

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik 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 60 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her film kaplı tablette 60 mg kabozantinibe eşdeğer 76,03 mg kabozantinib (S)-malat bulunur.

Yardımcı madde(ler):

Her film kaplı tablet 46,61 mg laktoz içerir.

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 "60" yazısı bulunur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

Pozoloji

CABOMETYX (kabozantinib) tabletler ile kabozantinib kapsüller biyodeşdeğer değildir ve birbirleri yerine kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 5.2). Bir hastanın kabozantinib kapsüllerinden kabozantinib tabletlerine geğiş yapması gerektiği takdirde söz konusu hasta en fazla 60 mg CABOMETYX dozuyla veya mevcut kabozantinib kapsül dozuyla (hangisi daha düşükse) devam etmelidir.

Önerilen CABOMETYX 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 CABOMETYX 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 CABOMETYX doz deęişiklikleri

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 düşünölmelidir.
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 düşünölmelidir.
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 CABOMETYX kalıcı şekilde kesilmelidir.

Not: Toksisite 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 güvenilirlik ve etkililiği kanıtlanmadığından bu popülasyonda kullanımı önerilmez.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ila orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilen doz günde bir kez 40 mg'dir. Hastalar advers olaylar açısından takip edilmelidir ve gerektiğinde dozun ayarlanması veya tedavinin durdurulması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.2). Şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda kabozantinibin güvenilirlik ve etkililiği kanıtlanmadığından bu popülasyonda kullanımı önerilmemektedir.

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:

Beyaz olmayan hastalarda kabozantinib ile deneyim çok azdır.

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 (Gİ) 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.

Perforasyonlar ve fistüller

Kabozantinible 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.

Tromboembolik olaylar

Kabozantinib ile pulmoner embolizmi de içeren venöz tromboembolizm olayları ve arteriyel tromboembolizm olayları gözlenmiştir. Bu olaylar açısından risk altında olan veya bu olayları içeren bir öyküye sahip olan hastalarda kabozantinib dikkatli kullanılmalıdır. Akut miyokard enfarktüsü veya klinik açıdan anlamlı başka herhangi bir arteriyel tromboembolik komplikasyon yaşayan hastalarda kabozantinib kesilmelidir.

Hemoraji

Kabozantinib kullanımı ile birlikte 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.

Yara komplikasyonları

Kabozantinib ile birlikte yara komplikasyonları gözlenmiştir. Kabozantinib tedavisi mümkünse dental cerrahi operasyonlar 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.

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.

Reversibl Posterior Lökoensefalopati Sendromu

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

CYP3A4 indükleyicileri ve inhibitörleri

Kabozantinib bir CYP3A4 substratıdır. Kabozantinibin güçlü CYP3A4 inhibitörü ketokonazolle 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.

Anevrizmalar ve arter diseksiyonları

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

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, greyfurt 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 (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/Erkekler ve kadınlarda 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. 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 kabozantinib 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 kabozantinib ile uygulanan tedavi sırasında ve tedavinin tamamlanmasını takip eden en az 4 ay süresince emzirmeyi kesmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

İnsan fertilesine ilişkin herhangi bir bilgi bulunmamaktadır. Klinik dışı güvenlilik bulguları ışığında, erkek ve kadın fertilesi kabozantinib tedavisinden zarar görebilir (bkz. Bölüm 5.3). Hem erkeklere hem de kadınlara bu konuda tavsiye almaları ve tedaviden önce fertilitte 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

En yaygın ciddi advers ilaç reaksiyonları hipertansiyon, diyare, palmar-plantar eritrodizestezi sendromu (PPES), pulmoner embolizm, bitkinlik ve hipomagnezemi.

Tüm derecelerden en sık bildirilen advers reaksiyonlar (hastaların en az %25'i tarafından yaşanan) diyare, hipertansiyon, bitkinlik, AST artışı, ALT artışı, bulantı, iştah azalması, PPES, disguzi, trombosit sayısında azalma, stomatit, anemi, kusma, kilo kaybı, dispepsi ve konstipasyondur. Hipertansiyon, daha önce VEGF-hedefli tedavi görmüş olan RHK hastalarına (%37) kıyasla hiç tedavi uygulanmamış RHK popülasyonunda (%67) daha sık gözlenmiştir.

