

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Cabometyx[®], 20 mg, film tablete

Cabometyx[®], 40 mg, film tablete

Cabometyx[®], 60 mg, film tablete

INN: kabozantinib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Cabometyx, 20 mg, film tableta

Jedna film tableta sadrži 20 mg kabozantiniba u obliku kabozantinib (S)-malata.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom

Jedna film tableta sadrži 15,54 mg laktoze.

Cabometyx, 40 mg, film tableta

Jedna film tableta sadrži 40 mg kabozantiniba u obliku kabozantinib (S)-malata.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom

Jedna film tableta sadrži 31,07 mg laktoze.

Cabometyx, 60 mg, film tableta

Jedna film tableta sadrži 60 mg kabozantiniba u obliku kabozantinib (S)-malata.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom

Jedna film tableta sadrži 46,61 mg laktoze.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

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.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. 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)
- 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.

4.2. 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). 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)	Prekinuti terapiju dok se neželjene reakcije ne povuku do ≤ 1 . stepena.

koji nisu klinički značajni)	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 \leq 1. stepena, ponovo započeti terapiju sa smanjenom dozom. Ako se neželjena reakcija ne povuče, trajno obustaviti terapiju lekom Cabometyx.

Napomena: Stepene 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 4.4 i 4.5).

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 (\geq 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 4.4 i 5.2). 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).

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.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. 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 4.2).

Kabozantinib se uglavnom eliminiše kroz jetru. Preporučuje se pažljivo praćenje ukupne bezbednosti kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre (videti i odeljke 4.2 i 5.2). 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 4.8). Potrebno je primeniti hitno medicinsko lečenje, uključujući i suportivnu negu antiemeticima, antidijaroičima 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) praćenju 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 hemorhagijski događaji prijavljeni su u većoj incidenciji 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 antikoagulantima ili antitrombotičnim 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 javi 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 biohemijskih laboratorijskih testova

Kabozantinib je povezan sa povećanom incidencom abnormalnosti elektrolita (uključujući i hipokalemiju, hiperkalemiju, hipomagnezemiju, hipokalcemiju, hiponatremiju). Preporučuje se praćenje biohemijskih 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 4.2 i 4.5).

Supstrati P-glikoproteina

U sistemu za ispitivanje prolaska u oba smera na MDCK-MDR1 ćelijama, kabozantinib se pokazao kao inhibitor ($IC_{50} = 7,0$ 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 (videti odeljak 4.5).

Inhibitori MRP2

Primena inhibitora MRP2 može dovesti do povećanja koncentracija kabozantiniba u plazmi. Stoga, istovremenoj primeni inhibitora MRP2 (npr. ciklosporina, efavirena, emtricitabina) treba pristupiti sa oprezom (videti odeljak 4.5).

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.

4.5. 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 protonске 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). 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) 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.

4.6. 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 4.5).

Trudnoća

Nisu sprovedene studije primene kabozantiniba kod trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala embriofetalne i teratogene efekte (videti odeljak 5.3). 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). Muškarce i žene treba savetovati da potraže savet i razmisle o očuvanju plodnosti pre započinjanja terapije.

4.7. 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.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće ozbiljne neželjene reakcije na lek kod pacijenata sa karcinomom bubrežnih ćelija (incidenca ≥ 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 ≥ 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, vrtoglavica	periferna senzorna neuropatija	konvulzije	cerebrovaskularni insult
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		proteinurija		

urinarnog sistema				
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	umor, upala sluzokože, astenija, periferni edem			
Ispitivanja	smnjenje 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 Kabometyx 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).

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

4.9. 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.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antineoplastici, inhibitori protein kinaze,
ATC šifra: L01XE26

Mehanizam dejstva

Kabozantinib je mali molekul koji inhibira višestruke receptore tirozin kinaze (RTK) povezane sa rastom tumora i angiogenezom, patološkom pregradnjom kostiju, rezistencijom na lek i metastatskom progresijom karcinoma. Ispitivano je inhibitorno dejstvo Kabozantiniba na razne kinaze i utvrđeno je da je kabozantinib inhibitor receptora MET (receptor faktora rasta hepatocita) i VEGF (vaskularni endotelni faktor rasta). Pored toga, kabozantinib inhibira druge tirozin kinaze, uključujući i receptor GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, receptor faktora rasta matičnih ćelija (KIT), TRKB, Fms-sličnu tirozin kinazu 3 (FLT3) i TIE-2.

Farmakodinamski efekti

Kabozantinib je pokazao dozno zavisnu inhibiciju rasta tumora, regresiju tumora i/ili je inhibirao metastaze u širokom spektru pretkliničkih modela tumora.

Elektrofiziologija srca

U kontrolisanoj kliničkoj studiji, kod pacijenata sa medularnim karcinomom tireoidne žlezde uočeno je povećanje u odnosu na početne vrednosti QT intervala korigovanog prema *Fridericia* metodi (QTcF) od 10 do 15 msec 29. dana (ali ne i prvog dana) nakon početka lečenja kabozantinibom (pri dozi od 140 mg jednom dnevno). Ovaj efekat nije bio povezan sa promenom morfologije talasa ili promenama ritma rada srca. Nijedan od ispitanika koji su primali kabozantinib u ovoj studiji nije imao potvrđen QTcF >500 msec, kao ni bilo koji od ispitanika koji su primali kabozantinib u studijama RCC ili HCC (pri dozi od 60 mg).

