

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CABOMETYX 20 mg tabletki powlekane
CABOMETYX 40 mg tabletki powlekane
CABOMETYX 60 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

CABOMETYX tabletki powlekane 20 mg

Każda tabletki powlekana zawiera (S)-jabłczan kabozantynibu w ilości odpowiadającej 20 mg kabozantynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 15,54 mg laktozy.

CABOMETYX tabletki powlekane 40 mg

Każda tabletki powlekana zawiera (S)-jabłczan kabozantynibu w ilości odpowiadającej 40 mg kabozantynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 31,07 mg laktozy.

CABOMETYX tabletki powlekane 60 mg

Każda tabletki powlekana zawiera (S)-jabłczan kabozantynibu w ilości odpowiadającej 60 mg kabozantynibu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 46,61 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

CABOMETYX 20 mg tabletki powlekane

Okrągłe żółte tabletki bez linii podziału, z wytłoczonym napisem „XL” po jednej stronie i „20” po drugiej stronie.

CABOMETYX 40 mg tabletki powlekane

Trójkątne żółte tabletki bez linii podziału, z wytłoczonym napisem „XL” po jednej stronie i „40” po drugiej stronie.

CABOMETYX 60 mg tabletki powlekane

Owalne żółte tabletki bez linii podziału, z wytłoczonym napisem „XL” po jednej stronie i „60” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy CABOMETRYX jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC):

- u nieleczonych wcześniej dorosłych pacjentów z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka (patrz punkt 5.1)
- u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego (VEGF).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem CABOMETRYX powinien rozpocząć lekarz z doświadczeniem w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Dawkowanie

Produkty lecznicze CABOMETRYX (kabozantynib) w tabletkach i COMETRIQ (kabozantynib) w kapsułkach nie są równoważne biologicznie i nie należy ich stosować zamiennie (patrz punkt 5.2). Jeśli pacjent musi zmienić leczenie z kabozantynibu w postaci kapsułek na kabozantynib w tabletkach, powinien kontynuować leczenie produktem CABOMETRYX w dawce nie większej niż 60 mg lub aktualnie stosowanej dawce produktu COMETRIQ (w zależności od tego, która jest mniejsza).

Zalecana dawka produktu CABOMETRYX wynosi 60 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu, w którym pacjent nie będzie już odnosić korzyści klinicznych z leczenia lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.

Postępowanie w razie podejrzanego działania niepożądanego produktu może wymagać czasowego przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki produktu CABOMETRYX (patrz Tabela 1). Jeśli konieczne jest zmniejszenie dawki, zaleca się zmniejszyć ją do 40 mg na dobę, a następnie do 20 mg na dobę. Przerwanie podawania zalecane jest w przypadku toksyczności stopnia 3. lub wyższego wg kryteriów CTCAE lub też nietolerowanej toksyczności stopnia 2. Zmniejszenie dawki zalecane jest w przypadku zdarzeń, które w razie przedłużającego się utrzymywania, mogłyby stać się poważne lub nietolerowane.

W razie pominięcia dawki przez pacjenta, pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki, jeśli do czasu przyjęcia kolejnej pozostało mniej niż 12 godzin.

Tabela 1: Zalecane modyfikacje dawki produktu CABOMETYX w razie wystąpienia działań niepożądanych

Działanie niepożądane i ciężkość	Modyfikacja leczenia
Działania niepożądane stopnia 1. lub stopnia 2., które są tolerowane i łatwo poddają się leczeniu	Modyfikacja dawki zwykle nie jest konieczna. W zależności od wskazań klinicznych można rozważyć leczenie podtrzymujące.
Działania niepożądane stopnia 2., które nie są tolerowane i nie ustępują pomimo zmniejszenia dawki lub zastosowania leczenia podtrzymującego	Przerwać leczenie do czasu ustąpienia objawu niepożądanego do stopnia ≤ 1 . Włączyć leczenie podtrzymujące w zależności od wskazań klinicznych. Rozważyć wznowienie leczenia w zmniejszonej dawce.
Działania niepożądane stopnia 3. (z wyjątkiem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych bez znaczenia klinicznego)	Przerwać leczenie do czasu ustąpienia objawu niepożądanego do stopnia ≤ 1 . Włączyć leczenie podtrzymujące w zależności od wskazań klinicznych. Wznowić leczenie w zmniejszonej dawce.
Działania niepożądane stopnia 4. (z wyjątkiem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych bez znaczenia klinicznego)	Przerwać leczenie. Wdrożyć odpowiednią opiekę medyczną. Jeśli objaw niepożądany ustąpi do stopnia ≤ 1 , wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. Jeśli objaw niepożądany nie ustąpi, trwale zakończyć leczenie produktem CABOMETYX.

Uwaga: Stopnie toksyczności określone są zgodnie z kryteriami oceny Narodowego Instytutu Raka - National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (NCI-CTCAE v.4).

Jednocześnie stosowane produkty lecznicze

Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie produkty lecznicze, które są silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4; należy również unikać jednoczesnego, długotrwałego stosowania produktów leczniczych, które są silnymi induktorami izoenzymu CYP3A4 (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Należy rozważyć wybór alternatywnego, jednocześnie stosowanego produktu leczniczego, który ma minimalne działanie indukujące lub hamujące CYP3A4, bądź nie ma na niego żadnego wpływu.

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaleca się określonej modyfikacji dawki w przypadku stosowania kabozantynibu u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat).

Rasa

Doświadczenie związane ze stosowaniem kabozantynibu u pacjentów rasy innej niż kaukaska jest ograniczone.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Należy zachować ostrożność, stosując kabozantynib u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek.

Nie zaleca się stosowania kabozantynibu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, ponieważ nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tego leku w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Zalecana dawka kabozantynibu dla pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby wynosi 40 mg raz na dobę. Pacjenci powinni być obserwowani w kierunku zdarzeń niepożądanych i w razie potrzeby należy zmodyfikować dawkę lub czasowo wstrzymać podawanie produktu (patrz punkt 4.2). Nie zaleca się stosowania kabozantynibu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, ponieważ nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tego leku w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniem czynności serca

Dostępne są jedynie ograniczone dane na temat stosowania leku u pacjentów z zaburzeniem czynności serca. Nie ma konkretnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kabozantynibu u dzieci i młodzieży w wieku < 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt CABOMETYX jest przeznaczony do podawania doustnego. Tabletki należy połykać w całości, nie dzieląc ich ani nie rozkruszając. Należy pouczyć pacjentów, aby nie jedli niczego co najmniej przez 2 godziny przed przyjęciem i przez 1 godzinę po przyjęciu produktu CABOMETYX.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ponieważ większość zdarzeń może wystąpić we wczesnej fazie leczenia, lekarz powinien starannie oceniać stan pacjenta przez pierwsze osiem tygodni leczenia, aby określić, czy konieczna jest modyfikacja dawki. Zdarzenia, które na ogół występują wcześniej, obejmują hipokalcemię, hipokaliemię, małopłytkowość, nadciśnienie tętnicze, erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową (zespół ręka-stopą), białkomocz oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (ból brzucha, zapalenie błon śluzowych, zaparcie, biegunka, wymioty).

