

ANEKS I
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 20 mg tabletki powlekane

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 40 mg tabletki powlekane

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 60 mg tabletki powlekane

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

Zróżnicowany rak tarczycy (DTC)

Produkt leczniczy CABOMETRYX w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy u dorosłych pacjentów z opornością na jod promieniotwórczy lub niekwalifikujących się do tej terapii, u których stwierdzono progresję choroby w czasie poprzedniego leczenia systemowego lub po jego zakończeniu.

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, HCC i DTC 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 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 (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 CABOMETYX jest podawany w skojarzeniu z niwolumabem, zaleca się zmniejszenie dawki leku CABOMETYX 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.
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 dotyczącą niwolumabu.

Aktywność AlAT lub AspAT > 10-krotności GGN lub > 3-krotności GGN, jeśli jednocześnie poziom bilirubiny całkowitej jest \geq 2-krotność GGN	Należy definitywnie odstawić produkt leczniczy CABOMETYX i niwolumab. W przypadku podejrzewania 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 (\geq 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 produktu leczniczego 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. Aktualnie dostępne dane opisano w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania.

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 wcześnie, 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.

W badaniu klinicznym (COSMIC-311) z udziałem pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy zmniejszono dawkę lub przerwano leczenie u odpowiednio 67% i 71% pacjentów leczonych kabozantynibem. Dwukrotne zmniejszenie dawki było wymagane u 33% pacjentów. Mediana czasu do pierwszego zmniejszenia dawki wyniosła 57 dni, a do pierwszego przerwania leczenia – 38,5 dnia.

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).

Zgłaszano rzadkie przypadki zespołu zanikających dróg żółciowych. Wszystkie przypadki wystąpiły u pacjentów, którzy otrzymywali inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych przed leczeniem kabozantynibem lub równocześnie z leczeniem kabozantynibem.

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 kabozantynibu u 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 zakrzepowozatorowe.

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) i w badaniu z udziałem pacjentów z DTC (COSMIC-311) 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 dentyścyczną 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, w tym przełomów nadciśnieniowych. Po rozpoczęciu leczenia kabozantynibem, a szczególnie na wczesnych etapach leczenia należy regularnie monitorować ciśnienie krwi w celu wykrycia nadciśnienia i w miarę potrzeby leczyć odpowiednią terapią przeciwnadciśnieniową. W przypadku uporczywego nadciśnienia, utrzymującego się mimo zastosowania leków przeciwnadciśnieniowych, należy wstrzymać podawanie kabozantynibu do czasu uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego, po czym można wznowić leczenie kabozantynibem w zmniejszonej dawce. 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 bisfosfoniary. 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 nerczycowy.

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 powiązane ze zwiększoną częstością zaburzeń elektrolitowych (w tym hipo- i hiperkaliemii, hipomagnezemią, hipokalcemią, hiponatremią). U pacjentów z rakiem tarczycy przyjmujących kabozantynib przypadki hipokalcemii obserwowano z większą częstością i miały one większe nasilenie (w tym stopnia 3. i 4.) niż u chorych na inne typy nowotworów. 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 cholestagel, mogą wchodzić w interakcje z kabozantynibem i wpływać na wchłanianie (lub wchłanianie zwrotne), co może spowodować zmniejszenie ekspozycji (patrz punkt 5.2). Znaczenie kliniczne tych potencjalnych interakcji nie jest znane.

Wpływ kabozantynibu na inne produkty lecznicze

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

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-płodowy oraz działanie teratogenne (patrz punkt 5.3). Możliwe zagrożenia dla człowieka nie jest znane. Produktu CABOMETYX nie stosować w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania kabozantynibu.

Karmienie piersią

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

Płodność

Nie ma dostępnych danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi. Biorąc pod uwagę niekliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa, leczenie kabozantynibem może upośledzać płodność u mężczyzn i

kobiet (patrz punkt 5.3). Należy poinformować zarówno mężczyzn jak i kobiety o możliwości zasięgnięcia porady oraz rozważenia możliwości zachowania płodności przed podjęciem leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Kabozantynib w monoterapii

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze ciężkie działania niepożądane związane ze stosowaniem leku w populacji z RCC (występujące u $\geq 1\%$ pacjentów) to zapalenie płuc, 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.

Najczęstsze poważne działania niepożądane związane ze stosowaniem leku w populacji z DTC (występujące u $\geq 1\%$ pacjentów) to biegunka, wysięk opłucnowy, zapalenie płuc, zatorowość płucna, nadciśnienie tętnicze, niedokrwistość, zakrzepica żył głębokich, hipokalcemia, martwica kości szczęki, ból, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, wymioty i zaburzenia czynności nerek.

Najczęstsze działania niepożądane o dowolnym nasileniu (występujące u co najmniej 25% pacjentów) w populacji z DTC to biegunka, PPES, nadciśnienie tętnicze, zmęczenie, zmniejszenie apetytu, nudności, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej i hipokalcemia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w zbiorczym zestawie danych dotyczących pacjentów z RCC, HCC i DTC leczonych kabozantynibem w monoterapii (n = 1128) lub po wprowadzeniu kabozantynibu do obrotu wymieniono w Tabeli 2. Te działania niepożądane uporządkowano 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, zapalenie płuc
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, hipoalbuminemia
Często	odwodnienie, hipofosfatemia, hiponatremia, hipokalcemia, hiperkaliemia, hiperbilirubinemia, hiperglikemia, hipoglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	zaburzenie smaku, ból głowy, zawroty głowy
Często	neuropatia obwodowa ^a
Niezbyt często	drgawki, incydent naczyniowo-mózgowy, zespół odwracalnej tylnej encefalopatii
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często	szumy uszne
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	ostry zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często	nadciśnienie tętnicze, krwotok ^{b*}
Często	zakrzepica żylna ^c
Niezbyt często	przełom nadciśnieniowy, zakrzepica tętnicza, zator tętniczy
Częstość nieznana	tętniak i rozwarstwienie tętnicy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	dysfonia, duszność, kaszel
Często	zatorowość płucna
Niezbyt często	odma opłucnowa
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	biegunka [*] , nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, ból brzucha, niestrawność
Często	perforacja przewodu pokarmowego [*] , zapalenie trzustki, przetoka [*] , refluks żołądkowo-przelykowy, guzki krwawnicze, ból w jamie ustnej, suchość w jamie ustnej, dysfagia
Niezbyt często	ból języka
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
Częstość nieznana	zapalenie naczyń skóry
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^d	
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 ^e

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

^a W tym polineuropatia; neuropatia obwodowa, głównie o charakterystyce czuciowej

^b W tym krwawienie z nosa jako najczęściej zgłaszane działanie niepożądane

^c Zakrzepica żylna każdego typu, w tym zakrzepica żył głębokich

^d W oparciu o zgłoszone działania niepożądane

^e Zaburzenia gojenia, powikłania w miejscu nacięcia i rozejście się brzegów rany

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	szumy 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
Niezbyt często	zator tętniczy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	dysfonia, duszność, kaszel
Często	zapalenie płuc, zatorowość płucna, krwawienie z nosa, wysięk opłucnowy
Niezbyt często	odma opłucnowa
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
Częstość nieznana	zespół zanikających dróg żółciowych ^c
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, wysypka ^d , świąd
Często	łusienienie, sucha skóra, rumień, zmiana zabarwienia włosów
Niezbyt często	łuszczyca, pokrzywka
Częstość nieznana	zapalenie naczyń skóry

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe ^e , 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^f	
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, hipertriglicerydemia

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 Z wcześniejszą lub jednoczesną ekspozycją na inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego

^d Wysypka jest złożonym terminem obejmującym zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, , pęcherzowe zapalenie skóry, wysypkę złuszczącą, wysypkę rumieniową, wysypkę pęcherzykową, wysypkę plamkową, wysypkę plamkowo-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę świadową i wysypkę polekową.

^e 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.

^f 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 hipertriglicerydemii.

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 poprzednio leczonych systemowo i u pacjentów z DTC z opornością na jod promieniotwórczy lub niekwalifikujących się do tej terapii, u których stwierdzono progresję choroby w czasie poprzedniego leczenia systemowego lub po jego zakończeniu, 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 badaniu z udziałem pacjentów z DTC (COSMIC-311) perforację przewodu pokarmowego 4. stopnia zgłoszono u jednego pacjenta (0,6%) spośród pacjentów leczonych kabozantynibem i wystąpiła ona po 14 tygodniach leczenia.

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 wynosiła 5,9 tygodnia. Nie zgłoszono żadnych przypadków encefalopatii wątrobowej w badaniach dotyczących RCC (METEOR, CABOSUN i CA2099ER) ani w badaniu dotyczącym DTC (COSMIC-311).

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 wynosiła 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 wynosiła 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 badaniu z udziałem pacjentów z DTC (COSMIC-311) biegunkę odnotowano u 62% pacjentów leczonych kabozantynibem (105/170); 7,6% z tych zdarzeń miało nasilenie 3.–4. stopnia. Biegunka prowadziła do zmniejszenia dawki i przerwania leczenia odpowiednio u 24/170 (14%) i 36/170 (21%) 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 wynosiła 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 wynosiła 14 tygodni.

W badaniu z udziałem pacjentów z DTC (COSMIC-311) przetoki (dwie odbytu i jedną przetokę gardła) zgłoszono u 1,8% (3/170) pacjentów leczonych kabozantynibem.

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 wynosiła 2,1% (7/331). Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 20,9 tygodnia.

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

W 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 badaniu z udziałem pacjentów z DTC (COSMIC-311) ciężkie zdarzenia krwotoczne (stopnia ≥ 3 .) wystąpiły u 2,4% (4/170) pacjentów leczonych kabozantynibem. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 80,5 dnia.

