

ינואר 2023

רופא/ה נכבד/ה
רוקח/ת נכבד/ה,

חברת מדיסון פארמה בע"מ שמחה להודיעכם על אישור משרד הבריאות לתוספת ההתוויה עבור התכשירים:

Cabometyx® 20 mg	קבומטיקס 20 מ"ג
Cabometyx® 40 mg	קבומטיקס 40 מ"ג
Cabometyx® 60 mg	קבומטיקס 60 מ"ג

Film-coated tablets

מרכיב פעיל :

Cabometyx® 20 mg: cabozantinib (S)-malate equivalent to 20 mg cabozantinib

Cabometyx® 40 mg: cabozantinib (S)-malate equivalent to 40 mg cabozantinib

Cabometyx® 60 mg: cabozantinib (S)-malate equivalent to 60 mg cabozantinib

התוויות מאושרות (ההתוויה החדשה מסומנת בצהוב):

Renal cell carcinoma (RCC)

Cabometyx is indicated as monotherapy for advanced renal cell carcinoma

- as first-line treatment of adult patients with intermediate or poor risk, per IMDC criteria.

- in adults following prior vascular endothelial growth factor (VEGF)-targeted therapy.

CABOMETYX, in combination with nivolumab, is indicated for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma in adults (see section 5.1).

Hepatocellular carcinoma (HCC)

Cabometyx is indicated as monotherapy for the treatment of hepatocellular carcinoma (HCC), in adults with Child-Pugh Class A hepatic impairment who have previously been treated with sorafenib.

Differentiated thyroid carcinoma (DTC)

CABOMETYX is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic differentiated thyroid carcinoma (DTC), refractory or not eligible to radioactive iodine (RAI) who have progressed during or after prior systemic therapy.

רטון הכליה (Renal Cell Carcinoma)

קבומטיקס מיועדת כטיפול יחיד בסרטן כליה מתקדם מסוג קרצינומה:

- כקו טיפולי ראשון במטופלים מבוגרים בסיכון בינוני או גבוה על פי סיווג IMDC.
- במטופלים מבוגרים אשר טופלו בעבר במעכבי VEGF (vascular endothelial growth factor).

קבומטיקס, בשילוב עם ניבולומאב, מותווית כקו טיפולי ראשון בסרטן כליה מתקדם מסוג קרצינומה במבוגרים.

רטון הכבד (Hepatocellular Carcinoma)

קבומטיקס מיועדת כטיפול יחיד בסרטן כבד מסוג קרצינומה, במבוגרים עם ליקוי בתפקוד כבד (Child-Pugh Class A) אשר טופלו בעבר בסוראפניב.

רטון של בלוטת התריס (DTC)

קבומטיקס מיועדת כטיפול יחיד לטיפול בחולים מבוגרים עם קרצינומה מקומית מתקדמת או גרורתית של בלוטת התריס (DTC), עמידה או שאינה מתאימה ליוז רדיואקטיבי (RAI) שהתקדמה במהלך או לאחר טיפול מערכתי קודם.

4.4 Special warnings and precautions for use

In differentiated thyroid carcinoma, dose reductions and dose interruptions occurred in 67% and 71% respectively of cabozantinib treated patients in the clinical trial (COSMIC-311). Two dose reductions were required in 33% of patients. The median time to first dose reduction was 57 days and to first dose interruption was 38.5 days.

4.8 Undesirable effects

The most common serious adverse drug reactions in the DTC population ($\geq 1\%$ incidence) are diarrhoea, pleural effusion, pneumonia, pulmonary embolism, hypertension, anaemia, deep vein thrombosis, hypocalcemia, osteonecrosis of jaw, pain, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, vomiting and renal impairment.

The most frequent adverse reactions of any grade (experienced by at least 25% of patients) in the DTC population included diarrhoea, PPES, hypertension, fatigue-, decreased appetite, nausea, alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased and hypocalcaemia.

