

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CABOMETRYX 40 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her film kaplı tablette 40 mg kabozantinibe eşdeğer 50,69 mg kabozantinib (S)-malat bulunur.

Yardımcı madde(ler):

Laktoz.....31,07 mg

Kroskarmeloz sodyum9,60 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Tabletler sarı renklidir, yuvarlak biçimli, çentiksizdir ve bir yüzünde "XL", diğer yüzünde ise "40" yazısı bulunur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Renal Hücreli Karsinom (RHK)

CABOMETRYX, metastatik şeffaf hücreli renal hücreli karsinom (RHK) tanısı almış,

- Orta ve yüksek riskli hastaların birinci basamak tedavisinde
- Daha önce uygulanan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)-hedefli tedaviyi takiben ikinci basamakta veya anti-PD/PDL1 tedavi sonrası anti-VEGF tedavi olarak kullanımı endikedir.

Hepatoselüler Karsinom (HSK)

CABOMETRYX, daha önce sorafenib ile tedavi edilen yetişkinlerde, Child-Pugh A olarak sınıflandırılan hepatoselüler karsinomun (HSK) tedavisi için monoterapi olarak endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

CABOMETRYX tedavisi yalnızca kanser ilaçlarının uygulamasında deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır.

Pozoloji

CABOMETRYX (kabozantinib) tabletler ile kabozantinib kapsüller biyoeşdeğer değildir ve birbirleri yerine kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

RHK ve HSK için önerilen CABOMETRYX dozu günde bir kez alınan 60 mg'dir. Tedavi, hastanın tedaviden daha fazla klinik yarar sağlamadığı zamana kadar veya kabul edilemez toksisite ortaya çıkana kadar sürdürülmelidir.

Şüpheli advers ilaç reaksiyonlarının yönetimi, tedavinin geçici olarak durdurulmasını ve/veya CABOMETRYX dozunun azaltılmasını gerektirebilir (bkz. Tablo 1). Doz azaltımı gerekli olduğunda dozun günde 40 mg'ye ve ardından günde 20 mg'ye düşürülmesi önerilir. CTCAE derece 3 veya üzeri toksisitelerin veya tolere edilemeyen derece 2 toksisitelerin tedavisi için doza ara verilmesi önerilmektedir. Devam etmesi durumunda ciddileşebilecek veya tolere edilemez hale gelebilecek olaylarda dozun azaltılması önerilmektedir.

Bir dozun atlanması durumunda bir sonraki doza 12 saatten kısa bir süre kaldıysa atlanmış olan doz alınmamalıdır.

Tablo 1: Advers reaksiyonlar için önerilen CABOMETRYX doz değişiklikleri

Advers reaksiyon ve şiddeti	Tedavi Değişikliği
Tolere edilebilir ve kolay yönetilir olan Derece 1 ve Derece 2 advers reaksiyonlar	Genellikle doz ayarlanması gerekli değildir. Gereken şekilde destekleyici bakım uygulanması düşünülmelidir.
Tolere edilemeyen ve doz azaltımı veya destekleyici bakımla tedavi edilemeyen Derece 2 advers reaksiyonlar	Advers reaksiyon Derece ≤ 1 'e gerileyene kadar tedaviye ara verilir. Gereken şekilde destekleyici bakım uygulanmalıdır. Tedavinin daha düşük bir dozla yeniden başlatılması düşünülmelidir.
Derece 3 advers reaksiyonlar (klinik açıdan anlamlı olmayan laboratuvar anormallikleri hariç)	Advers reaksiyon Derece ≤ 1 'e gerileyene kadar tedaviye ara verilir. Gereken şekilde destekleyici bakım uygulanmalıdır. Tedavi daha düşük bir dozla yeniden başlatılmalıdır.
Derece 4 advers reaksiyonlar (klinik açıdan anlamlı olmayan laboratuvar anormallikleri hariç)	Tedaviye ara verilir. Uygun tıbbi bakım başlatılmalıdır. Advers reaksiyon Derece ≤ 1 'e gerilerse tedavi daha düşük bir dozla yeniden başlatılmalıdır. Advers reaksiyon gerilemezse CABOMETRYX kalıcı şekilde kesilmelidir.

Not: Toksikite dereceleri Advers Olaylar için Ulusal Kanser Enstitüsü Ortak Terminoloji Kriterleri, Versiyon 4.0'a (NCI-CTCAE v4) uygundur.

Eş zamanlı tıbbi ürünler

CYP3A4'ü güçlü şekilde inhibe eden eşzamanlı tıbbi ürünler dikkatli şekilde kullanılmalıdır ve CYP3A4'ün güçlü indükleyicileri olan eşzamanlı ürünlerin kronik kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

CYP3A4'ü indükleme veya inhibe etme potansiyeli minimal olan veya hiç olmayan alternatif bir eşzamanlı tıbbi ürünün seçilmesi düşünülmelidir.

Uygulama şekli:

CABOMETYX oral kullanıma yöneliktir. Tabletler bütün halde yutulmalı, çiğnenmemelidir. Hastalara CABOMETYX almadan önceki en az 2 saat ve aldıktan sonraki 1 saat süresince hiçbir şey yememesi söylenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Kabozantinib hafif veya orta derecede böbrek yetmezliği bulunan hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır. Şiddetli böbrek yetmezliği bulunan hastalarda kabozantinibin güvenlilik ve etkililiği kanıtlanmadığından bu popülasyonda kullanımı önerilmez.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalar (Child Pugh B) için sınırlı veri bulunduğundan, herhangi bir doz önerisi sağlanamaz. Bu hastalarda genel güvenliğin yakından takip edilmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child Pugh C) klinik deneyim yoktur, bu nedenle bu hastalarda kabozantinib kullanılması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Kardiyak yetmezliği:

Kardiyak yetmezliği olan hastalara ilişkin veriler sınırlıdır. Herhangi bir spesifik doz önerisinde bulunulamamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Kabozantinibin çocuklar ve 18 yaş altı adolesanlardaki güvenliliği ve etkililiği henüz kanıtlanmamıştır. Veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş) kabozantinib kullanılırken herhangi bir spesifik doz ayarlaması önerilmez.

İrk:

Etnik kökene göre doz ayarlaması gerekmez (bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Olayların çoğu tedavinin erken dönemlerinde ortaya çıkabildiğinden, tedaviyi uygulayan hekim doz değişikliklerinin gerekli olup olmadığını belirlemek için tedavinin ilk sekiz haftasında hastayı yakından değerlendirmelidir. Genel olarak erken dönemde başlayan olaylar arasında hipokalsemi, hipokalemi, trombositopeni, hipertansiyon, palmar-plantar eritrodizestezi sendromu (PPES), proteinüri ve gastrointestinal (GI) olaylar (abdominal ağrı, mukozal enflamasyon, konstipasyon, diyare, kusma) yer alır.

Pivot klinik çalışmada (METEOR) renal hücreli karsinomda önceki vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)-hedefli tedaviyi takiben, bir AO'dan kaynaklanan doz azaltımı ve doz kesme olayları kabozantinible tedavi uygulanan hastaların sırasıyla %59,8'inde ve %70'inde ortaya çıkmıştır. Hastaların %19,3'ünde iki doz azaltımı gerekli olmuştur.

İlk doz azaltımına kadar geçen medyan süre 55 gün, ilk doz durdurmaya kadar geçen medyan süre ise 38 gün olmuştur.

Klinik çalışmada (CABOSUN) daha önce tedavi uygulanmamış renal hücreli karsinomda doz azaltımı ve doz kesme olayları kabozantinible tedavi uygulanan hastaların sırasıyla %46'sında ve %73'ünde ortaya çıkmıştır.

Klinik çalışmada (CELESTIAL), daha önce uygulanmış olan sistemik tedaviyi takiben hepatoselüler karsinomda doz azaltımı ve doz kesme olayları kabozantinib ile tedavi edilen hastaların sırasıyla % 62 ve % 84'ünde ortaya çıkmıştır. Hastaların % 33'ünde iki doz azaltımı gerekmiştir. İlk doz azaltımına kadar geçen medyan süre 38 gün, ilk doz durdurmaya kadar geçen medyan süre ise 28 gün olmuştur. Hafif veya orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastaların daha yakından takip edilmesi önerilmektedir.

Hepatik etkiler

Kabozantinib ile tedavi edilen hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler (alanin aminotransferaz [ALT], aspartat aminotransferaz [AST] ve bilirubinde artışlar) sıklıkla gözlenmiştir. Kabozantinib tedavisine başlamadan önce karaciğer fonksiyon testlerinin (ALT, AST ve bilirubin) yapılması ve tedavi sırasında yakından izlenmesi önerilmektedir. Kabozantinib tedavisi ile ilgili olduğu düşünülen karaciğer fonksiyon testleri kötüleşen hastalar için (yani alternatif bir neden bulunmadığı durumlarda), Tablo 1'deki doz değişikliği tavsiyesine uyulmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Kabozantinib, esas olarak hepatik yolla elimine edilir. Hafif veya orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda genel güvenliğin daha yakından izlenmesi önerilmektedir (ayrıca bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2). Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastaların (Child-Pugh B) göreceli olarak daha yüksek oranında kabozantinib tedavisi ile hepatik ensefalopati gelişmiştir. Kabozantinib bu popülasyonda çalışılmadığından ve bu hastalarda maruziyetin artması nedeniyle şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh C) olan hastalarda kullanım için CABOMETYX önerilmez.

Hepatik ensefalopati

HSK çalışmasında (CELESTIAL), hepatik ensefalopati kabozantinibte plasebo kolundan daha sık rapor edilmiştir. Kabozantinib, diyare, kusma, iştah azalması ve elektrolit anormallikleri ile

ilişkilendirilmiştir. Karaciğerleri zarar görmüş HSK hastalarında, bu hepatik olmayan etkiler hepatik ensefalopati gelişimi için hızlandırıcı faktör olabilir. Hastalar hepatik ensefalopati bulguları ve semptomları açısından izlenmelidir.

Perforasyonlar ve fistüller

Kabozantinib ciddi, bazen ölümcül olan gastrointestinal (Gİ) perforasyonlar ve fistüller gözlenmiştir. Enflamatuvar bağırsak hastalığı (örneğin Crohn hastalığı, ülseratif kolit, peritonit, divertikülit veya apandisit), Gİ kanalda tümör infiltrasyonu görülen veya daha önce uygulanmış Gİ ameliyatında komplikasyonlar (özellikle gecikmiş veya tam olmayan iyileşme ile ilişkili ise) yaşamış olan hastalar kabozantinib tedavisine başlanmadan önce dikkatli şekilde değerlendirilmelidir ve sonrasında apse ve sepsis dahil perforasyon ve fistül semptomları açısından yakından takip edilmelidir. Tedavi sırasında geçmeyen veya tekrarlayan diyare anal fistül oluşumu açısından bir risk faktörü olabilir. Yeterli düzeyde kontrol altına alınamayan fistül veya Gİ perforasyon görülen hastalarda kabozantinib kesilmelidir.

