PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

CABOMETYX 20 mg filmom obložene tablete
CABOMETYX 40 mg filmom obložene tablete
CABOMETYX 60 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

CABOMETYX 20 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži kabozantinib (S)-malat u količini koja odgovara 20 mg kabozantiniba.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom
Jedna filmom obložena tableta sadrži 15,54 mg laktoze.

CABOMETYX 40 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži kabozantinib (S)-malat u količini koja odgovara 40 mg kabozantiniba.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom
Jedna filmom obložena tableta sadrži 31,07 mg laktoze.

CABOMETYX 60 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži kabozantinib (S)-malat u količini koja odgovara 60 mg kabozantiniba.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom
Jedna filmom obložena tableta sadrži 46,61 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

CABOMETYX 20 mg filmom obložene tablete
Tablete su žute boje, okrugle bez ureza, s utisnutim „XL” s jedne strane i „20” s druge strane tablete.

CABOMETYX 40 mg filmom obložene tablete
Tablete su žute boje, trokutastog oblika bez ureza, s utisnutim „XL” s jedne strane i „40” s druge strane tablete.

CABOMETYX 60 mg filmom obložene tablete
Tablete su žute boje, ovalnog oblika bez ureza, s utisnutim „XL” s jedne strane i „60” s druge strane tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Karcinom bubrežnih stanica (engl. *renal cell carcinoma*, RCC)
CABOMETYX je indiciran kao monoterapija za uznapredovali karcinom bubrežnih stanica:
- kao prva linija liječenja odraslih bolesnika sa srednjim ili lošim rizikom (vidjeti dio 5.1)
- u odraslih, nakon prethodne terapije usmjerene na vaskularni endotelni faktor rasta (engl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF) (vidjeti dio 5.1).

CABOMETYX je u kombinaciji s nivolumabom indiciran za prvu liniju liječenja uznapredovalog karcinoma bubrežnih stanica u odraslih (vidjeti dio 5.1).

Hepatocelularni karcinom (engl. *hepatocellular carcinoma*, HCC)
CABOMETYX je indiciran kao monoterapija za liječenje hepatocelularnog karcinoma (HCC) u odraslih koji su prethodno liječeni sorafenibom.

Diferencirani karcinom štitnjače (engl. *differentiated thyroid carcinoma*, DTC)
CABOMETYX je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatski diferenciranim karcinomom štitnjače (DTC), refraktornim ili neprikladnim za liječenje radioaktivnim jodom (RAI), koji je napredovao tijekom ili nakon prethodne sistemske terapije.

Neuroendokrini tumori (NET)
CABOMETYX je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s neoperabilnim ili metastatskim, dobro diferenciranim ekstrapankreasnim neuroendokrinim tumorom (epNET) i neuroendokrinim tumorom gušterače (pNET), koji su napredovali nakon najmanje jedne prethodne sistemske terapije, koja nije bila analog somatostatina.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom CABOMETYX treba započeti liječnik s iskustvom u primjeni lijekova protiv raka.

Doziranje
CABOMETYX tablete i kabozantinib kapsule nisu bioekvivalentne i ne smiju se međusobno zamjenjivati (vidjeti dio 5.2).

CABOMETYX kao monoterapija
Preporučena doza lijeka CABOMETYX za RCC, HCC, DTC i NET je 60 mg jednom dnevno. Liječenje treba nastaviti sve dok bolesnik ima kliničku korist od terapije ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

CABOMETYX u kombinaciji s nivolumabom kao prva linija liječenja uznapredovalog RCC-a
Preporučena doza lijeka CABOMETYX je 40 mg jednom dnevno u kombinaciji s nivolumab otopinom za infuziju koja se primjenjuje intravenski u dozi od 240 mg svaka 2 tjedna ili 480 mg svaka 4 tjedna **ili** s nivolumab otopinom za injekciju koja se primjenjuje supkutano u dozi od 600 mg svaka 2 tjedna ili 1200 mg svaka 4 tjedna.. Liječenje treba nastaviti sve do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti. Nivolumab treba nastaviti do progresije bolesti, pojave neprihvatljive toksičnosti ili do 24 mjeseca u bolesnika bez progresije bolesti (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za doziranje nivolumaba).

Prilagodba liječenja
Zbrinjavanje suspektnih nuspojava lijeka može zahtijevati privremeno prekidanje terapije i/ili smanjenje doze (vidjeti Tablicu 1). Kada je potrebno smanjenje doze u monoterapiji, preporučuje se smanjenje na 40 mg dnevno, a zatim na 20 mg dnevno.

Kada se CABOMETYX daje u kombinaciji s nivolumabom, preporuča se smanjiti dozu na 20 mg lijeka CABOMETYX jednom dnevno, a zatim na 20 mg svaki drugi dan (pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za nivolumab radi preporučene prilagodbe liječenja nivolumabom).
Prekid uzimanja doza preporučuje se u slučaju zbrinjavanja toksičnosti stupnja 3 ili većeg prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za nuspojave (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) ili nepodnošljivih toksičnosti stupnja 2. Smanjenje doze se preporučuje u slučaju nuspojava koje, ako potraju, mogu postati ozbiljne ili nepodnošljive.

U slučaju da bolesnik propusti uzeti dozu, propuštenu dozu ne smije uzeti ako do sljedeće doze ima manje od 12 sati.

Tablica 1: Preporučene prilagodbe doza lijeka CABOMETYX u slučaju nuspojava

Nuspojava i težina	**Prilagodba liječenja**
Nuspojave 1. i 2. stupnja koje su podnošljive i lako se zbrinjavaju	Prilagodba doze obično nije potrebna. Uvedite potporne mjere prema indikacijama.
2. stupanj nuspojava koje su nepodnošljive i ne mogu se zbrinuti smanjenjem doze ili potpornim mjerama.	Prekinite liječenje dok se nuspojave ne povuku do ≤ 1. stupnja. Uvedite potporne mjere prema indikacijama. Razmotrite ponovno uvođenje liječenja sa smanjenom dozom.
3. stupanj nuspojava (osim abnormalnih laboratorijskih nalaza koji nisu klinički značajni)	Prekinite liječenje dok se nuspojave ne povuku do ≤ 1. stupnja. Uvedite potporne mjere prema indikacijama. Ponovo uvedite liječenje sa smanjenom dozom.
4. stupanj nuspojava (osim abnormalnih laboratorijskih nalaza koji nisu klinički značajni)	Prekinite liječenje. Uvedite odgovarajuću medicinsku njegu. Ako se nuspojava povuče do ≤ 1. stupnja, ponovno započnite liječenje sa smanjenom dozom. Ako se nuspojava ne povuče, trajno prekinite liječenje.
Povišenje jetrenih enzima u bolesnika s karcinomom bubrežnih stanica liječenih lijekom CABOMETYX u kombinaciji s nivolumabom	
ALT ili AST > 3 puta GGN, ali ≤10 puta GGN bez istodobnog ukupnog bilirubina ≥ 2 puta GGN	Prekinite liječenje lijekom CABOMETYX i nivolumabom dok se nuspojave ne povuku do ≤ 1. stupnja. Ako se sumnja na imunološki posredovanu reakciju, može se razmotriti terapija kortikosteroidima (pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za nivolumab). Može se razmotriti ponovno uvođenje liječenja jednim lijekom ili sekvencijalno s oba lijeka nakon oporavka. Ako ponovno započinjete s nivolumabom, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za nivolumab.
ALT ili AST > 10 puta GGN ili > 3 puta GGN uz istodobni ukupni bilirubin ≥ 2 puta GGN	Trajno prekinite liječenje lijekom CABOMETYX i nivolumabom. Ako se sumnja na imunološki posredovanu reakciju, može se razmotriti terapija kortikosteroidima (pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za nivolumab).

Napomena: Stupnjevi toksičnosti određeni su u skladu s verzijom 4.0 Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE, v4.0)

Lijekovi koji se uzimaju istodobno

Istodobna primjena lijekova koji su jaki inhibitori CYP3A4 mora se provoditi uz oprez, a kronična istodobna primjena lijekova koji su jaki induktori CYP3A4 mora se izbjegavati (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Mora se razmotriti odabir zamjenskog lijeka koji se uzima istodobno, a koji nema ili ima minimalnu mogućnost indukcije ili inhibicije CYP3A4.

Posebne populacije

Starije osobe
Nije preporučena specifična prilagodba doze prilikom primjene kabozantiniba u starijih osoba (≥ 65 godina).

Rasa
Nije potrebna prilagodba doza na temelju etničke pripadnosti (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega
Kabozantinib se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega.
Ne preporučuje se primjena kabozantiniba u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega jer sigurnost i djelotvornost u ovoj populaciji nisu ustanovljene.

Oštećenje funkcije jetre
U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre nije potrebna prilagodba doze. Budući da su dostupni samo ograničeni podaci za bolesnike s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh B), nije moguće dati preporuke o doziranju. Preporučuje se pažljivo praćenje ukupne sigurnosti u tih bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Kliničko iskustvo u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh C) ne postoji, pa se primjena kabozantiniba u tih bolesnika ne preporučuje (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije srca
Postoje ograničeni podaci o bolesnicima s oštećenjem funkcije srca. Nije moguće dati specifične preporuke o doziranju.

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost kabozantiniba u djece i adolescenata u dobi do 18 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene
CABOMETYX je namijenjen za peroralnu primjenu. Tablete se trebaju progutati cijele i ne smije ih se zdrobiti. Bolesnike treba uputiti da ništa ne jedu najmanje 2 sata prije i jedan sat poslije uzimanja lijeka CABOMETYX.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

S obzirom da se većina nuspojava razvija u ranoj fazi liječenja, liječnik mora pažljivo pratiti bolesnika tijekom prvih osam tjedana liječenja kako bi odredio jesu li potrebne prilagodbe doze. Nuspojave koje se uglavnom javljaju rano uključuju hipokalcijemiju, hipokalijemiju, trombocitopeniju, hipertenziju, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (engl. *palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome*, PPES), proteinuriju i gastrointestinalne (GI) događaje (bol u abdomenu, upalu sluznice, konstipaciju, proljev, povraćanje).

U slučaju sumnje na nuspojave može biti potrebno privremeno prekinuti primjenu ili smanjiti dozu kabozantiniba (vidjeti dio 4.2):

Do smanjenja doze i prekida primjene zbog štetnih događaja došlo je kod 46-67%, odnosno 70-84% bolesnika liječenih monoterapijom kabozantinibom u pivotalnim kliničkim ispitivanjima kod RCC-a

(METEOR, CABOSUN), HCC-a (CELESTIAL), DTC-a (COSMIC-311) i NET-a (CABINET). U 9.4%-33% bolesnika bila su potrebna dva smanjenja doze. Medijan vremena do prvog smanjenja doze iznosio je 38-106 dana, a do prvog prekida primjene 28-68 dana.

Kada se kabozantinib daje u kombinaciji s nivolumabom kao prva linija liječenja u uznapredovalom RCC-u, smanjenje doze i prekid primjene kabozantiniba zbog štetnih događaja bili su potrebni u 54,1 % i 73,4 % bolesnika u kliničkom ispitivanju (CA2099ER). Dva smanjenja doze bila su potrebna kod 9,4 % bolesnika. Medijan vremena do prvog smanjenja doze iznosio je 106 dana, a do prvog prekida primjene 68 dana.

Hepatotoksičnost
U bolesnika liječenih kabozantinibom često su opažene abnormalnosti testova funkcije jetre (povećanja alanin aminotransferaze [ALT], aspartat aminotransferaze [AST] i bilirubina). Preporučuje se provođenje testova funkcije jetre (ALT, AST i bilirubin) prije uvođenja liječenja kabozantinibom i pažljivo praćenje tijekom liječenja. U bolesnika s pogoršanjem testova funkcije jetre za koje se smatra da je povezano s liječenjem kabozantinibom (odnosno, ako nema jasnog drugog razloga), potrebno je slijediti savjete za prilagodbu doze navedene u Tablici 1 (vidjeti dio 4.2).
Kada se kabozantinib daje u kombinaciji s nivolumabom, zabilježene su veće učestalosti povišenja ALT i AST stupnja 3 i 4 u odnosu na monoterapiju kabozantinibom u bolesnika s uznapredovalim RCC (vidjeti dio 4.8). Enzime jetre treba nadzirati prije započinjanja i periodički tijekom liječenja. Treba se pridržavati terapijskih smjernica za oba lijeka (vidjeti dio 4.2 i sažetak opisa svojstava lijeka za nivolumab).
Zabilježeni su rijetki slučajevi sindroma nestajanja žučnih vodova. Svi su se slučajevi dogodili u bolesnika koji su primali inhibitore imunoloških kontrolnih točaka, bilo prije ili istodobno s liječenjem kabozantinibom.
Kabozantinib se uglavnom eliminira kroz jetru. Preporučuje se pažljivo praćenje ukupne sigurnosti u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti također dijelove 4.2 i 5.2). U relativno većeg udjela bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B) došlo je do razvoja hepatičke encefalopatije uz liječenje kabozantinibom. Upotreba kabozantiniba ne preporučuje se u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C, vidjeti dio 4.2).

Hepatična encefalopatija
U ispitivanju HCC-a (CELESTIAL), hepatična encefalopatija prijavljena je češće u skupini koja je primala kabozantinib nego u skupini koja je primala placebo. Kabozantinib je povezan s proljevom, povraćanjem, smanjenim apetitom i abnormalnostima elektrolita. U bolesnika s hepatocelularnim karcinomom u kojih je oštećena funkcija jetre, navedeni učinci koji nisu povezani s jetrom mogu biti precipitirajući faktori za razvoj hepatičke encefalopatije. Bolesnike je potrebno pratiti radi znakova i simptoma hepatičke encefalopatije.

Perforacije i fistule
Prilikom primjene kabozantiniba zabilježene su ozbiljne, u nekim slučajevima i smrtonosne, gastrointestinalne (GI) perforacije i fistule. U bolesnika koji imaju upalnu bolest crijeva (npr. Crohnovu bolest, ulcerozni kolitis, peritonitis, divertikulitis ili apendicitis), imaju infiltraciju GI sustava tumorom ili koji imaju komplikacije prethodne GI operacije (naročito komplikacije koje su povezane s usporenim ili nepotpunim cijeljenjem) mora se napraviti pažljiva procjena prije početka terapije kabozantinibom te ih se, slijedom navedenog, mora pažljivo pratiti zbog moguće pojave simptoma perforacija i fistula uključujući apscese i sepsu. Perzistirajući ili ponavljajući proljev za vrijeme liječenja može biti rizični čimbenik za razvoj analne fistule. U bolesnika u kojih se pojavi GI perforacija ili fistula koja se ne može odgovarajuće zbrinuti mora se prekinuti primjena kabozantiniba.

Poremećaji probavnog sustava
Proljev, mučnina/povraćanje, smanjen apetit i stomatitis / bol u ustima neke su od najčešće prijavljenih gastrointestinalnih događaja (vidjeti dio 4.8). Potrebno je primijeniti hitno medicinsko liječenje, uključujući suportivnu skrb antiemeticima, antidijaroticima ili antacidima, kako bi se spriječili dehidriranost, neravnoteža elektrolita i gubitak tjelesne težine. Potrebno je razmotriti privremeni prekid doziranja ili smanjenje doze ili pak trajni prekid doziranja kabozantiniba u slučaju perzistentnih ili rekurentnih značajnih gastrointestinalnih nuspojava (vidjeti Tablicu 1).

Tromboembolijski događaji
Prilikom primjene kabozantiniba zabilježeni su, ponekad smrtonosni, događaji venske tromboembolije, uključujući plućnu emboliju, te arterijsku tromboemboliju. Kabozantinib se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji imaju povećan rizik od ovakvih događaja ili ih imaju u anamnezi. U ispitivanju HCC-a (CELESTIAL) tromboza portalne vene opažena je s kabozantinibom, uključujući jedan smrtonosni događaj. Čini se kako su bolesnici s povijesti invazije portalne vene izloženi većem riziku od razvijanja tromboze portalne vene. U bolesnika koji razviju akutni infarkt miokarda ili bilo koju drugu klinički značajnu tromboembolijsku komplikaciju, primjena kabozantiniba mora se prekinuti.
U CABINET ispitivanju, učestalost VTE je bila veća u pNET skupini (19%) u usporedbi s epNET skupinom (3.8%), u ispitanika koji su primali kabozantinib.

Krvarenje
Prilikom primjene kabozantiniba zabilježeno je teško krvarenje, ponekad smrtonosno. U bolesnika koji u anamnezi imaju podatak o teškom krvarenju mora se napraviti pažljiva procjena prije početka liječenja kabozantinibom. Kabozantinib se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim krvarenjem ili s rizikom od teškog krvarenja.
U ispitivanju HCC-a (CELESTIAL), smrtonosno krvarenje prijavljeno je u višoj incidenciji u skupini koja je primala kabozantinib nego u skupini koja je primala placebo. Predisponirajući faktori nastanka teškog krvarenja u populaciji uznapredovalog hepatocelularnog karcinoma mogu uključivati invaziju tumora u velike krvne žile i prisutnost podležeće ciroze jetre što dovodi do varikoziteta jednjaka, portalne hipertenzije i trombocitopenije. Iz ispitivanja CELESTIAL bili su isključeni bolesnici koji su istodobno liječeni antikoagulansima ili antitrombocitnim lijekovima. Ispitanici s neliječenim ili nepotpuno izliječenim varikozitetima s krvarenjem ili visokim rizikom od krvarenja također su bili isključeni iz ispitivanja.
Ispitivanje kabozantiniba u kombinaciji s nivolumabom kao prve linije liječenja kod uznapredovalog RCC-a (CA2099ER) isključilo je bolesnike s antikoagulansima u terapijskim dozama.

Aneurizme i disekcije arterije
Primjena inhibitora VEGF puta u bolesnika s hipertenzijom ili bez nje može potaknuti stvaranje aneurizama i/ili disekcija arterije. Prije početka primjene kabozantiniba potrebno je pažljivo razmotriti ovaj rizik u bolesnika s čimbenicima rizika kao što su hipertenzija ili aneurizma u anamnezi.

Trombocitopenija
U ispitivanju HCC-a (CELESTIAL), u ispitivanju DTC-a (COSMIC-311), i u NET ispitivanju (CABINET) prijavljene su trombocitopenija i snižene razine trombocita. Potrebno je pratiti razine trombocita tijekom liječenja kabozantinibom te prilagoditi dozu u skladu s težinom trombocitopenije (vidjeti Tablicu 1).

Komplikacije s ranama
Prilikom primjene kabozantiniba zabilježene su komplikacije s ranama. Ako je moguće, liječenje kabozantinibom treba prekinuti najmanje 28 dana prije zakazane operacije, uključujući stomatološke kirurške zahvate ili invazivne stomatološke postupke. Odluku o nastavku terapije kabozantinibom nakon operacije mora se donijeti na temelju kliničke procjene o adekvatnom zacjeljivanju rane. Primjena kabozantiniba mora se prekinuti u bolesnika u kojih se jave komplikacije s cijeljenjem rana koje zahtijevaju medicinsku intervenciju.

Hipertenzija
Prilikom primjene kabozantiniba zabilježena je hipertenzija, uključujući hipertezivnu krizu. Prije uvođenja kabozantiniba krvni tlak treba biti dobro kontroliran. Ubrzo nakon početka primjene kabozantiniba potrebno je redovito pratiti krvni tlak i po potrebi provoditi liječenje odgovarajućom antihipertenzivnom terapijom. U slučaju perzistirajuće hipertenzije prisutne unatoč primjeni antihipertenziva, liječenje kabozantinibom treba prekinuti dok krvni tlak ne bude pod kontrolom, nakon čega se kabozantinib može nastaviti uzimati u smanjenoj dozi. Ako je hipertenzija teška i perzistira unatoč primjeni antihipertenzivne terapije i smanjenju doze kabozantiniba, primjena

kabozantiniba se mora prekinuti. Ako se javi hipertenzivna kriza, primjena kabozantiniba mora se prekinuti.

Srčano zatajenje
Primjena kabozantiniba povezana je s povećanim rizikom od srčanog zatajenja. Ovaj se rizik može pogoršati zbog čestih nuspojava kabozantiniba (npr. hipertenzija, hipotireoza i arterijski trombotički događaji), koje mogu dovesti do srčanog zatajenja. Bolesnike treba nadzirati zbog znakova i simptoma srčanog zatajenja tijekom liječenja. Ove štetne događaje treba odmah odgovarajuće zbrinuti; prema potrebi treba razmotriti privremeni prekid primjene i/ili prilagodbu doze (vidjeti dio 4.2), a terapiju inhibitorom tirozin kinaze treba trajno prekinuti u bolesnika kod kojih se razvije teško srčano zatajenje.

Osteonekroza
Prilikom primjene kabozantiniba zabilježeni su događaji osteonekroze čeljusti (engl. *osteonecrosis of the jaw*, ONJ). Prije početka primjene kabozantiniba i periodički tijekom terapije kabozantinibom treba obaviti oralni pregled. Bolesnike treba savjetovati o održavanju oralne higijene. Ako je moguće, liječenje kabozantinibom treba prekinuti najmanje 28 dana prije zakazanog stomatološkog kirurškog zahvata ili invazivnih stomatoloških postupaka. Potreban je oprez u bolesnika koji primaju lijekove povezane s ONJ-om, poput bisfosfonata. Primjena kabozantiniba se mora prekinuti u bolesnika u kojih se pojavi ONJ.

Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije
Prilikom primjene kabozantiniba zabilježen je sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (PPES). U teškim slučajevima PPES-a mora se razmotriti prekid liječenja kabozantinibom. Kada se PPES povuče do 1. stupnja, primjena kabozantiniba mora se nastaviti sa smanjenom dozom.

