

UPUTSTVO ZA LEK

Cabometyx[®], 20 mg, film tableta
Cabometyx[®], 40 mg, film tableta
Cabometyx[®], 60 mg, film tableta
kabozantinib

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Vi u tome možete da pomognete prijavljivanjem bilo koje neželjene reakcije koja se kod Vas javi. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija, pogledajte informacije na kraju odeljka 4.

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da uzimate ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročitćete:

1. Šta je lek Cabometyx i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Cabometyx
3. Kako se uzima lek Cabometyx
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Cabometyx
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Cabometyx i čemu je namenjen

Cabometyx je lek protiv raka koji sadrži aktivnu supstancu cabozantinib.

Koristi se za lečenje:

- uznapredovalih faza vrste raka bubrega koji se naziva karcinom bubrežnih ćelija
- raka jetre kod odraslih koji je prethodno lečen specifičnim lekom protiv raka (sorafenibom).

Kako lek Cabometyx deluje

Lek Cabometyx blokira aktivnost proteina koji se zovu receptori tirozin kinaze (RTK), a koji su uključeni u rast ćelija i razvoj novih krvnih sudova koji ih snabdevaju. Ovi proteini mogu biti prisutni u ćelijama raka u velikim količinama i blokiranjem njihove aktivnosti lek Cabometyx može da uspori brzinu rasta tumora i prekine dovod krvi koja je potrebna karcinomu.

2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Cabometyx

Lek Cabometyx ne smete uzimati:

- ako ste alergični na cabozantinib ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6).

Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa svojim lekarom ili farmaceutom pre nego što uzmete lek Cabometyx:

- ako imate visok krvni pritisak
- ako imate proliv
- ako ste nedavno imali značajno krvarenje
- ako ste imali operaciju u zadnjih mesec dana (ili ako imate planirane hirurške zahvate), uključujući i stomatološke operacije
- ako imate inflamatornu bolest creva (na primer, Kronovu bolest ili ulcerozni kolitis, divertikulitis ili apendicitis)
- ako ste nedavno imali krvni ugrušak u nozi, moždani ili srčani udar
- ako imate bolest jetre ili bubrega.

Recite lekaru ako se bilo šta od navedenog odnosi na Vas.

Možda Vam je potrebna terapija za ta stanja ili Vaš lekar može da odluči da smanji dozu leka Cabometyx ili da u potpunosti obustavi terapiju. Pogledajte takođe odeljak 4 „*Moguća neželjena dejstva*“.

Deca i adolescenti

Lek Cabometyx se ne preporučuje za decu ili adolescente. Efekti leka Cabometyx kod osoba mlađih od 18 godina nisu poznati.

Drugi lekovi i Cabometyx

Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ukoliko uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove, uključujući i lekove koji se mogu nabaviti bez lekarskog recepta. To je važno jer lek Cabometyx može da utiče na način na koji deluju neki lekovi. Takođe, neki lekovi mogu uticati na način na koji deluje lek Cabometyx. To može značiti da lekar treba da promeni doze koje uzimate. Potrebno je da obavestite Vašeg lekara o svim lekovima, a posebno ako uzimate:

- lekove za lečenje gljivičnih infekcija, kao što su itrakonazol, ketokonazol i posakonazol
- lekove za lečenje bakterijskih infekcija (antibiotike), kao što su eritromicin, klaritromicin i rifampicin
- lekove za alergije, kao što su feksofenadin i ranolazin
- lekove za lečenje epilepsije ili napada, kao što su fenitoin, karbamazepin i fenobarbital

- biljne preparate koji sadrže kantarion (*Hypericum perforatum*), a koji se nekad koriste za lečenje depresije i poremećaja povezanih sa depresijom kao što je uznemirenost
- lekove za razređivanje krvi, kao što je varfarin
- lekove za lečenje visokog krvnog pritiska ili drugih bolesti srca, kao što su aliskiren, ambrisentan, dabigatraneteksilat, digoksin, talinolol i tolvaptan
- lekove za dijabetes, kao što su saksagliptin i sitagliptin
- lekove za lečenje gihta, kao što je kolhicin
- lekove za lečenje infekcije HIV/SIDA, kao što su efavirenz, ritonavir, maravirok i emtricitabin
- lekove koji se koriste za sprečavanje odbacivanja presađenog organa (ciklosporin) i režime terapije za reumatoidni artritis i psorijazu koji sadrže ciklosporin

Oralni kontraceptivi

Ako uzimate lek Cabometyx istovremeno sa oralnim kontraceptivima, oralni kontraceptivi mogu biti nedelotvorni. Za vreme uzimanja leka Cabometyx i najmanje 4 meseca nakon završetka terapije treba da koristite i mehanička kontraceptivna sredstva (npr. kondom ili dijafragmu).

Uzimanje leka Cabometyx sa hranom

Lek Cabometyx ne smete da uzimate sa hranom. Nemojte ništa da jedete najmanje 2 sata pre uzimanja leka Cabometyx i 1 sat posle uzimanja leka. Izbegavajte bilo kakve proizvode koji sadrže grejpfrut dok uzimate ovaj lek jer grejpfrut može povećati nivoe leka Cabometyx u krvi.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Izbegavajte trudnoću za vreme lečenja lekom Cabometyx. Ako postoji mogućnost da zatrudnite ili da Vaša partnerka zatrudni, za vreme lečenja i najmanje 4 meseca posle lečenja koristite odgovarajuću kontracepciju. Razgovarajte sa lekarom o tome koje su metode kontracepcije odgovarajuće za vreme uzimanja leka Cabometyx (pogledajte i odeljak Drugi lekovi i Cabometyx).

Recite Vašem lekaru ako Vi ili Vaša partnerka zatrudnite ili planirate da zatrudnite za vreme lečenja lekom Cabometyx.

Razgovarajte sa Vašim lekarom PRE uzimanja leka Cabometyx ako Vi ili Vaša partnerka razmišljate ili planirate da imate dete nakon završetka terapije. Postoji mogućnost da će lečenje lekom Cabometyx uticati na Vašu plodnost.

Žene koje uzimaju lek Cabometyx ne smeju da doje za vreme lečenja i najmanje 4 meseca nakon završetka lečenja, budući da se cabozantinib i/ili njegovi metaboliti mogu izlučivati u majčino mleko i mogu naškoditi Vašem detetu.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Budite oprezni prilikom upravljanja vozilima i rukovanju mašinama. Prilikom uzimanja leka Cabometyx možete osetiti umor ili slabost što može uticati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

Lek Cabometyx sadrži laktozu.

