

INFORMACIJAI DĖL KABOZANTINIBU GYDOMŲ PACIENTŲ

Kadangi COVID-19 toliau plinta visame pasaulyje, tai gali kelti klinikinių iššūkių ir turėti įtakos kai kuriems kabozantinibu gydomiems pacientams.

Norime pasidalinti su Jumis toliau išdėstyta informacija, kuri gali būti naudinga sveikatos priežiūros specialistams, kai kyla abejonių, kokį poveikį gydymas priešvirusiniais vaistais gali sukelti kabozantinibu gydomiems pacientams.

1. Svarbu pastebėti, kad šiuo metu nėra užregistruotų ar rekomenduojamų vaistų, skirtų gydyti COVID-19 infekcija užsikrėtusius pacientus.
2. Žinome, kad pagrindiniame CELESTIAL tyrime dalyvavo HBV (38 %) ir HCV (24 %) užsikrėtę pacientai, kuriems kartu buvo skiriamas priešvirusinis gydymas.¹
3. Tačiau priešvirusinių vaistų vartojantiems pacientams svarbu atsižvelgti į kabozantinibo sąveiką su MRP2 (su dauginiu atsparumu vaistams susijusio baltymo 2 MRP2) inhibitoriais.

Remiantis preparato charakteristikų santrauka, MRP2 inhibitorių vartojimas gali lemti didesnę kabozantinibo koncentraciją plazmoje. Todėl, kartu vartojamus MRP2 inhibitorius (pvz., ciklosporinas, efavirenas ir emtricitabinas) reikia skirti apdairiai.²

Be to, reikia stebėti ar MRP2 vartojantiems asmenims nesivysto nepageidaujamas poveikis.

4. Jeigu turite papildomų klausimų, susijusių su kabozantinibo vartojimu, prašome kreiptis į mūsų medicinos skyrių <JŪRATĖ MISEVIČIENĖ, mob. tel. +370 620 97 102; el. p. jurate.miseviciene@ipsen.com>.

REKOMENDUOJAME REMTIS PATVIRTINTOMIS KABOZANTINIBO VARTOJIMO INDIKACIJOMIS.

¹Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A-L, et al. N Engl J Med. 2018;379(1):54–63.
²Cabometyx® (kabozantinibas) tabletės. Preparato charakteristikų santrauka.

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

CABOMETRYX 20 mg plėvele dengtos tabletės
CABOMETRYX 40 mg plėvele dengtos tabletės
CABOMETRYX 60 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

CABOMETRYX 20 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra kabozantinibo (S)-malato kiekis, atitinkantis 20 mg kabozantinibo.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 15,54 mg laktozės.

CABOMETRYX 40 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra kabozantinibo (S)-malato kiekis, atitinkantis 40 mg kabozantinibo.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 31,07 mg laktozės.

CABOMETRYX 60 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra kabozantinibo (S)-malato kiekis, atitinkantis 60 mg kabozantinibo.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 46,61 mg laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

CABOMETRYX 20 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės yra geltonos apvalios, be vagelių; vienoje tabletės pusėje įspaustos raidės „XL“, kitoje tabletės pusėje – skaičius „20“.

CABOMETRYX 40 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės yra geltonos trikampio formos, be vagelių; vienoje tabletės pusėje įspaustos raidės „XL“, kitoje tabletės pusėje – skaičius „40“.

CABOMETRYX 60 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės yra geltonos ovalo formos, be vagelių; vienoje tabletės pusėje įspaustos raidės „XL“, kitoje tabletės pusėje – skaičius „60“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1. Terapinės indikacijos

Inkstų ląstelių karcinoma (ILK)

CABOMETRYX skirtas gydyti išplitusią inkstų ląstelių karcinomą (ILK):

- prieš tai negydytiems suaugusiesiems, esant vidutinei ar blogai ligos prognozei (žr. 5.1 skyrių);
- suaugusiesiems po ankstesnio prieš kraujagyslių endotelio augimo faktorių (KEAF) nukreipto gydymo.

Kepenų ląstelių karcinoma (KLK)

CABOMETRYX skirtas kepenų ląstelių (hepatoceliulinės) karcinomos (KLK) monoterapijai suaugusiesiems, kurie anksčiau buvo gydyti sorafenibu.

4.2. Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą CABOMETRYX turi pradėti gydytojas, turintis gydymo vaistiniaisiais preparatais nuo vėžio patirties.

Dozavimas

CABOMETRYX (kabozantinibo) tabletės ir COMETRIQ (kabozantinibo) kapsulės biologiniu požiūriu nėra ekvivalentiškos, todėl vieno vaistinio preparato keisti kitu negalima (žr. 5.2 skyrių). Jei kabozantinibo kapsules vartojančiam pacientui reikia pradėti vartoti kabozantinibo tablečių, pacientas turi toliau vartoti ne didesnę kaip 60 mg CABOMETRYX dozę arba tuo metu vartojamą COMETRIQ dozę (pasirenkama mažesnė dozė).

ILK ir KLK gydymui rekomenduojama CABOMETRYX dozė yra 60 mg kartą per parą. Gydymą reikia tęsti tol, kol jis pacientui yra naudingas klinikiniu požiūriu arba kol neatsiranda nepriimtinas toksinis poveikis.

Įtarus vaistinio preparato sukeliamas nepageidaujamas reakcijas, siekiant kontroliuoti paciento būklę gali tekti laikinai nutraukti CABOMETRYX vartojimą arba sumažinti jo dozę (žr. 1 lentelę). Kai reikia mažinti dozę, pradžioje rekomenduojama ją sumažinti iki 40 mg per parą, vėliau – iki 20 mg per parą. Dozę rekomenduojama nutraukti gydant CTCAE 3 laipsnio ar stipresnį toksinį poveikį arba netoleruojamą 2 laipsnio toksinį poveikį. Dozę mažinti rekomenduojama esant reiškiniams, kurie, jeigu išlieka, gali tapti sunkūs ar netoleruojami.

Jei pacientas praleidžia dozę, praleistos dozės negalima suvartoti likus mažiau kaip 12 valandų iki kitos dozės vartojimo.

1 lentelė. CABOMETYX dozės keitimo rekomendacijos pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms

| Nepageidaujamas poveikis ir jo sunkumas | Gydymo keitimas |
|--|--|
| 1 ir 2 laipsnio nepageidaujamos reakcijos, kurios yra toleruojamos ir lengvai kontroliuojamos | Dažniausiai dozės koreguoti nereikia. Pridėkite palaikomąją slaugą, kai reikalinga. |
| 2 laipsnio nepageidaujamos reakcijos, kurios yra netoleruojamos ir jų negalima kontroliuoti dozės mažinimu ar palaikomoju gydymu | Gydymą nutraukite, kol nepageidaujamos reakcijos sumažės iki ≤ 1 laipsnio. Pridėkite palaikomąją slaugą, kai reikalinga. |
| 3 laipsnio nepageidaujamos reakcijos (išskyrus klinikiniu požiūriu nesvarbius laboratorinių testų rezultatus nukrypimus) | Gydymą nutraukite, kol nepageidaujamos reakcijos sumažės iki ≤ 1 laipsnio. Pridėkite palaikomąją slaugą, kai reikalinga. Vėl pradėkite vartoti nuo sumažintos dozės. |
| 4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos (išskyrus klinikiniu požiūriu nesvarbius laboratorinių testų rezultatus nukrypimus) | Gydymą nutraukite. Pradėkite tinkamą medicininę priežiūrą. Jeigu nepageidaujamos reakcijos palengvėja iki ≤ 1 laipsnio, vėl pradėkite vartojimą nuo mažesnės dozės. Jeigu nepageidaujama reakcija nepalengvėja, CABOMETYX vartojimą nutraukite visam laikui. |

Pastaba: toksinio poveikio sunkumo laipsniai nurodyti pagal Nacionalinio vėžio instituto bendrus nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijus, 4.0 versija (NCI-CTCAE v4).

Kartu vartojami vaistiniai preparatai

Gydymui papildomai skiriant CYP3A4 smarkiai slopinančius preparatus reikia taikyti atsargumo priemones, o CYP3A4 smarkiai aktyvinančių preparatų reikia vengti (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Reikia apsvarstyti galimybę pasirinkti kitus kartu vartojamus vaistinius preparatus, pasižyminčius nereikšmingu CYP3A4 aktyvinančiu ar slopinančiu poveikiu arba tokio poveikio nesukeliantis.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams (≥ 65 metų amžiaus) kabozantinibo dozės koreguoti nerekomenduojama.

Rasė

Dozės koreguoti, atsižvelgiant į pacientų etninę kilmę, nebūtina (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems diagnozuotas lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, kabozantinibą reikia skirti atsargiai.

Kabozantinibo nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nes šio vaistinio preparato saugumas ir veiksmingumas šioje populiacijoje neištirtas.

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, vaistinio preparato dozės koreguoti nereikia. Kadangi yra tik riboti duomenys apie pacientus, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasė pagal *Child Pugh* klasifikaciją), nėra pateikiama vaistinio preparato dozavimo rekomendacijų. Šiems pacientams rekomenduojamas atidus bendro vaistinio preparato saugumo stebėjimas (žr. 4.4 ir 5.2 skyrių). Nėra klinikinės patirties, skiriant kabozantinibo pacientams,

kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasė pagal *Child Pugh* klasifikaciją), todėl šiems pacientams kabozantinibo skirti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių širdies funkcija sutrikusi

Duomenų apie vaistinio preparato skyrimą pacientams, kurių širdies funkcija sutrikusi, nepakanka. Specialių dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vaikų populiacija

Kabozantinibo saugumas ir veiksmingumas vaikams ir < 18 metų amžiaus paaugliams neištirtas. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

CABOMETYX yra skirtas vartoti per burną. Tabletę reikia nuryti visą, nesusmulkintą. Pacientams reikia nurodyti, kad jie mažiausiai 2 valandas prieš vartojant CABOMETYX ir 1 valandą po suvartojimo nieko nevalgytų.

4.3. Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4. Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kadangi dauguma nepageidaujamų reiškinių pasireiškia tik pradėjus vartoti vaistinio preparato, pirmąsias aštuonias gydymo savaites gydytojas turi atidžiai stebėti pacientą, kad galėtų nuspręsti, ar nereikia keisti dozės. Tarp dažniausiai anksti pasireiškiančių reiškinių paminėtina hipokalcemija, hipokalemija, trombocitopenija, hipertenzija, delnų ir pėdų eritrodizestezijos sindromas (PPES), proteinurija ir virškinimo sistemos sutrikimai (pilvo skausmas, gleivinės uždegimas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, vėmimas).

Pagrindinio klinikinio tyrimo (METEOR) metu su tiriamaisiais, sergančiais inkstų ląstelių karcinoma, kurie prieš tai buvo gavę prieš kraujagyslių endotelio augimo faktorių (KEAF) nukreiptą gydymą, dėl nepageidaujamo reiškinio dozę mažinti ar laikinai nutraukti gydymą reikėjo atitinkamai 59,8 % ir 70 % kabozantinibu gydomų pacientų. Dukart dozę mažinti reikėjo 19,3 %. Vidutinis laikas iki pirmojo dozės mažinimo buvo 55 dienos, iki pirmojo laikino vartojimo nutraukimo – 38 dienos.

Klinikinio tyrimo (CABOSUN), kuriame dalyvavę tiriamieji sirgo prieš tai negydyta inkstų ląstelių karcinoma, metu dozę mažinti ar laikinai nutraukti gydymą reikėjo atitinkamai 46 % ir 77 % kabozantinibu gydomų pacientų.