Klinička efikasnost i bezbednost

Klinički podaci za karcinom bubrežnih ćelija nakon prethodne terapije usmerene na vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF)

Bezbednost i efikasnost leka Cabometyx u lečenju karcinoma bubrežnih ćelija nakon prethodne terapije usmerene na vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF) procenjene su u randomizovanoj, multicentričnoj, otvorenoj studiji faze 3 (METEOR). Pacijenti (N=658) sa uznapredovalim RCC svetlih ćelija koji su prethodno primili najmanje jedan inhibitor receptora tirozin kinaze VEGF receptora (VEGFR TKI) bili su randomizovani (1:1) kako bi primali lek Cabometyx (N=330) ili everolimus (N=328). Pacijenti su prethodno mogli da prime i druge terapije, uključujući i citokine i antitela na VEGF, receptor programirane smrti 1 (PD-1) ili njegove ligande. Bilo je dozvoljeno uključivanje pacijenata sa lečenim metastazama na mozgu. Preživljavanje bez progresije bolesti (eng. *progression-free survival, PFS*) bilo je procenjeno od strane zaslepljene Komisije za nezavisni radiološki pregled, a primarna analiza sprovedena je među prvih 375 randomizovanih ispitanika. Sekundarni parametri praćenja ishoda efikasnosti bili su stopa objektivnog odgovora (eng. *objective response rate, ORR*) i ukupno preživljavanje (eng. *overall survival, OS*). Procene tumora sprovedene su na svakih 8 nedelja tokom prvih 12 meseci, a posle toga na svakih 12 nedelja.

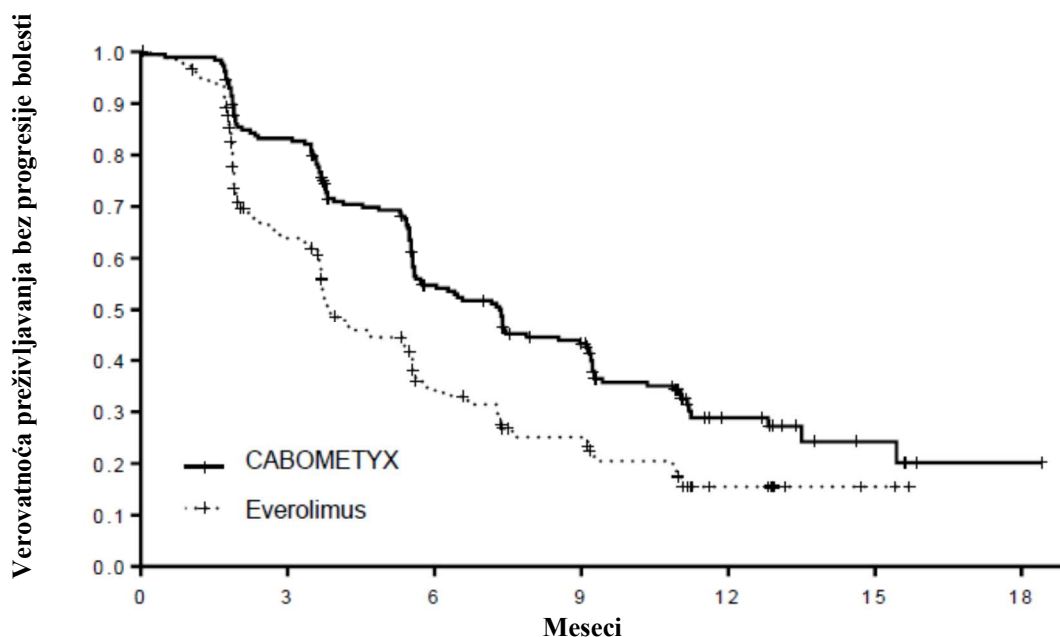
Početni demografski podaci i karakteristike bolesti u grupama koje su primale lek Cabometyx i everolimus bili su slični. Većina pacijenata bili su muškarci (75%), sa medijanom starosti od 62 godine. Sedamdeset jedan procenat (71%) pacijenata prethodno je primilo samo jedan VEGFR TKI; 41% pacijenata primilo je sunitinib kao jedini prethodni VEGFR TKI. Prema *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) kriterijumima za prognostičke kategorije rizika, 46% pacijenata spadalo je u kategoriju povoljnog rizika (0 faktora rizika), 42% srednjeg (1 faktor rizika) i 13% lošeg rizika (2 ili 3 faktora rizika). Pedeset i četiri procenta (54%) pacijenata imalo je 3 ili više organa zahvaćenih metastatskom bolešću, uključujući i pluća (63%), limfne čvorove (62%), jetru (29%) i kosti (22%). Medijana trajanja terapije iznosila je 7,6 meseci (raspon 0,3 – 20,5) za pacijente koji su primali lek Cabometyx i 4,4 meseca (raspon 0,21 – 18,9) za pacijente koji su primali everolimus.

Pokazalo se statistički značajno poboljšanje PFS za lek Cabometyx u poređenju sa everolimusom (slika 1 i tabela 3). Planirana interim analiza OS sprovedena je u vreme sprovođenja analize PFS i nije dostigla granicu statističkog značaja (202 događaja, HR=0,68 [0,51; 0,90]; p=0,006). U sledećoj neplaniranoj interim analizi OS, pokazalo se statistički značajno poboljšanje kod pacijenata randomizovanih u grupu koja je primala lek Cabometyx u poređenju sa grupom koja je primala lek everolimus (320 događaja, medijana od 21,4 meseca naspram 16,5 meseci; HR=0,66 [0,53; 0,83]; p=0,0003; slika 2). Uporedivi rezultati za OS utvrđeni su u analizi praćenja (deskriptivnoj) na 430 događaja.

Eksplorativne analize PFS i OS kod populacije koja treba da primi terapiju (eng. *intent-to-treat, ITT*) takođe su pokazale dosledne rezultate u prilog leku Cabometyx u poređenju sa everolimusom u različitim podgrupama prema starosti (<65 naspram ≥65), polu, MSKCC grupama rizika (povoljnog, srednjeg, slabog rizika), ECOG statusu (0 naspram 1), vremenu od dijagnoze do randomizacije (<1 godine naspram ≥1 godine), MET statusu tumora (loš naspram povoljan naspram nepoznat), metastazama na kostima (odsustvo naspram prisustvo), visceralnim metastazama (odsustvo naspram prisustvo), visceralnim i metastazama na kostima (odsustvo naspram prisustvo), broju prethodnih VEGFR-TKI (1 naspram ≥2), trajanju primene prvog VEGFR-TKI (≤6 meseci naspram >6 meseci).