Gastrointestinal (Gİ) hastalıkları

Diyare, bulantı/kusma, iştah azalması ve stomatit/ağızda ağrı en sık bildirilen Gİ advers reaksiyonlarından bazılarıdır (bkz. Bölüm 4.8). Dehidrasyonu, elektrolit dengesizliklerini ve kilo kaybını önlemek için antiemetikler, antidiyareik ilaçlar veya antasitler ile destekleyici bakım da dahil olmak üzere, derhal tıbbi tedavi yapılmalıdır. Sürekli veya tekrarlayan önemli Gİ advers reaksiyonları durumunda, doz kesme veya azaltımı veya kabozantinibin kalıcı olarak kesilmesi düşünülmelidir (bkz. Tablo 1).

Tromboembolik olaylar

Kabozantinib ile pulmoner embolizmi ve bazen ölümcül olan arteriyel tromboembolizmi de içeren venöz tromboembolizm olayları gözlenmiştir. Bu olaylar açısından risk altında olan veya bu olayları içeren bir öyküye sahip olan hastalarda kabozantinib dikkatli kullanılmalıdır. HSK çalışmasında (CELESTIAL), bir ölümcül olay da dahil olmak üzere kabozantinib ile portal ven trombozu gözlenmiştir. Portal ven invazyon öyküsü olan hastaların portal ven trombozu gelişme riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Akut miyokard enfarktüsü veya klinik açıdan anlamlı başka herhangi bir tromboembolik komplikasyon yaşayan hastalarda kabozantinib kesilmelidir.

Hemoraji

Kabozantinib kullanımı ile birlikte bazen ölümcül olan şiddetli hemoraji gözlenmiştir. Şiddetli kanama öyküsüne sahip olan hastalar kabozantinib tedavisine başlanmadan önce dikkatli şekilde değerlendirilmelidir. Şiddetli kanama görülen veya şiddetli kanama riski altında olan hastalara kabozantinib uygulanmamalıdır.

HSK çalışmasında (CELESTIAL), ölümcül hemorajik olayların, plaseboya göre kabozantinib ile daha sık görüldüğü rapor edilmiştir. İlerlemiş HSK popülasyonunda ciddi hemoraji için zemin hazırlayan risk faktörleri, majör kan damarlarının tümör invazyonu ve altta yatan karaciğer sirozu ile sonuçlanan özofagus varislerinin varlığı, portal hipertansiyon ve trombositopeni olabilir. CELESTIAL çalışmasında, birlikte antikoagülasyon tedavisi veya antiplatelet ajanları alan hastalar hariç tutulmuştur. Ayrıca, tedavi edilmemiş veya tamamen

tedavi edilmemiş kanamalı veya kanama riski yüksek varisleri olan hastalar da bu çalışmadan dışlanmıştır.

Anevrizmalar ve arter diseksiyonları

VEGF yolak inhibitörlerinin, hipertansiyonu olan veya olmayan hastalarda kullanılması, anevrizmalar ve/veya arter diseksiyonlarının oluşumunu kolaylaştırabilir. CABOMETYX başlamadan önce hipertansiyon veya anevrizma öyküsü gibi risk faktörleri olan hastalarda bu risk dikkatle değerlendirilmelidir.

Trombositopeni

HSK çalışmasında (CELESTIAL), trombositopeni ve trombosit azalması bildirilmiştir. Trombosit seviyeleri kabozantinib tedavisi sırasında izlenmeli ve trombositopeninin ciddiyetine göre doz değiştirilmelidir (bkz. Tablo 1).

Yara komplikasyonları

Kabozantinib ile birlikte yara komplikasyonları gözlenmiştir. Kabozantinib tedavisi mümkünse dental cerrahi operasyonlar veya invaziv dental prosedürler dahil olmak üzere planlı cerrahilerden en az 28 gün önce kesilmelidir. Cerrahiden sonra kabozantinib tedavisine devam etme kararı yeterli yara iyileşmesine ilişkin klinik karara göre verilmelidir. Tıbbi müdahale gerektiren yara iyileşmesi komplikasyonları yaşayan hastalarda kabozantinib kesilmelidir.

Hipertansiyon

Kabozantinib kullanımı ile birlikte hipertansiyon gözlenmiştir. Kabozantinib tedavisine başlanmadan önce kan basıncı iyi şekilde kontrol altına alınmalıdır. Kabozantinib tedavisi sırasında tüm hastalar hipertansiyon açısından izlenmeli ve gerektiğinde standart anti-hipertansif tedavi uygulanmalıdır. Anti-hipertansiflerin kullanılmasına karşın devam eden hipertansiyon vakalarında kabozantinib dozu azaltılmalıdır.

Hipertansiyon şiddetliyse ve anti-hipertansif tedavisine ve kabozantinib dozunun azaltılmasına karşın devam ediyorsa kabozantinib kesilmelidir. Hipertansif kriz durumunda kabozantinib kesilmelidir.

Osteonekroz

Kabozantinib kullanımı ile birlikte çene osteonekrozu (ÇON) olayları gözlenmiştir. Kabozantinib tedavisine başlanmadan önce ve kabozantinib tedavisi boyunca periyodik olarak oral muayene yapılmalıdır. Hastalara ağız hijyeni uygulamaları konusunda bilgi verilmelidir. Kabozantinib tedavisi, mümkünse, planlanan diş cerrahisi veya invaziv diş prosedürlerinden en az 28 gün önce durdurulmalıdır. Bifosfonatlar gibi ÇON ile ilişkili ajanları alan hastalarda dikkatli olunmalıdır. ÇON yaşayan hastalarda kabozantinib kesilmelidir.

Palmar-plantar eritrodizestezi sendromu

Kabozantinib kullanımı ile birlikte palmar-plantar eritrodizestezi sendromu (PPES) gözlenmiştir. PPES şiddetli olduğunda kabozantinib tedavisine ara verilmesi düşünülmelidir. PPES derece 1'e gerilediğinde kabozantinib tedavisi daha düşük bir dozla yeniden başlatılmalıdır.

Proteinüri

Kabozantinib kullanımı ile birlikte proteinüri gözlenmiştir. Kabozantinib tedavisi sırasında idrardaki protein düzeyi düzenli şekilde izlenmelidir. Nefrotik sendrom gelişen hastalarda kabozantinib kullanımı kesilmelidir.

Posterior reversibl ensefalopati sendromu

Kabozantinib kullanımı ile birlikte Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu (PRES) gözlenmiştir. Nöbetler, baş ağrısı, görme bozuklukları, konfüzyon veya zihinsel fonksiyon değişikliklerinin de aralarında olduğu birden fazla semptom sergileyen tüm hastalarda bu sendrom düşünülmelidir. PRES gözlenen hastalarda kabozantinib tedavisi kesilmelidir.

QT aralığında uzama

Kabozantinib QT aralığı uzaması öyküsüne sahip hastalarda, anti-aritmikler alan hastalarda veya önceden mevcut önemli kardiyak hastalık, bradikardi veya elektrolit bozuklukları olan hastalarda dikkatli şekilde kullanılmalıdır. Kabozantinib kullanılırken tedavi sırasında EKG ve elektrolitlerin (serum kalsiyum, potasyum ve magnezyum) izlenmesini de içeren periyodik takip düşünülmelidir.

Tiroid disfonksiyonu

Tüm hastalarda başlangıçta tiroid fonksiyonunun laboratuvar ölçümü önerilir. Önceden hipotiroidizmi veya hipertiroidizmi olan hastalar, kabozantinib tedavisine başlamadan önce standart tıbbi uygulamaya göre tedavi edilmelidir. Kabozantinib tedavisi sırasında tüm hastalar tiroid disfonksiyonunun belirti ve semptomları açısından yakından izlenmelidir. Kabozantinib tedavisi boyunca tiroid fonksiyonu periyodik olarak izlenmelidir. Tiroid disfonksiyonu gelişen hastalar standart tıbbi uygulamaya göre tedavi edilmelidir.

Biyokimyasal laboratuvar test anormallikleri

Kabozantinib, artan elektrolit anormallikleri (hipo ve hiperkalemi, hipomagnezemi, hipokalsemi, hiponatremi dahil) insidansı ile ilişkilendirilmiştir. Kabozantinib tedavisi sırasında biyokimyasal parametrelerin izlenmesi ve gerektiğinde standart klinik uygulamaya göre uygun replasman tedavisi başlatılması önerilmektedir. Kabozantinib tedavisi sırasında biyokimyasal parametrelerin izlenmesi ve gerektiğinde standart klinik uygulamaya göre uygun replasman tedavisi başlatılması önerilmektedir. HSK hastalarında hepatik ensefalopati vakaları elektrolit bozukluklarının gelişmesine bağlanabilir. Sürekli veya tekrarlayan önemli anormallikler olması durumunda doz kesme veya azaltımı veya kabozantinibi kalıcı olarak kesme düşünülmelidir (bkz. Tablo 1).

CYP3A4 indükleyicileri ve inhibitörleri

Kabozantinib bir CYP3A4 substratıdır. Kabozantinibin güçlü CYP3A4 inhibitörü ketokonazole eş zamanlı uygulanması kabozantinibin plazma maruziyetinde bir artışa neden olmuştur. Kabozantinib güçlü CYP3A4 inhibitörleri olan ajanlarla birlikte uygulanırken dikkatli olunması gerekmektedir. Kabozantinibin güçlü CYP3A4 indükleyici rifampisinle eş zamanlı uygulanması kabozantinibin plazma maruziyetinde bir düşüşe neden olmuştur. Bu nedenle güçlü CYP3A4 indükleyiciler olan ajanların kronik şekilde kabozantinible birlikte uygulanmasından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5).

P-glikoprotein substratları

MDCK-MDR1 hücrelerinin kullanıldığı iki yönlü bir tayinde kabozantinibin P-glikoprotein (P-gp) transportunun substratı değil bir inhibitörü ($IC_{50} = 7,0 \mu M$) olduğu görülmüştür. Bu nedenle kabozantinib, eşzamanlı uygulanan P-gp substratlarının plazma konsantrasyonlarını artırma potansiyeline sahip olabilir.

