

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

COMETRIQ 20 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka twarda zawiera (S)-jabłczan kabozantynibu w ilości odpowiadającej 20 mg kabozantynibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Szare kapsułki twarde z napisem „XL184 20mg” w kolorze czarnym nadrukowanym na powłoce kapsułki. Kapsułka zawiera proszek koloru białego lub brudnej bieli.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek COMETRIQ jest wskazany w leczeniu pacjentów dorosłych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy.

W przypadku pacjentów, u których status mutacji RET pozostaje nieznany lub jest negatywny, przed każdorazowym podjęciem decyzji o leczeniu należy wziąć pod uwagę możliwość uzyskania mniejszych korzyści (patrz ważne informacje w punktach 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podania

Leczenie lekiem COMETRIQ powinien rozpocząć lekarz z doświadczeniem w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Dawkowanie

Zalecana dawka leku COMETRIQ wynosi 140 mg raz na dobę, przyjmowana w postaci jednej kapsułki 80 mg w kolorze pomarańczowym i trzech kapsułek 20 mg w kolorze szarym. Leczenie należy kontynuować do czasu, kiedy pacjent nie będzie odnosił klinicznych korzyści z leczenia lub do momentu wystąpienia toksyczności przekraczającej dopuszczalny próg.

Należy się spodziewać, że większość pacjentów leczonych lekiem COMETRIQ będzie wymagała jednej lub więcej korekt dawki (redukcji i/lub przerwania stosowania) z uwagi na toksyczność. Z tego względu w trakcie pierwszych ośmiu tygodni terapii pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją (patrz punkt 4.4).

Działania podejmowane w przypadku podejrzewanego działania niepożądanego mogą wymagać czasowego przerwania i/lub redukcji dawki leku COMETRIQ. Kiedy konieczna jest redukcja dawki,

zaleca się obniżyć ją do 100 mg na dobę, przyjmowanych w postaci jednej pomarańczowej kapsułki 80 mg i jednej szarej kapsułki 20 mg, a następnie do 60 mg na dobę, przyjmowanych w postaci trzech szarych kapsułek 20 mg.

Przerwanie dawkowania zalecane jest w przypadku toksyczności stopnia 3. lub wyższej wg. Wspólnych Kryteriów Terminologicznych dla Zdarzeń Niepożądanych (CTCAE) lub też toksyczności stopnia 2., która przekracza próg tolerancji pacjenta.

Obniżenie dawki zalecane jest w przypadku zdarzeń, które utrzymując się mogą stać się ciężkie lub przekroczyć próg tolerancji pacjenta.

Ponieważ większość zdarzeń może wystąpić we wczesnej fazie leczenia, lekarz powinien starannie dokonywać oceny stanu pacjenta przez pierwsze osiem tygodni leczenia, aby określić czy zmiana dawki jest uzasadniona. Zdarzenia o wczesnym początku obejmują hipokalcemię, hipokaliemię, małopłytkowość, nadciśnienie, erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową (PPES) oraz zdarzenia żołądkowo-jelitowe (ból brzucha lub ust, zapalenie błon śluzowych, zaparcie, biegunka, wymioty).

Wystąpienie ciężkich reakcji niepożądanych (takich jak przetoka układu pokarmowego) może zależeć od dawki skumulowanej, zatem do zdarzeń takich dojść może w późniejszej fazie leczenia.

Jeśli dawka zostanie pominięta, pacjent nie powinien jej zażywać, jeśli do czasu przyjęcia kolejnej pozostało mniej niż 12 godzin.

Skojarzone produkty lecznicze

Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie produkty lecznicze, które są silnymi inhibitorami izoenzymu CYP4A4; 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 stosowanego jednocześnie produktu leczniczego, który nie wykazuje żadnego lub ma minimalny potencjał indukowania lub hamowania CYP3A4.

Osoby w podeszłym wieku

Nie zaleca się określonej korekty dawki w przypadku stosowania kabozantynibu u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat). Niemniej, u osób w wieku 75 lat i starszych zaobserwowano tendencję do zwiększonej częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Rasa

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

Zaburzenia czynności nerek

Należy zachować ostrożność, stosując kabozantynib u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Nie zaleca się stosowania kabozantynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ponieważ bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku w tej grupie pacjentów nie zostały określone.

Zaburzenie czynności wątroby

Zalecana dawka kabozantynibu dla pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wynosi 60 mg raz na dobę. Pacjentów należy obserwować w celu wykrycia zdarzeń niepożądanych i korygować dawkę leku lub czasowo wstrzymać jego podawanie (patrz punkt 4.2). Nie zaleca się stosowania kabozantynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku w tej grupie pacjentów nie zostały określone.

Pacjenci z zaburzeniami czynności serca

Dostępne są jedynie ograniczone dane na temat stosowania leku u pacjentów z zaburzeniami czynności serca. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kabozantynibu u dzieci w wieku <18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Kapsułki należy połykać w całości, nie otwierając ich. Pacjentów należy poinstruować, aby nie spożywali niczego co najmniej przez 2 godziny przed przyjęciem i przez 1 godzinę po przyjęciu leku COMETRIQ.

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

Redukcje dawki i przerwanie stosowania leku odnotowano odpowiednio u 79% i 72% pacjentów leczonych kabozantynibem w kluczowym badaniu klinicznym. U 41% pacjentów konieczne były dwie redukcje dawki. Średni okres czasu do pierwszej redukcji wynosił 43 dni, a do pierwszego przerwania podawania 33 dni. Stąd też, zaleca się, aby w pierwszych ośmiu tygodniach leczenia pacjenci poddawani byli ścisłej obserwacji (patrz punkt 4.2).

Perforacje, przetoki i ropnie wewnątrzbrzuszne

U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano wystąpienie ciężkich perforacji i przetok żołądkowo-jelitowych, czasem śmiertelnych, oraz ropni wewnątrzbrzusznych. Pacjenci, którzy niedawno poddawani byli radioterapii, pacjenci z zapalną chorobą jelit (np. chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy, zapaleniem otrzewnej, lub zapaleniem uchyłka), pacjenci z nowotworowym naciekiem tchawicy, oskrzeli lub przełyku lub z powikłaniami po zabiegu chirurgicznym w obrębie żołądka i jelit (szczególnie związanymi z opóźnionym lub niepełnym wygojeniem), lub z powikłaniami w wyniku uprzedniej radioterapii obejmującej jamę klatki piersiowej (w tym śródpiersie) powinni zostać poddani dokładnej ocenie przed rozpoczęciem leczenia kabozantynibem, a następnie powinni być ściśle monitorowani w celu wykrycia objawów perforacji i przetok. Jeśli po rozpoczęciu leczenia wystąpi zapalenie śluzówki, należy we właściwy sposób wykluczyć przetokę inną niż żołądkowo-jelitową. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów, u których wystąpi perforacja żołądkowo-jelitowa, przetoka żołądkowo-jelitowa lub przetoka o innej lokalizacji.

Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe

U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano żyłne i tętnicze zaburzenia zakrzepowo – zatorowe. Należy zachować ostrożność stosując kabozantynib u pacjentów narażonych na ryzyko takich zdarzeń lub pacjentów z takimi zdarzeniami w wywiadzie. Należy zaprzestać stosowania kabozantynibu u pacjentów, u których wystąpi ostry zawał mięśnia sercowego lub inne klinicznie istotne tętnicze powikłanie zakrzepowo-zatorowe.

Krwotok

U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano przypadki krwotoku. Przed podjęciem leczenia kabozantynibem należy poddać dokładnej ocenie tych pacjentów, u których stwierdza się nowotworowe zajęcie tchawicy lub oskrzeli lub występujące uprzednio krwioplucie w wywiadzie. Nie należy podawać kabozantynibu pacjentom z ciężkim krwotokiem lub niedawnym krwiopluciem.

Powikłania związane z ranami

U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano powikłania związane z ranami. O ile to możliwe, leczenie kabozantynibem należy przerwać co najmniej 28 dni przed planowanym zabiegiem chirurgicznym. Decyzja o ponownym podjęciu leczenia kabozantynibem po zabiegu chirurgicznym należy podjąć w oparciu o kliniczną ocenę stopnia gojenia się ran. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów z powikłaniami gojenia się ran, które wymagają interwencji lekarskiej.

Nadciśnienie

U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano przypadki nadciśnienia. Wszyscy pacjenci powinni być monitorowani w celu wykrycia nadciśnienia oraz w miarę potrzeby leczenia w ramach standardowej terapii. W przypadku nadciśnienia, które utrzymuje się mimo zastosowania leków przeciwnadciśnieniowych, dawkę kabozantynibu należy zredukować. Należy przerwać leczenie kabozantynibem, jeśli nadciśnienie ma charakter ciężki i utrzymuje się mimo zastosowanego leczenia przeciwnadciśnieniowego oraz redukcji dawki kabozantynibu. Należy przerwać leczenie kabozantynibem w przypadku wystąpienia przełomu nadciśnieniowego.

Martwica kości

U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano przypadki martwicy kości szczęki. Przed rozpoczęciem leczenia kabozantynibem oraz okresowo w trakcie terapii należy wykonywać badanie jamy ustnej. Pacjentom należy również wydać odpowiednie zalecenia dotyczące higieny jamy ustnej. W przypadku inwazyjnych zabiegów chirurgicznych należy wstrzymać przyjmowanie kabozantynibu na 28 dni przed planowanym zabiegiem. Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów otrzymujących leki związane z martwicą kości szczęki, takimi jak bifosfoniany. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów, u których wystąpi martwica kości szczęki.

Erytrodyzastezja dłoniowo-podeszwowa

U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano przypadki erytrodyzastezji dłoniowo-podeszwowej (PPES). Jeśli PPES przyjmie postać ciężką, należy rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia kabozantynibem. Leczenie kabozantynibem w zredukowanej dawce można podjąć ponownie kiedy PPES osiągnie 1. stopień ciężkości.

Białkomocz

U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano 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) znanej również jako Zespół Tylnej Odwracalnej Encefalopatii (PRES). U pacjentów z Zespołem Odwracalnej Tylnej Leukoencefalopatii należy przerwać leczenie kabozantynibem.

Wydłużenie odstępu QT

Należy zachować ostrożność stosując kabozantynib u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie, pacjentów przyjmujących leki antyarytmiczne lub pacjentów z istotną w tym przypadku, istniejącą uprzednio chorobą serca, bradykardią lub zaburzeniami elektrolitowymi. Podczas stosowania kabozantynibu należy rozważyć okresowe, towarzyszące leczeniu badania EKG oraz elektrolitów (wapń, potas i magnez w surowicy). Należy zachować ostrożność stosując leczenie skojarzone z wykorzystaniem silnych inhibitorów izoenzymu CYP3A4, które mogą zwiększyć stężenie kabozantynibu w osoczu.

Induktory i inhibitory izoenzymu CYP3A4

Kabozantynib jest substratem CYP3A4. Równoczesne podawanie kabozantynibu z silnym inhibitorem CYP3A4, ketokonazolem, skutkowało zwiększeniem ekspozycji na kabozantynib w osoczu. Należy zachować ostrożność podając kabozantynib z środkami, które są silnymi inhibitorami CYP3A4. Równoczesne podawanie kabozantynibu z silnym induktorem CYP3A4, ryfampicyną, skutkowało obniżeniem ekspozycji na kabozantynib w osoczu. Stąd też należy unikać przewlekłego podawania środków, które są silnymi induktorami CYP3A4 (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Substraty glikoproteiny P

Kabozantynib był inhibitorem ($IC_{50} = 7.0 \mu M$), ale nie substratem działania transportującego glikoproteiny P (P-gp) w dwukierunkowym układzie analitycznym z wykorzystaniem komórek MDR1-MDCK (psich komórek nerkowych Madin-Darby'ego z transfekowanym genem MDR1).