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 PRES u jednego pacjenta w badaniu dotyczącym DTC (COSMIC-311) i odnotowano jego 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 zwiększenie 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 badaniu z udziałem pacjentów z DTC (COSMIC-311) częstość występowania niedoczynności tarczycy wyniosła 2,4% (4/170). Wszystkie przypadki były stopnia 1.–2. i żaden nie wymagał modyfikacji leczenia.

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).

Dzieci i młodzież (patrz punkt 5.1)

W badaniu ADVL1211, oceniającym ograniczone zwiększanie dawki kabozantynibu u dzieci i młodzieży z nawracającymi lub opornymi na leczenie guzami litymi, w tym z guzami OUN, odnotowano zwiększoną częstość występowania następujących zdarzeń: zwiększenie aktywności AspAT (bardzo często; 76,9%), zwiększenie aktywności AlAT (bardzo często; 71,8%), zmniejszenie liczby limfocytów (bardzo często; 48,7%), zmniejszenie liczby neutrofilii (bardzo często; 35,9%) i zwiększenie stężenia lipazy (bardzo często; 33,3%) u wszystkich pacjentów we wszystkich grupach (niezależnie od stosowanej dawki) uwzględnionych w populacji, w której oceniano bezpieczeństwo stosowania (N = 39), w porównaniu z dorosłymi. Zwiększona częstość występowania tych preferowanych terminów (PTs) dotyczy działań niepożądanych dowolnego oraz 3. i 4. stopnia. Zgłoszone działania niepożądane są jakościowo zgodne z uznanym profilem bezpieczeństwa kabozantynibu w populacji osób dorosłych. Niewielka liczba uczestników uniemożliwia jednak jednoznaczny ocenę tendencji i częstości występowania oraz dalsze porównanie z uznanym profilem bezpieczeństwa kabozantynibu.

W badaniu ADVL1622, w którym oceniano stosowanie kabozantynibu u dzieci i młodych dorosłych wyodrębniono następujące grupy pacjentów z guzami litymi: mięsak Ewinga, mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy, mięsaki tkanek miękkich inne niż mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy (NRSTS), kostniakomięsak, guz Wilmsa i inne rzadkie guzy lite (kohorta niestatystyczna), profil bezpieczeństwa kabozantynibu u dzieci i młodych dorosłych we wszystkich grupach był porównywalny z profilem obserwowanym u osób dorosłych leczonych kabozantynibem.

U dzieci z otwartymi płytkami wzrostu podczas leczenia kabozantynibem obserwowano poszerzenie nasad.

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: lek przeciwnowotworowy, inhibitor kinaz białkowych, kod ATC: L01EX07.

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 kabozantynibem (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 kabozantynib 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 kabozantynib i 4,4 miesiąca (zakres 0,21-18,9) dla pacjentów otrzymujących ewerolimus.

Wykazano statystycznie znamiennej poprawę PFS dla kabozantynibu 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 kabozantynibu 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 kabozantynibu 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)

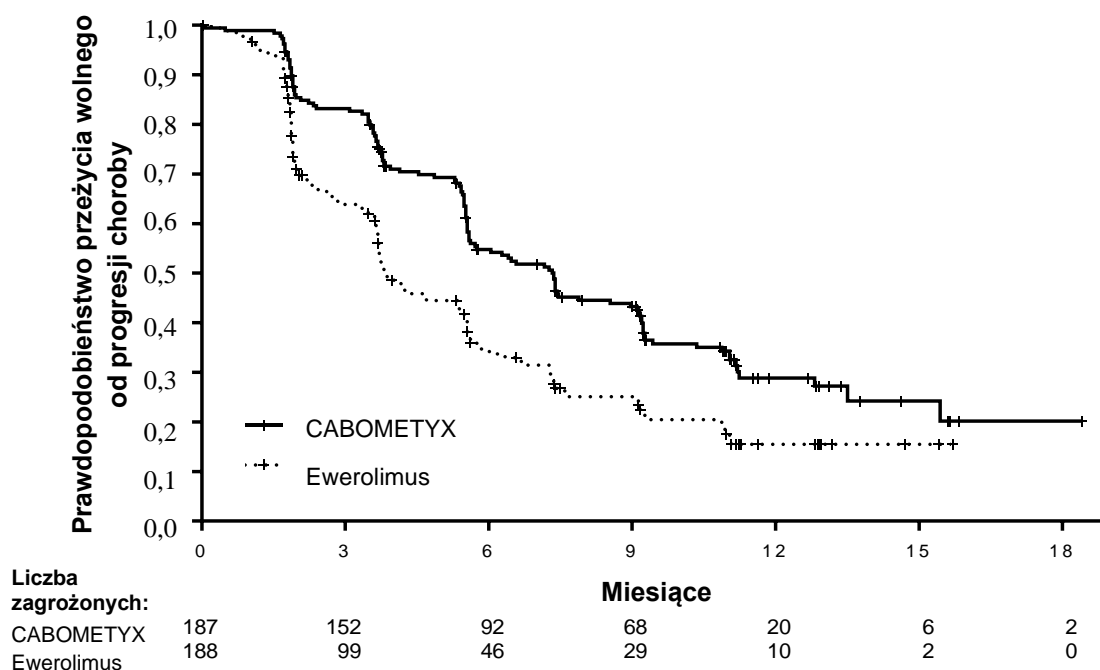


Tabela 4: Podsumowanie analizy PFS przez niezależną komisję oceny danych radiologicznych u pacjentów z RCC, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) (METEOR)

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)

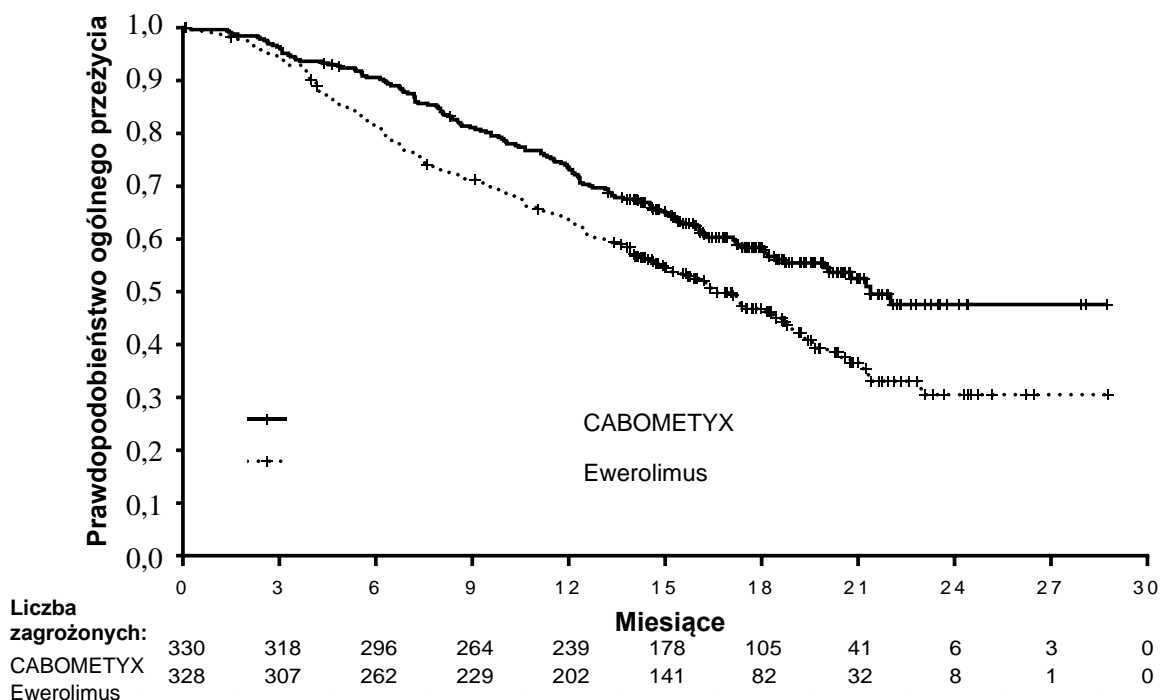


Tabela 5: Podsumowanie analizy ORR przez niezależną komisję oceny danych radiologicznych i przez badaczy u pacjentów z RCC, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF)

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 wieloośrodkowym 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 kabozantynib (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 kabozantynib 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.