Hastalar kabozantinib kullanırken P-gp substratı (örneğin feksofenadin, aliskiren, ambrisentan, dabigatran eteksilat, digoksin, kolşisin, maravirok, posakonazol, ranolazin, saksagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan) alımı konusunda uyarılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

MRP2 inhibitörleri

MRP2 inhibitörlerinin uygulanması, kabozantinibin plazma konsantrasyonlarında artışa yol açabilir. Bu nedenle MRP2 inhibitörlerinin (örneğin siklosporin, efavirenz, emtrisitabin) eşzamanlı kullanımı konusunda dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Yardımcı maddelerle ilgili uyarılar

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Her bir tablet 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum (9,60 mg kroskarmeloz sodyum) ihtiva eder. Bu miktar önemsiz bir miktardır ve sodyuma bağlı herhangi bir etki beklenmez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünlerin kabozantinib üzerindeki etkileri

CYP3A4 inhibitörleri ve indükleyicileri

Güçlü CYP3A4 inhibitörü ketokonazolün (27 gün boyunca her gün 400 mg) sağlıklı gönüllülere uygulanması kabozantinibin klirensini azaltmış (%29 oranında) ve tek doz plazma kabozantinib maruziyetini (EAA) %38 arttırmıştır. Bu nedenle güçlü CYP3A4 inhibitörlerinin (örneğin ritonavir, itrakonazol, eritromisin, klaritromisin, grefurt suyu) kabozantinib ile birlikte uygulanmasına dikkatle yaklaşılmalıdır.

Güçlü CYP3A4 indükleyici rifampisin (31 gün boyunca her gün 600 mg) sağlıklı gönüllülere uygulanması kabozantinibin klirensini arttırmış (4,3 kat) ve tek doz plazma kabozantinib maruziyetini (EAA) %77 azaltmıştır. Bu nedenle, güçlü CYP3A4 indükleyicilerin (örneğin fenitoin, karbamazepin, rifampisin, fenobarbital veya sarı kantaron [*Hypericum perforatum*] içeren bitkisel preparatlar) kabozantinib ile birlikte kronik kullanımından kaçınılmalıdır.

Gastrik pH'ı değiştiren ilaçlar

Sağlıklı gönüllülere proton pompası inhibitörü (PPI) esomeprazolün (6 gün süresince günde 40 mg) 100 mg tek doz kabozantinib ile birlikte uygulanması, plazma kabozantinib maruziyeti (EAA) üzerinde klinik açıdan anlamlı herhangi bir etki ortaya çıkarmamıştır. Gastrik pH'ı değiştiren ajanlar (yani PPI'lar, H2 reseptörü antagonistleri ve antasitler) kabozantinib ile birlikte uygulanırken herhangi bir dozaj ayarlaması endike değildir.

MRP2 inhibitörleri

In vitro veriler kabozantinibin bir MRP2 substratı olduğunu göstermektedir. Bu nedenle MRP2 inhibitörlerinin uygulanması, kabozantinibin plazma konsantrasyonlarında artışlara yol açabilir.

Safra tuzu sekestranları

Kolestiramin ve kolestagel gibi safra tuzu sekestranları kabozantinible etkileşime girebilir ve emilimi (veya yeniden emilimi) etkileyerek potansiyel olarak azalmış maruziyet ortaya çıkarabilir (bkz. Bölüm 5.2). Bu potansiyel etkileşimlerin klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

Kabozantinibin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkileri

Kabozantinibin kontraseptif steroidlerin farmakokinetiği üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. Kontraseptif etkinin değişmeyeceği garanti edilemeyeceğinden bariyer yöntemi gibi ilave bir kontraseptif yöntem kullanılması önerilir.

Kabozantinibin plazma proteinine bağlanma düzeylerinin yüksek olması nedeniyle (bkz. Bölüm 5.2) varfarinle plazma proteini ayırma etkileşimi ortaya çıkması mümkündür. Bu gibi bir kombinasyon durumunda INR değerleri takip edilmelidir.

P-glikoprotein substratları

MDCK-MDR1 hücrelerinin kullanıldığı iki yönlü bir tayinde kabozantinibin P-gp transportunun substratı değil bir inhibitörü ($IC_{50} = 7,0 \mu M$) olduğu görülmüştür. Bu nedenle kabozantinib, eşzamanlı uygulanan P-gp substratlarının plazma konsantrasyonlarını artırma potansiyeline sahip olabilir. Hastalar kabozantinib kullanırken P-gp substratı (örneğin feksofenadin, aliskiren, ambrisentan, dabigatran eteksilat, digoksin, kolşisin, maravirok, posakonazol, ranolazin, saksagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan) alımı konusunda uyarılmalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvan çalışmalarına dayanarak, kabozantinib gebe kadınlara uygulandığında fetusta hasar oluşturabilir. Gebe kalma potansiyeli olan kadınlar kabozantinib tedavisi sırasında gebe kalmaktan kaçınılmalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar kabozantinib kullandıkları sırada gebelikten kaçınmaları konusunda uyarılmalıdır. Kabozantinib alan erkek hastaların kadın partnerleri de gebelikten kaçınılmalıdır. Tedavi sırasında ve tedavinin tamamlanmasını takip eden en az 4 ay süresince erkek ve kadın hastalar ve bunların partnerleri etkili doğum kontrol yöntemleri uygulamalıdır. Oral kontraseptifler belki de “etkili doğum kontrol yöntemleri” olarak kabul edilemeyebileceğinden bariyer yöntemler gibi bir başka yöntemle birlikte kullanılmaları gerekir (bkz. Bölüm 4.5).

Gebelik dönemi

Kabozantinib kullanan hamile kadınlar üzerinde herhangi bir çalışma yapılmamıştır. CABOMETYX'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. Hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar embriyo-fetal ve teratojenik etkiler ortaya koymuştur (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlar açısından söz konusu olan risk bilinmemektedir. Hastanın klinik durumu CABOMETYX ile tedaviyi gerekli kılmadığı takdirde kabozantinib hamilelik sırasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Emzirilen bebekte ortaya çıkması muhtemel ciddi advers etkiler nedeniyle emziren anne kabozantinib kullanmamalı veya bebeğin emzirilmesine son verilmelidir. Kabozantinib veya metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Bebeğin zarar görme potansiyeli nedeniyle anneler CABOMETYX ile uygulanan tedavi sırasında ve tedavinin tamamlanmasını takip eden en az 4 ay süresince emzirmeyi kesmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

İnsan fertilitesine ilişkin herhangi bir bilgi bulunmamaktadır. Klinik dışı güvenilirlik bulguları ışığında, erkek ve kadın fertilitesi CABOMETYX tedavisinden zarar görebilir (bkz. Bölüm 5.3). Hem erkeklere hem de kadınlara bu konuda tavsiye almaları ve tedaviden önce fertilite korumasını düşünmeleri önerilmelidir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Kabozantinib motorlu taşıt ve makine kullanma becerisi üzerinde çok az etkiye sahiptir. Bitkinlik ve güçsüzlük gibi advers reaksiyonlar kabozantinib ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle motorlu taşıt ve makine kullanırken dikkatli olunması önerilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

RHK popülasyonunda (\geq %1 insidans) en yaygın ciddi advers ilaç reaksiyonları abdominal ağrı, diyare, bulantı, hipertansiyon, embolizm, hiponatremi, pulmoner embolizm, kusma, dehidratasyon, yorgunluk, asteni, iştah azalması, derin ven trombozu, baş dönmesi, hipomagnezemi ve palmar-plantar eritrodizestezi sendromudur (PPES).

RHK popülasyonunda tüm derecelerden en sık bildirilen advers reaksiyonlar (hastaların en az %25'i tarafından yaşanan) diyare, yorgunluk, bulantı, iştah azalması, PPES, hipertansiyon, kilo kaybı, kusma, disgezi, konstipasyon ve AST artışıdır. Hipertansiyon, daha önce VEGF-hedefli tedavi görmüş olan RHK hastalarına (%37) kıyasla hiç tedavi uygulanmamış RHK popülasyonunda (%67) daha sık gözlenmiştir.

HSK popülasyonunda (\geq %1 insidans) en yaygın ciddi advers ilaç reaksiyonları hepatik ensefalopati, asteni, yorgunluk, PPES, diyare, hiponatremi, kusma, abdominal ağrı ve trombositopenidir.

HSK popülasyonunda tüm derecelerden en sık bildirilen advers reaksiyonlar (hastaların en az %25'i tarafından yaşanan) diyare, iştah azalması, PPES, yorgunluk, bulantı hipertansiyon ve kusmadır.

İstenmeyen etkilerin tablo özet listesi

Kabozantinibin klinik çalışmalarında tanımlanan veya kabozantinibin pazarlama sonrası kullanımından sonra bildirilen istenmeyen etkiler, Tablo 2’de MedDRA Sistem Organ Sınıfı ve sıklık kategorilerine göre listelenmiştir. Sıklıklar tüm dereceleri temel almaktadır ve şu şekilde tanımlanmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her sıklık derecesi grubunda istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır.

Tablo 2: Kabozantinib ile klinik çalışmalarda veya pazarlama sonrası dönemde tedavi edilen hastalarda bildirilen advers ilaç reaksiyonları (AİR’ler)

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Bilinmiyor
Enfeksiyon ve enfestasyonlar		apse		
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	anemi, trombositopenia	nötropeni ^a , lenfopeni ^a		
Endokrin hastalıkları	Hipotiroidizm ^c			
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	iştah azalması, hipomagnezemi ^b , hipokalemi ^b , hipoalbuminemi ^b	dehidratasyon, hipofosfatemi ^b , hiponatremi ^b , hipokalsemi ^b , hiperkalemi ^c , hiperbilirubinemi ^c , hiperglisemi ^c , hipoglisemi ^b		
Sinir sistemi hastalıkları	disguzi, baş ağrısı, dönmesi	periferik nöropati (duyusal dahil)	konvülsiyon	serebro-vasküler olay
Kulak ve iç kulak hastalıkları		tinnitus		
Kardiyak hastalıklar				miyokardiyal enfarktüs
Vasküler hastalıkları	hipertansiyon ^e , hemoraji [*]	derin ven trombozu, venöz tromboz, arteriyel tromboz		anevrizmalar ve arter diseksiyonları
Solunum, göğüs bozuklukları ve	disfoni, dispne, öksürük	pulmoner embolizm,		

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Bilinmiyor
mediastinal hastalıkları				
Gastrointestinal hastalıkları	diyare*, bulantı, kusma, stomatit, konstipasyon, abdominal ağrı ^d , dispepsi, üst abdominal ağrı,	gastrointestinal perforasyon*, fistül*, gastro-özofageal reflü hastalığı, hemoroid, ağızda ağrı, ağız kuruluğu, disfaji, glossodini	pankreatit,	
Hepato-bilier hastalıkları		hepatik ensefalopati*	kolestatik hepatit	
Deri ve deri altı doku hastalıkları	palmar-plantar eritrodizestezi sendromu, döküntü	kaşıntı, alopesi, cilt kuruluğu, dermatit akneiform, saç rengi değişikliği, hiperkeratoz		
Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları	ekstremitte ağrısı	kas spazmları, artralji	çene osteonekrozu	
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları		proteinüri		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	yorgunluk, mukozal enflamasyon, asteni, periferik ödem			
Araştırmalar	kilo kaybı, serum ALT artışı, AST artışı	kan ALP artışı, GGT artışı, kan kreatinin artışı, amilaz artışı, lipaz artışı, kan kolesterol düzeyi artışı ^c , kan trigliserid artışı ^c		
Yaralanma, zehirlenme ve uygulamayla ilgili komplikasyonlar			yara komplikasyonları ^f	

*Seçilen istenmeyen etkilerin daha fazla karakterize edilmiş açıklaması için bkz Bölüm 4.8.