Lek Cabometyx sadrži laktozu (vrstu šećera). Ako Vam je lekar rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se lekaru pre uzimanja ovog leka.

3. Kako se uzima lek Cabometyx

Uvek uzmite ovaj lek tačno onako kako Vam je to objasnio Vaš lekar ili farmaceut. Ukoliko niste sigurni proverite sa Vašim lekarom ili farmaceutom.

Treba da nastavite da uzimate ovaj lek sve dok Vaš lekar ne odluči da prekine terapiju. Ako Vam se jave ozbiljna neželjena dejstva, Vaš lekar može da odluči da Vam promeni dozu ili prekine lečenje ranije nego što je planirano u početku. Vaš lekar će vam reći da li treba da prilagodite dozu.

Lek Cabometyx treba da uzimate jednom dnevno. Uobičajena doza je 60 mg, ali će Vaš lekar odlučiti koja je doza odgovarajuća za Vas.

Lek Cabometyx **ne** sme da se uzima sa hranom. Nemojte ništa jesti najmanje 2 sata pre uzimanja leka Cabometyx i 1 sat nakon uzimanja leka. Progutajte tabletu sa punom čašom vode. Nemojte da drobite tablete.

Ako ste uzeli više leka Cabometyx nego što treba

Ako ste uzeli više leka Cabometyx nego što Vam je rečeno, odmah se obratite lekaru ili idite u bolnicu i sa sobom ponesite tablete i ovo uputstvo.

Ako ste zaboravili da uzmete lek Cabometyx

- Ako je još uvek ostalo 12 ili više sati do Vaše sledeće doze, uzmite propuštenu dozu čim se setite. Sledeću dozu uzmite u uobičajeno vreme.
- Ako je do Vaše sledeće doze ostalo manje od 12 sati, nemojte da uzmete propuštenu dozu. Sledeću dozu uzmite u uobičajeno vreme.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek. Ako Vam se jave neželjena dejstva, lekar će Vam možda reći da uzimate manju dozu leka Cabometyx. Lekar Vam takođe može propisati i druge lekove za kontrolu neželjenih dejstava.

Odmah obavestite svog lekara ako primetite bilo koje od sledećih neželjenih dejstava – možda će Vam biti potrebno hitno medicinsko lečenje:

- simptome koji uključuju bol u abdomenu (stomaku), mučninu, povraćanje, zatvor ili groznicu. To mogu biti znakovi perforacije u digestivnom traktu, odnosno pucanja koje nastane u želucu ili crevima i koje može biti opasno po život
- jako ili nekontrolisano krvarenje sa simptomima kao što su: povraćanje krvi, crne stolice, krv u mokraći, glavobolja, iskašljavanje krvi
- oticanje, bol u rukama i stopalima ili kratak dah
- rana koja ne zarasta
- napadi, glavobolje, konfuzija ili otežana koncentracija. To mogu biti znakovi stanja koje se naziva sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS). RPLS je retko neželjeno dejstvo (javlja se kod manje od 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek)
- ošamućenost, zbunjenost ili gubitak svesti zbog problema sa jetrom

Druga neželjena dejstva uključuju:

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek)

- nadražen želudac, uključujući i proliv, mučninu, povraćanje, zatvor, probleme sa varenjem i bolove u stomaku
- plikovi, bol u šakama ili tabanima, osip ili crvenilo na koži
- smanjen apetit, gubitak telesne mase, promenjeno čulo ukusa
- umor, slabost, glavobolja, vrtoglavica
- hipertenzija (povišen krvni pritisak)
- anemija (nizak nivo crvenih krvnih zrnaca)
- crvenilo, oticanje ili bol u ustima ili grlu, otežan govor, promuklost, kašalj

- promene u rezultatima analiza krvi koje se koriste za praćenje opšteg zdravstvenog stanja i funkcije Vaših organa (uključujući jetru i bubrege), niski nivoi elektrolita (kao što su magnezijum, ili kalijum)
- kratak dah
- smanjena aktivnost štitne žlezde; simptomi mogu uključivati: umor, povećanje telesne mase, konstipaciju, osećaj hladnoće i suhu kožu
- oticanje nogu i ruku

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek)

- Apsces (nagomilavanje gnoja sa otokom i upalom)
- Dehidracija
- Zujanje u ušima
- Krvni ugrušci u venama, arterijama i plućima
- Niski nivoi trombocita i belih krvnih zrnaca
- Niski nivo albumina u krvi
- Povećani ili smanjeni nivo glukoze u krvi
- Smanjenje nivoa kalcijuma, natrijuma i fosfata u krvi
- Povećani nivo kalijuma u krvi
- Povećani nivo bilirubina u krvi (što može dovesti do žutice/žute kože ili očiju)
- Povećani nivo amilaze u krvi
- Povećani nivo lipaze u krvi
- Povećani nivo holesterola u krvi
- Osećaj trnjenja, mravinjanja, pečenja ili bol u ekstremitetima
- Bolan rascep ili abnormalni spoj tkiva u organizmu
- Gastroezofagealna refleksna bolest (vraćanje želudačne kiseline)
- Hemoroidi (šuljevi)
- Suva usta i bol u ustima
- Ošamućenost, zbunjenost ili gubitak svesti zbog problema sa jetrom
- Suva koža, težak svrab kože, akne
- Alopecija (gubitak i smanjenje volumena kose), promena boje kose
- Bol u rukama, nogama i zglobovima, grčenje mišića
- Proteini u mokraći (uočeno u testovima)

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod 1 na 100 pacijenata)

- Napadi
- Smanjeni nivo vrste belih krvnih zrnaca (limfocita)
- Osećaj pečenja ili bockanja na jeziku
- Upala pankreasa
- Smanjeno isticanje žuči iz jetre
- Oštećenje kostiju vilice
- Povećani nivo triglicerida u krvi
- Komplikacije rane

Nepoznata učestalost (broj osoba kod kojih se javlja nije poznat)

- Moždani udar
- Srčani udar

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara ili farmaceuta. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Cabometyx

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Cabometyx posle isteka roka upotrebe naznačenog na kutiji, iza oznake „Važi do“. Datum isteka roka upotrebe odnosi se na poslednji dan navedenog meseca.