Rezultati stope objektivnog odgovora prikazani su u tabeli 4.

Slika 1: Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja bez progresije bolesti kod ispitanika sa RCC nakon prethodne terapije usmerene na vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF) prema Komisiji za nezavisni radiološki pregled (prvih 375 randomizovanih ispitanika) (METEOR)



Broj pacijenata koji su pod rizikom:

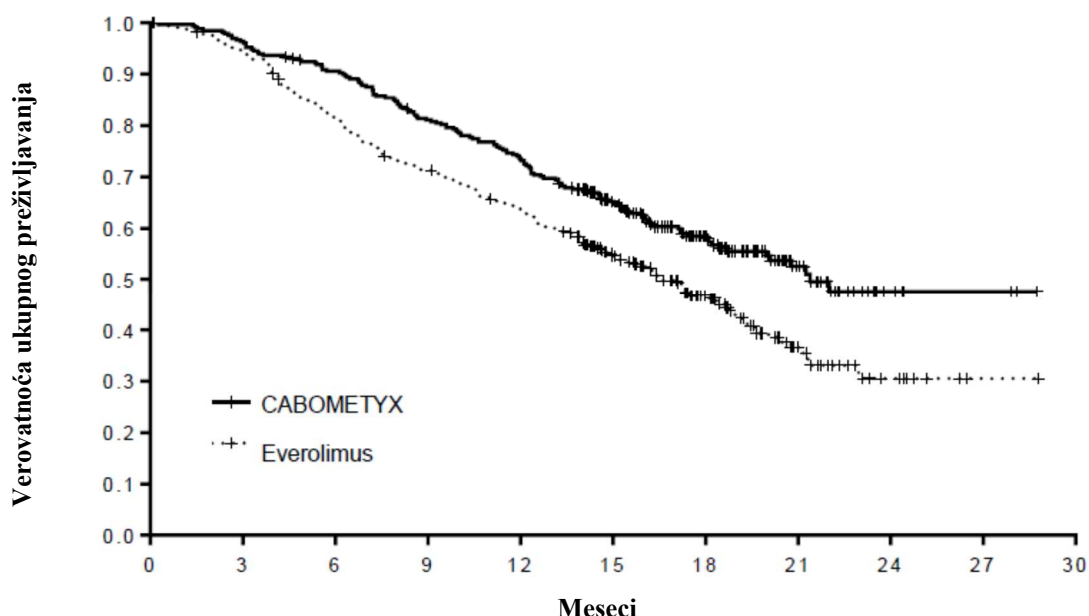
Cabometyx	187	152	92	68	20	6	2
Everolimus	188	99	46	29	10	2	0

Tabela 3: Sažeti prikaz rezultata PFS kod ispitanika sa RCC nakon prethodne terapije usmerene na vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF) prema Komisiji za nezavisni radiološki pregled (METEOR)

Ishod	Populacija za primarnu analizu PFS		Populacija koja treba da primi terapiju (ITT)	
	Cabometyx	Everolimus	Cabometyx	Everolimus
	N = 187	N = 188	N = 330	N = 328
Medijana PFS (95% CI), meseci	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), p-vrednost ¹	0,58 (0,45; 0,74), p<0,0001		0,51 (0,41; 0,62), p<0,0001	

¹ stratifikovani log-rank test

Slika 2: Kaplan-Meier-ova kriva ukupnog preživljavanja kod ispitanika sa RCC nakon prethodne terapije usmerene na vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF) (METEOR)



Broj pacijenata koji su pod rizikom:

Cabometyx	330	318	296	264	239	178	105	41	6	3	0
Everolimus	328	307	262	229	202	141	82	32	8	1	0

Tabela 4: Sažeti prikaz rezultata ORR kod ispitanika sa RCC nakon prethodne terapije usmerene na vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF) prema Komisiji za nezavisni radiološki pregled i proceni ispitivača

Ishod	Primarna analiza ORR kod populacije koja treba da primi terapiju prema IRC		ORR kod populacije koja treba da primi terapiju prema proceni ispitivača	
	Cabometyx	Everolimus	Cabometyx	Everolimus
	N = 330	N = 328	N = 330	N = 328
ORR (samo parcijalni odgovori) (95% CI)	17% (13%; 22%)	3% (2%; 6%)	24% (19%; 29%)	4% (2%; 7%)

p-vrednost ¹	p<0,0001		p< 0,0001	
Parcijalni odgovor	17%	3%	24%	4%
Medijana vremena do prvog odgovora, meseci (95% CI)	1,91 (1,6; 11,0)	2,14 (1,9; 9,2)	1,91 (1,3; 9,8)	3,50 (1,8; 5,6)
Stabilna bolest kao najbolji odgovor	65%	62%	63%	63%
Progresivna bolest kao najbolji odgovor	12%	27%	9%	27%

¹ hi-kvadrat test

Klinički podaci za prethodno nelečeni karcinom bubrežnih ćelija

Bezbednost i efikasnost leka Cabometyx za terapiju prethodno nelečenog karcinoma bubrežnih ćelija procenjene su u randomizovanoj, otvorenoj, multicentričnoj studiji (CABOSUN). Pacijenti (N=157) sa prethodno nelečenim, lokalno uznapredovalim ili metastatskim RCC sa komponentom svetlih ćelija bili su randomizovani (1:1) kako bi primali lek Cabometyx (N=79) ili sunitinib (N=78). Pacijenti su morali da imaju bolest srednjeg ili lošeg rizika prema kategorijama grupa rizika definisanih od strane Međunarodnog konzorcijuma za bazu podataka o metastatskom karcinomu bubrežnih ćelija (eng. *International Metastatic RCC Database Consortium, IMDC*). Pacijenti su stratifikovani prema IMDC grupama rizika i prisustva metastaza kostiju (da/ne). Kod približno 75% pacijenata bila je sprovedena nefrektomija pre početka terapije. Kod bolesti srednjeg rizika bili su ispunjeni jedan ili dva sledeća faktora rizika, dok je kod bolesti lošeg rizika bilo ispunjeno tri ili više faktora: vreme od dijagnoze RCC do sistemskog lečenja < 1 godine, Hgb < donje granice normale (LLN), korigovani kalcijum > gornje granice normale (ULN), KPS (*Karnofsky* skala) < 80%, broj neutrofila > ULN i broj trombocita > ULN.