Proteinurija
Prilikom primjene kabozantiniba zabilježena je proteinurija. Tijekom liječenja kabozantinibom mora se redovito kontrolirati proteine u urinu. U bolesnika u kojih se razvije nefrotski sindrom primjena kabozantiniba se mora prekinuti.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije
Prilikom primjene kabozantiniba zabilježen je sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES). Mogućnost postojanja ovog sindroma treba razmotriti u svakog bolesnika u kojeg je prisutno više simptoma, uključujući napadaje, glavobolju, poremećaje vida, konfuziju i promjenu mentalne funkcije. U bolesnika s PRES-om liječenje kabozantinibom se mora prekinuti.

Produljenje QT intervala
Kabozantinib treba oprezno primijeniti u bolesnika s anamnezom produljenja QT intervala, u bolesnika koji uzimaju antiaritmike ili bolesnika s relevantnom prethodno postojećom srčanom bolesti, bradikardijom **ili** poremećajima ravnoteže elektrolita. Kada se primjenjuje kabozantinib, treba razmotriti povremeno praćenje EKG-a i elektrolita tijekom liječenja (serumski kalcij, kalij i magnezij).

Disfunkcija štitnjače
Početno laboratorijsko mjerenje funkcije štitnjače preporučuje se u svih bolesnika. Bolesnici s već postojećom hipotireozom ili hipertireozom trebali bi se liječiti prema uobičajenoj medicinskoj praksi prije početka liječenja kabozantinibom. Tijekom liječenja kabozantinibom sve bolesnike treba pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma poremećaja funkcije štitnjače. Tijekom liječenja kabozantinibom potrebno je periodički provjeravati funkciju štitnjače. Bolesnici koji razviju disfunkciju štitnjače trebaju se liječiti prema standardnoj medicinskoj praksi.

Abnormalnosti biokemijskih laboratorijskih testova
Kabozantinib je povezan s povećanom incidencijom abnormalnosti elektrolita (uključujući hipokalijemiju, hiperkalijemiju, hipomagnezemiju, hipokalcijemiju, hiponatrijemiju). Hipokalcemija

je opažena kod kabozantiniba s višom učestalošću i/ili pojačanom težinom (uključujući stupanj 3 i 4) u bolesnika s karcinomom štitnjače u usporedbi s bolesnicima s drugim karcinomima. Preporučuje se praćenje biokemijskih parametara tijekom liječenja kabozantinibom te, prema potrebi, uvođenje prikladne nadomjesne terapije u skladu sa standardnom kliničkom praksom. Slučajevi hepatičke encefalopatije u bolesnika s hepatocelularnim karcinomom mogu se pripisati razvoju poremećaja elektrolita. Potrebno je razmotriti privremeni prekid doziranja ili smanjenje doze ili pak trajni prekid doziranja kabozantiniba u slučaju perzistentnih ili rekurentnih značajnih abnormalnosti (vidjeti Tablicu 1).

Induktori i inhibitori CYP3A4
Kabozantinib je supstrat CYP3A4. Istodobna primjena kabozantiniba s jakim inhibitorom CYP3A4 ketokonazolom dovela je do porasta plazmatske izloženosti kabozantinibu. Potreban je oprez prilikom primjene kabozantiniba s lijekovima koji su jaki inhibitori CYP3A4. Istodobna primjena kabozantiniba s jakim induktorom CYP3A4 rifampicinom dovela je do smanjenja plazmatske izloženosti kabozantinibu. Prema tome, mora se izbjegavati kronična primjena lijekova koji su jaki induktori CYP3A4 s kabozantinibom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

Supstrati P-glikoproteina
U sustavu za ispitivanje prolaska u oba smjera na MDCK-MDR1 stanicama kabozantinib se pokazao kao inhibitor (IC_{50} = 7,0 μM), ali ne i supstrat transportnog djelovanja P-glikoproteina (P-gp). Prema tome, moguće je da kabozantinib može povećati plazmatske koncentracije supstrata P-gp-a koji se primjenjuju istodobno s kabozantinibom. Ispitanike je potrebno upozoriti u vezi uzimanja supstrata P-gp-a (npr. feksofenadina, aliskirena, ambrisentana, dabigatraneteksilata, digoksina, kolhicina, maraviroka, posakonazola, ranolazina, saksagliptina, sitagliptina, talinolola, tolvaptana) za vrijeme primjene kabozantiniba (vidjeti dio 4.5).

Inhibitori MRP2
Primjena inhibitora MRP2 može dovesti do povećanja koncentracija kabozantiniba u plazmi. Stoga istodobnoj primjeni inhibitora MRP2 (npr. ciklosporina, efavirenza, emtricitabina) treba pristupiti s oprezom (vidjeti dio 4.5).

Pomoćne tvari
Laktoza
Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak drugih lijekova na kabozantinib

Inhibitori i induktori CYP3A4
Primjena jakog inhibitora CYP3A4 ketokonazola (400 mg dnevno tijekom 27 dana) u zdravih dobrovoljaca izazvala je smanjenje klirensa kabozantiniba (za 29 %) te povećanje plazmatske izloženosti kabozantinibu (AUC) nakon primjene jedne doze za 38 %. Stoga se istodobna primjena jakih inhibitora CYP3A4 (npr. ritonavira, itrakonazola, eritromicina, klaritromicina, soka od grejpa) s kabozantinibom mora provoditi uz oprez.

Primjena jakog induktora CYP3A4 rifampicina (600 mg dnevno tijekom 31 dana) u zdravih dobrovoljaca izazvala je povećanje klirensa kabozantiniba (za 4,3 puta) te smanjenje plazmatske izloženosti kabozantinibu (AUC) za 77 %. Stoga se istodobna kronična primjena jakih induktora CYP3A4 (npr. fenitoina, karbamazepina, rifampicina, fenobarbitala ili biljnih pripravaka koji sadrže gospinu travu [*Hypericum perforatum*]) s kabozantinibom mora izbjegavati.

Lijekovi koji mijenjaju pH želuca
Istodobna primjena inhibitora protonske pumpe (IPP) esomeprazola (40 mg dnevno tijekom 6 dana) s jednokratnom dozom od 100 mg kabozantiniba u zdravih dobrovoljaca nije imala klinički značajan učinak na plazmatsku izloženost kabozantinibu (AUC). Nije potrebno prilagođavanje doze kada se lijekovi koji mijenjaju pH želuca (tj. inhibitori protonske pumpe, antagonisti H2 receptora i antacidi) primjenjuju istodobno s kabozantinibom.

Inhibitori MRP2
In vitro podaci pokazuju da je kabozantinib supstrat MRP2. Stoga primjena inhibitora MRP2 može dovesti do povećanja koncentracija kabozantiniba u plazmi.

Sekvestranti žučne kiseline
Sekvestranti žučne kiseline poput kolestiramina i lijeka Cholestagel mogu ući u interakciju s kabozantinibom i utjecati na apsorpciju (ili reapsorpciju) te dovesti do mogućeg smanjenja izloženosti (vidjeti dio 5.2). Nije poznat klinički značaj ovih mogućih interakcija.

Učinak kabozantiniba na druge lijekove
Učinak kabozantiniba na farmakokinetiku kontracepcijskih steroida nije ispitan. Budući da nije sigurno da se kontracepcijski učinak neće promijeniti, preporučuje se korištenje dodatne metode kontracepcije, kao što su mehanička sredstva kontracepcije.
Učinak kabozantiniba na farmakokinetiku varfarina nije ispitivan. Moguća je interakcija s varfarinom. U slučaju takve kombinacije, potrebno je pratiti vrijednosti INR-a.

Supstrati P-glikoproteina
U sustavu za ispitivanje prolaska u oba smjera na MDCK-MDR1 stanicama kabozantinib se pokazao kao inhibitor (IC_{50} = 7,0 μM), ali ne i supstrat transportnog djelovanja P-gp-a. Prema tome, moguće je da kabozantinib može povećati plazmatske koncentracije supstrata P-gp-a koji se primjenjuje istodobno s kabozantinibom. Ispitanike je potrebno upozoriti u vezi uzimanja supstrata P-gp-a (npr. feksofenadina, aliskirena, ambrisentana, dabigatraneteksilata, digoksina, kolhicina, maraviroka, posakonazola, ranolazina, saksagliptina, sitagliptina, talinolola, tolvaptana) za vrijeme primjene kabozantiniba.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi/Kontracepcija u muškaraca i žena
Žene reproduktivne dobi moraju biti savjetovane da izbjegavaju trudnoću dok primaju kabozantinib. Ženske partnerice muških bolesnika koji primaju kabozantinib također moraju izbjegavati trudnoću. Muški i ženski bolesnici te njihovi partneri moraju koristiti djelotvorne metode kontracepcije tijekom terapije i najmanje 4 mjeseca nakon završetka primanja terapije. Budući da postoji mogućnost da oralni kontraceptivi ne predstavljaju „učinkovitu metodu kontracepcije“, moraju se koristiti uz dodatnu metodu, kao što su mehanička sredstva kontracepcije (vidjeti dio 4.5).

Trudnoća
Nisu provedena ispitivanja s primjenom kabozantiniba u trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala embriofetalne i teratogene učinke (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. Kabozantinib se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje kabozantinibom.

Dojenje
Nije poznato izlučuje li se kabozantinib i/ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. S obzirom da postoji mogućnost da naškodi dojenčetu, majke moraju prekinuti dojenje za vrijeme liječenja kabozantinibom te najmanje 4 mjeseca nakon završetka terapije.

Plodnost
Nema podataka o učinku na ljudsku plodnost. Na temelju pretkliničkih podataka o sigurnosti primjene, plodnost u muškaraca i žena može biti ugrožena liječenjem kabozantinibom (vidjeti dio 5.3). Muškarce i žene mora se savjetovati da potraže savjet i razmisle o očuvanju plodnosti prije liječenja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kabozantinib malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nuspojave kao što su umor i slabost se povezuju s kabozantinibom. Stoga se mora savjetovati oprez prilikom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Kabozantinib kao monoterapija
Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće ozbiljne nuspojave lijeka u populaciji bolesnika s karcinomom bubrežnih stanica (incidencija ≥ 1 %) su pneumonija, bol u abdomenu, proljev, mučnina, hipertenzija, embolija, hiponatrijemija, plućna embolija, povraćanje, dehidracija, umor, astenija, smanjen apetit, duboka venska tromboza, omaglica, hipomagnezijemija i sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (PPES).

Najčešće ozbiljne nuspojave lijeka u populaciji bolesnika s hepatocelularnim karcinomom (incidencija ≥ 1 %) su hepatična encefalopatija, astenija, umor, PPES, proljev, hiponatrijemija, povraćanje, bol u abdomenu i trombocitopenija.

Najčešće ozbiljne nuspojave u populaciji s DTC-om (incidencija ≥1%) su proljev, pleuralni izljev, pneumonia, plućna embolija, hipertenzija, anemija, duboka venska tromboza, hipokalcemija, osteonekroza čeljusti, bol, PPES, povraćanje i oštećenje funkcije bubrega.

Najčešće ozbiljne nuspojave u populaciji s NET-om (incidencija ⩾1 %) su hipertenzija, umor, plućna embolija, povraćanje, proljev, mučnina i embolija.

Najčešće nuspojave bilo kojeg stupnja (koje je iskusilo najmanje 25 % bolesnika) u populaciji s RCC-om, HCC-om, DTC-om i NET-omuključivale su proljev, umor, mučninu, smanjen apetit, PPES i hipertenziju.

Tablični popis nuspojava
Nuspojave prijavljene u skupu podataka za bolesnike liječene monoterapijom kabozantiniba u RCC-u, HCC-u, DTC-u i NET-u (n = 1355) ili prijavljene nakon stavljanja kabozantiniba u promet navedene su u Tablici 2. Ove nuspojave su navedene u MedDRA klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti. Učestalost se temelji na svim stupnjevima i definira se kao: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 2: Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika liječenih kabozantinibom u monoterapiji

Infekcije i infestacije	
Često	apsces, pneumonija
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Vrlo često	anemija, trombocitopenija
Često	neutropenija, limfopenija
Endokrini poremećaji	
Vrlo često	hipotireoza*
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često	smanjen apetit, hipomagnezijemija, hipokalijemija, hipoalbuminemija, hipokalcijemija

Često	dehidracija, hipofosfatemija, hiponatrijemija, hiperkalijemija, hiperbilirubinemija, hiperglikemija, hipoglikemija
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često	disgeuzija, glavobolja, omaglica
Često	periferna neuropatija[a]
Manje često	konvulzije, cerebrovaskularni inzult, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije
Poremećaji uha i labirinta	
Često	tinitus
Srčani poremećaji	
Manje često	akutni infarkt miokarda, srčano zatajenje
Krvožilni poremećaji	
Vrlo često	hipertenzija, krvarenje[b]*
Često	venska tromboza[c], hipotenzija, embolija
Manje često	hipertenzivna kriza, arterijska tromboza, arterijska embolija
Nepoznato	aneurizme i disekcije arterije
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Vrlo često	disfonija, dispneja, kašalj
Često	plućna embolija, alergijski rinitis
Manje često	pneumotoraks
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	proljev*, mučnina, povraćanje, stomatitis, konstipacija, bol u abdomenu, dispepsija
Često	gastrointestinalna perforacija*[g], pankreatitis, fistula*, gastroezofagealna refluksna bolest, hemoroidi, bol u ustima, suha usta, disfagija, flatulencija
Manje često	glosodinija
Poremećaji jetre i žuči	
Često	hepatična encefalopatija*
Manje često	kolestatski hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije, osip[f]
Često	pruritus, alopecija, suha koža, promjena boje kose, hiperkeratoza, eritem
Nepoznato	kožni vaskulitis
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Vrlo često	bol u ekstremitetima, artralgija
Često	spazam mišića
Manje često	osteonekroza čeljusti
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Često	proteinurija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	umor, upala sluznice, astenija, periferni edem
Pretrage[d]	
Vrlo često	smanjenje tjelesne težine, porast ALT-a u serumu, porast AST-a, porast ALP-a u krvi
Često	porast GGT-a, porast kreatinina u krvi, porast amilaze, porast lipaze, porast kolesterola u krvi, porast triglicerida u krvi, smanjenje broja bijelih krvnih stanica
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Manje često	komplikacije rane[e]

*Vidjeti dio 4.8 „Opis odabranih nuspojava" za dodatni opis.

[a]uključujući polineuropatiju; periferna neuropatija je uglavnom senzorna

[b] Uključujući epistaksu kao najčešće prijavljenu nuspojavu
[c]Sve venske tromboze uključujući duboke venske tromboze
[d] Na temelju prijavljenih nuspojava
[e]Poremećeno zacjeljivanje, komplikacija na mjestu reza i dehiscencija rane
[f] Osip je kompozitni pojam koji obuhvaća dermatitis, akneiformni dermatitis, bulozni dermatitis, eksfolijativni osip, eritematozni osip, folikularni osip, makularni osip, makulo-papularni osip, papularni osip, pruritički osip i izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom
[g] Prijavljeni su fatalni slučajevi

Kabozantinib u kombinaciji s nivolumabom kao prva linija liječenja uznapredovalog RCC-a
Sažetak sigurnosnog profila
Kada se kabozantinib daje u kombinaciji s nivolumabom, prije početka liječenja pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za nivolumab. Za dodatne informacije o sigurnosnom profilu monoterapije nivolumabom, pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za nivolumab.

U skupu podataka za kabozantinib primjenjivan u dozi od 40 mg jednom dnevno u kombinaciji s nivolumabom od 240 mg svaka dva tjedna u terapiji RCC-a (n = 320), uz minimalno praćenje od 16 mjeseci, najčešće su ozbiljne nuspojave (incidencija ≥ 1 %) proljev, pneumonitis, plućna embolija, upala pluća, hiponatrijemija, pireksija, insuficijencija nadbubrežne žlijezde, povraćanje, dehidracija.

Najčešće nuspojave (≥ 25 %) bile su proljev, umor, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije, stomatitis, mišićno-koštana bol, hipertenzija, osip, hipotireoza, smanjenje apetita, mučnina, bolovi u trbuhu. Većina nuspojava bila je blaga do umjerena (stupanj 1 ili 2).

Tablični popis nuspojava
Nuspojave identificirane u kliničkom ispitivanju kabozantiniba u kombinaciji s nivolumabom navedene su u Tablici 3, prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti. Učestalost se temelji na svim stupnjevima i definira se kao: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 3: Nuspojave s kabozantinibom u kombinaciji s nivolumabom

Infekcije i infestacije	
Vrlo često	infekcija gornjih dišnih putova
Često	pneumonija
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Često	eozinofilija
Poremećaji imunološkog sustava	
Često	preosjetljivost (uključujući anafilaktičku reakciju)
Manje često	reakcija preosjetljivosti povezana s infuzijom
Endokrini poremećaji	
Vrlo često	hipotireoza, hipertireoza
Često	insuficijencija nadbubrežne žlijezde
Manje često	hipofizitis, tireoiditis
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Vrlo često	smanjen apetit
Često	dehidracija
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često	disgeuzija, omaglica, glavobolja
Često	periferna neuropatija
Manje često	autoimuni encefalitis, Guillain-Barréov sindrom, mijastenički sindrom
Poremećaji uha i labirinta	
Često	tinitus

Poremećaji očiju	
Često	suhoća oka, zamagljen vid
Manje često	uveitis
Srčani poremećaji	
Često	fibrilacija atrija, tahikardija
Manje često	miokarditis
Krvožilni poremećaji	
Vrlo često	hipertenzija
Često	tromboza[a]
Manje često	arterijska embolija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Vrlo često	disfonija, dispneja, kašalj
Često	pneumonitis, plućna embolija, epistaksa, pleuralni izljev
Manje često	penumotoraks
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	proljev, povraćanje, mučnina, konstipacija, stomatitis, bol u abdomenu, dispepsija
Često	kolitis, gastritis, bol u ustima, suha usta, hemoroidi
Manje često	pankreatitis, perforacija tankog crijeva[b], glosodinija
Poremećaji jetre i žuči	
Često	hepatitis
Nepoznato	sindrom nestajanja žučnih vodova[c]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često	sindrom palmarno plantarne eritrodizestezije, osip[d], svrbež
Često	alopecija, suha koža, eritem, promjena boje kose
Manje često	psorijaza, urtikarija
Nepoznato	kožni vaskulitis
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Vrlo često	mišićno-koštana bol[e], artralgija, mišićni spazmi
Često	artritis
Manje često	miopatija, osteonekroza čeljusti, fistula
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Vrlo često	proteinurija
Često	zatajenje bubrega, akutno oštećenje bubrega
Manje često	nefritis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	umor, pireksija, edemi
Često	bol, bol u prsištu
Pretrage[f]	
Vrlo često	porast ALT-a, porast AST-a, hipofosfatemija, hipokalcijemija, hipomagnezijemija, hiponatrijemija, hiperglikemija, limfopenija, povećana vrijednost alkalne fosfataze, povećana vrijednost lipaze, povećana vrijednost amilaze, trombocitopenija, povećana vrijednost kreatinina, anemija, leukopenija, hiperkalijemija, neutropenija, hiperkalcijemija, hipoglikemija, hipokalijemija, porast ukupnog bilirubina, hipermagnezijemija, hipernatrijemija, smanjenje tjelesne težine
Često	povećana vrijednost kolesterola u krvi, hipertrigliceridemija

Učestalosti nuspojava prikazane u Tablici 3. možda se ne mogu u potpunosti pripisati samo kabozantinibu, već im može pridonijeti podležeća bolest ili nivolumab koji se primjenjuje u kombinaciji.

[a] Tromboza je kompozitni pojam koji uključuje trombozu portalne vene, trombozu plućne vene, plućnu trombozu, trombozu aorte, arterijsku trombozu, duboku vensku trombozu, trombozu zdjelične vene, trombozu šuplje vene, vensku trombozu, trombozu vene ekstremiteta

[b] Prijavljeni su slučajevi sa smrtnim ishodom

[c] Uz prethodnu ili istodobnu izloženost inhibitorima imunoloških kontrolnih točaka

[d] Osip je kompozitni pojam koji uključuje dermatitis, akneiformni dermatitis, bulozni dermatitis, eksfolijativni osip, eritematozni osip, folikularni osip, makularni osip, makulopapularni osip, papularni osip, pruritički osip i izbijanje kožnih promjena uzorkovano lijekom

[e] Mišićno-koštana bol je kompozitni pojam koji uključuje bol u leđima, bol u kostima, bol u mišićima i kostima prsišta, nelagodu u mišićima i kostima, mialgiju, bol u vratu, bol u ekstremitetima, bol u kralježnici

[f] Učestalosti laboratorijskih pojmova odražavaju udio bolesnika u kojih je došlo do pogoršanja laboratorijskih parametara u odnosu na početne vrijednosti, uz izuzetak smanjenja tjelesne težine, povišenih razina kolesterola u krvi i hipertrigliceridemije

Opis odabranih nuspojava

Podaci o sljedećim nuspojavama temelje se na podacima bolesnika koji su primali CABOMETYX od 60 mg kao monoterapiju peroralno jednom dnevno u pivotalnim ispitivanjima RCC-a nakon prethodne terapije usmjerene na VEGF i prethodno neliječenih bolesnika s RCC-om, s HCC-om nakon prethodne sistemske terapije, s DTC-om u refraktornih bolesnika ili onih za koje je neprikladno liječenje radioaktivnim jodom (RAI), kod kojih je došlo do progresije tijekom ili nakon prethodne sistemske terapije, s uznapredovalim NET-om nakon predhodne sistemske terapije ili u bolesnika koji su peroralno uzimali CABOMETYX 40 mg jednom dnevno u kombinaciji s nivolumabom kao prvu liniju liječenja kod uznapredovalog RCC-a (dio 5.1).