Wynika stąd, że kabozantynib może posiadać potencjał zwiększania stężenia podanych równocześnie substratów glikoproteiny P w osoczu. Należy udzielić pacjentom informacji dotyczących przyjmowania substratów glikoproteiny P (np. feksofenadyny, aliskirenu, ambrisentanu, eteksylanu dabigatranu, digoksyny, kolchicyny, marawiroku, pozakonazolu, ranolazyny, saksagliptyny, sitagliptyny, talinololu, tolwaptanu) podczas leczenia kabozantynibem.

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, efawirenu, emtrycytabiny).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na kabozantynib

Inhibitory i induktory izoenzymu CYP3A4

Podanie ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4 (w dawce 400 mg na dobę przez 27 dni) zdrowym ochotnikom zmniejszyło klirens kabozantynibu (o 29%) i zwiększyło ekspozycję na pojedynczą dawkę kabozantynibu w osoczu (AUC) o 38%. Dlatego też należy zachować ostrożność przy równoczesnym podawaniu silnych inhibitorów CYP3A4 (np. rytonawiru, itrakonazolu, erytromycyny, klarytromycyny, soku grejpfrutowego) z kabozantynibem.

Podanie 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 pojedynczą dawkę kabozantynibu w osoczu (AUC) o 77%. Należy zatem unikać przewlekłego równoczesnego podawania silnych induktorów CYP3A4 (np. fenytoiny, karbamazepiny, ryfampicyny, fenobarbitalu lub preparatów ziołowych zawierających dziurawiec [*Hypericum perforatum*]) z kabozantynibem.

Leki obniżające kwasowość soków żołądkowych

Jednoczesne podanie inhibitora pompy protonowej (IPP) esomeprazolu (40 mg na dobę przez 6 dni) z pojedynczą dawką 100 mg kabozantynibu zdrowym ochotnikom nie wykazało klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję kabozantynibu w osoczu (AUC). Nie ma wskazań do korekty dawki w przypadku, gdy leki obniżające kwasowość soków żołądkowych (tj. IPP, antagoniści receptora H₂, oraz leki zobojętniające) podawane są jednocześnie z kabozantynibem.

Inhibitory białka MRP2

Badania *in vitro* wykazały, że kabozantynib jest substratem białka MRP2. Dlatego też podanie inhibitorów MRP2 może spowodować zwiększenie stężenia kabozantynibu w osoczu.

Środki wiążące sole kwasu żółciowego

Środki wiążące sole kwasu żółciowego takie jak cholestyramina i cholestagel mogą wchodzić w interakcje z kabozantynibem i wpływać na wchłanianie (lub wchłanianie zwrotne), co może potencjalnie skutkować obniżeniem 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 właściwości farmakokinetyczne steroidowych środków antykoncepcyjnych. Ponieważ nie ma pewności, że działanie antykoncepcyjne pozostanie bez zmian, zaleca się stosowanie dodatkowych środków zapobiegania ciąży, takich jak metody barierowe. Z uwagi na dużą zdolność wiązania kabozantynibu z białkami osocza (punkt 5.2) może dochodzić do konkurencyjnego wypierania warfaryny z kompleksów z białkami osocza. W przypadku skojarzonego stosowania obu tych leków zaleca się monitorowanie INR

Substraty glikoproteiny P

Kabozantynib był inhibitorem (IC₅₀ = 7.0 μM), ale nie substratem działania transportującego glikoproteiny P (P-gp) w dwukierunkowym układzie analitycznym z wykorzystaniem komórek

MDR1-MDCK (psich komórek nerkowych Madin-Darby'ego z transfekowanym genem MDR1). Wynika stąd, że kabozantynib może posiadać potencjał zwiększania stężenia podanych równocześnie substratów glikoproteiny P w osoczu. Należy udzielić pacjentom informacji dotyczących przyjmowania substratów glikoproteiny P (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 posiadania potomstwa/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety zdolne do posiadania potomstwa należy poinformować o konieczności unikania zajścia w ciążę w trakcie leczenia kabozantynibem. Partnerki mężczyzn przyjmujących kabozantynib muszą również unikać zajścia w ciążę. Pacjenci i pacjentki oraz ich partnerzy powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia, a także przez co najmniej 4 miesiące po jego zakończeniu. Ponieważ środki antykonieczynne przyjmowane doustnie 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 ciężarnych kobiet przyjmujących kabozantynib. Badania na zwierzętach wykazały działanie teratogenne oraz wpływ na zarodek i płód (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla człowieka nie jest znane. Kabozantynib nie powinien być stosowany podczas ciąży, chyba że stan kliniczny pacjentki wymaga leczenia kabozantynibem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kabozantynib i (lub) jego metabolity przenikają do mleka matki. Z uwagi na potencjalne 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. Według nieklinicznych danych dotyczących bezpieczeństwa, leczenie kabozantynibem może upośledzać płodność u mężczyzn i kobiet (patrz punkt 5.3). Należy poinformować zarówno mężczyzn jak i kobiety, aby zasięgnęli porady oraz rozważyli możliwości ochrony 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 reakcje niepożądane jak zmęczenie i osłabienie. Dlatego też należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi związanymi z kabozantynibem są zapalenie płuc, zapalenie błon śluzowych, hipokalcemia, utrudnione połykanie, odwodnienie, zator tętnicy płucnej oraz nadciśnienie. Najczęstsze działania niepożądane o różnych stopniach nasilenia (występujące u co najmniej 20% pacjentów) obejmowały biegunkę, erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie łaknienia, nudności, zmęczenie, zaburzenie smaku, zmiany koloru włosów, nadciśnienie, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, wymioty, zapalenie błon śluzowych, osłabienie oraz dysfonię.

Najczęściej występujące nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych obejmowały zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (ALP), limfopenię, hipokalcemię, neutropenię, trombocytopenię, hipofosfatemię, hiperbilirubinemię, hipomagnezemię i hipokaliemię.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione w Tabeli 1. są uporządkowane zgodnie z przyjętym w MedDRA układem grup układowo-narządowych oraz częstości występowania. Częstość występowania odnosi się do wszystkich stopni i zdefiniowana jest 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). W obrębie każdej grupy częstości występowania, działania niepożądane uporządkowano według malejącego nasilenia.

Tabela 1: Działania niepożądane zgłaszane w związku z kabozantynibem

Klasa układowo-narządowa MedDRA	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		ropień (w tym trzewny, skórny, nazębny), zapalenie płuc, zapalenie mieszków włosowych, zakażenie grzybicze (w tym skórne, jamy ustnej i genitaliów)	grzybniak kropidlakowy	
Zaburzenia endokrynologiczne		niedoczynność tarczycy		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszone łaknienie, hipokalcemia, hipofosfatemia, hiperbilirubinemia, hipokaliemia, hipomagnezemia	odwodnienie, hypoalbuminemia		
Zaburzenia psychiczne		lęk, depresja, stan splątania	nieprawidłowe sny, delirium	
Zaburzenia układu nerwowego	zaburzenie smaku, ból głowy, zawroty głowy	incydent naczyniowo-mózgowy, neuropatia obwodowa, parestezja, brak smaku, drżenie	ataksja, zaburzenia uwagi, encefalopatia wątrobowa, utrata świadomości, zaburzenie mowy, zespół odwracalnej tylnej encefalopatii	
Zaburzenia oka		nieostre widzenie	zaćma, zapalenie spojówki	
Zaburzenia ucha i błędnika		ból ucha, szumy uszne	niedosłuch	
Zaburzenia serca		migotanie przedsionków	dusznicza bolesna, częstoskurcz nadkomorowy	zawał mięśnia sercowego

Klasa układowo-narządowa MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Częstość nieznaną
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie	niedociśnienie, zakrzepica żylna, bladość, zimne kończyny	zakrzepica tętnicza	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	dysfonia, ból części ustnej gardła	przetoka inna niż żołądkowo-jelitowa (w tym tchawicy, odma śródpiersia, tchawiczo-przłykowa), zator tętnicy płucnej, krwotok z dróg oddechowych (w tym z płuc, oskrzeli, tchawicy), zachyłkowe zapalenie płuc	niedodma, obrzęk gardła, zapalenie płuc	
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, nudności, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, wymioty, ból brzucha, niestrawność, zaburzenia połykania, glossodynia	perforacja żołądkowo-jelitowa, krwotok w obrębie żołądka i jelit, zapalenie trzustki, hemoroidy, szczelina odbytu, zapalenie odbytu, zapalenie warg	przetoka żołądkowo-jelitowa, zapalenie przelyku	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		kamica żółciowa		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	erytrodyzastezja dłoniowo-podeszwowa, zmiana koloru włosów, wysypka, sucha skóra, łysienie, rumień	hiperkeratoza, trądzik, pęcherzyki skórne, nieprawidłowy przyrost owłosienia, łuszczenie skóry, hipopigmentacja	owrzodzenie skóry, teleangiektazja	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból stawów, skurcze mięśni	mięśniowo-szkieletowy ból klatki piersiowej, martwica kości szczęki	rozpad mięśni prądkowanych	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		białkomocz, utrudnione oddawanie moczu, krwiomocz	ostra niewydolność nerek	

Klasa układowo-narządowa MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Częstość nieznaną
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			brak miesiączki, krwotok z pochwy	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, osłabienie	utrudnione gojenie ran, dreszcze, obrzęk twarzy	torbiel, ból twarzy, obrzęk miejscowy	
Badania diagnostyczne	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności ALAT, AspAT, i ALP w surowicy, podwyższony poziom LDH we krwi, podwyższony poziom TSH we krwi, limfopenia, neutropenia, trombocytopenia	podwyższony poziom kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy we krwi	skrócenie częściowego czasu trombolastyny po aktywacji, zwiększona liczba eozynofili, zwiększona liczba płytek	

Opis wybranych działań niepożądanych

Po pierwszej dawce, podwyższone stężenie hormonu tyreotropowego obserwowano u 57% pacjentów otrzymujących kabozantynib w porównaniu z 19% pacjentów otrzymujących placebo (niezależnie od wartości wyjściowych). Dziewięćdziesiąt dwa procent pacjentów w grupie otrzymującej kabozantynib przeszło wcześniej zabieg usunięcia tarczycy, a 89% otrzymywało hormony tarczycy w okresie przed przyjęciem pierwszej dawki.

W kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów onkologicznych, obserwowano zwiększenie skorygowanego odstępu QT wg. wzoru Fridericia (QTcF) o 10 - 15 ms w dniu 29. (ale nie w dniu 1.) po rozpoczęciu leczenia kabozantynibem (w dawce 140 mg raz na dobę). Efekt ten nie wiązał się ze zmianą w morfologii załamek EKG lub nowymi rytmemi. U żadnego z pacjentów leczonych kabozantynibem nie odnotowano QTcF >500 ms.

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

Brak swoistego leczenia w przypadku przedawkowania kabozantynibu, a prawdopodobne objawy przedawkowania nie zostały określone.