Aşağıdaki terimler, uygun sıklık sınıflandırmasını elde etmek için birleştirilmiştir:

^a Azalmış hematoloji parametreleri: Lenfopeni ve lenfosit sayısında azalma; Nötropeni ve nötrofil sayısında azalma; Trombositopeni ve platelet sayısında azalma.

^b Azalmış biyokimya parametreleri: Hipoalbuminemi ve kan albümininde azalma; Hipokalsemi ve kan kalsiyumunda azalma; Hipoglisemi ve kan glukoz seviyesinde azalma; Hipokalemi ve kan potasyumunda azalma; Hipomagnezemi ve kan magnezyumunda azalma; Hiponatremi ve kan sodyumunda azalma; Hipofosfatemi ve kan fosforunda azalma.

^c Yükselmiş biyokimya parametreleri: Kan kolesterolünde artış ve hiperkolesterolemi; Hiperbilirubinemi ve kan bilirubininde artış; Hiperglisemi ve kan glukoz seviyesinde artış; Hipotiroidizm ve kan tiroid uyarıcı hormonunda artış; Hiperkalemi ve kan potasyumunda artış; Trigliserid artışı ve hipertrigliseridemi.

^d Abdominal ağrı, abdominal rahatsızlık, üst abdominal ağrı ve alt abdominal ağrı.

^e Hipertansiyon ve kan basıncında artış.

^f Bozulmuş iyileşme ve kesi yeri komplikasyonu.

Seçilen yan etkilerin açıklaması

Aşağıdaki reaksiyonlarla ilgili veriler, RHK konusunda gerçekleştirilmiş pivot çalışmalarda daha önce uygulanmış olan VEGF-hedefli tedaviyi takiben oral yolla her gün 60 mg CABOMETYX alan hastalara ve daha önce tedavi uygulanmamış RHK hastalarına ve daha önce uygulanmış olan sistemik tedaviyi takiben HSK hastalarına dayanmaktadır (bkz. Bölüm 5.1).

Gastrointestinal (Gİ) perforasyon (bkz. Bölüm 4.4)

RHK'de önceki VEGF-hedefli tedaviyi takiben gerçekleştirilmiş olan çalışmada (METEOR), kabozantinible tedavi uygulanan RHK hastalarının %0,9'unda (3/331) Gİ perforasyonlar bildirilmiştir. Olayların Derece 2 veya 3 olduğu belirlenmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan sürenin 10,0 hafta olduğu görülmüştür.

Daha önce tedavi uygulanmamış hastalar üzerinde gerçekleştirilen RHK çalışmasında (CABOSUN) GI perforasyonlar, kabozantinible tedavi uygulanan hastaların %2,6'sında (2/78) bildirilmiştir. Derece 4 veya 5 olaylar.

HSK çalışmasında (CELESTIAL) Gİ perforasyonlar, kabozantinible tedavi uygulanan hastaların %0,9 unda (4/467) bildirilmiştir. Tüm olaylar Derece 3 veya 4 olduğu belirlenmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan sürenin 5,9 hafta olduğu görülmüştür.

Kabozantinib klinik programında ölümcül perforasyonlar ortaya çıkmıştır.

Hepatik ensefalopati (bkz. Bölüm 4.4)

HSK çalışmasında (CELESTIAL) hepatik ensefalopati (hepatik ensefalopati, ensefalopati, hiperamonemik ensefalopati), kabozantinible tedavi uygulanan hastaların %5,6'unda (26/467); (%2,8'inde Derece 3-4 olayı ve birinde (%0,2) Derece 5) olayı bildirilmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan sürenin 5,9 hafta olduğu görülmüştür. RSK çalışmalarında (METEOR ve CABOSUN) hepatik ensefalopati vakası rapor edilmemiştir.

Diyare (bkz. Bölüm 4.4)

RHK'de önceki VEGF-hedefli tedaviyi takiben gerçekleştirilmiş olan çalışmada (METEOR) diyare, kabozantinible tedavi uygulanan RHK hastalarının %74'ünde (245/331) (%11'inde

Derece 3-4 olaylar) bildirilmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan sürenin 4,9 hafta olduğu görülmüştür.

Daha önce tedavi uygulanmamış hastalar üzerinde gerçekleştirilen RHK çalışmasında (CABOSUN) diyare, kabozantinible tedavi uygulanan hastaların %73'ünde (57/78) (%10'unda Derece 3-4 olaylar) bildirilmiştir.

HSK çalışmasında (CELESTIAL) diyare, kabozantinible tedavi uygulanan hastaların %54 unda (251/467) (%9,9'unda Derece 3-4 olaylar) bildirilmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan sürenin 4,1 hafta olduğu görülmüştür. Diyare sırasıyla 84/467 (%18), 69/467 (%15), 5/467 (%1) oranında doz değişimine, kesilmesine ve kalıcı olarak kesilmesine neden olmuştur.

Fistüller (bkz. Bölüm 4.4)

RHK'de önceki VEGF-hedefli tedaviyi takiben gerçekleştirilmiş olan çalışmada (METEOR), kabozantinible tedavi uygulanan hastaların %1,2'sinde (4/331) fistüller bildirilmiştir ve hastaların %0,6'sında görülen anal fistüller de buna dahildir. Olaylardan bir tanesinin Derece 3, kalanların ise Derece 2 olduğu saptanmıştır. Başlangıca kadar geçen medyan sürenin 30,3 hafta olduğu görülmüştür. Daha önce tedavi uygulanmamış hastalar üzerinde gerçekleştirilen RHK çalışmasında (CABOSUN) hiç fistül vakası bildirilmemiştir.

HSK çalışmasında (CELESTIAL); HSK hastalarının %1,5'inde (7/467) fistüller bildirilmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan sürenin 14 hafta olduğu görülmüştür.

Kabozantinib klinik programında ölümcül fistüller ortaya çıkmıştır.

Hemoraji (bkz. Bölüm 4.4)

RHK'de önceki VEGF-hedefli tedaviyi takiben gerçekleştirilmiş olan çalışmada (METEOR), kabozantinible tedavi uygulanan RHK hastalarında şiddetli (Derece ≥ 3) hemorajik olayların insidansının %2,1 (7/331) olduğu belirlenmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan sürenin 20,9 hafta olduğu görülmüştür.

Daha önce tedavi uygulanmamış RHK çalışmasında (CABOSUN), kabozantinible tedavi uygulanan RHK hastalarında şiddetli (Derece ≥ 3) hemorajik olayların insidansının %5,1 (4/78) olduğu belirlenmiştir.

HSK çalışmasında (CELESTIAL), kabozantinible tedavi uygulanan hastalarda şiddetli (Derece ≥ 3) hemorajik olayların insidansının %7,3 (34/467) olduğu belirlenmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan sürenin 9,1 hafta olduğu görülmüştür. Kabozantinib klinik programında ölümcül kanamalar ortaya çıkmıştır.

Posterior Reversibl Ensefalopati Sendromu (PRES) (bkz.Bölüm 4.4)

METEOR veya CABOSUN veya CELESTIAL çalışmasında hiçbir PRES vakası bildirilmemiştir, fakat diğer klinik çalışmalarda (2/4872 gönüllüde, % 0.04) nadiren PRES bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; eposta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Kabozantinib doz aşımının herhangi bir spesifik tedavisi yoktur ve doz aşımının olası semptomları belirlenmemiştir.

Doz aşımından şüphelenilmesi durumunda kabozantinib uygulaması durdurulmalıdır ve destekleyici bakım uygulanmalıdır. Herhangi bir olası değişim eğiliminin değerlendirilmesi amacıyla metabolik klinik laboratuvar parametreleri en az haftada bir veya klinik açıdan uygun görüldüğü şekilde takip edilmelidir. Doz aşımı ile ilişkili advers reaksiyonlar için semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

5.FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grup: antineoplastik ajan, protein kinaz inhibitörü
ATC kodu: L01XE26.

Etki mekanizması

Kabozantinib tümör büyümesinden, anjiyogenezden, patolojik kemik yeniden modellenmesinden, ilaç direncinden ve metastatik kanser progresyonundan sorumlu birden fazla reseptör tirozin kinazı (RTK) inhibe eden küçük bir moleküldür. Kabozantinib çeşitli kinazlara karşı inhibe edici aktivitesi açısından değerlendirilmiştir ve MET (hepatosit büyüme faktörü reseptörü proteini) ve VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) reseptörlerini inhibe ettiği bulunmuştur. Ek olarak kabozantinib GAS6 reseptörü (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, kök hücre faktörü reseptörü (KIT), TRKB, Fms-benzeri tirozin kinaz-3 (FLT3) ve TIE-2'nin de aralarında olduğu başka tirozin kinazları da inhibe etmektedir.

Farmakodinamik etkiler

Kabozantinib geniş çeşitlilikte prelinik tümör modellerinde dozla ilişkili tümör büyümesi inhibisyonu ve tümör regresyonu sergilemiştir ve/veya metastazı inhibe etmiştir.