Gastrointestinalna (GI) perforacija (vidjeti dio 4.4)

U ispitivanju RCC-a (METEOR), GI perforacije zabilježene su u 0,9 % (3/331) bolesnika s RCC-om liječenih kabozantinibom. Događaji su bili 2. ili 3. stupnja. Medijan vremena do pojave bio je 10,0 tjedana.

U ispitivanju prethodno neliječenog RCC-a (CABOSUN), GI perforacije zabilježene su u 2,6 % (2/78) bolesnika liječenih kabozantinibom. Događaji su bili 4. i 5. stupnja.

U ispitivanju HCC-a (CELESTIAL), GI perforacije zabilježene su u 0,9 % bolesnika liječenih kabozantinibom (4/467). Svi su događaji bili 3. ili 4. stupnja. Medijan vremena do pojave bio je 5,9 tjedana.

U ispitivanju DTC-a (COSMIC-311), GI perforacija stupnja 4 prijavljena je u jednog bolesnika (0,6 %) u skupini liječenih kabozantinibom i pojavila se nakon 14 tjedana liječenja.

U ispitivanju NET-a (CABINET), GI perforacije zabilježene su u 1,3 % bolesnika liječenih kabozantinibom (3/227). Događaji su bili 3., 4. i 5. stupnja. Medijan vremena do pojave bio je 21,6 tjedana.

U bolesnika s uznapredovalim RCC-om liječenih kombinacijom kabozantiniba i nivolumaba u prvoj liniji liječenja (CA2099ER), incidencija GI perforacija bila je 1,3 % (4/320). Jedan događaj bio je 3. stupnja, dva događaja 4. stupnja i jedan događaj 5. stupnja (smrtni ishod).

Hepatična encefalopatija (vidjeti dio 4.4)

U ispitivanju HCC-a (CELESTIAL), hepatična encefalopatija (hepatična encefalopatija, encefalopatija, hiperamonijemična encefalopatija) zabilježena je u 5,6 % bolesnika liječenih kabozantinibom (26/467); događaji od 3. do 4. stupnja u 2,8 % i jedan (0,2 %) događaj 5. stupnja. Medijan vremena do pojave bio je 5,9 tjedana.

U ispitivanju NET-a (CABINET), hepatična encefalopatija zabilježena je u 0,9 % bolesnika liječenih kabozantinibom (2/227). Bio je jedan događaj 3. stupnja (0,4%), za koji je medijan vremena do pojave bio 14,3 tjedana.

U ispitivanjima RCC-a (METEOR, CABOSUN CA2099ER) i u ispitivanju DTC-a (COSMIC-311) nisu prijavljeni slučajevi hepatične encefalopatije.

Proljev (vidjeti dio 4.4)

U ispitivanju RCC-a (METEOR), proljev je zabilježen u 74 % bolesnika s RCC-om liječenih kabozantinibom (245/331); događaji od 3. do 4. stupnja u 11 %. Medijan vremena do pojave bio je 4,9 tjedana.
U ispitivanju prethodno neliječenog RCC-a (CABOSUN), proljev je zabilježen u 73 % bolesnika liječenih kabozantinibom (57/78); događaji od 3. do 4. stupnja u 10 %.
U ispitivanju HCC-a (CELESTIAL), proljev je zabilježen u 54 % bolesnika liječenih kabozantinibom (251/467); događaji od 3. do 4. stupnja u 9,9 %. Medijan vremena do pojave bio je 4,1 tjedan. Proljev je doveo do prilagodbe doze u 84/467 (18 %), privremenog prekida doziranja u 69/467 (15 %) i potpunog prekida doziranja u 5/467 (1 %) ispitanika.
U ispitivanju DTC-a (COSMIC-311), proljev je prijavljen u 62% bolesnika liječenih kabozantinibom (105/170); događaji 3. - 4. stupnja u 7,6%. Proljev je doveo do smanjenja doze i prekida u 24/170 (14%) odnosno 36/170 (21 %) ispitanika.
U ispitivanju NET-a (CABINET), proljev je zabilježen u 63 % bolesnika liječenih kabozantinibom (144/227). U 8.4% radilo se o događaju 3. stupnja, a nije bilo događaja 4. stupnja. Medijan vremena do pojave događaja 3. stupnja bio je 5,1 tjedana.
U bolesnika s uznapredovalim RCC-om liječenih kombinacijom kabozantiniba i nivolumaba u prvoj liniji liječenja (CA2099ER), zabilježena učestalost proljeva iznosila je 64,7% (207/320); Događaji 3. - 4. stupnja u 8,4 % (27/320). Medijan vremena do pojave svih događaja bio je 12,9 tjedana. Do odgode primjene doze ili smanjenja doze došlo je kod 26,3% (84/320), a do prekida liječenja kod 2,2% (7/320) bolesnika s proljevom.

Fistule (vidjeti dio 4.4)
U ispitivanju RCC-a (METEOR), fistule su zabilježene u 1,2 % (4/331) bolesnika liječenih kabozantinibom i uključivale su analne fistule u 0,6 % (2/331) bolesnika liječenih kabozantinibom. Jedan događaj bio je 3. stupnja, ostali su bili 2.stupnja. Medijan vremena do pojave bio je 30,3 tjedna.
U ispitivanju prethodno neliječenog RCC-a (CABOSUN) slučajevi fistula nisu zabilježeni.
U ispitivanju HCC-a (CELESTIAL), fistule su zabilježene u 1,5 % (7/467) bolesnika s HCC-om. Medijan vremena do pojave bio je 14 tjedana.
U ispitivanju DTC-a (COSMIC-311), fistule (dvije analne i jedna faringealna fistula) su prijavljene u 1,8 % (3/170) bolesnika liječenih kabozantinibom.
U ispitivanju NET-a (CABINET), fistule (dvije analne i jedna bilijarna fistula) su zabilježene u 1.3 % bolesnika liječenih kabozantinibom (3/227). Analne fistule bile su 1. i 3. stupnja, dok je bilijarna fistula bila 2. stupnja. Medijan vremena do pojave događaja je bio 19,3 tjedana.
U bolesnika s uznapredovalim RCC-om liječenih kombinacijom kabozantiniba i nivolumaba u prvoj liniji liječenja (CA2099ER), zabilježena incidencija fistule bila je 0,9 % (3/320), a težina je bila 1. stupnja.
U kliničkom programu primjene kabozantiniba bilo je pojave smrtonosnih fistula.

Krvarenje (vidjeti dio 4.4)
U ispitivanju RCC-a (METEOR), incidencija teških hemoragijskih događaja (stupnja ≥ 3) bila je 2,1 % (7/331) u bolesnika s RCC-om liječenih kabozantinibom. Medijan vremena do pojave bio je 20,9 tjedana.
U ispitivanju prethodno neliječenog RCC-a (CABOSUN), incidencija teških hemoragijskih događaja (stupnja ≥ 3) u bolesnika s RCC-om liječenih kabozantinibom iznosila je 5,1 % (4/78).
U ispitivanju HCC-a (CELESTIAL), incidencija teških događaja krvarenja (stupnja ≥ 3) bila je 7,3 % u bolesnika liječenih kabozantinibom (34/467). Medijan vremena do pojave bio je 9,1 tjedan.
U ispitivanju DTC-a (COSMIC-311), incidencija teških hemoragijskih događaja (stupanj ≥ 3) bila je 2,4 % u bolesnika liječenih kabozantinibom (4/170). Medijan vremena do pojave bio je 11,5 tjedana.
U ispitivanju NET-a (CABINET), incidencija teških hemoragijskih događaja (stupnja ≥ 3) bila je 1.8 % u bolesnika liječenih kabozantinibom (4/227). Medijan vremena do pojave događaja bio je 14,1 tjedana.
U bolesnika s uznapredovalim RCC-om liječenih kombinacijom kabozantiniba i nivolumaba u prvoj liniji liječenja (CA2099ER) incidencija krvarenja ≥ 3. stupnja bila je 1,9 % (6/320).
U kliničkom programu primjene kabozantiniba bilo je pojave smrtonosnih krvarenja.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) (vidjeti dio 4.4)

U ispitivanjima METEOR, CABOSUN, CA2099ER ili CELESTIAL nije bilo zabilježenih slučajeva PRES-a, ali je pojava PRES-a bila zabilježena u jednog bolesnika u ispitivanju DTC-a (COSMIC-311) i u jednog bolesnika u ispitivanju NET-a (CABINET). PRES je rijetko prijavljen u drugim kliničkim ispitivanjima (u 2/4872 ispitanika; 0,04 %).

Povišenje jetrenih enzima u bolesnika s RCC-om liječenih kombinacijom kabozantiniba i nivolumaba
U kliničkom ispitivanju prethodno neliječenih bolesnika s RCC-om koji su primali kabozantinib u kombinaciji s nivolumabom, opažena je veća incidencija 3. i 4. stupnja povišenja ALT-a (10,1%) i povišenja AST-a (8,2%) u odnosu na monoterapiju kabozantinibom u bolesnika s uznapredovalim RCC-om (povišenje ALT-a 3,6%, povišenje AST-a 3,3% u ispitivanju METEOR). Medijan vremena do pojave povišenja ALT-a ili AST-a ≥2. stupnja iznosio je 10,1 tjedan (raspon: od 2 do 106,6 tjedna; n = 85). U bolesnika s povišenjem ALT-a ili AST-a ≥ 2. stupnja, povišenja su se smanjila na 0-1. stupanj u 91% sa medijanom vremena do poboljšanja od 2,3 tjedana (raspon: od 0,4 do 108,1 tjedan). Među 45 bolesnika s povišenjem ALT-a ili AST.a ≥ 2. stupnja koji su ponovno liječeni ili kabozantinibom (n = 10) ili nivolumabom (n = 10) ili njihovom kombinacijom (n = 25), ponovno je došlo do povećanja ALT-a ili AST-a ≥2 stupnja u 4 bolesnika koja su primala kabozantinib, u 3 bolesnika koja su primala nivolumab i u 8 bolesnika koji su primali kabozantinib i nivolumab u kombinaciji.

Hipotireoza
U ispitivanju RCC-a (METEOR), incidencija hipotireoze bila je 21 % (68/331).
U ispitivanju prethodno neliječenog RCC-a (CABOSUN), incidencija hipotireoze bila je 23 % (18/78) u bolesnika s RCC-om liječenih kabozantinibom.
U ispitivanju HCC-a (CELESTIAL) incidencija hipotireoze bila je 8,1 % (38/467) u bolesnika liječenih kabozantinibom, a događaji 3. stupnja u 0,4 % (2/467).
U ispitivanju DTC-a (COSMIC-311), incidencija hipotireoze bila je 2,4 % (4/170), svi slučajevi stupnja 1 - 2, niti jedan nije zahtijevao modifikaciju liječenja.
U ispitivanju NET-a (CABINET), incidencija hipotireoze bila je 26 % (59/227) u bolesnika liječenih kabozantinibom, a svi događaji su bili 1.-2. stupnja.
U kombinaciji s nivolumabom, u prvoj liniji liječenja uznapredovalog RCC-a (CA2099ER) incidencija hipotireoze bila je 35,6 % (114/320).

Pedijatrijska populacija (vidjeti dio 5.1)

U ispitivanju ADVL1211, ograničenom ispitivanju postupnog povećavanja doze kabozantiniba u pedijatrijskih i adolescentnih bolesnika s rekurentnim ili refraktornim solidnim tumorima uključujući tumore CNS-a, sljedeći događaji: povišena aspartat aminotransferaza (AST) (vrlo često, 76,9 %), povišena alanin aminotransferaza (ALT) (vrlo često, 71,8 %), smanjen broj limfocita (vrlo često, 48,7 %), smanjen broj neutrofila (vrlo često, 35,9 %) i povišena lipaza (vrlo često, 33,3 %) primijećeni su s većom učestalošću u svih ispitanika u svim doznim skupinama uključenih u sigurnosnu populaciju (N = 39), u usporedbi s odraslima. Povećane stope za ove preporučene pojmove (engl. *Preferred Terms*, PT) odnose se na bilo koji stupanj kao i stupanj 3/4 ovih nuspojava. Prijavljene nuspojave kvalitativno su u skladu s prepoznatim sigurnosnim profilom za kabozantinib u populaciji odraslih. Međutim, mali broj ispitanika onemogućuje konačnu procjenu trendova i učestalosti i daljnju usporedbu s prepoznatim sigurnosnim profilom kabozantiniba.

U ispitivanju ADVL1622, u kojem se ispitivala primjena kabozantiniba u djece i mladih odraslih osoba sa sljedećim stratumima solidnih tumora: Ewingov sarkom (EWS), rabdomiosarkom, nerabdomiosarkomski sarkomi mekog tkiva (engl. *non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas*, NRSTS), osteosarkom, Wilmsov tumor i drugi rijetki solidni tumori (nestatistička kohorta), sigurnosni profil kod djece i mladih odraslih osoba liječenih kabozantinibom u svim stratumima bio je usporediv s onim primijećenim u odraslih liječenih kabozantinibom.

U djece s otvorenim pločama rasta pri liječenju kabozantinibom primijećeno je njihovo proširenje.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Ne postoji posebno liječenje za predoziranje kabozantinibom, a mogući simptomi predoziranja nisu utvrđeni.

U slučaju sumnje na predoziranje, mora se prestati s primjenom kabozantiniba te uvesti potpornu njegu. Metaboličke kliničke laboratorijske parametre mora se pratiti barem jednom tjedno ili kako se klinički smatra potrebnim za procjenu bilo kojih mogućih promjena. Nuspojave povezane s predoziranjem treba liječiti simptomatski.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, inhibitori protein kinaze, ATK oznaka: L01EX07.

Mehanizam djelovanja
Kabozantinib je mala molekula koja inhibira različite receptorske tirozin kinaze (RTK) povezane s rastom tumora i angiogenezom, patološkom pregradnjom kostiju, rezistencijom na lijek te metastatskom progresijom raka. Ispitivano je inhibitorno djelovanje kabozantiniba na razne kinaze te se ustanovilo da je kabozantinib inhibitor MET (receptor za faktor rasta hepatocita) i VEGF (vaskularni endotelni faktor rasta) receptora. Pored toga, kabozantinib inhibira druge tirozin kinaze, uključujući receptor GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, receptor za faktor rasta matičnih stanica (KIT), TRKB, Fms-sličnu tirozin kinazu 3 (FLT3) i TIE-2.

Farmakodinamički učinci
Kabozantinib je pokazao inhibiciju rasta tumora ovisnu o dozi, utjecao na regresiju tumora i/ili inhibirao metastaze u širokom spektru pretkliničkih modela tumora.

Elektrofiziologija srca
U kontroliranom kliničkom ispitivanju u bolesnika s medularnim rakom štitnjače zabilježeno je povećanje u odnosu na početne vrijednosti QT intervala korigiranog po Fridericia formuli (QTcF) od 10 do 15 ms na 29. dan (ali ne na 1. dan) nakon početka liječenja kabozantinibom (pri dozi od 140 mg jednom dnevno). Ovaj učinak nije bio povezan s promjenom oblika srčane krivulje ili promjenama ritma. Nijedan od ispitanika koji su primali kabozantinib u ovom ispitivanju nije imao QTcF > 500 ms, kao i niti jedan od ispitanika koji su primali kabozantinib u ispitivanjima RCC-a, HCC-a ili NET-a (pri dozi od 60 mg).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Karcinom bubrežnih stanica

Randomizirano ispitivanje u bolesnika s RCC-om nakon prethodne terapije usmjerene na vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF) (METEOR)
Sigurnost i djelotvornost lijeka CABOMETYX u liječenju karcinoma bubrežnih stanica nakon prethodne terapije usmjerene na vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF) procijenjene su u randomiziranom, multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze 3 (METEOR). Bolesnici (N = 658) s uznapredovalim RCC-om svijetlih stanica koji su prethodno primili najmanje jedan inhibitor receptorske tirozin kinaze VEGF receptora (VEGFR TKI) bili su randomizirani (1:1) kako bi primali

kabozantinib (N = 330) ili everolimus (N = 328). Bolesnici su prethodno mogli primati i druge terapije, uključujući citokine i protutijela na VEGF, receptor programirane smrti 1 (PD-1) ili njegove ligande. Bilo je dopušteno uključenje bolesnika s liječenim metastazama na mozgu. Preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) bilo je procijenjeno od strane odbora za slijepu neovisnu radiološku procjenu te je primarna analiza provedena među prvih 375 randomiziranih ispitanika. Mjere sekundarnog ishoda za procjenu djelotvornosti bile su stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) i ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS). Procjene tumora provođene su svakih 8 tjedana tijekom prvih 12 mjeseci, a nakon toga svakih 12 tjedana.

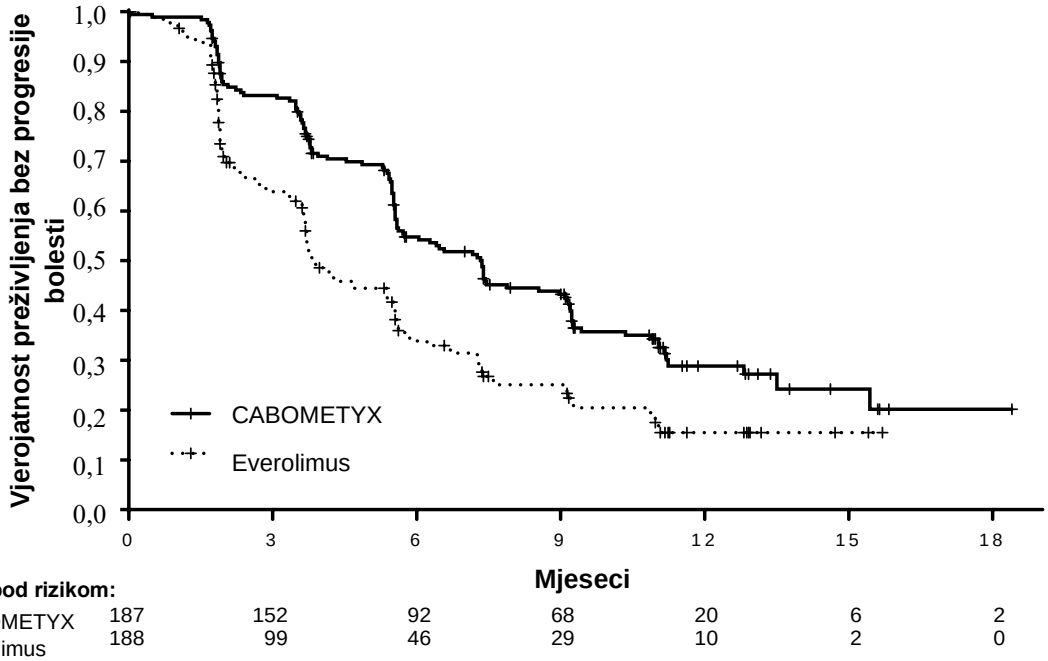
Početni demografski podaci i karakteristike bolesti u skupinama koje su primale kabozantinib i everolimus bili su slični. Većina bolesnika bili su muškarci (75 %), s medijanom dobi od 62 godine. Sedamdeset i jedan posto (71 %) bolesnika prethodno je primilo samo jedan VEGFR TKI; 41 % bolesnika primilo je sunitinib kao jedini prethodni VEGFR TKI. Prema *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) kriterijima za prognostičke kategorije rizika, 46 % bolesnika spadalo je u kategoriju povoljnog rizika (0 rizičnih faktora), 42 % srednjeg (1 rizični faktor) i 13 % lošeg rizika (2 ili 3 rizična faktora). Pedeset i četiri posto (54 %) bolesnika imalo je 3 ili više organa zahvaćenih metastatskom bolešću, uključujući pluća (63 %), limfne čvorove (62 %), jetru (29 %) i kosti (22 %). Medijan trajanja liječenja bio je 7,6 mjeseci (raspon 0,3 - 20,5) za bolesnike koji su primali kabozantinib i 4,4 mjeseca (raspon 0,21 -18,9) za bolesnike koji su primali everolimus.

Pokazalo se statistički značajno poboljšanje PFS-a za kabozantinib u usporedbi s everolimusom (Slika 1 i Tablica 4). Planirana interim analiza OS-a provedena je u vrijeme analize PFS-a i nije dosegla granicu statističke značajnosti (202 događaja, HR = 0,68 [0,51; 0,90]; p = 0,006). U sljedećoj neplaniranoj interim analizi OS-a, pokazalo se statistički značajno poboljšanje u bolesnika randomiziranih na kabozantinib u usporedbi s everolimusom (320 događaja, medijan od 21,4 mjeseca naspram 16,5 mjeseci; HR = 0,66 [0,53; 0,83]; p = 0,0003; Slika 2). Usporedivi rezultati za OS zabilježeni su u analizi praćenja (deskriptivnoj) na 430 događaja.

Eksplorativne analize PFS-a i OS-a u populaciji s namjerom liječenja (engl. *intention- to-treat*, ITT) također su pokazale dosljedne rezultate u prilog kabozantiniba u usporedbi s everolimusom u različitim podskupinama prema dobi (< 65 naspram ≥ 65), spolu, MSKCC skupinama rizika (povoljnog, srednjeg, lošeg rizika), ECOG statusu (0 naspram 1), vremenu od dijagnoze do randomizacije (< 1 godine naspram ≥ 1 godine), MET statusu tumora (visok naspram nizak naspram nepoznat), koštanim metastazama (odsutnost naspram prisutnost), visceralnim metastazama (odsutnost naspram prisutnost), visceralnim i koštanim metastazama (odsutnost naspram prisutnost), broju prethodnih VEGFR-TKI-a (1 naspram ≥ 2), trajanju primjene prvog VEGFR-TKI (≤ 6 mjeseci naspram > 6 mjeseci).