W przypadku podejrzewanego przedawkowania, należy wstrzymać podawanie kabozantynibu i zastosować leczenie wspomagające. Parametry metabolizmu należy monitorować metodami diagnostyki laboratoryjnej co najmniej raz w tygodniu lub tak często, jak będzie to klinicznie wskazane, aby oszacować potencjalne zmiany tendencji. Działania niepożądane związane z przedawkowaniem należy leczyć objawowo.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01XE26

Mechanizm działania

Kabozantynib jest małą cząsteczką, która hamuje wiele receptorowych kinaz tyrozynowych (RTK), których aktywność przyczynia się do wzrostu nowotworu i rozwoju naczyń, patologicznej przebudowy kości, oraz przerzutowej progresji raka. Kabozantynib był badany pod kątem działania hamującego względem szeregu kinaz i został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów MET (białka receptorowe dla czynnika wzrostu hepatocytów) oraz VEGF (czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego). Ponadto, kabozantynib hamuje inne kinazy tyrozynowe, w tym RET, receptor GAS6 (AXL), receptor czynnika białek macierzystych (KIT) oraz fms-podobną kinazę tyrozynową 3 (FLT3).

Działanie farmakodynamiczne

Kabozantynib wykazał dawkozależną inhibicję wzrostu nowotworu, regresję nowotworu i (lub) hamował przerzuty w szerokim spektrum nieklinicznych modeli nowotworowych.

Skuteczność stosowania kabozantynibu obserwowano u pacjentów z rdzeniastym rakiem tarczycy z RET typu „dzikiego” lub zmutowanym.

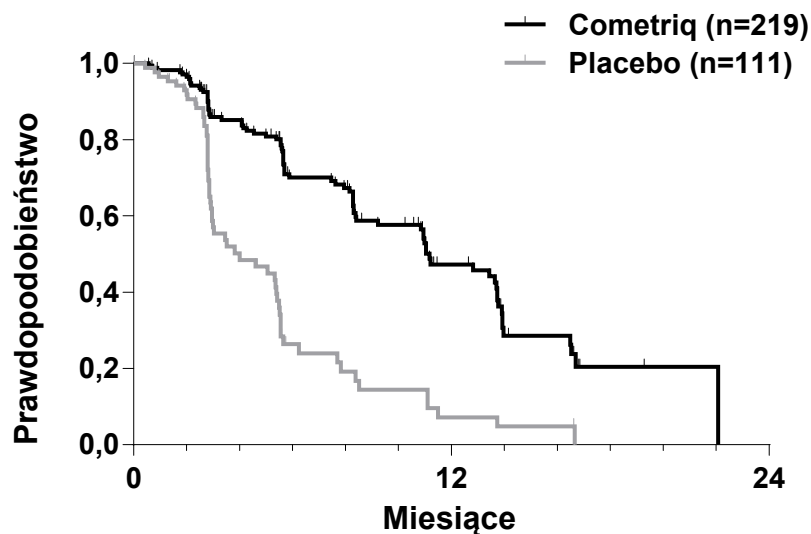
Dane kliniczne dotyczące raka rdzeniastego tarczycy

Przeprowadzono wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie porównujące kabozantynib (N = 219) z placebo (N = 111). W badaniu brali udział pacjenci z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym RTT i udokumentowanym radiologicznie postępowaniem choroby w przebiegu 14 miesięcy przed przystąpieniem do badania. Pierwszorzędnym celem badania było porównanie przeżycia bez progresji (PFS) pacjentów otrzymujących kabozantynib z pacjentami otrzymującymi placebo. Cele drugorzędowe obejmowały porównanie całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR) i całkowitego przeżycia (OS). Ocenę PFS i ORR oparto na scentralizowanym, niezależnym i zaślepionym przeglądzie danych z badań obrazowych. Pacjenci leczeni byli do momentu zaobserwowania postępu choroby lub wystąpienia nieodpuszczalnej toksyczności.

Wynik analizy PFS, opartej o scentralizowaną ocenę wg. kryteriów RECIST, wykazał statystycznie istotną różnicę w długości PFS leczonych kabozantynibem w porównaniu z placebo: mediana okresu PFS wynosiła 11,2 miesiąca dla pacjentów w grupie otrzymującej kabozantynib wobec 4,0 miesiąca dla pacjentów w grupie otrzymującej placebo (warstwowy współczynnik ryzyka [HR] = 0,28; 95% CI: 0,19, 0,40; $p < 0,0001$; Ryc. 1). Wyniki PFS były spójne dla wszystkich wyjściowych i demograficznych podgrup poddanych ocenie, w tym osób leczonych uprzednio inhibitorami kinazy tyrozynowej (wśród których mogły być środki działające na szlaki związane z antyangiogenezą); osób ze statusem mutacyjnym RET (w tym pacjentów z udokumentowanym negatywnym statusem mutacji RET), uprzednim leczeniem przeciwrakowym lub radioterapią oraz z obecnością przerzutów do kości.

ORR wyniósł odpowiednio 27,9% i 0% dla pacjentów w grupie otrzymującej kabozantynib i w grupie placebo ($p < 0,0001$; Tabela 2). Mediana okresu obiektywnych odpowiedzi wynosiła 14,6 miesiąca (95% CI: 11,1, 17,5) dla pacjentów w grupie otrzymujących kabozantynib.

Ryc. 1: Krzywa Kaplana Meiera dla przeżycia bez progresji



Liczba pacjentów zagrożonych								
Miesiące	0	3	6	9	12	15	18	21
Cometriq	219	121	78	55	31	12	2	1
Placebo	111	35	11	6	3	2	0	0

Analiza końcowa całkowitego przeżycia (OS) została przeprowadzona po wystąpieniu 218 zdarzeń (zgonów), i wykazała tendencję do zwiększenia się mediany przeżycia o 5,5 miesiąca w grupie przyjmującej kabozantynib: mediana (miesiące) 26,6 dla kabozantynibu wobec 21,1 dla placebo (HR = 0,85 [95% CI: 0,64, 1,12], p = 0,2409).

Ryc. 2: Krzywa Kaplana-Meiera dla całkowitego przeżycia

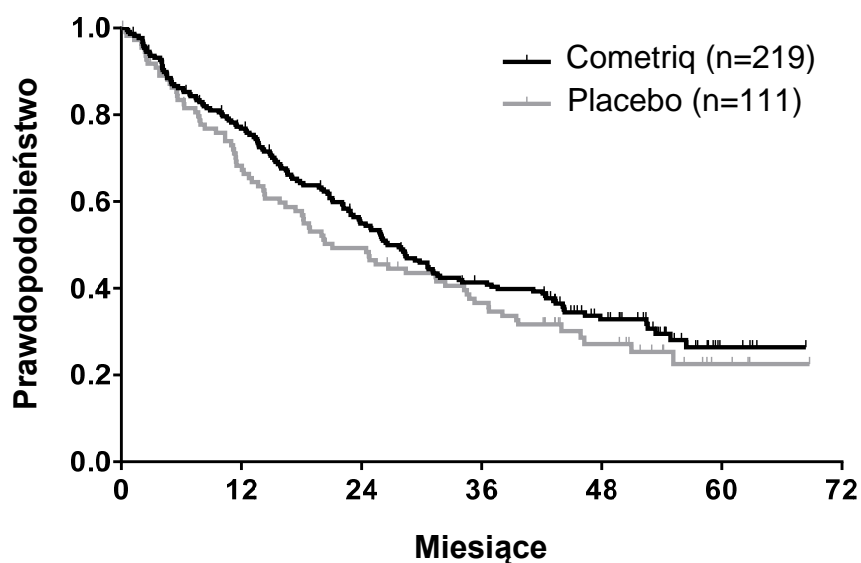


Tabela 2: Podsumowanie głównych wyników dotyczących skuteczności

	Kabozantynib	Placebo
Mediana przeżycia bez progresji	11,2 miesiąca	4,0 miesiące
	HR: 0,28 (0,19, 0,40) p<0,0001	
Mediana całkowitego przeżycia	26,6 miesięcy	21,1 miesiąca
	HR: 0,85 (0,64, 1,12) p = 0,2409	
Całkowity odsetek odpowiedzi^a (95% CI)	27,9% (21,9%, 34,5%)	0%
	p<0,0001	
Czas trwania odpowiedzi; Mediana (95% CI)	14,6 miesiąca (11,1, 17,5)	N/A
Stopień kontroli choroby^b (95% CI)	55,3% (48,3%, 62,2%)	13,5% (7,6%, 21,6%)
Stężenie kalcytoniny^a	47% (49/104) ^c	3% (1/40) ^c
Stężenie CEA (antygenu karcynoembrionalnego)^a	33% (47/143) ^c	2% (1/55) ^c

^a Odpowiedź = odpowiedź całkowita (CR) + odpowiedź częściowa (PR).

^b Stopień Kontroli Choroby = stabilna choroba (SD)+ całkowity odsetek odpowiedzi (ORR)

^c Obejmuje pacjentów kwalifikujących się do oceny odpowiedzi

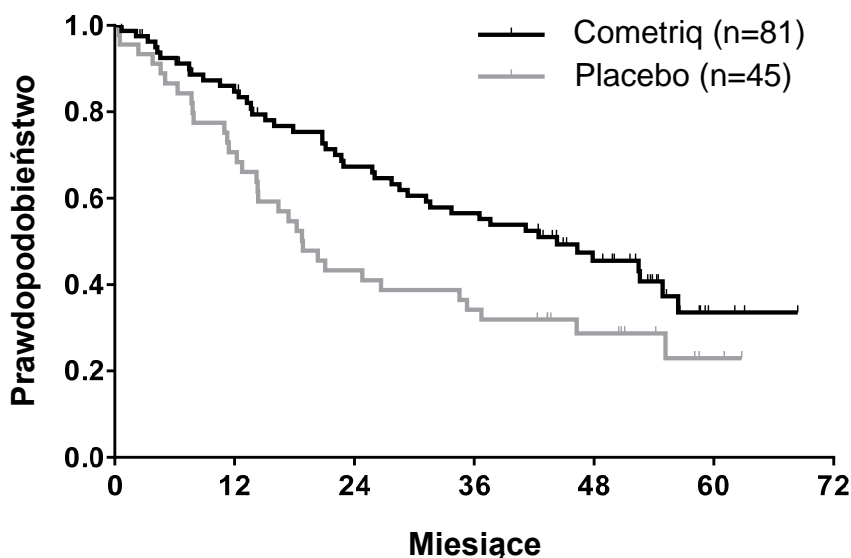
Status mutacji RET

Z 215 pacjentów z wystarczającymi danymi do określenia statusu mutacji, u 78,6% (n=169) stwierdzono pozytywny status mutacji *RET* (przy czym u 126 z nich badanie na obecność mutacji M918T dało wynik pozytywny), a u 21,4% (n=46) negatywny status mutacji *RET*. U dodatkowych 115 pacjentów status mutacji *RET* nie mógł być określony lub pozostawał niejasny. We wszystkich trzech podgrupach, u pacjentów otrzymujących kabozantynib stwierdzono wydłużenie okresu PFS w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (przy współczynnikach ryzyka (HR) wynoszących odpowiednio 0,23, 0,53 oraz 0,30 dla podgrup z pozytywnym, negatywnym i nieznanym statusem). Pomiarzy obiektywnego odsetka odpowiedzi w tych grupach były ogólnie zgodne z wynikami dla PFS, przy odsetku odpowiedzi nowotworowej wynoszącym odpowiednio 32%, 22% i 25%, dla podgrup z pozytywnym, negatywnym i nieznanym statusem mutacji *RET*.