Primarni ishod bilo je preživljavanje bez progresije bolesti (PFS). Sekundarni parametri praćenja ishoda efikasnosti bili su stopa objektivnog odgovora (ORR) i ukupno preživljavanje (OS). Procene tumora sprovedene su na svakih 12 nedelja.

Početni demografski podaci i karakteristike bolesti u grupama koje su primale lek CABOMETYX i sunitinib bili su slični. Pacijenti su većinom bili muškarci (78%) sa medijanom starosti od 62 godine. Prema IMDC grupama rizika, 81% pacijenata pripadalo je grupi sa srednjim (1-2 faktora rizika), a 19% grupi sa lošim rizikom (≥3 faktora rizika). Kod većine pacijenata (87%) ECOG status bio je 0 ili 1; 13% pacijenata imalo je ECOG status 2. Trideset i šest procenata (36%) pacijenata imalo je metastaze na kostima.

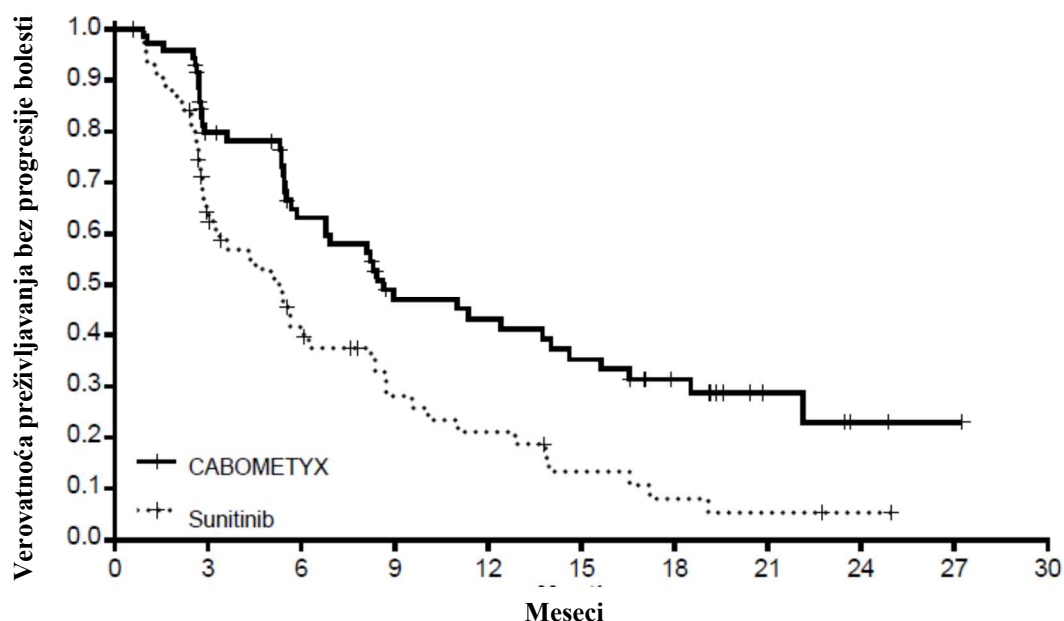
Prema retrospektivnoj proceni zaslepljene Komisije za nezavisni radiološki pregled (eng. *Independent Radiology Committee, IRC*) pokazalo se statistički značajno poboljšanje PFS uz Cabometyx u odnosu na sunitinib (slika 3 i tabela 5). Rezultati analize za PFS koju je sproveo ispitivač bili su u skladu sa rezultatima analize IRC.

Povoljan efekat leka Cabometyx u poređenju sa sunitinibom pokazao se i kod pacijenata sa pozitivnim i kod pacijenata sa negativnim MET-statusom, s tim da je veća aktivnost primećena kod pacijenata sa pozitivnim MET-statusom nego kod onih sa negativnim MET-statusom (HR=0,32 (0,16; 0,63) naspram 0,67 (0,37; 1,23)).

Terapija lekom Cabometyx bila je povezana sa trendom dužeg preživljavanja u poređenju sa sunitinibom (tabela 5). Ispitivanje nije imalo snagu za analizu ukupnog preživljavanja (OS), a podaci još nisu bili spremni za analizu.

Rezultati za stopu objektivnog odgovora (ORR) sažeto su prikazani u tabeli 5.