W grupie pacjentów chorych na raka nerkowokomórkowego, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), zmniejszenie dawki i wstrzymanie podawania produktu związane z działaniami niepożądanymi wystąpiły, odpowiednio, u 59,8% i 70% pacjentów leczonych kabozantynibem w głównym badaniu klinicznym (METEOR). Dwukrotne zmniejszenie dawki wymagane było u 19,3% pacjentów. Mediana czasu do pierwszego zmniejszenia dawki wyniosła 55 dni, a do pierwszego wstrzymania podawania produktu wyniosła 38 dni.

U nieleczonych wcześniej pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, zmniejszenie dawki i wstrzymanie podawania produktu wystąpiły, odpowiednio, u 46% i 73% pacjentów leczonych kabozantynibem w badaniu klinicznym (CABOSUN).

Perforacje i przetoki

U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano przypadki poważnych żołądkowo-jelitowych (GI) perforacji i przetok w obrębie przewodu pokarmowego, niekiedy zakończonych zgonem. Pacjenci z zapalną chorobą jelit (np. chorobą Leśniowskiego- Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, zapaleniem otrzewnej, zapaleniem uchyłków lub zapaleniem wyrostka robaczkowego), pacjenci z nowotworowym naciekiem przewodu pokarmowego lub pacjenci z powikłaniami zabiegu chirurgicznego w obrębie przewodu pokarmowego (szczególnie związanymi z opóźnionym lub niepełnym wygojeniem) powinni przejść dokładną ocenę przed rozpoczęciem leczenia kabozantynibem, a następnie powinni być ściśle monitorowani w kierunku objawów perforacji i przetok, w tym ropni i posocznicy. Pacjenci z uporczywą lub nawracającą biegunką w okresie leczenia mogą być zagrożeni wystąpieniem przetoki odbytu. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u

pacjentów, u których wystąpi perforacja lub przetoka w obrębie przewodu pokarmowego, która nie poddaje się leczeniu.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, w tym przypadki zatorowości płuc oraz tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe. Należy zachować ostrożność stosując kabozantynib u pacjentów z czynnikami ryzyka takich zdarzeń lub z takimi zdarzeniami w wywiadzie. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów, u których wystąpi ostry zawał mięśnia sercowego lub inne klinicznie istotne tętnicze powikłanie zakrzepowo-zatorowe.

Krwotok

U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano przypadki ciężkiego krwotoku. Pacjenci z ciężkim krwawieniem w wywiadzie przed leczeniem, powinni przejść dokładną ocenę przed rozpoczęciem przyjmowania kabozantynibu. Nie należy podawać kabozantynibu pacjentom z ciężkim krwotokiem lub ryzykiem krwotoku.

Powikłania związane z ranami

U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano powikłania związane z ranami. W miarę możliwości leczenie kabozantynibem należy przerwać co najmniej 28 dni przed planowanym zabiegiem chirurgicznym, w tym zabiegiem stomatologicznym. Decyzję o ponownym podjęciu leczenia kabozantynibem po zabiegu chirurgicznym należy podjąć w oparciu o kliniczną ocenę procesu gojenia się ran. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów z powikłaniami gojenia się ran, które wymagają interwencji medycznej.

Nadciśnienie tętnicze

U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano przypadki nadciśnienia tętniczego. Ciśnienie krwi pacjenta powinno być prawidłowo kontrolowane przed rozpoczęciem leczenia kabozantynibem. Podczas leczenia kabozantynibem wszyscy pacjenci powinni być monitorowani w kierunku nadciśnienia oraz w miarę potrzeby leczeni z zastosowaniem standardowego leczenia przeciwnadciśnieniowego. W przypadku uporczywego nadciśnienia, utrzymującego się mimo zastosowania leków przeciwnadciśnieniowych, należy zmniejszyć dawkę kabozantynibu. Należy przerwać leczenie kabozantynibem, jeśli nadciśnienie jest ciężkie i utrzymuje się mimo zastosowanego leczenia przeciwnadciśnieniowego oraz zmniejszenia dawki kabozantynibu. Należy przerwać leczenie kabozantynibem w przypadku wystąpienia przełomu nadciśnieniowego.

Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa

U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano przypadki erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (PPES, zespół ręka-stopą). W razie ciężkiej PPES należy rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia kabozantynibem. Leczenie kabozantynibem w zmniejszonej dawce można wznowić, gdy PPES ustąpi do stopnia 1.

Białkomocz

U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano przypadki białkomoczu. W trakcie leczenia kabozantynibem należy regularnie monitorować zawartość białka w moczu. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów, u których wystąpi zespół nerczycowy.

Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii

U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano przypadki zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS). Należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia tego zespołu u każdego pacjenta z obecnością wielu objawów, takich jak napady padaczkowe, ból głowy, zaburzenia widzenia, splątanie lub zaburzenia czynności psychicznych. U pacjentów z RPLS należy przerwać leczenie kabozantynibem.

Wydłużenie odcinka QT

Kabozantynib należy ostrożnie stosować u pacjentów z wydłużeniem odcinka QT w wywiadzie, pacjentów, którzy przyjmują leki antyarytmiczne lub pacjentów z istotnymi współistniejącymi zaburzeniami krążenia, bradykardią lub zaburzeniem elektrolitów. Podczas przyjmowania

kabozantynibu należy okresowo monitorować EKG oraz elektrolity w surowicy krwi (wapń, potas i magnez).

Induktory i inhibitory izoenzymu CYP3A4

Kabozantynib jest substratem CYP3A4. Jednoczesne podawanie kabozantynibu z silnym inhibitorem CYP3A4, ketokonazolem, powodowało zwiększenie ekspozycji na kabozantynib w osoczu. Należy zachować ostrożność podając kabozantynib ze środkami, które są silnymi inhibitorami CYP3A4. Jednoczesne podawanie kabozantynibu z silnym induktorem CYP3A4, ryfampicyną, powodowało zmniejszenie ekspozycji na kabozantynib w osoczu. W związku z tym należy unikać długotrwałego podawania środków o silnym działaniu indukującym CYP3A4 razem z kabozantynibem (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Substraty glikoproteiny P

Kabozantynib okazał się być inhibitorem ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), ale nie substratem działania transportującego glikoproteiny P (P-gp) w dwukierunkowym układzie testowym z wykorzystaniem komórek MDR1-MDCK (komórki psiej nerki Madin-Darby'ego z przeniesionym genem MDR1). W związku z tym kabozantynib może powodować zwiększenie stężenia w osoczu podanych jednocześnie substratów P-gp. Należy pouczyć pacjentów o konieczności zachowania ostrożności w razie przyjmowania substratów P-gp (np. feksofenadyny, aliskirenu, ambrisentanu, eteksylanu dabigatranu, digoksyny, kolchicyny, marawiroku, pozakonazolu, ranolazyny, saksagliptyny, sitagliptyny, talinololu, tolwaptanu) podczas leczenia kabozantynibem (patrz punkt 4.5).

Inhibitory białka MRP2

Podanie inhibitorów MRP2 może spowodować zwiększenie stężenia kabozantynibu w osoczu. Z tego względu należy starannie rozważyć możliwość jednoczesnego stosowania inhibitorów MRP2 (np. cyklosporyny, efawirenzu, emtrycytabiny) (patrz punkt 4.5).

