

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

Rak nerkowokomórkowy (RCC)

Produkt leczniczy CABOMETRYX w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego:

- jako pierwsza linia leczenia dorosłych pacjentów z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka (patrz punkt 5.1)
- u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy CABOMETRYX w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych pacjentów (patrz punkt 5.1).

Rak wątrobowokomórkowy (HCC)

Produkt leczniczy CABOMETRYX jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych uprzednio leczonych sorafenibem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Produkty lecznicze CABOMETRYX tabletki i kabozantynib w kapsułkach nie są równoważne biologicznie i nie należy ich stosować zamiennie (patrz punkt 5.2).

Cabometryx w monoterapii

Zalecana dawka produktu CABOMETRYX w RCC i HCC 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.

Produkt leczniczy CABOMETRYX w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego RCC

Zalecana dawka produktu leczniczego CABOMETRYX wynosi 40 mg raz na dobę w skojarzeniu z niwolumabem podawanym dożylnie w dawce 240 mg co 2 tygodnie **lub** 480 mg co 4 tygodnie. Leczenie produktem CABOMETRYX należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności. Stosowanie niwolumabu należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności lub przez okres do 24 miesięcy u pacjentów bez progresji choroby (informacje na temat dawkowania niwolumabu podano w Charakterystyce Produktu Leczniczego [ChPL] niwolumabu).

Modyfikacja leczenia

Postępowanie w razie podejrzanego działania niepożądanego produktu może wymagać czasowego przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki produktu CABOMETRYX (patrz Tabela 1). Jeśli w monoterapii konieczne jest zmniejszenie dawki, zaleca się zmniejszyć ją do 40 mg na dobę, a następnie do 20 mg na dobę.

Gdy CABOMETRYX jest podawany w skojarzeniu z niwolumabem, zaleca się zmniejszenie dawki leku CABOMETRYX do 20 mg raz na dobę, a następnie do 20 mg co drugi dzień (w ChPL niwolumabu podano zalecenia dotyczące modyfikacji dawkowania niwolumabu).

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 należy wdrożyć odpowiednie leczenie wspomagające.
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 wspomagające 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 wspomagające 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.
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów z RCC leczonych produktem CABOMETYX w skojarzeniu z niwolumabem	
Aktywność AlAT lub AspAT > 3-krotność GGN, ale ≤ 10 -krotność GGN, jeśli jednocześnie poziom bilirubiny całkowitej nie jest ≥ 2 -krotności GGN	Przerwać podawanie produktu leczniczego CABOMETYX i niwolumabu do czasu zmniejszenia się nasilenia tych działań niepożądanych do stopnia ≤ 1 . W przypadku podejrzenia reakcji o podłożu immunologicznym można rozważyć podawanie kortykosteroidów (patrz ChPL dotycząca niwolumabu). Po uzyskaniu poprawy można rozważyć ponowne włączenie jednego leku lub sekwencyjne włączenie obu leków. W przypadku wznowiania leczenia niwolumabem należy zapoznać się z ChPL dotycząca niwolumabu.
Aktywność AlAT lub AspAT > 10-krotności GGN lub > 3-krotności GGN, jeśli jednocześnie poziom bilirubiny całkowitej jest ≥ 2 -krotność GGN	Należy definitywnie odstawić produkt leczniczy CABOMETYX i niwolumab. W przypadku podejrzenia reakcji o podłożu immunologicznym można rozważyć podawanie kortykosteroidów (patrz ChPL dotycząca niwolumabu).

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 pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat).

Rasa

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego w zależności od pochodzenia etnicznego pacjenta (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia 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.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na ograniczoną liczbę danych, nie ma zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Child-Pugh). Zaleca się uważne monitorowanie ogólnego bezpieczeństwa takich pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2). Ze względu na brak doświadczenia klinicznego, kabozantynib nie jest zalecany w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh) (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności serca

Dostępne są jedynie ograniczone dane na temat stosowania leku u pacjentów z zaburzeniami 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 działań niepożądanych występuje we wczesnej fazie leczenia, lekarz powinien starannie oceniać stan pacjenta przez pierwsze osiem tygodni leczenia, aby określić, czy konieczna jest modyfikacja dawki. Działania niepożądane, które na ogół występują wczesnie, 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).

Postępowanie w przypadku podejrzenia działań niepożądanych może wymagać czasowego przerwania lub zmniejszenia dawki kabozantynibu (patrz punkt 4.2):

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).

Gdy kabozantynib był stosowany w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia kabozantynibem z powodu działań niepożądanych było konieczne u 54,1% i 73,4% pacjentów uczestniczących w badaniu klinicznym (CA2099ER). U 9,4% pacjentów konieczne było dwukrotne zmniejszenie dawki. Mediana czasu do pierwszego zmniejszenia dawki wyniosła 106 dni, a do pierwszego przerwania podawania leku – 68 dni.

W badaniu klinicznym (CELESTIAL) z udziałem pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym uprzednio leczonych systemowo dawkę zmniejszono u 62% osób otrzymujących kabozantynib, a u 84% stosowano przerwy w dawkowaniu. Dwukrotne zmniejszenie dawki było konieczne u 33% pacjentów. Mediana czasu do pierwszej redukcji dawki wynosiła 38 dni, a do pierwszego wstrzymania podania produktu 28 dni. Zaleca się uważniejsze monitorowanie stanu pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby.

Hepatotoksyczność

Wśród pacjentów leczonych kabozantynibem często obserwowano nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej [AlAT], aminotransferazy asparaginianowej [AspAT] i zwiększone stężenie bilirubiny). Przed rozpoczęciem terapii kabozantynibem zaleca się przeprowadzenie badań czynności wątroby (AlAT, AspAT i bilirubina) i uważne monitorowanie tych parametrów w czasie leczenia. W przypadku pogorszenia się wyników tych badań, będącego prawdopodobnie konsekwencją leczenia kabozantynibem (tj. w sytuacji, gdy nie ma innej wyraźnej przyczyny), należy postępować zgodnie ze schematem modyfikacji dawkowania zamieszczonym w Tabeli 1 (patrz punkt 4.2).

Gdy kabozantynib był stosowany w skojarzeniu z niwolumabem, zwiększenie aktywności AlAT i AspAT 3. i 4. stopnia u pacjentów z zaawansowanym RCC odnotowywano częściej niż gdy kabozantynib był stosowany w monoterapii (patrz punkt 4.8). Przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo w trakcie leczenia należy kontrolować aktywność enzymów wątrobowych. Należy przestrzegać wytycznych dotyczących postępowania w przypadku obu leków (patrz punkt 4.2; należy zapoznać się z ChPL niwolumabu).

Kabozantynib eliminowany jest głównie drogą wątrobową. Należy uważniej monitorować ogólne bezpieczeństwo pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz także punkty 4.2 i 5.2). U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (klasa B w skali Child-Pugh), leczonych kabozantynibem, częściej rozwijała się encefalopatia wątrobowa. Nie zaleca się stosowania produktu CABOMETYXu pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh, patrz punkt 4.2).

Encefalopatia wątrobowa

W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) występowanie encefalopatii wątrobowej obserwowano częściej u osób otrzymujących kabozantynib niż w grupie placebo. Stosowanie

kabozantynibu jest związane z występowaniem biegunki, wymiotów, zmniejszonego łaknienia i zaburzeń elektrolitowych. U pacjentów z HCC z zaburzoną czynnością wątroby takie niezwiązane z wątrobą działanie leku może być czynnikiem przyspieszającym rozwój encefalopatii wątrobowej. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych encefalopatii wątrobowej.

Perforacje i przetoki

U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano przypadki poważnych perforacji przewodu pokarmowego (GI) 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.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Biegunka, nudności/wymioty, zmniejszone łaknienie i zapalenie/ból jamy ustnej to najczęściej zgłaszane działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.8). Należy szybko wdrożyć odpowiednie leczenie, w tym leczenie wspomagające za pomocą leków przeciwwymiotnych, przeciwbiegunkowych lub zobojętniających kwas żołądkowy, aby zapobiec odwodnieniu, zaburzeniom elektrolitowym i zmniejszeniu masy ciała. W przypadku utrzymujących się lub nawracających znaczących działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego należy rozważyć wstrzymanie podawania produktu, zmniejszenie dawki lub całkowite przerwanie leczenia kabozantynibem (patrz Tabela 1).

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano żyłne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, w tym przypadki zatorowości płuc oraz tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, niekiedy prowadzące do zgonu. Należy zachować ostrożność stosując kabozantynib u pacjentów z czynnikami ryzyka takich zdarzeń lub z takimi zdarzeniami w wywiadzie. W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) obserwowano przypadki zakrzepicy żyły wrotnej, w tym jeden śmiertelny, wśród osób otrzymujących kabozantynib. Pacjenci z zajęciem żyły wrotnej w wywiadzie zdawali się być bardziej narażeni na rozwój zakrzepicy żyły wrotnej. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów, u których wystąpi ostry zawał mięśnia sercowego lub inne klinicznie istotne powikłanie zakrzepowo-zatorowe.