Klinikinio tyrimo (CELESTIAL), kuriame dalyvavo tiriamieji, sergantys kepenų ląstelių karcinoma ir prieš tai gydyti sisteminiais vaistinėmis preparatais, metu kabozantinibo dozę reikėjo mažinti 62 % pacientų, laikinai nutraukti gydymą – 84 % pacientų. Du kartus dozę mažinti reikėjo 33 % pacientų. Vidutinis laikas iki pirmojo dozės mažinimo buvo 38 dienos, iki pirmojo laikino vartojimo nutraukimo – 28 dienos. Patariama atidžiai stebėti pacientų, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos nepakankamumas, būklę.

Poveikis kepenų funkcijai

Pacientams, gydytiems kabozantinibu, dažnai buvo pastebimi kepenų funkcijos tyrimų (įskaitant alaninaminotransferazės [ALT], aspartataminotransferazės [AST] ir bilirubino) nuokrypiai. Prieš pradėdant gydymą kabozantinibu rekomenduojama atlikti kepenų funkcijos tyrimus (ALT, AST ir bilirubino) ir juos kartoti gydymo kurso metu, atidžiai stebint paciento būklę. Pacientams, kurių kepenų funkcijos tyrimų rezultatai pablogėjo, tikėtina, dėl gydymo kabozantinibu (t.y., nesant kitų akivaizdžių priežasčių), reikia sumažinti vaistinio preparato dozę, vadovaujantis 1 lentelėje pateiktomis dozės koregavimo rekomendacijomis (žr. 4.2 skyrių).

Kabozantinibas šalinamas daugiausia per kepenis. Pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, rekomenduojamas atidesnis bendro saugumo stebėjimas (taip pat žr. 4.2 ir 5.2 skyrių). Santykinai didesnei pacientų, kuriems yra vidutinis kepenų funkcijos

sutrikimas, (B klasė pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) proporcijai, taikant gydymą kabozantinibu, atsirado hepatinė encefalopatija. CABOMETYX nerekomenduojama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos nepakankamumas (C klasė pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), kadangi šioje populiacijoje kabozantinibo veikimas nėra ištirtas ir šių pacientų organizme vaistinio preparato ekspozicija gali būti didesnė.

Hepatinė encefalopatija

KLK tyrime (CELESTIAL) hepatinės encefalopatijos atvejų dažniau buvo aprašoma, kai tiriamieji vartojo kabozantinibą, palyginus su placebo vartojusių tiriamųjų grupe. Kabozantinibas buvo susijęs su viduriavimu, vėmimu, sumažėjusiu apetitu ir elektrolitų tyrimų nuokrypiais. Pacientams, kuriems yra KLK, esant pažeistai kepenų funkcijai, šie su kepenų veikla nesusiję poveikiai gali būti nepalankūs veiksniai hepatinės encefalopatijos atsiradimui. Pacientus reikia stebėti, atkreipiant dėmesį į hepatinės encefalopatijos požymius ir simptomus.

Perforacijos ir fistulės

Kabozantinibo vartojusiems pacientams pastebėta sunkių virškinimo sistemos (VS) perforacijų ir fistulių, kai kuriais atvejais sukėlusių mirtį. Prieš skiriant vartoti kabozantinibo, uždegimine žarnų liga (pvz., Krono liga, opiniu kolitu, peritonitu, divertikulitu ar apendicitu) sergančius pacientus, taip pat asmenis, kurių auglys peraugo virškinimo sistemos organus ar kurie po atliktos virškinimo sistemos organų operacijos patiria komplikacijų (ypač jei jos susijusios su lėtesniu ar nepasibaigusiu gijimu), reikia kruopščiai ištirti, o per gydymo laikotarpį atidžiai stebėti, ar jiems nepasireiškia perforacijų ir fistulių, įskaitant abscesus ir sepsį, simptomų. Jei gydant kyla nepraeinantis ar pasikartojantis viduriavimas, tai gali būti išangės fistulės atsiradimo rizikos veiksnys. Pacientams, kuriems atsirado virškinimo sistemos perforacija ar fistulė ir jų tinkamai kontroliuoti nepavyksta, kabozantinibo vartojimą reikia nutraukti.

Virškinimo trakto (VT) veiklos sutrikimai

Vienos iš dažniausių su VT susijusių nepageidaujamų reakcijų buvo viduriavimas, pykinimas ir (arba) vėmimas, sumažėjęs apetitas ir stomatitas ir (arba) burnos skausmas (žr. 4.8 skyrių). Siekiant išvengti dehidratacijos, elektrolitų disbalanso ir svorio mažėjimo, reikia skirti tinkamą gydymą, įskaitant palaikomąjį gydymą antiemetiniais, antidiarėjiniais arba antacidiniais vaistiniais preparatais. Jeigu nepageidaujamos su VT susijusios reakcijos išlieka arba pasikartoja, reikėtų apsvarstyti laikino kabozantinibo vartojimo nutraukimo, dozės sumažinimo arba nutraukimo galimybę (žr. 1 lentelę).

Tromboemboliniai reiškiniai

Kai kuriems kabozantinibą vartojusiems pacientams pastebėta venų tromboembolijos reiškiniai, įskaitant plaučių emboliją, ir arterijų tromboembolijos reiškiniai, kartais pasibaigusius mirtimi. Pacientams, kuriems gresia didesnė šių reiškiniai rizika ir kurie tokių reiškiniai yra patyrę praityje, kabozantinibo reikia skirti atsargiai. KLK tyrime (CELESTIAL) kabozantinibo vartojusiems tiriamiesiems buvo pastebėta vartų venos trombozės atvejų, įskaitant vieną atvejį, pasibaigusį mirtimi. Didesnė vartų venos trombozės pasireiškimo rizika buvo pacientams, kuriems yra buvęs piktybinio proceso išplitimas į vartų veną. Pacientams, kuriems išsivystė ūminis miokardo infarktas ar kita klinikinio požūriu reikšminga arterijų tromboembolijos komplikacija, kabozantinibo vartojimą reikia nutraukti.

Kraujavimas

Kabozantinibo vartojimo metu pastebėta sunkaus kraujavimo atvejų, kartais pasibaigusius mirtimi. Pacientus, kurie praityje patyrė sunkaus kraujavimo epizodų, prieš pradėdant gydyti kabozantinibu reikia išsamiai ištirti. Kabozantinibo negalima skirti pacientams, kuriems kyla ar yra sunkaus kraujavimo rizika.

KLK tyrime (CELESTIAL) mirtini kraujavimo atvejai dažniau aprašyti tiriamiesiems, vartojusiems kabozantinibo, nei placebo. Sunkų kraujavimą skatinantys rizikos veiksniai tarp pacientų su vėlyvos stadijos KLK gali būti auglio peraugimas į stambiausias kraujagysles ir kartu esanti kepenų cirozė, sukelianti stemplės venų varikozę, vartų venos hipertenzija ir trombocitopenija. Į CELESTIAL tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, vartojantys antikoagulantų ar antitrombocitinių vaistinių preparatų. Taip pat

į šį tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kuriems buvo negydytų ar nepakankamai gydytų kraujuojančių veninių mazgų ar veninių mazgų su didele kraujavimo rizika.

Aneurizmos ir arterijų disekacijos

KEAF reakcijų sekos inhibitorių vartojimas gali paskatinti aneurizmų ir (arba) arterijos disekacijų vystymąsi pacientams, kuriems diagnozuota arba nediagnozuota hipertenzija. Prieš pradėdant gydyti kabozantinibu, reikia atidžiai įvertinti šią riziką pacientams, kuriems nustatyta tokių rizikos veiksnių, kaip hipertenzija arba anksčiau diagnozuota aortos aneurizma.

Trombocitopenija

KLK tyrime (CELESTIAL) aprašyti trombocitopenijos ir sumažėjusio trombocitų kiekio atvejai. Gydant kabozantinibu būtina stebėti trombocitų kiekį ir prireikus koreguoti vaistinio preparato dozę, atsižvelgiant į trombocitopenijos sunkumą (žr. 1 lentelę).

Žaizdų komplikacijos

Kabozantinibo vartojimo metu pastebėta žaizdų komplikacijų atvejų. Jei įmanoma, likus mažiausiai 28 dienoms iki planuojamos chirurginės operacijos, įskaitant odontologines chirurgines intervencijas, kabozantinibo vartojimą reikia nutraukti. Sprendimas po chirurginės operacijos vėl pradėti skirti kabozantinibą turi būti pagrįstas klinikiniais vertinimais, įrodančiais, kad žaizda gyja tinkamai. Jei pacientams pasireiškia žaizdos gijimo komplikacijų, dėl kurių reikia medicininės intervencijos, gydymą kabozantinibu reikia nutraukti.

Hipertenzija

Kabozantinibo vartojimo metu pastebėta hipertenzijos atvejų. Prieš pradėdant gydymą kabozantinibu kraujospūdis turi būti gerai kontroliuojamas. Gydymo kabozantinibu metu visus pacientus reikia stebėti, ar nesivysto hipertenzija, ir, jei reikia, gydyti skiriant standartinius kraujospūdį mažinančių vaistinių preparatų. Jeigu nepaisant kraujospūdį mažinančių vaistinių preparatų vartojimo hipertenzija nepraeina, reikia mažinti kabozantinibo dozę. Jeigu arterinė hipertenzija yra sunki ir nepraeina nepaisant gydymo kraujospūdį mažinančiais vaistinėmis preparatais ir kabozantinibo dozės sumažinimo, kabozantinibo vartojimą reikia nutraukti. Išsivysčius hipertenzinei krizei, kabozantinibo vartojimą reikia nutraukti.

Delnų ir pėdų eritrodizestezijos sindromas

Kabozantinibo vartojimo metu pastebėtas delnų ir pėdų eritrodizestezijos sindromas (PPES). Kai PPES yra sunkus, reikia apsvarstyti gydymo kabozantinibu pertraukimą. Kai PPES palengvėja iki 1 laipsnio, galima vėl pradėti skirti kabozantinibo mažesne doze.

Proteinurija

Kabozantinibo vartojimo metu pastebėta proteinurija. Gydant kabozantinibu reikia reguliariai stebėti baltymo kiekį šlapime. Jeigu pacientui išsivysto nefrozinis sindromas, kabozantinibo vartojimą reikia nutraukti.

Grižtamosios užpakalinės leukoencefalopatijos sindromas

Kabozantinibo vartojimo metu pastebėtas grižtamosios užpakalinės leukoencefalopatijos sindromas (RPLS), dar vadinamas užpakalinės grižtamosios encefalopatijos sindromu (PRES). Šį sindromą reikia įtarti visiems pacientams, kuriems pasireiškia daug įvairių simptomų, įskaitant traukulius, galvos skausmą, regos sutrikimus, sumišimą ar pakitusią psichikos funkciją. Pacientams, kuriems išsivystė RPLS, gydymą kabozantinibu reikia nutraukti.

QT intervalo pailgėjimas

Atsargiai kabozantinibą reikia vartoti pacientams, kuriems yra buvęs QT intervalo pailgėjimas, pacientams, vartojantiems antiaritminių vaistinių preparatų, ar pacientams, kuriems iš anksčiau yra atitinkama širdies liga, bradikardija, ar jeigu yra elektrolitų sutrikimas. Vartojant kabozantinibo turi būti apgalvotas periodišką EKG ir elektrolitų (kalcio kiekio serume, kalio ir magnio) stebėjimas.