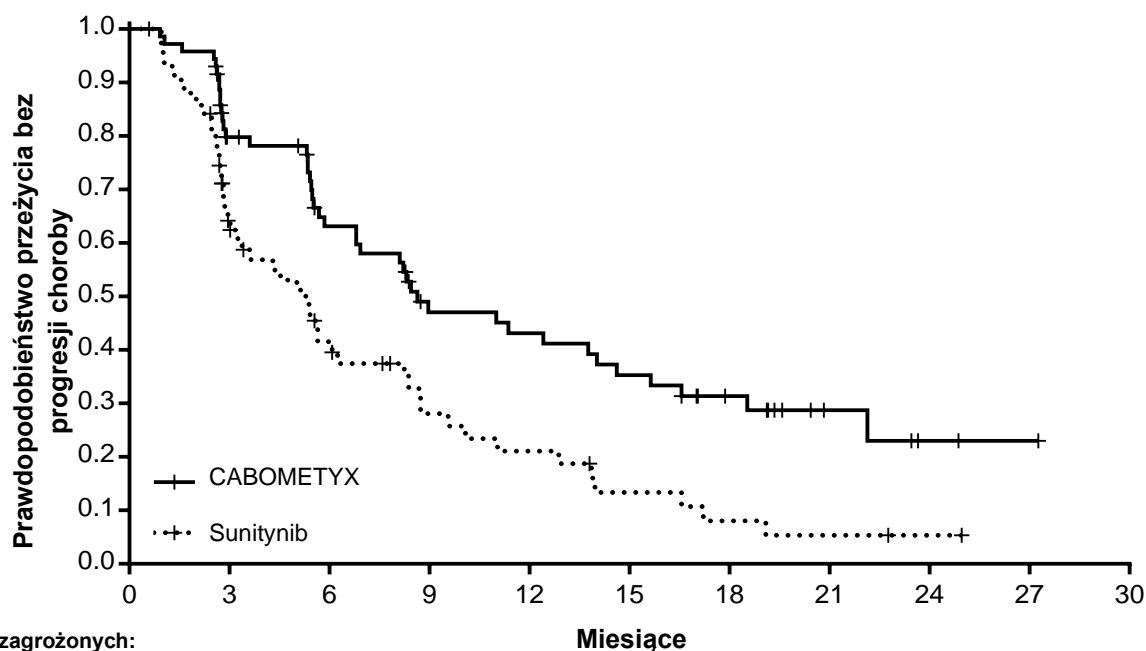
Ocena retrospektywna przeprowadzona przez niezależną komisję oceny danych radiologicznych bez znajomości przydzielonego leczenia wykazała znamienne poprawę przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w przypadku kabozantynibu w porównaniu z sunitynibem (Ryc. 3 i Tabela 6). Wyniki analizy przeprowadzonej przez badaczy oraz analizy przeprowadzonej przez niezależną komisję oceny danych były zgodne.

U pacjentów z pozytywnym, jak i negatywnym statusem MET wykazano korzystne działanie kabozantynibu 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 kabozantynibem 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									
CABOMETYX	79	51	37	24	22	18	12	5	2	1	0
Sunitynib	78	36	21	12	9	5	3	2	1	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 (± 7 dni) od randomizacji. Kolejne oceny guza wykonywano co 6 tygodni (± 7 dni) do tygodnia 60., a następnie co 12 tygodni (± 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 ≥ 65 lat, a 9,5% miało ≥ 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 logarytmiczny 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

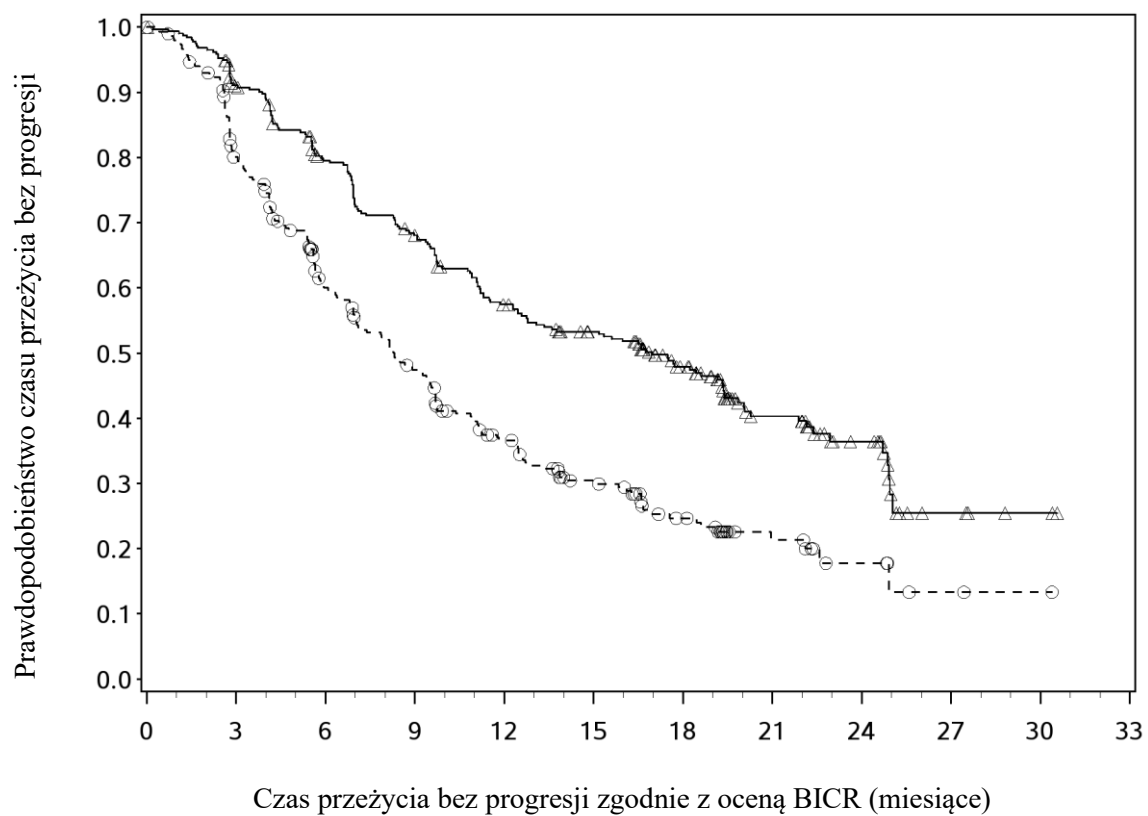
Analiza pierwszorzędowa PFS uwzględniała odcięcie danych w momencie rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej (Tabela 7). Wyniki uzyskane dla PFS z odcięciem w momencie rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej i bez były zgodne.

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 miesięcy 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)



Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

Niwolumab + kabozantynib

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

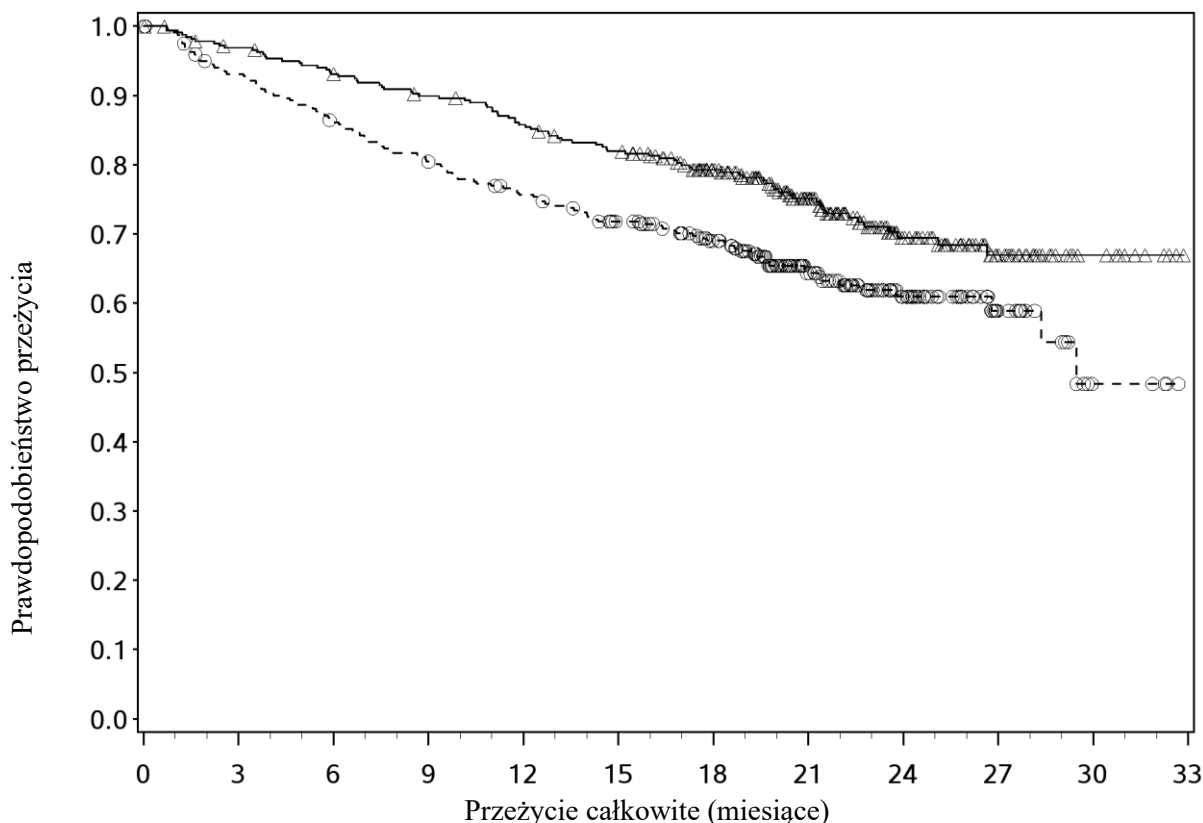
Sunitynib

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 kabozantynib (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 wątrobę 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

dowątrobowego. W fazie badania prowadzonej metodą ślepej próby niedozwolona była zmiana placebo na kabozantynib.

Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka choroby w grupach kabozantynibu 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 kabozantynibu 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)

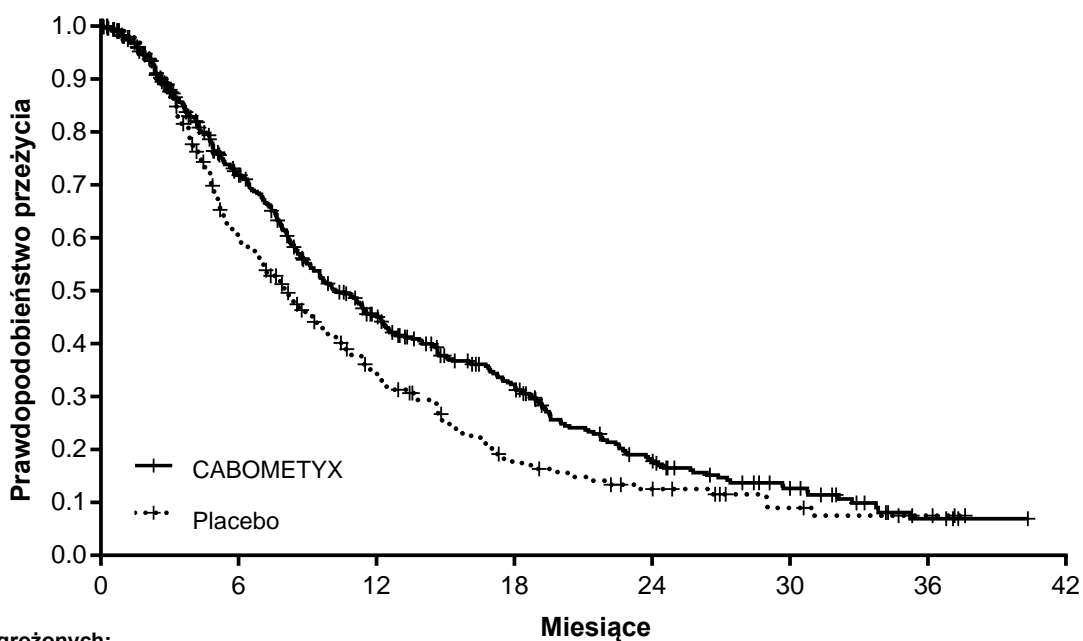
¹ dwustronny test log-rank stratyfikowany według etiologii choroby (HBV [z HCV lub bez HCV], HCV [bez HBV] lub inna), regionu geograficznego (Azja, inne regiony) oraz rozprzestrzenienia się nowotworu poza wątrobę i (lub) naciekania dużych naczyń krwionośnych (tak; nie) (według danych IVRS)

² oszacowano z wykorzystaniem modelu proporcjonalnego hazardu Coxa

³ według oceny badacza zgodnie z RECIST 1.1

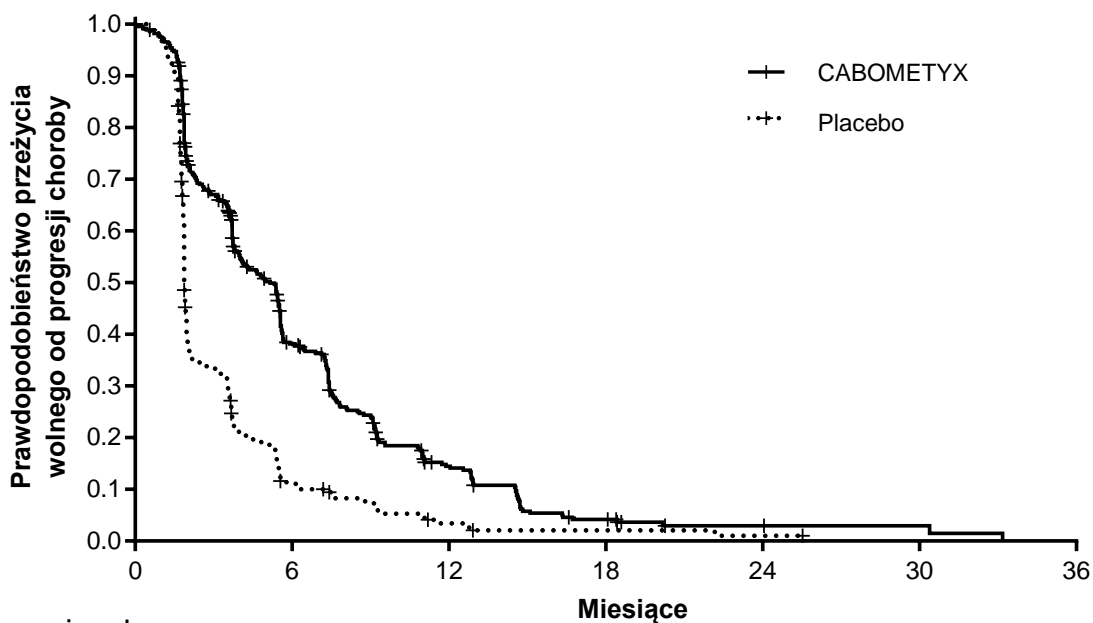
⁴ stratyfikowany test Cochran-Mantel-Haenszela (CMH)

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



Liczba zagrożonych:		Miesiące						
CABOMETYX	470	281	159	93	44	22	4	0
Placebo	237	117	57	25	15	7	3	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
Placebo	237	21	5	2	1	0	0

Częstość stosowania nieradiacyjnej terapii systemowej i miejscowej dowątrobowej terapii przeciwnowotworowej nieobjętej protokołem (ang. 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 11,1 miesiący w grupie kabozantynibu i 6,9 miesiący w grupie placebo, z określoną różnicą 4,2 miesiący 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 kabozantynibu na wyniki EQ-5D obserwowano w pierwszych tygodniach leczenia. Po tym okresie dane dotyczące QoL były dostępne w ograniczonym zakresie.

Zróznicowany rak tarczycy (DTC)

Kontrolowane placebo badanie z udziałem dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymywali leczenie systemowe i są oporni na jod promieniotwórczy lub nie kwalifikują się do tej terapii (COSMIC-311)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego CABOMETYX oceniano w badaniu COSMIC-311, wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją (2:1) i kontrolą placebo, z udziałem dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróznicowanym rakiem tarczycy, u których stwierdzono progresję choroby po leczeniu maksymalnie dwoma lekami ukierunkowanymi na VEGFR (w tym między innymi lenwatynibem lub sorafenibem) oraz którzy byli oporni na jod promieniotwórczy lub którzy nie kwalifikowali się do tej terapii. Pacjentów z chorobą mierzalną i udokumentowaną progresją radiologiczną w ocenie badacza według kryteriów RECIST 1.1 w czasie leczenia TKI ukierunkowanym na VEGFR przydzielono w drodze randomizacji (N = 258) do grupy otrzymującej kabozantynib w dawce 60 mg doustnie raz na dobę (N = 170) lub placebo (N = 88).

Randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją na podstawie wcześniejszego leczenia lenwatynibem (tak w porównaniu z nie) i wieku (≤ 65 lat w porównaniu z > 65 lat). Kwalifikujący się pacjenci przydzieleni do grupy otrzymującej placebo mogli zmienić leczenie na kabozantynib po potwierdzeniu progresji choroby przez zaślepioną niezależną komisję oceny danych radiologicznych (BIRC). Pacjenci otrzymywali leczenie badane w warunkach zaślepienia, dopóki odnosili korzyści kliniczne lub do momentu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Pierwszorzędowymi miarami oceny skuteczności były: czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) w populacji ITT i odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), w przypadku pierwszych 100 poddanych randomizacji pacjentów, oceniane przez BIRC na podstawie kryteriów RECIST 1.1. Oceny guza przeprowadzano co 8 tygodni po randomizacji przez pierwsze 12 miesięcy udziału w badaniu, a następnie co 12 tygodni. Czas przeżycia całkowitego (OS) był dodatkowym punktem końcowym.

Pierwszorzędowa analiza PFS obejmowała 187 poddanych randomizacji pacjentów, z których 125 otrzymywało kabozantynib, a 62 – placebo. Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka choroby były zasadniczo podobne w obu grupach leczenia. Mediana wieku wynosiła 66 lat (zakres od 32 do 85 lat), 51% pacjentów było w wieku ≥ 65 lat, a 13% w wieku ≥ 75 lat. Większość pacjentów była rasy białej (70%), 18% pacjentów było pochodzenia azjatyckiego, 55% stanowiły kobiety. Pod względem histologicznym u 55% pacjentów potwierdzono rozpoznanie raka brodawkowatego tarczycy, u 48% raka pęcherzykowego tarczycy, w tym u 17% raka z komórek Hürthle'a. Przerzuty występowały u 95% pacjentów: do płuc u 68%, do węzłów chłonnych u 67%, do kości u 29%, do opłucnej u 18% i do wątroby u 15%. Pięciu pacjentów nie otrzymywało wcześniej jodu promieniotwórczego, ponieważ nie kwalifikowali się do tej terapii, 63% otrzymywało uprzednio lenwatynib, 60% otrzymywało uprzednio sorafenib, a 23% otrzymywało zarówno sorafenib, jak i lenwatynib. Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (48%) lub 1 (52%). Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 4,4 miesiąca w grupie przyjmującej kabozantynib i 2,3 miesiąca w grupie placebo.

Wyniki analizy głównej (z datą odcięcia danych 19 sierpnia 2020 r. i medianą czasu obserwacji 6,2 miesiąca dla PFS) oraz uaktualnionej analizy (z datą odcięcia danych 8 lutego 2021 r. i medianą czasu obserwacji 10,1 miesiąca dla PFS) przedstawiono w Tabeli 9. W badaniu nie wykazano istotnej statystycznie poprawy w zakresie ORR u pacjentów przydzielonych do grupy otrzymującej kabozantynib (n = 67) w porównaniu z placebo (n = 33): 15% w porównaniu z 0%. W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę PFS (mediana czasu obserwacji 6,2 miesiąca) u pacjentów otrzymujących kabozantynib (n = 125) w porównaniu z placebo (n = 62).

Uaktualniona analiza PFS i OS (mediana czasu obserwacji 10,1 miesiąca) została przeprowadzona z uwzględnieniem 258 pacjentów poddanych randomizacji – 170 do grupy otrzymującej kabozantynib a 88 do grupy placebo.

Analiza czasu przeżycia całkowitego była zakłócona, ponieważ pacjenci przyjmujący placebo z potwierdzoną progresją choroby mieli możliwość zmiany leczenia na kabozantynib.