Krwotok

U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano przypadki ciężkiego krwotoku, niekiedy prowadzącego do zgonu. 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.

W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) u osób otrzymujących kabozantynib częściej zgłaszano śmiertelne przypadki krwotoków niż w grupie placebo. Czynniki ryzyka predysponującymi do wystąpienia ciężkiego krwotoku w populacji z zaawansowanym HCC mogą być naciekanie dużych naczyń krwionośnych przez nowotwór oraz obecność podstawowej /zasadniczej marskości wątroby, skutkującej żylakami przełyku, nadciśnieniem wrotnym i małopłytkowością. Z badania CELESTIAL wyłączono pacjentów przyjmujących jednocześnie leki przeciwzakrzepowe lub przeciw płytkowe. Pacjenci z nieleczonymi lub niecałkowicie wyleczonymi żylakami przełyku z występującym krwawieniem lub z dużym ryzykiem krwawienia także zostali wyłączeni z udziału w badaniu.

Z badania oceniającego stosowanie kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego RCC (CA2099ER) wyłączono pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe w dawkach terapeutycznych.

Tętniak i rozwarstwienie tętnicy

Stosowanie inhibitorów szlaku VEGF u pacjentów z nadciśnieniem lub bez nadciśnienia może sprzyjać tworzeniu tętniaka i (lub) rozwarstwieniu tętnicy. Przed rozpoczęciem stosowania kabozantynibu należy starannie rozważyć to ryzyko, zwłaszcza u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak nadciśnienie lub tętniak w wywiadzie.

Małopłytkowość

W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) obserwowano przypadki małopłytkowości i zmniejszenia liczby płytek krwi. W czasie leczenia kabozantynibem należy kontrolować liczbę płytek krwi i odpowiednio dostosować dawkę w zależności od stopnia nasilenia małopłytkowości (patrz Tabela 1).

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 operacją dentystyczną lub inwazyjnym 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.

Martwica kości

Podczas stosowania kabozantynibu obserwowano przypadki martwicy kości szczęki (ONJ, ang. osteonecrosis of the jaw). Badanie jamy ustnej należy wykonać przed rozpoczęciem stosowania kabozantynibu i okresowo podczas leczenia kabozantynibem. Pacjentów należy poinformować o zasadach higieny jamy ustnej. Jeśli to możliwe, leczenie kabozantynibem należy przerwać co najmniej 28 dni przed planowaną operacją dentystyczną lub inwazyjnymi zabiegami stomatologicznymi. Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących środki związane z ONJ, takie jak bisfosfoniany. Należy przerwać leczenie kabozantynibem w przypadku wystąpienia ONJ.

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 nercycowy.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii

U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES, ang. posterior reversible encephalopathy syndrome). 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 PRES 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).

Zaburzenia czynności tarczycy

U wszystkich pacjentów zaleca się początkową ocenę czynności tarczycy w badaniach laboratoryjnych. Pacjenci z występującą wcześniej niedoczynnością lub nadczynnością tarczycy powinni być leczeni zgodnie ze standardową praktyką lekarską przed rozpoczęciem leczenia kabozantynibem. W czasie leczenia kabozantynibem wszystkich pacjentów należy uważnie obserwować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zaburzeń czynności tarczycy. Czynność tarczycy należy okresowo monitorować przez cały okres leczenia kabozantynibem. Pacjentów, u których rozwiną się zaburzenia czynności tarczycy, należy leczyć zgodnie ze standardową praktyką lekarską.

Nieprawidłowe wyniki badań biochemicznych

Stosowanie kabozantynibu powiązано ze zwiększoną częstością zaburzeń elektrolitowych (w tym hipo- i hiperkaliemii, hipomagnezemi, hipokalcemii, hiponatremii). Zaleca się monitorowanie parametrów biochemicznych w czasie leczenia kabozantynibem i wdrożenie odpowiedniej terapii zastępczej zgodnie ze standardową praktyką kliniczną, jeśli występuje taka konieczność. Przypadki encefalopatii wątrobowej u pacjentów z HCC mogą być konsekwencją zaburzeń elektrolitowych. W przypadku utrzymujących się lub nawracających znaczących zaburzeń należy rozważyć wstrzymanie podawania produktu, zmniejszenie dawki lub całkowite przerwanie leczenia kabozantynibem (patrz Tabela 1).

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, efawirenu, emtrycytabiny) (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

Laktoza

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletkce, co znaczy, że uznaje się go za „wolny od sodu”.

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 cholestigel, 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 wpływ kabozantynibu na farmakokinetykę warfaryny nie był badany. Może wystąpić interakcja z warfaryną. W przypadku stosowania takiej kombinacji leków, wartości INR powinny być monitorowane.

Substraty glikoproteiny P

Kabozantynib okazał się być inhibitorem (IC₅₀ = 7,0 μM), 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-łożyskowy 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

Kabozantynib w monoterapii

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze ciężkie działania niepożądane związane ze stosowaniem leku w populacji z RCC (występujące u $\geq 1\%$ pacjentów) to ból brzucha, biegunka, nudności, nadciśnienie tętnicze, zator, hiponatremia, zatorowość płucna, wymioty, odwodnienie, zmęczenie, astenia, zmniejszone łaknienie, zakrzepica żył głębokich, zawroty głowy, hipomagnezemia i erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (ang. PPES).

Najczęstsze działania niepożądane dowolnego stopnia (występujące u co najmniej 25% pacjentów) w populacji z RCC to biegunka, zmęczenie, nudności, zmniejszenie apetytu, PPES, nadciśnienie tętnicze, zmniejszenie masy ciała, wymioty, zaburzenia smaku, zaparcia i zwiększenie aktywności AspAT. 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%).

Najczęstsze poważne działania niepożądane związane ze stosowaniem leku w populacji HCC (występujące u $\geq 1\%$ pacjentów) to encefalopatia wątrobowa, astenia, zmęczenie, PPES, biegunka, hiponatremia, wymioty, ból brzucha i trombocytopenia.

Najczęstsze działania niepożądane o dowolnym nasileniu (występujące u co najmniej 25% pacjentów) w populacji z HCC to biegunka, zmniejszone łaknienie, PPES, zmęczenie, nudności, nadciśnienie tętnicze i wymioty.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w trakcie badań klinicznych kabozantynibu w monoterapii lub po wprowadzeniu kabozantynibu do obrotu 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 badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu leku do obrotu u pacjentów otrzymujących kabozantynib w monoterapii

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	ropień
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	niedokrwistość, małopłytkowość
Często	neutropenia, limfopenia
Zaburzenia endokrynologiczne	
Bardzo często	niedoczynność tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	zmniejszenie łaknienia, hipomagnezemia, hipokaliemia, hypoalbuminemia
Często	odwodnienie, hipofosfatemia, hiponatremia, hipokalcemia, hiperkaliemia, hiperbilirubinemia, hiperglikemia, hipoglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	zaburzenie smaku, ból głowy, zawroty głowy
Często	obwodowa neuropatia (w tym czuciowa)
Niezbyt często	drgawki
Częstość nieznana	incydent naczyniowo-mózgowy
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często	szumy uszne
Zaburzenia serca	
Częstość nieznana	zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często	nadciśnienie tętnicze, krwotok*
Często	zakrzepica żył głębokich, zakrzepica żył, zakrzepica tętnicza
Częstość nieznana	tętniak i rozwarstwienie tętnicy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	dysfonia, duszność, kaszel
Często	zatorowość płucna
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	biegunka*, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, ból brzucha, niestrawność, ból nadbrzusza
Często	perforacja przewodu pokarmowego*, przetoka*, refluks żołądkowo-przełykowy, guzki krwawnicze, ból w jamie ustnej, suchość w jamie ustnej, dysfagia, ból języka

Niezbyt często	zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	encefalopatia wątrobowa*
Niezbyt często	cholestatyczne zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, wysypka
Często	świąd, łysienie, suchość skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, zmiana koloru włosów, hiperkeratoza, rumień
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	ból kończyn
Często	skurcze mięśni, bóle stawów
Niezbyt często	martwica kości szczęki
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	białkomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, astenia, obrzęki obwodowe
Badania diagnostyczne^a	
Bardzo często	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności ALAT i AspAT w surowicy
Często	zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie aktywności GGT, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie stężenia triglicerydów
Urazy, zatrucia oraz powikłania po zabiegach	
Niezbyt często	zaburzenia gojenia się ran ^b

* Patrz punkt 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych w celu dalszej charakterystyki.

^a W oparciu o zgłoszone działania niepożądane

^b Zaburzenia gojenia i powikłania w miejscu nacięcia

Produkt leczniczy CABOMETYX w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego RCC

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Przed rozpoczęciem leczenia kabozantynibem w skojarzeniu z niwolumabem należy zapoznać się z ChPL niwolumabu. Aby uzyskać dodatkowe informacje o profilu bezpieczeństwa niwolumabu stosowanego w monoterapii należy zapoznać się z ChPL niwolumabu.