Table 2: Adverse drug reactions (ADRs) reported in clinical trials or after post-marketing use in patients treated with cabozantinib in monotherapy

Infections and infestations	
Common	abscess
Blood and lymphatic disorders	
Very common	anaemia, thrombocytopenia
Common	neutropenia, lymphopenia
Endocrine disorders	
Very common	hypothyroidism*
Metabolism and nutrition disorders	
Very common	decreased appetite, hypomagnesaemia, hypokalaemia, hypoalbuminaemia
Common	dehydration, hypophosphataemia, hyponatraemia, hypocalcaemia, hyperkalaemia, hyperbilirubinemia, hyperglycaemia, hypoglycaemia
Nervous system disorders	
Very common	dysgeusia, headache, dizziness
Common	peripheral neuropathy ^a
Uncommon	convulsion, cerebrovascular accident, <u>-posterior reversible encephalopathy syndrome</u>
<u>Not known</u>	<u>posterior reversible encephalopathy syndrome</u>
Ear and labyrinth disorders	
Common	tinnitus
Cardiac disorders	
<u>Not known</u> Uncommon	<u>A</u> acute myocardial infarction
Vascular disorders	
Very common	hypertension, haemorrhage ^{b*}
Common	venous thrombosis ^c , <u>arterial thrombosis</u>
Uncommon	hypertensive crisis, <u>arterial thrombosis</u>
Not known	aneurysms and artery dissections
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	
Very common	dysphonia, dyspnoea, cough
Common	pulmonary embolism
Uncommon	pneumothorax

Gastrointestinal disorders	
Very common	diarrhoea*, nausea, vomiting, stomatitis, constipation, abdominal pain, dyspepsia
Common	gastrointestinal perforation*, pancreatitis , fistula*, gastroesophageal reflux disease, haemorrhoids, oral pain, dry mouth, dysphagia, glossodynia
Uncommon	glossodynia
Hepatobiliary disorders	
Common	hepatic encephalopathy*
Uncommon	hepatitis cholestatic
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Very common	palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, rash
Common	pruritus, alopecia, dry skin, dermatitis acneiform, hair colour change, hyperkeratosis, erythema
Not known	cutaneous vasculitis
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Very common	pain in extremity
Common	muscle spasms, arthralgia
Uncommon	osteonecrosis of the jaw
Renal and urinary disorders	
Common	proteinuria
General disorders and administration site conditions	
Very common	fatigue, mucosal inflammation, asthenia, peripheral oedema
Investigations^d	
Very common	weight decreased, serum ALT increased, AST increased
Common	blood ALP increased, GGT increased, blood creatinine increased, amylase increased, lipase increased, blood cholesterol increased, blood triglycerides increased
Injury, poisoning and procedural complications	
Uncommon	wound complications ^e

5.1 Pharmacodynamic properties

Differentiated thyroid carcinoma (DTC)

Placebo -Controlled study in adult patients who have received prior systemic therapy and are refractory or not eligible to radioactive iodine (COSMIC-311)

The safety and efficacy of CABOMETYX was evaluated in COSMIC-311, a randomised (2:1), double-blind, placebo-controlled, multicenter trial in adult patients with locally advanced or metastatic disease with differentiated thyroid cancer that had progressed following up to two prior VEGFR-targeting therapy (including, but not limited to, lenvatinib or sorafenib) and were radioactive iodine-refractory or not eligible. Patients with measurable disease and documented radiographic progression per RECIST 1.1 per the Investigator, during or following treatment with VEGFR- targeting TKI, were randomised (N=258) to receive cabozantinib 60 mg orally once daily (N=170) or placebo (N=88).

Randomisation was stratified by prior receipt of lenvatinib (yes vs. no) and age (≤ 65 years vs. > 65 years). Eligible patients randomised to placebo were allowed to cross-over to cabozantinib upon confirmation of progressive disease by blinded independent radiology review committee (BIRC). Subjects continued blinded study treatment as long as they experienced clinical benefit or until there was unacceptable toxicity. The primary efficacy outcome measures were progression-free survival (PFS) in the ITT population, and objective response rate (ORR) in the first 100 randomised patients, as assessed by BIRC per RECIST 1.1. Tumour assessments were conducted every 8 weeks after randomisation during the first 12 months on study, then every 12 weeks thereafter. Overall survival (OS) was an additional endpoint.