Dalsza analiza genetyczna wykazała, że u małego odsetka pacjentów występowały somatyczne mutacje nowotworowe w genach *HRAS*, *KRAS*, lub *NRAS*. U tych pacjentów (n=16) stwierdzono znaczne wydłużenie okresu PFS (HR wynoszący 0,15) oraz obiektywny odsetek odpowiedzi wynoszący 31%. W porównaniu z innymi podgrupami mutacyjnymi, u pacjentów z negatywnym statusem mutacji *RET*, u których nie stwierdzono mutacji RAS (n=33) zaobserwowano obniżoną skuteczność stosowania kabozantynibu odzwierciedloną w PFS (HR wynoszący 0,87) oraz niższy odsetek odpowiedzi, wynoszący 18%.

Znaczącą poprawę całkowitego przeżycia (OS) zaobserwowano w podgrupie pacjentów z pozytywnym wynikiem badania na obecność mutacji *RET* M918T (n=81/219, w grupie otrzymującej kabozantynib): 44,3 miesiąca w grupie przyjmującej kabozantynib wobec 18,9 miesięcy w grupie otrzymującej placebo (HR = 0,60, p = 0,0255). Nie stwierdzono poprawy OS w przypadku podgrup z negatywnym lub nieznanym statusem mutacji *RET* M918T.

Ryc. 3: Krzywa Kaplana-Meiera dla całkowitego przeżycia (OS) u pacjentów z mutacją *RET* M918T



Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań kabozantynibu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu złośliwych nowotworów litych (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po doustnym podaniu kabozantynibu, maksymalne stężenie kabozantynibu w osoczu osiągnęte jest po 2 do 5 godzin po przyjęciu. Profile stężenia leku w osoczu względem czasu wskazują, że wchłanianie leku ponownie osiąga wartość maksymalną 24 godziny po podaniu, co sugerowałoby, że kabozantynib podlega recyrkulacji jelitowo-wątrobowej.

W porównaniu z podaniem w jednej dawce, wielokrotne podanie kabozantynibu w dawce dobowej 140 mg przez okres 19 dni skutkowało ok. 4- do 5-krotnym średnim stężeniem kabozantynibu (według AUC); stan stacjonarny został osiągnięty ok. dnia 15.

Posiłek z wysoką zawartością tłuszczu powodował umiarkowany wzrost wartości C_{max} i AUC (odpowiednio 41% i 57%) względem wartości stwierdzonych u zdrowych ochotników, którzy na czczo przyjęli doustnie pojedynczą 140 mg dawkę kabozantynibu. Brak dokładnych informacji dotyczących wpływu pokarmu spożytego 1 godzinę po przyjęciu kabozantynibu.

Dystrybucja

W warunkach *in vitro*, kabozantynib wiąże się silnie z ludzkimi białkami osocza ($\geq 99.7\%$). W populacyjnym modelu farmakokinetyki, objętość dystrybucji (V/F) wynosi w przybliżeniu 349 L (SE: $\pm 2,73\%$). Wiązanie białka u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby pozostało bez zmian.

Metabolizm

Kabozantynib był metabolizowany *in vivo*. Cztery metabolity były obecne w osoczu w ekspozycji (AUC) przekraczającej 10% związku macierzystego: N-tlenek-XL184, XL184 w postaci produktu hydrolizy amidów, siarczan monohydroksylowy XL184 oraz 6-demetylo siarczan produktu hydrolizy amidów. Każdy z dwóch nieskoniugowanych metabolitów (N-tlenek XL184 oraz XL184 w postaci produktu hydrolizy amidów), które posiadają <1% docelowego potencjału inhibicyjnego macierzystego kabozantynibu, stanowią <10% całkowitej związanej z lekiem ekspozycji w osoczu.

W warunkach *in vitro*, kabozantynib stał się substratem metabolizmu izoenzymu CYP3A4, kiedy przeciwciała neutralizujące CYP3A4 hamowało powstawanie metabolitu N-tlenku XL184 o >80% w inkubacji mikrosomów wątroby ludzkiej katalizowanej 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. redukcję o <20%).

Eliminacja

W badaniach z udziałem zdrowych ochotników, którym podano pojedynczą dawkę leku, okres półtrwania kabozantynibu w osoczu w końcowej fazie eliminacji wynosił około 120 godzin. W analizie populacyjnej właściwości farmakokinetycznych średni klirens (CL/F) w stanie stacjonarnym u pacjentów onkologicznych szacowano na 4.4 L/godz. W okresie 48 dni po podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki kabozantynibu znakowanej węglem ¹⁴C, około 81% całości podanej dawki radioaktywnej zostało odzyskane, z czego 54% w kale i 27% w moczu.

Właściwości farmakokinetyczne dla specjalnych grup pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Wyniki badań z udziałem pacjentów z zaburzoną czynnością nerek wskazują, że wartości geometrycznej średniej najmniejszych kwadratów dla stężenia kabozantynibu w osoczu, C_{max} i AUC_{0-inf} były o 19% i 30% wyższe dla uczestników z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (90% CI dla C_{max} 91,60% do 155,51%; AUC_{0-inf} 98,79% do 171,26%) oraz o 2% i 6-7% wyższe (90% CI dla C_{max} 78,64% do 133,52%; AUC_{0-inf} 79,61% do 140,11%) dla uczestników z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek w porównaniu z uczestnikami z prawidłową czynnością nerek. Badanie nie obejmowało pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenie czynności wątroby

Wyniki badań z udziałem pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby wskazują, że ekspozycja (AUC_{0-inf}) zwiększyła się odpowiednio o 81% i 63% u uczestników z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (90% CI AUC_{0-inf} : 121,44% do 270,34% dla zaburzeń łagodnych oraz 107,37% do 246,67% dla zaburzeń umiarkowanych). Badanie nie obejmowało pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Rasa

Brak danych koniecznych do określenia różnicy we właściwościach farmakokinetycznych ze względu na rasę.

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:

U szczurów i psów, badania toksyczności po dawkach wielokrotnych podawanych przez okres do 6 miesięcy, wykazały, że organami narażonymi na toksyczność były przewód pokarmowy, szpik kostny, tkanki limfatyczne, nerki, tkanki nadnercza i układu rozrodczego. Dla tych wyników badań, poziom dawkowania bez działań niepożądanych (NOAEL) był w tym przypadku poniżej poziomu ekspozycji klinicznej przewidzianej dla ludzi przy zakładanej dawce leczniczej.

Badania genotoksyczności przeprowadzone z zastosowaniem standardowego zestawu testów nie wykazały, żeby kabozantynib miał potencjał mutageny lub klastogeny. Działanie rakotwórcze kabozantynibu oceniano w badaniach przeprowadzonych na dwóch gatunkach zwierząt: myszach transgenicznym rasH2 i szczurach rasy Sprague-Dawley. W dwuletnim badaniu działania rakotwórczego kabozantynibu stwierdzono zwiększoną częstość występowania łagodnego guza chromochłonnego, występującego samodzielnie lub współistniejącego ze złośliwym guzem chromochłonnym/złożonym złośliwym guzem chromochłonnym rdzenia nadnerczy u obu płci oraz w znacznie mniejszych dawkach niż te przeznaczone do stosowania u ludzi. Znaczenie kliniczne obserwowanych zmian nowotworowych u szczurów pozostaje niepewne, choć prawdopodobnie niewielkie. Kabozantynib nie wykazał działania rakotwórczego w badaniach na modelu myszy rasH2 przy nieco wyższej ekspozycji na lek niż przewidywana w leczeniu ludzi.

Badania płodności przeprowadzone na szczurach wykazały zmniejszenie się płodności u samców i samic. Ponadto u psów obserwowano hipospermatogenezę przy poziomie narażenia niższym od poziomu ekspozycji klinicznej przewidzianej dla ludzi przy zakładanej dawce leczniczej.

Badania wpływu na rozwój zarodka i płodu przeprowadzono na szczurach i królikach. U szczurów, kabozantynib powodował utratę zarodka po zagnieżdzeniu, obrzęk płodu, rozszczep podniebienia/wargi, aplazję skórną, załamany lub niedorozwinięty ogon. U królików, kabozantynib powodował zmiany tkanki miękkiej płodu (zmniejszoną śledzionę, mały lub brakujący płat pośredni płuca) oraz zwiększoną częstość występowania uogólnionych wad rozwojowych. NOAEL dla wyników badań toksycznego wpływu na zarodek i płód oraz badań teratogenności, był w tym poniżej poziomu ekspozycji klinicznej przewidzianej dla ludzi przy zakładanej dawce leczniczej. Badań nad rozwojem przed- i pourodzeniowym nie przeprowadzono.

Po podaniu kabozantynibu młodocianym szczurom (porównywalnym z populacją pediatryczną w wieku >2 lat), obserwowano u nich podwyższone parametry WBC, obniżoną hemopoezę, dojrzewający/niedojrzały układ rozrodczy u samic (bez opóźnionego otwarcia pochwy), nieprawidłowości zębów, obniżoną zawartość składników mineralnych i gęstość kości, pigmentację wątroby oraz przerost przewodu żółciowego. Objawy stwierdzone w obrębie macicy/jajników oraz obniżona hemopoeza miały charakter przejściowy, podczas gdy wpływ na strukturę kostną oraz pigmentacja wątroby pozostawały bez zmian. Nie przeprowadzono badań u młodocianych szczurów (porównywalnych z populacją pediatryczną w wieku <2 lat).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna
Sól sodowa karboksymetylocelulozy usieciowana
Glikolan skrobi sodowy
Krzemionka koloidalna bezwodna
Stearynowy kwas

Powłoka kapsułki

Żelatyna
Żelaza tlenek czarny (E172)
Tytanu dwutlenek (E171)

Tusz nadruku

Szelak
Żelaza tlenek czarny (E172)
Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PVC/PE/PCTFE-Al, kryte folią, w tekturowym opakowaniu zewnętrznym uszczelnionym na gorąco.

Blistry zawierające:

21 kapsułek x 20 mg (starcza na 7 dni przy dawce 60 mg/dobę)

Opakowanie 28-dniowe zawierające:

84 kapsułki (4 blistry po 21 kapsułek x 20 mg) (starcza na 28 dni przy dawce 60 mg/dobę)

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. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/890/001	21 kapsułek x 20 mg (starcza na 7 dni przy dawce 60 mg/dobę)
EU/1/13/890/004	84 kapsułki (4 blistry po 21 kapsułek x 20 mg) (starcza na 28 dni przy dawce 60 mg/dobę)

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 marca 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

27.08.2018

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

▼ 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

COMETRIQ 20 mg kapsułki twarde

COMETRIQ 80 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka twarda zawiera (S)-jabłczan kabozantynibu w ilości odpowiadającej 20 mg lub 80 mg kabozantynibu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda.

Szare kapsułki twarde z napisem „XL184 20mg” w kolorze czarnym nadrukowanym na powłoce kapsułki. Kapsułka zawiera proszek koloru białego lub brudnej bieli.