Wyniki zebrane dla kabozantynibu podawanego w dawce 40 mg raz na dobę w skojarzeniu niwolumabem w dawce 240 mg co dwa tygodnie w leczeniu RCC (n = 320), z minimalnym okresem obserwacji 16,0 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi ($\geq 1\%$ przypadków) były: biegunka, infekcja płuc, zator tętnicy płucnej, zapalenie płuc, hiponatremia, gorączka, niewydolność nadnerczy, wymioty, odwodnienie.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 25\%$) były biegunka, zmęczenie, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, zapalenie jamy ustnej, bóle mięśniowo-szkieletowe, nadciśnienie, wysypka, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie apetytu, nudności, ból brzucha. Większość działań niepożądanych była łagodna do umiarkowanej (stopień 1 lub 2).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w badaniu klinicznym kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem wymieniono w Tabeli 3 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.

Tabla 3: Działania niepożądane kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często	zakażenia górnych dróg oddechowych
Często	zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często	eozynofilia
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często	nadwrażliwość (w tym reakcja anafilaktyczna)
Niezbyt często	reakcja nadwrażliwości związana z wlewem dożylnym
Zaburzenia endokrynologiczne	
Bardzo często	niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy
Często	niewydolność nadnerczy
Niezbyt często	zapalenie przysadki, zapalenie tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	zmniejszenie apetytu
Często	odwodnienie
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	zaburzenia smaku, zawroty głowy, ból głowy
Często	polineuropatia obwodowa
Niezbyt często	autoimmunologiczne zapalenie mózgu, zespół Guillain-Barré, zespół osłabienia mięśniowego
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często	szумы uszne
Zaburzenia oka	
Często	zespół suchego oka, niewyraźne widzenie
Niezbyt często	zapalenie błony naczyniowej oka
Zaburzenia serca	
Często	migotanie przedsionków, częstoskurcz
Niezbyt często	zapalenie mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często	nadciśnienie
Często	zapalenie naczyń ^a
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	dysfonia, duszność, kaszel
Często	zapalenie płuc, zatorowość płucna, wysięk opłucnowy, krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	biegunka, wymioty, nudności, zaparcie, zapalenie jamy ustnej, ból brzucha, niestrawność
Często	zapalenie jelita grubego, zapalenie żołądka, ból jamy ustnej, suchość w ustach, hemoroidy
Niezbyt często	zapalenie trzustki, perforacja jelita cienkiego ^b , glossodynia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, wysypka ^c , świąd
Często	łysienie, sucha skóra, rumień, zmiana zabarwienia włosów
Niezbyt często	łuszczyca, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe ^d , ból stawów, skurcz mięśni
Często	zapalenie stawów
Niezbyt często	miopatia, martwica kości szczęki, przetoka

Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Bardzo często	białkomocz
Często	niewydolność nerek, ostre uszkodzenie nerek
Niezbyt często	zapalenie nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk
Często	ból, ból w klatce piersiowej
Badania diagnostyczne^e	
Bardzo często	zwiększenie aktywności ALAT, zwiększenie aktywności AspAT, hipofosfatemia, hipokalcemia, hipomagnezemia, hiponatremia, hiperglikemia, limfocytopenia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, małopłytkowość, zwiększenie stężenia kreatyniny, niedokrwistość, leukopenia, hiperkaliemia, neutropenia, hiperkalcemia, hipoglikemia, hipokaliemia, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, hipermagnezemia, hipernatremia, zmniejszenie masy ciała
Często	zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, hipertriglicydemia

Przedstawione w Tabeli 3 częstości występowania działań niepożądanych nie mogą być w pełni przypisane kabozantynibowi, ale mogą również wynikać z choroby podstawowej lub być spowodowane niwolumabem stosowanym w skojarzeniu.

^a Zakrzepica to złożony termin obejmujący zakrzepicę żyły wrotnej, zakrzepicę żył płucnych, zakrzepicę płuc, zakrzepicę aorty, zakrzepicę tętniczą, zakrzepicę żył głębokich, zakrzepicę żył miednicy, zakrzepicę żyły głównej, zakrzepicę żył, zakrzepicę żył kończyn.

^b Notowano przypadki śmiertelne

^c Wysypka jest złożonym terminem obejmującym zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, alergiczne zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, wysypkę złuszczącą, wysypkę rumieniową, wysypkę pęcherzykową, wysypkę plamkową, wysypkę plamkowo-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę odropodobną, wysypkę świadomą i wysypkę polekową.

^d Bóle mięśniowo-szkieletowe to złożony termin, który obejmuje bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, bóle szyi, bóle kończyn, bóle kręgosłupa.

^e Częstość wyników laboratoryjnych odzwierciedla liczbę pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego z wyjątkiem zmniejszenia masy ciała, zwiększenia stężenia cholesterolu we krwi i hipertriglicydemii.

Opis wybranych działań niepożądanych

Dane dotyczące następujących działań niepożądanych pochodzą od pacjentów, którzy otrzymywali produkt CABOMETYX, w monoterapii, w dawce 60 mg raz na dobę doustnie w kluczowych badaniach u pacjentów z RCC, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), u nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC, u pacjentów z HCC uprzednio leczonych systemowo oraz u pacjentów, którzy otrzymywali CABOMETYX w dawce 40 mg raz na dobę doustnie w skojarzeniu z niwolumabem w pierwszej linii zaawansowanego RCC (punkt 5.1).

Perforacja przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4)

W badaniu z udziałem pacjentów z RCC, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna 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 badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) perforacje przewodu pokarmowego odnotowano u 0,9% (4/467) pacjentów otrzymujących kabozantynib. Wszystkie zdarzenia miały nasilenie stopnia 3. lub 4. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 5,9 tygodnia.

W przypadku stosowania w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego RCC (CA2099ER) częstość występowania perforacji przewodu pokarmowego wśród leczonych

pacjentów wyniosła 1,3% (4/320). Odnotowano jedno zdarzenie 3. stopnia, dwa zdarzenia 4. stopnia i jedno zdarzenie 5. stopnia (prowadzące do zgonu).

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

Encefalopatia wątrobowa (patrz punkt 4.4)

W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) przypadki encefalopatii wątrobowej (encefalopatia wątrobowa, encefalopatia, encefalopatia hiperamonemiczna) odnotowano u 5,6% (26/467) pacjentów otrzymujących kabozantynib; 2,8% z tych przypadków to zdarzenia o stopniu nasilenia 3. lub 4., a jeden (0,2%) o 5. stopniu nasilenia. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 5,9 tygodnia. Nie zgłoszono żadnych przypadków encefalopatii wątrobowej w badaniach dotyczących RCC (METEOR, CABOSUN i CA2099ER).

Biegunka (patrz punkt 4.4)

W badaniu z udziałem pacjentów z RCC, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) (METEOR), biegunkę odnotowano u 74% (245/331) pacjentów z RCC leczonych kabozantynibem; 11% z tych zdarzeń miało 3. lub 4. stopień nasilenia. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 4,9 tygodnia.

W badaniu z udziałem nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC (CABOSUN) biegunkę odnotowano u 73% (57/78) pacjentów leczonych kabozantynibem; 10% z tych zdarzeń miało 3. lub 4. stopień nasilenia.

W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) biegunkę odnotowano u 54% (251/467) pacjentów; 9,9% z tych zdarzeń miało 3. lub 4. stopień nasilenia. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 4,1 tygodnia. Biegunka prowadziła do: modyfikacji dawki u 84/467 (18%) pacjentów, wystąpienia przerw w podawaniu produktu u 69/467 (15%) pacjentów i do całkowitego przerwania leczenia u 5/467 (1%) pacjentów.

W przypadku stosowania w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego RCC (CA2099ER) częstość występowania biegunki wśród leczonych pacjentów wyniosła 64,7% (207/320); zdarzenia 3–4 stopnia odnotowano u 8,4% (27/320) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wszystkich zdarzeń wyniosła 12,9 tygodnia. Opóźnienie w podaniu dawki lub zmniejszenie dawki odnotowano w przypadku 26,3% (84/320) pacjentów, a przerwanie leczenia – w przypadku 2,2% (7/320) pacjentów z biegunką.

Przetoki (patrz punkt 4.4)

W badaniu z udziałem pacjentów z RCC, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna 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 wyniosła 30,3 tygodnia.

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

W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) przetoki odnotowano u 1,5% (7/467) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 14 tygodni.

W przypadku stosowania w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego RCC (CA2099ER) częstość występowania przetoki wśród leczonych pacjentów wyniosła 0,9% (3/320); było to zdarzenie 1. stopnia.

W programie badań klinicznych kabozantynibu wystąpiły przypadki przetok zakończone zgonem.