The primary analysis of PFS included 187 randomised patients, 125 to cabozantinib and 62 to placebo. Baseline demographics and disease characteristics were generally balanced for both treatment groups. The median age was 66 years (range 32 to 85 years), 51% being ≥ 65 years of age, 13% being ≥ 75 years of age. The majority of patients were white (70%), 18% of patients were Asian and 55% were female. Histologically, 55% had a confirmed diagnosis of papillary thyroid carcinoma, 48% had follicular thyroid carcinoma including 17% patients with Hürthle cell thyroid cancer.

Metastases were present in 95% of the patients: lungs in 68%, lymph nodes in 67%, bone in 29%, pleura in 18% and liver in 15%. Five patients had not received prior RAI due to ineligibility, 63% had received prior lenvatinib, 60% had received prior sorafenib and 23% had received both sorafenib and lenvatinib. Baseline ECOG performance status was 0 (48%) or 1 (52%).
The median duration of treatment was 4.4 months in the cabozantinib arm and 2.3 months in the placebo arm.

The results of the primary analysis (with a cut-off date of 19 August 2020 and median follow up 6.2 months for the PFS), and the updated analysis (with a cut-off date of 08 February 2021 and median follow-up 10.1 months for the PFS) are presented in Table 9. The trial did not demonstrate a statistically significant improvement in ORR for patients randomised to cabozantinib (n=67) compared with placebo (n=33): 15% vs. 0%. The trial demonstrated a statistically significant improvement in PFS (median follow up 6.2 months) for patients randomised to cabozantinib (n=125) compared with placebo (n=62).

An updated analysis of PFS and OS (median follow up 10.1 months) was performed including 258 randomised patients, 170 to cabozantinib and 88 to placebo.

The overall survival analysis was confounded as placebo-treated subjects with confirmed disease progression had the option to cross over to cabozantinib.

להלן המידע שהתעדכן בעלון לצרכן:

2. לפני השימוש בתרופה

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה

לפני הטיפול בקבומטיקס, ספר לרופא או לרוקח אם:

- אתה סובל מלחץ דם גבוה
- אתה סובל או סבלת בעבר ממפרצת (התרחבות והיחלשות של דופן כלי הדם) או קרע בדופן כלי הדם
- אתה סובל משלשול
- סבלת לאחרונה מדימום משמעותי
- עברת ניתוח בחודש האחרון (או אם מתוכננים ניתוחים כירורגיים), כולל ניתוח שיניים
- אתה סובל ממחלת מעי דלקתית (כגון מחלת קרוהן או קוליטיס כיבית, דלקת הסעיף (דיברטיקוליטיס) או דלקת התוספתן)
- סבלת לאחרונה מקריש דם ברגל, שבץ או התקף לב
- אתה סובל מבעיות בבלוטת התריס. ספר לרופא אם אתה מתעייף ביתר קלות, מרגיש באופן כללי שקר לך יותר מאשר לאנשים אחרים, או אם הקול שלך נהיה עמוק יותר במהלך נטילת התרופה.
- אם בלוטת התריס אינה מייצרת את הורמון התיירואיד בכמות מספקת, ייתכן שתטופל עם תחליף להורמון התיירואיד.**
- אתה סובל ממחלת כבד או כליה

4 תופעות לוואי

פנה מייד לרופא אם אתה מבחין באחת מתופעות הלוואי הבאות – ייתכן שתזדקק לטיפול רפואי דחוף:

- תסמינים הכוללים כאב בבטן, בחילה, הקאה, עצירות או חום. אלו עלולים להיות סימנים של נקב במערכת העיכול – חור שמתפתח בקיבה או במעי שעלול להיות מסכן חיים.
- דימום חמור או בלתי נשלט עם תסמינים כגון הקאת דם, צואה שחורה, שתן דמי, כאב ראש, שיעול דמי.
- נפיחות, **כאב בידים ובכפות הרגליים** או קוצר נשימה.