Tabela 9: Wyniki dotyczące skuteczności z badania COSMIC-311

	Analiza główna ¹ (ITT)		Analiza uaktualniona ² (pełna ITT)	
	CABOMETYX (n = 125)	Placebo (n = 62)	CABOMETYX (n = 170)	Placebo (n = 88)
<u>Czas przeżycia wolny od progresji choroby*</u>				
Liczba zdarzeń (%)	31 (25)	43 (69)	62 (36)	69 (78)
Progresja choroby	25 (20)	41 (66)	50 (29)	65 (74)
Zgon	6 (4,8)	2 (3,2)	12 (7,1)	4 (4,5)
Mediana PFS w miesiącach (95% CI)	NE (5,7; NE)	1,9 (1,8; 3,6)	11,0 (7,4; 13,8)	1,9 (1,9; 3,7)
Współczynnik ryzyka (96% CI) ³	0,22 (0,13; 0,36)		0,22 (0,15; 0,32)	
Wartość p ⁴	< 0,0001			
<u>Czas przeżycia całkowitego</u>				
Liczba zdarzeń (%)	17 (14)	14 (23)	37 (22)	21 (24)
Współczynnik ryzyka ³ (95% CI)	0,54 (0,27; 1,11)		0,76 (0,45; 1,31)	
	Analiza główna¹			
<u>Odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR)⁵</u>				
	CABOMETYX (n = 67)		Placebo (n = 33)	
Odpowiedzi ogółem (%)	10 (15)		0 (0)	
Odpowiedzi całkowite	0		0	
Odpowiedzi częściowe	10 (15)		0	
Stabilizacja choroby	46 (69)		14 (42)	
Progresja choroby	4 (6)		18 (55)	

* W pierwszorzędowej analizie PFS uwzględniono odcięcie danych w przypadku nowego leczenia przeciwnowotworowego. Wyniki w zakresie PFS uzyskane z zastosowaniem odcięcia danych i bez zastosowania odcięcia danych w przypadku nowego leczenia przeciwnowotworowego były spójne.

CI: przedział ufności; NE: nie do oszacowania.

¹ Data odcięcia danych do analizy głównej to 19 sierpnia 2020 r.

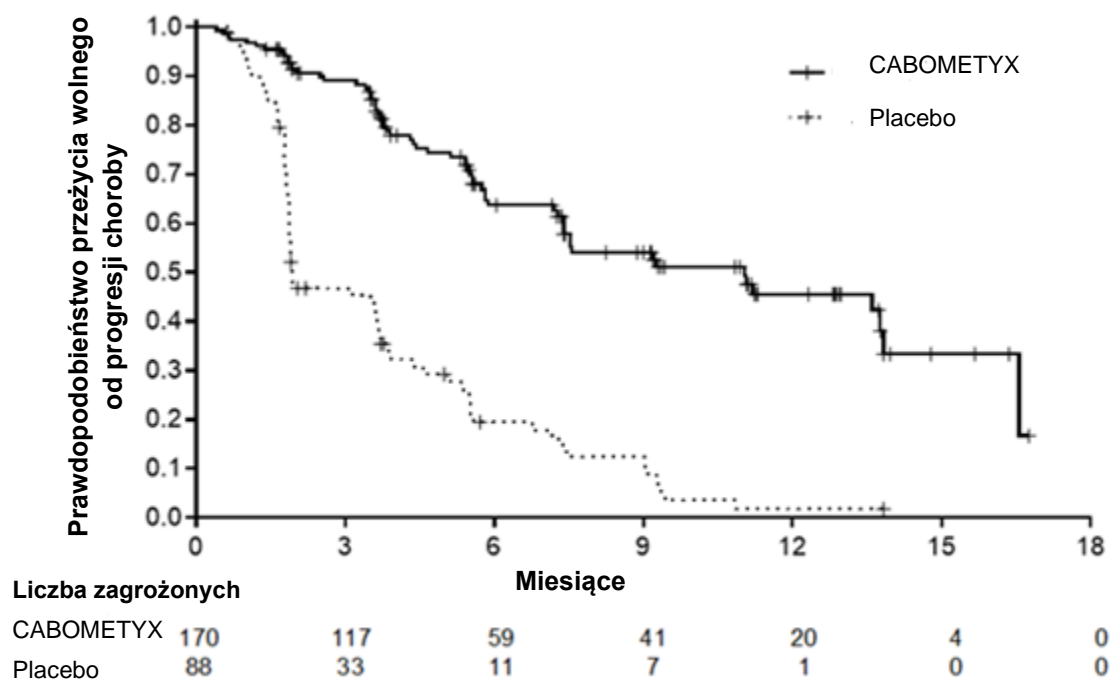
² Data odcięcia danych do analizy uaktualnionej to 8 lutego 2021 r.

³ Oszacowano z wykorzystaniem modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.

⁴ Test logarytmicznych rang ze stratyfikacją według poprzedniego leczenia lenwatinibem (tak, w porównaniu z nie) i wieku (≤ 65 lat w porównaniu z > 65 lat) jako czynników stratyfikacji (zgodnie z danymi IXRS).

⁵ Na podstawie pierwszych 100 pacjentów włączonych do badania z medianą czasu obserwacji wynoszącą 8,9 miesiąca, $n = 67$ w grupie otrzymującej produkt leczniczy CABOMETYX i $n = 33$ w grupie placebo. Poprawa w zakresie ORR nie była istotna statystycznie.

Rycina 8: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu COSMIC-311 (uaktualniona analiza (data odcięcia danych: 8 lutego 2021 r.), N = 258)



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).

ADV L 1211

Badanie fazy I (ADV L 1211) oceniające stosowania kabozantynibu u dzieci i młodzieży z guzami litymi zostało przeprowadzone przez Pediatryczną Grupę Onkologiczną (COG). Do badania kwalifikowali się pacjenci w wieku ≥ 2 lat i ≤ 18 lat. Włączeni do badania pacjenci przyjmowali 3 dawki: 30 mg/m^2 , 40 mg/m^2 i 55 mg/m^2 raz na dobę w schemacie ciągłego podawania (raz na tydzień, dawki obliczone na podstawie powierzchni ciała, zaokrąglone do najbliższych 20 mg). Dawkę kabozantynibu obliczano na podstawie powierzchni ciała (BSA) zgodnie z nomogramem dawkowania. Celem było określenie toksyczności ograniczającej dawkę (DLT) i ustalenie dawki zalecanej w fazie drugiej (RP2D), żeby uzyskać wstępne dane dotyczące farmakokinetyki u dzieci i ocenić skuteczność w leczeniu guzów litych. Do badania włączono czterdzieścioro jeden pacjentów, spośród których pełna ocena była możliwa w przypadku 36. U pacjentów występowały różne guzy lite: MTC ($n = 5$), kostniakomięsak ($n = 2$), EWS ($n = 4$), mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy (RMS) ($n = 2$), inne

mięśaki tkanek miękkich (STS) (n = 4), guz Wilmsa (WT) (n = 2), wątrobiak zarodkowy (n = 2), HCC (n = 2), RCC (n = 3), guzy ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (n = 9) i inne (n = 6).

Spośród 36 pacjentów w populacji, w której możliwe było przeprowadzenie oceny, u czterech pacjentów (11,1%) najlepszą odpowiedzią całkowitą była odpowiedź częściowa (PR), a u ośmiu (22,2%) – stabilizacja choroby (SD) (utrzymująca się nie krócej niż przez sześć cykli). Spośród 12 pacjentów, u których uzyskano PR lub SD utrzymujące się przez co najmniej sześć cykli, 10 pacjentów było w grupie przyjmującej kabozantynib w dawce 40 mg/m² lub 55 mg/m² (odpowiednio siedmioro i troje pacjentów).

Na podstawie oceny centralnej częściową odpowiedź uzyskano u 2/5 pacjentów z rozpoznaniem MTC, u jednego pacjenta z guzem Wilmsa i u jednego pacjenta z mięśniakiem jasnokomórkowym.

ADV1622

W badaniu ADV1622 oceniano aktywność kabozantynibu w wybranych guzach litych u dzieci i młodzieży. W tym wielośrodowym, dwuetapowym badaniu fazy II prowadzonym metodą otwartej próby wyodrębniono następujące grupy populacji pacjentów z guzami litymi: grupy pacjentów z guzami litymi innymi niż mięsak kostny (w tym mięsak Ewinga, mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy [RMS], mięsaki tkanek miękkich inne niż mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy [NRSTS] i guz Wilmsa), grup pacjentów z kostniakomięsakiem i grup pacjentów z rzadkimi guzami litymi (w tym rakiem rdzeniastym tarczycy [MTC], rakiem nerkowokomórkowym [RCC], rakiem wątrobowokomórkowym [HCC], wątrobiakiem zarodkowym, rakiem kory nadnerczy i innymi guzami litymi). Kabozantynib podawano doustnie raz na dobę w ciągłym schemacie dawkowania w 28-dniowych cyklach w dawce 40 mg/m²/dobę (skumulowana dawka tygodniowa: 280 mg/m² według nomogramu dawkowania). W dniu włączenia do badania pacjenci byli w wieku ≥ 2 lat i ≤ 30 lat w przypadku wszystkich grup, z wyjątkiem górnej granicy wieku ≤ 18 lat w przypadku MTC, RCC i HCC.

W przypadku grupy pacjentów z guzami innymi niż mięsak kostny i rzadkimi guzami pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR). W przypadku grupy pacjentów z kostniakomięsakiem wykorzystano dwuetapowy plan obejmujący podwójne punkty końcowe oceny odpowiedzi obiektywnej (CR + PR) według kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (RECIST) ver. 1.1 oraz powodzenie leczenia zdefiniowane jako stabilizacja choroby (SD) utrzymująca się przez ≥ 4 miesiące. Oceniono farmakokinetykę kabozantynibu u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.2).

Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności klinicznej

Do dnia zamknięcia bazy danych (30 czerwca 2021 r.) 108/109 pacjentów przyjęło co najmniej jedną dawkę kabozantynibu. Każda kohorta statystyczna w warstwie populacji z guzami innymi niż kostniakomięsak obejmowała 13 pacjentów. W tych kohortach statystycznych nie odnotowano odpowiedzi. Warstwa populacji pacjentów z kostniakomięsakiem obejmowała łącznie 29 pacjentów, w tym 17 dzieci (w wieku 9–17 lat) i 12 dorosłych (w wieku 18–22 lat).

W warstwie populacji pacjentów z kostniakomięsakiem wszyscy pacjenci przeszli wcześniej leczenie ogólnoustrojowe, a odpowiedź częściową (PR) odnotowano u jednego dorosłego i jednego dziecka. Wskaźnik kontroli choroby (DCR) wyniósł 34,5% (95% CI: 17,9; 54,3).

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 ^{14}C , 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_{max} 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.

Dzieci i młodzież

Dane uzyskane na podstawie symulacji przeprowadzonej na modelu farmakokinetycznym opracowanym dla populacji zdrowych dorosłych jak również pacjentów z różnymi typami nowotworów wskazują, że u młodzieży w wieku co najmniej 12 lat dawka kabozantynibu wynosząca 40 mg raz na dobę w przypadku pacjentów o masie ciała < 40 kg lub dawka 60 mg raz na dobę w przypadku pacjentów o masie ciała \geq 40 kg skutkuje podobną ekspozycją w osoczu jak uzyskiwana u dorosłych leczonych dawką 60 mg kabozantynibu raz na dobę (patrz punkt 4.2).

W dwóch badaniach klinicznych przeprowadzonych przez COG z udziałem dzieci i młodzieży z guzami litymi (ADVL1211 i ADVL1622) kabozantynib podawano w dawkach obliczonych na podstawie powierzchni ciała (BSA), zgodnie z nomogramem dawkowania, podając dostępne tabletki o mocy 20 mg i 60 mg przeznaczone dla osób dorosłych. Wśród 55 pacjentów mediana wieku wyniosła 13 lat (zakres: 4–18 lat). Populacyjna analiza farmakokinetyki (PK) została przeprowadzona na podstawie danych farmakokinetycznych uzyskanych w obu badaniach. Farmakokinetykę kabozantynibu opisano odpowiednio w modelu dwukompartmentowym z uwzględnieniem procesu eliminacji pierwszego rzędu i procesu wchłaniania pierwszego rzędu. Nie stwierdzono, żeby wiek, płeć, pochodzenie etniczne czy rodzaj nowotworu wpływały na farmakokinetykę kabozantynibu u dzieci i młodzieży. Stwierdzono, że tylko BSA stanowi istotny czynnik predykcyjny farmakokinetyki kabozantynibu. W opracowanym modelu nie stwierdzono zależności od dawki w przypadku trzech badanych dawek (30 mg/m², 40 mg/m² i 55 mg/m²). Ekspozycja u dzieci i młodzieży po podaniu obliczonej na podstawie BSA dawki 40 mg/m² była zbliżona do ekspozycji u osób dorosłych po podaniu stałej dawki 60 mg raz na dobę.

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, i dodatkowe obserwacje dotyczące układu rozrodczego u samców (zwyrodnienie i (lub) atrofia kanalików nasiennych w jądrach, zmniejszenie liczby plemników w świetle przewodu najądrza), i 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 zwitek z poliestru. 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

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
France

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

-

Wymagania do przedłożenia raportów PSUR tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CABOMETRYX 20 mg tabletki powlekane
kabozantynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana
30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francja

12. <NUMER POZWOLENIA><NUMERY POZWOLEŃ>NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1136/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

CABOMETYX 20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CABOMETYX 40 mg tabletki powlekane
kabozantynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana
30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francja

12. <NUMER POZWOLENIA><NUMERY POZWOLEŃ>NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1136/004

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

CABOMETYX 40 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

CABOMETYX 60 mg tabletki powlekane
kabozantynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana
30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francja

12. <NUMER POZWOLENIA><NUMERY POZWOLEŃ>NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1136/006

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

CABOMETYX 60 mg

17. NIEPOWTARZALNYIDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNYIDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CABOMETYX 20 mg tabletki powlekane
kabozantynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francja

12. <NUMER POZWOLENIA><NUMERY POZWOLEŃ>NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1136/002

13. NUMER SERII<, KODY DONACJI I PRODUKTU>

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNYIDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNYIDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CABOMETYX 40 mg tabletki powlekane
kabozantynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francja

12. <NUMER POZWOLENIA><NUMERY POZWOLEŃ>NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1136/004

13. NUMER SERII<, KODY DONACJI I PRODUKTU>

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNYIDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNYIDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**ETYKIETA BUTELKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

CABOMETYX 60 mg tabletki powlekane
kabozantynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Lek zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francja

12. <NUMER POZWOLENIA><NUMERY POZWOLEŃ>NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1136/006

13. NUMER SERII<, KODY DONACJI I PRODUKTU>

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNYIDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNYIDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

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

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek CABOMETYX i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku CABOMETYX
3. Jak przyjmować lek CABOMETYX
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek CABOMETYX
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek CABOMETYX i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek CABOMETYX

CABOMETYX jest lekiem onkologicznym zawierającym substancję czynną o nazwie kabozantynib.

Stosowany jest u dorosłych w leczeniu:

- zaawansowanego raka nerki zwanego zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym
- raka wątroby, gdy konkretny lek przeciwnowotworowy (sorafenib) nie powstrzymuje już progresji choroby.

Lek CABOMETYX jest również stosowany u dorosłych w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy, jeśli radioaktywny jod i leczenie przeciwnowotworowe nie powstrzymują już postępu choroby.

Lek CABOMETYX może być stosowany w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu raka nerkowokomórkowego. Należy zapoznać się również z treścią ulotki dołączonej do opakowania niwolumabu. W razie jakichkolwiek pytań dotyczących tych leków należy zwrócić się do lekarza.

Jak działa CABOMETYX

CABOMETYX blokuje działanie białek zwanych receptorowymi kinazami tyrozynowymi (RTK), które biorą udział we wzroście komórek i tworzeniu nowych naczyń krwionośnych, które je odżywiają. Białka te mogą występować w dużych ilościach w komórkach nowotworowych, a ich zablokowanie przez ten lek może spowolnić szybkość wzrostu nowotworu i ułatwić pozbawienie ich dopływu krwi, koniecznej do wzrostu nowotworu.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku CABOMETYX

Kiedy nie stosować leku CABOMETYX

- jeśli pacjent ma uczulenie na kabozantynib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku CABOMETYX należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą jeśli pacjent:

- ma wysokie ciśnienie krwi,
- ma lub w przeszłości miał tętniaka (powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego) lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego,
- ma biegunkę,
- miał niedawno poważne krwawienie,
- w ciągu ostatniego miesiąca przeszedł zabieg chirurgiczny (lub jeśli ma zaplanowane zabiegi chirurgiczne), w tym zabiegi dentystyczne,
- ma zapalną chorobę jelit (na przykład chorobę Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zapalenie uchyłków lub zapalenie wyrostka robaczkowego),
- miał niedawno zakrzep krwi w nodze, udar mózgu lub zawał serca,
- ma problemy z tarczycą. Należy poinformować lekarza, jeśli podczas stosowania tego leku pacjent łatwiej się męczy, na ogół jest mu chłodniej niż innym osobom lub obniżył się mu głos,
- ma chorobę wątroby lub nerek.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta.

Pacjent może wymagać w związku z nimi leczenia; lekarz może zdecydować o zmianie dawki leku CABOMETYX lub przerwać leczenie. Patrz również punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”.

Należy również poinformować dentystę o przyjmowaniu tego leku. Ważne jest, aby podczas leczenia tym lekiem dbać o prawidłową higienę jamy ustnej.

Dzieci i młodzież

Lek CABOMETYX nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży. Działanie leku u osób poniżej 18. roku życia nie jest znane.

Lek CABOMETYX a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, w tym lekach dostępnych bez recepty. Jest to istotne, bowiem CABOMETYX może wpływać na działanie innych leków. Również niektóre inne leki mogą wpływać na działanie leku CABOMETYX. Może to oznaczać, że lekarz będzie musiał dokonać zmiany dawki lub dawek leków przyjmowanych przez pacjenta. Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach, a w szczególności, jeśli pacjent przyjmuje:

- leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych, takie jak itrakonazol, ketokonazol i pozakonazol,
- leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych (antybiotyki), takie jak erytromycyna, klarytromycyna i ryfampicyna,
- leki przeciwalergiczne, takie jak feksofenadyna,
- leki stosowane w leczeniu dusznicy bolesnej (ból w klatce piersiowej spowodowany niedostatecznym dopływem krwi do serca), takie jak ranolazyna,
- leki stosowane w leczeniu padaczki i napadów padaczkowych, takie jak fenytoina, karbamazepina i fenobarbital,
- preparaty zawierające ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), stosowanie czasami w leczeniu depresji i stanów związanych z depresją, takich jak lęk,

- leki stosowane w celu „rozrzedzenia krwi” (leki przeciwzakrzepowe), takie jak warfaryna i eteksylan dabigatranu,
- leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi i innych chorób serca, takie jak aliskiren, ambrisentan, digoksyna, talinolol i tolvaptan,
- leki przeciwcukrzycowe, takie jak saksagliptyna i sitagliptyna,
- leki stosowane w leczeniu dny moczanowej, takie jak kolchicyna,
- leki stosowane w leczeniu zakażenia HIV i AIDS, takie jak efawirenz, rytonawir, marawirok i emtrycytabina,
- leki stosowane w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepu (cyklosporyna) oraz w opartych o cyklosporynę schematach leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów i łuszczycy.