Rezultati stope objektivnog odgovora prikazani su u Tablici 5.

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti u ispitanika s RCC-om nakon prethodne terapije usmjerene na vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF) prema odboru za neovisnu radiološku procjenu (prvih 375 randomiziranih ispitanika) (METEOR)

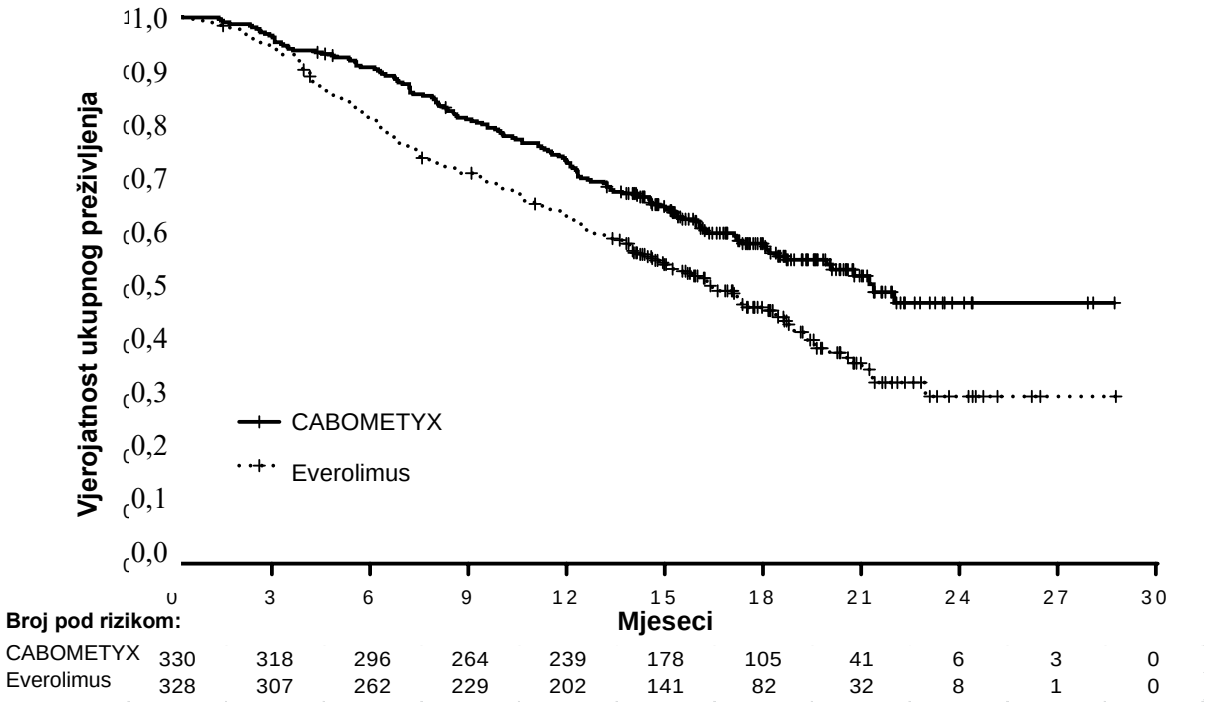


Tablica 4: Prikaz rezultata PFS-a u ispitanika s RCCom nakon prethodne terapije usmjerene na vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF) prema odboru za neovisnu radiološku procjenu (METEOR)

	Populacija za primarnu analizu PFS-a		**Populacija s namjerom liječenja (ITT populacija)**	
Mjera ishoda	**CABOMETYX**	**Everolimus**	**CABOMETYX**	**Everolimus**
	N = 187	N = 188	N = 330	N = 328
Medijan PFS-a (95 % CI), mjeseci	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 % CI), p-vrijednost[1]	0,58 (0,45; 0,74); p < 0,0001		0,51 (0,41; 0,62); p < 0,0001	

[1] stratificirani log-rang test
ITT (engl. *intent to treat*)

Slika 2: Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja u ispitanika s RCC-om nakon prethodne terapije usmjerene na vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF) (METEOR)



Tablica 5: Prikaz rezultata ORR-a u ispitanika s RCC-om nakon prethodne terapije usmjerene na vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF) prema odboru za neovisnu radiološku procjenu (engl. *independent radiology committee review*, IRC) i procjeni ispitivača

	Primarna analiza ORR-a u populaciji s namjerom liječenja (ITT populaciji) prema IRC-u		**ORR u populaciji s namjerom liječenja (ITT populaciji) prema procjeni ispitivača**	
Mjera ishoda	**CABOMETYX**	**Everolimus**	**CABOMETYX**	**Everolimus**
	N = 330	N = 328	N = 330	N = 328
ORR (samo parcijalni odgovori) (95 % CI)	17 % (13 %, 22 %)	3 % (2 %, 6 %)	24 % (19 %, 29 %)	4 % (2 %, 7 %)
p-vrijednost[1]	P < 0,0001		P < 0,0001	
Parcijalni odgovor	17 %	3 %	24 %	4 %
Medijan vremena do prvog odgovora, mjeseci (95 % CI)	1,91 (1,6; 11,0)	2,14 (1,9; 9,2)	1,91 (1,3; 9,8)	3,50 (1,8; 5,6)
Stabilna bolest kao najbolji odgovor	65 %	62 %	63 %	63 %
Progresivna bolest kao najbolji odgovor	12 %	27 %	9 %	27 %

[1] hi-kvadrat test

Randomizirano ispitivanje u prethodno neliječenih bolesnika s karcinomom bubrežnih stanica (CABOSUN)

Sigurnost i djelotvornost lijeka CABOMETYX za liječenje prethodno neliječenog karcinoma bubrežnih stanica procijenjene su u randomiziranom, otvorenom, multicentričnom ispitivanju (CABOSUN). Bolesnici (N=157) s prethodno neliječenim, lokalno uznapredovalim ili

metastatskim RCC-om s komponentom svijetlih stanica bili su randomizirani (1:1) kako bi primali kabozantinib (N=79) ili sunitinib (N=78). Bolesnici su morali imati bolest srednjeg ili lošeg rizika prema kategorijama skupina rizika kako ih definira Međunarodni konzorcij za bazu podataka o metastatskom karcinomu bubrežnih stanica (engl. *International Metastatic RCC Database Consortium*, IMDC). Bolesnici su stratificirani prema IMDC skupinama rizika i prisutnosti metastaza kostiju (da/ne). U približno 75 % bolesnika bila je provedena nefrektomija prije početka liječenja.

Kod bolesti srednjeg rizika bila su prisutna jedan ili dva sljedeća čimbenika rizika, dok je kod bolesti lošeg rizika bilo prisutno tri ili više čimbenika: vrijeme od dijagnoze RCC-a do sistemskog liječenja < 1 godine, Hgb < DGN, korigirani kalcij > GGN, KPS (Karnofskyjeva ljestvica) < 80 %, broj neutrofila > GGN i broj trombocita > GGN.

Primarna mjera ishoda bilo je preživljenje bez progresije bolesti (PFS). Sekundarne mjere djelotvornosti bile su stopa objektivnog odgovora (ORR) i ukupno preživljenje (OS). Procjene tumora provođene su svakih 12 tjedana.

Početni demografski podaci i karakteristike bolesti u skupinama koje su primale kabozantinib i sunitinib bili su slični. Bolesnici su većinom bili muškarci (78 %) s medijanom dobi od 62 godine. Prema IMDC skupinama rizika, 81 % bolesnika pripadalo je skupini sa srednjim (1-2 čimbenika rizika), a 19 % skupini s lošim rizikom (≥ 3 čimbenika rizika). U većine bolesnika (87 %) ECOG status bio je 0 ili 1; 13 % bolesnika imalo je ECOG status 2. Trideset i šest posto (36 %) bolesnika imalo je koštane metastaze.

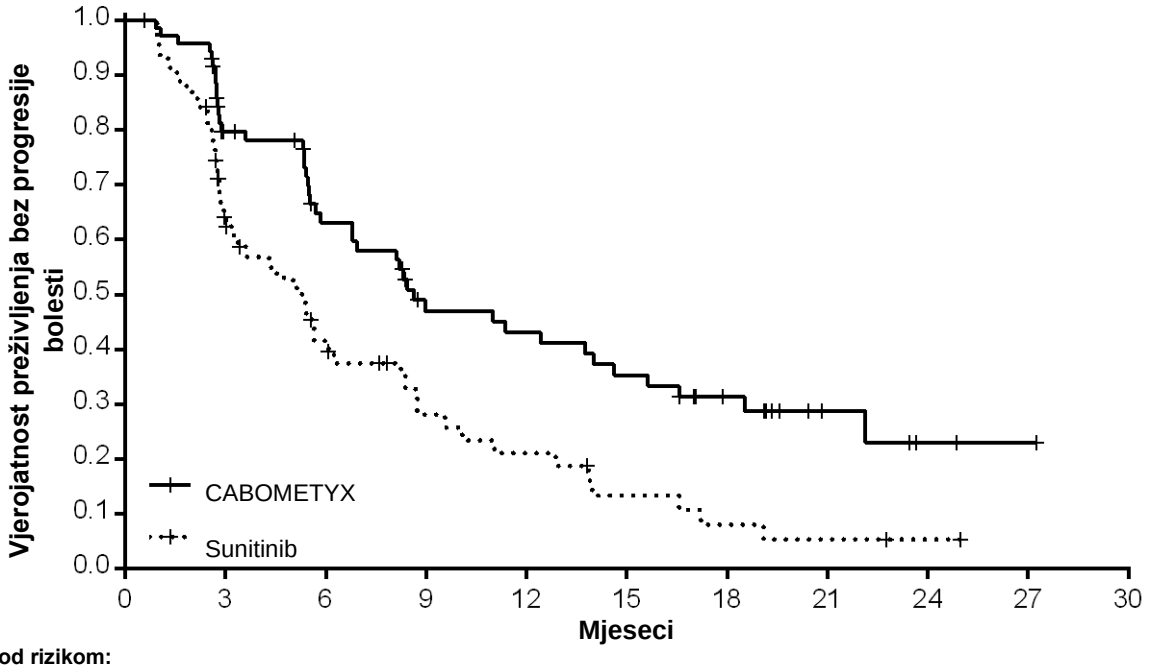
Prema retrospektivnoj procjeni zaslijepljenog Odbora za neovisnu radiološku procjenu (engl. - *Independent Radiology Committee*, IRC) pokazalo se statistički značajno poboljšanje PFS-a uz kabozantinib u odnosu na sunitinib (Slika 3 i Tablica 6). Rezultati analize za PFS koju je proveo ispitivač bili su sukladni rezultatima analize IRC-a.

Povoljan učinak kabozantiniba u usporedbi sa sunitinibom pokazao se i u bolesnika s pozitivnim i u onih s negativnim MET-statusom, s time da je veća aktivnost opažena u bolesnika s pozitivnim MET-statusom nego u onih s negativnim MET-statusom (HR = 0,32 (0,16; 0,63) naspram 0,67 (0,37; 1,23)).

Terapija kabozantinibom bila je povezana s trendom duljeg preživljenja u usporedbi sa sunitinibom (Tablica 6). Ispitivanje nije imalo snagu za analizu ukupnog preživljenja (OS), a podaci još nisu bili spremni za analizu.

Rezultati za stopu objektivnog odgovora (ORR) sažeto su prikazani u Tablici 6.

Slika 3: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti u prethodno neliječenih ispitanika s RCC-om prema odboru za neovisnu radiološku procjenu



Broj pod rizikom:

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

Tablica 6: Rezultati djelotvornosti u prethodno neliječenih ispitanika s RCC-om (ITT populacija, ispitivanje CABOSUN)

	CABOMETYX (N=79)	**Sunitinib (N=78)**
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS) prema IRC-u [a]		
Medijan PFS-a (95% CI), mjeseci	8,6 (6,2; 14,0)	5,3 (3,0; 8,2)
HR (95% CI); stratificiran [b,c]	0,48 (0,32; 0,73)	
Dvostrana log-rang p-vrijednost: stratificirana [b]	p=0,0005	
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS) prema ispitivaču		
Medijan PFS-a (95% CI), mjeseci	8,3 (6,5; 12,4)	5,4 (3,4; 8,2)
HR (95% CI); stratificirani [b,c]	0,56 (0,37; 0,83)	
Dvostrana log-rang p-vrijednost: stratificirana [b]	p=0,0042	
Ukupno preživljenje (OS)		
Medijan OS-a (95% CI), mjeseci	30,3 (14,6; NP)	21,0 (16,3; 27,0)
HR (95% CI); stratificiran [b,c]	0,74 (0,47; 1,14)	
Stopa objektivnog odgovora n (%) prema IRC-u		
Potpuni odgovor	0	0
Parcijalni odgovor	16 (20)	7 (9)
ORR (samo parcijalni odgovor)	16 (20)	7 (9)
Stabilna bolest	43 (54)	30 (38)
Progresivna bolest	14 (18)	23 (29)
Stopa objektivnog odgovora n (%) prema ispitivaču		
Potpuni odgovor	1 (1)	0
Parcijalni odgovor	25 (32)	9 (12)
ORR (samo parcijalni odgovor)	26 (33)	9 (12)
Stabilna bolest	34 (43)	29 (37)
Progresivna bolest	14 (18)	19 (24)

[a] u skladu s EU cenzurom

[b] Faktori stratifikacije prema IxRS (engl. *Interactive Voice/Web Response System* - interaktivni sustav govornog/mrežnog odgovora) obuhvaćaju IMDC kategorije rizika (srednji rizik, loš rizik i koštane metastaze (da, ne))

[c] Procijenjeno na temelju Coxova modela proporcionanog hazarda prilagođenog za faktore stratifikacije prema IxRS. Omjer hazarda <1 ukazuje na preživljenje bez progresije bolesti u korist kabozantiniba

Randomizirano ispitivanje faze 3 kabozantiniba u kombinaciji s nivolumabom naspram sunitiniba (CA2099ER)

Sigurnost i djelotvornost kabozantiniba u dnevnoj dozi od 40 mg peroralno u kombinaciji s nivolumabom od 240 mg intravenski svaka 2 tjedna za prvu liniju liječenja uznapredovalog/metastatskog RCC-a procjenjivane su u randomiziranom, otvorenom ispitivanju faze 3 (CA2099ER). Ispitivanje je obuhvatilo bolesnike (18 godina i starije) s uznapredovalim ili metastatskim RCC-om sa svjetlostaničnom komponentom, funkcionalni status prema Karnofskom (KPS) > 70 %, a uključene su i mjerljive bolesti prema kritelijima RECIST (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) 1.1 bez obzira na njihov PD-L1 status ili IMDC rizičnu skupinu. Ispitivanje je isključilo bolesnike s autoimunom bolešću ili drugim medicinskim stanjima koja zahtijevaju sistemsku imunosupresiju, bolesnike koji su prethodno liječeni anti-PD-1, anti PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 ili anti-CTLA-4 antitijelom, bolesnike sa slabo kontroliranom hipertenzijom unatoč antihipertenzivnoj terapiji, bolesnike s aktivnim metastazama u mozgu i nekontroliranom nadbubrežnom insuficijencijom. Bolesnici su bili stratificirani prema IMDC prognostičkom rezultatu, PD-L1 ekspresiji tumora i regiji.

Bio je randomiziran ukupno 651 bolesnik koji je primao ili kabozantinib u dozi od 40 mg jednom dnevno peroralno u kombinaciji s nivolumabom od 240 mg (n = 323) primijenjenim intravenski svaka 2 tjedna ili sunitinib (n = 328) od 50 mg dnevno, davan peroralno tijekom 4 tjedna, a nakon čega je

slijedilo 2 tjedna bez terapije. Liječenje se nastavilo sve do progresije bolesti ili pojava neprihvatljive toksičnosti uz primjenu nivolumaba do 24 mjeseca. Liječenje izvan početnog napredovanja definiranog procjenom ispitivača prema RECIST verziji 1.1 dopušteno je ako je bolesnik imao kliničku korist i tolerirao ispitivani lijek, kako je utvrdio ispitivač. Prva procjena tumora nakon početne vrijednosti izvršena je nakon 12 tjedana (± 7 dana) od randomizacije. Naknadne procjene tumora provedene su svakih 6 tjedana (± 7 dana) do 60. tjedna, zatim svakih 12 tjedana (± 14 dana) do radiografske progresije, potvrđene od zaslijepljenog središnjeg nezavisnog povjerenstva za ocjenu (engl. *Blinded Independent Central Review*, BICR). Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je PFS kako je određeno BICR-om. Dodatne mjere za djelotvornost uključivale su OS i ORR kao ključne sekundarne mjere ishoda.

Početne su značajke načelno bile uravnotežene u obje skupine. Medijan dobi iznosio je 61 godinu (raspon: 28 - 90) s 38,4 % ≥ 65 godina i 9,5 % ≥ 75 godina. Većina bolesnika bili su muškarci (73,9%) i bijelci (81,9%). Osam posto bolesnika bili su Azijci, 23,2 % bolesnika imalo je početni KPS od 70 do 80 %, dok je njih 76,5% imalo 90 do 100 %. Raspodjela bolesnika prema IMDC kriterijima rizika bila je 22,6 % niskog rizika, 57,6 % umjerenog rizika i 19,7 % visokog rizika. Za tumorsku ekspresiju PD-L1, 72,5 % bolesnika imalo je ekspresiju PD-L1 <1 % ili neodređeno, a 24,9 % bolesnika imalo je ekspresiju PD-L1 ≥ 1 %. 11,5 % bolesnika imalo je tumore sarkomatoidnih značajki. Medijan trajanja liječenja bio je 14,26 mjeseci (raspon: 0,2 - 27,3 mjeseca) u bolesnika liječenih kabozantinibom u kombinaciji s nivolumabom, te 9,23 mjeseca (raspon: 0,8 - 27,6 mjeseci) u bolesnika liječenih sunitinibom.

Ispitivanje je pokazalo statistički značajnu korist u pogledu PFS-a, OS-a i ORR-a u bolesnika randomiziranih za primanje kabozantiniba u kombinaciji s nivolumabom u usporedbi s onima koji su primali sunitinib.

Rezultati djelotvornosti iz primarne analize (minimalno praćenje 10,6 mjeseci; medijan praćenja 18,1 mjesec) prikazani su u tablici 7.

Tablica 7: Rezultati djelotvornosti (CA2099ER)

	kabozantinib + nivolumab (n = 323)	**sunitinib (n = 328)**
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS) prema BICR-u		
Događaji	144 (44,6 %)	191 (58,2 %)
Omjer hazarda[a]	0,51	
95 % CI	(0,41; 0,64)	
p-vrijednost[b, c]	< 0,0001	
Medijan (95 % CI)[d]	16,59 (12,45; 24,94)	8,31 (6,97; 9,69)
Ukupno preživljenje (OS)		
Događaji	67 (20,7 %)	99 (30,2 %)
Omjer hazarda[a]	0,60	
98.89 % CI	(0,40; 0,89)	
p-vrijednost[b,c,e]	0,0010	
Medijan (95 % CI)	NE	NE (22,6; NE)
Stopa (95 % CI)		
Nakon 6 mjeseci	93,1 (89,7; 95,4)	86,2 (81,9; 89.5)
Stopa objektivnog odgovora (ORR) prema BICR-u (CR + PR)	180 (55,7 %)	89 (27,1 %)
(95% CI)[f]	(50,1; 61.2)	(22,4; 32,3)
Razlika u ORR-u (95% CI)[g]	28,6 (21,7; 35,6)	
p-vrijednost[h]	< 0,0001	
Potpuni odgovor (engl. – *complete response*, CR)	26 (8,0 %)	15 (4,6 %)
Djelomičan odgovor (engl. - *partial response,* PR)	154 (47,7 %)	74 (22,6 %)
Stabilna bolest (engl. stable desease, SD)	104 (32,2 %)	138 (42,1 %)
Medijan trajanja odgovora[d]		
Mjeseci (raspon)	20,17 (17,31; NE)	11,47 (8,31; 18,43)
Medijan vremena do prvog odgovora		
Mjeseci (raspon)	2,83 (1,0-19,4)	4,17 (1,7-12,3)

[a] Stratificirani Coxov model proporcionalnih hazarda. Omjer hazarda odnosi se na kabozantinib i nivolumab u odnosu na sunitinib.

[b] Dvostrane p-vrijednosti iz stratificiranog standardnog log-rang testa

[c] Log-rang test stratificiran prema prognostičkom rezutatu za rizik prema IMDC kriterijima (0, 1-2, 3-6), tumorskoj ekspresiji PD-L1 (≥ 1 % nasuprot < 1 % ili neodređeno) i regiji (SAD/Kanada/zapadna Europa/sjeverna Europa, ostatak svijeta) kako je uneseno u IRT (engl. *Interactive Response Technology*) sustav.

[d] Na temelju procjena prema Kaplan-Meieru.

[e] Granična vrijednost za statističku značajnost je p <0,0111.

[f] Interval pouzdanosti (engl. confidence interval, CI prema Clopperovoj i Pearsonovoj metodi.

[g] Razlika u stopi objektivnog odgovora (kabozantinib + nivolumab- sunitinib) prilagođena za stratume prema DerSimonianu i Lairdu

[h] Dvostrana p-vrijednosti iz Cochran-Mantel-Haenszelova (CMH) testa.

NE (engl. *non- estimable*) = ne može se procijeniti

Primarna analiza PFS-a uključivala je cenzuriranje za novo protutumorsko liječenje (Tablica 7). Rezultati za PFS sa i bez cenzuriranja za novo protutumorsko liječenje bili su dosljedni.