- פצע שאינו נרפא.
- פרכוסים, כאבי ראש, בלבול או קושי להתרכז. אלו עלולים להיות סימנים של מצב הנקרא תסמונת אנצפלופתיה אחורית הפיכה (- posterior reversible encephalopathy syndrome PRES). מצב זה הינו נדיר (משפיע על פחות מ-1 מתוך 1,000 משתמשים).
- ~~תחושת רדימות, בלבול או אובדן הכרה. זה עלול לנבוע מבעיות כבד.~~
- כאב בפה, בשיניים ו/או בלסת, נפיחות או פצעים בתוך הפה, חוסר תחושה או תחושת כבדות בלסת, או התרופפות של השיניים. אלו יכולים להיות סימנים של נזק לעצם בלסת (אוסטאונקרוזיס).

תופעות לוואי נוספות של קבומטיקס כטיפול יחיד

תופעות לוואי שכיחות מאוד (עלולות להשפיע על יותר ממשתמש אחד מעשרה)

- אנמיה (רמות נמוכות של תאי דם אדומים) ורמות נמוכות של טסיות
- פעילות מופחתת של בלוטת התריס; התסמינים עלולים לכלול עייפות, עלייה במשקל, עצירות, תחושת קור ועור יבש
- תיאבון מופחת, שינוי בחוש הטעם
- רמות נמוכות של מגנזיום או אשלגן בדם
- רמות נמוכות של אלבומין בדם (אשר נושאים חומרים כמו הורמונים, תרופות ואינזימים לאורך גופר)
- כאב ראש וסחרחורת
- יתר לחץ דם (לחץ דם גבוה)
- דימום
- קושי בדיבור, צרידות, שיעול וקוצר נשימה
- אודם, נפיחות או כאב בפה או בגרון, קושי בדיבור, צרידות, שיעול
- פריחה על העור לעיתים עם שלפוחיות, גירוד, כאב של הידיים או כפות הרגליים, פריחה הפרעות בקיבה כולל שלשול, בחילה, הקאה, עצירות, קשיי עיכול וכאב בטן
- פריחה על העור לעיתים עם שלפוחיות, גירוד, כאב של הידיים או כפות הרגליים, פריחה או אודם של העור
- כאב בזרועות, בידיים, ברגליים או בכפות הרגליים
- תחושת עייפות או חולשה, דלקת ברירית הפה והעיכול נפיחות ברגליים ובזרועות
- ירידה במשקל
- בדיקות תפקודי כבד לא תקינות (כמויות מוגברות של אנזימי הכבד אספרטאט אמינוטרנספראז, אלנין אמינוטרנספראז)

- ~~תיאבון מופחת, ירידה במשקל, שינוי בחוש הטעם~~
- ~~עייפות, חולשה,~~
- ~~כאב ראש, סחרחורת~~
- ~~יתר לחץ דם (לחץ דם גבוה)~~
- ~~אנמיה (רמות נמוכות של תאי דם אדומים)~~
- ~~רמות נמוכות של טסיות~~
- ~~אודם, נפיחות או כאב בפה או בגרון, קושי בדיבור, צרידות, שיעול~~
- ~~שינויים בבדיקות הדם המשמשות לניטור הבריאות הכללית ותפקוד האיברים (כולל הכבד והכליות), רמות נמוכות של אלקטרוליטים (כגון מגנזיום או אשלגן)~~
- ~~קוצר נשימה~~
- ~~פעילות מופחתת של בלוטת התריס; התסמינים עלולים לכלול עייפות, עלייה במשקל, עצירות, תחושת קור ועור יבש~~
- ~~נפיחות ברגליים ובזרועות~~
- ~~כאב בזרועות, בידיים, ברגליים או בכפות הרגליים~~
- ~~רמות נמוכות של אלבומין בדם~~
- ~~נפיחות ברגליים ובזרועות~~
- ~~קוצר נשימה~~

תופעות לוואי שכיחות (עלולות להשפיע על עד 1 מתוך 10 משתמשים)