Biocheminių laboratorinių tyrimų nuokrypiai

Kabozantinibo vartojimas buvo susijęs su padidėjusiu elektrolitų tyrimų nuokrypių dažniu (įskaitant hipo- ir hiperkalemiją, hipomagnezemiją, hipokalcemiją, hiponatremiją). Gydomo kabozantinibu metu rekomenduojama stebėti biocheminius rodmenis ir, jeigu reikia, skirti tinkamą pakeičiamąjį gydymą, remiantis įprastine klinicine praktika. Hepatinės encefalopatijos atvejai pacientams su KLK gali būti susiję su elektrolitų sutrikimo atsiradimu. Esant išliekantiems ar pasikartojantiems reikšmingiems nuokrypiams, reikėtų apsvaistyti kabozantinibo dozės nutraukimą ar jos sumažinimą, ar visišką gydymo kabozantinibu nutraukimą (žr. 1 lentelę).

CYP3A4 aktyvinantys ir slopinantys preparatai

Kabozantinibas yra CYP3A4 substratas. Kabozantinibą vartojant kartu su stipriu CYP3A4 inhibitoriumi ketokonazolu, padidėja kabozantinibo ekspozicija plazmoje. Kabozantinibo skiriant su smarkiai CYP3A4 slopinančiomis medžiagomis, reikia imtis atsargumo priemonių. Kabozantinibo vartojant kartu su stipriu CYP3A4 induktoriumi rifampicinu, kabozantinibo ekspozicija plazmoje sumažėja. Todėl reikia vengti kartu su kabozantinibu ilgą laiką vartoti stiprių CYP3A4 aktyvinančių medžiagų (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

P-glikoproteino substratai

Dvipusėje tyrimo sistemoje, kurioje buvo naudojamos MDCK-MDR1 ląstelės, kabozantinibas buvo P-glikoproteino (P-gp) pernešimo mechanizmo inhibitorius ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), bet ne substratas. Todėl kabozantinibas gali didinti kartu vartojamų P-gp substratų koncentraciją plazmoje. Pacientus reikia įspėti dėl P-gp substratų (pavyzdžiui, feksofenadino, aliskireno, ambrisentano, dabigatrano eteksilato, digoksino, kolchicino, maraviroko, posakonazolo, ranolazino, saksagliptino, sitagliptino, talinololio, tolvaptano) vartojimo kartu su kabozantinibu (žr. 4.5 skyrių).

MRP2 inhibitoriai

Vartojant MRP2 inhibitorių gali padidėti kabozantinibo koncentracija plazmoje. Todėl MRP2 inhibitorių (pvz., ciklosporino, efavirenzo, emtricitabino) kartu su kabozantinibu reikia skirti atsargiai (žr. 4.5 skyrių).

Su pagalbinėmis medžiagomis susiję įspėjimai

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems yra retas paveldimas galaktozės netoleravimas, Lapp laktazės trūkumas ar gliukozės-galaktozės malabsorbicija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

Kitų vaistinių preparatų įtaka kabozantinibui

CYP3A4 inhibitoriai ir induktoriai

Sveikiems savanoriams skiriant stiprų CYP3A4 inhibitorių ketokonazolą (400 mg kartą per parą 27 dienas) sulėtėjo kabozantinibo pašalinimas iš organizmo (29 %) ir 38 % padidėjo kabozantinibo ekspozicija plazmoje po vienos dozės suvartojimo (AUC – plotas po kreive). Todėl stiprių CYP3A4 inhibitorių (pvz., ritonaviro, itrakonazolo, eritromicino, klaritromicino, greipfrutų sulčių) su kabozantinibu reikia vartoti atsargiai.

Sveikiems savanoriams skiriant stiprų CYP3A4 induktorių rifampiciną (600 mg kartą per parą 31 dieną) pagreitėjo kabozantinibo pašalinimas iš organizmo (4,3 karto) ir 77 % sumažėjo kabozantinibo ekspozicija plazmoje po vienos dozės suvartojimo (AUC). Todėl reikia vengti ilgą laiką kartu su kabozantinibu vartoti stiprių CYP3A4 induktorių (pvz., fenitoino, karbamazepino, rifampicino, fenobarbitalio ar vaistažolių preparatus, kurių sudėtyje yra jonažolių [*Hypericum perforatum*]).

Skrandžio pH keičiantys preparatai

Sveikiems savanoriams kartu su viena 100 mg kabozantinibo doze skiriant protonų siurblio inhibitoriaus (PPI) ezomeprazolo (40 mg per parą 6 dienas), klinikiniu požiūriu reikšmingo poveikio kabozantinibo ekspozicijai plazmoje (AUC) nepastebėta. Kartu su kabozantinibu vartojant skrandžio pH keičiančių preparatų (pvz., protonų siurblio inhibitorių, H2 receptorių antagonistų ir antacidinių preparatų), dozės koreguoti nereikia.

MRP2 inhibitoriai

In vitro gauti duomenys rodo, kad kabozantinibas yra MRP2 substratas. Todėl vartojant MRP2 inhibitorių gali padidėti kabozantinibo koncentracija plazmoje.

Tulžies druskas surišančios medžiagos

Tulžies druskas surišančios medžiagos, pavyzdžiui, cholesteraminas ir cholestagelis, gali sąveikauti su kabozantinibu ir paveikti absorbciją (ar reabsorbciją) ir sukelti galimą ekspozicijos sumažėjimą (žr. 5.2 skyrių). Šių galimų sąveikų klinikinė svarba neaiški.

Kabozantinibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Kabozantinibo poveikis kontraceptinių steroidinių preparatų farmakokinetikai netirtas. Kadangi negalima užtikrinti, kad kontraceptinis poveikis nepakis, rekomenduojama naudoti papildomą nėštumo kontrolės metodą, pavyzdžiui, barjerinį metodą.

Dėl aukštų kabozantinibo surišimo plazmos baltymu lygių (5.2 skyrius), galima sąveika su varfarinu dėl jo išstūmimo iš junginio su plazmos baltymu. Skiriant tokį derinį turi būti stebimos TNS vertės.

P-glikoproteino substratai

Dvįpusėje tyrimo sistemoje, kurioje buvo naudojamos MDCK-MDR1 ląstelės, kabozantinibas buvo P-gp pernešimo mechanizmo inhibitorius ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), bet ne substratas. Todėl kabozantinibas gali didinti kartu vartojamų P-gp substratų koncentraciją plazmoje. Pacientus reikia įspėti dėl P-gp substratų (pavyzdžiui, feksofenadino, aliskireno, ambrisentano, dabigatrano eteksilato, digoksino, kolchicino, maraviroko, posakonazolo, ranolazino, saksagliptino, sitagliptino, talinololio, tolvaptano) vartojimo, kol geriamas kabozantinibo.

4.6. Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys turi būti informuotos vengti nėštumo, kol vartoja kabozantinibo. Kabozantinibo vartojančių vyrų partnerės taip pat privalo vengti nėštumo. Per gydymo laikotarpį ir dar mažiausiai 4 mėnesius po gydymo pabaigos pacientai ir pacientės bei jų partneriai turi naudoti veiksmingas nėštumo kontrolės priemones. Kadangi geriamieji kontraceptiniai preparatai gali būti nelaikomi „veiksmingomis nėštumo kontrolės priemonėmis“, jų vartojant kartu reikia taikyti kitą metodą, pavyzdžiui, barjerinį (žr. 4.5 skyrių).

Nėštumas

Tyrimų, kuriuose nėščios moterys būtų vartojusios kabozantinibo, neatlikta. Tyrimuose su gyvūnais pastebėtas poveikis embrionui ir vaisiui bei teratogeninis poveikis (žr. 5.3 skyrių). Galima rizika žmonėms nežinoma. Kabozantinibo nėštumo metu vartoti negalima, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti kabozantinibu.

Žindymas

Nežinoma, ar kabozantinibas ir (arba) jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Atsižvelgiant į galimą pavojų kūdikiui, moterys per gydymo kabozantinibu laikotarpį ir dar mažiausiai 4 mėnesiams po gydymo pabaigos žindymą turi nutraukti.

Vaisingumas

Duomenų apie žmogaus vaisingumą nėra. Remiantis ikiklinikiniuose tyrimuose gautais saugumo duomenimis, gydymas kabozantinibu gali daryti neigiamą įtaką vyro ir moters vaisingumui (žr. 5.3 skyrių). Vyrams ir moterims reikia patarti prieš gydymą pasitarti su specialistais ir apsvarstyti galimybę naudoti vaisingumą išsaugančias priemones.

4.7. Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Kabozantinibas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Su kabozantinibu susijęs nepageidaujamas poveikis yra nuovargis ir silpnumas. Todėl vairuojant ar valdant mechanizmus rekomenduojama būti atsargiems.

4.8. Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos į vaistą pacientams, kuriems yra ILK, ($\geq 1\%$ dažnio) yra viduriavimas, hipertenzija, dehidracija, hiponatremija, pykinimas, sumažėjęs apetitas, plaučių embolija, nuovargis, hipomagnezemija, delnų ir padų eritrodizestezijs sindromas (PPES).

Dažniausios bet kokio laipsnio nepageidaujamos reakcijos (pasireiškusios bent 25 % pacientų) tarp pacientų su ILK buvo viduriavimas, hipertenzija, nuovargis, padidėjęs AST aktyvumas, padidėjęs ALT aktyvumas, pykinimas, sumažėjęs apetitas, PPES, disgeuzija, sumažėjęs trombocitų skaičius, stomatitas, anemija, vėmimas, kūno svorio sumažėjimas, dispepsija ir vidurių užkietėjimas. Hipertenzija dažniau buvo stebėta prieš tai negydyta ILK karcinoma sergančių pacientų populiacijoje (67 %), lyginant su ILK sergančiais pacientais, prieš tai gydytais KEAF (37 %).

Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos (pasireiškusios $\geq 1\%$ pacientų) pacientams, kuriems yra KKK, buvo hepatinė encefalopatija, delnų ir pėdų eritrodizestezijs sindromas, astenija ir viduriavimas.

Dažniausios bet kokio laipsnio nepageidaujamos reakcijos (pasireiškusios bent 25 % pacientų) pacientams, kuriems yra KKK, buvo viduriavimas, delnų ir pėdų eritrodizestezijs sindromas, nuovargis, sumažėjęs apetitas, hipertenzija ir pykinimas.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