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na kabozantynib

Inhibitory i induktory izoenzymu CYP3A4

Podawanie ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4 (w dawce 400 mg na dobę przez 27 dni) zdrowym ochotnikom zmniejszyło klirens kabozantynibu (o 29%) i zwiększyło ekspozycję na kabozantynib w osoczu (AUC) po podaniu jednorazowej dawki o 38%. Dlatego też należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania silnych inhibitorów CYP3A4 (np. rytonawiru, itrakonazolu, erytromycyny, klarytromycyny, soku grejpfrutowego) z kabozantynibem.

Podawanie ryfampicyny, silnego induktora CYP3A4 (w dawce 600 mg na dobę przez 31 dni) zdrowym ochotnikom zwiększyło klirens kabozantynibu (4,3-krotnie) oraz zmniejszyło ekspozycję na kabozantynib w osoczu (AUC) po podaniu jednorazowej dawki o 77%. W związku z tym należy unikać długotrwałego jednoczesnego podawania silnych induktorów CYP3A4 (np. fenytoiny, karbamazepiny, ryfampicyny, fenobarbitalu lub preparatów zawierających ziele dziurawca [*Hypericum perforatum*]) z kabozantynibem.

Leki zmniejszające kwasowość soku żołądkowego

Jednoczesne podawanie inhibitora pompy protonowej (IPP) ezomeprazolu (40 mg na dobę przez 6 dni) z pojedynczą dawką 100 mg kabozantynibu zdrowym ochotnikom nie miało klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na kabozantynib w osoczu (AUC). Nie ma konieczności modyfikacji dawki w razie podawania leków zmniejszających kwasowość soku żołądkowego (tzn. inhibitorów pompy protonowej, antagonistów receptora H2 i leków zobojętniających) jednocześnie z kabozantynibem.

Inhibitory białka MRP2

Badania *in vitro* wykazały, że kabozantynib jest substratem białka MRP2. W związku z tym podanie inhibitorów MRP2 może spowodować zwiększenie stężenia kabozantynibu w osoczu.

Środki wiążące kwasy żółciowe

Środki wiążące kwasy żółciowe, takie jak cholestyramina i cholestagel, mogą wchodzić w interakcje z kabozantynibem i wpływać na wchłanianie (lub wchłanianie zwrotne), co może spowodować zmniejszenie ekspozycji (patrz punkt 5.2). Znaczenie kliniczne tych potencjalnych interakcji nie jest znane.

Wpływ kabozantynibu na inne produkty lecznicze

Nie przeprowadzono badań nad wpływem kabozantynibu na farmakokinetykę steroidowych środków antykoncepcyjnych. Ponieważ nie można zagwarantować niezmienionego działania antykoncepcyjnego, zaleca się stosowanie dodatkowych środków antykoncepcyjnych, takich jak metoda barierowa.

Ze względu na wysokie zdolności wiązania z białkami przez kabozantynib (patrz punkt 5.2), może wystąpić interakcja polegająca na zastąpieniu łączenia warfaryny z białkami osocza kabozantynibem. W przypadku stosowania takiej kombinacji leków, wartości INR powinny być monitorowane.

Substraty glikoproteiny P

Kabozantynib okazał się być inhibitorem ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), ale nie substratem działania transportującego P-gp w dwukierunkowym układzie testowym z wykorzystaniem komórek MDR1-MDCK (komórki psiej nerki Madin-Darby'ego z przeniesionym genem MDR1). W związku z tym kabozantynib może powodować zwiększenie stężenia w osoczu podanych jednocześnie substratów P-gp. Należy pouczyć pacjentów o konieczności zachowania ostrożności w razie przyjmowania substratów P-gp (np. feksofenadyny, aliskirenu, ambrisentanu, eteksylanu dabigatranu, digoksyny, kolchicyny, marawiroku, pozakonazolu, ranolazyny, saksagliptyny, sitagliptyny, talinololu, tolwaptanu) podczas leczenia kabozantynibem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety zdolne do zajścia w ciążę/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety zdolne do zajścia w ciążę muszą być pouczone o konieczności unikania zajścia w ciążę podczas przyjmowania kabozantynibu. Także partnerki mężczyzn przyjmujących kabozantynib muszą unikać zajścia w ciążę. Pacjenci i pacjentki oraz ich partnerki/partnerzy powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia, a także przez co najmniej 4 miesiące po jego zakończeniu. Ponieważ doustne środki antykoncepcyjne mogą nie zostać uznane za „skuteczne metody zapobiegania ciąży”, powinno się je stosować w połączeniu z inną metodą, taką jak metoda barierowa (patrz punkt 4.5).

Ciąża

Nie przeprowadzono żadnych badań z udziałem kobiet w ciąży przyjmujących kabozantynib. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozwój zarodkowo-płodowy oraz działanie teratogenne (patrz punkt 5.3). Możliwe zagrożenia dla człowieka nie jest znane. Produktu CABOMETYX nie stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania kabozantynibu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kabozantynib i (lub) jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Z uwagi na możliwe zagrożenie dla dziecka, matki powinny zaprzestać karmienia piersią podczas leczenia kabozantynibem oraz przez co najmniej 4 miesiące po zakończeniu leczenia.

Płodność

Nie ma dostępnych danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi. Biorąc pod uwagę niekliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa, leczenie kabozantynibem może upośledzać płodność u mężczyzn i kobiet (patrz punkt 5.3). Należy poinformować zarówno mężczyzn jak i kobiety o możliwości zasięgnięcia porady oraz rozważenia możliwości zachowania płodności przed podjęciem leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Kabozantynib wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ze stosowaniem kabozantynibu związane są takie działania niepożądane, jak zmęczenie i osłabienie. W związku z tym zaleca się ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze ciężkie działania niepożądane związane ze stosowaniem leku to nadciśnienie tętnicze, biegunka, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (ang. PPES), zatorowość płucna, zmęczenie oraz hipomagnezemia.

Najczęstsze działania niepożądane dowolnego stopnia (występujące u co najmniej 25% pacjentów) to biegunka, nadciśnienie tętnicze, zmęczenie, podwyższona aktywność AspAT i AlAT, nudności, zmniejszenie apetytu, PPES, zaburzenia smaku, zmniejszenie liczby płytek krwi, zapalenie jamy ustnej, niedokrwistość, wymioty, zmniejszenie masy ciała, niestrawność oraz zaparcia. Nadciśnienie tętnicze obserwowano częściej w populacji nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC (67%) w porównaniu z pacjentami z RCC, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) (37%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione w Tabeli 2. są uporządkowane zgodnie z przyjętą w MedDRA klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Podane częstości obejmują wszystkie stopnie działań niepożądanych i zdefiniowane są następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane w obrębie każdej grupy częstości występowania wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 2: Działania niepożądane leku (ang. ADRs) zgłaszane w związku z zastosowaniem kabozantynibu u pacjentów z zaawansowanym RCC