Kardiyak elektrofizyoloji

Medullar tiroid kanseri hastaları üzerinde gerçekleştirilen bir kontrollü klinik çalışmada kabozantinib tedavisine (günde 140 mg dozunda) başlanmasını takiben Fridericia ile düzeltilmiş QT aralığında (QTcF) 29. Günde (fakat 1. Günde değil) başlangıca göre 10 - 15 ms'lik bir artış gözlenmiştir. Bu etki kardiyak dalga formu morfolojisinde bir değişiklik veya yeni ritimlerle ilişkilendirilmemiştir. Bu çalışmada kabozantinible tedavi uygulanan hastaların veya RHK veya HSK çalışmalarında kabozantinible tedavi uygulanan gönüllülerin hiçbirinde (60 mg dozunda) doğrulanmış QTcF >500 ms gözlenmemiştir.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

Renal hücreli karsinom

Önceden vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) hedefli tedavi almış RHK hastalarında randomize çalışma (METEOR) Önceki vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)-hedefli tedaviyi takiben renal hücreli karsinom tedavisinde CABOMETYX'in güvenliliği ve etkililiği randomize, açık etiketli, çok merkezli bir Faz 3 çalışmada (METEOR) değerlendirilmiştir. Daha önce en az 1 VEGF reseptörü tirozin kinaz inhibitörü (VEGFR TKI) almış olan berrak hücreli bileşene sahip ilerlemiş RHK hastaları (N=658) CABOMETYX (N=330) veya everolimus (N=328) almak üzere randomize edilmiştir (1/1). Hastaların daha önce sitokinlerin ve VEGF'yi, programlı ölüm 1 (PD-1) reseptörünü veya onun ligandlarını hedef alan antikörlerin da aralarında olduğu başka tedaviler almış olmasına izin verilmiştir. Beyin metastazları tedavi edilmiş olan hastaların çalışmaya katılmasına izin verilmiştir. Progresyonsuz sağkalım (PFS) körleştirilmiş bir bağımsız radyolojik inceleme kurulu tarafından değerlendirilmiştir ve randomize edilmiş olan ilk 375 gönüllü üzerinde primer analiz gerçekleştirilmiştir. Sekonder etkililik sonlanma noktaları objektif yanıt oranı (ORR) ve genel sağkalım (OS) olarak belirlenmiştir.

Tümör değerlendirmeleri ilk 12 ay süresince 8 haftada bir ve ardından 12 haftada bir gerçekleştirilmiştir.

Başlangıçtaki demografik özellikler ve hastalık özellikleri CABOMETYX ve everolimus kollarında birbiri ile benzerlik sergilemiştir.

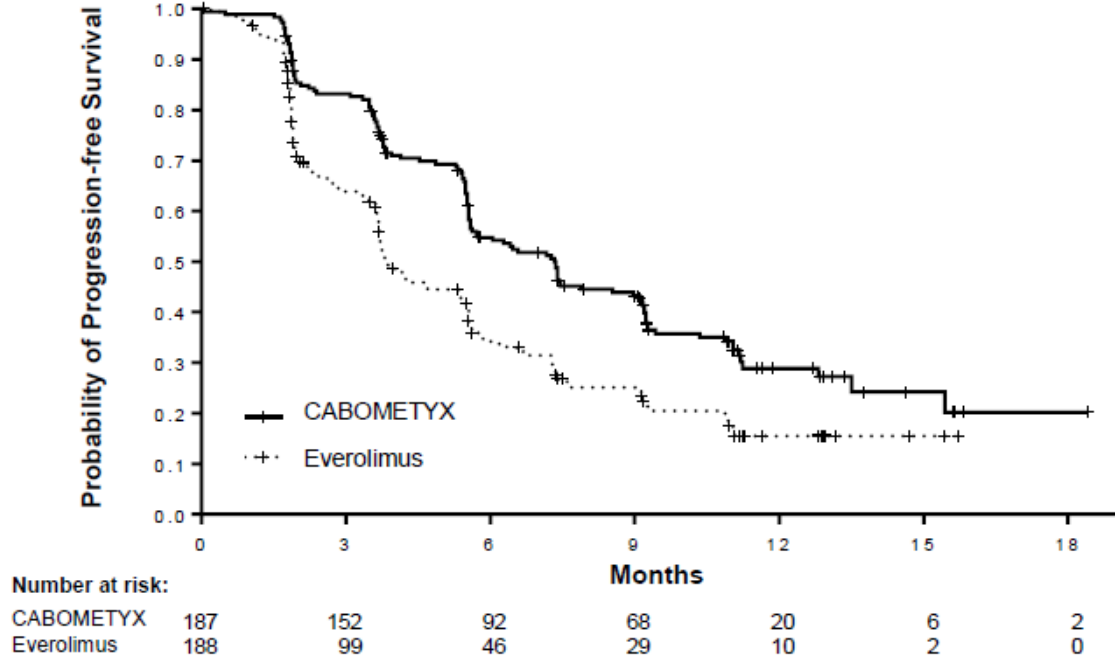
Hastaların çoğunun erkek (%75) ve medyan yaşı 62 olduğu belirlenmiştir. Yüzde yetmiş biri (%71) daha önce yalnızca bir VEGFR TKI almıştır; hastaların %41'inin daha önce aldığı tek VEGFR TKI'nın sunitinib olduğu belirlenmiştir. Prognostik risk kategorisine ilişkin Memorial Sloan Kettering Cancer Center kriterlerine göre %46'sının olumlu (0 risk faktörü), %42'sinin orta (1 risk faktörü) ve %13'ünün kötü (2 veya 3 risk faktörü) olduğu görülmüştür. Hastaların %54'ünün 3 veya daha fazla organında metastatik hastalık tespit edilmiştir ve bu organları akciğer (%63), lenf düğümleri (%62), karaciğer (%29) ve kemikler (%22) oluşturmaktadır. Medyan tedavi süresinin CABOMETYX alan hastalarda 7,6 ay (aralık 0,3 – 20,5), everolimus alan hastalarda ise 4,4 ay (aralık 0,21 – 18,9) olduğu belirlenmiştir.

CABOMETYX için everolimus ile kıyasla PFS'de istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gösterilmiştir (Şekil 1 ve Tablo 3). PFS analizi sırasında planlı bir OS analizi gerçekleştirilmiştir ve istatistiksel anlamlılığa ilişkin ara sınıra ulaşmamıştır (202 olay, HR=0,68 [0,51 , 0,90], p=0,006). Daha sonra gerçekleştirilen planlı olmayan bir ara OS analizinde CABOMETYX'e randomize edilmiş hastalarda everolimusa kıyasla istatistiksel olarak anlamlı iyileşme ortaya konmuştur (320 olay, medyan 21,4 aya karşılık 16,5 ay; HR=0,66 [0,53, 0,83], p=0,0003; Şekil 2). 430 olayda bir takip analizi (tanımlayıcı) ile OS için karşılaştırılabilir bulgular gözlenmiştir.

ITT popülasyon üzerinde gerçekleştirilen keşifsel PFS ve OS analizleri de yaşa (<65 veya ≥65), cinsiyete, MSKCC risk grubuna (olumlu, orta, kötü), ECOG durumuna (0 veya 1), tanıdan randomizasyona kadar geçen süreye (<1 yıl veya ≥1 yıl), tümör MET durumuna (yüksek veya düşük veya bilinmiyor), kemik metastazları (yok veya var), viseral metastazlar (yok veya var), viseral ve kemik metastazları (yok veya var), önceki VEGFR-TKI'ların sayısı (1 veya ≥2), ilk VEGFR-TKI'nın süresi (≤6 ay veya >6 ay) göre oluşturulmuş farklı alt gruplarda everolimusa kıyasla CABOMETYX lehine tutarlı sonuçlar ortaya koymuştur.

Objektif yanıt oranı bulguları Tablo 4'te özetlenmektedir.

Şekil 1: Daha önce uygulanan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)-hedefli tedavinin ardından RHK'li gönüllülerde bağımsız radyolojik inceleme kurulu incelemesiyle elde edilen Kaplan Meier progresyonsuz sağkalım eğrisi (randomize edilen ilk 375 gönüllü) (METEOR)

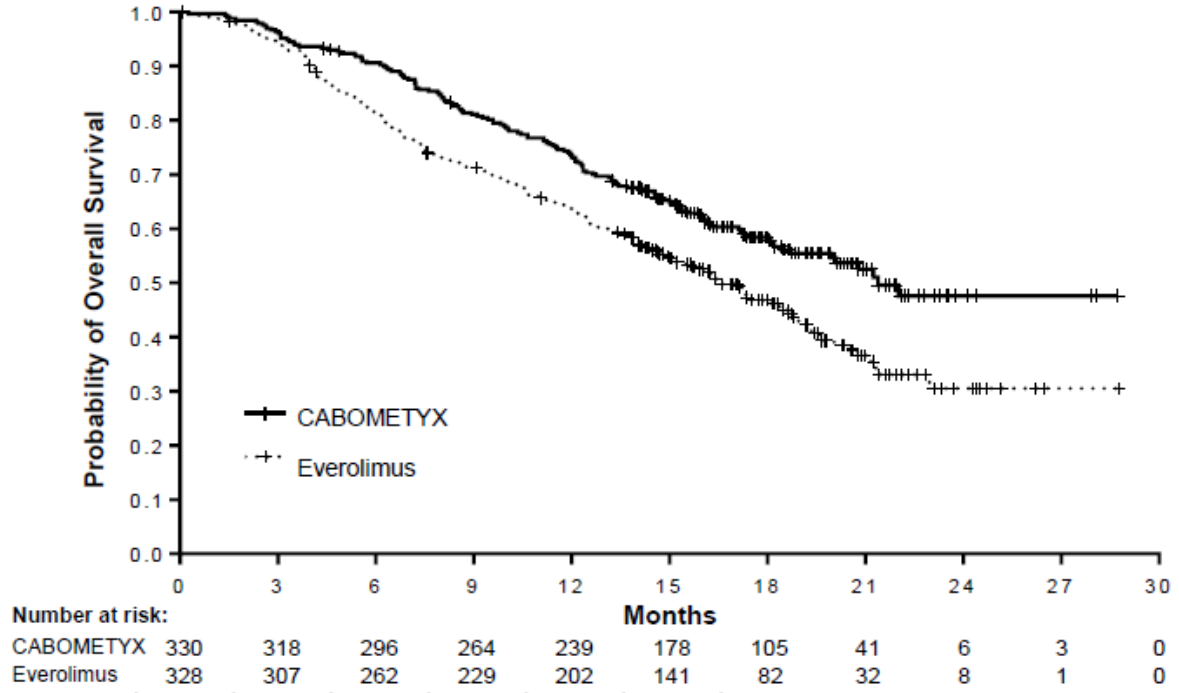


Tablo 3: Daha önce uygulanan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)-hedefli tedavinin ardından RHK'li gönüllülerde bağımsız radyolojik inceleme kurulu incelemesiyle elde edilen PFS bulgularının özeti (METEOR)

Sonlanma Noktası	Primer PFS analizi Popülasyonu		Tedavi Amaçlı Popülasyon	
	CABOMETYX N=187	Everolimus N= 188	CABOMETYX N = 330	Everolimus N = 328
Medyan PFS (%95 GA), ay	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 GA), p değeri ¹	0,58 (0,45 , 0,74), p<0,0001		0,51 (0,41 , 0,62) , p<0,0001	

¹ basamaklandırılmış log rank testi

Şekil 2: Daha önce uygulanan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)-hedefli tedavinin ardından RHK'li gönüllülerde genel sağkalıma ilişkin Kaplan-Meier eğrisi (METEOR)