2 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos pagal MedDRA organų sistemų klasę ir dažnio kategorijas. Dažnumo kategorijose įtraukti visų sunkumo laipsnių nepageidaujami reiškiniai. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos sunkumo mažėjimo tvarka.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV), pastebėtos klinikinių tyrimų metu pacientams, gydytiems kabozantinibu

| MedDRA organų sistemų klasė | Labai dažnas | Dažnas | Nedažnas | Dažnis nežinomas |
|--|---|---|-------------|------------------|
| Infekcijos ir infestacijos | | abscesas | | |
| Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai | anemija | trombocitopenija, neutropenija | limfopenija | |
| Endokrininiai sutrikimai | hipotirozė | | | |
| Metabolizmo ir mitybos sutrikimai | Sumažėjęs apetitas, hipomagnezemija, hipokalemija | dehidracija, hipoalbuminemia, hipofosfatemija, hiponatremija, hipokalcemija, hiperkalemija, hiperbilirubinemia, hiperglikemija, hipoglikemija | | |

| MedDRA organų sistemų klasė | Labai dažnas | Dažnas | Nedažnas | Dažnis nežinomas |
|--|---|---|---|------------------------------------|
| Nervų sistemos sutrikimai | disgeuzija (skonio suvokimo sutrikimas), galvos skausmas, galvos svaigimas | periferinė sensorinė neuropatija | traukuliai | smegenų kraujotakos sutrikimai |
| Ausų ir labirintų sutrikimai | | spengimas ausyse | | |
| Širdies sutrikimai | | | | miokardo infarktas |
| Kraujagyslių sutrikimai | hipertenzija, kraujavimas | venų trombozė, arterijų trombozė | | aneurizmos ir arterijų disekacijos |
| Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai | disfonija, dusulys, kosulys | plaučių embolija | | |
| Virškinimo trakto sutrikimai | viduriavimas, pykinimas, vėmimas, stomatitas, vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas, dispepsija, skausmas viršutinėje pilvo dalyje | virškinimo trakto prakiurimas, fistulė, gastroezofaginio reflukso liga, hemorojus, burnos skausmas, burnos sausmė | pankreatitas, burnos deginimo sindromas | |
| Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai | | hepatinė encefalopatija | cholestazinis hepatitas | |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | delnų ir padų eritrodisestezijos sindromas, išbėrimas | niežulys, alopecija, odos išsausėjimas, aknės pavidalo dermatitas, plaukų spalvos pokyčiai | | |
| Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai | galūnių skausmas, | raumenų spazmas, sąnarių skausmas | žandikaulio osteonekrozė | |
| Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai | | proteinurija | | |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai | nuovargis, gleivinės uždegimas, astenija, periferinė edema | | | |

| MedDRA organų sistemų klasė | Labai dažnas | Dažnas | Nedažnas | Dažnis nežinomas |
|--|---|---|--|------------------|
| Tyrimai | svorio sumažėjimas, ALT, AST ir ALP aktyvumo serume padidėjimas | ŠF aktyvumo kraujyje padidėjimas, GGT padidėjimas, kreatinino kiekio kraujyje padidėjimas, amilazės aktyvumo padidėjimas, lipazės aktyvumo padidėjimas, cholesterolio kiekio kraujyje padidėjimas, baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas | trigliceridų kiekio kraujyje padidėjimas | |
| Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos | | | žaidžų komplikacijos | |

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Duomenys apie toliau aprašytas reakcijas gauti pagrindinių IKL tyrimų metu tiriant pacientus, kurie prieš tai buvo gydyti KEAF arba sirgo negydyta ILK, taip pat tiriant pacientus, kurie sirgo KLK ir kuriems anksčiau buvo taikytas sisteminis gydymas, visiems jiems vartojant 60 mg geriamojo Cabometyx dozę kartą per parą (5.1 skyrius).

Virškinimo trakto (VT) perforacija

Tyrimė (METEOR), kuriame dalyvavo ILK pacientai, prieš tai gydyti KEAF, VT perforacijos buvo diagnozuotos 0,9 % (3 iš 331) kablozantinibu gydytų ILK pacientų. Sutrikimų sunkumas buvo 2 arba 3 laipsnio. Laiko iki sutrikimų atsiradimo mediana buvo 10,0 savaičių.

Klinikiniame tyrimė (CABOSUN), kuriame dalyvavo prieš tai negydyta ILK sergantys pacientai, VT perforacijos pasireiškė 2,6 % (2 iš 78) kablozantinibu gydomų pacientų. Šie reiškiniai buvo 4 ir 5 sunkumo laipsnio.

KLK tyrimė (CELESTIAL) VT perforacijos buvo diagnozuotos 0,9 % (4 iš 467) kablozantinibu gydytų KLK pacientų. Sutrikimų sunkumas buvo 3 arba 4 laipsnio. Laiko iki sutrikimų atsiradimo mediana buvo 5,9 savaitės.

Kablozantinibo klinikinėje programoje buvo užregistruota mirtį sukėlusių perforacijų.

Hepatinė encefalopatija

KLK tyrimė (CELESTIAL) hepatinės encefalopatijos (hepatinės encefalopatijos, encefalopatijos, hiperamonieminės encefalopatijos) atvejai buvo aprašyti 5,6 % (26 iš 467) kablozantinibu gydytų pacientų. 2,8 % atvejų sutrikimų sunkumas buvo 3 arba 4 laipsnio, vienam pacientui (0,2 %) – 5 laipsnio. Laiko iki sutrikimų atsiradimo mediana buvo 5,9 savaitės.

ILK tyrimuose (METEOR ir CABOSUN) hepatinės encefalopatijos atvejų aprašyta nebuvo.

Viduriavimas

Tyrimė (METEOR), kuriame dalyvavo ILK sergantys pacientai, prieš tai gydyti KEAF, viduriavimas buvo aprašytas 74 % (245 iš 331) kablozantinibu gydytų ILK sergančių pacientų. 11 % pacientų sutrikimų sunkumas buvo 3 arba 4 laipsnio. Laiko iki sutrikimų atsiradimo mediana buvo 4,9 savaitės.

Klinikiniame tyrime (CABOSUN), kuriame dalyvavo prieš tai negydyti ILK sergantys pacientai, viduriavimas pasireiškė 73 % (57 iš 78) kabozantinibu gydomų pacientų. 10 % pacientų viduriavimas buvo 3–4 sunkumo laipsnio.

KLK tyrime (CELESTIAL) viduriavimas buvo aprašytas 54 % (251 iš 467) kabozantinibu gydytų KLK pacientų. 9,9 % pacientų viduriavimo sunkumas buvo 3–4 laipsnio. Laiko iki visų sutrikimų atsiradimo mediana buvo 4,1 savaitės. Dėl viduriavimo buvo mažinta preparato dozė, pertrauktas arba nutrauktas gydymas atitinkamai 48 iš 467 pacientų (18 %), 69 iš 467 (15 %) ir 5 iš 467 (1 %).

Fistulės

Tyrime (METEOR), kuriame dalyvavo ILK pacientai, prieš tai gydyti KEAF, fistulės buvo diagnozuotos 1,2 % (4 iš 331) kabozantinibu gydytų pacientų, įskaitant išangės fistules, kurios išsivystė 0,6 % (2 iš 331) kabozantinibu gydytų pacientų. Vienas sutrikimas buvo 3 sunkumo laipsnio, kiti – 2 laipsnio. Laiko iki sutrikimų atsiradimo mediana buvo 30,3 savaitės.

Klinikiniame tyrime (CABOSUN), kuriame dalyvavo prieš tai negydyti ILK sergantys pacientai, pranešimų apie fistules nebuvo.

KLK tyrime (CELESTIAL) fistulės buvo aprašytos 1,5 % (7 iš 467) pacientų, sergančių KLK. Laiko iki sutrikimų atsiradimo mediana buvo 14 savaitės.

Kabozantinibo klinikinėje programoje buvo pranešta apie mirtimi pasibaigusius fistulių atvejus.

Kraujavimas

Tyrime (METEOR), kuriame dalyvavo ILK pacientai, prieš tai gydyti KEAF, sunkus kraujavimas (≥ 3 laipsnio) pasireiškė 2,1 % (7 iš 331) ILK sergančių kabozantinibu gydytų pacientų. Laiko iki sutrikimų atsiradimo mediana buvo 20,9 savaitės.

Klinikiniame tyrime (CABOSUN), kuriame dalyvavo prieš tai negydyti ILK sergantys pacientai, sunkių kraujavimo reiškinų (≥ 3 laipsnio) pasireiškė 5,1 % (4 iš 78) kabozantinibu gydomų ILK sergančių pacientų.

KLK tyrime (CELESTIAL) sunkių kraujavimo reiškinų (≥ 3 laipsnio) pasireiškė 7,3 % (34 iš 467) kabozantinibu gydomų pacientų. Laiko iki sutrikimų atsiradimo mediana buvo 9,1 savaitės.

Kabozantinibo klinikinėje programoje buvo užregistruota mirtį sukėlusio kraujavimo atveju.

Grįžtamosios užpakalinės leukoencefalopatijos sindromas (RPLS)

Tyrimuose METEOR, CABOSUN ar CELESTIAL RPLS atvejų neužregistruota, tačiau kituose klinikiniuose tyrimuose su kabozantinibu RPLS atvejų pasitaikė retai (2 tiriamiesiems iš 4872; 0,04 %).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9. Perdozavimas

Specifinių priemonių nuo kabozantinibo perdozavimo nėra, galimų perdozavimo simptomų nenustatyta.

Įtarus perdozavimą kabozantinibo vartojimą reikia nutraukti ir pradėti taikyti palaikomasias priemones. Mažiausiai kartą per savaitę arba atsižvelgiant į klinikines aplinkybes reikia stebėti medžiagų apykaitos klinikinius laboratorinius parametrus ir įvertinti galimas pokyčių tendencijas. Su perdozavimu susijusios nepageidaujamos reakcijos yra gydomos simptomiškai.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplastiniai preparatai, baltymo kinazės inhibitorius, ATC kodas – L01XE26.

Veikimo mechanizmas

Kabozantinibas yra maža molekulė, slopinanti kelių receptorių tirozino kinazės (RTK), dalyvaujančias naviko augimo ir angiogenezės, patologinio kaulų remodeliavimo, atsparumo vaistiniams preparatams ir vėžio metastazavimo procesuose. Buvo įvertintas kabozantinibo slopinamasis poveikis įvairioms kinazėms; nustatyta, kad jis slopina MET (hepatocitų augimo veiksnio receptoriaus baltymo) ir VEGF (kraujagyslių endotelio augimo veiksnio) receptorių. Be to, kabozantinibas slopina kitas tirozino kinazes, įskaitant GAS6 receptorių (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, kamieninių ląstelių veiksnio receptorių (KIT), TRKB, ir Fms panašią tirozino kinazę-3 (FLT3) ir TIE-2.

Farmakodinaminis poveikis

Kabozantinibas įvairiuose ikiklinikiniuose navikų modeliuose sukėlė nuo dozės priklausomą naviko augimo slopinimą, naviko regresiją ir (arba) slopino metastazes.

Širdies elektrofiziologija

Kontroliuojamame klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo skydliaukės meduline karcinoma sergantys pacientai, pradėjus gydyti kabozantinibu (140 mg doze kartą per parą) koreguotasis QT intervalas pagal Fridericia (QTcF) 29-ą dieną (bet ne 1-ą dieną) pailgėjo, palyginti su tyrimo pradžia, 10–15 ms. Šis poveikis nebuvo susijęs su širdies bangos formos morfologija ar nauju ritmu. Šiame tyrime ir ILK bei KLK tyrimuose (vartojant 60 mg dozę) nė vienam kabozantinibu gydytam tiriamajam nebuvo patvirtintas QTcF > 500 ms.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Su inkstų ląstelių karcinoma susiję klinikiniai duomenys prieš tai taikius prieš kraujagyslių endotelio augimo faktorių (KEAF) nukreiptą gydymą

CABOMETRYX saugumas ir veiksmingumas inkstų ląstelių karcinomai gydyti, kai prieš tai buvo taikytas prieš kraujagyslių endotelio augimo faktorių (KEAF) nukreiptas gydymas, vertintas atsitiktinių imčių atvirame daugiacentriame 3 fazės tyrime (METEOR). Išplitusia ILK sergantiems pacientams (N = 658), kuriems rastas aiškus ląstelinis komponentas ir kurie anksčiau vartojo nors vieną VEGF receptoriaus tirozino kinazės inhibitorių (VEGFR TKI), atsitiktinai (santykiu 1:1) buvo paskirta vartoti CABOMETRYX (N = 330) arba everolimuzą (N = 328). Pacientai anksčiau galėjo būti gydyti kitais vaistiniais preparatais, įskaitant citokinus ar specifinius VEGF antikūnus, reaguojančius su programuotos ląstelių mirties 1 (PD-1) receptoriais ar jų ligandais. Buvo leidžiama dalyvauti pacientams, kuriems skirtas gydymas smegenų metastazėms kontroliuoti. Gyvenimo trukmę iki ligos progresavimo (PFS) pagal koduotus duomenis vertino nepriklausomas radiologinių duomenų peržiūros komitetas, o pagrindinė analizė buvo atlikta pagal pirmųjų atsitiktinai atrinktų 375 tiriamųjų duomenis. Antraeilės vertinamosios baigtys buvo objektyvus atsako dažnis (ORR) ir bendra gyvenimo trukmė (OS). Navikas per pirmuosius 12 mėnesių buvo vertinamas kas 8 savaites, o vėliau kas 12 savaičių.