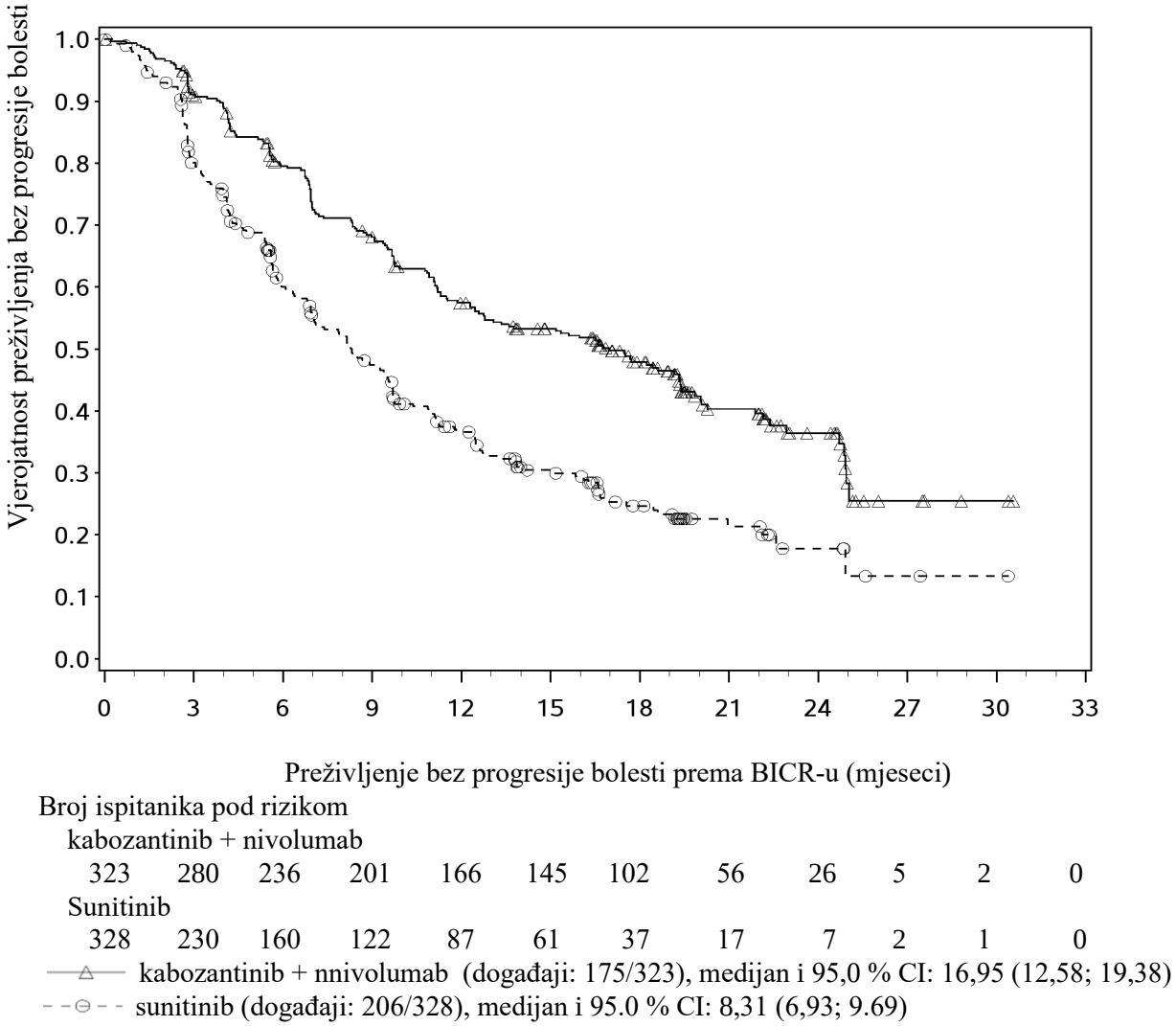
Korist u pogledu PFS-a opažena je kod skupine liječene kabozantinibom u kombinaciji s nivolumabom u odnosu na skupinu liječenu sunitinibom, bez obzira na tumorsku ekspresiju PD L1. Medijan PFS kod tumorske ekspresije PD L1 ≥ 1% iznosio je 13,08 mjeseci za kabozantinib u kombinaciji s nivolumabom i 4,67 mjeseci u skupini koja je primala sunitinib (HR = 0,45; 95 % CI: 0,29; 0,68). Kod tumorske ekspresije PD L1 <1%, medijan PFS-a iznosio je 19,84 mjeseca za

kabozantinib u kombinaciji s nivolumabom i 9,26 mjeseci u skupini koja je primala sunitinib (HR = 0,50; 95% CI: 0,38; 0,65).

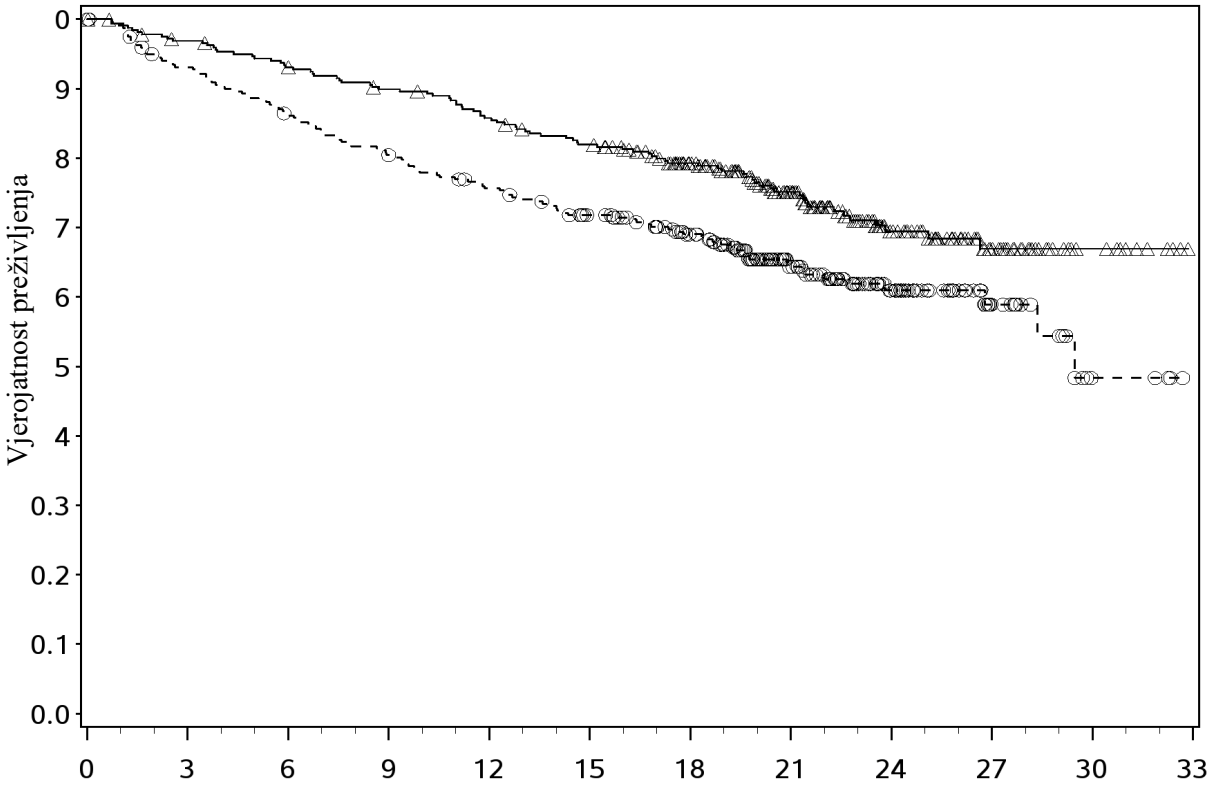
Korist u pogledu PFS-a opažena je kod kabozantiniba u kombinaciji s nivolumabom u odnosu na sunitinib, bez obzira na kategoriju rizika (IMDC). Medijan PFS u skupini niskog rizika nije dosegnut uz kabozantinib u kombinaciji s nivolumabom i iznosio je 12,81 mjesec u skupini koja je primala sunitinib (HR = 0,60; 95% CI: 0,37; 0,98). Medijan PFS-a u skupini srednjeg rizika iznosio je 17,71 mjeseci za kabozantinib u kombinaciji s nivolumabom i 8,38 mjeseci u skupini koja je primala sunitinib (HR = 0,54; 95 % CI: 0,41; 0,73). Medijan PFS-a u skupini visokog rizika iznosio je 12,29 mjeseci uz kabozantinib u kombinaciji s nivolumabom i bio je 4,21 mjeseca u skupini koja je primala sunitinib (HR = 0,36; 95 % CI: 0,23; 0,58).

Analiza ažuriranih podataka o PFS-u i OS-u provedena je nakon što su svi bolesnici imali najmanje 16 mjeseci praćenja, a medijan 23,5 mjeseci (vidjeti slike 4 i 5). Omjer hazarda za PFS iznosio je 0,52 (95 % CI: 0,43; 0,64). Omjer hazarda za OS iznosio je 0,66 (95 % CI: 0,50; 0,87). Ažurirani podaci za djelotvornost (PFS i OS) u podskupinama prema IMDC kategorijama rizika i razini ekspresije PD-L1 potvrdili su originalne rezultate. U analizi ažuriranih podataka dosegnut je medijan PFS-a u skupini nniskog rizika.

Slika 4: Kaplan-Meierove krivulje PFS-a (CA2099ER)



Slika 5 : Kaplan-Meierove krivulje OS-a (CA2099ER)



Broj ispitanika pod rizikom

kabozantinib + nivolumab											
323	308	295	283	269	255	220	147	84	40	10	0
Sunitinib											
328	295	272	254	236	217	189	118	62	22	4	0

kabozantinib + nivolumab (događaji: 86/323), medijan i 95 % CI: NE

sunitinib (događaji: 116/328), medijan i 95 % CI:29,47 (28,35; NE)

Hepatocelularni karcinom

Kontrolirano ispitivanje u bolesnika koji su primali sorafenib (CELESTIAL)
Sigurnost i djelotvornost lijeka CABOMETYX ispitane su u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju faze 3 (CELESTIAL). Bolesnici (N=707) s HCC-om, koji ne odgovara na kurativno liječenje, prethodno liječeni sorafenibom radi uznapredovale bolesti randomizirani su (2:1) za primanje kabozantiniba (N=470) ili placeba (N=237). Bolesnici su mogli primiti jednu drugu prethodnu sistemsku terapiju za uznapredovalu bolest uz sorafenib. Randomizacija je stratificirana etiologijom bolesti (HBV [s HCV-om ili bez], HCV [bez HBV-a] ili drugo), geografskim područjem (Azija, druga područja) i prisutnošću ekstrahepatalnog širenja bolesti i/ili makrovaskularnih invazija (Da, Ne).

Primarni je ishod djelotvornosti bilo ukupno preživljenje (OS). Sekundarni ishodi djelotvornosti bili su preživljenje bez progresije bolesti (PFS) i stopa objektivnog odgovora (ORR), koje procjenjuje ispitivač prema kriteriju RECIST 1.1. Procjene tumora provedene su svakih osam tjedana. Ispitanici su nastavili sa zaslijepljenim ispitivanim liječenjem nakon radiološke progresije bolesti dok su imali kliničke koristi ili do potrebe za naknadnom sistemskom terapijom protiv karcinoma ili lokalnom terapijom protiv karcinoma usmjerenom na jetru. Prijelaz s placeba na kabozantinib nije bilo dopušten tijekom zaslijepljene faze liječenja.

Početne demografske značajke i značajke bolesti bile su slične između skupine koja je primala kabozantinib i skupine koja je primala placebo te su prikazane u nastavku za svih 707 randomiziranih bolesnika.
Većina bolesnika (82%) bili su muškarci: medijan dobi bio je 64 godine. Većina bolesnika (56%) bili su bijelci, a 34% bolesnika Azijati. Pedeset i tri posto (53 %) bolesnika imalo je ECOG funkcionalni status 0, a 47% imalo je ECOG funkcionalni status 1. Gotovo svi bolesnici (99 %) imali su Child Pugh A, a 1 % Child Pugh B.
Etiologija za HCC uključivala je u 38 % virus hepatitisa B (HBV), 21 % virus hepatitisa C (HCV), 40 % drugo (ni HBV ni HCV). Sedamdeset i osam posto (78 %) imalo je makroskopsku vaskularnu invaziju i/ili širenje ekstrahepatičnog tumora, 41 % imalo je razinu alfa-fetoproteina (AFP) ≥400 µg/L, 44 % je liječeno lokoregionalnom transarterijskom embolizacijom ili kemoinfuzijskim postupcima, 37 % je imalo radioterapiju prije liječenja kabozantinibom. Medijan trajanja liječenja sorafenibom bio je 5,32 mjeseca. Sedamdeset dva posto (72 %) bolesnika prethodno su primili jedan, a 28 % njih dva režima sistemske terapije radi uznapredovale bolesti.
Statistički značajno poboljšanje ukupnog preživljenja dokazano je za kabozantinib u usporedbi s placebom (Tablica 8 i Slika 6).

Nalazi za PFS i ORR sažeto su navedeni u Tablici 8.

Tablica 8: Rezultati djelotvornosti za HCC (populacija bolesnika s namjerom liječenja, CELESTIAL)

	CABOMETYX (N = 470)	**Placebo (N = 237)**
Ukupno preživljenje		
Medijan OS (95 % CI), mjeseci	10,2 (9,1; 12,0)	8,0 (6,8; 9,4)
HR (95 % CI)[1,2]	0,76 (0,63; 0,92)	
p-vrijednost[1]	p = 0,0049	
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS)[3]		
Medijan PFS-a u mjesecima (95 % CI)	5,2 (4,0; 5,5)	1,9 (1,9; 1,9)
HR (95 % CI) [1]	0,44 (0,36; 0,52)	
p-vrijednost[1]	p < 0,0001	
Kaplan-Meierova „landmark" procjena postotka ispitanika bez događaja nakon tri mjeseca		
% (95 % CI)	67,0 % (62,2 %; 71,3 %)	33,3 % (27,1 %; 39,7 %)
Stopa objektivnog odgovora (ORR) n (%)[3]		
Potpuni odgovori (CR)	0	0
Djelomični odgovori (PR)	18 (4)	1 (0,4)
ORR (CR+PR)	18 (4)	1 (0,4)
p-vrijednost[1,4]	p = 0,0086	
Stabilna bolest	282 (60)	78 (33)
Progresivna bolest	98 (21)	131 (55)

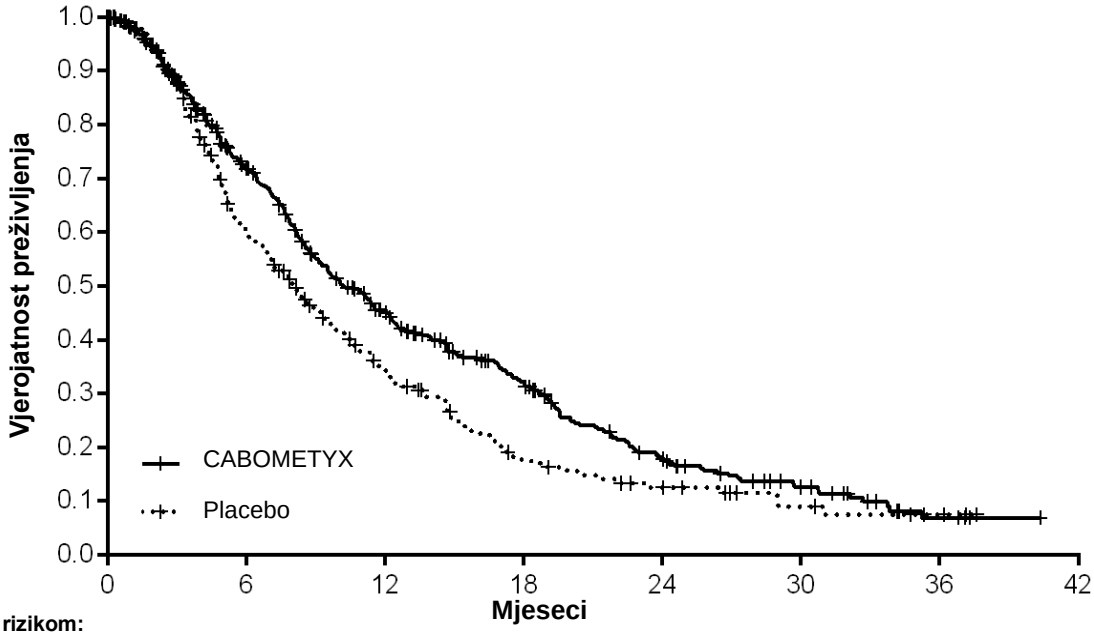
[1] 2-strani, stratificirani log-rang test s etiologijom bolesti (HBV [s HCV-om ili bez], HCV [bez HBV-a], ili drugo), geografsko područje (Azija, druga područja) i prisutnost ekstrahepatalnog širenja bolesti i/ili makrovaskularnih invazija (Da, Ne) kao faktori stratifikacije (prema IVRS podacima)

[2] procijenjeno s pomoću Coxova modela proporcionalnog hazarda

[3] kako je procijenio ispitivač prema kriteriju RECIST 1.1

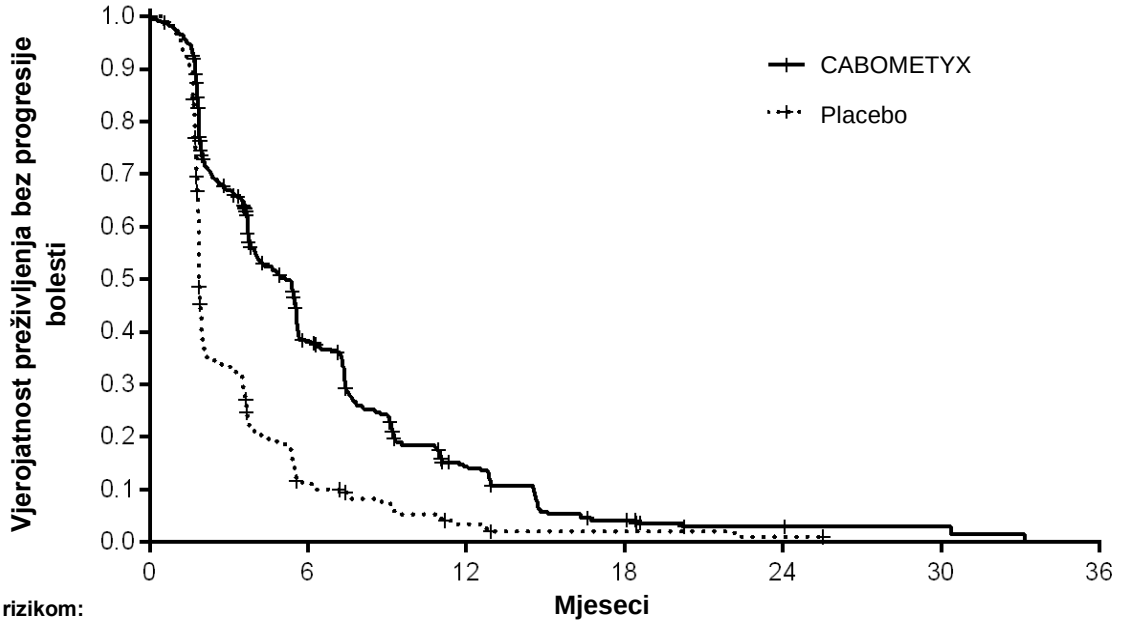
[4] stratificirani Cochran-Mantel-Haenszelov (CMH) test

Slika 6: Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja (CELESTIAL)



Broj pod rizikom:								
CABOMETYX	470	281	159	93	44	22	4	0
Placebo	237	117	57	25	15	7	3	0

Slika 7: Kaplan Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti (CELESTIAL)



Broj pod rizikom:							
CABOMETYX	470	131	39	10	3	2	0
Placebo	237	21	5	2	1	0	0

Incidencija sistemske terapije protiv karcinoma isključujući zračenja i lokalne sistemske, neprotokolarne terapije protiv karcinoma usmjerene na jetru (NPACT) bila je 26 % u skupini koja je primala kabozantinib i 33 % u skupini koja je primala placebo. Ispitanici koji su primali te terapije morali su prekinuti liječenje. Eksplorativna analiza ukupnog preživljenja cenzurirana za upotrebu NPACT-a podržala je primarnu analizu: HR, prilagođen za faktore stratifikacije (prema IxRS), bio je 0,66 (95 % CI: 0,52; 0,84; p-vrijednost = 0,0005 za stratificirani log rang). Kaplan-Meierova procjena za medijan trajanja ukupnog preživljenja bila je 11,1 mjesec u skupini koja je primala kabozantinib u usporedbi sa 6,9 mjeseci u skupini koja je primala placebo, procijenjena razlika od 4,2 mjeseca u medijanu.

Kvaliteta života (engl. *Quality of Life*, QoL) koja nije specifična za bolest procijenjena je s pomoću instrumenta za mjerenje EuroQoL EQ-5D-5L. Negativan učinak kabozantiniba u usporedbi s placebom na rezultat indeksa korisnosti EQ-5D opažen je tijekom prvih tjedana liječenja. Nakon tog razdoblja dostupni su samo ograničeni podaci o kvaliteti života.