Tablo 4: Daha önce uygulanan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)-hedefli tedavinin ardından RHK’li gönüllülerde bağımsız radyolojik inceleme kurulu (IRC) incelemesiyle elde edilen ORR bulgularının özeti

	Primer Analiz ORR Tedavi Amaçlı Popülasyon (IRC)		Araştırmacının incelemesine göre ORR Tedavi Amaçlı Popülasyon	
	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
Sonlanma Noktası	N = 330	N = 328	N = 330	N = 328
ORR (yalnızca kısmi yanıtlar) (%95 GA)	%17 (%13, %22)	%3 (%2, %6)	%24 (%19, %29)	%4 (%2, %7)
p değeri ¹	P < 0,0001		P < 0,0001	
Kısmi Yanıt	%17	%3	%24	%4
İlk Yanıt kadar geçen medyan süre, ay (%95 GA)	1,91 (1,6 , 11,0)	2,14 (1,9 , 9,2)	1,91 (1,3 , 9,8)	3,50 (1,8 , 5,6)
En İyi Yanıt Olarak Stabil Hastalık	%65	%62	%63	%63
En İyi Yanıt Olarak Progresif Hastalık	%12	%27	%9	%27

¹ ki kare testi

Daha önce tedavi uygulanmamış renal hücreli karsinomda elde edilen klinik veriler (CABOSUN)

Daha önce tedavi uygulanmamış renal hücreli karsinom tedavisinde CABOMETYX’in güvenliliği ve etkililiği randomize, açık etiketli, çok merkezli bir çalışmada (CABOSUN) değerlendirilmiştir. Daha önce tedavi uygulanmamış, lokal olarak ilerlemiş veya metastatik berrak hücreli bileşene sahip RHK hastaları (N=157) CABOMETYX (N=79) veya sunitinib (N=78) almak üzere randomize edilmiştir (1/1). Hastaların, Uluslararası Metastatik RHK Veri Tabanı Konsorsiyumu (IMDC) risk grubu kategorilerine göre tanımlandığı üzere, orta veya kötü riskli hastalığa sahip olması gerekmektedir.

Hastalar IMDC risk grubuna göre ve kemik metastazı varlığına göre (evet/hayır) basamaklandırılmıştır. Hastaların yaklaşık %75'i tedavinin başlamasının öncesinde bir nefrektomi geçirmiştir.

Orta riskli hastalıkta aşağıdaki risk faktörlerinden bir veya ikisi karşılanmıştır, kötü riskli hastalıkta ise üç veya daha fazla faktör karşılanmıştır: RHK tanısından sistemik tedaviye kadar geçen süre < 1 yıl, Hgb < LLN, Düzeltilmiş kalsiyum > ULN, KPS < %80, Nötrofil sayısı > ULN ve Trombosit sayısı > ULN.

Primer sonlanma noktası PFS olarak belirlenmiştir. Sekonder etkililik sonlanma noktaları objektif yanıt oranı (ORR) ve genel sağkalım (OS) olarak belirlenmiştir. Tümör değerlendirmeleri 12 haftada bir gerçekleştirilmiştir.

Başlangıçtaki demografik özellikler ve hastalık özellikleri CABOMETYX ve sunitinib kollarında birbiri ile benzerlik sergilemiştir. Hastaların çoğunun erkek (%78) ve medyan yaşın 62 olduğu belirlenmiştir. IMDC risk gruplarına göre hasta dağılımı %81 orta (1-2 risk faktörü) ve %19 kötü (≥ 3 risk faktörü) olmuştur. Çoğu hastanın (%87) ECOG performans durumunun 0 veya 1; hastaların %13'ünün ise ECOG performans durumunun 2 olduğu görülmüştür. Hastaların %36'sında kemik metastazları tespit edilmiştir.

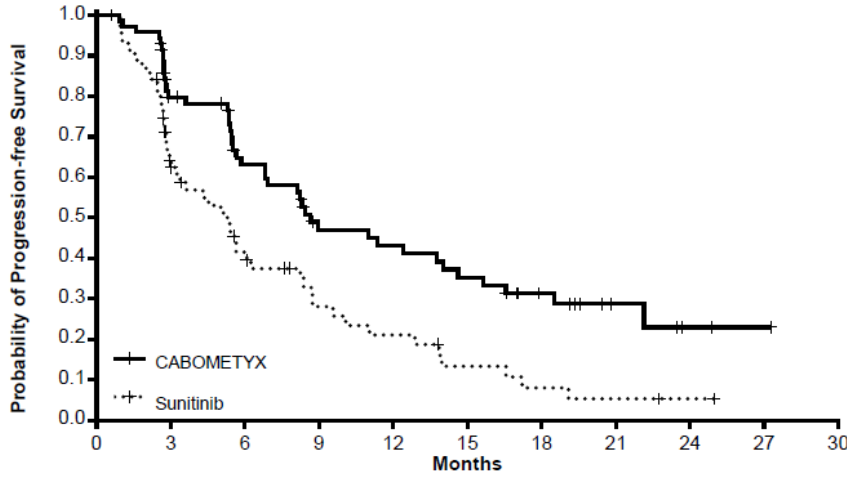
Körleştirilmiş Bağımsız Radyolojik İnceleme Kurulu (IRC) tarafından retrospektif şekilde değerlendirildiği üzere, CABOMETYX ile sunitinible olana kıyasla PFS'de istatistiksel olarak anlamlı iyileşme ortaya konmuştur (Şekil 3 ve Tablo 5). PFS üzerinde araştırmacı tarafından yapılmış analiz ile IRC tarafından yapılmış analizin sonuçları tutarlılık sergilemiştir.

MET durumu hem pozitif hem de negatif olan hastalar CABOMETYX ile sunitinib ile olana kıyasla olumlu bir etki sergilemiştir ve MET durumu pozitif olan hastalarda MET durumu negatif olan hastalara kıyasla daha fazla aktivite gözlenmiştir (sırasıyla HR=0,32 (0,16 , 0,63) ve 0,67 (0,37, 1,23)).

CABOMETYX tedavisi sunitinible karşılaştırıldığında daha uzun bir sağkalım yönünde eğilim ortaya çıkarmıştır (Tablo 5). Çalışma, OS analizi için yeterli güce sahip değildi ve veriler olgun değildi.

Objektif yanıt oranı (ORR) bulguları Tablo 5'te özetlenmektedir.

Şekil 3: Daha önce tedavi uygulanmamış RHK'li gönüllülerde IRC değerlendirmesine göre progresyonsuz sağkalıma ilişkin Kaplan-Meier eğrisi



Number at risk:		0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
CABOMETYX		79	51	37	24	22	18	12	5	2	1	0
Sunitinib		78	36	21	12	9	5	3	2	1	0	0

Tablo 5: Daha önce tedavi uygulanmamış RHK'li gönüllülerde etkililik sonuçları (ITT popülasyon, CABOSUN)

	CABOMETYX (N=79)	Sunitinib (N=78)
IRC'ye göre progresyonsuz sağkalım (PFS)^a		
Ay olarak medyan PFS (%95 GA)	8,6 (6,2 , 14,0)	5,3 (3,0 , 8,2)
HR (%95 GA); basamaklandırılmış ^{b,c}	0,48 (0,32 , 0,73)	
İki yanlı log-sıra p değeri: basamaklandırılmış ^b	p=0,0005	
Araştırmacıya göre progresyonsuz sağkalım (PFS)		
Ay olarak medyan PFS (%95 GA)	8,3 (6,5 , 12,4)	5,4 (3,4 , 8,2)
HR (%95 GA); basamaklandırılmış ^{b,c}	0,56 (0,37 , 0,83)	
İki yanlı log-sıra p değeri: basamaklandırılmış ^b	p=0,0042	
Genel Sağkalım		
Ay olarak medyan OS (%95 GA)	30,3 (14,6 , NE)	21,0 (16,3 , 27,0)
HR (%95 GA); basamaklandırılmış ^{b,c}	0,74 (0,47 , 1,14)	
IRC'ye göre Objektif Yanıt Oranı n (%)		
Tam yanıtlar	0	0
Kısmi yanıtlar	16 (20)	7 (9)
ORR (yalnızca kısmi yanıtlar)	16 (20)	7 (9)
Stabil hastalık	43 (54)	30 (38)
Progresif Hastalık	14 (18)	23 (29)
Araştırmacıya göre Objektif Yanıt Oranı n (%)		
Tam yanıtlar	1 (1)	0
Kısmi yanıtlar	25 (32)	9 (12)
ORR (yalnızca kısmi yanıtlar)	26 (33)	9 (12)
Stabil hastalık	34 (43)	29 (37)
Progresif Hastalık	14 (18)	19 (24)

^a AB gizlemesine uygun şekilde

IxRS'ye göre basamaklandırma faktörleri IMDC risk kategorilerinden (orta risk, kötü risk ve kemik metastazı (evet, hayır)) oluşmaktadır.

^c IxRS'ye göre belirlenmiş basamaklandırma faktörlerine göre ayarlanmış Cox orantılı tehlikeler modeli kullanılarak hesaplanmıştır. Tehlike oranı < 1 kabozantinib lehine progresyonsuz sağkalım göstermektedir

Hepatosellüler karsinom

Sorafenib tedavisi almış hastalarda kontrollü çalışma (CELESTIAL)

CABOMETYX'in güvenilirliği ve etkinliği randomize, çift kör, plasebo kontrollü Faz 3 çalışmasında (CELESTIAL) değerlendirilmiştir. Küratif tedaviye uygun olmayan ve daha önce ilerlemiş hastalık için sorafenib alan HSK'lı hastalar (N = 707), CABOMETYX (N = 470) veya plasebo (N = 237) alacak şekilde randomize edilmiştir (2: 1). Hastalar, sorafenibin yanı sıra ilerlemiş hastalık için daha önce bir başka sistemik tedavi almış olabilirler. Randomizasyon, hastalığın etiyojisi (HBV [HCV ile birlikte olan veya olmayan], HCV [HBV ile olmayan] veya diğer), coğrafi bölge (Asya, diğer bölgeler) ve hastalığın ekstrahepatik yayılımının ve/veya makrovasküler invazyonun varlığına (Evet, Hayır) göre sınıflara ayrılmıştır.

Primer sonlanma noktası genel sağkalım (OS) olarak belirlenmiştir. Sekonder etkililik sonlanma noktaları progresyonsuz sağkalım (PFS) ve objektif yanıt oranı (ORR) araştırmacı tarafından Katı Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST) 1.1 kullanılarak belirlenmiştir. Tümör değerlendirmeleri 8 haftada bir gerçekleştirilmiştir. Gönüllüler radyolojik hastalığın ilerlemesinden sonra klinik fayda görürken veya sonraki sistemik veya karaciğer yönelimli lokal antikanser tedavisine ihtiyaç duyulana kadar kör çalışma tedavisine devam etmişlerdir. Kör tedavi aşamasında plasebodan kabozantinibe çapraz geçişe izin verilmemiştir.