Demografinės ir ligos savybės tyrimo pradžioje CABOMETRYX ir everolimuzą vartojusių pacientų grupėse buvo panašios. Dauguma pacientų buvo vyrai (75 %), amžiaus mediana – 62 metai. Septynišiasdešimt vienas procentas (71 %) tiriamųjų anksčiau buvo gydyti vienu VEGFR TKI preparatu; 41 % pacientų anksčiau vartojo vienintelį VEGFR TKI – sunitinibą. Remiantis Memorialinio Sloan Kettering vėžio centro rizikos kategorijos numatymo kriterijais, 46 % tiriamųjų prognozė buvo palanki (0 rizikos veiksniai), 42 % – vidutinė (1 rizikos veiksnys) ir 13 % – prasta (2 ar 3 rizikos veiksniai). Penkišiasdešimt keturiems procentams (54 %) pacientų metastazių rasta 3 ar daugiau organų, įskaitant plaučius (63 %), limfmazgius (62 %), kepenis (29 %) ir kaulus (22 %).

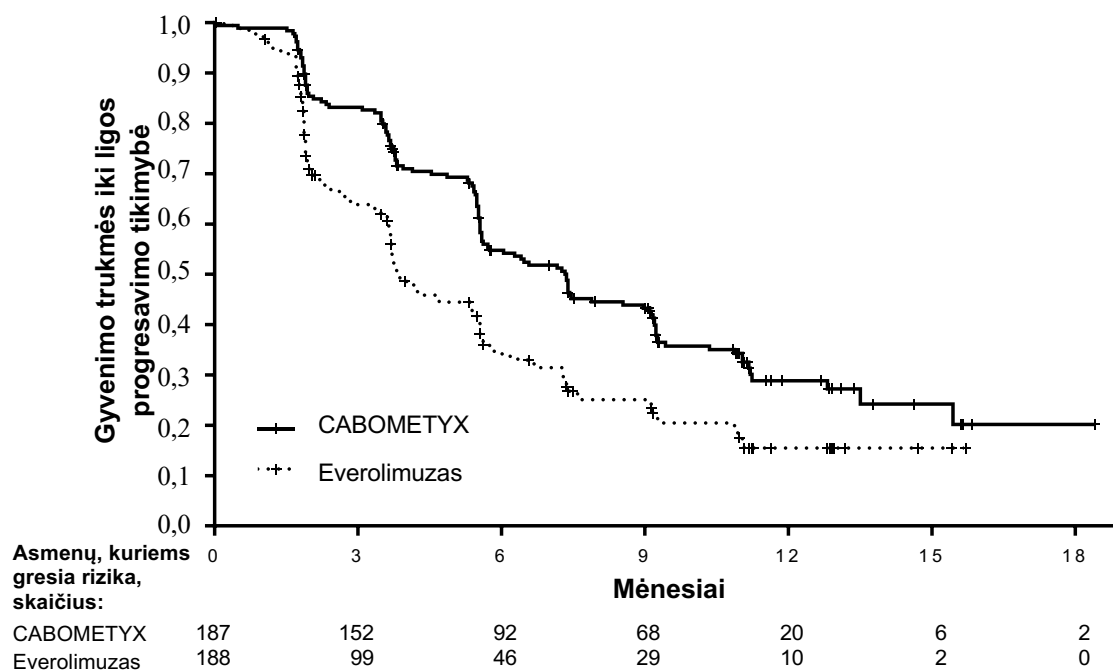
Gydymo trukmės mediana buvo 7,6 mėnesio (intervalas 0,3–20,5) CABOMETYX vartojusiems pacientams ir 4,4 mėnesio (intervalas 0,21–18,9) everolimuzo vartojusiems pacientams.

Lyginant CABOMETYX ir everolimuzą, pastebėtas statistiškai reikšmingas PFS pailgėjimas (1 pav. ir 3 lentelė). Planuota tarpinė bendros gyvenimo trukmės analizė buvo atlikta kartu su PFS analize, tačiau tarpinis rezultatas statistiškai reikšmingos ribos nepasiekė (202 atvejai, HR = 0,68 [0,51, 0,90], p = 0,006). Vėliau atlikus neplanuotą tarpinę bendros gyvenimo trukmės analizę buvo gautas statistiškai reikšmingas gyvenimo trukmės pailgėjimas pacientų, kuriems atsitiktinai buvo paskirta vartoti CABOMETYX, grupėje, palyginti su everolimuzo vartojusiais pacientais (320 atvejų, mediana 21,4 mėnesio, palyginti su 16,5 mėnesio; HR = 0,66 [0,53, 0,83], p = 0,0003; 2 pav.). Tolesnės analizės (aprašomosios) metu gavus duomenų apie 430 atvejų, buvo stebėti panašūs bendros gyvenimo trukmės rezultatai.

Žvalgomųjų PFS ir OS analizių ketinamų gydyti (angl. *ITT*) populiacijoje rezultatai taip pat buvo panašūs ir palankesni CABOMETYX, palyginti su everolimuzo, skirtingose amžiaus grupėse (< 65 ir ≥ 65 metų amžiaus) ir grupėse pagal lytį, MSKCC rizikos grupę (palanki, vidutinė, prasta), ECOG būklę (0 ar 1), laiką nuo diagnozės nustatymo iki atsitiktinės atrankos (< 1 metai ir ≥ 1 metai), naviko MET lygį (didelis, mažas arba nežinomas), metastazes kauluose (nėra arba yra), metastazes pilvo organuose (nėra arba yra), metastazes pilvo organuose ir kauluose (nėra arba yra), anksčiau vartotų VEGFR-TKI kieki (1 arba ≥ 2), pirmojo VEGFR-TKI vartojimo trukmę (≤ 6 mėnesiai arba > 6 mėnesiai).

Objektyvaus atsako rodiklių rezultatai apibendrinti 4 lentelėje.

1 pav. Kaplan-Meier kreivė – ILK sergančių tiriamųjų, prieš tai gavusių prieš kraujagyslių endotelio augimo faktorių (KEAF) nukreiptą gydymą, gyvenimo trukmė iki ligos progresavimo remiantis nepriklausomo radiologinių duomenų peržiūros komiteto duomenimis (pirmieji 375 atsitiktinai atrinkti tiriamieji) (METEOR)

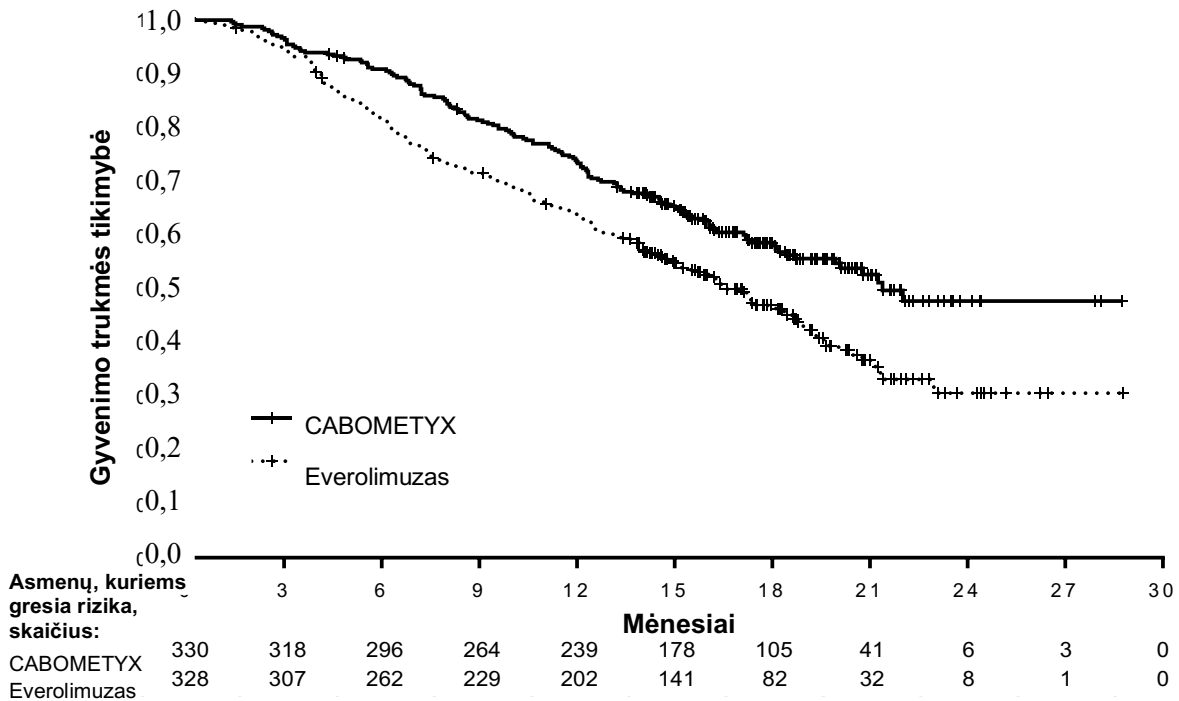


3 lentelė. Gyvenimo trukmės iki ligos progresavimo ILK sergantiems tiriamiesiems, prieš tai gavusiems prieš kraujagyslių endotelio augimo faktorių (KEAF) nukreiptą gydymą, duomenų santrauka – nepriklausomo radiologinių duomenų peržiūros komiteto duomenys (METEOR)

| Vertinamoji baigtis | Pagrindinė PFS analizės populiacija | | Ketinama gydyti (ITT) populiacija | |
|------------------------------------|-------------------------------------|----------------|-----------------------------------|----------------|
| | CABOMETYX | Everolimuzas | CABOMETYX | Everolimuzas |
| | N = 187 | N = 188 | N = 330 | N = 328 |
| PFS mediana (95 % PI), mėnesiai | 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 % PI), p-vertė ¹ | 0,58 (0,45; 0,74), p < 0,0001 | | 0,51 (0,41; 0,62), p < 0,0001 | |

¹ stratifikuotas *log-rank* testas

2 pav. Kaplan-Meier kreivė –ILK sergančių tiriamųjų, prieš tai gavusių prieš kraujagyslių endotelio augimo faktorių (KEAF) nukreiptą gydymą, bendra gyvenimo trukmė (METEOR)



4 lentelė. ORR rodiklių santrauka – nepriklausomo radiologinių duomenų peržiūros komiteto (IRC) ir tyrėjo vertinimo duomenys ILK sergantiems tiriamiesiems, prieš tai gavusiems prieš kraujagyslių endotelio augimo faktorių (KEAF) nukreiptą gydymą

| Vertinamoji baigtis | Pagrindinė ORR analizė, ketinama gydyti populiacija (IRC) | | ORR, remiantis tyrėjo vertinimu, ketinama gydyti populiacija | |
|--|---|-----------------|--|-----------------|
| | CABOMETYX | Everolimuzas | CABOMETYX | Everolimuzas |
| | N = 330 | N = 328 | N = 330 | N = 328 |
| ORR (tik dalinis atsakas) (95 % PI) | 17 % (13 %, 22 %) | 3 % (2 %, 6 %) | 24 % (19 %, 29 %) | 4 % (2 %, 7 %) |
| <i>p</i> -vertė ¹ | <i>p</i> < 0,0001 | | <i>p</i> < 0,0001 | |
| Dalinis atsakas | 17 % | 3 % | 24 % | 4 % |
| Laiko iki pirmojo atsako mediana, mėnesiai (95 % PI) | 1,91 (1,6; 11,0) | 2,14 (1,9; 9,2) | 1,91 (1,3; 9,8) | 3,50 (1,8; 5,6) |
| Geriausias atsakas – stabili liga | 65 % | 62 % | 63 % | 63 % |
| Geriausias atsakas – progresuojanti liga | 12 % | 27 % | 9 % | 27 % |

¹ či kvadrato testas

Klinikiniai prieš tai negydytų inkstų ląstelių karcinoma sergančių pacientų duomenys

Atsitiktinių imčių atviro daugiacentrio tyrimo (CABOSUN) metu buvo vertinamas CABOMETYX saugumas ir veiksmingumas juo gydant prieš tai negydyta inkstų ląstelių karcinoma sergančius tiriamuosius. Pacientai (N=157), kuriems buvo vietiškai pažengusi ar metastazavusi prieš tai negydyta ILK ir rastas aiškus ląstelinis komponentas, buvo santykiu 1:1 suskirstyti gauti CABOMETYX (N=79) ar sunitinibą (N=78). Pacientams turėjo būti vidutinės ar blogos prognozės liga, kaip apibrėžta Tarptautinės metastazavusios ILK duomenų bazės konsorciumo (angl. *International Metastatic ILK Database Consortium, IMDC*) rizikos grupių kategorijų. Pacientai buvo stratifikuojami pagal IMDC rizikos grupę ir metastazių kauluose buvimą (yra / nėra). Maždaug 75 % pacientų prieš pradėdami gydymą buvo pašalintas inkstas.