Pomarańczowe kapsułki twarde z napisem „XL184 80mg” w kolorze czarnym nadrukowanym na powłoce kapsułki. Kapsułka zawiera proszek koloru białego lub brudnej bieli.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek COMETRIQ jest wskazany w leczeniu pacjentów dorosłych z postępującym, nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem rdzeniastym tarczycy.

W przypadku pacjentów, u których status mutacji RET pozostaje nieznany lub jest negatywny, przed każdorazowym podjęciem decyzji o leczeniu należy wziąć pod uwagę możliwość uzyskania mniejszych korzyści (patrz ważne informacje w punktach 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podania

Leczenie lekiem COMETRIQ powinien rozpocząć lekarz z doświadczeniem w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Dawkowanie

Zalecana dawka leku COMETRIQ wynosi 140 mg raz na dobę, przyjmowana w postaci jednej kapsułki 80 mg w kolorze pomarańczowym i trzech kapsułek 20 mg w kolorze szarym. Leczenie należy kontynuować do czasu, kiedy pacjent nie będzie odnosił klinicznych korzyści z leczenia lub do momentu wystąpienia toksyczności przekraczającej dopuszczalny próg.

Należy się spodziewać, że większość pacjentów leczonych lekiem COMETRIQ będzie wymagała jednej lub więcej korekt dawki (redukcji i/lub przerwania stosowania) z uwagi na toksyczność. Z tego względu w trakcie pierwszych ośmiu tygodni terapii pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją (patrz punkt 4.4).

Działania podejmowane w przypadku podejrzanego działania niepożądanego mogą wymagać czasowego przerwania i/lub redukcji dawki leku COMETRIQ. Kiedy konieczna jest redukcja dawki, zaleca się obniżyć ją do 100 mg na dobę, przyjmowanych w postaci jednej pomarańczowej kapsułki 80 mg i jednej szarej kapsułki 20 mg, a następnie do 60 mg na dobę, przyjmowanych w postaci trzech szarych kapsułek 20 mg.

Przerwanie dawkowania zalecane jest w przypadku toksyczności stopnia 3. lub wyższej wg. Wspólnych Kryteriów Terminologicznych dla Zdarzeń Niepożądanych (CTCAE) lub też toksyczności stopnia 2., która przekracza próg tolerancji pacjenta.

Obniżenie dawki zalecane jest w przypadku zdarzeń, które utrzymując się mogą stać się ciężkie lub przekroczyć próg tolerancji pacjenta.

Ponieważ większość zdarzeń może wystąpić we wczesnej fazie leczenia, lekarz powinien starannie dokonywać oceny stanu pacjenta przez pierwsze osiem tygodni leczenia, aby określić czy zmiana dawki jest uzasadniona. Zdarzenia o wczesnym początku obejmują hipokalcemię, hipokaliemię, małopłytkowość, nadciśnienie, erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową (PPES) oraz zdarzenia żołądkowo-jelitowe (ból brzucha lub ust, zapalenie błon śluzowych, zaparcie, biegunka, wymioty).

Wystąpienie ciężkich reakcji niepożądanych (takich jak przetoka układu pokarmowego) może zależeć od dawkiskumulowanej, zatem do zdarzeń takich dojść może w późniejszej fazie leczenia.

Jeśli dawka zostanie pominięta, pacjent nie powinien jej zażywać, jeśli do czasu przyjęcia kolejnej pozostało mniej niż 12 godzin.

Skójarzone produkty lecznicze

Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie produkty lecznicze, które są silnymi inhibitorami izoenzymu CYP4A4; 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 stosowanego jednocześnie produktu leczniczego, który nie wykazuje żadnego lub ma minimalny potencjał indukowania lub hamowania CYP3A4.

Osoby w podeszłym wieku

Nie zaleca się określonej korekty dawki w przypadku stosowania kabozantynibu u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat). Niemniej, u osób w wieku 75 lat i starszych zaobserwowano tendencję do zwiększonej częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Rasa

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

Zaburzenia czynności nerek

Należy zachować ostrożność, stosując kabozantynib u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek.

Nie zaleca się stosowania kabozantynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ponieważ bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku w tej grupie pacjentów nie zostały określone.

Zaburzenie czynności wątroby

Zalecana dawka kabozantynibu dla pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wynosi 60 mg raz na dobę. Pacjentów należy obserwować w celu wykrycia zdarzeń niepożądanych i korygować dawkę leku lub czasowo wstrzymać jego podawanie (patrz punkt 4.2). Nie zaleca się stosowania kabozantynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku w tej grupie pacjentów nie zostały określone.

Pacjenci z zaburzeniami czynności serca

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

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kabozantynibu u dzieci w wieku <18 lat. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Kapsułki należy połykać w całości, nie otwierając ich. Pacjentów należy poinstruować, aby nie spożywali niczego co najmniej przez 2 godziny przed przyjęciem i przez 1 godzinę po przyjęciu leku COMETRIQ.

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

Redukcje dawki i przerwanie stosowania leku odnotowano odpowiednio u 79% i 72% pacjentów leczonych kabozantynibem w kluczowym badaniu klinicznym. U 41% pacjentów konieczne były dwie redukcje dawki. Średni okres czasu do pierwszej redukcji wynosił 43 dni, a do pierwszego przerwania podawania 33 dni. Stąd też, zaleca się, aby w pierwszych ośmiu tygodniach leczenia pacjenci poddawani byli ścisłej obserwacji (patrz punkt 4.2).

Perforacje, przetoki i ropnie wewnątrzbrzuszne

U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano wystąpienie ciężkich perforacji i przetok żołądkowo-jelitowych, czasem śmiertelnych, oraz ropni wewnątrzbrzusznych. Pacjenci, którzy niedawno poddawani byli radioterapii, pacjenci z zapalną chorobą jelit (np. chorobą Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącym zapaleniem okrężnicy, zapaleniem otrzewnej, lub zapaleniem uchyłka), pacjenci z nowotworowym naciekiem tchawicy, oskrzeli lub przełyku lub z powikłaniami po zabiegu chirurgicznym w obrębie żołądka i jelit (szczególnie związanymi z opóźnionym lub niepełnym wygojeniem), lub z powikłaniami w wyniku poprzedniej radioterapii obejmującej jamę klatki piersiowej (w tym śródpiersie) powinni zostać poddani dokładnej ocenie przed rozpoczęciem leczenia kabozantynibem, a następnie powinni być ściśle monitorowani w celu wykrycia objawów perforacji i przetok. Jeśli po rozpoczęciu leczenia wystąpi zapalenie śluzówki, należy we właściwy sposób wykluczyć przetokę inną niż żołądkowo-jelitową. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów, u których wystąpi perforacja żołądkowo-jelitowa, przetoka żołądkowo-jelitowa lub przetoka o innej lokalizacji.

Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe

U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano żylne i tętnicze zaburzenia zakrzepowo – zatorowe. Należy zachować ostrożność stosując kabozantynib u pacjentów narażonych na ryzyko takich zdarzeń lub pacjentów z takimi zdarzeniami w wywiadzie. Należy zaprzestać stosowania kabozantynibu u pacjentów, u których wystąpi ostry zawał mięśnia sercowego lub inne klinicznie istotne tętnicze powikłanie zakrzepowo-zatorowe.

Krwotok

U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano przypadki krwotoku. Przed podjęciem leczenia kabozantynibem należy poddać dokładnej ocenie tych pacjentów, u których stwierdza się nowotworowe zajęcie tchawicy lub oskrzeli lub występujące uprzednio krwioplucie w wywiadzie. Nie należy podawać kabozantynibu pacjentom z ciężkim krwotokiem lub niedawnym krwiopluciem.

Powikłania związane z ranami

U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano powikłania związane z ranami. O ile to możliwe, leczenie kabozantynibem należy przerwać co najmniej 28 dni przed planowanym zabiegiem

chirurgicznym. Decyzja o ponownym podjęciu leczenia kabozantynibem po zabiegu chirurgicznym należy podjąć w oparciu o kliniczną ocenę stopnia gojenia się ran. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów z powikłaniami gojenia się ran, które wymagają interwencji lekarskiej.

Nadciśnienie

U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano przypadki nadciśnienia. Wszyscy pacjenci powinni być monitorowani w celu wykrycia nadciśnienia oraz w miarę potrzeby leczenia w ramach standardowej terapii. W przypadku nadciśnienia, które utrzymuje się mimo zastosowania leków przeciwnadciśnieniowych, dawkę kabozantynibu należy zredukować. Należy przerwać leczenie kabozantynibem, jeśli nadciśnienie ma charakter ciężki i utrzymuje się mimo zastosowanego leczenia przeciwnadciśnieniowego oraz redukcji dawki kabozantynibu. Należy przerwać leczenie kabozantynibem w przypadku wystąpienia przełomu nadciśnieniowego.

Martwica kości

U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano przypadki martwicy kości szczęki. Przed rozpoczęciem leczenia kabozantynibem oraz okresowo w trakcie terapii należy wykonywać badanie jamy ustnej. Pacjentom należy również wydać odpowiednie zalecenia dotyczące higieny jamy ustnej. W przypadku inwazyjnych zabiegów chirurgicznych należy wstrzymać przyjmowanie kabozantynibu na 28 dni przed planowanym zabiegiem. Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów otrzymujących leki związane z martwicą kości szczęki, takimi jak bifosfoniany. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów, u których wystąpi martwica kości szczęki.

Erytrodyzastezja dłoniowo-podeszwowa

U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano przypadki erytrodyzastezji dłoniowo-podeszwowej (PPES). Jeśli PPES przyjmie postać ciężką, należy rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia kabozantynibem. Leczenie kabozantynibem w zredukowanej dawce można podjąć ponownie kiedy PPES osiągnie 1. stopień ciężkości.

Białkomocz

U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano 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) znanej również jako Zespół Tylnej Odwracalnej Encefalopatii (PRES). U pacjentów z Zespołem Odwracalnej Tylnej Leukoencefalopatii należy przerwać leczenie kabozantynibem.

Wydłużenie odstępu QT

Należy zachować ostrożność stosując kabozantynib u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie, pacjentów przyjmujących leki antyarytmiczne lub pacjentów z istotną w tym przypadku, istniejącą uprzednio chorobą serca, bradykardią lub zaburzeniami elektrolitowymi. Podczas stosowania kabozantynibu należy rozważyć okresowe, towarzyszące leczeniu badania EKG oraz elektrolitów (wapń, potas i magnez w surowicy). Należy zachować ostrożność stosując leczenie skojarzone z wykorzystaniem silnych inhibitorów izoenzymu CYP3A4, które mogą zwiększyć stężenie kabozantynibu w osoczu.

Induktory i inhibitory izoenzymu CYP3A4

Kabozantynib jest substratem CYP3A4. Równoczesne podawanie kabozantynibu z silnym inhibitorem CYP3A4, ketokonazolem, skutkowało zwiększeniem ekspozycji na kabozantynib w osoczu. Należy zachować ostrożność podając kabozantynib z środkami, które są silnymi inhibitorami CYP3A4. Równoczesne podawanie kabozantynibu z silnym induktorem CYP3A4, ryfampicyną, skutkowało obniżeniem ekspozycji na kabozantynib w osoczu. Stąd też należy unikać przewlekłego podawania środków, które są silnymi induktorami CYP3A4 (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Substraty glikoproteiny P

Kabozantynib był inhibitorem ($IC_{50} = 7.0 \mu M$), ale nie substratem działania transportującego glikoproteiny P (P-gp) w dwukierunkowym układzie analitycznym z wykorzystaniem komórek MDR1-MDCK (psich komórek nerkowych Madin-Darby'ego z transfekowanym genem MDR1). Wynika stąd, że kabozantynib może posiadać potencjał zwiększania stężenia podanych równocześnie substratów glikoproteiny P w osoczu. Należy udzielić pacjentom informacji dotyczących przyjmowania substratów glikoproteiny P (np. feksofenadyny, aliskirenu, ambrisentanu, eteksylanu dabigatranu, digoksyny, kolchicyny, marawiroku, pozakonazolu, ranolazyny, saksagliptyny, sitagliptyny, talinololu, tolwaptanu) podczas leczenia kabozantynibem.