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja .

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Cabometyx

Aktivna supstanca je cabozantinib.

Cabometyx, 20 mg, film tableta

Jedna film tableta sadrži 20 mg cabozantiniba u obliku cabozantinib(S)-malata.

Cabometyx, 40 mg, film tableta

Jedna film tableta sadrži 40 mg cabozantiniba u obliku cabozantinib(S)-malata.

Cabometyx, 60 mg, film tableta

Jedna film tableta sadrži 60 mg cabozantiniba u obliku cabozantinib(S)-maleata.

Pomoćne supstance su:

Jezgro tablete: celuloza, mikrokristalna; laktoza, bezvodna; hidroksipropilceluloza; kroskarmeloza-natrijum; silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni; magnezijum-stearat

Film omotač: Opadry Yellow: Hipromeloza 2910, titan-dioksid (E171); triacetin; gvožđe (III)-oksid, žuti (E172)

Kako izgleda lek Cabometyx i sadržaj pakovanja

Film tableta.

Cabometyx, 20 mg, film tableta

Tablete su žute boje, okrugle, sa utisnutom oznakom „XL“ na jednoj strani i „20“ na drugoj strani tablete.

Cabometyx, 40 mg, film tableta

Tablete su žute boje, trouglastog oblika, sa utisnutom oznakom „XL“ na jednoj strani i „40“ na drugoj strani tablete.

Cabometyx, 60 mg, film tableta

Tablete su žute boje, ovalnog oblika, sa utisnutom oznakom „XL“ na jednoj strani i „60“ na drugoj strani tablete.

Unutrašnje pakovanje je HDPE boca sa polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za decu i tri kanistra sa desikantom (silika-gel). Boca sadrži 30 film tableta. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 HDPE boca sa 30 film tableta i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole za stavljanje leka u promet:
PHARMASWISS D.O.O. BEOGRAD
Batajnički drum 5A, Beograd

Proizvođač:

PATHEON FRANCE BOURGOIN JALLIEU
40 Boulevard de Champaret, 38300 Bourgoin-Jallieu, Francuska

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Jun, 2019.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi, izuzetno lek se može izdavati I uz Rp, u cilju nastavka terapije kod kuće, što mora biti naznačeno I overeno na poleđini Rp.

Broj i datum dozvole:

Cabometyx, 20 mg, film tablete: 515-01-02742-18-002 od 18.06.2019.

Cabometyx, 40 mg, film tablete: 515-01-02743-18-001 od 18.06.2019.

Cabometyx , 60mg, film tablete: 515-01-02744-18-001 od 18.06.2019.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA

Terapijske indikacije

Karcinom bubrežnih ćelija (RCC)

Lek Cabometyx je indikovano za terapiju uznapredovalog karcinoma bubrežnih ćelija (eng. *renal cell carcinoma, RCC*):

- kod prethodno nelečenih odraslih pacijenata sa srednjim ili lošim rizikom (videti odeljak 5.1 Sažetka karakteristika leka)
- kod odraslih osoba, nakon prethodne terapije usmerene na vaskularni endotelni faktor rasta (eng. *vascular endothelial growth factor, VEGF*).

Hepatocelularni karcinom (HCC)

Lek Cabometyx je indikovano kao monoterapija za lečenje hepatocelularnog karcinoma (HCC) kod odraslih koji su prethodno lečeni sorafenibom.

Doziranje i način primene

Terapiju lekom Cabometyx treba da započne lekar sa iskustvom u primeni antikancerskih lekova.

Doziranje

Cabometyx (kabozantinib) tablete i Cometriq (kabozantinib) kapsule nisu biološki ekvivalentne i ne smeju da se međusobno kombinuju (videti odeljak 5.2 Sažetka karakteristika leka). Ako pacijent mora da pređe sa kapsula kabozantiniba na tablete kabozantiniba, treba da nastavi sa dozom leka Cabometyx koja ne sme biti veća od 60 mg ili koja ne sme biti veća od trenutne doze leka Cometriq (u zavisnosti od toga koja je manja).

U terapiji RCC i HCC, preporučena doza leka Cabometyx je 60 mg jednom dnevno. Terapiju treba nastaviti sve dok postoji klinička korist po pacijenta ili dok se ne pojavi neprihvatljiva toksičnost.

U slučaju sumnje na pojavu neželjenih reakcija na lek može se zahtevati privremi prekid terapije i/ili smanjenje doze leka Cabometyx (videti tabelu 1). Kada je potrebno smanjenje doze, preporučuje se smanjenje na 40 mg dnevno, a zatim na 20 mg dnevno. Prekid terapije preporučuje se u slučaju zbrinjavanja toksičnosti 3. stepena ili višeg stepena prema kriterijumima CTCAE ili u slučaju nepodnošljive toksičnosti 2. stepena. Smanjenje doze se preporučuje u slučaju neželjenih reakcija koje, ako potraju, mogu postati ozbiljne ili nepodnošljive.

Ukoliko propusti da uzme dozu, pacijent ne treba da uzme propuštenu dozu ako je do sledeće doze preostalo manje od 12 sati.

Tabela 1: Preporučeno prilagođavanje doza leka Cabometyx u slučaju neželjenih reakcija

Neželjena reakcija i težina	Prilagođavanje terapije
Neželjene reakcije 1. i 2. stepena koje su podnošljive i lako se zbrinjavaju	Prilagođavanje doze obično nije potrebno. Uvesti suportivne mere kako je naznačeno..
Neželjene reakcije 2. stepena koje nisu podnošljive i ne mogu da se zbrinu smanjenjem doze ili suportivnim merama	Prekinuti terapiju dok se neželjene reakcije ne povuku do ≤ 1 . stepena. Uvesti suportivne mere kako je naznačeno. Razmotriti ponovno uvođenje terapije sa smanjenom dozom.
Neželjene reakcije 3. stepena (osim abnormalnih laboratorijskih nalaza koji nisu klinički značajni)	Prekinuti terapiju dok se neželjene reakcije ne povuku do ≤ 1 . stepena. Uvesti suportivne mere kako je naznačeno. Ponovo uvesti terapiju sa smanjenom dozom.
Neželjene reakcije 4. stepena (osim abnormalnih laboratorijskih nalaza koji nisu klinički značajni)	Prekinuti terapiju. Uvesti odgovarajuću medicinsku negu. Ako se neželjena reakcija povuče do ≤ 1 . stepena, ponovo započeti terapiju sa smanjenom dozom. Ako se neželjena reakcija ne povuče, trajno obustaviti terapiju lekom Cabometyx.