Vidutinės rizikos ligos atveju pacientai turėjo turėti vieną arba du iš toliau išvardytų rizikos veiksnių, oblogos prognozės atveju - tris ar daugiau veiksnių: laikas nuo ILK diagnozės iki sisteminio gydymo < 1 metai, Hgb < apatinė normos riba, koreguotas kalcis > aukščiausia normos riba, aktyvumo būklė pagal Karnofsky < 80 %, neutrofilų skaičius > viršutinė normos riba ir trombocitų skaičius > viršutinė normos riba.

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo PFS. Antraeilės Vertinamosios baigtys buvo objektyvus atsako dažnis (angl. *objective response rate, ORR*) ir bendrasis išgyvenamumas (angl. *overall survival, OS*). Auglys buvo vertinamas kas 12-ka mėnesių.

Demografinės ir ligos savybės tyrimo pradžioje CABOMETYX ir sunitinibo vartojusių pacientų grupėse buvo panašios. Dauguma pacientų buvo vyrai (78 %), kurių amžiaus mediana – 62 metai. Pacientų pasiskirstymas pagal IMDC rizikos grupes buvo 81 % vidutinės rizikos (1-2 veiksniai) ir 19 % didelės rizikos (≥3 rizikos veiksniai). Daugumos pacientų (87 %) ECOG būklė buvo vertinama 0 arba 1; 13 % ECOG būklė buvo įvertinta 2. Trisdešimt šešiams procentams (36 %) pacientų buvo metastazių kauluose.

Koduotu būdu nepriklausomo radiologinių duomenų peržiūros komiteto (angl. *Independent Radiology Committee, IRC*) atgaline data vertinti CABOMETYX palyginimo su sunitinibu duomenys parodė

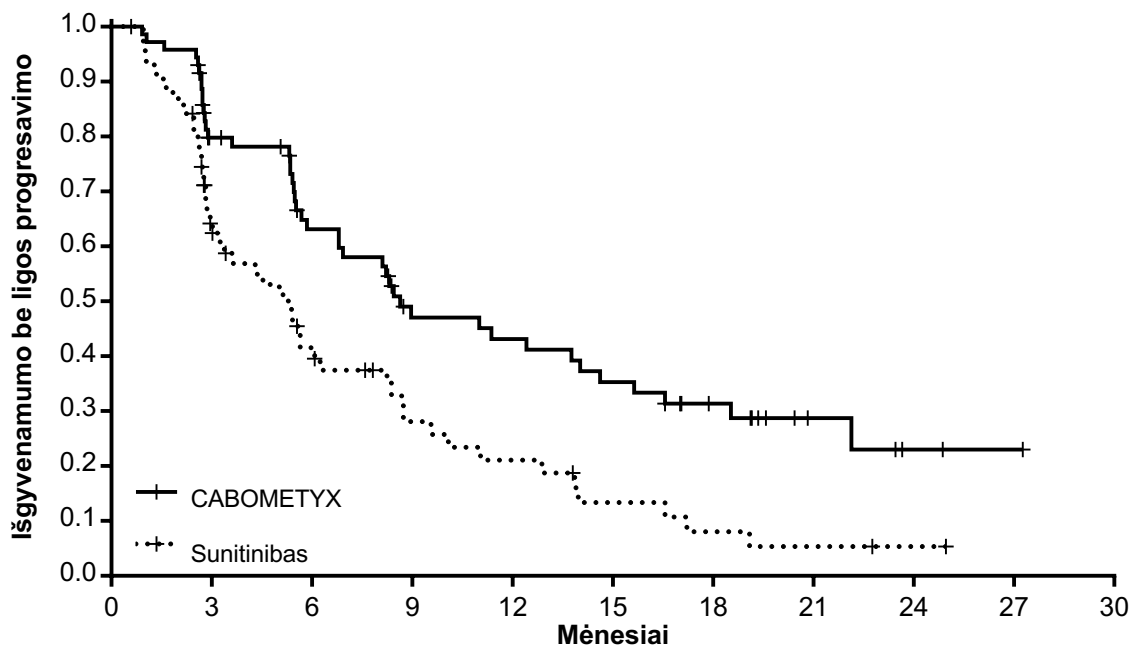
statistiškai reikšmingą PFS pagerėjimą (žr. 3 paveikslėlį ir 5 lentelę). Tyrėjo nustatytos PFS analizės rezultatai atitiko IRC nustatytos analizės rezultatus.

Tiek pacientams, kuriems buvo metastazių, tiek tiems, kuriems jų nebuvo, CABOMETYX poveikis buvo palankesnis, lyginant su sunitinibu; CABOMETYX aktyvumas buvo atitinkamai didesnis pacientams, kuriems buvo metastazių, lyginant su tais, kuriems metastazių nebuvo (HR=0,32 [0,16, 0,63] lyginant su 0,67 [0,37, 1,23]).

Gydymas CABOMETYX buvo susijęs su pailgėjusio išgyvenamumo tendencija, lyginant su sunitinibu (5 lentelė). Tyrimas nebuvo skirtas bendrajam išgyvenamumui analizuoti, duomenų nepakanka.

Objektyvaus atsako dažnio (ORR) rezultatai apibendrinti 5 lentelėje.

3 pav. Kaplan-Meier kreivė – ILK sergančių ir anksčiau negydytų tiriamųjų išgyvenamumas be ligos progresavimo pagal IRC duomenis



Asmenų, kuriems gresia rizika, skaičius:

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|
| CABOMETYX | 79 | 51 | 37 | 24 | 22 | 18 | 12 | 5 | 2 | 1 | 0 |
| Sunitinibas | 78 | 36 | 21 | 12 | 9 | 5 | 3 | 2 | 1 | 0 | 0 |

5 lentelė: Anksčiau negydytų ILK sergančių tiriamųjų veiksmingumo rezultatai (ITT populiacija, CABOSUN)

| | CABOMETYX (N=79) | Sunitinibas (N=78) |
|--|-----------------------------|-------------------------------|
| Išgyvenamumas be ligos progresavimo (PFS) pagal IRC^a | | |
| PFS mediana mėnesiais (95 % PI) | 8,6 (6,2, 14,0) | 5,3 (3,0, 8,2) |
| HR (95 % PI); stratifikuota ^{b,c} | 0,48 (0,32, 0,73) | |
| Dvipusio <i>log-rank</i> p-reiškė: stratifikuota ^b | p=0,0005 | |
| Išgyvenamumas be ligos progresavimo (PFS) pagal tyrėją | | |
| PFS mediana mėnesiais (95 % PI) | 8,3 (6,5, 12,4) | 5,4 (3,4, 8,2) |
| HR (95 % PI); stratifikuota ^{b,c} | 0,56 (0,37, 0,83) | |
| Dvipusio <i>log-rank</i> p-reiškė: stratifikuota ^b | p=0,0042 | |
| Bendras išgyvenamumas | | |
| OS mediana mėnesiais (95 % PI) | 30,3 (14,6, NV) | 21,0 (16,3, 27,0) |
| HR (95 % PI); stratifikuota ^{b,c} | 0,74 (0,47, 1,14) | |
| Objektyvaus atsako dažnis n (%) pagal IRC | | |
| Visiškas atsakas | 0 | 0 |
| Dalinis atsakas | 16 (20) | 7 (9) |
| ORR (tik daliniam atsakui) | 16 (20) | 7 (9) |
| Stabili liga | 43 (54) | 30 (38) |
| Progresuojanti liga | 14 (18) | 23 (29) |
| Objektyvaus atsako dažnis n (%) pagal tyrėją | | |
| Visiškas atsakas | 1 (1) | 0 |
| Dalinis atsakas | 25 (32) | 9 (12) |
| ORR (tik daliniam atsakui) | 26 (33) | 9 (12) |
| Stabili liga | 34 (43) | 29 (37) |
| Progresuojanti liga | 14 (18) | 19 (24) |

^a Pagal ES cenzūravimą

^b Stratifikavimo veiksniai IxRS sudaro IMDC rizikos kategorijas (vidutinė rizika, didelė rizika ir metastazės kauluose [yra, nėra])

^c Įvertinta naudojant Cox proporcinės rizikos modelį, pakoreguotą stratifikavimo veiksniais IxRS. Rizikos santykis < 1 rodo išgyvenamumą be ligos progresavimo kaboantinibo naudai.

Klinikiniai tiriamųjų, sergančių kepenų ląstelių karcinoma, duomenys

Atsitiktinių imčių dvigubai koduoto placebo kontroliuojamo 3 fazės tyrimo (CELESTIAL) metu buvo vertinamas CABOMETYX saugumas ir veiksmingumas. Pacientai (N=707), kuriems buvo nereaguojanti į gydymą KLK ir kurie anksčiau vartojo sorafenibą vėlyvos stadijos ligos gydymui, atsitiktine tvarka buvo suskirstyti (santykiu 2:1) gauti CABOMETYX (N=470) arba placebo (N=237). Pacientams anksčiau turėjo būti taikytas kitoks vienos rūšies sisteminis gydymas vėlyvos stadijos ligai gydyti kartu su sorafenibu. Tiriamieji buvo stratifikuojami, atsižvelgiant į ligos etiologiją (HBV [su arba be HCV], HCV [be HBV], kita), geografinį regioną (Azija, kiti regionai) ir ligos išplitimo apimtį už kepenų ribų arba išplitimo nebuvimą ir (arba) išplitimą į makrokraujagysles (yra / nėra).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bendrasis išgyvenamumas (angl. *overall survival, OS*). Antraeilės vertinamosios baigtys buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (angl. *Progression-free survival, PFS*) ir objektyvus atsako dažnis (angl. *objective response rate, ORR*), vertinant pagal Tyrėjo taikomus Solidinių auglių atsako įvertinimo kriterijus (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours – RECIST*) 1.1. Auglys buvo vertinamas kas 8 savaites. Tiriamiesiems buvo tęsiamas koduotas tyrimo taikomas gydymas, net ir nustatius radiologinį ligos progresavimą, kol buvo pastebima klinikinė nauda arba kol neprireikdavo kito sisteminio arba į kepenis nukreipto vietinio priešvėžinio gydymo. Koduoto gydymo fazės metu placebo buvo negalima pakeisti kaboantinibu.