Başlangıçtaki demografik özellikler ve hastalık özellikleri CABOMETYX ve plasebo kollarında birbiri ile benzerlik sergilemiştir ve 707 randomize hastanın tümü için aşağıda gösterilmiştir:

Erkek: %82

Medyan yaş: 64

Beyaz ırk: %56, Asyalı: %34

ECOG performans durumu (PS) 0: %53 veya ECOG PS 1: %47

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

HSK için etyoloji; % 38 hepatit B virüsü (HBV), % 21 hepatit C virüsü (HCV), % 40 diğer (ne HBV ne HCV) içermektedir.

Makroskopik vasküler invazyon ve/veya ekstra hepatik tümör yayılımı varlığı: % 78

Alfa-fetoprotein (AFP) seviyeleri ≥ 400 $\mu\text{g}/\text{L}$: % 41.

Lokal-bölgesel transarterial embolizasyon veya kemoinfüzyon prosedürleri: % 44

Kabozantinib tedavisi öncesi radyoterapi: % 37

Medyan sorafenib tedavisi süresi: 5,32 ay

Hastaların yüzde yetmiş ikisi (% 72) bir, % 28'i ise ilerlemiş hastalık için 2 öncül sistemik tedavi rejimi almıştır.

OS'de CABOMETYX için plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme olduğu gösterilmiştir (Tablo 6 ve Şekil 4).

PFS ve ORR bulguları Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6: HSK'da etkililik sonuçları (ITT popülasyon, CELESTIAL)

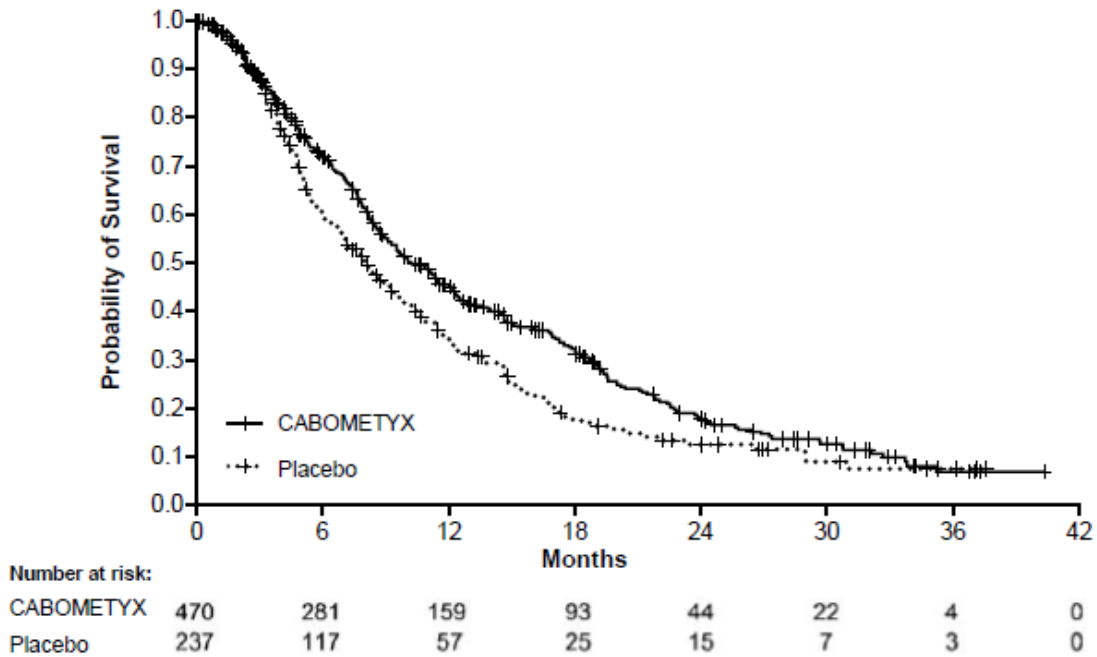
	CABOMETYX (N=470)	Placebo (N=237)
Genel Sağlıkım		
Ay olarak medyan OS (%95 GA)	10,2 (9,1, 12,0)	8,0 (6,8, 9,4)
HR (%95 GA) ^{1,2}	0,76 (0,63, 0,92)	
p-değeri ¹	p=0,0049	
Progresyonsuz sağlıkım (PFS)³		
Ay olarak medyan PFS (%95 GA)	5,2 (4,0, 5,5)	1,9 (1,9, 1,9)
HR (%95 GA) ¹	0,44 (0,36, 0,52)	
p-değeri	p<0,0001	
Kaplan-Meier eğrisine göre 3 ayda olaysız gönüllülerin yüzdesi		
% (%95 GA)	%67,0 (%62,2, %71,3)	%33,3 (%27,1, %39,7)
Objektif Yanıt Oranı n (%)³		
Tam yanıtlar (CR)	0	0
Kısmi yanıtlar (PR)	18 (4)	1 (0,4)
ORR (CR+PR)	18 (4)	1 (0,4)
p-değeri ^{1,4}	p=0,0086	
Stabil hastalık	282 (60)	78 (33)
Progresif Hastalık	98 (21)	131 (55)

¹ Stratifasyon faktörü (IVRS verilerine göre) olarak hastalığın etiolojisi (HBV [HCV ile birlikte olan veya olmayan], HCV [HBV ile olmayan] veya diğer), coğrafi bölge (Asya, diğer bölgeler) ve hastalığın ekstrahepatik yayılımının ve/ veya makrovasküler invazyonunun varlığı (Evet, Hayır) ile 2 taraflı tabakalı log-rank testi

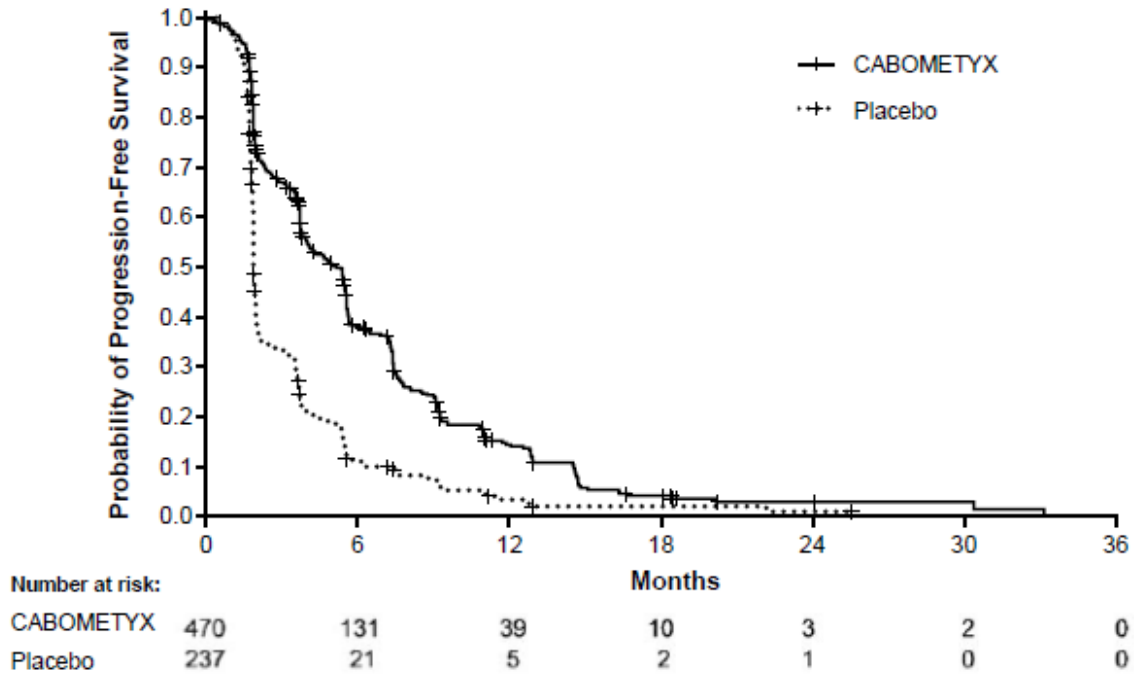
² Cox oranlı tehlikeler modeli kullanılarak hesaplanmıştır.

³ RECIST 1.1 uyarınca araştırmacı tarafından değerlendirildiği şekilde

⁴ tabakalı Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) testi

Şekil 4: Genel sağkalıma ilişkin Kaplan-Meier eğrisi (CELESTIAL)

Şekil 5: Progresyonsuz sağkalıma ilişkin Kaplan-Meier eğrisi (CELESTIAL)



Sistemik radyasyon dışı ve lokal karaciğere yönelik sistemik protokol olmayan antikanser tedavisi (NPACT) insidansı, kabozantinib kolunda % 26 ve plasebo kolunda %33'tür. Bu tedavileri alan gönüllüler, çalışma tedavisine son vermek zorunda kalmıştır. NPACT kullanımı için sansür uygulayıcı bir inceleme OS analizi, birincil analizi desteklemiştir: tabakalaşma faktörleri (IxRS'e göre) için düzeltilen HR 0.66 (% 95 GA: 0.52, 0.84; tabakalı logrank p-değeri = 0.0005)'tir. Kaplan-Meier eğrisine göre medyan OS süresi 4.2 aylık fark ile, kabozantinib kolunda 11.1 aya karşılık plasebo kolunda 6.9 ay olarak tahmin edilmiştir.

EuroQoL EQ-5D-5L kullanılarak hastalığa özgü olmayan yaşam kalitesi (QoL) değerlendirilmiştir. CABOMETYX'in plaseboya karşı EQ-5D fayda endeksi skoru üzerinde olumsuz bir etkisi tedavinin ilk haftası boyunca gözlenmiştir. Bu periyot sonunda yalnızca sınırlı QoL verileri elde edilmiştir.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, hepatoselüler karsinom, böbrek ve renal pelvis karsinomu (nefroblastoma, nefroblastomatozis, berrak hücreli sarkoma, mezoblastik nefroma, renal medüller karsinom ve rabdoid böbrek tümörü hariç) tedavisinde pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında CABOMETYX ile yapılan çalışmalardan elde edilen bulguların sunulması zorunluluğundan muafiyet sunmuştur (pediyatrik kullanıma ilişkin bilgiler için bkz. Bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Kabozantinibin oral yolla uygulanmasını takiben pik plazma konsantrasyonlarına dozdan 3 ila 4 saat sonra erişilmektedir. Plazma konsantrasyonu-zaman profilleri, kabozantinibin

enterohepatik yeniden dolaşıma maruz kaldığına işaret eder şekilde, uygulamadan yaklaşık 24 saat sonra ikinci bir emilim piki olduğunu göstermektedir.