Napomena: Stepni toksičnosti određeni su u skladu sa Kriterijumima standardne terminologije za neželjena dejstva Nacionalnog instituta za karcinom, verzija 4.0 (eng. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE, v4.0*)

Istovremena primena drugih lekova

Istovremenu primenu lekova koji su jaki inhibitori CYP3A4 treba sprovoditi uz oprez, a hroničnu istovremenu primenu lekova koji su jaki induktori CYP3A4 treba izbegavati (videti odeljke *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Treba razmotriti istovremenu upotrebu alternativnog leka koji nema ili ima minimalan potencijal za indukciju ili inhibiciju CYP3A4.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Nije potrebno posebno prilagođavanje doze kod primene kabozantiniba kod starijih osoba (≥ 65 godina).

Rasa

Prilagođavanje doze prema rasnoj pripadnosti nije potrebno.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Kabozantinib treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega.

Primena kabozantiniba se ne preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega pošto bezbednost i efikasnost primene kod ove populacije nisu utvrđene.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije jetre prilagođavanje doze nije potrebno. S obzirom da su dostupni samo ograničeni podaci za pacijente sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh B), preporuke za doziranje se ne mogu dati. Stoga se kod ovih pacijenata preporučuje pažljivo praćenje celokupne bezbednosti (videti odeljke *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka* i 5.2 Sažetak karakteristika leka). Primena kabozantiniba se ne preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije (Child Pugh C) jetre jer ne postoji kliničko iskustvo kod ovih pacijenata (videti odeljak 5.2 Sažetka karakteristika leka).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije srca

Postoje ograničeni podaci o pacijentima sa oštećenjem funkcije srca. Nije moguće dati posebne preporuke za doziranje.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost kabozantiniba kod dece i adolescenata uzrasta do 18 godina još uvek nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Lek Cabometyx je namenjen za oralnu primenu. Tablete treba progutati cele i ne drobiti ih. Pacijente treba posavetovati da ništa ne jedu najmanje 2 sata pre i jedan sat posle uzimanja leka Cabometyx.

Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku *Lista pomoćnih supstanci*

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

S obzirom na to da većina događaja nastupa u ranoj fazi lečenja, lekar mora pažljivo da prati pacijenta tokom prvih osam nedelja terapije kako bi odredio da li je potrebno prilagođavanje doze. Događaji koji se uglavnom javljaju rano uključuju hipokalcemiju, hipokalemiju, trombocitopeniju, hipertenziju, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (PPES), proteinuriju i gastrointestinalne (GI) događaje (bol u abdomenu, upala sluzokože, konstipacija, proliv, povraćanje).

Kod lečenja karcinoma bubrežnih ćelija nakon prethodne terapije usmerene na vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF), doza je zbog neželjenih događaja bila smanjena kod 59,8%, a doziranje prekinuto kod 70% pacijenata koji su primali kabozantinib u pivotalnoj kliničkoj studiji (METEOR). Bila su potrebna dva smanjenja doze kod 19,3% pacijenata. Medijana vremena do prvog smanjenja doze iznosila je 55 dana, a do prvog prekida doziranja 38 dana.

Kod lečenja prethodno netretiranog karcinoma bubrežnih ćelija, doza je bila smanjena kod 46%, a doziranje prekinuto kod 73% pacijenata koji su primali kabozantinib u kliničkoj studiji (CABOSUN).

Kod lečenja hepatocelularnog karcinoma nakon prethodne sistemske terapije, doza je bila smanjena kod 62 %, a doziranje prekinuto kod 84% pacijenata lečenih kabozantinibom u kliničkoj studiji (CELESTIAL). Dva smanjenja doze bila su potrebna kod 33% pacijenata. Medijana vremena do prvog smanjenja doze iznosila je 38 dana, a do prvog prekida doziranja 28 dana. Preporučuje se pažljivo praćenje pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre.

Efekti na jetru

Kod pacijenata lečenih kabozantinibom često su bile primećene abnormalnosti testova funkcije jetre (povećanja alanin aminotransferaze [ALT], aspartat aminotransferaze [AST] i bilirubina). Preporučuje se sprovođenje testova funkcije jetre (ALT, AST i bilirubin) pre uvođenja terapije kabozantinibom i pažljivo praćenje tokom terapije. Kod pacijenata sa pogoršanjem testova funkcije jetre za koje se smatra da je povezano sa terapijom kabozantinibom (odnosno, ako nema jasnog drugog razloga), potrebno je pratiti savete za prilagođavanje doze navedene u tabeli br. 1 (videti odeljak *Doziranje i način primene*).

Kabozantinib se uglavnom eliminiše kroz jetru. Preporučuje se pažljivo praćenje ukupne bezbednosti kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre (videti i odeljke *Doziranje i način primene* i 5.2 Sažetka karakteristika leka). Kod relativno većeg udela pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B) došlo je do razvoja hepatičke encefalopatije uz terapiju kabozantinibom. Upotreba leka Cabometyx se ne preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C) budući da kabozantinib nije ispitan kod te populacije i izloženost može biti povećana kod tih pacijenata.

Hepatička encefalopatija

U studiji hepatocelularnog karcinoma (CELESTIAL), hepatička encefalopatija prijavljena je češće u grupi koja je primala kabozantinib nego u grupi koja je primala placebo. Kabozantinib je povezan sa dijarejom, povraćanjem, smanjenim apetitom i abnormalnostima elektrolita. Kod pacijenata sa hepatocelularnim karcinomom kod kojih je oštećena funkcija jetre, navedeni efekti koji nisu povezani sa jetrom mogu biti precipitirajući faktori za razvoj hepatičke encefalopatije. Pacijente treba pratiti radi znakova i simptoma hepatičke encefalopatije.