Demografinės ir ligos savybės tyrimo pradžioje CABOMETYX ir placebo vartojusių pacientų grupėse buvo panašios. Visų 707 į tyrimą atrinktų pacientų duomenys:

Vyrai – 82 %;

Amžiaus mediana – 64 metai;

Baltaodžių – 56 %, azijiečių – 34 %;

ECOG būklė įvertinta 0 – 53 %, ECOG būklė įvertinta 1 – 47 %;

A klasė pagal *Child Pugh* klasifikaciją – 99 %, B klasė pagal *Child Pugh* klasifikaciją – 1 %.

KLK etiologija: hepatito B virusas (HBV) – 38 %, hepatito C virusas (HCV) – 21 %, kita etiologija (nei HBV, nei HCV) – 40 %.

Auglio išplitimas į makroskopines kraujagysles ir (arba) išplitimas už kepenų ribų – 78 %.

Alfa fetoproteino (AFP) koncentracija ≥ 400 $\mu\text{g/l}$ – 41 %.

Vietinės ar regioninės transarterinės embolizacijos ar chemoinfuzijos procedūros – 44 %.

Švitinimas prieš gydymą kabozantibu – 37 %.

Gydymo sorafenibu trukmės mediana – 5,32 mėnesiai.

Septyniadešimt dviems procentams pacientų anksčiau buvo skirtas vienas sisteminio vėlyvos ligos stadijos gydymo kursas, 28 % pacientų – 2 gydymo kursai.

Buvo nustatytas statistiškai reikšmingas bendrojo išgyvenamumo (OS) pagerėjimas, vartojant CABOMETYX, palyginus su placebo grupe (6 lentelė ir 4 paveikslas).

Išgyvenamumo be ligos progresavimo (PFS) ir objektyvaus atsako dažnio (ORR) rezultatai apibendrinti 6 lentelėje.

6 lentelė: Anksčiau negydytu KLK sergančių tiriamųjų veiksmingumo rezultatai (ITT populiacija, CELESTIAL)

| | CABOMETYX (N=470) | Placebas (N=237) |
|---|-------------------------|-------------------------|
| <u>Bendrasis išgyvenamumas (OS)</u> | | |
| OS mediana mėnesiais (95 % PI) | 10,2 (9,1, 12,0) | 8,0 (6,8, 9,4) |
| HR (95 % PI) ^{1,2} | 0,76 (0,63, 0,92) | |
| p-reikšmė ¹ | p=0,0049 | |
| <u>Išgyvenamumas be ligos progresavimo (PFS)³</u> | | |
| PFS mediana mėnesiais (95 % PI) | 5,2 (4,0, 5,5) | 1,9 (1,9, 1,9) |
| HR (95 % PI) ¹ | 0,44 (0,36, 0,52) | |
| p-reikšmė ¹ | p<0,0001 | |
| <u>Kaplan-Meier kreivė - tiriamųjų be ligos pasireiškimo procentinio kiekio įvertis po 3 mėnesių</u> | | |
| % (95 % PI) | 67,0 % (62,2 %, 71,3 %) | 33,3 % (27,1 %, 39,7 %) |
| <u>Objektyvaus atsako dažnis n (%)³</u> | | |
| Visiškas atsakas | 0 | 0 |
| Dalinis atsakas | 18 (4) | 1 (0,4) |
| ORR (visiškas atsakas + dalinis atsakas) | 18 (4) | 1 (0,4) |
| p-reikšmė ^{1,2} | p=0,0086 | |
| Stabili liga | 282 (60) | 78 (33) |
| Progresuojanti liga | 98 (21) | 131 (55) |

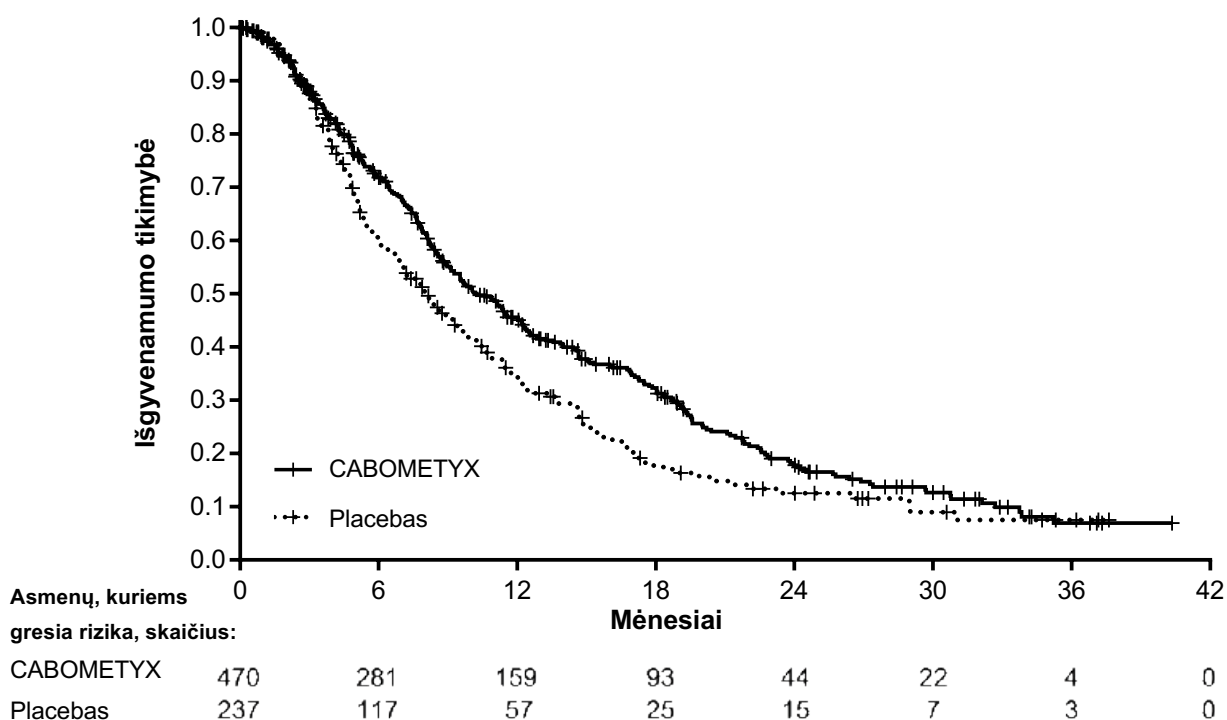
¹Kaip stratifikavimo veiksniai (remiantis IVRS [angl. *Interactive voice response system*] duomenimis) buvo naudojami: dvipusis stratifikuotas *logrank* testas su ligos etiologija (HBV [su arba be HCV], HCV [su arba be HBV] ir kita), geografiniai regionai (Azija, kiti regionai) ir ligos išplitimo apimtis už kepenų ribų arba išplitimo nebuvimas ir (arba) išplitimas į makrokraujagysles (yra / nėra)

²Įvertinta naudojant *Cox* proporcinės rizikos modelį

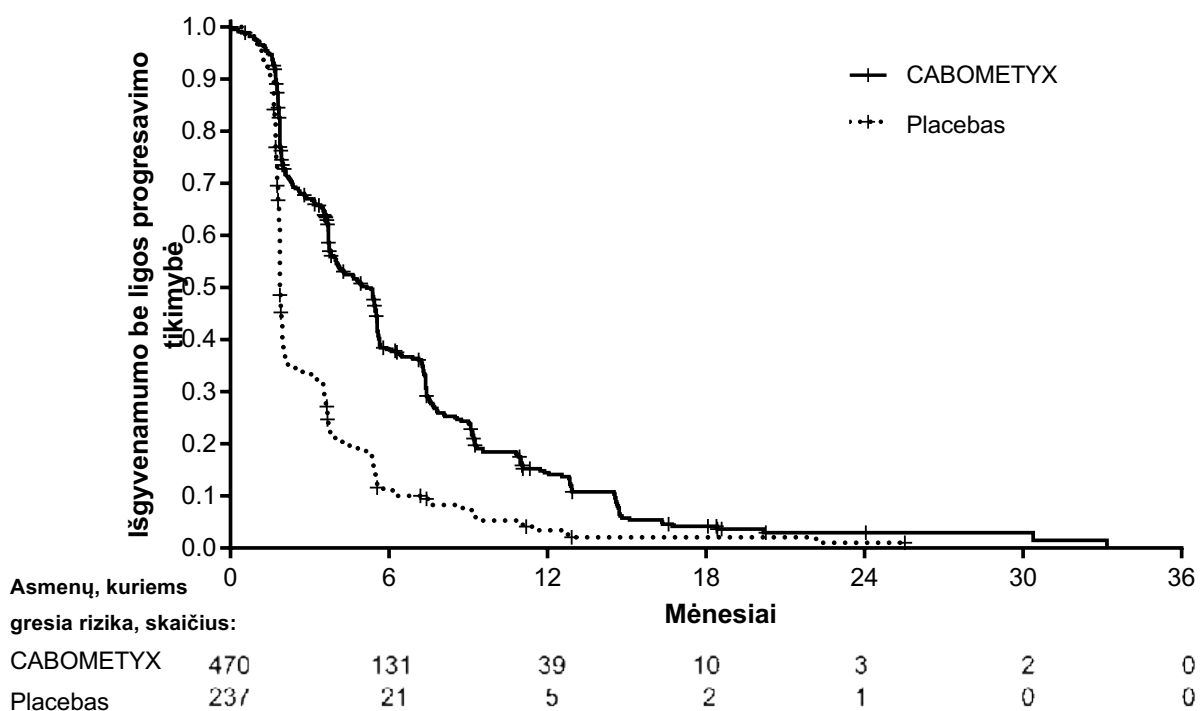
³kaip pagal RECIST 1.1 įvertino tyrėjas

⁴stratifikuotas *Cochran-Mantel-Haenszel* (CMH) testas

4 paveikslas: *Kaplan-Meier* kreivė – bendrasis tiriamųjų išgyvenamumas (CELESTIAL)



5 paveikslas: *Kaplan-Meier* kreivė – išgyvenamumas be ligos progresavimo (CELESTIAL)



Sisteminio gydymo nešvitinant ir vietinio į kepenis nukreipto sisteminio neprotokolinio priešvėžinio gydymo (angl. *non-protocol anticancer therapy – NPACT*) dažnis buvo 26 % kabozantinibą vartojusių tiriamųjų grupėje ir 33 % placebo gavusių tiriamųjų grupėje. Pacientai, gavę šį gydymą, turėjo nutraukti tyrime taikomą gydymą. Tiriamoji OS analizė, cenzūruota pagal NPACT gavimą, palaikė pradinės analizės duomenis: HR, koreguotas stratifikacijos veiksniams (IxRS), buvo 0,66 (95 % PI: 0,52, 0,84;

stratifikuota *logrank* p-reikšmė = 0,0005). *Kaplan-Meier* įvertis vidutinei OS trukmei buvo 11,1 mėnesių kabozantinibo grupėje ir 6,9 mėnesio placebo grupėje – apskaičiuotas medianų skirtumas sudarė 4,2 mėnesių skirtumą.