Krwotok (patrz punkt 4.4)

W badaniu z udziałem pacjentów z RCC, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) (METEOR), częstość występowania ciężkich zdarzeń krwotocznych (stopnia ≥ 3 .) u pacjentów z RCC leczonych kabozantynibem wyniosła 2,1% (7/331). Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wyniosła 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 wyniosła 5,1% (4/78).

W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) ciężkie zdarzenia krwotoczne (stopnia ≥ 3) wystąpiły u 7,3% (34/467) pacjentów leczonych kabozantynibem. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 9,1 tygodnia.

W przypadku stosowania w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego RCC (CA2099ER) częstość występowania krwotoku ≥ 3 . stopnia wśród leczonych pacjentów wyniosła 1,9% (6/320).

W programie badań klinicznych kabozantynibu wystąpiły przypadki krwotoków zakończone zgonem.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES) (patrz punkt 4.4)

W badaniach METEOR, CABOSUN, CA2099ER i CELESTIAL nie wystąpiły żadne przypadki PRES, jednakże zgłoszono rzadkie przypadki w innych badaniach klinicznych (u 2/4872 pacjentów; 0,04%).

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych po zastosowaniu niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem w leczeniu RCC

W badaniach klinicznych, u wcześniej nieleczonych pacjentów z RCC, otrzymujących kabozantynib w skojarzeniu z niwolumabem stwierdzono większą liczbę przypadków zwiększenia aktywności AlAT (10,1%) i AspAT (8,2%) stopnia 3. i 4. w porównaniu do pacjentów z zaawansowanym RCC otrzymujących kabozantynib w monoterapii (w badaniu METEOR zwiększenia aktywności AlAT o 3,6% i AspAT o 3,3%). U pacjentów ze zwiększeniem aktywności AlAT i AspAT stopnia ≥ 2 mediana czasu do wystąpienia wynosiła 10,1 tygodnia (zakres: 2 do 106,6 tygodnia; n=85). U pacjentów ze zwiększeniem aktywności AlAT i AspAT stopnia ≥ 2 powrót do stopnia 0-1 wystąpił u 91% z medianą czasu do ustąpienia objawów wynoszącą 2,29 tygodnia (zakres: 0,4 do 108,1⁺ tygodnia).

Spośród 45 pacjentów ze zwiększeniem aktywności AlAT lub AspAT stopnia ≥ 2 ., którzy otrzymali ponownie kabozantynib (n=10) lub niwolumab (n=10) w monoterapii lub leczenie skojarzone (n=25), ponowne zwiększenia aktywności AlAT lub AspAT stopnia ≥ 2 . stwierdzono u 4 pacjentów otrzymujących kabozantynib, 3 pacjentów otrzymujących niwolumab i 8 pacjentów otrzymujących niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem.

Niedoczynność tarczycy

W badaniu z udziałem pacjentów z RCC po terapii ukierunkowanej na VEGF (METEOR) częstość występowania niedoczynności tarczycy wyniosła 21% (68/331).

W badaniu z udziałem nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC (CABOSUN) częstość występowania niedoczynności tarczycy wśród pacjentów z RCC leczonych kabozantynibem wyniosła 23% (18/78).

W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) częstość występowania niedoczynności tarczycy wśród pacjentów leczonych kabozantynibem wyniosła 8,1% (38/467), a zdarzeń 3. stopnia – 0,4% (2/467).

W przypadku stosowania w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego RCC (CA2099ER) częstość występowania niedoczynności tarczycy wśród leczonych pacjentów wyniosła 35,6% (114/320).

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, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

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

W przypadku podejrzanego 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 śródbłónka 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 lub HCC (w dawce 60 mg) nie stwierdzono potwierdzonego QTcF > 500 ms.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Rak nerkowokomórkowy

Randomizowane badanie z udziałem pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, którzy otrzymali wcześniej terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego (VEGF) (METEOR)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu CABOMETYX u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego (VEGF) oceniano w wielośrodkowym 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. Czas przeżycia wolny od 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 punktami końcowej oceny skuteczności był odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) i czas przeżycia całkowitego (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 4). 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 \geq 65 lat), płci, grupy ryzyka MSKCC (korzystne, pośrednie, złe), statusu ECOG (0 lub 1), czasu od rozpoznania do randomizacji (< 1 rok lub \geq 1 rok), statusu MET guza (wysoki, niski lub nieznany), 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 \geq 2) i czasu trwania leczenia pierwszym TKI VEGFR (\leq 6 miesięcy lub > 6 miesięcy).

Wyniki w zakresie odsetka obiektywnych odpowiedzi podsumowane są w Tabeli 5.

Rycina 1: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od 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) (METEOR)

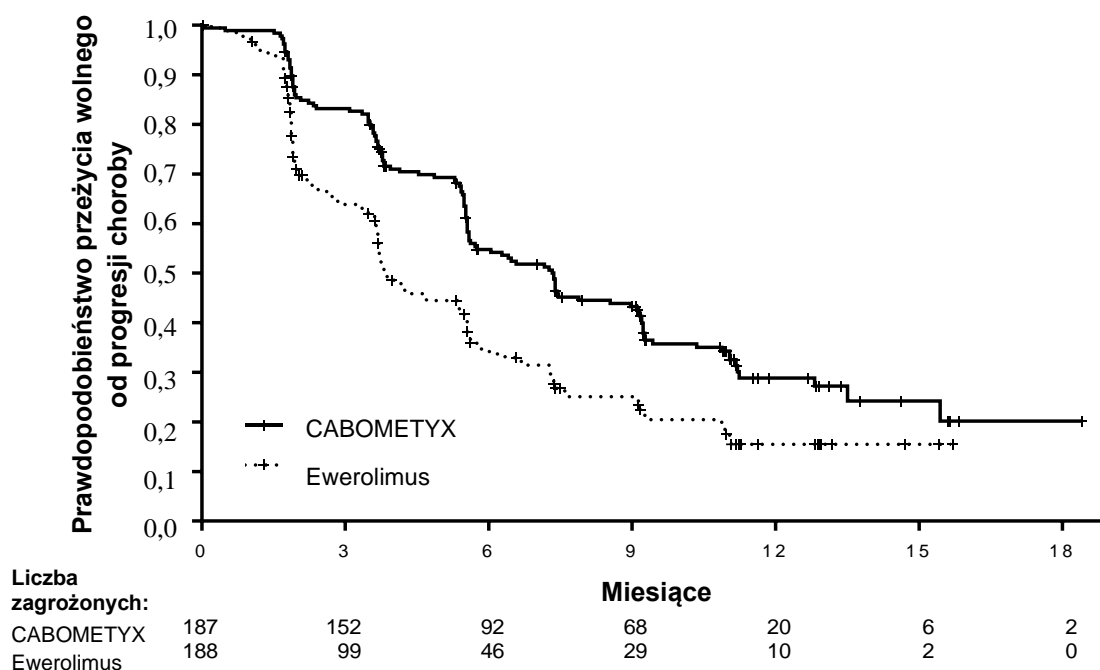


Tabela 4: Podsumowanie analizy PFS przez niezależną komisję oceny danych radiologicznych u pacjentów z RCC, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) (METEOR)

Końcowy punkt oceny	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 czasu przeżycia całkowitego u pacjentów z RCC, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) (METEOR)

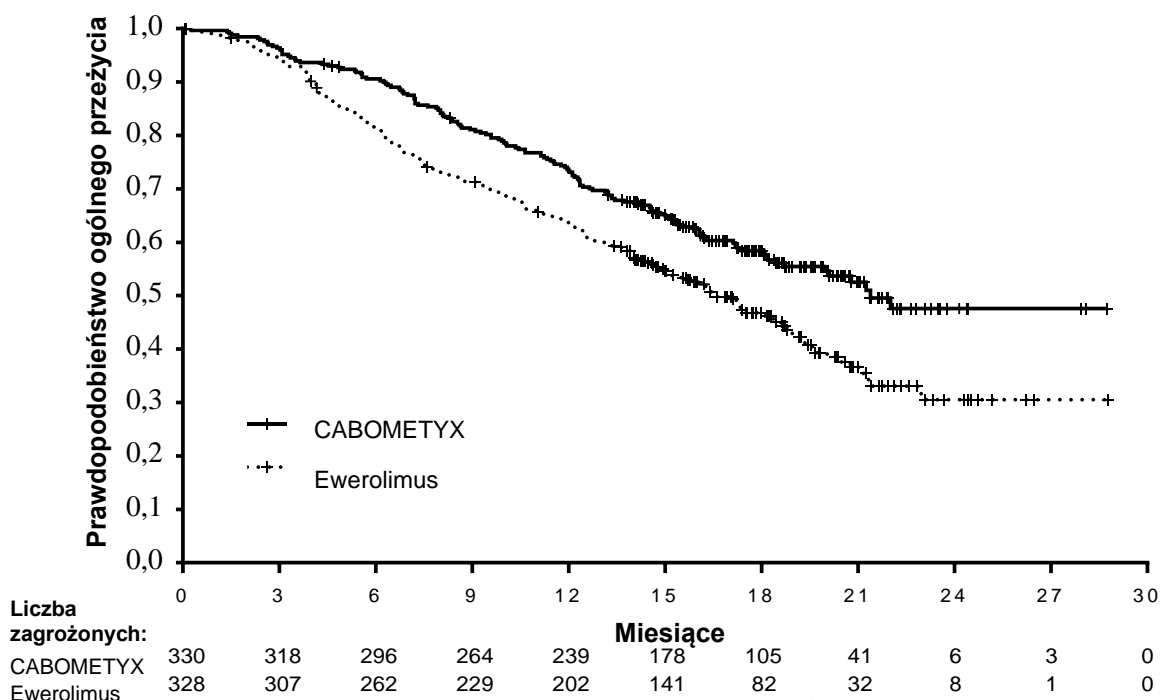


Tabela 5: Podsumowanie analizy ORR przez niezależną komisję oceny danych radiologicznych i przez badaczy u pacjentów z RCC, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF)

Końcowy punkt oceny	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)
Stabilizacja choroby jako najlepsza odpowiedź	65%	62%	63%	63%
Progresja choroby jako najlepsza odpowiedź	12%	27%	9%	27%

¹ test chi-kwadrat

Randomizowane badanie dotyczące raka nerkowokomórkowego u nieleczonych wcześniej pacjentów (CABOSUN)

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 czas przeżycia wolny od 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.