Perforacije i fistule

Prilikom primene kabozantiniba primećene su ozbiljne, u nekim slučajevima i smrtonosne, gastrointestinalne (GI) perforacije i fistule. Kod pacijenata koji imaju inflamatornu bolest creva (npr. Kronovu bolest, ulcerozni kolitis, peritonitis, divertikulitis ili apendicitis), infiltraciju GI trakta tumorom ili komplikacije posle operacije GI trakta (naročito komplikacije koje su povezane sa usporanim ili nepotpunim zarastanjem) treba napraviti pažljivu procenu pre početka terapije kabozantinibom, a nakon toga pacijente treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave simptoma perforacija i fistula, uključujući i apscese i sepsu. Perzistentna ili ponavljajuća dijareja za vreme terapije može biti faktor rizika za razvoj analne fistule. Kod pacijenata kod kojih se pojavi GI perforacija ili fistula koja ne može odgovarajuće da se zbrine, treba obustaviti primenu kabozantiniba.

Gastrointestinalni (GI) poremećaji

Dijareja, mučnina/povraćanje, smanjeni apetit i stomatitis/bol u ustima bile su neke od najčešće prijavljenih gastrointestinalnih neželjenih reakcija (videti odeljak *Neželjena dejstva*). Potrebno je primeniti hitno medicinsko lečenje, uključujući i suportivnu negu antiemetičima, antidijaroicima ili antacidima, kako bi se sprečili dehidracija, disbalans elektrolita i gubitak telesne mase. Potrebno je razmotriti privremeni prekid doziranja ili smanjenje doze ili trajni prekid doziranja kabozantiniba u slučaju perzistentnih ili rekurentnih značajnih gastrointestinalnih neželjenih reakcija (videti tabelu br. 1).

Tromboembolijski događaji

Prilikom primene kabozantiniba primećeni su događaji venske tromboembolije, uključujući i plućnu emboliju, kao i arterijske tromboembolije, ponekad fatalni. Kabozantinib treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji imaju povećan rizik od ovakvih događaja ili ih imaju u anamnezi. U studiji hepatocelularnog karcinoma (CELESTIAL) praćenoj na pacijentima koji su lečeni kabozantinibom prijavljena je tromboza portne vene, kao i jedan fatalni događaj. Pokazalo se da su pacijenti sa invazijom portne vene u anamnezi bili u većem riziku od razvoja tromboze portne vene. Kod pacijenata koji razviju akutni infarkt miokarda ili bilo koju drugu klinički značajnu tromboembolijsku komplikaciju, treba obustaviti primenu kabozantiniba.

Hemoragija

Prilikom primene kabozantiniba primećena su teška krvarenja, koja su ponekad bila fatalna. Kod pacijenata koji u anamnezi imaju teška krvarenja potrebno je napraviti pažljivu procenu pre početka terapije kabozantinibom. Kabozantinib se ne sme davati pacijentima sa teškim krvarenjem ili sa rizikom od teškog krvarenja.

U studiji hepatocelularnog karcinoma (CELESTIAL), smrtonosni hemoragijski događaji prijavljeni su u većoj incidenci u grupi koja je primala kabozantinib nego u grupi koja je primala placebo. Predisponirajući faktori rizika od teške hemoragije kod populacije sa uznapredovalim hepatocelularnim karcinomom mogu uključivati invaziju tumora u velike krvne sudove i prisustvo ciroze jetre što dovodi do varikoziteta jednjaka, portne hipertenzije i trombocitopenije. Iz studije CELESTIAL bili su isključeni pacijenti koji su istovremeno lečeni antikoagulansima ili antitrombocitnim lekovima. Ispitanici sa nelečenim ili nepotpuno izlečenim varikozitetima sa krvarenjem ili visokim rizikom od krvarenja takođe su bili isključeni iz studije.

Trombocitopenija

U studiji hepatocelularnog karcinoma (CELESTIAL), prijavljene su trombocitopenija i smanjeni broj trombocita. Potrebno je pratiti nivoe trombocita za vreme terapije kabozantinibom i prilagoditi dozu u skladu sa težinom trombocitopenije (videti tabelu br. 1).

Komplikacije sa ranama

Prilikom primene kabozantiniba primećene su komplikacije sa ranama. Ako je moguće, terapiju kabozantinibom treba prekinuti najmanje 28 dana pre zakazane operacije, uključujući i stomatološke operacije. Odluku o nastavku terapije kabozantinibom nakon operacije treba doneti na osnovu kliničke procene o adekvatnom zarastanju rane. Primenu kabozantiniba treba obustaviti kod pacijenata kod kojih se javе komplikacije sa zarastanjem rana koje zahtevaju medicinsku intervenciju.

Hipertenzija

Prilikom primene kabozantiniba primećena je hipertenzija. Pre uvođenja kabozantiniba krvni pritisak treba dobro kontrolisati. Za vreme terapije kabozantinibom sve pacijente treba pratiti zbog hipertenzije i po potrebi lečiti standardnom antihipertenzivnom terapijom. U slučaju perzistentne hipertenzije prisutne bez obzira na primenu antihipertenziva, dozu kabozantiniba treba smanjiti. Ako je hipertenzija teška i perzistentna bez obzira na primenu antihipertenzivne terapije i smanjenja doze kabozantiniba, primenu kabozantiniba treba obustaviti. Ako se javi hipertenzivna kriza, primenu kabozantiniba treba obustaviti.

Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije

Prilikom primene kabozantiniba primećen je sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (PPES). U teškim slučajevima PPES, treba razmotriti prekid terapije kabozantinibom. Kada se PPES povuče do 1. stepena, primenu kabozantiniba treba nastaviti sa smanjenom dozom.

Proteinurija

Prilikom primene kabozantiniba primećena je proteinurija. Za vreme terapije kabozantinibom treba redovno kontrolisati proteine u urinu. Kod pacijenata kod kojih se razvije nefrotski sindrom, primenu kabozantiniba treba obustaviti.

Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije

Prilikom primene kabozantiniba primećen je sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS), koji je poznat i kao sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES). Mogućnost postojanja ovog sindroma treba razmotriti kod svakog pacijenta kod kog je prisutno više simptoma, uključujući i napade, glavobolju, poremećaje vida, konfuziju ili promenu mentalne funkcije. Kod pacijenata sa RPLS treba obustaviti terapiju kabozantinibom.

Produženje QT intervala

Kabozantinib treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa produženjem QT intervala u anamnezi, kod pacijenata koji uzimaju antiaritmike ili kod pacijenata sa relevantnim prethodno postojećim oboljenjima srca, bradikardijom ili disbalansom elektrolita. Kada se primenjuje kabozantinib, treba razmotriti povremeno praćenje EKG-a i elektrolita tokom lečenja (kalcijum, kalijum i magnezijum u serumu).