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		ropień		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość, limfopenia, neutropenia, małopłytkowość			
Zaburzenia endokrynologiczne	niedoczynność tarczycy			
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	odwodnienie, zmniejszenie łaknienia, hiperglikemia, hipoglikemia, hipofosfatemia, hypoalbuminemia, hipomagnezemia, hiponatremia, hipokaliemia, hiperkaliemia, hipokalcemia, hiperbilirubinemia			
Zaburzenia układu nerwowego	obwodowa neuropatia czuciowa, zaburzenie smaku, ból głowy, zawroty głowy		drgawki	incydent naczyniowo-mózgowy,
Zaburzenia ucha i błędnika		szumy uszne		
Zaburzenia serca				zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie tętnicze	zakrzepica żył, zakrzepica tętnicza		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	dysfonia, duszność, kaszel	zatorowość płucna		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, ból brzucha, niestrawność, ból w jamie ustnej, suchość błon śluzowych jamy ustnej	zapalenie trzustki, ból nadbrzusza, refluks żołądkowo-przełykowy, guzki krwawnicze	przetoka odbytu	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			cholestatyczne zapalenie wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, trądzikopodobne zapalenie skóry, wysypka, wysypka grudkowo-plamista, suchość skóry, łysienie, zmiana koloru włosów	świąd		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból kończyn, skurcze mięśni, bóle stawów		martwica kości szczęki	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	białkomocz			
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, astenia	obrzęk obwodowy		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Badania diagnostyczne	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności AlAT, AspAT i ALP w surowicy, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny, zwiększenie stężenia triglicerydów, zmniejszenie liczby białych krwinek, zwiększenie aktywności GGT, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie aktywności lipazy			
Urazy, zatrucia oraz powikłania po zabiegach		powikłania gojenia ran		

Opis wybranych działań niepożądanych

Dane dotyczące następujących działań niepożądanych pochodzą od pacjentów, którzy otrzymywali produkt Cabometyx w dawce 60 mg raz na dobę doustnie w kluczowych badaniach u pacjentów z RCC, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) oraz u nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC (punkt 5.1).

Perforacja przewodu pokarmowego

W badaniu z udziałem pacjentów z RCC, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) (METEOR), perforację przewodu pokarmowego zgłoszono u 0,9% (3/331) pacjentów z RCC leczonych kabozantynibem. Zdarzenia te miały stopień 2 lub 3. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 10,0 tygodni.

W badaniu z udziałem nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC (CABOSUN), perforację przewodu pokarmowego zgłoszono u 2,6% (2/78) pacjentów leczonych kabozantynibem. Zdarzenia te miały nasilenie stopnia 4. i 5.

W programie badań klinicznych kabozantynibu wystąpiły przypadki perforacji, zakończone zgonem.

Przetoki

W badaniu z udziałem pacjentów z RCC, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) (METEOR), przetoki zgłoszono u 1,2% (4/331) pacjentów leczonych kabozantynibem, w tym przetoki odbytu u 0,6% (2/331) pacjentów leczonych

kabozantynibem. Jedno zdarzenie miało stopień 3, pozostałe miały stopień 2. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 30,3 tygodnia.

W badaniu z udziałem nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC (CABOSUN), nie zgłoszono żadnych przypadków przetok.

Krwotok

W badaniu z udziałem pacjentów z RCC, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) (METEOR), częstość występowania ciężkich zdarzeń krwotocznych (stopnia ≥ 3 .) u pacjentów z RCC leczonych kabozantynibem wynosiła 2,1% (7/331). Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 20,9 tygodnia.

W badaniu z udziałem nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC (CABOSUN), częstość występowania ciężkich zdarzeń krwotocznych (stopnia ≥ 3) u pacjentów z RCC leczonych kabozantynibem wynosiła 5,1% (4/78).

W programie badań klinicznych kabozantynibu wystąpiły przypadki krwotoków zakończone zgonem.

Zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (RPLS)

W badaniach METEOR lub CABOSUN nie wystąpiły żadne przypadki RPLS, jednakże zgłoszono takie przypadki w innych badaniach klinicznych kabozantynibu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma swoistego leczenia przedawkowania kabozantynibu, a prawdopodobne objawy przedawkowania nie zostały określone.

W przypadku podejrzewanego przedawkowania, należy wstrzymać podawanie kabozantynibu i zastosować leczenie podtrzymujące. Kliniczne laboratoryjne parametry metabolizmu należy kontrolować co najmniej raz w tygodniu lub tak często, jak będzie to wskazane klinicznie, aby ocenić zachodzące zmiany. Działania niepożądane związane z przedawkowaniem należy leczyć objawowo.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: lek przeciwnowotworowy, inhibitor kinaz białkowych, kod ATC: L01XE26.

Mechanizm działania

Kabozantynib jest małą cząsteczką, która hamuje liczne receptory kinaz tyrozynowych (RTK) związane ze wzrostem nowotworu i angiogenezą, patologiczną przebudową kości, opornością na leki i tworzeniem przerzutów nowotworu. Kabozantynib był badany w kierunku działania hamującego wobec szeregu kinaz i został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów MET (białka receptorowego czynnika wzrostu hepatocytów) oraz VEGF (czynnika wzrostu śródbłonka naczyń). Ponadto kabozantynib hamuje inne kinazy tyrozynowe, w tym receptor GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3,

MER, receptor czynnika komórek macierzystych (KIT), TRKB, fms-podobną kinazę tyrozynową 3 (FLT3) i TIE-2.

Działanie farmakodynamiczne

Wykazano dla kabozantynibu zależne od dawki hamowanie wzrostu nowotworu, regresję nowotworu i (lub) hamowanie przerzutów w szerokim spektrum nieklinicznych modeli nowotworów.

Elektrofizjologia serca

W kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy zaobserwowano zwiększenie odstępu QT skorygowanego wg wzoru Fridericia (QTcF) o 10 - 15 ms w Dniu 29 (ale nie w Dniu 1) względem punktu początkowego po rozpoczęciu leczenia kabozantynibem (w dawce 140 mg raz na dobę). Efekt ten nie wiązał się ze zmianą morfologii załamek EKG ani nowymi rytmami pracy serca. U żadnego z pacjentów leczonych kabozantynibem w tym badaniu ani w badaniach obejmujących RCC (w dawce 60 mg) nie stwierdzono potwierdzonego QTcF > 500 ms.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dane kliniczne dotyczące raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym zastosowaniu terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu CABOMETYX u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) oceniano w wieloośrodkowym badaniu fazy III prowadzonym metodą otwartej próby z randomizacją (METEOR). Pacjenci (n = 658) z zaawansowanym RCC z komponentą jasnokomórkową, którzy otrzymali uprzednio co najmniej jeden inhibitor receptora kinazy tyrozynowej VEGF (TKI VEGFR) zostali zrandomizowani (w stosunku 1: 1) do leczenia produktem CABOMETYX (n = 330) lub ewerolimusem (n = 328). Pacjenci mogli otrzymywać uprzednie leczenie, w tym cytokiny i przeciwciała skierowane przeciwko VEGF, receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub jego ligandom. Do udziału dopuszczeni byli pacjenci z leczonymi przerzutami do mózgu. Okres przeżycia bez progresji choroby (PFS) oceniany był przez niezależną komisję oceny danych radiologicznych bez znajomości przydzielonego leczenia; główna analiza objęła pierwszych 375 pacjentów zrandomizowanych do badania. Drugorzędowymi kryteriami końcowej oceny skuteczności był wskaźnik odpowiedzi obiektywnej (ORR) i ogólne przeżycie (OS). Ocenę guza przeprowadzano co 8 tygodni przez pierwsze 12 miesięcy, a następnie co 12 tygodni.

Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka choroby w grupie otrzymującej CABOMETYX i w grupie otrzymującej ewerolimus były podobne. Większość pacjentów stanowili mężczyźni (75%), a mediana wieku wynosiła 62 lata. Z pacjentów tych, 71% otrzymało uprzednio tylko 1 TKI VEGFR; u 41% pacjentów jedynym uprzednim TKI VEGFR był sunitynib. Zgodnie z kryteriami prognostycznymi Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), 46% pacjentów miało kategorię korzystną ryzyka (brak czynników ryzyka), 42% kategorię pośrednią (1 czynnik ryzyka) a 13% - złą (2 lub 3 czynniki ryzyka). U 54% pacjentów występowały przerzuty w 3 lub więcej narządach, w tym w płucu (63%), węzłach chłonnych (62%), wątrobie (29%) i kościach (22%). Mediana okresu leczenia wyniosła 7,6 miesiąca (zakres 0,3-20,5) dla pacjentów otrzymujących CABOMETYX i 4,4 miesiąca (zakres 0,21-18,9) dla pacjentów otrzymujących ewerolimus.

Wykazano statystycznie znamiennej poprawę PFS dla produktu CABOMETYX w porównaniu z ewerolimusem (Rycina 1 i Tabela 3). Planowana okresowa analiza OS przeprowadzona została jednocześnie z analizą PFS, ale nie osiągnęła tymczasowej granicy istotności statystycznej (202 przypadki, HR=0,68 [0,51; 0,90], p=0,006). W kolejnej, nieplanowanej tymczasowej analizie OS wykazano statystycznie znamiennej poprawę u pacjentów zrandomizowanych do produktu CABOMETYX w porównaniu z ewerolimusem (320 przypadków, mediana 21,4 miesiąca wobec 16,5 miesiąca; HR=0,66 [0,53; 0,83], p=0,0003; Rycina 2). Porównywalne wyniki OS obserwowano w analizie uzupełniającej (opisowej) w 430 przypadkach.

Eksploracyjne analizy PFS i OS w populacji ITT także wykazały spójne wyniki świadczące na korzyść produktu CABOMETYX w porównaniu z ewerolimusem w różnych podgrupach określonych

na podstawie wieku (< 65 lub ≥ 65 lat), płci, grupy ryzyka MSKCC (korzystne, pośrednie, złe), statusu ECOG (0 lub 1), czasu od rozpoznania do randomizacji (< 1 rok lub ≥ 1 rok), statusu MET guza (wysoki, niski lub nieznan), przerzutów do kości (brak lub obecne), przerzutów trzewnych (brak lub obecne), przerzutów do kości i trzewi (brak lub obecne), liczby uprzednio stosowanych TKI VEGFR (1 lub ≥ 2) i czasu trwania leczenia pierwszym TKI VEGFR (≤ 6 miesięcy lub > 6 miesięcy).

Wyniki w zakresie wskaźnika odpowiedzi obiektywnej podsumowane są w Tabeli 4.

Rycina 1: Krzywa Kaplana-Meiera dla okresu przeżycia bez progresji choroby na podstawie analizy przez niezależną komisję oceny danych radiologicznych u pacjentów z RCC, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) (pierwszych 375 zrandomizowanych pacjentów)

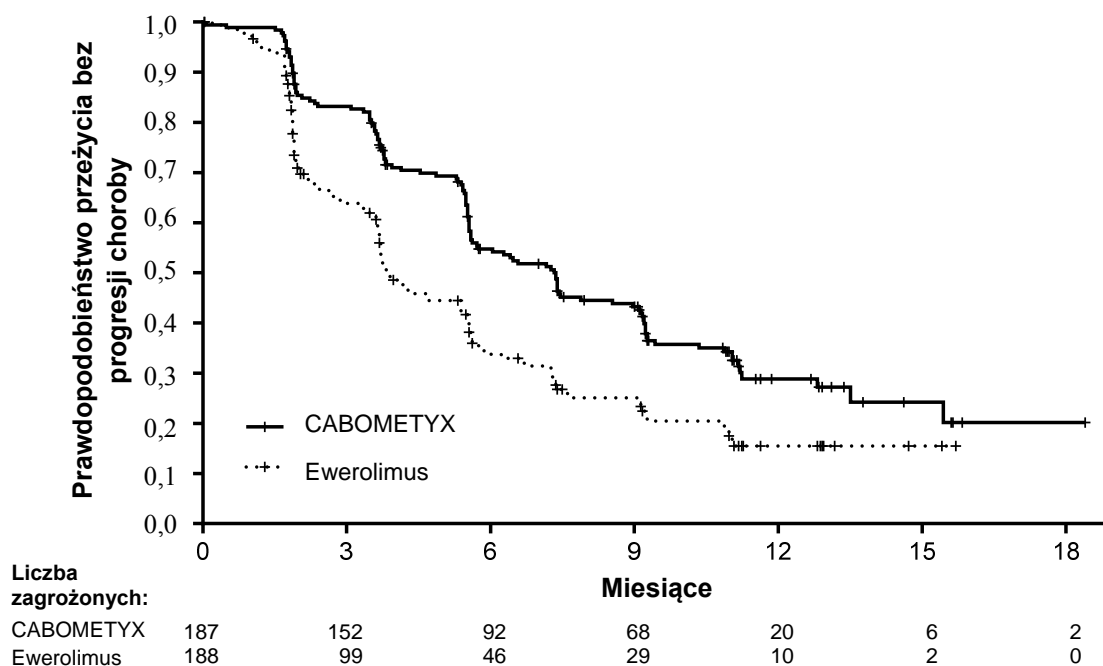


Tabela 3: Podsumowanie analizy PFS przez niezależną komisję oceny danych radiologicznych u pacjentów z RCC, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF)

Kryterium oceny końcowej	Populacja głównej analizy PFS		Populacja zgodna z zamiarem leczenia (ITT)	
	CABOMETYX	Ewerolimus	CABOMETYX	Ewerolimus
	n = 187	n = 188	n = 330	n = 328
Mediana PFS (95% CI), miesiące	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), wartość p ¹	0,58 (0,45; 0,74), p < 0,0001		0,51 (0,41; 0,62), p < 0,0001	

¹ stratyfikowany test logarytmiczny rang

Rycina 2: Krzywa Kaplana-Meiera dla ogólnego przeżycia u pacjentów z RCC, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF)