Lek CABOMETYX z jedzeniem

Przez cały okres przyjmowania tego leku należy unikać spożywania grejpfrutów i produktów z grejpfruta, bowiem mogą one zwiększyć stężenie leku CABOMETYX we krwi.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

W trakcie leczenia lekiem CABOMETYX należy unikać zajścia w ciążę. Jeśli pacjentka lub partnerka pacjenta może zajść w ciążę, należy stosować odpowiednie środki antykoncepcyjne przez cały okres leczenia oraz przez co najmniej 4 miesiące po jego zakończeniu. Należy poradzić się lekarza jakie metody antykoncepcji będą właściwe podczas przyjmowania tego leku (patrz również w sekcji Lek CABOMETYX a inne leki, powyżej).

Jeśli pacjentka lub partnerka pacjenta zajdzie w ciążę lub zamierza zajść w ciążę w trakcie leczenia lekiem CABOMETYX, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Należy skonsultować się z lekarzem PRZED rozpoczęciem przyjmowania tego leku, jeśli pacjentka lub partnerka pacjenta rozważa lub planuje zajście w ciążę po zakończeniu leczenia. Możliwe jest, że leczenie tym lekiem będzie mieć wpływ na płodność.

Kobiety przyjmujące ten lek nie powinny karmić piersią w trakcie leczenia oraz przez co najmniej 4 miesiące po jego zakończeniu, ponieważ kabozantynib i (lub) jego metabolity mogą przenikać do mleka matki i zaszkodzić dziecku.

Przyjmowanie tego leku w czasie stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych może powodować, że doustne środki antykoncepcyjne będą nieskuteczne. W trakcie stosowania tego leku oraz przez co najmniej 4 miesiące po zakończeniu terapii tym lekiem należy dodatkowo stosować mechaniczne środki antykoncepcyjne (takie jak prezerwatywa czy krążek dopochwowy).

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Należy pamiętać, że leczenie lekiem CABOMETYX może powodować uczucie zmęczenia lub osłabienia, co może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

CABOMETYX zawiera laktozę

Ten lek zawiera laktozę (rodzaj cukru). Jeżeli pacjent cierpi na nietolerancję niektórych cukrów, powinien poradzić się swojego lekarza przed zastosowaniem tego leku.

CABOMETYX zawiera sól

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

3. Jak przyjmować lek CABOMETYX

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Przyjmowanie leku należy kontynuować do momentu, w którym lekarz zdecyduje o zakończeniu leczenia. Jeśli u pacjenta wystąpią poważne działania niepożądane, lekarz może zdecydować o zmianie dawki lub zakończeniu leczenia przed planowanym terminem. Lekarz poinformuje czy konieczna jest zmiana dawki.

Lek CABOMETYX należy przyjmować raz na dobę. Zwykle stosowana dawka to 60 mg, jednakże to lekarz określi dawkę właściwą dla pacjenta.

Gdy ten lek jest podawany w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu zaawansowanego raka nerki, zalecana dawka leku CABOMETYX to 40 mg raz na dobę.

Nie należy przyjmować leku CABOMETYX razem z jedzeniem. Nie należy jeść niczego przez co najmniej 2 godziny przed przyjęciem tego leku i przez 1 godzinę po przyjęciu. Połknąć tabletkę popijając ją całą szklanką wody. Nie dzielić i nie rozkruszać tabletek.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku CABOMETYX

W przypadku przyjęcia większej niż przepisana dawki tego leku, należy niezwłocznie poradzić się lekarza lub udać się do szpitala z tabletkami i niniejszą ulotką.

Pominięcie przyjęcia leku CABOMETYX

- Jeśli do czasu przyjęcia następnej dawki leku pozostało 12 lub więcej godzin, pominiętą dawkę leku należy przyjąć jak najszybciej. Następną dawkę przyjąć o zwykłym czasie.
- Nie przyjmować pominiętej dawki leku, jeśli do czasu przyjęcia następnej dawki leku pozostało mniej niż 12 godzin. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłym czasie.

Przerwanie stosowania leku CABOMETYX

Przerwanie leczenia może spowodować ustąpienie działania leku. Nie należy przerywać leczenia tym lekiem bez konsultacji z lekarzem.

W przypadku gdy ten lek jest stosowany w skojarzeniu z niwolumabem, najpierw podaje się niwolumab, a dopiero po nim lek CABOMETYX.

Aby dowiedzieć się dokładnie, jak stosować niwolumab, należy zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania tego leku. W razie jakichkolwiek pytań dotyczących stosowania tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. W razie wystąpienia działań niepożądanych lekarz może zalecić przyjmowanie mniejszej dawki leku CABOMETYX. Lekarz może również przepisać inne leki, które ułatwią opanowanie działań niepożądanych.

Jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z poniższych działań niepożądanych należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, ponieważ mogą one wymagać natychmiastowego leczenia:

- Objawy takie jak ból brzucha, mdłości (nudności), wymioty, zaparcie lub gorączka. Mogą być to objawy perforacji przewodu pokarmowego, otworu powstałego w żołądku lub jelicie, który może zagrażać życiu. Perforacja przewodu pokarmowego występuje często (może wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów).

- Ciężkie lub nieopanowane krwawienie z objawami takimi jak: wymioty krwią, czarny stolec, krwimocz, ból głowy, krwioplucie. Występuje często (może wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów).
- Uczucie senności, dezorientacja lub utrata przytomności. Może być to spowodowane problemami z wątrobą, które występują często (występują u nie więcej niż u 1 na 10 pacjentów).
- Opuchlizna lub duszność. Występuje bardzo często (może wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów).
- Niegojąca się rana. Występuje niezbyt często (może wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów).
- Drgawki, bóle głowy, dezorientacja lub trudności ze skupieniem uwagi. Mogą to być objawy schorzenia zwanego zespołem odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES). PRES występuje niezbyt często (może wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów).
- Ból w jamie ustnej, zębach i (lub) szczęce, obrzęk lub rany w jamie ustnej, drętwienie, lub uczucie ciężkości w szczęce, lub obluźnianie zęba. Mogą to być objawy uszkodzenia kości w szczęce (martwicy kości). Występuje niezbyt często (może wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 pacjentów).

Inne działania niepożądane samego leku CABOMETYX:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- Anemia (niski poziom czerwonych krwinek, które przenoszą tlen), niski poziom płytek krwi (komórek biorących udział w krzepnięciu krwi)
- Zmniejszona aktywność tarczycy; objawy mogą obejmować zmęczenie, zwiększenie masy ciała, zaparcia, uczucie zimna i suchość skóry
- Zmniejszony apetyt, zmienione poczucie smaku
- Zmniejszenie poziomu magnezu lub potasu we krwi
- Zmniejszenie poziomu albuminy we krwi (przenoszącej substancje takie jak hormony, leki i enzymy w całym ciele)
- Ból głowy, zawroty głowy
- Wysokie ciśnienie tętnicze krwi (nadciśnienie)
- Krwawienie
- Trudności w mówieniu, chrypka (dysfonia), kaszel i duszność
- Rozstrój żołądka, w tym biegunka, mdłości, wymioty, zaparcie, niestrawność i ból brzucha
- Zaczerwienienie, obrzęk lub ból w obrębie jamy ustnej lub gardła (zapalenie jamy ustnej)
- Wysypka skórna, niekiedy z pęcherzami, świąd, ból dłoni i powierzchni podeszwy stóp, wysypka
- Ból rąk, dłoni, nóg lub stóp
- Uczucie zmęczenia lub osłabienia, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i przewodu pokarmowego, obrzęk nóg i rąk
- Zmniejszenie masy ciała
- Nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby (wzrost aktywności enzymów wątrobowych, takich jak aminotransferaza asparaginianowa, aminotransferaza alaninowa)

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- Ropień (powstanie obszaru z ropą z towarzyszącym obrzękiem i stanem zapalnym)
- Zmniejszenie liczby białych krwinek (ważnych w zwalczaniu zakażeń)
- Odwodnienie
- Zmniejszenie poziomu fosforanów, sodu i wapnia we krwi
- Zwiększenie poziomu potasu we krwi
- Zwiększony poziom produktu rozpadu bilirubiny we krwi (który może powodować żółtaczkę/żółte zabarwienie skóry lub oczu)
- Wysoki poziom cukru w krwi (hiperglikemia) lub niski poziom cukru w krwi (hipoglikemia)

- Zapalenie nerwów (powodujące drętwienie, osłabienie, mrowienie lub palący ból rąk i nóg)
- Dzwonienie w uszach (szum w uszach)
- Powstanie zakrzepów krwi w żyłach
- Powstanie zakrzepów krwi w płucach
- Zapalenie trzustki, bolesne przerwanie lub nieprawidłowe połączenie tkanek w ciele (przetoka), refluks żołądkowo-przełykowy (zarzucanie treści żołądkowej), hemoroidy, suchość i ból w jamie ustnej, trudności w połykaniu
- Silne swędzenie skóry, łysienie (wypadanie i przeredzenie włosów), suchość skóry, trądzik, zmiana koloru włosów, pogrubienie zewnętrznej warstwy skóry, zaczerwienienie skóry
- Skurcze mięśni, bóle stawów
- Białko w moczu (widoczne w wynikach badań laboratoryjnych)
- Nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby (wzrost aktywności enzymów wątrobowych, takich jak fosfataza alkaliczna i transferaza gamma-glutamylowa we krwi)
- Nieprawidłowości w badaniach czynności nerek (wzrost poziomu kreatyniny w krwi)
- Wzrost aktywności enzymu rozkładającego tłuszcze (lipaza) i enzymu rozkładającego skrobię (amylaza)
- Zwiększony poziom cholesterolu i trójglicerydów we krwi
- Infekcja płuc (zapalenie płuc)