Slika 3: Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja bez progresije bolesti kod prethodno nelečenih ispitanika sa RCC prema Komisiji za nezavisni radiološki pregled



Broj pacijenata koji su pod rizikom:

Cabometyx	79	51	37	24	22	18	12	5	2	1	0
Sunitinib	78	36	21	12	9	5	3	2	1	0	0

Tabela 5: Rezultati efikasnosti kod prethodno nelečenih ispitanika sa RCC (ITT populacija, studija CABOSUN)

	Cabometyx (N=79)	Sunitinib (N=78)
Preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) prema IRC^a		
Medijana PFS (95% CI), meseci	8,6 (6,2; 14,0)	5,3 (3,0; 8,2)
HR (95% CI); stratifikovan ^{b,c}	0,48 (0,32; 0,73)	
Dvostrana log-rank p-vrednost: stratifikovana ^b	p=0,0005	
Preživljavanje bez progresije bolesti (PFS) prema ispitivaču		
Medijana PFS (95% CI), meseci	8,3 (6,5; 12,4)	5,4 (3,4; 8,2)
HR (95% CI); stratifikovan ^{b,c}	0,56 (0,37; 0,83)	
Dvostrana log-rank p-vrednost: stratifikovana ^b	p=0,0042	
Ukupno preživljavanje		
Medijana OS (95% CI), meseci	30,3 (14,6; NP)	21,0 (16,3; 27,0)
HR (95% CI); stratifikovan ^{b,c}	0,74 (0,47; 1,14)	
Stopa objektivnog odgovora n (%) prema IRC		
Potpuni odgovor	0	0
Parcijalni odgovor	16 (20)	7 (9)
ORR (samo parcijalni odgovor)	16 (20)	7 (9)
Stabilna bolest	43 (54)	30 (38)
Progresivna bolest	14 (18)	23 (29)
Stopa objektivnog odgovora n (%) prema ispitivaču		
Potpuni odgovor	1 (1)	0
Parcijalni odgovor	25 (32)	9 (12)

ORR (samo parcijalni odgovor)	26 (33)	9 (12)
Stabilna bolest	34 (43)	29 (37)
Progresivna bolest	14 (18)	19 (24)

^a u skladu sa EU cenzurom

^b Faktori stratifikacije prema IxRS (eng. *Interactive Voice/Web Response System* - interaktivni sistem govornog/mrežnog odgovora) obuhvataju IMDC kategorije rizika (srednji rizik, loš rizik i metastaze na kostima (da, ne))

^c Procenjeno na osnovu Cox-ovog modela proporcionalnog rizika prilagođenog za faktore stratifikacije prema IxRS. Koeficijent rizika <1 ukazuje na preživljavanje bez progresije bolesti u korist kabozantiniba

Klinički podaci za hepatocelularni karcinom

Bezbednost i efikasnost leka CABOMETYX procenjene su u randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebom kontrolisanoj studiji faze 3 (CELESTIAL). Pacijenti (N=707) sa hepatocelularnim karcinomom koji ne odgovara na kurativno lečenje i koji su prethodno lečeni sorafenibom zbog uznapredovale bolesti randomizovani su (2:1) za primanje leka CABOMETYX (N=470) ili placebo (N=237). Pacijenti su mogli da prime jednu drugu prethodnu sistemsku terapiju za uznapredovalu bolest uz sorafenib. Randomizacija je stratifikovana prema etiologiji bolesti (HBV [sa ili bez HCV-a], HCV [bez HBV-a] ili drugo), geografskom regionu (Azija, drugi region) i prisustvu ekstrahepatalnog širenja bolesti i/ili makrovaskularnih invazija (Da, Ne).

Primarni parametar praćenja ishoda efikasnosti bilo je ukupno preživljavanje (eng. *overall survival*, OS). Sekundarni parametri praćenja ishoda efikasnosti bili su preživljavanje bez progresije bolesti (eng. *progression-free survival*, PFS) i stopa objektivnog odgovora (eng. *objective response rate*, ORR), koje procenjuje ispitivač prema kriterijumu RECIST (eng. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*) 1.1. Procene tumora sprovedene su na svakih osam nedelja. Ispitanici su nastavili sa terapijom u okviru slepe studije nakon radiološke progresije bolesti dok su imali kliničke koristi ili do potrebe za naknadnom sistemskom terapijom protiv karcinoma ili lokalnom terapijom protiv karcinoma usmerenom na jetru. Prelaz sa placebo na kabozantinib nije bilo dozvoljen za vreme zaslepljene faze lečenja.

Početni demografski podaci i karakteristike bolesti bile su slične između grupe koja je primala lek CABOMETYX i grupe koja je primala placebo i prikazane su u nastavku za svih 707 randomizovanih pacijenata:

Muškarci: 82%

Medijana starosti: 64 godine.

Pripadnici bele rase: 56%, Pripadnici žute rase: 34%

ECOG funkcionalni status 0: 53% ili ECOG funkcionalni status 1: 47%.

Child Pugh A: 99%, Child Pugh B: 1 %

Etiologija za HCC uključivala je kod 38% virus hepatitisa B (HBV), 21% virus hepatitisa C (HCV), 40% drugo (ni HBV niti HCV).

Prisustvo makroskopske vaskularne invazije i/ili ekstrahepatalnog širenja tumora: 78%.

Nivoi alfa-fetoproteina (AFP) \geq 400 μ g/L: 41%.

Lokoregionalna transarterijska embolizacija ili postupci hemoinfuzije: 44%

Radioterapija pre terapije kabozantinibom: 37%

Medijana trajanja terapije sorafenibom: 5,32 meseca

Sedamdeset dva procenta (72%) pacijenata prethodno je primilo jedan, a 28% dva režima sistemske terapije zbog uznapredovale bolesti.

Statistički značajno poboljšanje ukupnog preživljavanja dokazano je za lek CABOMETYX u poređenju sa placebom (tabela 6 i slika 4).

Nalazi za PFS i ORR sažeto su navedeni u tabeli 6.