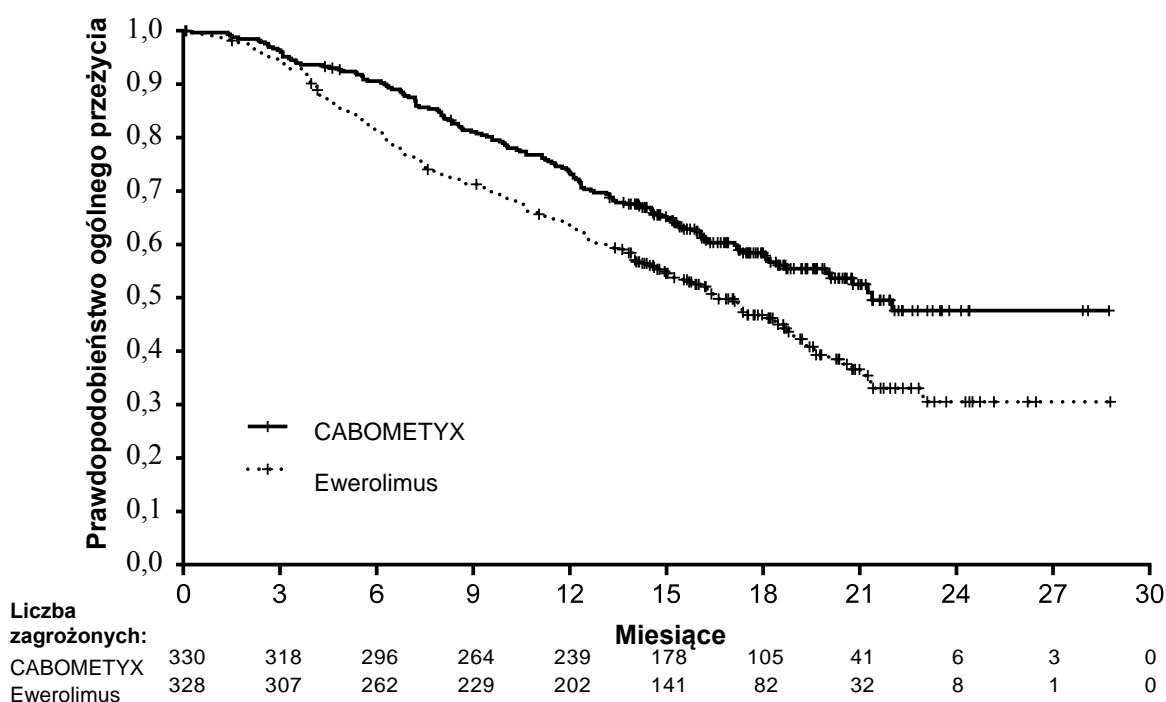


Tabela 4: Podsumowanie analizy ORR przez niezależną komisję oceny danych radiologicznych i przez badaczy u pacjentów z RCC, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF)

Kryterium oceny końcowej	Główna analiza ORR, populacja ITT (niezależna komisja)		ORR w ocenie badaczy, populacja ITT	
	CABOMETYX	Ewerolimus	CABOMETYX	Ewerolimus
	n = 330	n = 328	n = 330	n = 328
ORR (tylko częściowe odpowiedzi) (95% CI)	17% (13%; 22%)	3% (2%; 6%)	24% (19%; 29%)	4% (2%; 7%)
Wartość p ¹	p < 0,0001		p < 0,0001	
Odpowiedź częściowa	17%	3%	24%	4%
Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi, miesiące (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 choroba jako najlepsza odpowiedź	65%	62%	63%	63%
Postępująca choroba jako najlepsza odpowiedź	12%	27%	9%	27%

¹ test chi-kwadrat

Dane kliniczne dotyczące raka nerkowokomórkowego u nieleczonych wcześniej pacjentów

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu CABOMETYX u nieleczonych wcześniej pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym oceniano w wielośrodkowym badaniu klinicznym prowadzonym metodą otwartej próby z randomizacją (CABOSUN). Pacjenci (n=157) z nieleczonym wcześniej, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami RCC z komponentą jasnokomórkową byli losowo przydzielani (w stosunku 1:1) do grupy otrzymującej CABOMETYX (n=79) lub sunitynib (n=78). Pacjenci musieli należeć do grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka wg kategorii grupy ryzyka International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC). Pacjentów stratyfikowano według grupy ryzyka IMDC oraz występowania przerzutów do kości (tak/nie). Około 75% pacjentów zostało poddanych nefrektomii przed rozpoczęciem leczenia.

U pacjentów z grupy ryzyka pośredniego występował jeden lub dwa spośród następujących czynników ryzyka, natomiast u pacjentów z grupy niekorzystnego ryzyka występowały trzy lub więcej czynników ryzyka: czas od rozpoznania RCC do rozpoczęcia leczenia systemowego < 1 roku, Hgb < DGN, skorygowane stężenie wapnia > GGN, KPS < 80%, liczba neutrofilii > GGN oraz liczba płytek krwi > GGN.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był okres przeżycia bez progresji choroby (PFS). Drugorzędowymi punktami końcowymi były odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) i przeżycie całkowite (OS). Ocenę guza przeprowadzano co 12 tygodni.

Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka choroby w grupie otrzymującej CABOMETYX i w grupie otrzymującej sunitynib były podobne. Większość pacjentów stanowili mężczyźni (78%), a mediana wieku wynosiła 62 lata. Rozkład pacjentów wg grup ryzyka IMDC był następujący: 81% - ryzyko pośrednie (1-2 czynników ryzyka) oraz 19% - ryzyko niekorzystne (≥ 3 czynników ryzyka). U większości pacjentów (87%) status ECOG wynosił 0 lub 1; u 13% - status ECOG wynosił 2. Przerzuty do kości występowały u 36% pacjentów.

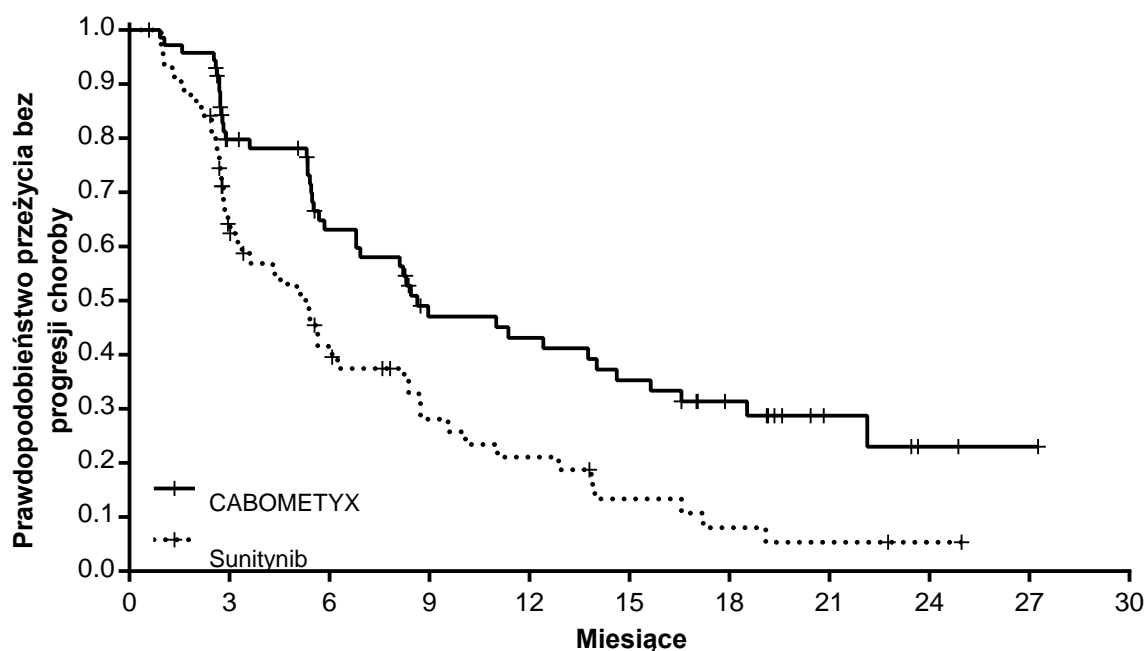
Ocena retrospektywna przeprowadzona przez niezależną komisję oceny danych radiologicznych bez znajomości przydzielonego leczenia wykazała znamienne poprawę przeżycia bez progresji choroby (PFS) w przypadku produktu CABOMETYX w porównaniu z sunitynibem (Ryc. 3 i Tabela 5). Wyniki analizy przeprowadzonej przez badaczy oraz analizy przeprowadzonej przez niezależną komisję oceny danych były zgodne.