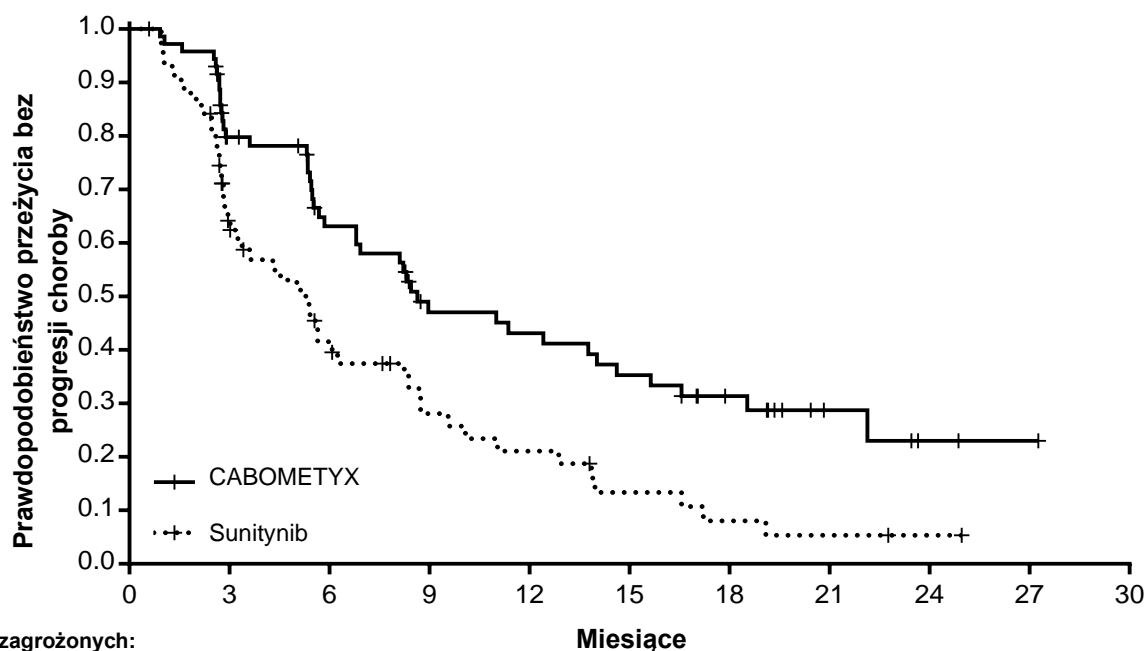
Ocena retrospektywna przeprowadzona przez niezależną komisję oceny danych radiologicznych bez znajomości przydzielonego leczenia wykazała znamienne poprawę przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w przypadku produktu CABOMETYX w porównaniu z sunitynibem (Ryc. 3 i Tabela 6). Wyniki analizy przeprowadzonej 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 6). Badanie nie miało wystarczającej mocy statystycznej do analizy OS, a dane obejmowały zbyt krótki okres.

Wyniki dotyczące odsetka obiektywnych odpowiedzi (ORR) podsumowano w Tabeli 6.

Rycina 3: Krzywa Kaplana-Meiera czasu przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie analizy przez niezależną komisję oceny danych radiologicznych u nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC



Liczba zagrożonych:		Miesiące										
		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 6: Wyniki dotyczące skuteczności u nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC (populacja ITT, CABOSUN)

	CABOMETYX (n=79)	Sunitynib (n=78)
Czas przeżycia wolny od 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 logarytmicznego rang: stratyfikowana ^b	p=0,0005	
Czas przeżycia wolny od 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	
Czas Przeżycia całkowitego (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)
Stabilizacja choroby	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)
Stabilizacja choroby	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

Randomizowane badanie fazy 3. porównujące kabozantynib w skojarzeniu z niwolumabem z sunitynibem (CA2099ER)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kabozantynibu w dawce 40 mg raz na dobę, podawanego doustnie w skojarzeniu z niwolumabem podawanym dożylnie co 2 tygodnie w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub z przerzutami RCC oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy 3. (CA2099ER). Do badania włączono pacjentów (w wieku 18 lat lub starszych) z zaawansowanym lub z przerzutami RCC z komponentem jasnokomórkowym, stanem sprawności w skali Karnofsky'ego (KPS) \geq 70% i mierzalnym nowotworem według kryteriów RECIST 1.1, niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1 na komórkach guza oraz grupy rokowniczej według IMDC. Z udziału w badaniu wykluczeni byli pacjenci z chorobami autoimmunologicznymi oraz innymi schorzeniami wymagającymi immunosupresji układowej, leczeni wcześniej przeciwciałem anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 lub anti-CTLA-4, z niedostatecznie kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym pomimo stosowania leków hipotensyjnych, z aktywnymi przerzutami do mózgu i niekontrolowaną niedoczynnością kory nadnerczy. Pacjentów stratyfikowano według wyniku w skali rokowniczej IMDC, stopnia ekspresji PD-L1 na komórkach guza oraz regionu.

Zrandomizowano łącznie 651 pacjentów do leczenia kabozantynibem w dawce 40 mg raz na dobę, podawanym doustnie w skojarzeniu z niwolumabem podawanym dożylnie co 2 tygodnie (n = 323) lub sunitynibem (n = 328) w dawce 50 mg na dobę, podawanym doustnie przez 4 tygodnie, po czym następowała 2-tygodniowa przerwa. Leczenie prowadzono do progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, lub maksymalnie do 24 miesięcy podawania niwolumabu. Leczenie po progresji stwierdzonej wstępnie przez badacza według kryteriów RECIST w wersji 1.1 mogło być kontynuowane, jeśli zdaniem badacza pacjent odnosił korzyści kliniczne i tolerował badany lek. Pierwszą ocenę guza po badaniach wyjściowych wykonywano po 12 tygodniach (\pm 7 dni) od randomizacji. Kolejne oceny guza wykonywano co 6 tygodni (\pm 7 dni) do tygodnia 60., a następnie co 12 tygodni (\pm 14 dni) do czasu wystąpienia progresji radiograficznej potwierdzonej przez BICR. Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był PFS oceniany przez BICR. Dodatkowymi, drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były OS i ORR.

Charakterystyka wyjściowa była zasadniczo podobna w obu grupach leczenia. Mediana wieku wynosiła 61 lat (zakres: 28-90); 38,4% pacjentów miało \geq 65 lat, a 9,5% miało \geq 75 lat. Większość pacjentów stanowili mężczyźni (73,9%) i przedstawiciele rasy białej (81,9%). Osiem procent pacjentów stanowili Azjaci, 23,2% pacjentów miało wyjściowy wynik KPS 70-80%, a 76,5% wynik 90-100%. Rozkład pacjentów w poszczególnych kategoriach rokowniczych według IMDC wynosił: 22,6% z rokowaniem korzystnym, 57,6% z pośrednim i 19,7% z niekorzystnym. Ekspresję PD-L1 na komórkach guza < 1% lub nieokreśloną miało 72,5% pacjentów, a u 24,9% pacjentów ekspresja PD-L1 na komórkach guza była \geq 1%. U 11,5% pacjentów nowotwór miał cechy mięsakowate. Mediana czasu leczenia wyniosła 14,26 miesiąca (zakres: 0,2-27,3 miesiąca) w grupie leczonej kabozantynibem w skojarzeniu z niwolumabem i 9,23 miesiąca (zakres: 0,8-27,6 miesiąca) w grupie przyjmującej sunitynib.

W badaniu wykazano istotną statystycznie korzyść dla PFS, OS i ORR u pacjentów zrandomizowanych do leczenia kabozantynibem w skojarzeniu niwolumabem w porównaniu do grupy sunitynibu. Wyniki skuteczności z analizy pierwotnej (minimalny czas obserwacji 10,6 miesiąca; mediana czasu obserwacji 18,1 miesiąca) przedstawiono w Tabeli 7.