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, efawirenu, emtrycytabiny).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na kabozantynib

Inhibitory i induktory izoenzymu CYP3A4

Podanie ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4 (w dawce 400 mg na dobę przez 27 dni) zdrowym ochotnikom zmniejszyło klirens kabozantynibu (o 29%) i zwiększyło ekspozycję na pojedynczą dawkę kabozantynibu w osoczu (AUC) o 38%. Dlatego też należy zachować ostrożność przy równoczesnym podawaniu silnych inhibitorów CYP3A4 (np. rytonawiru, itrakonazolu, erytromycyny, klarytromycyny, soku grejpfrutowego) z kabozantynibem.

Podanie 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 pojedynczą dawkę kabozantynibu w osoczu (AUC) o 77%. Należy zatem unikać przewlekłego równoczesnego podawania silnych induktorów CYP3A4 (np. fenytoiny, karbamazepiny, ryfampicyny, fenobarbitalu lub preparatów ziołowych zawierających dziurawiec [*Hypericum perforatum*]) z kabozantynibem.

Leki obniżające kwasowość soków żołądkowych

Jednoczesne podanie inhibitora pompy protonowej (IPP) esomeprazolu (40 mg na dobę przez 6 dni) z pojedynczą dawką 100 mg kabozantynibu zdrowym ochotnikom nie wykazało klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję kabozantynibu w osoczu (AUC). Nie ma wskazań do korekty dawki w przypadku, gdy leki obniżające kwasowość soków żołądkowych (tj. IPP, antagoniści receptora H₂, oraz leki zobojętniające) podawane są jednocześnie z kabozantynibem.

Inhibitory białka MRP2

Badania *in vitro* wykazały, że kabozantynib jest substratem białka MRP2. Dlatego też podanie inhibitorów MRP2 może spowodować zwiększenie stężenia kabozantynibu w osoczu.

Środki wiążące sole kwasu żółciowego

Środki wiążące sole kwasu żółciowego takie jak cholestyramina i cholestagel mogą wchodzić w interakcje z kabozantynibem i wpływać na wchłanianie (lub wchłanianie zwrotne), co może potencjalnie skutkować obniżeniem 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 właściwości farmakokinetyczne steroidowych środków antykoncepcyjnych. Ponieważ nie ma pewności, że działanie antykoncepcyjne pozostanie bez zmian, zaleca się stosowanie dodatkowych środków zapobiegania ciąży, takich jak metody barierowe.

Z uwagi na dużą zdolność wiązania kabozantynibu z białkami osocza (punkt 5.2) może dochodzić do konkurencyjnego wypierania warfaryny z kompleksów z białkami osocza. W przypadku skojarzonego stosowania obu tych leków zaleca się monitorowanie INR

Substraty glikoproteiny P

Kabozantynib był inhibitorem ($IC_{50} = 7.0 \mu M$), ale nie substratem działania transportującego glikoproteiny P (P-gp) w dwukierunkowym układzie analitycznym z wykorzystaniem komórek MDR1-MDCK (psich komórek nerkowych Madin-Darby'ego z transfekowanym genem MDR1). Wynika stąd, że kabozantynib może posiadać potencjał zwiększania stężenia podanych równocześnie substratów glikoproteiny P w osoczu. Należy udzielić pacjentom informacji dotyczących przyjmowania substratów glikoproteiny P (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 posiadania potomstwa/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety zdolne do posiadania potomstwa należy poinformować o konieczności unikania zajścia w ciążę w trakcie leczenia kabozantynibem. Partnerki mężczyzn przyjmujących kabozantynib muszą również unikać zajścia w ciążę. Pacjenci i pacjentki oraz ich partnerzy powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia, a także przez co najmniej 4 miesiące po jego zakończeniu. Ponieważ środki antykonieczne przyjmowane doustnie 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 ciężarnych kobiet przyjmujących kabozantynib. Badania na zwierzętach wykazały działanie teratogenne oraz wpływ na zarodek i płód (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla człowieka nie jest znane. Kabozantynib nie powinien być stosowany podczas ciąży, chyba że stan kliniczny pacjentki wymaga leczenia kabozantynibem.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kabozantynib i(lub) jego metabolity przenikają do mleka matki. Z uwagi na potencjalne 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. Według nieklinicznych danych dotyczących bezpieczeństwa, leczenie kabozantynibem może upośledzać płodność u mężczyzn i kobiet (patrz punkt 5.3). Należy poinformować zarówno mężczyzn jak i kobiety, aby zasięgnęli porady oraz rozważyli możliwości ochrony 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 reakcje niepożądane jak zmęczenie i osłabienie. Dlatego też należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi związanymi z kabozantynibem są zapalenie płuc, zapalenie błon śluzowych, hipokalcemia, utrudnione połykanie, odwodnienie, zator tętnicy płucnej oraz nadciśnienie. Najczęstsze działania niepożądane o różnych stopniach nasilenia (występujące u co najmniej 20% pacjentów) obejmowały biegunkę, erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie łaknienia, nudności, zmęczenie, zaburzenie

smaku, zmiany koloru włosów, nadciśnienie, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, wymioty, zapalenie błon śluzowych, osłabienie oraz dysfonię.

Najczęściej występujące nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych obejmowały zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (ALP), limfopenię, hipokalcemię, neutropenię, trombocytopenię, hipofosfatemię, hiperbilirubinemię, hipomagnezemię i hipokaliemię.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione w Tabeli 1. są uporządkowane zgodnie z przyjętym w MedDRA układem grup układowo-narządowych oraz częstości występowania. Częstość występowania odnosi się do wszystkich stopni i zdefiniowana jest 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). W obrębie każdej grupy częstości występowania, działania niepożądane uporządkowano według malejącego nasilenia.

Tabela 1: Działania niepożądane zgłaszane w związku z kabozantynibem

Klasa układowo-narządowa MedDRA	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Częstość nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		ropień (w tym trzewny, skórny, nazębny), zapalenie płuc, zapalenie mieszków włosowych, zakażenie grzybicze (w tym skórne, jamy ustnej i genitaliów)	grzybniak kropidlakowy	
Zaburzenia endokrynologiczne		niedoczynność tarczycy		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszone łaknienie, hipokalcemia, hipofosfatemia, hiperbilirubinemia, hipokaliemia, hipomagnezemia	odwodnienie, hypoalbuminemia		
Zaburzenia psychiczne		lęk, depresja, stan splątania	nieprawidłowe sny, delirium	
Zaburzenia układu nerwowego	zaburzenie smaku, ból głowy, zawroty głowy	incydent naczyniowo-mózgowy, neuropatia obwodowa, parestezja, brak smaku, drżenie	ataksja, zaburzenia uwagi, encefalopatia wątrobowa, utrata świadomości, zaburzenie mowy, zespół odwracalnej tylnej encefalopatii	

Klasa układowo-narządowa MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Częstość nieznana
Zaburzenia oka		nieostre widzenie	zaćma, zapalenie spojówki	
Zaburzenia ucha i błędnika		ból ucha, szumy uszne	niedosłuch	
Zaburzenia serca		migotanie przedsionków	dusznica bolesna, częstoskurcz nadkomorowy	zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	nadciśnienie	niedociśnienie, zakrzepica żylna, błądność, zimne kończyny	zakrzepica tętnicza	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	dysfonia, ból części ustnej gardła	przetoka inna niż żołądkowo-jelitowa (w tym tchawicy, odma śródpiersia, tchawiczoprzetykowa), zator tętnicy płucnej, krwotok z dróg oddechowych (w tym z płuc, oskrzeli, tchawicy), zachłystowe zapalenie płuc	niedodma, obrzęk gardła, zapalenie płuc	
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, nudności, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, wymioty, ból brzucha, niestrawność, zaburzenia połykania, glossodynia	perforacja żołądkowo-jelitowa, krwotok w obrębie żołądka i jelit, zapalenie trzustki, hemoroidy, szczelina odbytu, zapalenie odbytu, zapalenie warg	przetoka żołądkowo-jelitowa, zapalenie przetyku	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		kamica żółciowa		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	erytrodyzastezja dłoniowo-podeszwowa, zmiana koloru włosów, wysypka, sucha skóra, łysienie, rumień	hiperkeratoza, trądzik, pęcherzyki skórne, nieprawidłowy przyrost owłosienia, łuszczenie skóry, hipopigmentacja	owrzodzenie skóry, teleangiektazja	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	ból stawów, skurcze mięśni	mięśniowo-szkieletowy ból klatki piersiowej, martwica kości szczęki	rozpad mięśni prążkowanych	

Klasa układowo-narządowa MedDRA	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		białkomocz, utrudnione oddawanie moczu, krwiomocz	ostra niewydolność nerek	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			brak miesiączki, krwotok z pochwy	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, osłabienie	utrudnione gojenie ran, dreszcze, obrzęk twarzy	torbiel, ból twarzy, obrzęk miejscowy	
Badania diagnostyczne	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności ALAT, AspAT i ALP w surowicy, podwyższony poziom LDH we krwi, podwyższony poziom TSH we krwi, limfopenia, neutropenia, trombocytopenia	podwyższony poziom kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy we krwi	skrócenie częściowego czasu trombolastyny po aktywacji, zwiększona liczba eozynofili, zwiększona liczba płytek	

Opis wybranych działań niepożądanych

Po pierwszej dawce, podwyższone stężenie hormonu tyreotropowego obserwowano u 57% pacjentów otrzymujących kabozantynib w porównaniu z 19% pacjentów otrzymujących placebo (niezależnie od wartości wyjściowych). Dziewięćdziesiąt dwa procent pacjentów w grupie otrzymującej kabozantynib przeszło wcześniej zabieg usunięcia tarczycy, a 89% otrzymywało hormony tarczycy w okresie przed przyjęciem pierwszej dawki.

W kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów onkologicznych, obserwowano zwiększenie skorygowanego odstępu QT wg. wzoru Fridericia (QTcF) o 10 - 15 ms w dniu 29. (ale nie w dniu 1.) po rozpoczęciu leczenia kabozantynibem (w dawce 140 mg raz na dobę). Efekt ten nie wiązał się ze zmianą w morfologii załamek EKG lub nowymi rytmami. U żadnego z pacjentów leczonych kabozantynibem nie odnotowano QTcF >500 ms.

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

Brak swoistego leczenia w przypadku przedawkowania kabozantynibu, a prawdopodobne objawy przedawkowania nie zostały określone.