U pacjentów z pozytywnym, jak i negatywnym statusem MET wykazano korzystne działanie produktu CABOMETYX w porównaniu z sunitynibem, z większą aktywnością u pacjentów z pozytywnym statusem MET w porównaniu z pacjentami z negatywnym statusem MET [odpowiednio HR=0,32 (0,16; 0,63) w por. z 0,67 (0,37; 1,23)].

Leczenie produktem CABOMETYX było związane z trendem w kierunku wydłużenia okresu przeżycia w porównaniu z sunitynibem (Tabela 5). Badanie nie miało wystarczającej mocy statystycznej do analizy OS, a dane obejmowały zbyt krótki okres.

Wyniki dotyczące odsetka obiektywnych odpowiedzi (ORR) podsumowano w Tabeli 5.

Ryc. 3: Krzywa Kaplana-Meiera dla okresu przeżycia bez progresji choroby na podstawie analizy przez niezależną komisję oceny danych radiologicznych u nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC



Liczba zagrożonych:		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
CABOMETYX	79	51	37	24	22	18	12	5	2	1	0	0
Sunitynib	78	36	21	12	9	5	3	2	1	0	0	0

Tabela 5: Wyniki dotyczące skuteczności u nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC (populacja ITT, CABOSUN)

	CABOMETYX (n=79)	Sunitynib (n=78)
Okres przeżycia bez progresji choroby (PFS) wg IRC^a		
Mediana PFS w miesiącach (95% CI)	8,6 (6,2, 14,0)	5,3 (3,0, 8,2)
HR (95% CI); stratyfikowany ^{b,c}	0,48 (0,32, 0,73)	
Wartość p dla dwustronnego testu logarytmicznegorang: stratyfikowana ^b	p=0,0005	
Okres przeżycia bez progresji choroby (PFS) wg badacza		
Mediana PFS w miesiącach (95% CI)	8,3 (6,5, 12,4)	5,4 (3,4, 8,2)
HR (95% CI); stratyfikowany ^{b,c}	0,56 (0,37, 0,83)	
Wartość p dla dwustronnego testu logarytmicznego rang: stratyfikowana ^b	p=0,0042	
Przeżycie całkowite (OS)		
Mediana OS w miesiącach (95% CI)	30,3 (14,6, NE)	21,0 (16,3, 27,0)
HR (95% CI); stratyfikowany ^{b,c}	0,74 (0,47, 1,14)	
Odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR) n (%) wg IRC		
Odpowiedzi całkowite	0	0
Odpowiedzi częściowe	16 (20)	7 (9)
ORR (wyłącznie odpowiedzi częściowe)	16 (20)	7 (9)
Choroba stabilna	43 (54)	30 (38)
Progresja choroby	14 (18)	23 (29)
Odsetek odpowiedzi całkowitych (ORR) n (%) wg badacza		

Odpowiedzi całkowite	1 (1)	0
Odpowiedzi częściowe	25 (32)	9 (12)
ORR (wyłącznie odpowiedzi częściowe)	26 (33)	9 (12)
Choroba stabilna	34 (43)	29 (37)
Progresja choroby	14 (18)	19 (24)

^a zgodnie z zasadami odcięcia danych w UE

^b czynniki stratyfikacji według IxRS uwzględniają kategorie ryzyka IMDC (ryzyko pośrednie, ryzyko niekorzystne oraz przerzuty do kości (tak, nie)

^c szacowanie przy użyciu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa skorygowane o czynniki stratyfikacji wg IxRS.

Współczynnik ryzyka <1 wskazuje okres przeżycia bez progresji choroby na korzyść kabozantynibu

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego CABOMETYX we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu raka nerki i miedniczek nerkowych (z wyjątkiem nerczaka zarodkowego, nefroblastomatozy, mięsaka jasnokomórkowego, nerczaka mezoblastycznego, raka rdzeniastego nerki i guza rabdoidalnego nerki) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po doustnym podaniu kabozantynibu, maksymalne stężenie kabozantynibu w osoczu osiągane jest po 3 do 4 godzinach po podaniu. Profile stężenia leku w osoczu względem czasu wskazują, że wchłanianie leku po raz drugi osiąga wartość maksymalną 24 godziny po podaniu, co sugeruje, że kabozantynib podlega recyrkulacji jelitowo-wątrobowej.

W porównaniu z podaniem dawki jednorazowej, wielokrotne podanie kabozantynibu w dawce dobowej 140 mg przez 19 dni spowodowało około 4- do 5-krotne zwiększenie średniej kumulacji kabozantynibu (w oparciu o AUC); stan stacjonarny został osiągnięty około Dnia 15.

Posiłek wysokotłuszczowy spowodował umiarkowane zwiększenie wartości C_{maks} i AUC (odpowiednio, o 41% i 57%) względem wartości stwierdzonych u zdrowych ochotników, którzy na czczo przyjęli doustnie pojedynczą dawkę 140 mg kabozantynibu. Nie ma dokładnych informacji dotyczących rzeczywistego wpływu posiłku spożytego 1 godzinę po przyjęciu kabozantynibu.

Nie wykazano równoważności biologicznej kabozantynibu w postaci kapsułki i tabletki po podaniu jednorazowej dawki 140 mg zdrowym ochotnikom. Zaobserwowano 19% zwiększenie C_{maks} w przypadku postaci tabletki (CABOMETYX) w porównaniu do postaci kapsułki (COMETRIQ). Zaobserwowano też mniejszą niż 10% różnicę wartości AUC pomiędzy postacią tabletki (CABOMETYX) a postacią kapsułki (COMETRIQ).

Dystrybucja

W warunkach *in vitro* kabozantynib wiąże się silnie z białkami ludzkiego osocza ($\geq 99,7\%$). W modelu farmakokinetyki populacyjnej objętość dystrybucji (V_z) wynosi około 319 l (SE: $\pm 2,7\%$). Wiązanie z białkami było niezmiennione u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek lub wątroby.

Metabolizm

Kabozantynib był metabolizowany w warunkach *in vivo*. W osoczu stwierdzono obecność czterech metabolitów o ekspozycji (AUC) przekraczającej 10% ekspozycji na związek macierzysty: N-tlenek-XL184, XL184 (produkt hydrolizy amidów), siarczan monohydroksylowy XL184 oraz 6-demetylo siarczan produktu hydrolizy amidów. Każdy z dwóch niesprzężonych metabolitów (N-tlenek XL184 oraz XL184 w postaci produktu hydrolizy amidów), które posiadają <1% siły hamującej macierzystego kabozantynibu względem docelowych kinaz, stanowią <10% całkowitej związanej z lekiem ekspozycji w osoczu.