Tabela 7.: Wyniki skuteczności (CA2099ER)

	niwolumab + kabozantynib (n = 323)	sunitynib (n = 328)
Przeżycie bez progresji		
Zdarzenia	144 (44,6%)	191 (58,2%)
Współczynnik ryzyka ^a	0,51	
95% CI	(0,41; 0,64)	
wartość p ^{b,c}	< 0,0001	
Mediana (95% CI) ^d	16,59 (12,45; 24,94)	8,31 (6,97; 9,69)
Całkowite przeżycie		
Zdarzenia	67 (20,7%)	99 (30,2%)
Współczynnik ryzyka ^a	0,60	
98,89% CI	(0,40; 0,89)	
wartość p ^{b,c,e}	0,0010	
Mediana (95% CI)	NE	NE (22,6; NE)
Wartość (95% CI)		
w 6. miesiącu	93,1 (89,7; 95,4)	86,2 (81,9; 89,5)
Potwierdzona odpowiedź obiektywna (BICR)	180 (55,7%)	89 (27,1%)
(95% CI) ^f	(50,1; 61,2)	(22,4; 32,3)
Różnica w ORR (95% CI) ^g	28,6 (21,7; 35,6)	
wartość p ^h	< 0,0001	
Odpowiedź całkowita (CR)	26 (8,0%)	15 (4,6%)
Odpowiedź częściowa (PR)	154 (47,7%)	74 (22,6%)
Stabilizacja choroby (SD)	104 (32,2%)	138 (42,1%)
Mediana czasu trwania odpowiedzi^d		
Miesiące (zakres)	20,17 (17,31; NE)	11,47 (8,31; 18,43)
Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi		
Miesiące (zakres)	2,83 (1,0-19,4)	4,17 (1,7-12,3)

^a Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa. Współczynnik ryzyka to odsetek dla niwolumabu i kabozantynibu dzielony przez sunitynib.

^b Test logarytmicznych rang stratyfikowany względem wyniku w skali rokowniczej IMDC (0, 1-2, 3-6), stopnia ekspresji PD-L1 na komórkach guza ($\geq 1\%$ wobec $< 1\%$ lub nieokreślony) i regionu (Stany Zjednoczone/Kanada/Europa Zach./Europa Płn., reszta świata) według informacji w IRT.

^c Dwustronne wartości p na podstawie stratyfikowanego regularnego testu logarytmicznych rang.

^d Na podstawie wartości szacunkowych Kaplana-Meiera.

^e Próg istotności statystycznej wartości p $< 0,0111$.

^f CI metodą Cloppera-Pearsona.

^g Różnica w odsetkach odpowiedzi obiektywnych z poprawką na warstwy stratyfikacji (niwolumab + kabozantynib - sunitynib) metodą DerSimoniana i Lairda.

^h Dwustronna wartość p na podstawie testu CMH.

NE = nie do oszacowania

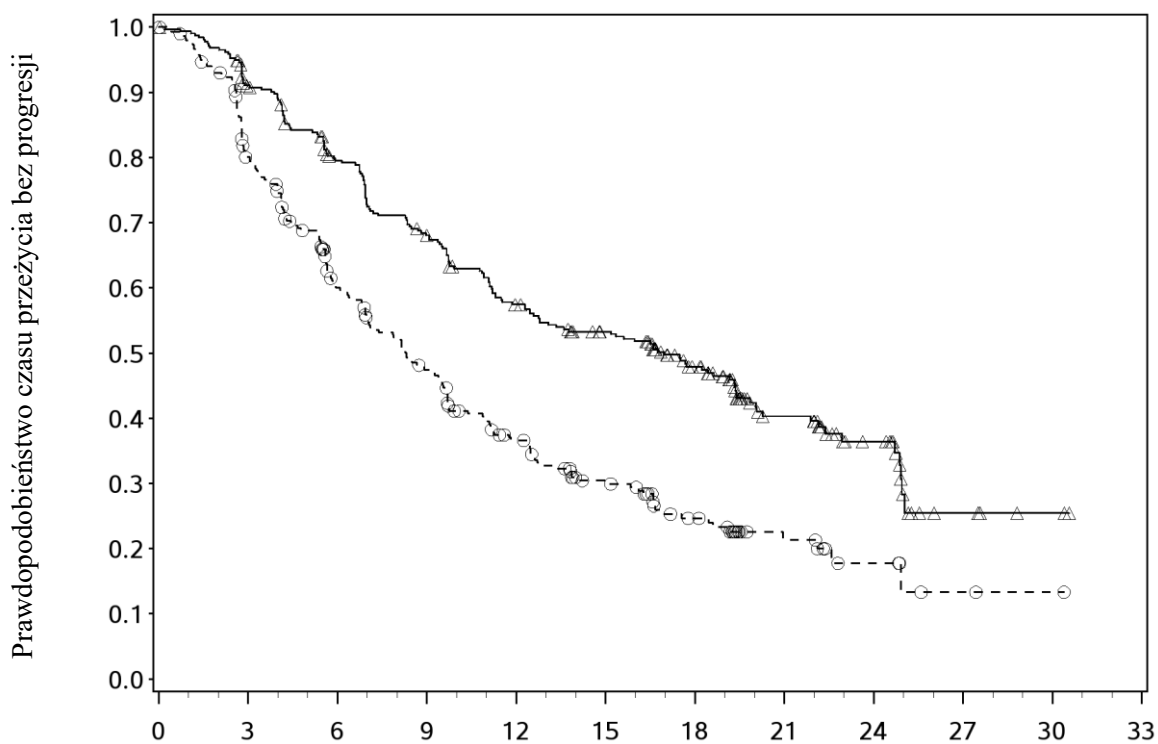
Analiza pierwszorzędowa PFS uwzględniała odcięcie danych w momencie rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej (Tabela 7). Wyniki uzyskane dla PFS z odcięciem w momencie rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej i bez były zgodne.

Przewagę PFS w grupie kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem w porównaniu z grupą sunitynibu obserwowano niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1 na komórkach guza. Mediana PFS w grupie z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $\geq 1\%$ wyniosła 13,08 miesiąca dla kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem a dla sunitynibu wyniosła 4,67 miesiąca (HR = 0,45; 95% CI: 0,29; 0,68). Mediana PFS w grupie z ekspresją PD-L1 na komórkach guza $< 1\%$ wyniosła 19,84 miesiąca dla kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem a dla sunitynibu wyniosła 9,26 miesiąca (HR = 0,50; 95% CI: 0,38; 0,65).

Przewagę PFS w grupie kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem w porównaniu z grupą sunitynibu obserwowano niezależnie od kategorii rokowniczej IMDC. Mediana PFS w grupie z korzystnym rokowaniem nie została osiągnięta dla kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem a dla sunitynibu wyniosła 12,81 miesiąca (HR = 0,60; 95% CI: 0,37; 0,98). Mediana PFS w grupie z pośrednim rokowaniem wyniosła 17,71 miesiąca dla kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem a dla sunitynibu wyniosła 8,38 miesiąca (HR = 0,54; 95% CI: 0,41; 0,73). Mediana PFS w grupie z niekorzystnym rokowaniem wyniosła 12,29 miesiąca dla kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem a dla sunitynibu wyniosła 4,21 miesiąca (HR = 0,36; 95% CI: 0,23; 0,58).

Kolejną analizę PFS i OS wykonano po osiągnięciu przez wszystkich pacjentów minimalnego okresu obserwacji wynoszącego 16,0 miesiąca i mediany czasu obserwacji wynoszącej 23,5 miesiąca (patrz Ryciny 4 i 5). Współczynnik ryzyka dla PFS wyniósł 0,52 (95% CI: 0,43; 0,64). Współczynnik ryzyka dla OS wyniósł 0,66 (95% CI: 0,50; 0,87). Zaktualizowane dane dotyczące skuteczności (PFS i OS) w podgrupach wyróżnionych według kategorii rokowniczych IMDC i stopnia ekspresji PD-L1 na komórkach guza potwierdziły wcześniejsze wyniki. W zaktualizowanej analizie mediana PFS została osiągnięta w grupie z korzystnym rokowaniem.