Kabozantinible 19 gün süresince 140 mg dozunda her gün yapılan tekrarlı doz uygulaması tek doz uygulamasına kıyasla yaklaşık 4 ila 5 katlık bir ortalama kabozantinib birikimi ortaya çıkarmıştır (EAA'ya göre); kararlı duruma yaklaşık 15 günde erişilmektedir.

Kabozantinibin 140 mg'lik tek bir oral dozunun uygulandığı sağlıklı gönüllülerde yüksek miktarda yağ içeren bir öğün, açlık durumuna kıyasla, Cmaks ve EAA değerlerini orta düzeyde arttırmıştır (sırasıyla %41 ve %57). Kabozantinib uygulamasından 1 saat sonra alınan gıdaların kesin etkisi konusunda bilgi bulunmamaktadır.

Sağlıklı gönüllülerde 140 mg'lik tek bir dozun ardından kabozantinib kapsül ile tablet formülasyonları arasında biyoeşdeğerlik ortaya konamamıştır. Tablet formülasyonunun (CABOMETYX) Cmaks değerinde kapsül formülasyonuna kıyasla (kabozantinib kapsül) %19'luk bir artış gözlenmiştir. Kabozantinib tablet (CABOMETYX) ve kapsül (kabozantinib kapsül) formülasyonları arasında %10'un altında bir EAA farkı görülmüştür.

Dağılım:

Kabozantinibin *in vitro* insan plazmasında proteine bağlanma oranı yüksektir (>%99,7). Popülasyon farmakokinetiği (PF) modeline göre merkez bölmenin (Vc/F) dağılım hacminin 212 L olduğu tahmin edilmiştir. Böbrek veya karaciğer fonksiyonu hafif veya orta düzeyde bozulmuş gönüllülerde proteine bağlanma değişmemiştir.

Biyotransformasyon:

Kabozantinib *in vivo* metabolize edilmiştir. Plazmada ana maddenin %10'undan yüksek maruziyelerde (EAA) dört metabolit tespit edilmiştir: XL184-N-oksit, XL184 amid kleavaj ürünü, XL184 monohidroksi sülfat ve 6-desmetil amid kleavaj ürünü sülfat.

Ana madde kabozantinibin hedefli kinaz inhibisyonu potensininin <%1'ine sahip iki konjuge olmayan metabolitin (XL184-N-oksit ve XL184 amid kleavaj ürünü) her biri toplam ilaçla ilişkili plazma maruziyetinin <%10'unu oluşturmaktadır.

Bir nötralize edici CYP3A4 antikorunu, NADPH katalizörlü insan karaciğeri mikrozomal (HLM) inkübasyonunda metabolit XL184 N-oksit oluşumunu >%80 inhibe ettiğinden, kabozantinib bir *in vitro* CYP3A4 metabolizması substratıdır; bunun aksine CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 ve CYP2E1 nötralize edici antikorları kabozantinib metaboliti oluşumu üzerinde herhangi bir etki ortaya çıkarmamıştır. Bir CYP2C9 nötralize edici antikor kabozantinib metaboliti oluşumu üzerinde minimal etki (yani <%20 azalma) sergilemiştir.

Eliminasyon:

1883 hasta ve 140 sağlıklı gönüllüden toplanan veriler kullanılarak kabozantinib üzerinde gerçekleştirilen bir popülasyon FK analizinde 20 ila 140 mg aralığında dozların oral yolla uygulanmasının ardından kabozantinibin plazma terminal yarı ömrünün yaklaşık 110 saat olduğu görülmüştür. Kararlı durumdaki ortalama klirensin (CL/F) 2,48 L/sa olduğu hesaplanmıştır. Sağlıklı gönüllülere tek doz 14C-kabozantinib uygulanmasını takip eden 48 günlük bir toplama periyodu içinde, %54'ü feçeste, %27'si ise idrarda olmak üzere, uygulanan toplam radyoaktivitenin yaklaşık %81'i tespit edilmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Tek bir 60 mg dozunda kabozantinib ile yapılan böbrek yetmezliği çalışmasında, plazma kabozantinib, C_{maks} ve EAA_{0-inf} değerlerine ilişkin geometrik LS ortalama oranlarının böbrek fonksiyonu normal olan gönüllülere kıyasla hafif derecede böbrek yetmezliği görülen gönüllülerde %19 ve %30 daha yüksek (C_{maks} değerine ilişkin %90 GA %91,60 ila %155,51; EAA_{0-inf} %98,79 ila %171,26), orta derecede böbrek yetmezliği görülen gönüllülerde ise %2 ve %6-7 daha yüksek (C_{maks} değerine ilişkin %90 GA %78,64 ila %133,52; EAA_{0-inf} %79,61 ila %140,11) olduğu gösterilmiştir. Ciddi böbrek yetmezliği olan gönüllüler üzerinde çalışma yapılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Sağlıklı gönüllülerde ve kanser hastalarında (HSK dahil) kabozantinibin bütünlük bir popülasyon farmakokinetik analizine dayanarak, normal karaciğer fonksiyonuna (n = 1425) ve hafif karaciğer yetmezliğine sahip (n = 558) deneklerde ortalama kabozantinib plazma maruziyetinde klinik olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. UKE-ODÇG (Ulusal Kanser Enstitüsü - Organ Disfonksiyonu Çalışma Grubu) kriterlerine göre orta derecede karaciğer yetmezliği (n = 15) olan hastalarda sınırlı veri vardır. Kabozantinibin farmakokinetiği şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda değerlendirilmemiştir.

İrk:

Gerçekleştirilmiş olan bir popülasyon FK analizinde kabozantinibin FK'sinde ırk bazında klinik açıdan anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik çalışmalarda advers etkiler gözlemlenmemiştir ancak klinik maruz kalma düzeylerine benzer maruz kalma düzeylerinde hayvanlarda advers etkiler gözlemlenmiştir ve bu, muhtemelen klinik kullanım açısından önem taşımaktadır.

Sıçanlar ve köpekler üzerinde 6 aya varan sürelerle gerçekleştirilen tekrarlı doz toksisitesi çalışmalarında toksisite açısından hedef organların Gİ kanal, kemik iliği, lenfoid dokular, böbrek, adrenal dokular ve üreme sistemi dokuları olduğu görülmüştür. Bu bulgular için advers etki görülmeyen düzeyin (NOAEL) amaçlanan terapötik dozda insanlardaki klinik maruziyet düzeylerinin altında olduğu belirlenmiştir.

Kabozantinib standart bir grup genotoksisite tayininde mutajenik veya klastojenik potansiyel sergilememiştir. Kabozantinibin karsinojenik potansiyeli iki tür üzerinde değerlendirilmiştir: rasH2 transgenik fareler ve Sprague-Dawley sıçanları. Sıçanlar üzerinde gerçekleştirilen 2 yıllık karsinogenesis çalışmasında, insanlardaki amaçlanan maruziyetin oldukça altında kalan maruziyetlerde kabozantinible ilişkili neoplastik bulgular, her iki cinsiyette adrenal medullada tek başına veya malign feokromositoma/kompleks malign feokromositoma ile birlikte selim feokromositoma insidansında artış şeklinde olmuştur. Sıçanlarda gözlenen neoplastik lezyonların klinik anlamı belirsizdir fakat düşük olması olasıdır.

Kabozantinibin insanlarda amaçlanan terapötik maruziyetten hafifçe daha yüksek maruziyetlerde rasH2 fare modelinde karsinojenik olmadığı görülmüştür.

Sıçanlar üzerine yapılan fertilitte çalışmaları erkek ve dişi fertilitesinde azalma ortaya koymuştur. Ek olarak, insanlarda amaçlanan terapötik dozda ortaya çıkan klinik maruziyet düzeylerinin altındaki maruziyet düzeylerinde erkek köpeklerde hipospermatogenez gözlenmiştir.

Sıçanlar ve tavşanlar üzerinde embriyofetal gelişim çalışmaları yapılmıştır. Sıçanlarda kabozantinib implantasyon sonrası kayıp, fetal ödem, yarık damak/dil, dermal aplazi ve kıvrık veya rudimenter kuyruk ortaya çıkmasına neden olmuştur. Tavşanlarda kabozantinib fetal yumuşak doku değişikliklerine (dalak boyutunda azalma, akciğer orta lobunun küçük olması veya mevcut olmaması) neden olmuş ve fetal total malformasyon insidansını arttırmıştır. Embriyofetal toksisite ve teratojenik bulgulara ilişkin NOAEL düzeyinin amaçlanan terapötik dozda insanlardaki klinik maruziyet düzeylerinin altında olduğu belirlenmiştir.

Kabozantinib uygulanan juvenil sıçanlar (>2 yaş pediyatrik popülasyon ile karşılaştırılabilir) artmış WBC parametreleri, azalmış hematopoez, pubesent/olgunlaşmamış dişi üreme sistemi (vajinal açılım gecikmesi olmadan), diş anormallikleri, kemik mineral içeriğinde ve yoğunluğunda azalma, karaciğer pigmentasyonu ve lenf düğümü lenfoid hiperplazisi sergilemiştir. Uterustaki/yumurtalıklardaki bulguların ve azalmış hematopoezin geçici olduğu görülmüştür, kemik parametreleri ve karaciğer pigmentasyonu üzerindeki etkiler ise devam etmiştir. Juvenil sıçanlar (<2 yaş pediyatrik popülasyon ile korelasyon sergiler) tedaviyle ilişkili benzer bulgular sergilemiştir fakat karşılaştırılabilir doz düzeylerinde kabozantinible ilişkili toksisiteye karşı daha hassas oldukları görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı Maddelerin Listesi

Tablet içeriği

Mikrokristalin selüloz
Laktoz (susuz) (sığır sütünden elde edilir)
Hidroksipropil selüloz
Kroskarmelloz sodyum
Kolloidal silikon dioksit (susuz)
Magnezyum stearat

Film kaplama ajanı Opadry Sarı (03K92254)

Hipromelloz 2910
Titanyum dioksit (E171)
Triasetin
Sarı demir oksit (E172)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Çocuk emniyetli polipropilen kapaklı HDPE şişede, üç tane silika jel desikant kanister. Her şişede 30 film kaplı tablet bulunur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Geçerli olduğu takdirde kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri' ne uygun olarak imha edilmelidir.

Kullanılmayan tıbbi ürün veya atık materyaller yerel gerekliliklere uygun şekilde bertaraf edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

GEN İLAÇ VE SAĞLIK ÜRÜNLERİ SAN. VE TİC. A.Ş.
Mustafa Kemal Mah., 2119. Sok., No:3,
D:2-3, 06520, Çankaya/ANKARA

8. RUHSAT NUMARASI

2019/400

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 18.08.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