W warunkach *in vitro*, kabozantynib jest substratem metabolizmu izoenzymu CYP3A4; przeciwciała neutralizujące CYP3A4 hamowało powstawanie metabolitu N-tlenku XL184 o >80% w inkubowanych mikrosomach wątroby ludzkiej przy katalitycznym działaniu NADPH; z kolei przeciwciała neutralizujące CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 oraz CYP2E1 nie wywierały żadnego wpływu na tworzenie się metabolitów kabozantynibu. Przeciwciała neutralizujące CYP2C9 wykazywało minimalny wpływ na tworzenie się metabolitów kabozantynibu (tzn. zmniejszenie o <20%).

Eliminacja

W analizie farmakokinetyki populacyjnej kabozantynibu przy użyciu danych zebranych od 318 pacjentów z RCC i 63 zdrowych ochotników po doustnym podaniu dawek 60 mg, 40 mg i 20 mg końcowy okres półtrwania kabozantynibu w osoczu wyniósł około 99 godzin. Szacowany średni klirens (CL/F) w stanie stacjonarnym wyniósł 2,2 l/godz. W okresie 48 dni po podaniu zdrowym ochotnikom jednorazowej dawki kabozantynibu znakowanego izotopem węgla ¹⁴C, odzyskano około 81% całości podanej dawki radioaktywnej, z czego 54% w stolcu i 27% w moczu.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Zaburzenie czynności nerek

Wyniki badania obejmującego pacjentów z zaburzeniem czynności nerek wskazują, że stosunki najmniejszych kwadratów średnich geometrycznych dla parametrów ekspozycji na kabozantynib w osoczu, C_{maks} i AUC_{0-inf} , były o 19% i 30% większe dla pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (90% CI dla C_{maks} 91,60% do 155,51%; AUC_{0-inf} 98,79% do 171,26%) oraz o 2% i 6-7% większe (90% CI dla C_{maks} 78,64% do 133,52%; AUC_{0-inf} 79,61% do 140,11%) dla pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek. Badanie nie obejmowało pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

Zaburzenie czynności wątroby

Wyniki badania z udziałem pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby wskazują, że ekspozycja (AUC_{0-inf}) zwiększyła się o 81% i 63% u pacjentów z, odpowiednio, łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (90% CI dla AUC_{0-inf} : 121,44% do 270,34% dla łagodnego i 107,37% do 246,67% dla umiarkowanego upośledzenia). Badanie nie obejmowało pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Rasa

Analiza farmakokinetyki populacyjnej nie wykazała znaczących różnic klinicznych w farmakokinetyce kabozantynibu w zależności od rasy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, a które występowały u zwierząt po narażeniu podobnym do występującego w warunkach klinicznych i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej, były następujące:

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym, obejmujące szczury i psy, trwające przez okres do 6 miesięcy, wykazały, że narządami narażonymi na działanie toksyczne są: przewód pokarmowy, szpik kostny, tkanki chłonne oraz tkanki nerki, nadnercza i układu rozrodczego. Stężenie niewywołujące zauważalnych działań niepożądanych (NOAEL) związane z tymi obserwacjami było mniejsze od klinicznej ekspozycji, obserwowanej u ludzi po przewidzianej dawce leczniczej.

Badania genotoksyczności przeprowadzone z zastosowaniem standardowego zestawu testów nie wykazały mutagennego ani klastogennego działania kabozantynibu. Działanie rakotwórcze kabozantynibu oceniane było z udziałem dwóch gatunków: transgenicznych myszy rasH2 i szczurów Sprague-Dawley. W dwuletnim badaniu działania rakotwórczego u szczurów zaobserwowano zwiększoną częstość występowania łagodnego guza chromochłonnego, samego lub w połączeniu ze złośliwym guzem chromochłonnym / złożonym złośliwym guzem chromochłonnym rdzenia nadnerczy u obu płci w ekspozycji dużo niższej niż przewidywana u ludzi. Znaczenie kliniczne

zaobserwowanych u szczurów zmian nowotworowych nie jest jednoznaczne, ale przypuszczalnie niewielkie.

Kabozantynib nie wykazał działania rakotwórczego w mysim modelu rasH2 na nieco wyższym poziomie ekspozycji niż zamierzona terapeutyczna ekspozycja u ludzi.

Badania płodności przeprowadzone na szczurach wykazały zmniejszenie płodności u samców i samic. Ponadto u psów zaobserwowano osłabienie spermatogenezy na poziomie ekspozycji mniejszym od poziomu klinicznej ekspozycji, obserwowanej u ludzi po przewidzianej dawce leczniczej.

Badania wpływu na rozwój zarodkowo-płodowy przeprowadzono na szczurach i królikach. U szczurów kabozantynib powodował utratę zarodka po zagnieżdżeniu, obrzęk płodu, rozszczep podniebienia/wargi, aplazję skóry oraz załamany lub szczątkowy ogon. U królików kabozantynib powodował zmiany tkanek miękkich płodu (zmniejszoną śledzionę, mały lub brakujący płąt środkowy płuca) oraz zwiększoną częstość występowania uogólnionych wad rozwojowych. NOAEL dla wyników badań toksycznego wpływu na rozwój zarodkowo-płodowy oraz badań działania teratogennego był mniejszy od poziomu klinicznej ekspozycji, obserwowanej u ludzi po przewidzianej dawce leczniczej.

Po podaniu kabozantynibu młodym szczurom (korelacja z populacją dzieci w wieku >2 lat) obserwowano u nich zwiększoną liczbę leukocytów, osłabioną hematopoezę, dojrzewający/niedojrzały układ rozrodczy u samic (bez opóźnionego otwarcia pochwy), zaburzenia zębów, zmniejszoną zawartość składników mineralnych i gęstość kości, pigmentację wątroby oraz przerost węzłów chłonnych. Objawy stwierdzone w obrębie macicy/jajników oraz osłabiona hematopoeza były przemijające, podczas gdy wpływ na strukturę kostną oraz pigmentacja wątroby pozostawały bez zmian. U młodych szczurów (korelacja z populacją dzieci w wieku < 2 lat) stwierdzono podobne obserwacje związane z leczeniem, jednakże szczury takie wydawały się bardziej wrażliwe na toksyczne działanie kabozantynibu po porównywalnych dawkach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza bezwodna
Hydroksypropyloceluloza
Sodu kroskarmeloza
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka

Hypromeloza 2910
Tytanu dwutlenek (E171)
Triocetan glicerolu
Tlenek żelaza żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z PVC/PCTFE zamknięte folią aluminiową, zawierające po 7 tabletek powlekanych. Każde pudełko zawiera 4 blistry zawierające łącznie 28 tabletek powlekanych.

Butelka z HDPE z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczonym przed otwarciem przez dzieci i 3 pojemniki zawierające silikonowy żel pochłaniający wilgoć. Każda butelka zawiera 30 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

CABOMETRYX 20 mg tabletki powlekane
EU/1/16/1136/001
EU/1/16/1136/002

CABOMETRYX 40 mg tabletki powlekane
EU/1/16/1136/003
EU/1/16/1136/004

CABOMETRYX 60 mg tabletki powlekane
EU/1/16/1136/005
EU/1/16/1136/006

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 09.09.2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23.08.2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.