Ligai nespecifinė gyvenimo kokybė (angl. *quality of life – QoL*) buvo vertinta, taikant *EuroQoL EQ-5D-5L*. Pirmosiomis gydymo savaitėmis buvo pastebėtas neigiamas CABOMETYX poveikis, palyginus su placebo, vertinant EQ-5D skale. Po šio laikotarpio yra tik riboti QoL duomenys.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti CABOMETYX tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis kepenų ląstelių karcinomos ir inkstų bei inkstų dubens karcinomos indikacijai (išskyrus nefroblastomą, nefroblastomatozę, skaidriųjų ląstelių sarkomą, mezoblastinę nefromą, inkstų medulinę karcinomą ir inkstų rabdoidinį auglį) (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2. Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Suvartojus geriamojo kabozantinibo, didžiausia jo koncentracija plazmoje susidaro praėjus 3–4 valandoms po dozės suvartojimo. Koncentracijos plazmoje ir laiko santykis rodo, kad praėjus maždaug 24 valandoms po dozės suvartojimo atsiranda antrasis absorbcijos pikas, kas rodo, kad gali vykti kabozantinibo enterohepatinė recirkuliacija.

Nuolat 19 dienų vartojant kabozantinibą 140 mg per parą, pastebėtas vidutiniškai maždaug 4 ar 5 kartus didesnis kabozantinibo kaupimasis (remiantis AUC), palyginti su būseną suvartojus vieną dozę; pusiausvyrinė apykaita nusistovi per maždaug 15 dienų.

Labai riebus maistas sveikiems savanoriams po vienos 140 mg geriamojo kabozantinibo dozės suvartojimo saikingai padidino C_{max} (maksimali koncentracija) ir AUC vertes (atitinkamai 41 % ir 57 %), palyginti su nevalgiusiais asmenimis. Tikslios informacijos apie maisto poveikį, kai valgoma praėjus 1 valandai po kabozantinibo suvartojimo, nėra.

Sveikiems tiriamiesiems bioekvivalentiškumo tarp kabozantinibo 140 mg dozės kapsulės ir tabletės vaistinių formų įrodyti nepavyko. Buvo pastebėta, kad tabletės vaistinei formai (CABOMETYX) būdinga 19 % didesnė C_{max} , palyginti su kapsulės vaistine forma (COMETRIQ). Kabozantinibo tabletės (CABOMETYX) ir kapsulės (COMETRIQ) formų AUC skirtumas buvo mažesnis kaip 10 %.

Pasiskirstymas

Kabozantinibas *in vitro* intensyviai jungiasi su žmogaus plazmos baltymais ($\geq 99,7$ %). Remiantis populiacijos farmakokinetikos (PK) modeliu, apskaičiuota, kad centrinio skyriaus pasiskirstymo tūris (V_c/F) yra maždaug 212 litrų. Tiriamiesiems, kuriems diagnozuotas nedidelis ar vidutinis inkstų ar kepenų funkcijų sutrikimas, susijungimas su baltymais nekito.

Biotransformacija

Kabozantinibas buvo metabolizuojamas *in vivo*. Plazmoje, kai pirminio junginio buvo daugiau kaip 10 % (AUC), aptikti 4 metabolitai: XL184-N-oksidas, XL184 amido skilimo produktas, XL184 monohidroksisulfatas ir 6-demetilo amido skilimo produkto sulfatas. Du nekonjuguoti metabolitai (XL184-N-oksidas ir XL184 amido skilimo produktas), sukiantys < 1 % tikslinio kinazę slopinančio pirminio kabozantinimo poveikio, kiekvienas sudaro < 10 % bendro su vaistiniu preparatu susijusių medžiagų kiekio plazmoje.

Kabozantinibas yra substratas CYP3A4 metabolizmui *in vitro*. Jis, kaip CYP3A4 neutralizuojantis antikūnas, > 80 % slopino metabolito XL184 N-oksidazės susidarymą žmogaus kepenų mikrosomose (HLM) jas inkubuojant su NADPH katalizatoriumi; o CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 ir CYP2E1 neutralizuojantys antikūnai priešingai – įtakos kabozantinibo medžiagų apykaitos produktų susidarymui neturėjo. CYP2C9 neutralizuojantys antikūnai sukėlė nereikšmingą poveikį kabozantinibo metabolizmo produktų susidarymui (t. y. < 20 % sumažėjimą).

Eliminacija

Kabozantinibo populiacijos PK analizėje naudojant iš 3188 pacientų ir 140 sveikų savanorių, kurie vartojo įvairias geriamojo preparato dozes nuo 20 mg iki 140 mg, surinktus duomenis, gautas kabozantinibo galutinės pusinės eliminacijos iš plazmos laikas buvo 110 valandų. Apskaičiuota, kad vidutinis klirensas (CL/F) esant pusiausvyrinei apykaitai yra 2,48 l/val. Per 48 valandas iš sveikų savanorių surinktose išmatose ir šlapime po vienos ¹⁴C-kabozantinibo dozės suvartojimo buvo rasta maždaug 81 % viso suvartoto radioaktyvumo kiekio – 54 % išmatose ir 27 % šlapime.

Farmakokinetika ypatingose pacientų populiacijose

Sutrikusi inkstų funkcija

Tyrimo, kuriame dalyvavo inkstų funkcijos sutrikimu sergantys pacientai, rezultatai rodo, kad, suvartojus vienkartinę 60 mg kabozantinibo dozę, vaistinio preparato koncentracijos plazmoje geometrinė mažiausių kvadratų vertė, C_{max} ir AUC_{0-inf} buvo 19 % ir 30 % didesnė lengvu inkstų funkcijos sutrikimu sergantiems pacientams (90 % PI; C_{max} 91,60–155,51 %, AUC_{0-inf} 98,79–171,26 %) ir 2 % bei 6–7 % didesnė (90 % PI; C_{max} 78,64–133,52 %, AUC_{0-inf} 79,61–140,11 %) vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu sergantiems tiriamiesiems, palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija normali. Sunkių inkstų funkcijos sutrikimu sergantys asmenys netirti.

Sutrikusi kepenų funkcija

Remiantis kabozantinibo integruota populiacijos farmakokinetikos analize sveikiems tiriamiesiems ir vėžiu sergantiems pacientams (įskaitant KLK), asmenims su normalia kepenų funkcija (n=1425) ir lengvu kepenų funkcijos nepakankamumu (n=558), kliniškai reikšmingo plazmos ekspozicijos skirtumo nebuvo nustatyta. Yra mažai duomenų apie pacientų su vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu (n=15), nustatytu remiantis NCI-ODWG (angl. *National Cancer Institute – Organ Dysfunction working Group*) kriterijais. Sunkių kepenų funkcijos sutrikimu sergantys pacientai netirti.

Rasė

Populiacijos PK analizės duomenys klinikiniu požiūriu reikšmingo kabozantinibo farmakokinetikos skirtumų skirtingose rasėse neatskleidė.

5.3. Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toliau aprašomos nepageidaujamos reakcijos, nepasireiškusios klinikiniuose tyrimuose, tačiau pastebėtos gyvūnams esant ekspozicijos lygiui, panašiam į klinikinės ekspozicijos lygį reikšmė ir galima reikšmė klinikiniam vartojimui.

Žiurkių ir šunų kartotinių dozių toksinio poveikio iki 6 mėnesių trukmės tyrimuose pastebėtas toksinis poveikis virškinimo sistemai, kaulų čiulpsams, limfiniam audiniui, inkstams, antinksčiams ir lytinių organų audiniams. Duomenys rodo, kad nepastebėto neigiamo poveikio riba (NOAEL) buvo mažesnė už klinikinės ekspozicijos žmonėms lygį vartojant numatytą dozę.

Atlikus standartinius genotoksiškumo tyrimus, kabozantinibo mutageninio ar klastogeninio poveikio nepastebėta. Kancerogeninis kabozantinibo potencialas buvo įvertintas dviejų rūšių gyvūnams: transgeninėms rasH2 pelėms ir Sprague-Dawley žiurkėms. Dvejų metų trukmės kancerogeniškumo tyrimo metu žiurkėms su kabozantinibu susiję navikų atvejai apėmė gerybinės feochromocitomos, vienos ar kartu su piktybine feochromocitoma / kompleksine piktybine antinksčių feochromocitoma, padažnėjimą abiejų lyčių gyvūnams, kai ekspozicija buvo gerokai mažesnė už numatytą ekspoziciją žmonėms. Žiurkėms nustatytų navikinių pažeidimų klinikinė reikšmė neaiški, tačiau tikėtina, kad maža.

Tyrimuose naudojant rasH2 pelių liniją, duodant šiek tiek didesnę dozę, nei ketinama skirti žmonėms, kancerogeninio kabozantinibo poveikio nenustatyta.

Žiurkių vaisingumo tyrimai parodė, kad patinų ir patelių vaisingumas sumažėjo. Be to, šunų patinams buvo pastebėta hipospermatogenezė esant ekspozicijai, mažesnei už klinikinės ekspozicijos žmonėms lygį vartojant numatytą dozę.

Embriono ir vaisiaus vystymosi tyrimai buvo atlikti su žiurkėmis ir triušiais. Žiurkėms kabozantinibas sukėlė embriono žūtį po implantacijos, vaisiaus edemą, zuikio lūpą arba vilko gomurį, odos aplaziją ir uodegos perlankimą arba rudimentinės uodegos susiformavimą. Triušiams kabozantinibas sukėlė vaisiaus minkštųjų audinių pokyčių (sumažėjęs blužnies dydis, maža vidurinė plaučių skiltis arba jos nesusiformavimas) arba didesnę bendrųjų vaisiaus apsigimimų dažnį. Toksinio poveikio embrionui ir vaisiui NOAEL vertės ir teratogeniniai duomenys buvo žemiau už klinikinės ekspozicijos žmonėms lygio vartojant numatytą dozę

Jaunoms žiurkėms (kurių amžius atitinka > 2 metų amžiaus vaikus) skiriant kabozantinibo pastebėtas baltųjų kraujo ląstelių kiekio padidėjimas, susilpnėjusi hemopoezė, sulėtėjęs brendimas arba patelių lytinės sistemos nesubrendimas (makšties atsivėrimas neuždelstas), dantų patologija, sumažėjęs mineralų kiekis kauluose ir kaulų tankis, kepenų pigmentacija ir limfmazgių limfinė hiperplazija. Pokyčiai gimdoje, kiaušidėse ir susilpnėjusi hemopoezė buvo trumpalaikiai reiškiniai, o pokyčiai kauluose ir kepenų pigmentacija neišnyko. Jaunoms žiurkėms (kurių amžius atitinka < 2 metų amžiaus vaikus) buvo pastebėta panašių su vaisto vartojimu susijusių pokyčių, tačiau jos buvo jautresnės kabozantinibo sukeltam toksiniam poveikiui skiriant panašias dozes.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės sudėtis

Mikrokristalinė celiuliozė
Bevandenė laktozė
Hidroksipropilceliuliozė
Kroskarmeliozės natrio druska
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas
Magnio stearatas

Dengiamoji plėvelė

Hipromeliozė 2910
Titano oksidas (E171)
Triacetinas
Geležies geltonasis oksidas (E172)

6.2. Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3. Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4. Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/PCTFE lizdinės plokštelės su spaudžiant praplėšiamu folijos pagrindu; lizdinėje plokštelėje yra 7 plėvele dengtos tabletės. Kiekvienoje dėžutėje yra 4 lizdinės plokštelės, kuriose yra 28 plėvele dengtos tabletės.

DTPE buteliukai su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu ir trys drėgmę sugeriantys silikagelio maišeliai. Kiekviename buteliuke yra 30 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6. Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

CABOMETRYX 20 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/16/1136/001

EU/1/16/1136/002

CABOMETRYX 40 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/16/1136/003

EU/1/16/1136/004

CABOMETRYX 60 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/16/1136/005

EU/1/16/1136/006

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2016 m. rugsėjo 9 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA 2019-09

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.