Abnormalnosti biohemijjskih laboratorijskih testova

Kabozantinib je povezan sa povećanom incidencom abnormalnosti elektrolita (uključujući i hipokalemiju, hiperkalemiju, hipomagnezemiju, hipokalcemiju, hiponatremiju). Preporučuje se praćenje biohemijjskih parametara tokom terapije kabozantinibom i, po potrebi, uvođenje odgovarajuće supstitucione terapije u skladu sa standardnom kliničkom praksom. Slučajevi hepatičke encefalopatije kod pacijenata sa hepatocelularnim karcinomom mogu se pripisati razvoju poremećaja elektrolita. Potrebno je razmotriti privremeni prekid doziranja ili smanjenje doze ili trajni prekid doziranja kabozantiniba u slučaju perzistentnih ili rekurentnih značajnih abnormalnosti (videti tabelu br. 1).

Induktori i inhibitori CYP3A4

Kabozantinib je supstrat CYP3A4. Istovremena primena kabozantiniba sa jakim inhibitorom CYP3A4 ketokonazolom dovela je do povećanja izloženosti plazme kabozantinibu. Potreban je oprez prilikom primene kabozantiniba sa lekovima koji su jaki inhibitori CYP3A4. Istovremena primena kabozantiniba sa jakim induktorom CYP3A4 rifampicinom dovela je do smanjenja izloženosti plazme kabozantinibu. Stoga, treba izbegavati hroničnu primenu lekova koji su jaki induktori CYP3A4 sa kabozantinibom (videti odeljke . *Doziranje i način primene i Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Supstrati P-glikoproteina

U sistemu za ispitivanje prolaska u oba smera na MDCK-MDR1 ćelijama, kabozantinib se pokazao kao inhibitor ($IC_{50} = 7,0$ mikromM) ali ne i supstrat transportne aktivnosti P-glikoproteina (P-gp). Stoga, moguće je da kabozantinib može povećati koncentracije supstrata P-gp u plazmi koji se primenjuju istovremeno sa kabozantinibom. Ispitanike treba upozoriti u vezi sa uzimanjem supstrata P-gp (npr. feksofenadina, aliskirena, ambrisentana, dabigatraneteksilata, digoksina, kolhicina, maraviroka, posakonazola, ranolazina, saksagliptina, sitagliptina, talinolola, tolvaptana) tokom primene kabozantiniba (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Inhibitori MRP2

Primena inhibitora MRP2 može dovesti do povećanja koncentracija kabozantiniba u plazmi. Stoga, istovremenoj primeni inhibitora MRP2 (npr. ciklosporina, efavirenza, emtricitabina) treba pristupiti sa oprezom (videti odeljak *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Upozorenja u vezi sa pomoćnim supstancama

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju da uzimaju ovaj lek.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Efekat drugih lekova na kabozantinib

Inhibitori i induktori CYP3A4

Primena jakog inhibitora CYP3A4 ketokonazola (400 mg dnevno tokom 27 dana) kod zdravih dobrovoljaca izazvala je smanjenje klirensa kabozantiniba (za 29%) i povećanje izloženosti plazme kabozantinibu (PIK) nakon primene jedne doze za 38%. Stoga, istovremenoj primeni jakih inhibitora CYP3A4 (npr. ritonavira, itrakonazola, eritromicina, klaritromicina, soka od grejpfruta) sa kabozantinibom treba pristupiti uz oprez.

Primena jakog induktora CYP3A4 rifampicina (600 mg dnevno tokom 31 dana) kod zdravih dobrovoljaca izazvala je povećanje klirensa kabozantiniba (za 4,3 puta) i smanjenje izloženosti plazme kabozantinibu (PIK) za 77%. Stoga, istovremenu hroničnu primenu jakih induktora CYP3A4 (npr. fenitoina, karbamazepina, rifampicina, fenobarbitala ili biljnih preparata koji sadrže kantaron [*Hypericum perforatum*]) sa kabozantinibom treba izbegavati.

Lekovi koji menjaju pH želuca

Istovremena primena inhibitora protonske pumpe (IPP) esomeprazola (40 mg dnevno tokom 6 dana) sa jednokratnom dozom od 100 mg kabozantiniba kod zdravih dobrovoljaca nije imala klinički značajan efekat na izloženost plazme kabozantinibu (PIK). Nije potrebno prilagođavanje doze kada se lekovi koji menjaju

pH želuca (tj. inhibitori protonске pumpe, antagonisti H₂ receptora i antacidi) primenjuju istovremeno sa kabozantinibom.

Inhibitori MRP2

In vitro podaci pokazuju da je kabozantinib supstrat MRP2. Stoga, primena inhibitora MRP2 može dovesti do povećanja koncentracija kabozantiniba u plazmi.

Sekvestranti žučne kiseline

Sekvestranti žučne kiseline, kao što su kolestiramin i holestagel, mogu imati interakciju sa kabozantinibom i uticati na apsorpciju (ili reapsorpciju) i dovesti do mogućeg smanjenja izloženosti (videti odeljak 5.2 Sažetka karakteristika leka). Klinički značaj ovih mogućih interakcija nije poznat.

Efekat kabozantiniba na druge lekove

Efekat kabozantiniba na farmakokinetiku kontracepcijskih steroida nije ispitan. Budući da nije sigurno da se kontracepcijski efekat neće promeniti, preporučuje se primena dodatnih metoda kontracepcije, kao što su mehanička sredstva kontracepcije.

Zbog visokih nivoa vezivanja kabozantiniba na proteine plazme (odeljak 5.2 Sažetka karakteristika leka) moguća je interakcija istiskivanja sa proteina plazme prilikom istovremene primene sa varfarinom. U slučaju takve kombinacije, treba pratiti vrednosti INR.