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 100 pacjentów)

- Drgawki, udar
- Ciężkie nadciśnienie tętnicze
- Zakrzepy krwi w tętnicach
- Zmniejszenie wytwarzania żółci przez wątrobę
- Uczucie pieczenia lub ból języka (glossodynia)
- Zawał serca
- Zakrzep w tętnicy (zator)
- Zapadnięte płuco z powietrzem uwięzionym w przestrzeni między płucami a klatką piersiową, często powodujące duszność (odma opłucnowa)

Częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego (tętniak i rozwarstwienie tętnicy)
- Zapalenie naczyń krwionośnych w skórze (zapalenie naczyń skóry)

W przypadku stosowania produktu leczniczego CABOMETYX w skojarzeniu z niwolumabem zgłaszano następujące działania niepożądane:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- Zakażenia górnych dróg oddechowych
- Zmniejszenie aktywności tarczycy; do objawów należą: zmęczenie, przyrost masy ciała, zaparcia, uczucie zimna i suchość skóry
- Zwiększenie aktywności tarczycy; do objawów należą: przyspieszone bicie serca, pocenie się i zmniejszenie masy ciała
- Zmniejszenie apetytu, zaburzenia smaku
- Ból głowy, zawroty głowy
- Wysokie ciśnienie tętnicze krwi (nadciśnienie)
- Trudności w mówieniu, chrypka (dysfonia), kaszel i duszność
- Rozstrój żołądka, w tym biegunka, nudności, wymioty, niestrawność, ból brzucha i zaparcia
- Zaczerwienienie, obrzęk lub ból w obrębie jamy ustnej lub gardła (zapalenie jamy ustnej)
- Wysypka skórna, niekiedy z pęcherzami, świąd, ból dłoni i powierzchni podeszwy stóp, wysypka lub silny świąd skóry
- Ból stawów, skurcze mięśni, osłabienie mięśni i bóle mięśni

- Obecność białka w moczu (wykryta w badaniu)
- Uczucie zmęczenia lub osłabienia, gorączka i obrzęk (opuchlizna)
- Nieprawidłowości w badaniach czynności wątroby (zwiększona aktywność enzymów wątrobowych: aminotransferazy asparaginianowej, aminotransferazy alaninowej lub fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększony poziom bilirubiny [produkt rozpadu] we krwi)
- Nieprawidłowości w wynikach badań czynności nerek (wzrost poziomu kreatyniny we krwi)
- Duży (hiperglikemia) lub mały (hipoglikemia) poziom cukru we krwi
- Niedokrwistość (mała liczba krwinek czerwonych przenoszących tlen), mała liczba krwinek białych (ważnych w zwalczaniu infekcji), mała liczba płytek krwi (komórek, biorących udział w krzepnięciu krwi)
- Zwiększona aktywność enzymu rozkładającego tłuszcze (lipazy) i enzymu rozkładającego skrobię (amylazy)
- Zmniejszenie poziomu fosforanów
- Zwiększenie lub zmniejszenie poziomu potasu
- Zmniejszenie lub zwiększenie poziomu wapnia, magnezu lub sodu we krwi
- Zmniejszenie masy ciała

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- Ciężkie zakażenie płuc (zapalenie płuc)
- Zwiększenie liczby krwinek białych zwanych eozynofilami
- Reakcja alergiczna (w tym reakcja anafilaktyczna)
- Zmniejszenie wydzielania hormonów wytwarzanych przez nadnercza (gruczoły znajdujące się nad nerkami)
- Odwodnienie
- Zapalenie nerwów (powodujące drętwienie, osłabienie, mrowienie lub palący ból rąk i nóg)
- Dzwonienie w uszach
- Suchość oczu i niewyraźne widzenie
- Zmiany rytmu lub częstości bicia serca, szybkie bicie serca
- Zakrzepy w naczyniach krwionośnych
- Zapalenie płuc (charakteryzujące się kaszlem i trudnościami w oddychaniu), zakrzepy w płucach, płyn wokół płuc
- Krwawienie z nosa
- Zapalenie okrężnicy, suchość w jamie ustnej, ból w jamie ustnej, zapalenie żołądka i guzki krwawnicze (hemoroidy)
- Zapalenie wątroby
- Suchość skóry i zaczerwienienie skóry
- Łysienie (utrata lub przerzedzenie włosów), zmiana koloru włosów
- Zapalenie stawów
- Niewydolność nerek (w tym nagła utrata czynności nerek)
- Ból, ból w klatce piersiowej
- Zwiększenie poziomu trójglicerydów we krwi
- Zwiększenie poziomu cholesterolu we krwi

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u 1 na 100 osób)

- Reakcje alergiczne związane z wlewem niwolumabu
- Zapalenie przysadki mózgowej – gruczołu znajdującego się u podstawy mózgu (niedokrwistość przysadki), obrzęk tarczycy (zapalenie tarczycy)
- Przejściowe zapalenie nerwów powodujące ból, osłabienie i porażenie kończyn (zespół Guillaina-Barrégo); osłabienie mięśni i zmęczenie bez zaniku (zespół miasteniczny)
- Zapalenie mózgu
- Zapalenie oka (powodujące ból i zaczerwienienie)
- Zapalenie mięśnia sercowego
- Zakrzep w tętnicy (zator)
- Zapalenie trzustki, perforacja jelita, pieczenie lub bolesność języka (glossodynia)

- Choroba skóry objawiająca się czerwonymi plamami na pogrubiącej skórze, często pokrytymi srebrnymi łuskami (łuszczyca)
- Pokrzywka (swędząca wysypka)
- Tkliwość lub osłabienie mięśni, które nie jest spowodowane wysiłkiem fizycznym (miopatia), uszkodzenie kości żuchwy, bolesne rozdarcie lub nieprawidłowe połączenie tkanek (przetoka)
- Zapalenie nerek
- Zapadnięte płuco z powietrzem uwięzionym w przestrzeni między płucami a klatką piersiową, często powodujące duszność (odma opłucnowa)

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Zapalenie naczyń krwionośnych w skórze (zapalenie naczyń skóry)
- Postępujące uszkodzenie i zanik wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych oraz żółtaczka

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek CABOMETYX

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonym na butelce i pudełku po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Ten lek nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek CABOMETYX

Substancją czynną leku jest (S)-jabłczan kabozantynibu.

CABOMETYX 20 mg tabletki powlekane. Każda tabletkę zawiera (S)-jabłczan kabozantynibu w ilości odpowiadającej 20 mg kabozantynibu.

CABOMETYX 40 mg tabletki powlekane. Każda tabletkę zawiera (S)-jabłczan kabozantynibu w ilości odpowiadającej 40 mg kabozantynibu.

CABOMETYX 60 mg tabletki powlekane. Każda tabletkę zawiera (S)-jabłczan kabozantynibu w ilości odpowiadającej 60 mg kabozantynibu.

Pozostałe składniki to:

- **Zawartość tabletki:** celuloza mikrokrystaliczna, laktoza bezwodna, hydroksypropyloceluloza, kroskarmeloza sodowa, koloidalny dwutlenek krzemu bezwodny, stearynian magnezu (patrz punkt 2. dotyczący zawartości laktozy)
- **Otoczka:** hypromeloza, dwutlenek tytanu (E171), trioctan glicerolu, tlenek żelaza żółty (E172)

Jak wygląda lek CABOMETRYX i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane CABOMETRYX 20 mg to żółte, okrągłe tabletki bez linii podziału, oznaczone napisem „XL” po jednej stronie i „20” po drugiej stronie.

Tabletki powlekane CABOMETRYX 40 mg to żółte, trójkątne tabletki bez linii podziału, oznaczone napisem „XL” po jednej stronie i „40” po drugiej stronie.

Tabletki powlekane CABOMETRYX 60 mg to żółte, owalne tabletki bez linii podziału, oznaczone napisem „XL” po jednej stronie i „60” po drugiej stronie.

Tabletki CABOMETRYX dostępne są w opakowaniu zawierającym jedną plastikową butelkę zawierającą 30 tabletek powlekanych.

Butelka zawiera trzy pojemniki z żelem krzemionkowym pochłaniającym wilgoć oraz zwitek z poliestru zapobiegający uszkodzeniu tabletek powlekanych. Należy trzymać pojemniki pochłaniające wilgoć oraz zwitek z poliestru w butelce i nie wolno ich połykać.

Podmiot odpowiedzialny

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francja

Wytwórca

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin Jallieu, Francja

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien,Luxembourg/Luxemburg

Ipsen NV
België /Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 9 243 96 00

Italia

Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: +359 2 8952 110

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

Česká republika

Ipsen Pharma, s.r.o.
Tel: + 420 242 481 821

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. +370 700 33305

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland
Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

Deutschland, Österreich
Ipsen Pharma GmbH
Deutschland
Tel.: +49 89 2620 432 89

Eesti
Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

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

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

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

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

Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)
Ipsen Pharmaceuticals Limited
Tel: + 44 (0)1753 62 77 77

Magyarország
IPSEN Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 555 5930

Nederland
Ipsen Farmaceutica B.V.
Tel: + 31 (0) 23 554 1600

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

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

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.