Diferencirani karcinom štitnjače (DTC)
Placebom kontrolirano ispitivanje u odraslih bolesnika koji su prethodno primili sistemsku terapiju i refraktorni su ili ne ispunjavaju uvjete za liječenje radioaktivnim jodom (COSMIC-311)
Sigurnost i djelotvornost lijeka CABOMETYX procijenjeni su u COSMIC-311, randomiziranom (2:1), dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, multicentričnom ispitivanju u odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalom ili metastatskom bolešću s diferenciranim karcinomom štitnjače koji je napredovao nakon do dvije prethodne terapije ciljane na VEGFR (uključujući, ali ne ograničavajući se na, lenvatinib ili sorafenib) i bili su refraktorni ili nisu ispunjavali uvjete za liječenje radioaktivnim jodom. Bolesnici s mjerljivom bolešću i dokumentiranom radiografskom progresijom prema RECIST 1.1 prema istraživaču, tijekom ili nakon liječenja TKI-jem ciljanim na VEGFR, randomizirani su (N = 258) da primaju kabozantinib 60 mg peroralno jednom dnevno (N=170) ili placebo (N= 88).

Randomizacija je stratificirana prema prethodnom primanju lenvatiniba (da naspram ne) i dobi (≤ 65 godina naspram > 65 godina). Bolesnicima koji zadovoljavaju uvjete randomiziranim na primanje placeba dopušteno je prijeći na kabozantinib nakon potvrde progresivne bolesti od strane zaslijepljenog, neovisnog povjerenstva za radiološki pregled (engl. *blinded independent radiology review committee*, BIRC). Ispitanici su nastavili primati terapiju na zaslijepljeni način sve dok su imali kliničku korist ili dok nije došlo do neprihvatljive toksičnosti. Primarne mjere ishoda za djelotvornost bile su preživljenje bez progresije bolesti (PFS) u ITT populaciji i stopa objektivnog odgovora (ORR) u prvih 100 randomiziranih bolesnika, prema procjeni BIRC-a prema RECIST 1.1. Procjene tumora provedene su svakih 8 tjedana nakon randomizacije tijekom prvih 12 mjeseci ispitivanja, zatim svakih 12 tjedana nakon toga. Ukupno preživljenje (OS) bila je dodatna mjera ishoda.

Primarna analiza PFS-a uključivala je 187 randomiziranih bolesnika, 125 na primanje kabozantiniba i 62 na primanje placeba. Polazna demografija i karakteristike bolesti općenito su bile uravnotežene za obje liječene skupine. Medijan dobi bio je 66 godina (raspon od 32 do 85 godina), 51 % je bilo ≥ 65 godina, 13 % bilo je ≥ 75 godina. Većina bolesnika bili su bijelci (70 %), 18 % bolesnika bili su Azijci i 55 % su bile žene. Histološki, 55 % je imalo potvrđenu dijagnozu papilarnog karcinoma štitnjače, 48 % imalo je folikularni karcinom štitnjače uključujući 17 % bolesnika s karcinomom štitnjače Hürthleovih stanica. Metastaze su bile prisutne u 95 % bolesnika: pluća u 68 %, limfni čvorovi u 67 %, kosti u 29 %, pleura u 18 % i jetra u 15 %. Pet bolesnika nije primilo prethodni RAI zbog neispunjavanja uvjeta za takvo liječenje, 63 % je prethodno primalo lenvatinib, 60 % prethodno je primalo sorafenib, a 23 % je primalo i sorafenib i lenvatinib. Početni funkcionalni ECOG status bio je 0 (48 %) ili 1 (52 %).
Medijan trajanja liječenja bio je 4,4 mjeseca u skupini koja je primala kabozantinib i 2,3 mjeseca u skupini koja je primala placebo.

Rezultati primarne analize (s graničnim datumom 19. kolovoza 2020. i medijanom praćenja od 6,2 mjeseca za PFS) i ažurirane analize (s graničnim datumom 08. veljače 2021. i medijanom praćenja od 10,1 mjeseca za PFS) prikazani su u Tablici 9. Ispitivanje nije pokazalo statistički značajno poboljšanje ORR-a za bolesnike randomizirane na primanje kabozantiniba (n = 67) u usporedbi s placebom (n = 33): 15 % naspram 0 %. Ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje PFS-a

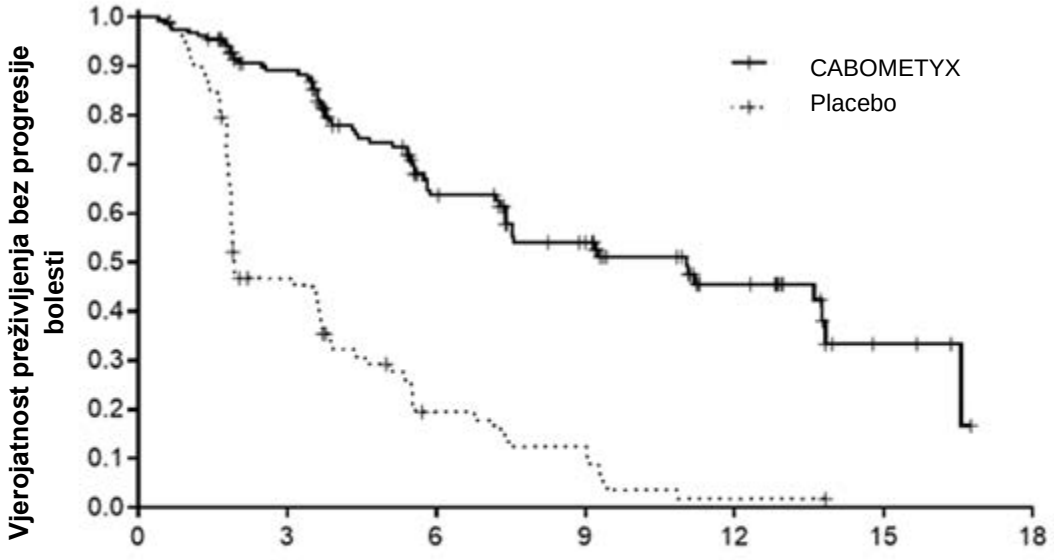
(medijan praćenja 6,2 mjeseca) za bolesnike randomizirane na primanje kabozantiniba (n = 125) u usporedbi s placebom (n = 62).
Provedena je ažurirana analiza PFS-a i OS-a (medijan praćenja 10,1 mjesec) uključujući 258 randomiziranih bolesnika, 170 na primanje kabozantiniba i 88 na primanje placeba.
Analiza ukupnog preživljenja imala je ometajuće faktore jer su ispitanici liječeni placebom s potvrđenom progresijom bolesti imali mogućnost prijeći na liječenje kabozantinibom.

Tablica 9: Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja COSMIC-311

	Primarna analiza[1] (ITT)		**Ažurirana analiza[2] (puni ITT)**	
	CABOMETYX (n = 125)	**Placebo (n = 62)**	**CABOMETYX (n = 170)**	**Placebo (n = 88)**
Preživljenje bez napredovanja bolesti*				
Broj događaja, (%)	31 (25)	43 (69)	62 (36)	69 (78)
Progresivna bolest	25 (20)	41 (66)	50 (29)	65 (74)
Smrt	6 (4,8)	2 (3,2)	12 (7,1)	4 (4,5)
Medijan PFS-a u mjesecima (96% CI)	NP (5,7; NP)	1,9 (1,8; 3,6)	11,0 (7,4; 13,8)	1,9 (1,9; 3,7)
Omjer hazarda (96% CI)[3]	0,22 (0,13; 0,36)		0,22 (0,15; 0,32)	
p-vrijednost[4]	< 0,0001			
Ukupno preživljenje				
Događaji, n (%)	17 (14)	14 (23)	37 (22)	21 (24)
Omjer hazarda[3] (95 % CI)	0,54 (0,27; 1,11)		0,76 (0,45; 1,31)	
	Primarna analiza[1]			
Stopa objektivnog odgovora (ORR)[5]				
	CABOMETYX (n = 67)		**Placebo (n = 33)**	
Ukupni odgovor, (%)	10 (15)		0 (0)	
Potpuni odgovor	0		0	
Djelomični odgovor	10 (15)		0	
Stabilna bolest	46 (69)		14 (42)	
Progresivna bolest	4 (6)		18 (55)	

* Primarna analiza PFS-a uključivala je cenzuru za novo liječenje protiv raka. Rezultati za PFS sa i bez cenzure za novo liječenje protiv raka bili su dosljedni.
CI, interval pouzdanosti; NP, ne može se procijeniti
[1] Krajnji datum primarne analize je 19. kolovoza 2020.
[2] Krajnji datum sekundarne analize je 08. veljače 2021.
[3] Procijenjeno korištenjem Coxovog modela proporcionalnog hazarda.
[4] Log-rang test stratificiran primanjem prethodnog liječenja lenvatinibom (da naspram ne) i dobi (≤ 65 godina naspram > 65 godina) kao faktorima stratifikacije (prema IXRS podacima).
[5] Na temelju prvih 100 bolesnika uključenih u studiju s medijanom praćenja od 8,9 mjeseci, n = 67 u CABOMETYX skupini i n = 33 u placebo skupini. Poboljšanje ORR-a nije bilo statistički značajno.

Slika 8: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti u ispitivanju COSMIC-311 (ažurirana analiza [granični datum: 08. veljače 2021.], N=258)



Broj pod rizikom:							
CABOMETYX	170	117	59	41	20	4	0
Placebo	88	33	11	7	1	0	0

Neuroendokrini tumori (NETs)
Placebom kontrolirano ispitivanje u odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim epNET-om i pNET-om koji je uznapredovao nakon prethodne terapije (CABINET)
Sigurnost i djelotvornost lijeka CABOMETYX ispitane su u multicentričnom, randomiziranom (2:1), dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju faze 3 u odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim dobro diferenciranim pNET-om (kabozantinib: N = 64; placebo: N= 31) i epNET-om (kabozantinib: N = 134; placebo: N= 69), koji su uznapredovali nakon prethodne odobrene terapije.

Bolesnici s epNET-om i pNET-om bili su alocirani u dvije odvojene skupine koje su randomizirane i neovisno analizirane.
Bolesnici su nastavili terapijom u slijepom ispitivanju sve do progresije bolesti, neprihvatljive toksičnosti ili povlačenja pristanka.
Bolesnicima, koji zadovoljavaju uvjete, randomiziranim na primanje placeba bilo je dopušteno prijeći na kabozantinib nakon potvrde progresivne bolesti od središnje procjene u stvarnom vremenu (engl. *real-time central review*).
Primarni ishod djelotvornosti je bilo preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival,* PFS) u ITT populaciji prema procjeni zaslјepljenog nezavisnog povjerenstva za proocjenu (engl. *Blinded Independent Central Review*, BICR) prema kriterijima RECIST 1.1 (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) s faktorima stratifikacije randomizacije kako slijedi:

- epNET: istodobno analozi somatostatina (SSA) i mjesto primarnog tumora (srednji dio GI/ nepoznato vs. dio koji nije srednji GI/pluća/drugo)
- pNET: istodobno SSA i prethodno sunitinib

Procjena tumora provodila se svakih 12 tjedana nakon početka primjene ispitivane terapije do progresije bolesti. Sekundarni ishod djelotvornosti je bilo ukupno preživljenje (engl. *Overall Survival*, OS).

epNET skupina:

Većina bolesnika, 51,7%, su bile žene. Medijan dobi bio je 66 godina. Većina bolesnika, 83,7%, su bili bijelci. Dodatno, 39,9% bolesnika je imalo funkcionalni ECOG status 0, dok je 59,1% imalo funkcionalni status 1. Ishodišno mjesto primarnog tumora je najčešće bilo tanko crijevo sa 32,5%, nakon čega slijede pluća sa 19,2%, druga mjesta sa 17,2% i nepoznata mjesta sa 11,8%. Većina bolesnika imala je nefunkcionalan tumor, što je činilo 53,7% slučajeva, dok je 32,5% imalo funkcionalan tumor. Kod 13,8% of bolesnika, funkcionalni status je bio nepoznat. Najčešći stupanj tumora bio je stupanj 2, zabilježen u 66% bolesnika, i stupanj 1 u 25,6% bolesnika. Većina bolesnika, 69%, istodobno je koristila SSA, a 92,6% je prethodno koristilo SSA. 45,3% bolesnika koristilo je samo jednu prethodnu terapiju, različitu od SSA. Većina tumora bila je dobro diferencirana, što je predstavljalo 93,6% slučajeva, dok u 6,4% nije bilo specificirano. Najčešća mjesta metastaziranja su bila jetra, zahvaćena u 89,7% slučajeva, limfni čvorovi u 70% slučajeva, kosti 49,3% slučajeva, druga mjesta u 35% slučajeva i pluća u 21,2% slučajeva.

Tablica 10: Rezultati djelotvornosti za epNET skupinu iz ispitivanja CABINET

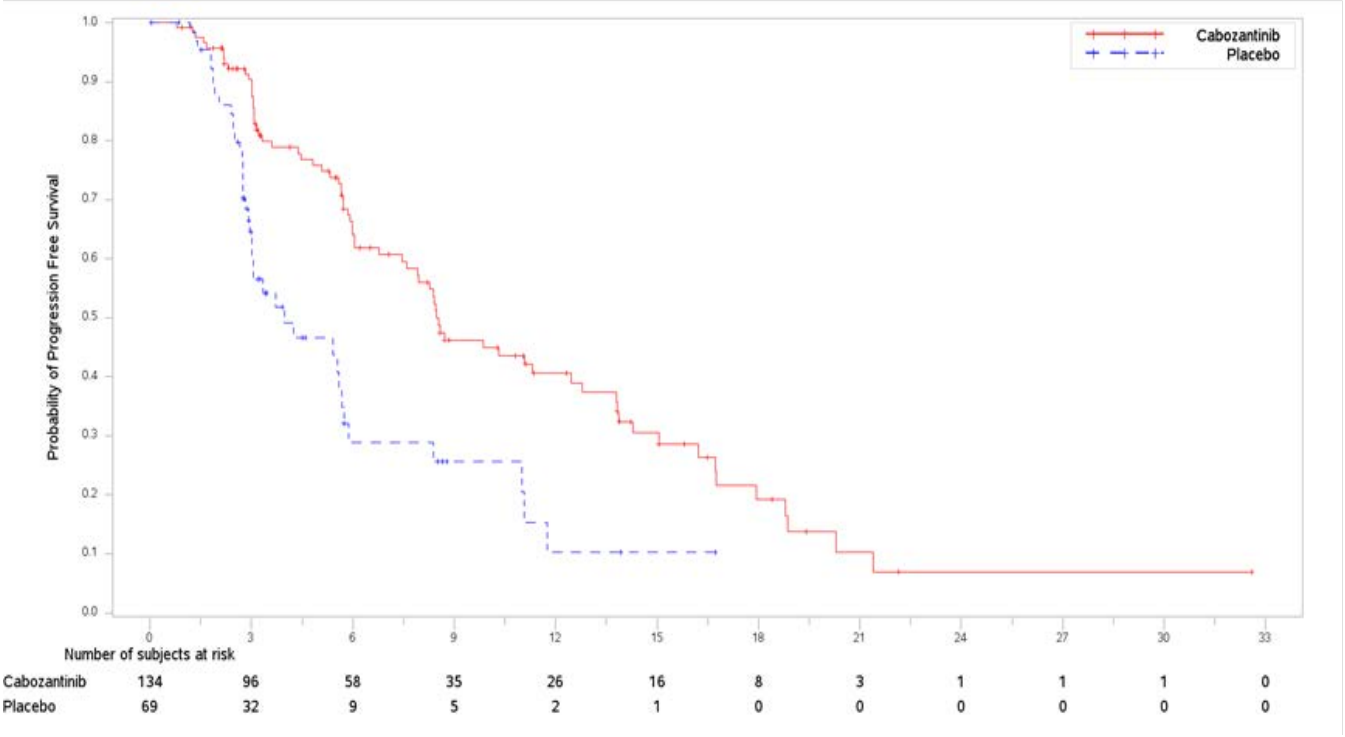
Mjera ishoda	Kabozantinib (N=134)	Placebo (N=69)
Preživljenje bez progresije bolesti		
Broj događaja, n (%)	71 (53)	40 (58)
Dokumentirano napredovanje bolesti, n (%)	53 (40)	35 (51)
Smrt, n (%)	18 (13)	5 (7,2)
Medijan PFS-a u mjesecima[1] (95% CI)	8,5 (7,5; 12,5)	4,0 (3,0; 5,7)
Omjer hazarda[2] (95% CI)	0,38 (0,25; 0,58)	

Median praćenja je bio 23 mjeseca za obje skupine. Prema BIRC procjeni progresije i odgovora s datumom prestanka prikupljanja podataka: 24. kolovoza 2023.

[1] Temeljeno na Kaplan-Meier procjenama

[2] Procijenjeno s pomoću Cox-ova modela proporcionalnog hazarda. Ispitivanje CABINET je zaustavljeno zbog djelotvornosti u vremenu interim analize koja je planirana samo zbog nedjelotvornosti. Pogreška tipa I nije formalno kontrolirana i p-vrijednosti nisu prezentirane. Prikazani 95%-tni interval pouzdanosti je deskriptivan i ne implicira da je dosegnuta statistička značajnost.

Slika 9: epNET: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti (datum prestanka prikupljanja podataka: 24. kolovoza 2023., N=203)



Ažurirana eksploratorna analiza OS-a (datum prestanka prikupljanja podataka: rujan 2024.) sa 126 OS događaja je provedena te pokazuje: medijan OS-a je bio 21,95 mjeseci u kabozantinib skupini i 22,47 mjeseci u placebo skupini, s omjerom hazarda (HR) od 1,04 (95% CI: 0,71; 1,52). Do vremena analize 28 (41%) bolesnika prešlo je s placeba na kabozantinib.

pNET skupina:
Većina bolesnika, 57,9%, su bili muškarci. Medijan dobi bio je 59,5 godina u kabozantinib skupini i 64 godine u placebo skupini. Većina bolesnika, 83,2%, su bili bijelci. Dodatno, 52,6% bolesnika imala je funkcionalni ECOG status of 0, dok je 46,3%% imala funkcionalni status 1.
Većina bolesnika imala je nefunkcionalan tumor, što je činilo 73,7% slučajeva, dok je 16,8% imalo funkcionalni tumor. Kod 9,5% of bolesnika funkcionalni status je bio nepoznat. Najčešći stupanj tumora bio je stuanj 2, zabilježen u 61,1% of bolesnika; stupanj 1 je zabilježen u 22,1%, stupanj 3 u 11,6% bolesnika, a nepoznat u 5,3% bolesnika. Većina bolesnika, 54,7%, koristila je istodobno SSA, a 97,9% je prethodno koristila SSA. 28,4% bolesnika koristilo je samo jednu prethodnu terapiju, različitu od SSA. Većina tmora bila je dobro diferencirana, što je predstavljalo 97,9% slučajeva, dok u 2,1% nije bilo specificirano. Najčešća mjesta metastaziranja su bila jetra, zahvaćena u 96,8% slučajeva, limfni čvorovi u 48,4% slučajeva, kosti u 27,4% slučajeva, druga mjesta u 13,7% slučajeva.

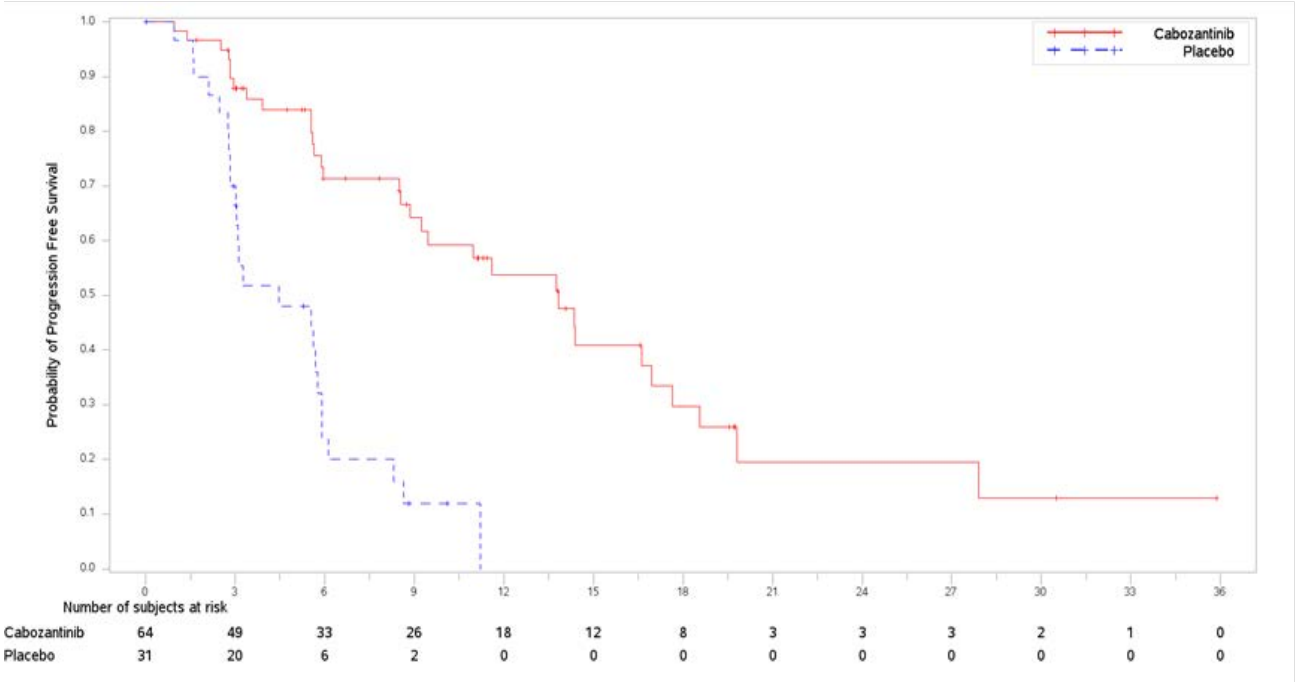
Tablica 11: Rezultati djelotvornosti za pNET skupinu iz ispitivanja CABINET

	Kabozantinib (N=64)	**Placebo (N=31)**
Preživljenje bez progresije bolesti		
Broj događaja, n (%)	32 (50)	25 (81)
Dokumentirano napredovanje bolesti, n (%)	25 (39)	21 (68)
Smrt, n (%)	7 (11)	4 (13)
Medijan PFS-a u mjesecima[1] (95% CI)	13,8 (8,9; 17,0)	4,5 (3,0; 5,8)

	Kabozantinib (N=64)	Placebo (N=31)
Omjer hazarda[2] (95% CI)	0,23 (0,12; 0,42)	

Medijan praćenja je bio 23 mjeseca (kabozantinib) i 25 mjeseci (placebo). Prema BIRC procjeni progresije i odgovora sa datumo presanka prikupljanja podataka: 24. kolovoza 2023.
[1] Temeljeno na Kaplan-Meier procjenama
[2] Procijenjeno s pomoću Cox-ova modela proporcionalnog hazarda. Ispitivanje CABINET je zaustavljeno zbog djelotvornosti u vremenu interim analize koja je planirana samo zbog nedjelotvornosti. Pogreška tipa I nije formalno kontrolirana i p-vrijednosti nisu prezentirane. Prikazani 95%-tni interval pouzdanosti je deskriptivan i ne implicira da je dosegnuta statistička značajnost.