- מורסה (הצטברות מוגלה, עם נפיחות ודלקת)
- התייבשות
- קושי בבליעה
- צלולים באוזניים (טינטון)
- קרישי דם בכלי הדם ~~וצריאות~~
- קרישי דם ~~בריאות~~
- רמות נמוכות של תאי דם לבנים
- רמות סוכר גבוהות (היפרגליקמיה) או נמוכות (היפוגליקמיה) בדם
- עלייה או ירידה ברמות הסוכר בדם
- ירידה ברמות של סידן, נתן וזרחן בדם
- עלייה ברמות של אשלגן בדם
- עלייה ברמות של בילירובין בדם (אשר עלולה לגרום לצהבת/עור או עיניים צהובות)
- דלקת של העצבים (גורמת לחוסר תחושה, חולשה, עקצוץ או כאב צורב בזרועות וברגליים)
- עלייה ברמות עמילאז בדם
- עלייה ברמות ליפאז בדם
- עלייה ברמות כולסטרול או טריגליצרידים בדם
- חוסר תחושה, עקצוץ, תחושת צריבה או כאב בגפיים
- דלקת בלבלב
- קרע כואב או חיבור לא תקין של הרקמות בגוף (פיסטולה)
- מחלת ההחזר הקיבתי ושטי (עלייה של חומצת הקיבה)
- טחורים
- פה יבש וכאב בפה
- ~~תחושת רדימות, בלבול או אובדן הכרה עקב בעיות כבד~~
- עור יבש, גירוד חמור של העור, אקנה
- עיבוי שכבת העור החיצונית
- התקרחות (נשירה ודילול השיער), שינוי בצבע השיער, אדמומיות בעור
- כאב במפרקים, עוויתות שרירים
- חלבון בשתן (נראה בבדיקות)
- ~~תחושת צריבה או עקצוץ בלשון~~
- ~~סיבוכים בפצעים~~
- קושי בבליעה
- בדיקות תפקודי כבד לא תקינות (כמויות מוגברות של אנזימי הכבד פוספטאז אלקליין וגמא גלוטמיל טרנספראז בדם)
- בדיקות תפקודי כליות לא תקינות (כמויות מוגברות של קריאטנין בדם)

תופעות לוואי שאינן שכיחות (עלולות להשפיע על 1 מתוך 100 משתמשים)

- שבץ
- התקף אפילפטי
- יתר לחץ דם חמור
- קרישי דם בעורצקים
- הפחתה בזרימת המרה מהכבד
- תחושת צריבה או עקצוץ בלשון
- נזק לעצם בלסת
- התקף לב
- קריסת ריאה עם אוויר כלוא בחלל שבין הריאה לחזה, לעיתים קרובות גורמת לקוצר נשימה (חזה אוויר)

תופעות לוואי שכיחות אינה ידועה (תופעות שכיחות טרם נקבעה)

התקף לב

- התרחבות והיחלשות של דופן כלי דם או קרע בדופן כלי דם (מפרצות וביתור עורקי)
- דלקת של כלי הדם בעור

תופעות הלוואי הבאות דווחו עבור השילוב של קבומטיקס יחד עם ניבולומאב:

תופעות לוואי שכיחות מאוד (עלולות להשפיע על יותר ממשתמש אחד מעשרה)

- זיהומים של דרכי הנשימה העליונות
- פעילות מופחתת של בלוטת התריס; התסמינים עשויים לכלול עייפות, עלייה במשקל, עצירות, תחושת קור ועור יבש
- פעילות מוגברת של בלוטת התריס; התסמינים עשויים לכלול קצב לב מהיר, הזעה וירידה במשקל
- תיאבון ירוד, שינויים בחוש הטעם
- כאב ראש, סחרחורת
- לחץ דם גבוה
- קושי בדיבור, צרידות, שיעול, וקוצר נשימה
- קלקול קיבה, כולל שלשול, בחילה, הקאה, קשיי עיכול, כאב בטן ועצירות
- אודם, נפיחות או כאב בפה או בגרון (דלקת ברירות הפה)
- פריחה עורית לעיתים עם שלפוחיות, גרד, כאב של הידיים או כפות הרגליים, פריחה או **אודם של העורגירוד חמור**
- כאבי מפרקים (ארתרלגיה), עוויתות שרירים, חולשת שרירים וכאבי שרירים
- חלבון בשתן (נראה בבדיקות)
- תחושת עייפות או חולשה, חום ובצקת (נפיחות)

תופעות לוואי שכיחות (עלולות להשפיע על עד 1 מתוך 10 משתמשים)