Supstrati P-glikoproteina

U sistemu za ispitivanje prolaska u oba smera na MDCK-MDR1 ćelijama, kabozantinib se pokazao kao inhibitor (IC₅₀ = 7,0 mikroM), ali ne i supstrat transportne aktivnosti P-glikoproteina (P-gp). Stoga, moguće je da kabozantinib može povećati koncentracije supstrata P-gp u plazmi koji se primenjuju istovremeno sa kabozantinibom. Ispitanike treba upozoriti u vezi sa uzimanjem supstrata P-gp (npr. feksofenadina, aliskirena, ambrisentana, dabigatraneteksilata, digoksina, kolhicina, maraviroka, posakonazola, ranolazina, saksagliptina, sitagliptina, talinolola, tolvaptana) tokom primene kabozantiniba.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu/Kontracepcija kod muškaraca i žena

Žene u reproduktivnom periodu treba savetovati da izbegavaju trudnoću dok primaju kabozantinib. Partnerke muškaraca koji primaju kabozantinib takođe moraju da izbegavaju trudnoću. Muški i ženski pacijenti i njihovi partneri moraju da koriste efikasne metode kontracepcije tokom terapije i najmanje 4 meseca nakon završetka terapije. Budući da postoji mogućnost da oralni kontraceptivi ne predstavljaju „efikasnu metodu kontracepcije“, treba ih koristiti uz primenu dodatne metode, kao što su mehanička sredstva kontracepcije (videti odeljak *Interakcija sa drugim lekovima i druge vrste interakcija*).

Trudnoća

Nisu sprovedene studije primene kabozantiniba kod trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala embriofetalne i teratogene efekte (videti odeljak 5.3 Sažetka karakteristika leka). Mogući rizik za ljude nije poznat. Kabozantinib ne treba primenjivati tokom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahteva lečenje kabozantinibom.

Dojenje

Nije poznato da li se kabozantinib i/ili njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko. Zbog potencijalne opasnosti za odojče, majke treba da obustave dojenje tokom terapije kabozantinibom i najmanje 4 meseca posle završetka terapije.

Plodnost

Nema podataka o plodnosti kod ljudi. Na osnovu pretkliničkih podataka o bezbednosti primene, plodnost kod muškaraca i žena može biti ugrožena terapijom kabozantinibom (videti odeljak 5.3 Sažetka karakteristika leka). Muškarce i žene treba savetovati da potraže savet i razmisle o očuvanju plodnosti pre započinjanja terapije.

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Kabozantinib ima mali uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Neželjene reakcije kao što su umor i slabost se povezuju sa kabozantinibom. Zbog toga, pacijente treba savetovati da budu oprezni prilikom upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama.

Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće ozbiljne neželjene reakcije na lek kod pacijenata sa karcinomom bubrežnih ćelija (incidenca $\geq 1\%$) bile su dijareja, hipertenzija, dehidracija, hiponatrijemija, mučnina, smanjen apetit, embolija, umor, hipomagnezijemija, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske (PPES).

Najčešće neželjene reakcije bilo kog stepena (pojavile su se kod najmanje 25% pacijenata) kod pacijenata sa karcinomom bubrežnih ćelija uključivale su dijareju, hipertenziju, umor, povišene vrednosti AST, povišene vrednosti ALT, mučninu, smanjeni apetit, PPES, disgeuziju, smanjeni broj trombocita, stomatitis, anemiju, povraćanje, smanjenje telesne težine, dispepsiju i konstipaciju. Hipertenzija je bila češće primećena kod populacije prethodno nelečenih pacijenata sa RCC (67%) nego kod pacijenata sa RCC koji su prethodno lečeni terapijom usmerenom na VEGF (37%).

Najčešće ozbiljne neželjene reakcije na lek kod populacije pacijenata sa hepatocelularnim karcinomom (incidenca $\geq 1\%$) su hepatična encefalopatija, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske, astenija i dijareja.

Najčešće neželjene reakcije bilo kog stepena (pojavile su se kod najmanje 25% pacijenata) kod populacije pacijenata sa hepatocelularnim karcinomom uključivale su dijareju, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske, umor, smanjen apetit, hipertenziju i mučninu.

Tabelarni spisak neželjenih reakcija

U tabeli 2 navedene su neželjene reakcije prema MedDRA klasifikaciji sistema organa i kategorijama učestalosti. Učestalost se zasniva na svim stepenima i definiše se kao: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U svakoj grupi učestalosti, neželjene reakcije su date prema opadajućoj težini.

Tabela 2: Neželjene reakcije prijavljene u kliničkim studijama kod pacijenata lečenih kabozantinibom

MedDRA klasifikacija sistema organa	Veoma česte	Česte	Povremene	Nepoznate
Infekcije i infestacije		apsces		
Poremećaji krvi i limfnog sistema	anemija	trombocitopenija, neutropenija	limfopenija	
Endokrini poremećaji	hipotireoza			
Poremećaji metabolizma i ishrane	smanjen apetit, hipomagnezijemija, hipokalijemija,	dehidracija, hipoalbuminemija, hipofosfatemija, hiponatrijemija, hipokalcijemija, hiperbilirubinemija, hiperglikemija, hipoglikemija		
Poremećaji nervnog sistema	disgeuzija, glavobolja,	periferna senzorna neuropatija	konvulzije	cerebrovaskularni insult

	vertoglavica			
Poremećaji uha i labirinta		tinitus		
Kardiološki poremećaji				infarkt miokarda
Vaskularni poremećaji	Hipertenzija, krvarenje	venska tromboza, arterijska tromboza		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	disfonija, dispneja, kašalj	plućna embolija		
Gastrointestinalni poremećaji	dijareja, mučnina, povraćanje, stomatitis, konstipacija, bol u abdomenu, dispepsija, bol u gornjem delu abdomena	Gastrointestinalna perforacija, fistula, gastroezofagealna refluksna bolest, hemoroidi, bol u ustima, suva usta	pankreatitis, glosodinija	
Hepatobilijarni poremećaji		Hepatična encefalopatija	holestatski hepatitis	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije, osip	pruritus, alopecija, suva koža, akneiformni dermatitis, promena boje kose		
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	bol u ekstremitetima,	spazam mišića, artralgija	osteonekroza vilice	
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema		proteinurija		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	umor, upala sluzokože, astenija, periferni edem			
Ispitivanja	smanjenje telesne mase, povišene vrednosti ALT, AST u serumu,	povišena vrednost ALP u krvi, povišene vrednosti GGT, povišene vrednosti kreatinina u krvi, povišene vrednosti amilaze, povišene vrednosti lipaze, povišene vrednosti holesterola u krvi, smanjenje broja belih krvnih zrnaca	povišene vrednosti triglicerida u krvi	
Povrede, trovanje i proceduralne komplikacije			komplikacija rane	

Opis odabranih neželjenih reakcija

Podaci o sledećim neželjenim reakcijama baziraju se na podacima pacijenata koji su primali lek Kabometryx od 60 mg oralno jednom dnevno u pivotalnim studijama karcinoma bubrežnih ćelija (RCC) nakon prethodne

terapije usmerene na VEGF i prethodno nelečenih pacijenata sa RCC i kod hepatocelularnog karcinoma nakon prethodne sistemske terapije (odjeljak 5.1 Sažetka karakteristika leka).