Tabela br. 6: Rezultati efikasnosti za HCC (populacija koja treba da primi terapiju, CELESTIAL)

	CABOMETYX (N=470)	Placebo (N=237)
Ukupno preživljavanje		
Medijana OS (95% CI), meseci	10,2 (9,1; 12,0)	8,0 (6,8; 9,4)
HR (95% CI) ^{1,2}	0,76 (0,63; 0,92)	
p-vrednost ¹	p=0,0049	
Preživljavanje bez progresije bolesti (PFS)³		
Medijana PFS u mesecima (95% CI)	5,2 (4,0; 5,5)	1,9 (1,9; 1,9)
HR (95% CI) ¹	0,44 (0,36; 0,52)	
p-vrednost ¹	p<0,0001	
Kaplan-Meier-ova „landmark“ procena procenta ispitanika bez događaja posle 3 meseca		
% (95% CI)	67,0% (62,2%; 71,3%)	33,3% (27,1%; 39,7%)
Stopa objektivnog odgovora n (%)³		
Potpuni odgovori (CR)	0	0
Delimični odgovori (PR)	18 (4)	1 (0,4)
ORR (CR+PR))	18 (4)	1 (0,4)
p-vrednost ^{1,4}	p=0,0086	
Stabilna bolest	282 (60)	78 (33)
Progresivna bolest	98 (21)	131 (55)

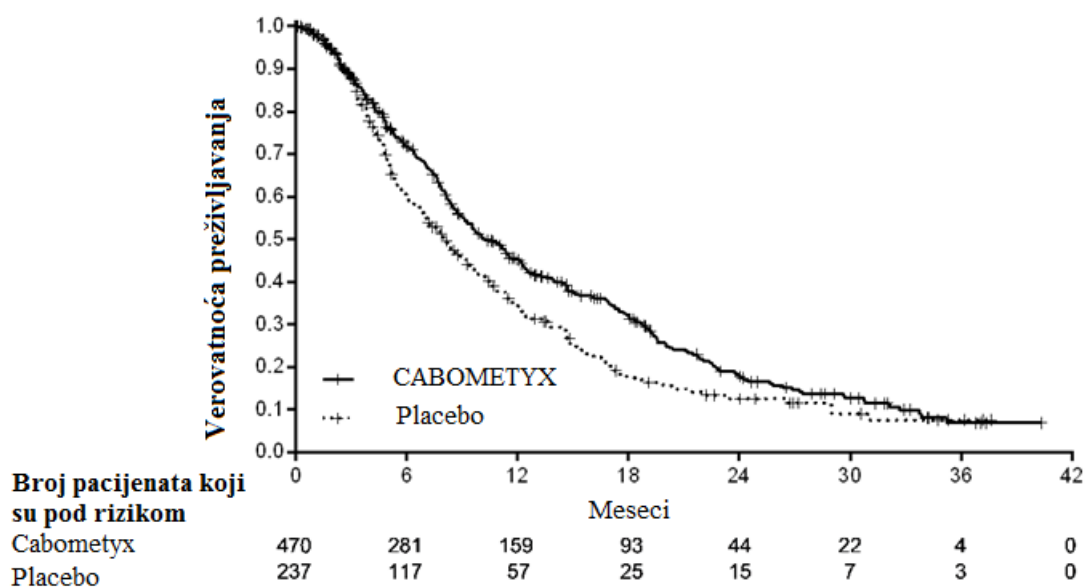
¹ dvostrani, stratifikovani log rang test sa etiologijom bolesti (HBV [sa ili bez HCV-a], HCV [bez HBV-a] ili drugo), geografskim regionom (Azija, drugi regioni) i prisustvom ekstrahepatalnog širenja bolesti i/ili makrovaskularnih invazija (Da, Ne) kao faktori stratifikacije (prema IVRS podacima)

² procenjeno pomoću Cox-ovog modela proporcionalnog hazarda

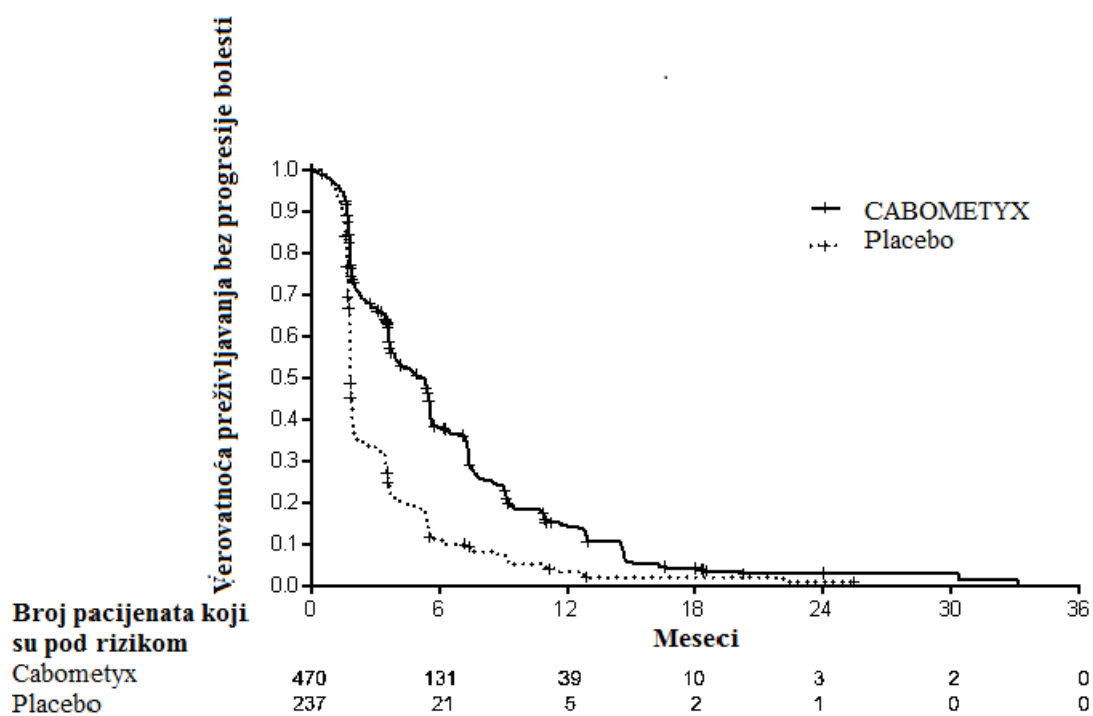
³ kako je procenio ispitivač prema kriterijumu RECIST 1.1