W przypadku podejrzanego przedawkowania, należy wstrzymać podawanie kabozantynibu i zastosować leczenie wspomagające. Parametry metabolizmu należy monitorować metodami diagnostyki laboratoryjnej co najmniej raz w tygodniu lub tak często, jak będzie to klinicznie wskazane, aby oszacować potencjalne zmiany tendencji. Działania niepożądane związane z przedawkowaniem należy leczyć objawowo.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01XE26

Mechanizm działania

Kabozantynib jest małą cząsteczką, która hamuje wiele receptorowych kinaz tyrozynowych (RTK), których aktywność przyczynia się do wzrostu nowotworu i rozwoju naczyń, patologicznej przebudowy kości, oraz przerzutowej progresji raka. Kabozantynib był badany pod kątem działania hamującego względem szeregu kinaz i został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów MET (białka receptorowe dla czynnika wzrostu hepatocytów) oraz VEGF (czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego). Ponadto, kabozantynib hamuje inne kinazy tyrozynowe, w tym RET, receptor GAS6 (AXL), receptor czynnika białek macierzystych (KIT) oraz fms-podobną kinazę tyrozynową 3 (FLT3).

Działanie farmakodynamiczne

Kabozantynib wykazał dawkozależną inhibicję wzrostu nowotworu, regresję nowotworu i (lub) hamował przerzuty w szerokim spektrum nieklinicznych modeli nowotworowych.

Skuteczność stosowania kabozantynibu obserwowano u pacjentów z rdzeniastym rakiem tarczycy z RET typu „dzikiego” lub zmutowanym.

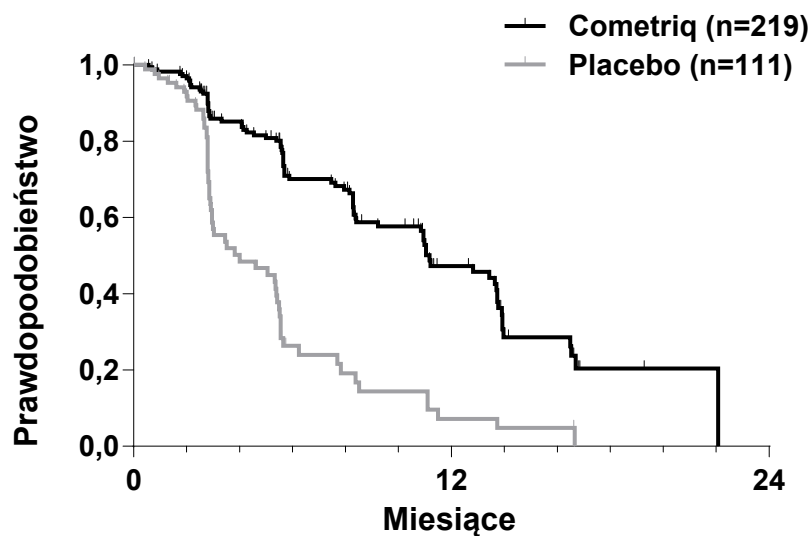
Dane kliniczne dotyczące raka rdzeniastego tarczycy

Przeprowadzono wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie porównujące kabozantynib (N = 219) z placebo (N = 111). W badaniu brali udział pacjenci z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym RTT i udokumentowanym radiologicznie postępowaniem choroby w przebiegu 14 miesięcy przed przystąpieniem do badania. Pierwszorzędownym celem badania było porównanie przeżycia bez progresji (PFS) pacjentów otrzymujących kabozantynib z pacjentami otrzymującymi placebo. Cele drugorzędowe obejmowały porównanie całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR) i całkowitego przeżycia (OS). Ocenę PFS i ORR oparto na scentralizowanym, niezależnym i zaślepionym przeglądzie danych z badań obrazowych. Pacjenci leczeni byli do momentu zaobserwowania postępu choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.

Wynik analizy PFS, opartej o scentralizowaną ocenę wg. kryteriów RECIST, wykazał statystycznie istotną różnicę w długości PFS leczonych kabozantynibem w porównaniu z placebo: mediana okresu PFS wynosiła 11,2 miesiąca dla pacjentów w grupie otrzymującej kabozantynib wobec 4,0 miesiąca dla pacjentów w grupie otrzymującej placebo (warstwowy współczynnik ryzyka [HR] = 0,28; 95% CI: 0,19, 0,40; p<0,0001; Ryc. 1). Wyniki PFS były spójne dla wszystkich wyjściowych i demograficznych podgrup poddanych ocenie, w tym osób leczonych uprzednio inhibitorami kinazy tyrozynowej (wśród których mogły być środki działające na szlaki związane z antyangiogenezą); osób ze statusem mutacyjnym RET (w tym pacjentów z udokumentowanym negatywnym statusem mutacji RET), uprzednim leczeniem przeciwrakowym lub radioterapią oraz z obecnością przerzutów do kości.

ORR wynosił odpowiednio 27,9% i 0% dla pacjentów w grupie otrzymującej kabozantynib i w grupie placebo (p<0,0001; Tabela 2). Mediana okresu obiektywnych odpowiedzi wynosiła 14,6 miesiąca (95% CI: 11,1, 17,5) dla pacjentów w grupie otrzymujących kabozantynib.

Ryc. 1: Krzywa Kaplana Meiera dla przeżycia bez progresji



Liczba pacjentów zagrożonych								
Miesiące	0	3	6	9	12	15	18	21
Cometriq	219	121	78	55	31	12	2	1
Placebo	111	35	11	6	3	2	0	0

Analiza końcowa całkowitego przeżycia (OS) została przeprowadzona po wystąpieniu 218 zdarzeń (zgonów), i wykazała tendencję do wzrostu mediany przeżycia o 5,5 miesiąca w grupie przyjmującej kabozantynib: mediana (miesiące) 26,6 dla kabozantynibu wobec 21,1 dla placebo (HR = 0,85 [95% CI: 0,64, 1,12], p = 0,2409).

Ryc. 2: Krzywa Kaplana-Meiera dla całkowitego przeżycia

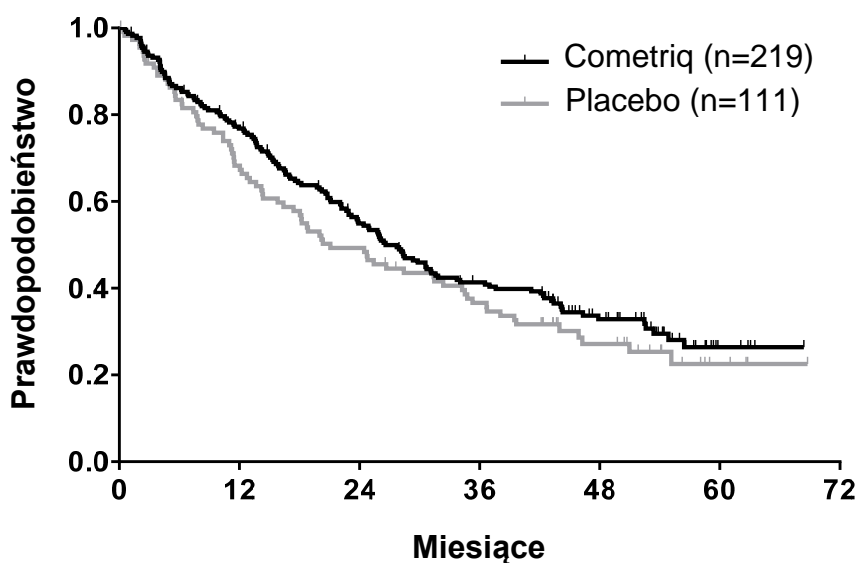


Tabela 2: Podsumowanie głównych wyników dotyczących skuteczności

	Kabozantynib	Placebo
Mediana przeżycia bez progresji	11,2 miesiąca	4,0 miesiące
	HR: 0,28 (0,19, 0,40) p<0,0001	
Mediana całkowitego przeżycia	26,6 miesięcy	21,1 miesiąca
	HR: 0,85 (0,64, 1,12) p = 0,2409	
Całkowity odsetek odpowiedzi^a (95% CI)	27,9% (21,9%, 34,5%)	0%
	p<0,0001	
Czas trwania odpowiedzi; Mediana (95% CI)	14,6 miesiąca (11,1, 17,5)	N/A
Stopień kontroli choroby^b (95% CI)	55,3% (48,3%, 62,2%)	13,5% (7,6%, 21,6%)
Stężenie kalcytoniny^a	47% (49/104) ^c	3% (1/40) ^c
Stężenie CEA (antygenu karcynoembrionalnego)^a	33% (47/143) ^c	2% (1/55) ^c

^a Odpowiedź = odpowiedź całkowita (CR) + odpowiedź częściowa (PR).

^b Stopień Kontroli Choroby = stabilna choroba (SD)+ całkowity odsetek odpowiedzi (ORR)

^c Obejmuje pacjentów kwalifikujących się do oceny odpowiedzi

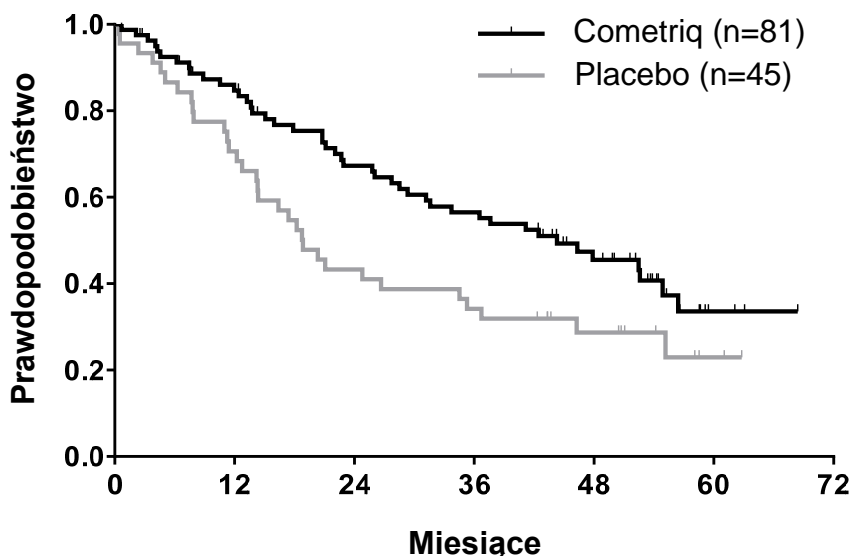
Status mutacji RET

Z 215 pacjentów z wystarczającymi danymi do określenia statusu mutacji, u 78,6% (n=169) stwierdzono pozytywny status mutacji *RET* (przy czym u 126 z nich badanie na obecność mutacji M918T dało wynik pozytywny), a u 21,4% (n=46) negatywny status mutacji *RET*. U dodatkowych 115 pacjentów status mutacji *RET* nie mógł być określony lub pozostawał niejasny. We wszystkich trzech podgrupach, u pacjentów otrzymujących kabozantynib stwierdzono wydłużenie okresu PFS w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (przy współczynnikach ryzyka (HR) wynoszących odpowiednio 0,23, 0,53 oraz 0,30 dla podgrup z pozytywnym, negatywnym i nieznanym statusem). Pomiaru obiektywnego odsetka odpowiedzi w tych grupach były ogólnie zgodne z wynikami dla PFS, przy odsetku odpowiedzi nowotworowej wynoszącym odpowiednio 32%, 22%, i 25%, dla podgrup z pozytywnym, negatywnym i nieznanym statusem mutacji *RET*.