Rycina 4: Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS (CA2099ER)



Czas przeżycia bez progresji zgodnie z oceną BICR (miesiące)

Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab + kabozantynib

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

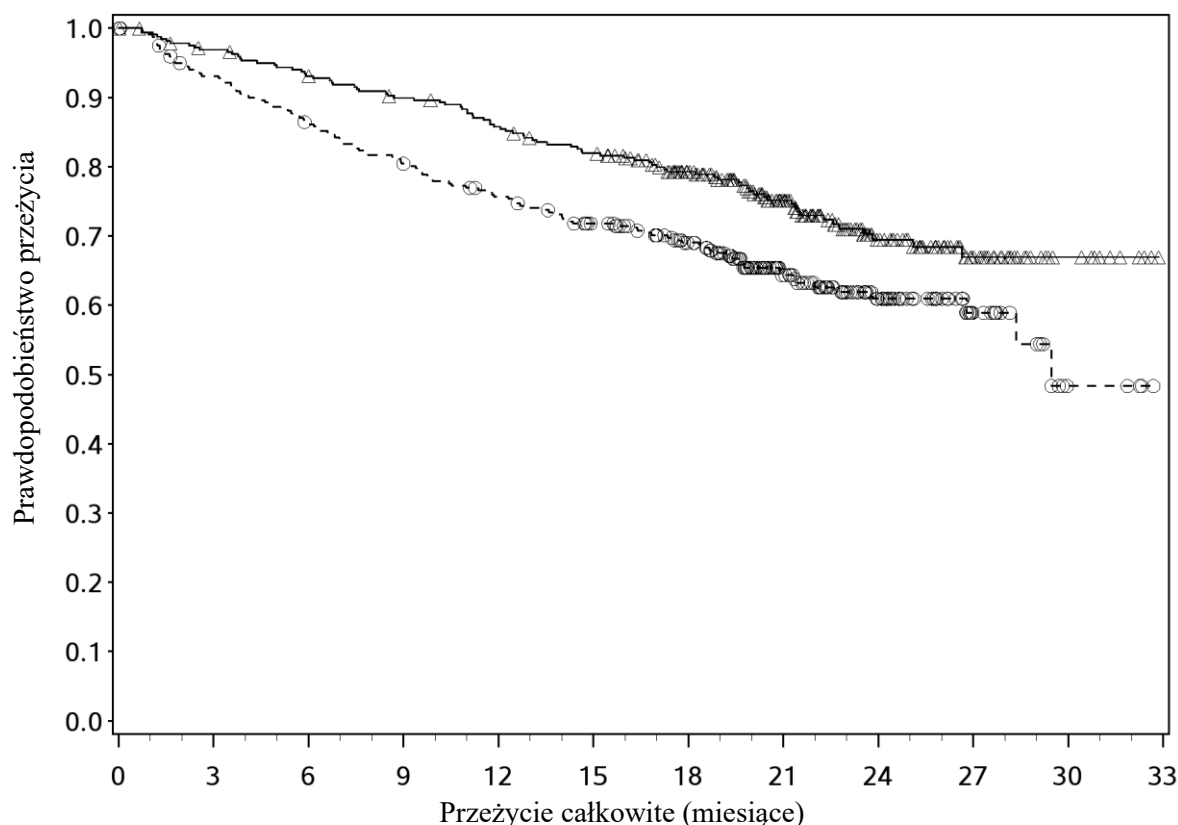
Sunitynib

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

—△— Niwolumab + kabozantynib (zdarzenia: 175/323), mediana i 95,0% CI: 16,95 (12,58; 19,38)

--○-- Sunitynib (zdarzenia: 206/328), mediana i 95,0% CI: 8,31 (6,93; 9,69)

Rycina 5: Krzywe Kaplana-Meiera dla OS (CA2099ER)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab + kabozantynib	323	308	295	283	269	255	220	147	84	40	10	0
Sunitynib	328	295	272	254	236	217	189	118	62	22	4	0

—△— Niwolumab + kabozantynib (zdarzenia: 86/323), mediana i 95% CI: NA

--○-- Sunitynib (zdarzenia: 116/328), mediana i 95% CI: 29,47 (28,35; NA)

Rak wątrobowokomórkowy

Kontrolowane badanie z udziałem pacjentów, którzy przyjmowali sorafenib (CELESTIAL)

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego CABOMETYX oceniono w badaniu fazy III, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i kontrolą placebo (CELESTIAL). Pacjentów (n=707) z zaawansowanym niekwalifikującym się do leczenia radykalnego HCC, którzy uprzednio otrzymywali sorafenib w zaawansowanym stadium choroby, przydzielono losowo (2:1) do grup otrzymujących CABOMETYX (n=470) lub placebo (n=237). Pacjenci mogli wcześniej otrzymywać jedną inną terapię systemową oprócz sorafenibu w zaawansowanym stadium choroby. Randomizację stratyfikowano według etiologii choroby (HBV [z HCV lub bez HCV], HCV [bez HBV] lub inna), regionu geograficznego (Azja, inne regiony) oraz w zależności od tego, czy nowotwór rozprzestrzenił się poza wątrobą i (lub) naciekał duże naczynia krwionośne (tak; nie). Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS). Drugorzędowymi punktami końcowymi były czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) i odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), oceniane przez badacza z wykorzystaniem Radiologicznych Kryteriów Oceny Odpowiedzi na Leczenie Guzów Litych (RECIST) 1.1. Oceny guzów dokonywano co 8 tygodni. Pacjenci kontynuowali zaślepienie leczenie po stwierdzeniu w badaniach radiologicznych progresji choroby tak długo, jak przynosiło im to korzyść kliniczną lub do czasu, gdy wystąpiła konieczność wdrożenia dalszego systemowego leczenia przeciwnowotworowego lub miejscowego leczenia dowałtrobowego. W fazie badania prowadzonej metodą ślepej próby niedozwolona była zmiana placebo na kabozantynib.

Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka choroby w grupach produktu leczniczego CABOMETYX i placebo były do siebie podobne i zostały przedstawione poniżej dla wszystkich 707 pacjentów poddanych randomizacji.

Większość pacjentów stanowili mężczyźni (82%) mediana wieku: 64 lata. Większość pacjentów (56%) było rasy kaukaskiej i 34 % pacjentów było rasy azjatyckiej. Pięćdziesiąt trzy procent (53%) pacjentów miało stan sprawności (PS) w skali ECOG 0, a 47% miało PS w skali ECOG 1. Prawie wszyscy pacjenci (99%) - klasa A w skali Child-Pugh i 1% klasa B. Etiologia HCC obejmowała: wirusowe zapalenie wątroby typu B (HBV) - 38%, wirusowe zapalenie wątroby typu C (HCV) - 21%, inne (ani HBV, ani HCV) - 40%.

Siedemdziesiąt osiem procent (78%) miało zajęcie naczyń krwionośnych widoczne makroskopowo i (lub) rozprzestrzenienie się guza poza wątrobę.- 41% miało stężenie alfa-fetoproteiny (AFP) \geq 400 μ g/l - 44% było leczonych loko-regionalną embolizacją lub chemoembolizacją tętniczą; u 37 % stosowano radioterapię przed leczeniem kabozantynibem.

Mediana czasu leczenia sorafenibem wynosiła 5,32 miesiąca.

Siedemdziesiąt dwa procent (72%) pacjentów otrzymywało wcześniej 1 schemat, a 28% - 2 schematy leczenia systemowego w zaawansowanym stadium choroby.

Dla produktu leczniczego CABOMETYX wykazano statystycznie istotne wydłużenie OS w porównaniu z placebo (Tabela 8 i Rycina 6).

Wyniki dotyczące PFS i ORR zestawiono w Tabeli 8.

Tabela 8: Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z HCC (populacja ITT, CELESTIAL)

	CABOMETYX (n=470)	Placebo (n=237)
<u>Czas przeżycia całkowitego</u>		
Mediana OS w miesiącach (95% CI)	10,2 (9,1, 12,0)	8,0 (6,8, 9,4)
<u>HR (95% CI)^{1,2}</u>	0,76 (0,63, 0,92)	
Wartość p ¹	p=0,0049	
<u>Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)³</u>		
Mediana PFS w miesiącach (95% CI)	5,2 (4,0, 5,5)	1,9 (1,9, 1,9)
<u>HR (95% CI)¹</u>	0,44 (0,36, 0,52)	
Wartość p ¹	p < 0,0001	
<u>Odsetek chorych, u których nie wystąpiło żadne zdarzenie po 3 miesiącach – obliczenia wg estymatora Kaplana-Meiera</u>		
% (95% CI)	67,0% (62,2%, 71,3%)	33,3% (27,1%, 39,7%)
<u>Odsetek obiektywnych odpowiedzi n (%)³</u>		
Odpowiedzi całkowite	0	0
Odpowiedzi częściowe	18 (4)	1 (0,4)
ORR (odpowiedzi całkowite i częściowe)	18 (4)	1 (0,4)
Wartość p ^{1,4}	p=0,0086	
Stabilizacja choroby	282 (60)	78 (33)
Progresja choroby	98 (21)	131 (55)