Slika 10: pNET: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti u CABINET ispitivanju (datum prestanka prikupljanja podataka: 24. kolovoza 2023., N=95)



Ažurirana eksploratorna analiza OS-a (datum prestanka prikupljanja podataka: rujan 2024.) sa 46 OS događaja je provedena te pokazuje: medijan Kaplan-Meierove procjene OS-a je bio 40,08 mjeseci u kabozantinib skupini i 31,11 mjeseci u placebo skupini, sa HR-om od 1,11 (0,59; 2,09). Do vremena analize 14 (45%) bolesnika je prešlo s placeba na kabozantinib.

Pedijatrijska populacija
Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata nekih ispitivanja lijeka CABOMETYX u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju solidnih malignih tumora (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

ADVL 1211

Ispitivanje faze 1 (ADVL1211) kabozantiniba u pedijatrijskih bolesnika sa solidnim tumorima provela je Dječja onkološka grupa (engl. *Children Oncology Group*, COG). Bolesnici prikladni za terapiju bili su ≥ 2 godine i ≤ 18 godina. Ovo ispitivanje uključivalo je bolesnike s 3 razine doziranja: 30 mg/m^2, 40 mg/m^2 i 55 mg/m^2 jednom dnevno prema kontinuiranom rasporedu doziranja (tjedno doziranje prema tjelesnoj površini (engl. *body surface area*, BSA) i zaokruženo na najbližih 20 mg). Kabozantinib se dozirao na temelju tjelesne površine (BSA) prema nomogramu doziranja.
Cilj je bio definirati toksičnost koja ograničava dozu (engl. *dose limiting toxicities*, DLTs), odrediti preporučenu dozu faze 2 (RP2D), dobiti preliminarne podatke o farmakokinetici u djece i istražiti

djelotvornost kod solidnih tumora. Uključen je četrdeset i jedan bolesnik, od kojih je 36 bilo moguće u potpunosti procijeniti. Bolesnici su imali različite solidne tumore: MTC (n=5), osteosarkom (n = 2), EWS (n = 4), rabdomiosarkom (RMS) (n = 2), drugi sarkomi mekog tkiva (STS) (n = 4)), Wilmsov tumor (WT) (n = 2), hepatoblastom (n = 2), HCC (n = 2), RCC (n = 3), tumori središnjeg živčanog sustava (SŽS) (n = 9) i drugi (n = 6).
Od 36 ispitanika u populaciji koja se može procijeniti, četiri ispitanika (11,1 %) imalo je najbolji ukupni odgovor PR-a, a osam ispitanika (22,2 %) imalo je SD (u trajanju od najmanje 6 ciklusa). Od 12 ispitanika s PR ili SD većim od ili jednakim 6 ciklusa, 10 ispitanika bilo je u skupinama koje su primale kabozantinib 40 mg/m^2 ili 55 mg/m^2 (sedam odnosno tri).
Na temelju središnjeg pregleda, djelomični odgovori primijećeni su kod 2/5 bolesnika s MTC-om, jednog bolesnika s Wilmsovim tumorom i jednog bolesnika sa sarkomom svijetlih stanica.

ADVL1622

Ispitivanje ADVL1622 procijenivalo je aktivnost kabozantiniba u odabranim pedijatrijskim solidnim tumorima. Ovo multicentrično, otvoreno dvostadijsko (engl. *two-stage*) ispitivanje faze 2 uključivalo je sljedeće stratume solidnog tumora: stratume ne-osteosarkoma (uključujući Ewingov sarkom, rabdomiosarkom (RMS), nerabdomiosarkomske sarkome mekog tkiva (NRSTS) i Wilmsov tumor), stratum osteosarkoma i stratume rijetkih solidnih tumora (uključujući medularni karcinom štitnjače (MTC), karcinom bubrežnih stanica (RCC), hepatocelularni karcinom (HCC), hepatoblastom, adrenokortikalni karcinom i druge solidne tumore). Kabozantinib je primjenjivan peroralno jednom dnevno prema kontinuiranom rasporedu doziranja od 28-dnevnih ciklusa u dozi od 40 mg/m^2/dan (kumulativna tjedna doza od 280 mg/m^2 korištenjem nomograma doziranja). Ispitanici su bili u dobi od ≥ 2 i ≤ 30 godina u trenutku ulaska u ispitivanje za sve stratume osim gornje dobne granice od ≤ 18 godina za MTC, RCC i HCC.
Za stratume ne-osteosarkoma i rijetkih tumora primarna mjera ishoda bila je stopa objektivnog odgovora (ORR). Za stratum osteosarkoma korišten je dvostadijski dizajn koji je uključivao dvostruke mjere ishoda objektivnog odgovora (CR + PR) na temelju kriterija za procjenu odgovora u solidnim tumorima (RECIST) verzija 1.1 kriterija i uspjeha liječenja definiranog SD-om za ≥ 4 mjeseca.
Procijenjena je farmakokinetika kabozantiniba u pedijatrijskih i adolescenata (vidjeti dio 5.2)

Sažetak rezultata djelotvornosti

Na zaključni datum prikupljanja podataka (30. lipnja 2021.), 108/109 ispitanika primilo je najmanje jednu dozu kabozantiniba. Svaka statistička kohorta u stratumu ne-osteosarkoma uključivala je 13 ispitanika. U ovim statističkim skupinama nisu primijećeni nikakvi odgovori. Stratum osteosarkoma uključivao je ukupno 29 ispitanika, uključujući 17 djece (u dobi od 9 do 17 godina) i 12 odraslih (u dobi od 18 do 22 godine).

U stratumu osteosarkoma, svi ispitanici su prethodno primili sistemsku terapiju. PR je primijećen u jedne odrasle osobe i jednog djeteta. Stopa kontrole bolesti (engl. *Disease Control Rate*, DCR) bila je 34,5 % (95 % CI: 17,9; 54,3).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija
Nakon peroralne primjene kabozantiniba, vršne koncentracije kabozantiniba u plazmi postignute su za 3 do 4 sata nakon uzimanja doze. Profili ovisnosti koncentracije u plazmi o vremenu pokazuju drugu vršnu vrijednost apsorpcije otprilike 24 sata nakon primjene, što ukazuje na mogućnost da kabozantinib podliježe enterohepatičkoj cirkulaciji.

Ponavljanje dnevne doze kabozantiniba od 140 mg tijekom 19 dana rezultiralo je otprilike četverostruko do peterostruko većom srednjom vrijednosti akumulacije kabozantiniba (temeljeno na AUC) u usporedbi s primjenom jedne doze; stanje dinamičke ravnoteže postignuto je otprilike 15-og dana.

Obrok s visokim udjelom masti umjereno je povećao C_{max} i AUC vrijednosti (41 %, odnosno 57 %) u odnosu na stanje natašte u zdravih dobrovoljaca pri primjeni jedne peroralne doze kabozantiniba od 140 mg. Ne postoje podaci o točnom učinku hrane uzete 1 sat nakon primjene kabozantiniba.

Bioekvivalencija između oblika kapsule i tablete kabozantiniba nije se mogla dokazati nakon primjene jedne doze od 140 mg u zdravih ispitanika. Uočen je porast C_{max} za 19 % pri primjeni formulacije tableta u usporedbi s primjenom kapsula. Uočena je razlika u AUC između tableta i kapsula kabozantiniba manja od 10 %.

Distribucija
Kabozantinib se *in vitro* izrazito veže za proteine u ljudskoj plazmi (≥ 99,7 %). Na osnovi populacijsko-farmakokinetičkog (PK) modela, volumen distribucije središnjeg dijela (Vc/F) procijenjen je na 212 litara.

Biotransformacija
Kabozantinib se metabolizirao *in vivo*. Četiri metabolita su bila prisutna u plazmi pri izloženosti (AUC) većoj od 10 % u odnosu na ishodišnu tvar, a to su: XL184-N-oksid, XL184 produkt razgradnje amida, XL184 monohidroksi sulfat i 6-dezmetilsulfat produkta razgradnje amida. Svaki od dva nekonjugirana metabolita (XL184-N-oksid i XL184 produkt razgradnje amida), koja posjeduju <1 % potentnosti ishodišnog kabozantiniba za inhibiciju ciljne kinaze, predstavlja <10 % ukupne plazmatske izloženosti lijeku.

Kabozantinib je supstrat za metabolizam putem CYP3A4 *in vitro*; budući da je neutralizirajuće protutijelo na CYP3A4 inhibiralo stvaranje metabolita XL184 N-oksida za >80 % pri inkubaciji s mikrosomima ljudske jetre (HLM) kataliziranoj NADPH-om; za razliku od toga, neutralizirajuća protutijela na CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 i CYP2E1 nisu imala učinak na stvaranje metabolita kabozantiniba. Neutralizirajuće protutijelo na CYP2C9 pokazalo je minimalni učinak na stvaranje metabolita kabozantiniba (tj. smanjenje <20 %).

Eliminacija
Prema populacijskoj PK analizi kabozantiniba iz podataka prikupljenih od 1883 bolesnika s i 140 zdrava dobrovoljca nakon peroralne primjene raspona doza od 20 mg do 140 mg, terminalni poluvijek kabozantiniba u plazmi iznosi približno 110 sati. Srednja vrijednost klirensa (CL/F) u stanju dinamičke ravnoteže procijenjena je na 2,48 l/h. Unutar perioda prikupljanja od 48 dana nakon primjene jedne doze ^{14}C-kabozantiniba u zdravih dobrovoljaca, otprilike 81 % od ukupno primijenjene radioaktivnosti je izlučeno, od čega 54 % fecesom i 27 % urinom.

Farmakokinetika u posebnim populacijama bolesnika

Oštećenje funkcije bubrega
Ispitivanje oštećenja funkcije bubrega provedeno s jednom dozom kabozanitiba od 60 mg ukazuje na to da su omjeri geometrijskih ukupnih srednjih vrijednosti dobivenih metodom najmanjih kvadrata za kabozantinib u plazmi, C_{max} i $AUC_{0\text{-}inf}$ bili 19 % i 30 % viši za ispitanike s blagim oštećenjem funkcije bubrega (90 % CI za C_{max} 91,60 % do 155,51 %; $AUC_{0\text{-}inf}$ 98,79 % do 171,26 %) te 2 % i 6 - 7 % viši (90 % CI za C_{max} 78,64 % do 133,52 %; $AUC_{0\text{-}inf}$ 79,61 % do 140,11 %) za ispitanike s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega. Geometrijske srednje vrijednosti dobivene metodom najmanjih kvadrata (*engl. Least squares*, LS) za nevezani kabozantinib u plazmi $AUC_{0\text{-}inf}$ bile su 0,2 % veće u osoba s blagim oštećenjem funkcije bubrega (90 % CI 55,9 % do 180 %) i 17 % veće (90 % CI 65,1 % do 209,7 %) kod ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s ispitanicima s normalnom bubrežnom funkcijom. Ispitanici s teškim oštećenjem funkcije bubrega nisu ispitivani.

Oštećenje funkcije jetre
Na osnovi integrirane populacijske farmakokinetičke analize kabozanitiba u zdravih ispitanika i bolesnika s karcinomom (uključujući HCC), nije zabilježena klinički značajna razlika prosječne izloženosti kabozantinibu u plazmi između ispitanika s normalnom funkcijom jetre (n = 1425) i ispitanika s blagim oštećenjem funkcije jetre (n = 558). Postoje ograničeni podaci o bolesnicima s

umjerenim oštećenjem funkcije jetre (n = 15) prema kriteriju NCI-ODWG (engl. *National Cancer Institute – Organ Dysfunction working Group*). Farmakokinetika kabozantiniba nije procijenjena u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Rasa
Populacijska PK analiza nije otkrila klinički značajne razlike u PK kabozantiniba na temelju rase.

Pedijatrijska populacija
Podaci dobiveni simulacijom provedenom s populacijskim farmakokinetičkim modelom razvijenim u zdravih ispitanika kao i u odraslih bolesnika s različitim tipovima maligniteta pokazuju da u adolescenata u dobi od 12 godina i starijih doza od 40 mg kabozantiniba jednom dnevno za bolesnike težine < 40 kg ili doza od 60 mg jednom dnevno za bolesnike težine ≥ 40 kg rezultira izloženošću u plazmi sličnom onoj koja se postiže u odraslih liječenih sa 60 mg kabozantiniba jednom dnevno (vidjeti dio 4.2).

U dva klinička ispitivanja koja je provela Dječja onkološka grupa u pedijatrijskih bolesnika sa solidnim tumorima (ADVL1211 i ADVL1622), kabozantinib je doziran na temelju tjelesne površine (BSA) prema nomogramu doziranja, primjenjujući tablete u dostupnim dozama od 20 mg i 60 mg za odrasle. Od 55 bolesnika, medijan starosti bio je 13 godina (raspon: 4 do 18 godina). Populacijska PK analiza napravljena je na temelju PK podataka dobivenih iz oba ispitivanja. Farmakokinetika kabozantiniba prikladno je opisana uz pomoć modela s dva odjeljka s procesima eliminacije i apsorpcije prvog reda.
Nije bilo dokaza o utjecaju dobi, spola, rase, etničke pripadnosti ili vrste tumora na farmakokinetiku kabozantiniba u djece i adolescentnih bolesnika. Tjelesna površina (BSA) je bila jedini značajan prediktor PK kabozantiniba. U razvijenom modelu s 3 ispitivane razine doze (30, 40 i 55 mg/m^2) nije uočena ovisnost učinka o dozi.
Izloženosti u djece i adolescentnih ispitanika poslije primjene doze od 40 mg/m^2 na temelju BSA-e slične su izloženosti u odraslih ispitanika kojima je primjenjena fiksna doza od 60 mg jednom dnevno.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nuspojave koje nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima, ali su zapažene u životinja pri razinama izloženosti sličnima razinama kliničke izloženosti u ljudi i s mogućom važnošću za kliničku primjenu, bile su sljedeće:

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u štakora i pasa u trajanju do 6 mjeseci, ciljni organi za toksičnost bili su GI trakt, koštana srž, limfno tkivo, bubreg te nadbubrežno tkivo i tkivo reproduktivnog trakta. Razina bez primijećenih štetnih učinaka (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) za ove nalaze bila je manja od razina kliničke izloženosti u ljudi pri predviđenoj terapijskoj dozi.

Kabozantinib nije pokazao mutageni ili klastogeni potencijal u standardnom skupu testova genotoksičnosti. Kancerogeni potencijal kabozantiniba procijenjen je u dvije vrste: rasH2 transgeničnih miševa i Sprague-Dawley štakora. U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti u štakora, neoplastični nalazi povezani s kabozantinibom sastojali su se od povećane incidencije benignog feokromocitoma, samog ili u kombinaciji s malignim feokromocitomom / kompleksnim malignim feokromocitomom srži nadbubrežne žlijezde u oba spola kod izloženosti koje su znatno niže od predviđene izloženosti u ljudi. Klinička značajnost neoplastičnih lezija opaženih u štakora nije poznata, ali je vjerojatno mala.
Kabozantinib se nije pokazao kancerogen na rasH2 mišjem modelu pri nešto višoj izloženosti nego što je predviđena terapijska izloženost u ljudi.

Ispitivanja plodnosti u štakora pokazala su smanjenu plodnost u mužjaka i ženki. Pored toga, zabilježena je hipospermatogeneza u mužjaka pasa pri razinama izloženosti manjima od razina kliničke izloženosti u ljudi pri primjeni predviđene terapijske doze.

Provedena su ispitivanja embriofetalnog razvoja u štakora i kunića. Kabozantinib je u štakora uzrokovao postimplantacijski gubitak embrija, fetalni edem, rascjep nepca/usne, aplaziju kože te savijen ili rudimentarni rep. U kunića je kabozantinib uzrokovao promjene u mekom tkivu fetusa (smanjena veličina slezene, smanjenje ili gubitak srednjeg režnja pluća) te povećanu incidenciju ukupnih malformacija u fetusa. NOAEL za embriofetalnu toksičnost i teratogene nalaze bile su manje od razina kliničke izloženosti u ljudi pri primjeni predviđene terapijske doze.

U mladih štakora (koji su usporedivi s pedijatrijskom populacijom starosti > 2 godine) u kojih je primjenjen kabozantinib došlo je do povećanja parametara leukocita, smanjenja hematopoeze, pubescentnog/nezrelog ženskog spolnog sustava (bez odgođenog vaginalnog otvaranja), abnormalnosti zuba, smanjenog mineralnog sadržaja i gustoće kostiju, pigmentacije jetre i limfocitne hiperplazije limfnih čvorova. Promjene na maternici/jajnicima te smanjena hematopoeza pokazale su se prolaznima, dok su učinci na parametre kostiju i pigmentaciju jetre bili dugoročni. Ispitivanja na mladim štakorima (koji su usporedivi s pedijatrijskom populacijom starosti < 2 godine) pokazala su slične nalaze povezane s liječenjem, s dodatnim nalazima u muškom reproduktivnom sustavu (degeneracija i/ili atrofija sjemenih kanalića u testisima, smanjena količina sperme u luminalnoj tekućini pasjemenika), i pokazalo se da su osjetljiviji na toksičnost povezanu s kabozantinibom pri usporedivim razinama doza.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj tablete
mikrokristalična celuloza
bezvodna laktoza
hidroksipropilceluloza
umrežena karmelozanatrij
bezvodni, koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Film-ovojnica
hipromeloza 2910
titanijev dioksid (E171)
triacetin
žuti željezov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

HDPE boca s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu, tri spremnika sa sredstvom za sušenje (silikagel) i poliesterskom zavojnicom. Jedna boca sadrži 30 filmom obloženih tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Pariz
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

CABOMETYX 20 mg filmom obložene tablete
EU/1/16/1136/002

CABOMETYX 40 mg filmom obložene tablete
EU/1/16/1136/004

CABOMETYX 60 mg filmom obložene tablete
EU/1/16/1136/006

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 9. rujna 2016.
Datum posljednje obnove odobrenja: 21. travnja 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Francuska

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

CABOMETYX 20 mg filmom obložene tablete
kabozantinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži kabozantinib (*S*)-malat u količini koja odgovara 20 mg kabozantiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta
30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Pariz
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1136/002

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

CABOMETYX 20 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

CABOMETYX 40 mg filmom obložene tablete
kabozantinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži kabozantinib (*S*)-malat u količini koja odgovara 40 mg kabozantiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta
30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Pariz
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1136/004

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

CABOMETYX 40 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

CABOMETYX 60 mg filmom obložene tablete
kabozantinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži kabozantinib (*S*)-malat u količini koja odgovara 60 mg kabozantiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta
30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Pariz
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1136/006

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

CABOMETYX 60 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA ZA BOCU

1. NAZIV LIJEKA

CABOMETYX 20 mg filmom obložene tablete
kabozantinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži kabozantinib (*S*)-malat u količini koja odgovara 20 mg kabozantiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Pariz
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1136/002

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA ZA BOCU

1. NAZIV LIJEKA

CABOMETYX 40 mg filmom obložene tablete
kabozantinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži kabozantinib (*S*)-malat u količini koja odgovara 40 mg kabozantiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Pariz

Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1136/004

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA ZA BOCU

1. NAZIV LIJEKA

CABOMETYX 60 mg filmom obložene tablete
kabozantinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži kabozantinib (*S*)-malat u količini koja odgovara 60 mg kabozantiniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Pariz
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1136/006

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR - 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

CABOMETYX 20 mg filmom obložene tablete
CABOMETYX 40 mg filmom obložene tablete
CABOMETYX 60 mg filmom obložene tablete
kabozantinib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je CABOMETYX i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati CABOMETYX
3. Kako uzimati CABOMETYX
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati CABOMETYX
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je CABOMETYX i za što se koristi

Što je CABOMETYX
CABOMETYX je lijek protiv raka koji sadrži djelatnu tvar kabozantinib.

Primjenjuje se za liječenje odraslih osoba s:
- uznapredovalim rakom bubrega koji se naziva uznapredovali karcinom bubrežnih stanica
- rakom jetre u odraslih kada specifični lijek protiv raka (sorafenib) više ne zaustavlja napredovanje bolesti.
- uznapredovalim neuroendokrinim tumorima – tumorima čije je ishodište iz gušterače, želuca, crijeva, pluća ili drugih organa. Daje se kada bolesnici s tim tumorima više nemaju odgovor na prethodne terapijske opcije.