Gastrointestinalna (GI) perforacija

U studiji RCC nakon prethodne terapije usmerene na VEGF (METEOR), gastrointestinalne perforacije prijavljene su kod 0,9% (3/331) pacijenata sa RCC na terapiji kabozantinibom. Događaji su bili 2. ili 3. stepena. Medijana vremena do pojave iznosila je 10,0 nedelja.

U studiji prethodno nelečenog RCC (CABOSUN), gastrointestinalne perforacije prijavljene su kod 2,6% (2/78) pacijenata na terapiji kabozantinibom. Događaji su bili 4. i 5. stepena.

U studiji hepatocelularnog karcinoma (CELESTIAL), gastrointestinalne perforacije prijavljene su kod 0,9% pacijenata na terapiji kabozantinibom (4/467). Svi događaji bili su 3. ili 4. stepena. Medijana vremena do pojave iznosila je 5,9 nedelja.

U kliničkom programu primene kabozantiniba bilo je pojave smrtonosnih perforacija.

Hepatička encefalopatija

U studiji hepatocelularnog karcinoma (CELESTIAL), hepatička encefalopatija (hepatička encefalopatija, encefalopatija, hiperamonemična encefalopatija) prijavljena je kod 5,6% pacijenata koji su primali terapiju kabozantinibom (26/467); događaji od 3. do 4. stepena kod 2,8% i jedan (0,2%) događaj 5. stepena. Medijana vremena do pojave iznosila je 5,9 nedelja.

U studijama karcinoma bubrežnih ćelija (METEOR i CABOSUN) nisu prijavljeni slučajevi hepatične encefalopatije.

Dijareja

U studiji karcinoma bubrežnih ćelija nakon prethodne terapije usmerene na VEGF (METEOR), dijareja je prijavljena kod 74% pacijenata sa karcinomom bubrežnih ćelija koji su primali terapiju kabozantinibom (245/331); događaji od 3. do 4. stepena kod 11%. Medijana vremena do pojave iznosila je 4,9 nedelja.

U studiji prethodno nelečenog karcinoma bubrežnih ćelija (CABOSUN), dijareja je prijavljena kod 73% pacijenata koji su primali terapiju kabozantinibom (57/78); događaji od 3. do 4. stepena kod 10%.

U studiji hepatocelularnog karcinoma (CELESTIAL), dijareja je prijavljena kod 54% pacijenata koji su primali terapiju kabozantinibom (251/467); događaji od 3. do 4. stepena kod 9,9%. Medijana vremena do pojave svih događaja iznosila je 4,1 nedelja. Dijareja je dovela do prilagođavanja doze kod 84/467 (18%), privremenog prekida doziranja kod 69/467 (15%) i potpunog prekida doziranja kod 5/467 (1%) ispitanika.

Fistule

U studiji RCC nakon prethodne terapije usmerene na VEGF (METEOR), fistule su prijavljene kod 1,2% (4/331) pacijenata na terapiji kabozantinibom i uključivale su analne fistule kod 0,6% (2/331) pacijenata na terapiji kabozantinibom. Jedan događaj bio je 3. stepena, ostali su bili 2. stepena. Medijana vremena do pojave iznosila je 30,3 nedelje.

U studiji prethodno nelečenog RCC (CABOSUN) nije bilo prijavljenih slučajeva fistula.

U studiji hepatocelularnog karcinoma (CELESTIAL), fistule su prijavljene kod 1,5% (7/467) pacijenata sa hepatocelularnim karcinomom. Medijana vremena do pojave iznosila je 14 nedelja.

U kliničkom programu primene kabozantiniba bilo je pojave smrtonosnih fistula.

Hemoragija

U studiji RCC nakon prethodne terapije usmerene na VEGF (METEOR), incidenca teških hemoragijskih događaja (≥ 3 . stepena) iznosila je 2,1% (7/331) kod pacijenata sa RCC na terapiji kabozantinibom. Medijana vremena do pojave iznosila je 20,9 nedelja.

U studiji prethodno nelečenog RCC (CABOSUN), incidenca teških hemoragijskih događaja (≥ 3 . stepena) kod pacijenata sa RCC lečenih kabozantinibom iznosila je 5,1% (4/78).

U studiji hepatocelularnog karcinoma (CELESTIAL), incidenca teških hemoragijskih događaja (≥ 3 . stepena) iznosila je 7,3% kod pacijenata koji su primali terapiju kabozantinibom (34/467). Medijana vremena do pojave iznosila je 9,1 nedelju.

U kliničkom programu primene kabozantiniba bilo je pojave smrtonosnih krvarenja.

Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS)

U studijama METEOR ili CABOSUN ili CELESTIAL nije bio prijavljen slučaj RPLS, ali je pojava RPLS bila retko prijavljena u drugim kliničkim studijama (kod 2/4872 ispitanika; 0,04%).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Predoziranje

Ne postoji posebna terapija za predoziranje kabozantinibom, a mogući simptomi predoziranja nisu utvrđeni.

U slučaju sumnje na predoziranje, treba prekinuti primenu kabozantiniba i primeniti suportivne mere. Metaboličke kliničke laboratorijske parametre treba pratiti bar jednom nedeljno ili kako se smatra klinički potrebnim za procenu bilo kojih mogućih promena. Neželjene reakcije povezane sa predoziranjem treba lečiti simptomatski.

Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete

Celuloza, mikrokristalna
Laktoza, bezvodna
Hidroksipropilceluloza
Kroskarmeloza-natrijum
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
Magnezijum-stearat

Film omotač

Opadry Yellow

Hipromeloza 2910
Titan-dioksid (E171)
Triacetin
Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172)

Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

Rok upotrebe

3 godine.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je HDPE boca sa polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za decu i tri kanistra sa desikantom (silika-gel). Boca sadrži 30 film tableta. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 HDPE boca sa 30 film tableta i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

Napomena: Ovo Uputstvo za lek je korigovano u skladu sa Rešenjem o ispravci broj: 515-14-00425-2019-8-003 od 29.11.2019.