- זיהום ריאה חמור (דלקת ריאות)
- עלייה בכמות תאי דם לבנים מסוימים הנקראים אוזינופילים
- תגובה אלרגית (כולל תגובה אנפילקטית)
- הפרשה מופחתת של הורמונים המיוצרים על ידי בלוטות האדרנל (בלוטות הנמצאות מעל הכליות)
- התייבשות
- דלקת של העצבים (גורמת לחוסר תחושה, חולשה, עקצוץ או כאב צורב בזרועות וברגליים)
- צלצולים באוזניים (טינטון)
- עיניים יבשות וראייה מטושטשת
- שינויים במהירות או בקצב פעימות הלב, קצב לב מהיר
- קרישי דם בכלי הדם
- דלקת ריאות (מאופיינת בשיעול וקושי בנשימה), קרישי דם בריאה, נזלים סביב הריאות
- דימום מהאף
- דלקת המעי הגס (קוליטיס), יובש בפה, כאב בפה, דלקת של הקיבה (גסטריטיס) וטחורים
- דלקת של הכבד (הפטיטיס)
- יובש בעור ו**אדמומיות גרד חמור של העור**
- אלופסיה (הידלדלות ונשירת השיער), שינוי בצבע השיער
- דלקת מפרקים (ארטריטיס)
- כשל כלייתי (כולל אובדן פתאומי בתפקוד הכליה)
- כאב, כאב חזה

שינויים בתוצאות בדיקות:

קבומטיקס לבדו: השילוב של קבומטיקס יחד עם ניבולומאב עלול לגרום לשינויים בתוצאות הבדיקות שיבצע הרופא. אלו כוללות:

- בדיקות תפקודי כבד חריגות (כמויות מוגברות של אנזימי הכבד אספרטאט אמינוטרנספראז, אלנין אמינוטרנספראז או פוספטאז אלקליין בדם, רמות גבוהות יותר של תוצרי הפסולת בילירובין).
- בדיקות תפקודי כליה חריגות (כמויות מוגברות של קריאטינין בדם)
- רמות סוכר גבוהות (היפרגליקמיה) או נמוכות (היפוגליקמיה) בדם
- אנמיה (ירידה במספר תאי הדם האדומים (המובילים חמצן), תאי הדם הלבנים (החשובים במלחמה בזיהום) או טסיות הדם (תאים המסייעים לקרישת הדם))
- רמה מוגברת של האנזים המפרק שומנים (ליפאז) ושל האנזים המפרק עמילן (עמילאז)
- ירידה ברמות כמות הפוספט
- עלייה או ירידה בכמות של סידן או אשלגן
- עלייה או ירידה ברמות של מגנזיום או נתרן בדם
- ירידה במשקל הגוף
- עלייה ברמות הטריגליצרידים בדם
- עלייה ברמות הכולסטרול בדם

קבומטיקס לבדו עלול לגרום לשינויים בתוצאות הבדיקות שבוצעו על ידי הרופא שלך. אלו כוללים:

- כמויות מוגברות של האנזים גמא-גלוטמיל טרנספראז
- ירידה בכמות חלבון אלבומין בדם (הנושא חומרים כמו הורמונים, תרופות ואינזימים בכל הגוף)

קבומטיקס בשילוב עם ניבולומאב עלול לגרום לשינויים בתוצאות הבדיקות שבוצעו על ידי הרופא שלך אלו כוללים:

- רמות מוגברות של מגנזיום או נתרן בדם

6. מידע נוסף

טבליות קבומטיקס ארוזות בבקבוק פלסטיק עם פקק העמיד לפתיחה על ידי ילדים. הבקבוק מכיל 30 טבליות מצופות, ו-3 סופחי לחות מסוג סיליקה ג'ל וסליל פוליאסטר למניעת נזק לטבליות המצופות. שמור את סופחי הלחות ואת סליל הפוליאסטר בבקבוק ואל תבלע אותם.

העלון לרופא והעלון לצרכן נמצאים בקישור, וכן נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על ידי פניה לבעל הרישום.

בברכה,

מדיסון פארמה בע"מ