), triacetīns, dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

CABOMETYX ārējais izskats un iepakojums

CABOMETYX 20 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenas, apaļas formas, bez dalījuma līnijas, un ar iespaidumu „XL” vienā pusē un „20” otrā pusē.

CABOMETYX 40 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenas, trīsstūra formas, bez dalījuma līnijas, un ar iespaidumu „XL” vienā pusē un „40” otrā pusē.

CABOMETYX 60 mg apvalkotās tabletes ir dzeltenas, ovālas formas, bez dalījuma līnijas, un ar iespaidumu „XL” vienā pusē un „60” otrā pusē.

CABOMETYX pieejamas iepakojumos, kas satur vienu plastmasas pudeli ar 30 apvalkotajām tabletēm.

Pudelē ir trīs silikagela mitruma absorbētāji un poliestera spirāle, lai novērstu apvalkoto tablešu bojājumus.

Uzglabājiert mitruma absorbētājus un poliestera spirāli pudelē un nenorijiet tos.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francija

Ražotājs

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu, Francija

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

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

България
PharmaSwiss EOOD
Тел.: +359 2 8952 110

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

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

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

Eesti
Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

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

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

Italia
Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

Latvija
Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

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

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

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

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

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

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

France

Ipsen Pharma
Tél: + 33 1 58 33 50 00

Slovenija

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

Hrvatska

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

Slovenská republika

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

Ireland

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

Ši lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.