⁴ stratifikovani Cochran-Mantel-Haenszel-ov (CMH) test

Slika 4: Kaplan-Meier-ova kriva ukupnog preživljavanja (CELESTIAL)



Slika 5: Kaplan-Meier-ova kriva preživljavanja bez progresije bolesti



Incidenca sistemske terapije protiv karcinoma isključujući zračenja i lokalne sistemske, neprotokolarne terapije protiv karcinoma usmerene na jetru (NPACT) iznosila je 26% u grupi koja je primala kabozantinib i 33% u grupi koja je primala placebo. Ispitanici koji su primali te terapije morali su da prekinu lečenje. Eksplorativna analiza ukupnog preživljavanja cenzurisana za upotrebu NPACT-a podržala je primarnu analizu: HR, prilagođen za faktore stratifikacije (prema IxRS), iznosio je 0,66 (95% CI: 0,52; 0,84; p-vrednost = 0,0005 za stratifikovani log rang). *Kaplan-Meier*-ove procene za medijanu trajanja ukupnog preživljavanja iznosile su 11,1 mesec u grupi koja je primala kabozantinib u poređenju sa 6,9 meseci u grupi koja je primala placebo, procenjena razlika od 4,2 meseca u medijanama.

Kvalitet života (eng. *quality of life*, QoL) koji nije specifičan za bolest procenjen je pomoću instrumenta za merenje EuroQoL EQ-5D-5L. Negativan efekat leka Cabometyx u odnosu na placebo na rezultat indeksa korisnosti EQ-5D primećen je tokom prvih nekoliko nedelja terapije. Nakon tog perioda dostupni su samo ograničeni podaci o kvalitetu života.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja leka Cabometyx u svim podgrupama pedijatrijske populacije za terapiju hepatocelularnog karcinoma i karcinoma bubrega i bubrežnog pelvičnog karcinoma (osim nefroblastoma, nefroblastomatoze, sarkoma svetlih ćelija, mezoblastičnog nefroma, medularnog karcinoma bubrega i rabdoidnog tumora bubrega) (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon oralne primene kabozantiniba, vršne koncentracije kabozantiniba u plazmi postižu se za 3 do 4 sata nakon uzimanja doze. Profili zavisnosti koncentracije u plazmi od vremena pokazuju drugu vršnu vrednost apsorpcije otprilike 24 sata nakon primene, što ukazuje na mogućnost da kabozantinib podleže enterohepatičkoj cirkulaciji.

Ponavljanje dnevne doze kabozantiniba od 140 mg tokom 19 dana rezultiralo je otprilike četverostruko do petorostruko većom srednjom vrednosti akumulacije kabozantiniba (na osnovu PIK) u poređenju sa primenom jedne doze; stanje dinamičke ravnoteže postignuto je otprilike 15. dana.

Obrok sa visokim sadržajem masti umereno je povećao C_{max} i PIK vrednosti (41%, odnosno 57%) u odnosu na stanje gladovanja kod zdravih dobrovoljaca koji su primili jednu peroralnu dozu kabozantiniba od 140 mg. Ne postoje podaci o tačnom uticaju hrane uzete 1 sat posle primene kabozantiniba.

Nije bilo moguće dokazati bioekvivalentnost između oblika kapsule i tablete kabozantiniba nakon primene jedne doze od 140 mg kod zdravih ispitanika. Uočen je porast C_{max} za 19% prilikom primene tableta (Kabometyx) u poređenju sa primenom kapsula (Cometriq). Uočena je razlika u PIK između tableta kabozantiniba (Cabometyx) i kapsula kabozantiniba (Cometriq) manja od 10%.

Distribucija

Kabozantinib se *in vitro* u velikom procentu vezuje za proteine u ljudskoj plazmi ($\geq 99,7\%$). Na osnovu populacionog farmakokinetičkog (PK) modela, volumen distribucije centralnog odeljka je procenjen na 212 L. Vezivanje za proteine nije bilo izmenjeno kod ispitanika sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre.

Biotransformacija

Kabozantinib se metabolizovao *in vivo*. Četiri metabolita bila su prisutna u plazmi pri izloženosti (PIK) većoj od 10% u odnosu na aktivnu supstancu, a to su: XL184-N-oksidi, XL184 produkt razgradnje amida, XL184 monohidroksi-sulfat i 6-dezmetilsulfat produkta razgradnje amida. Dva nekonjugovana metabolita (XL184-N-oksidi i XL184 produkt razgradnje amida), koji poseduju <1% potentnosti kabozantiniba za inhibiciju ciljne kinaze, predstavlja <10% ukupne izloženosti plazme leku.

Kabozantinib je supstrat za metabolizam putem CYP3A4 *in vitro*; budući da je neutralizujuće antitelo na CYP3A4 inhibiralo stvaranje metabolita XL184 N-oksida za >80% pri inkubaciji sa mikrozmomima ljudske jetre (HLM) katalizovanoj NADPH; za razliku od toga, neutralizujuća antitela na CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 i CYP2E1 nisu imala efekat na stvaranje metabolita kabozantiniba. Neutralizujuće antitelo na CYP2C9 pokazalo je minimalni efekat na stvaranje metabolita kabozantiniba (tj. smanjenje <20%).

Eliminacija

Prema populacionoj PK analizi kabozantiniba korišćenjem podataka prikupljenih od 1883 pacijenta i 140 zdravih dobrovoljaca nakon oralne primene doza od 20 mg do 140 mg, terminalno poluvreme eliminacije kabozantiniba u plazmi iznosi približno 110 sati. Srednja vrednost klirensa (CL/F) u stanju dinamičke ravnoteže procenjena je na 2,48 L/h. U okviru perioda prikupljanja od 48 dana, nakon primene jedne doze ¹⁴C-kabozantiniba kod zdravih dobrovoljaca, otprilike 81% od ukupno primenjene radioaktivnosti je izlučeno, od čega 54% fecesom i 27% urinom.