CABOMETYX se također koristi za liječenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog diferenciranog karcinoma štitnjače, vrste raka štitnjače, u odraslih kada liječenje radioaktivnim jodom i lijekovima protiv raka više ne zaustavlja napredovanje bolesti.

CABOMETYX se može davati u kombinaciji s nivolumabom za uznapredovali karcinom bubrežnih stanica. Važno je da pročitate uputu o lijeku za nivolumab. Ako imate pitanja o ovim lijekovima, obratite se svom liječniku.

Kako CABOMETYX djeluje
CABOMETYX blokira djelovanje proteina koji se zovu receptorske tirozin kinaze (RTK), a koji su uključeni u rast stanica i razvoj novih krvnih žila koje ih opskrbljuju. Ti proteini mogu biti prisutni u stanicama raka u velikim količinama i blokiranjem njihovog djelovanja ovaj lijek može usporiti brzinu rasta tumora i prekinuti opskrbu krvlju koju rak treba.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati CABOMETYX

Nemojte uzimati CABOMETYX
- ako ste alergični na kabozantinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete CABOMETYX ako:

- imate visok krvni tlak
- imate ili ste imali aneurizmu (proširenje i slabljenje stijenke krvnih žila) ili razdor u stijenci krvnih žila
- imate proljev
- ste nedavno imali značajno krvarenje
- ste bili na operaciji u zadnjih mjesec dana (ili ako se planiraju kirurški zahvati), uključujući dentalne zahvate
- imate upalnu bolest crijeva (na primjer, Crohnovu bolest ili ulcerozni kolitis, divertikulitis ili apendicitis)
- ste nedavno imali krvni ugrušak u nozi, moždani ili srčani udar
- imate zatajenje srca (može uključivati simptome poput nedostatka zraka, osjećaja umora, nesvjestice, otečenih gležnjeva i nogu)
- imate problema sa štitnjačom. Obavijestite svog liječnika ako se lakše umarate, općenito osjećate hladnoću više od drugih ljudi ili Vam se glas za vrijeme uzimanja ovog lijeka produbljuje.
- imate bolest jetre ili bubrega.

Recite liječniku ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas. Možda ćete trebati liječenje za ta stanja ili Vam liječnik može odlučiti smanjiti dozu lijeka CABOMETYX ili potpuno prekinuti liječenje. Pogledajte također dio 4 *„Moguće nuspojave”*.
Također, trebate reći stomatologu da uzimate ovaj lijek. Važno je održavati dobru higijenu usne šupljine tijekom liječenja.

Djeca i adolescenti

CABOMETYX se ne preporučuje za djecu ili adolescente. Učinci ovog lijeka u osoba mlađih od 18 godina nisu poznati.

Drugi lijekovi i CABOMETYX

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove, uključujući lijekove nabavljene bez recepta. To je važno jer CABOMETYX može utjecati na način djelovanja nekih lijekova. Također, neki lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka CABOMETYX. To može značiti da Vam liječnik treba promijeniti doze koje uzimate. Liječnika trebate obavijestiti o svim lijekovima, posebice ako su to:

- lijekovi za liječenje gljivičnih infekcija, kao što su itrakonazol, ketokonazol i posakonazol
- lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija (antibiotici), kao što su eritromicin, klaritromicin i rifampicin
- lijekovi za alergije, kao što je feksofenadin
- lijekovi za liječenje angine pektoris (bol u prsnom košu zbog neadekvatne opskrbe srca), kao što je ranolazin
- lijekovi za liječenje epilepsije ili napadaja, kao što su fenitoin, karbamazepin i fenobarbital
- biljni pripravci koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) i ponekad se koriste za liječenje depresije i poremećaja povezanih s depresijom kao što je tjeskoba
- lijekovi za razrjeđivanje krvi, kao što su varfarin i dabigatraneteksilat
- lijekovi za liječenje visokog krvnog tlaka ili drugih bolesti srca, kao što su aliskiren, ambrisentan, digoksin, talinolol i tolvaptan
- lijekovi za dijabetes, kao što su saksagliptin i sitagliptin
- lijekovi za liječenje gihta, kao što je kolhicin
- lijekovi za liječenje HIV-a ili SIDA-e, kao što su efavirenz, ritonavir, maravirok i emtricitabin

- lijekovi koji se koriste za sprječavanje odbacivanja transplantiranog organa (ciklosporin) i režimi za reumatoidni artritis i psorijazu koji sadrže ciklosporin

CABOMETYX s hranom

Izbjegavajte uzimanje bilo kakvih proizvoda koji sadrže grejp sve dok uzimate ovaj lijek jer Vam mogu povećati razine lijeka CABOMETYX u krvi.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Za vrijeme liječenja lijekom CABOMETYX izbjegavajte trudnoću. Ako Vi ili Vaša partnerica možete zatrudnjeti, tijekom liječenja i najmanje 4 mjeseca nakon liječenja koristite odgovarajuću kontracepciju. Razgovarate s liječnikom o tome koje su metode kontracepcije odgovarajuće za vrijeme uzimanja ovog lijeka (pogledajte također dio Drugi lijekovi i CABOMETYX).

Recite liječniku ako Vi ili Vaša partnerica zatrudnite ili planirate zatrudnjeti za vrijeme liječenja ovim lijekom.

Razgovarajte s liječnikom PRIJE uzimanja ovog lijeka ako Vi ili Vaša partnerica razmišljate ili planirate imati dijete nakon završetka liječenja. Postoji mogućnost da će liječenje ovim lijekom utjecati na Vašu plodnost.

Žene koje uzimaju ovaj lijek ne smiju dojiti za vrijeme liječenja i najmanje 4 mjeseca nakon završetka liječenja, budući da se kabozantinib i/ili njegovi metaboliti mogu izlučivati u majčino mlijeko i mogu naškoditi Vašem djetetu.

Ako tijekom liječenja ovim lijekom uzimate oralne kontraceptive, oralni kontraceptivi mogu biti nedjelotvorni. Za vrijeme uzimanja ovog lijeka i još najmanje 4 mjeseca nakon završetka liječenja trebate također koristiti i mehanička kontraceptivna sredstva (npr. kondom ili dijafragmu).

Upravljanje vozilima i strojevima

Budite oprezni pri upravljanju vozilima i radu sa strojevima. Imajte na umu da se zbog liječenja lijekom CABOMETYX možete osjećati umorno ili slabo i to može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

CABOMETYX sadrži laktozu
Ovaj lijek sadrži laktozu (vrstu šećera). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

CABOMETYX sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati CABOMETYX

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Trebate nastaviti uzimati ovaj lijek sve dok liječnik ne odluči prekinuti liječenje. Ako Vam se jave ozbiljne nuspojave liječnik može odlučiti promijeniti Vam dozu ili prekinuti liječenje ranije nego što je planirano u početku. Liječnik će Vam reći trebate li prilagoditi dozu.

CABOMETYX se treba uzimati jednom na dan. Uobičajena doza je 60 mg, ali liječnik će odlučiti koja je doza odgovarajuća za Vas.
Kada se ovaj lijek daje u kombinaciji s nivolumabom za liječenje uznapredovalog karcinoma bubrega, preporučena doza lijeka CABOMETYX je 40 mg jednom dnevno.

CABOMETYX ne smijete uzimati s hranom. Ne smijete ništa jesti najmanje 2 sata prije i 1 sat nakon uzimanja lijeka. Progutajte tabletu s punom čašom vode. Nemojte drobiti tablete.

Ako uzmete više lijeka CABOMETYX nego što ste trebali
Ako ste uzeli više lijeka nego što Vam je rečeno, odmah se obratite liječniku ili otiđite u bolnicu s tabletama i ovom uputom.

Ako ste zaboravili uzeti CABOMETYX
- Ako još uvijek ima 12 sati ili više do Vaše sljedeće doze, uzmite propuštenu dozu čim se sjetite. Sljedeću dozu uzmite u uobičajeno vrijeme.
- Ako do Vaše sljedeće doze ima manje od 12 sati, nemojte uzeti propuštenu dozu. Svoju sljedeću dozu uzmite u uobičajeno vrijeme.

Ako prestanete primjenjivati CABOMETYX
Prestanak liječenja može zaustaviti učinak lijeka. Nemojte prekidati liječenje ovim lijekom ako o tome niste razgovarali sa svojim liječnikom.

Kada se ovaj lijek daje u kombinaciji s nivolumabom, prvo ćete dobiti nivolumab, a zatim CABOMETYX.

Pogledajte uputu o lijeku za nivolumab kako biste razumjeli upotrebu ovog lijeka. Ako imate dodatnih pitanja o primjeni ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Ako Vam se jave nuspojave, liječnik će Vam možda reći da uzimate manju dozu lijeka CABOMETYX. Liječnik Vam također može propisati druge lijekove za kontrolu nuspojava.

Odmah recite svom liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava – moguće je da trebate hitno liječenje:

- Simptomi koji uključuju bol u trbuhu, mučninu, povraćanje, zatvor ili vrućicu. To mogu biti znakovi perforacije u probavnom sustavu, puknuća koje nastane u želucu ili crijevima i može biti opasno po život. Perforacija u probavnom sustavu je česta (može se javiti kod najviše 1 od 10 osoba).
- Jako ili nezaustavljivo krvarenje sa simptomima kao što su: povraćanje krvi, crne stolice, krv u mokraći, glavobolja, iskašljavanje krvi. Često je (može se javiti kod najviše 1 od 10 osoba).
- Osjećaj pospanosti, zbunjenosti ili gubitak svijesti. To može biti posljedica problema s jetrom koji su česti (mogu se javiti kod najviše 1 od 10 osoba).
- Oticanje ili nedostatak zraka. Oni su vrlo česti (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba).
- Rana koja ne zarasta. Manje često (može se javiti kod 1 od 100 osoba)
- Napadaji, glavobolje, smetenost ili otežana koncentracija. To mogu biti znakovi stanja koje se naziva sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES). PRES se manje često javlja (može se javiti kod 1 na 100 osoba).
- Bol u ustima, zubima i/ili čeljusti, oticanje ili ranice u ustima, utrnulost ili osjećaj težine u čeljusti ili klimanje zuba. To mogu biti znakovi oštećenja kosti u čeljusti (osteonekroza). To je manje često (može se javiti kod 1 od 100 osoba).

Druge nuspojave (kod primjene samo lijeka CABOMETYX) uključuju:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- Anemija (niska razina crvenih krvnih stanica koje prenose kisik), niska razina trombocita (stanice koje pomažu zgrušavanju krvi)
- Smanjena aktivnost štitnjače; simptomi mogu uključivati umor, debljanje, zatvor, osjećaj hladnoće i suhu kožu
- Smanjen apetit, promijenjen osjet okusa
- Smanjena količina magnezija, kalija ili kalcija u krvi
- Smanjena količina proteina albumina u krvi (koji prenosi tvari kao što su hormoni, lijekovi i enzimi kroz Vaše tijelo)
- Glavobolja, omaglica
- Visoki krvni tlak (hipertenzija)
- Krvarenje
- Poteškoće u govoru, promuklost (disfonija), kašalj i nedostatak daha
- Želučane tegobe, uključujući proljev, mučninu, povraćanje, zatvor, probavne smetnje i bolove u trbuhu
- Crvenilo, oticanje ili bol u ustima ili grlu (stomatitis)
- Osip na koži ponekad s mjehurićima, svrbež, bol u rukama ili tabanima, osip
- Bolovi u rukama, šakama, nogama ili stopalima, bol u zglobovima
- Osjećaj umora ili slabosti, upala sluznice u ustima i probavnom sustavu, oticanje nogu i ruku
- Gubitak tjelesne težine
- Neuobičajeni rezultati testova jetrene funkcije (povećane količine jetrenih enzima aspartat aminotransferaze, alanin aminotransferaze, alkalne fosfataze)

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- Apsces (nakupljanje gnoja s oticanjem i upalom)
- Dehidracija
- Smanjena količina fosfata, i natrija u krvi
- Povećana količina kalija u krvi
- Povećana količina otpadnog produkta bilirubina u krvi (što može rezultirati žuticom/žutilom kože ili očiju)
- Visoka (hiperglikemija) ili niska (hipoglikemija) razina šećera u krvi
- Upala živaca (uzrokuje obamrlost, slabost, trnce ili žareću bol u rukama i nogama)
- Zvonjenje u ušima (tinitus)
- Krvni ugrušci u venama, nizak krvni tlak (hipotenzija)
- Krvni ugrušci u plućima, upala sluznice nosa (alergijski rinitis)
- Upala gušterače, bolna pukotina ili neuobičajena povezanost tkiva u Vašem tijelu (fistula), gastroezofagealna refluksna bolest (želučana kiselina u grlu), hemoroidi, suha usta i bol u ustima, poteškoće s gutanjem, flatulencija
- Jak svrbež kože, alopecija (gubitak i stanjivanje kose), suha koža, akne, promjena boje kose, zadebljanje vanjskog sloja kože, crvenilo kože
- Grč mišića
- Protein u mokraći (vidi se u pretragama)
- Neuobičajeni rezultati testova jetrene funkcije (povišene količine jetrenog enzima gama-glutamil transferaze u krvi)
- Neuobičajeni rezultati testova funkcije bubrega (povećane količine kreatinina u krvi)
- Povećana razina enzima koji razgrađuje masti (lipaza) i enzima koji razgrađuje škrob (amilaza)
- Povećanje razine kolesterola ili triglicerida u krvi
- Snižene razine bijelih krvnih stanica (koje su važne u borbi protiv infekcija)

- Infekcija pluća (upala pluća)

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- Napadaji, moždani udar
- Jaki visoki krvni tlak
- Krvni ugrušci u arterijama
- Smanjenje protoka žuči iz jetre
- Osjećaj žarenja ili boli u jeziku (glosodinija)
- Srčani udar
- Zatajenje srca (može uključivati simptome poput nedostatka zraka, osjećaja umora, nesvjestice, otečenih gležnjeva i nogu)
- Ugrušak/embolus koji je prošao kroz arterije i zapeo
- Kolaps pluća sa zrakom zarobljenim u prostoru između pluća i prsnog koša, često uzrokujući nedostatak zraka (pneumotoraks)

Nepoznato (nije poznat udio osoba u kojih se javlja)

- Proširenje i slabljenje stijenke krvne žile ili rascjep stijenke krvne žile (aneurizme i disekcije arterije)
- Upala krvnih žila u koži (kožni vaskulitis)

Sljedeće nuspojave zabilježene su kod primjene lijeka CABOMETYX u kombinaciji s nivolumabom:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- Infekcije gornjih dišnih putova
- Smanjena aktivnost štitnjače; simptomi mogu uključivati umor, debljanje, zatvor, osjećaj hladnoće i suhoće kože
- Povećana aktivnost štitnjače; simptomi mogu uključivati ubrzani rad srca, znojenje i gubitak težine
- Smanjen apetit, promijenjen osjet okusa
- Glavobolja, omaglica
- Visoki krvni tlak (hipertenzija)
- Poteškoće u govoru, promuklost (disfonija), kašalj i nedostatak zraka
- Nadražen želudac, uključujući proljev, mučninu, povraćanje, probavne smetnje, bolove u trbuhu i zatvor
- Crvenilo, oteklina ili bol u ustima ili grlu (stomatitis)
- Osip na koži ponekad s mjehurićima, svrbež, bolovi u šakama ili tabanima, osipom ili jakim svrbežom kože
- Bolovi u zglobovima (artralgija), grčenje mišića, mišićna slabost i bolovi u mišićima
- Proteini u mokraći (pokazano testovima)
- Osjećaj umora ili slabosti, vrućica i edem (oticanje)
- Odstupanja u nalazima testova funkcije jetre (povećane količine jetrenih enzima aspartat aminotransferaze, alanin aminotransferaze ili alkalne fosfataze u krvi, povišene razine otpadne tvari bilirubina u krvi)
- Odstupanja u nalazima testova funkcije bubrega (povećane količine kreatinina u krvi)
- Visoka (hiperglikemija) ili niska (hipoglikemija) razina šećera u krvi
- Anemija (smanjen broj crvenih krvnih stanica koje prenose kisik), smanjen broj bijelih krvnih stanica (koje su važne u borbi protiv infekcija), smanjen broj trombocita (stanica koje pridonose zgrušavanju krvi)
- Povećana razina enzima koji razgrađuje masti (lipaza) i enzima koji razgrađuje škrob (amilaze)

- Smanjena količina fosfata
- Povećana ili smanjena količina kalija
- Snižene ili povišene razine kalcija, magnezija ili natrija u krvi
- Smanjenje tjelesne težine

Česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba)

- Ozbiljna infekcija pluća (upala pluća)
- Povećanje broja bijelih krvnih stanica nazvanih eozinofili
- Alergijska reakcija (uključujući anafilaktičku reakciju)
- Smanjena sekrecija hormona koje proizvode nadbubrežne žlijezde (žlijezde smještene iznad bubrega)
- Dehidracija
- Upala živaca (uzrokuje utrnulost, slabost, trnce ili žareću bol u rukama i nogama)
- Zvonjenje u ušima (zujanje u ušima)
- Suhe oči i zamagljen vid
- Promjene ritma ili brzine otkucaja srca, ubrzani rad srca
- Krvni ugrušci u krvnim žilama
- Upala pluća (pneumonitis, karakteriziran kašljanjem i otežanim disanjem), krvni ugrušci u plućima, tekućina oko pluća
- Krvarenje iz nosa
- Upala debelog crijeva (kolitis), suha usta, bolovi u ustima, upala želuca (gastritis) i hemoroidi
- Upala jetre (hepatitis)
- Suha koža i crvenilo kože
- Alopecija (gubitak i stanjivanje kose), promjena boje kose
- Upala zglobova (artritis)
- Zatajenje bubrega (uključujući nagli gubitak bubrežne funkcije)
- Bol, bol u prsištu
- Porast razine triglicerida u krvi
- Porast razine kolesterola u krvi

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- Alergijske reakcije povezane s infuzijom lijeka nivolumab
- Upala hipofize smještene na bazi mozga (hipofizitis), oticanje štitnjače (tiroiditis)
- Privremena upala živaca koja uzrokuje bol, slabost i paralizu udova (Guillain Barré sindrom); slabost mišića i umor bez atrofije (mijastenički sindrom)
- Upala mozga
- Upala oka (koja uzrokuje bol i crvenilo)
- Upala srčanog mišića
- Ugrušak/embolus koji je prošao kroz arterije i zapeo
- Upala gušterače (pankreatitis), crijevna perforacija, žarenje ili bolni osjećaj u jeziku (glosodinia)
- Kožna bolest sa zadebljalim područjima crvene kože, često sa srebrnastim ljuskama (psorijaza)
- Koprivnjača (svrbež)
- Mišićna osjetljivost zbog slabosti, koja nije uzrokovana vježbanjem (miopatija), oštećenje kosti u čeljusti, bolno oštećenje ili neuobičajena povezanost između tkiva u Vašem tijelu (fistula)
- Upala bubrega
- Kolaps pluća sa zrakom zarobljenim u prostoru između pluća i prsnog koša, često uzrokujući nedostatak zraka (pneumotoraks)

Nepoznato (nije poznat udio osoba u kojih se javlja)

- Upala krvnih žila u koži (kožni vaskulitis)
- Progresivno (napredujuće) uništenje i gubitak intrahepatičnih žučnih vodova te žutica

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati CABOMETYX

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru, naljepnici boce i kutiji iza oznake „Rok valjanosti". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što CABOMETYX sadrži

Djelatna tvar je kabozantinib (*S*)-malat.

CABOMETYX 20 mg filmom obložene tablete: jedna tableta sadrži kabozantinib (*S*)-malat u količini koja odgovara 20 mg kabozantiniba.
CABOMETYX 40 mg filmom obložene tablete: jedna tableta sadrži kabozantinib (*S*)-malat u količini koja odgovara 40 mg kabozantiniba.
CABOMETYX 60 mg filmom obložene tablete: jedna tableta sadrži kabozantinib (*S*)-malat u količini koja odgovara 60 mg kabozantiniba.

Pomoćne tvari su:

- **Sadržaj tablete:** mikrokristalična celuloza; bezvodna laktoza; hidroksipropilceluloza; umrežena karmelozanatrij; koloidni, bezvodni silicijev dioksid; magnezijev stearat (pogledajte dio 2 za sadržaj laktoze)
- **Film-ovojnica:** hipromeloza; titanijev dioksid (E171); triacetin; žuti željezov oksid (E172)

Kako CABOMETYX izgleda i sadržaj pakiranja

CABOMETYX 20 mg filmom obložene tablete su žute, okrugle bez ureza, s oznakom „XL" s jedne strane i „20" s druge strane.
CABOMETYX 40 mg filmom obložene tablete su žute, trokutastog oblika bez ureza, s oznakom „XL" s jedne strane i „40" s druge strane.
CABOMETYX 60 mg filmom obložene tablete su žute, ovalnog oblika bez ureza, s oznakom „XL" s jedne strane i „60" s druge strane.

CABOMETYX je dostupan u pakiranjima koja sadrže jednu plastičnu bocu s 30 filmom obloženih tableta. Boca sadrži tri spremnika sa sredstvom za sušenje (silikagelom) i poliestersku zavojnicu za

sprječavanje oštećenja filmom obloženih tableta. Držite spremnike i poliestersku zavojnicu u boci i nemojte progutati spremnike sa sredstvom za sušenje.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Pariz
Francuska

Proizvođač

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Francuska

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

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

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

France
Ipsen Pharma
Tél: + 33 1 58 33 50 00

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

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

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

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

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

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.