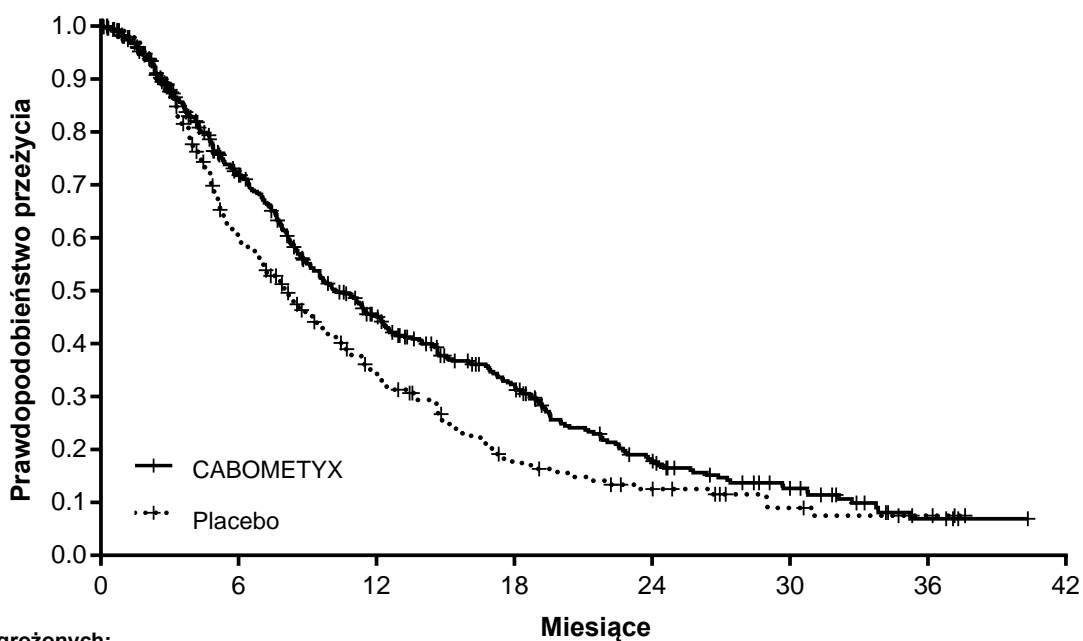
¹ dwustronny test log-rank stratyfikowany według etiologii choroby (HBV [z HCV lub bez HCV], HCV [bez HBV] lub inna), regionu geograficznego (Azja, inne regiony) oraz rozprzestrzenienia się nowotworu poza wątrobę i (lub) naciekania dużych naczyń krwionośnych (tak; nie) (według danych IVRS)

² oszacowano z wykorzystaniem modelu proporcjonalnego hazardu Coxa

³ według oceny badacza zgodnie z RECIST 1.1

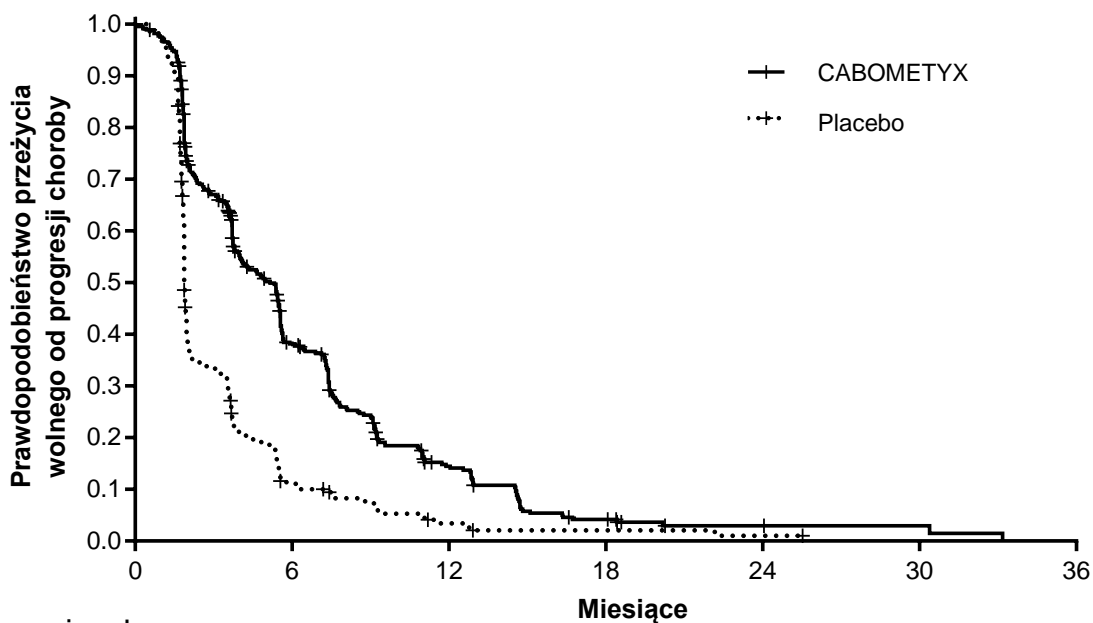
⁴ stratyfikowany test Cochrańa-Mantela-Haenszela (CMH)

Rycina 6: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego (CELESTIAL)



Liczba zagrożonych:		Miesiące							
CABOMETYX	470	281	159	93	44	22	4	0	0
Placebo	237	117	57	25	15	7	3	0	0

Rycina 7: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (CELESTIAL)



Liczba zagrożonych:		Miesiące						
CABOMETYX	470	131	39	10	3	2	0	0
Placebo	237	21	5	2	1	0	0	0

Częstość stosowania nieradiacyjnej terapii systemowej i miejscowej dowątrobowej terapii przeciwnowotworowej nieobjętej protokołem (non-protocol anticancer therapy – NPACT) wynosiła 26% w grupie kabozantynibu i 33% w grupie placebo. Pacjenci otrzymujący te terapie musieli przerwać przyjmowanie terapii objętej badaniem. Analiza eksploracyjna przeżycia całkowitego cenzurująca zastosowanie NPACT dostarczyła wsparcia dla analizy podstawowej: HR, skorygowany ze względu na czynniki stratyfikacyjne (według IxRS), wynosił 0,66 (95% CI: 0,52, 0,84; z wartością $p = 0,0005$ w stratyfikowanym teście log rank). W wyniku oszacowania metodą Kaplana-Meiera otrzymano medianę OS równą 11 miesięcy w grupie kabozantynibu i 6,9 miesięcy w grupie placebo, z określoną różnicą 4,2 miesięcy między tymi wartościami.

Jakość życia (QoL) niespecyficzną ze względu na chorobę oceniono przy użyciu kwestionariusza EuroQoL EQ-5D-5L. Negatywny w porównaniu z placebo wpływ produktu Cabometyx na wyniki EQ-5D obserwowano w pierwszych tygodniach leczenia. Po tym okresie dane dotyczące QoL były dostępne w ograniczonym zakresie.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków odroczyła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego CABOMETYX w jednej lub więcej podgrup populacji dzieci i młodzieży w leczeniu litych nowotworów złośliwych (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po doustnym podaniu kabozantynibu, maksymalne stężenie kabozantynibu w osoczu osiągnięte 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 w porównaniu do postaci kapsułki. Zaobserwowano też mniejszą niż 10% różnicę wartości AUC pomiędzy postacią tabletki a postacią kapsułki.

Dystrybucja

W warunkach *in vitro* kabozantynib wiąże się silnie z białkami ludzkiego osocza ($\geq 99,7\%$). W modelu farmakokinetyki populacyjnej oszacowano, że objętość dystrybucji w przedziale centralnym (V_c/F) wynosiła 212 L.

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 1883 pacjentów i 140 zdrowych ochotników po doustnym podaniu dawek w zakresie od 20 do 140 mg końcowy okres półtrwania kabozantynibu w osoczu wyniósł około 110 godzin. Szacowany średni klirens (CL/F) w stanie stacjonarnym wyniósł 2,48 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

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w którym podawano pojedynczą dawkę 60 mg kabozantynibu, 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. Średnie geometryczne LS wartości AUC_{0-inf} kabozantynibu w osoczu w postaci niezwiązanej były o 0,2% większe u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (90% CI: 55,9–180%) i o 17% większe (90% CI: 65,1–209,7%) u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. W badaniu nie brały udziału osoby z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Ze zintegrowanej analizy farmakokinetyki populacyjnej kabozantynibu u zdrowych ochotników i pacjentów z rakiem (w tym HCC) wynika, że nie zaobserwowano klinicznie istotnej różnicy średniej wartości stężenia kabozantynibu w osoczu wśród uczestników z prawidłową czynnością wątroby (n=1425) i osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (n=558). Dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, określonym według kryteriów klasyfikacji zaburzeń wątroby NCI-ODWG (National Cancer Institute – Organ Dysfunction Working Group), są ograniczone (n=15). Nie badano właściwości farmakokinetycznych kabozantynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami 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 płat 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

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z HDPE z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci, z trzema pojemnikami zawierającymi silikonowy żel pochłaniający wilgoć i spiralą poliestrową. Każda butelka zawiera 30 tabletek powlekanych.

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

CABOMETYX 20 mg tabletki powlekane
EU/1/16/1136/002

CABOMETYX 40 mg tabletki powlekane
EU/1/16/1136/004

CABOMETYX 60 mg tabletki powlekane
EU/1/16/1136/006

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 09 września 2016 r.

Data przedłużenia pozwolenia: 21 kwietnia 2021 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

25 czerwca 2021 r.

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