Dalsza analiza genetyczna wykazała, że u małego odsetka pacjentów występowały somatyczne mutacje nowotworowe w genach *HRAS*, *KRAS*, lub *NRAS*. U tych pacjentów (n=16) stwierdzono znaczne wydłużenie okresu PFS (HR wynoszący 0,15) oraz obiektywny odsetek odpowiedzi wynoszący 31%. W porównaniu z innymi podgrupami mutacyjnymi, u pacjentów z negatywnym statusem mutacji *RET*, u których nie stwierdzono mutacji RAS (n=33) zaobserwowano obniżoną skuteczność stosowania kabozantynibu odzwierciedloną w PFS (HR wynoszący 0,87) oraz niższy odsetek odpowiedzi, wynoszący 18%.

Znaczącą poprawę całkowitego przeżycia (OS) zaobserwowano w podgrupie pacjentów z pozytywnym wynikiem badania na obecność mutacji *RET* M918T (n=81/219, w grupie otrzymującej kabozantynib): 44,3 miesiąca w grupie przyjmującej kabozantynib wobec 18,9 miesięcy w grupie otrzymującej placebo (HR = 0,60, p = 0,0255). Nie stwierdzono poprawy OS w przypadku podgrup z negatywnym lub nieznanym statusem mutacji *RET* M918T.

Ryc. 3: Krzywa Kaplana-Meiera dla całkowitego przeżycia (OS) u pacjentów z mutacją *RET* M918T



Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań kabozantynibu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu złośliwych nowotworów litych (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po doustnym podaniu kabozantynibu, maksymalne stężenie kabozantynibu w osoczu osiągnane jest po 2 do 5 godzin po przyjęciu. Profile stężenia leku w osoczu względem czasu wskazują, że wchłanianie leku ponownie osiąga wartość maksymalną 24 godziny po podaniu, co sugerowałoby, że kabozantynib podlega recyrkulacji jelitowo-wątrobowej.

W porównaniu z podaniem w jednej dawce, wielokrotne podanie kabozantynibu w dawce dobowej 140 mg przez okres 19 dni skutkowało ok. 4- do 5-krotnym średnim stężeniem kabozantynibu (według AUC); stan stacjonarny został osiągnięty ok. dnia 15.

Posiłek z wysoką zawartością tłuszczu powodował umiarkowany wzrost wartości C_{max} i AUC (odpowiednio 41% i 57%) względem wartości stwierdzonych u zdrowych ochotników, którzy na czczo przyjęli doustnie pojedynczą 140 mg dawkę kabozantynibu. Brak dokładnych informacji dotyczących wpływu pokarmu spożytego 1 godzinę po przyjęciu kabozantynibu.

Dystrybucja

W warunkach *in vitro*, kabozantynib wiąże się silnie z ludzkimi białkami osocza ($\geq 99.7\%$). W populacyjnym modelu farmakokinetyki, objętość dystrybucji (V/F) wynosi w przybliżeniu 349 L (SE: $\pm 2,73\%$). Wiązanie białka u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby pozostało bez zmian.

Metabolizm

Kabozantynib był metabolizowany *in vivo*. Cztery metabolity były obecne w osoczu w ekspozycji (AUC) przekraczającej 10% związku macierzystego: N-tlenek-XL184, XL184 w postaci produktu hydrolizy amidów, siarczan monohydroksylowy XL184 oraz 6-demetylo siarczan produktu hydrolizy amidów. Każdy z dwóch nieskoniugowanych metabolitów (N-tlenek XL184 oraz XL184 w postaci produktu hydrolizy amidów), które posiadają <1% docelowego potencjału inhibicyjnego macierzystego kabozantynibu, stanowią <10% całkowitej związanej z lekiem ekspozycji w osoczu.

W warunkach *in vitro*, kabozantynib stał się substratem metabolizmu izoenzymu CYP3A4, kiedy przeciwciała neutralizujące CYP3A4 hamowało powstawanie metabolitu N-tlenku XL184 o >80% w inkubacji mikrosomów wątroby ludzkiej katalizowanej 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. redukcję o <20%).

Eliminacja

W badaniach z udziałem zdrowych ochotników, którym podano pojedynczą dawkę leku, okres półtrwania kabozantynibu w osoczu w końcowej fazie eliminacji wynosił około 120 godzin. W analizie populacyjnej właściwości farmakokinetycznych średni klirens (CL/F) w stanie stacjonarnym u pacjentów onkologicznych szacowano na 4.4 L/godz. W okresie 48 dni po podaniu zdrowym ochotnikom pojedynczej dawki kabozantynibu znakowanej węglem ¹⁴C, około 81% całości podanej dawki radioaktywnej zostało odzyskane, z czego 54% w kale i 27% w moczu.

Właściwości farmakokinetyczne dla specjalnych grup pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Wyniki badań z udziałem pacjentów z zaburzoną czynnością nerek wskazują, że wartości geometrycznej średniej najmniejszych kwadratów dla stężenia kabozantynibu w osoczu, C_{max} i AUC_{0-inf} były o 19% i 30% wyższe dla uczestników z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (90% CI dla C_{max} 91,60% do 155,51%; AUC_{0-inf} 98,79% do 171,26%) oraz o 2% i 6-7% wyższe (90% CI dla C_{max} 78,64% do 133,52%; AUC_{0-inf} 79,61% do 140,11%) dla uczestników z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek w porównaniu z uczestnikami z prawidłową czynnością nerek. Badanie nie obejmowało pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenie czynności wątroby

Wyniki badań z udziałem pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby wskazują, że ekspozycja (AUC_{0-inf}) zwiększyła się odpowiednio o 81% i 63% u uczestników z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (90% CI AUC_{0-inf} : 121,44% do 270,34% dla zaburzeń łagodnych oraz 107,37% do 246,67% dla zaburzeń umiarkowanych). Badanie nie obejmowało pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Rasa

Brak danych koniecznych do określenia różnicy we właściwościach farmakokinetycznych ze względu na rasę.

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:

U szczurów i psów, badania toksyczności po dawkach wielokrotnych podawanych przez okres do 6 miesięcy, wykazały, że organami narażonymi na toksyczność były przewód pokarmowy, szpik kostny, tkanki limfatyczne, nerki, tkanki nadnercza i układu rozrodczego. Dla tych wyników badań, poziom dawkowania bez działań niepożądanych (NOAEL) był w tym przypadku poniżej poziomu ekspozycji klinicznej przewidzianej dla ludzi przy zakładanej dawce leczniczej.

Badania genotoksyczności przeprowadzone z zastosowaniem standardowego zestawu testów nie wykazały, żeby kabozantynib miał potencjał mutagenny lub klastogenny. Działanie rakotwórcze kabozantynibu oceniano w badaniach przeprowadzonych na dwóch gatunkach zwierząt: myszach transgenicznym rasH2 i szczurach rasy Sprague-Dawley. W dwuletnim badaniu działania rakotwórczego kabozantynibu stwierdzono zwiększoną częstość występowania łagodnego guza chromochłonnego, występującego samodzielnie lub współistniejącego ze złośliwym guzem chromochłonnym/złożonym złośliwym guzem chromochłonnym rdzenia nadnerczy u obu płci oraz w znacznie mniejszych dawkach niż te przeznaczone do stosowania u ludzi. Znaczenie kliniczne obserwowanych zmian nowotworowych u szczurów pozostaje niepewne, choć prawdopodobnie niewielkie. Kabozantynib nie wykazał działania rakotwórczego w badaniach na modelu myszy rasH2 przy nieco wyższej ekspozycji na lek niż przewidywana w leczeniu ludzi.

Badania płodności przeprowadzone na szczurach wykazały zmniejszenie się płodności u samców i samic. Ponadto u psów obserwowano hipospermatogenezę przy poziomie narażenia niższym od poziomu ekspozycji klinicznej przewidzianej dla ludzi przy zakładanej dawce leczniczej.

Badania wpływu na rozwój zarodka i płodu przeprowadzono na szczurach i królikach. U szczurów, kabozantynib powodował utratę zarodka po zagnieżdżeniu, obrzęk płodu, rozszczep podniebienia/wargi, aplazję skórną, załamany lub niedorozwinięty ogon. U królików, kabozantynib powodował zmiany tkanki miękkiej płodu (zmniejszoną śledzionę, mały lub brakujący płat pośredni płuca) oraz zwiększoną częstość występowania uogólnionych wad rozwojowych. NOAEL dla wyników badań toksycznego wpływu na zarodek i płód oraz badań teratogenności, był w tym poniżej poziomu ekspozycji klinicznej przewidzianej dla ludzi przy zakładanej dawce leczniczej. Badań nad rozwojem przed- i pourodzeniowym nie przeprowadzono.

Po podaniu kabozantynibu młodocianym szczurom (porównywalnym z populacją pediatryczną w wieku >2 lat), obserwowano u nich podwyższone parametry WBC, obniżoną hemopoezę, dojrzewający/niedojrzały układ rozrodczy u samic (bez opóźnionego otwarcia pochwy), nieprawidłowości zębów, obniżoną zawartość składników mineralnych i gęstość kości, pigmentację wątroby oraz przerost przewodu żółciowego. Objawy stwierdzone w obrębie macicy/jajników oraz obniżona hemopoeza miały charakter przejściowy, podczas gdy wpływ na strukturę kostną oraz pigmentacja wątroby pozostawały bez zmian. Nie przeprowadzono badań u młodocianych szczurów (porównywalnych z populacją pediatryczną w wieku <2 lat).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Celuloza mikrokrystaliczna
Sól sodowa karboksymetylocelulozy usieciowana
Glikolan skrobi sodowy
Krzemionka koloidalna bezwodna
Stearynowy kwas

Powłoka kapsułki

Żelatyna
Żelaza tlenek czarny (E172) (tylko kapsułki 20 mg)
Żelaza tlenek czerwony (E172) (tylko kapsułki 80 mg)
Tytanu dwutlenek (E171)

Tusz nadruku

Szelak
Żelaza tlenek czarny (E172)
Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z PVC/PE/PCTFE-Al, kryte folią, w tekturowym opakowaniu zewnętrznym uszczelnionym na gorąco.

Blistry zawierające:

7 kapsułek x 20 mg i 7 kapsułek x 80 mg (starcza na 7 dni przy dawce 100 mg/dobę)

21 kapsułek x 20 mg i 7 kapsułek x 80 mg (starcza na 7 dni przy dawce 140 mg/dobę)

Opakowanie 28-dniowe zawierające:

56 kapsułek (4 blistry po: 7 kapsułek x 20 mg i 7 kapsułek x 80 mg) (starcza na 28 dni przy dawce 100 mg/dobę)

112 kapsułek (4 blistry po: 21 kapsułek x 20 mg i 7 kapsułek x 80 mg) (starcza na 28 dni przy dawce 140 mg/dobę)

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. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/890/002 7 kapsułek x 20 mg i 7 kapsułek x 80 mg (starcza na 7 dni przy dawce 100 mg/dobę)

EU/1/13/890/003 21 kapsułek x 20 mg i 7 kapsułek x 80 mg (starcza na 7 dni przy dawce 140 mg/dobę)

EU/1/13/890/005 56 kapsułek (4 blistry po: 7 kapsułek x 20 mg i 7 kapsułek x 80 mg) (starcza na 28 dni przy dawce 100 mg/dobę)

EU/1/13/890/006 112 kapsułek (4 blistry po: 21 kapsułek x 20 mg i 7 kapsułek x 80 mg) (starcza na 28 dni przy dawce 140 mg/dobę)

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 marca 2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

27.08.2018

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