Farmakokinetika kod posebnih populacija pacijenata

Oštećenje funkcije bubrega

U studiji koja je obuhvatila pacijente sa oštećenom funkcijom bubrega bila je primenjena doza od 60 mg kabozantiniba. odnosi geometrijskih srednjih vrednosti dobijenih metodom najmanjih kvadrata za kabozantinib u plazmi, C_{max} i PIK_{0-inf} bili su 19% i 30% viši za ispitanike sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (90% CI za C_{max} 91,60% do 155,51%; PIK_{0-inf} 98,79% do 171,26%) i 2% i 6-7% viši (90% CI za C_{max} 78,64% do 133,52%; PIK_{0-inf} 79,61% do 140,11%) za ispitanike sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega u poređenju sa ispitanicima sa normalnom funkcijom bubrega. Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega nisu ispitivani.

Oštećenje funkcije jetre

Na osnovu integrisane populacione farmakokinetičke analize Kabozantiniba kod zdravih ispitanika i pacijenata obolelih od kancera (uključujući HCC) nije primećena klinički značajna razlika u srednjoj izloženosti između ispitanika sa normalnom funkcijom jetre (n=1425) i blago oštećenom funkcijom jetre (n=558). Postoje ograničeni podaci kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (n = 15) prema kriterijumima NCI-ODWG (Nacionalni Institut za Cancer – radna grupa za disfunkciju organa). Farmakokinetika Kabozantiniba nije procenjena kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre.

Rasa

Populaciona PK analiza nije otkrila klinički značajne razlike u PK Kabozantiniba na osnovu rase.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Neželjene reakcije koje nisu primećene u kliničkim studijama, ali su uočene kod životinja pri nivoima izloženosti sličnima nivoima kliničke izloženosti kod ljudi i sa mogućom važnošću za kliničku primenu, bile su sledeće:

U studijama toksičnosti ponovljenih doza kod pacova i pasa u trajanju do 6 meseci, ciljni organi za toksičnost bili su gastrointestinalni trakt, koštana srž, limfno tkivo, bubreg i nadbubrežno tkivo i tkivo reproduktivnog trakta. Nivo na kom nisu uočena neželjena dejstva (NOAEL) za ove nalaze bio je manji od nivoa kliničke izloženosti kod ljudi pri predviđenoj terapijskoj dozi.

Kabozantinib nije pokazao mutageni ili klastogeni potencijal u standardnom skupu testova genotoksičnosti. Kancerogeni potencijal kabozantiniba procenjen je kod dve vrste: rasH2 transgenih miševa i *Sprague-Dawley* pacova. U dvogodišnjoj studiji kancerogenosti kod pacova, neoplastični nalazi povezani sa kabozantinibom sastojali su se od povećane incidencije benignog feokromocitoma, samog ili u kombinaciji sa malignim feokromocitomom / kompleksnim malignim feokromocitomom srži nadbubrežne žlezde kod oba pola kod izloženosti koje su znatno niže od predviđene izloženosti kod ljudi. Klinički značaj neoplastičnih lezija primećenih kod pacova nije poznat, ali je verovatno mali.

Kabozantinib se nije pokazao kancerogenim na rasH2 modelu miševa pri nešto višoj izloženosti nego što je predviđena terapijska izloženost kod ljudi.

Studije plodnosti kod pacova pokazale su smanjenu plodnost kod mužjaka i ženki. Pored toga, primećena je hipospermatogeneza kod mužjaka pasa pri nivoima izloženosti koji su manji od nivoa kliničke izloženosti kod ljudi pri primeni predviđene terapijske doze.

Sprovedene su studije embriofetalnog razvoja kod pacova i kunića. Kabozantinib je kod pacova prouzrokovao postimplantacioni gubitak embriona, fetalni edem, rascep nepca/usne, aplaziju kože i savijen ili rudimentarni rep. Kod kunića, kabozantinib je prouzrokovao promene u mekom tkivu fetusa (smanjena veličina slezine, smanjenje ili gubitak srednjeg režnja pluća) i povećanu incidencu ukupnih malformacija kod fetusa. NOAEL nivoi za embriofetalnu toksičnost i teratogene nalaze bili su manji od nivoa kliničke izloženosti kod ljudi prilikom primene predviđene terapijske doze.

Kod mladih pacova (koji su uporedivi sa pedijatrijskom populacijom starosti >2 godine) kod kojih je primenjen kabozantinib došlo je do povećanja parametara leukocita, smanjenja hematopoeze, pubescentnog/nezrelog ženskog reproduktivnog sistema (bez odloženog vaginalnog otvaranja), abnormalnosti zuba, smanjenog mineralnog sadržaja i gustine kostiju, pigmentacije jetre i limfocitne hiperplazije limfnih čvorova. Promene na materici/jajnicima i smanjena hematopoeza pokazale su se prolaznim, dok su efekti na parametre kostiju i pigmentaciju jetre bili dugoročni. Studije na mladim pacovima (koji su uporedivi sa pedijatrijskom populacijom starosti <2 godine) pokazale su slične nalaze povezane sa lečenjem, ali se pokazalo da su osetljiviji na toksičnost povezanu sa kabozantinibom pri uporedivim nivoima doza.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. 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)

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. 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.

6.6. 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.

7. NOSILAC DOZVOLE

PHARMASWISS D.O.O., BEOGRAD
Batajnički drum 5 A, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

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

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

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

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Cabometyx, 20 mg, film tablete: 18.06.2019.

Cabometyx, 40 mg, film tablete: 18.06.2019.

Cabometyx , 60mg, film tablete: 18.06.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2019.

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka je korigovan u skladu sa Rešenjem o ispravci broj: 515-14-00425-2019-8-003 od 29.11.2019.