İstenmeyen etkilerin tablo özet listesi

İstenmeyen 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: İlerlemiş RHK'de kabozantinib ile bildirilen advers ilaç reaksiyonları (AİR'ler)

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Sistem	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Bilinmiyor
Enfeksiyon ve enfestasyonlar			apse		
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		anemi, lenfopeni, nötropeni, trombositopeni			
Endokrin hastalıkları		hipotiroidizm			
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		dehidratasyon, iştah azalması, hiperglisemi, hipoglisemi, hipofosfatemi, hipoalbuminemi, hipomagnezemi, hiponatremi, hipokalemi, hiperkalemi, hipokalsemi, hiperbilirubinemi.			

MedDRA Organ Sınıfı	Sistem	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Bilinmiyor
Sinir hastalıkları	sistemi	periferik duyuşal nöropati, disguzi, baş ağrısı, baş dönmesi		konvülsiyon	
Kulak ve iç kulak hastalıkları			tinnitus		
Vasküler hastalıkları		hipertansiyon	pulmoner embolizm		Anevrizmalar ve arter diseksiyonları
Solunum, bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	göğüs ve	disfoni, dispne, öksürük			
Gastrointestinal hastalıkları		diyare, bulantı, kusma, stomatit, konstipasyon, abdominal ağrı, dispepsi, ağızda ağrı, ağız kuruluğu	pankreatit, üst abdominal ağrı, gastro-özofageal reflü hastalığı, hemoroid	anal fistül	
Hepato-bilier hastalıkları				kolestatik hepatit	
Deri ve deri altı doku hastalıkları		palmar-plantar eritrodizestezi sendromu, dermatit akneiform, döküntü, makülopapüler döküntü, cilt kuruluğu, alopesi, saç rengi değişikliği	kaşıntı		
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		bitkinlik, mukozal enflamasyon, asteni	periferik ödem		
Araştırmalar		kilo kaybı, serum ALT, AST ve ALP artışı, kan bilirubin artışı, kreatinin artışı, trigliserid artışı, beyaz kan hücresi düşüşü, GGT artışı, amilaz artışı, kan kolesterol düzeyi artışı, lipaz artışı			

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Bilinmiyor
Yaralanma, zehirlenme ve uygulamayla ilgili komplikasyonlar		yara 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 dayanmaktadır (bkz. Bölüm 5.1).

Gastrointestinal (Gİ) perforasyon

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.

Kabozantinib klinik programında ölümcül perforasyonlar ortaya çıkmıştır.

Fistüller

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.

Hemoraji

RHK’de önceki VEGF-hedefli tedaviyi takiben gerçekleştirilmiş olan çalışmada (METEOR), kabozantinible tedavi uygulanan RHK hastalarında şiddetli (Derece \geq 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 \geq 3) hemorajik olayların insidansının %5,1 (4/78) olduğu belirlenmiştir.

Kabozantinib klinik programında ölümcül kanamalar ortaya çıkmıştır.

Reversibl Posterior Lökoensefalopati Sendromu (RPLS)

METEOR veya CABOSUN çalışmasında hiçbir RPLS vakası bildirilmemiştir, fakat kabozantinible gerçekleştirilen diğer klinik çalışmalarda RPLS 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 prekliniktümör 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 değişiklikle veya yeni ritimlerle ilişkilendirilmemiştir. Bu çalışmada kabozantinible tedavi uygulanan hastaların veya RHK çalışmalarında kabozantinible tedavi uygulanan gönüllülerin hiçbirinde (60 mg dozunda) doğrulanmış QTcF >500 ms gözlenmemiştir.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

Renal hücreli karsinomda daha önce uygulanan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)-hedefli tedaviyi takiben elde edilen klinik veriler

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 antikorların 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.

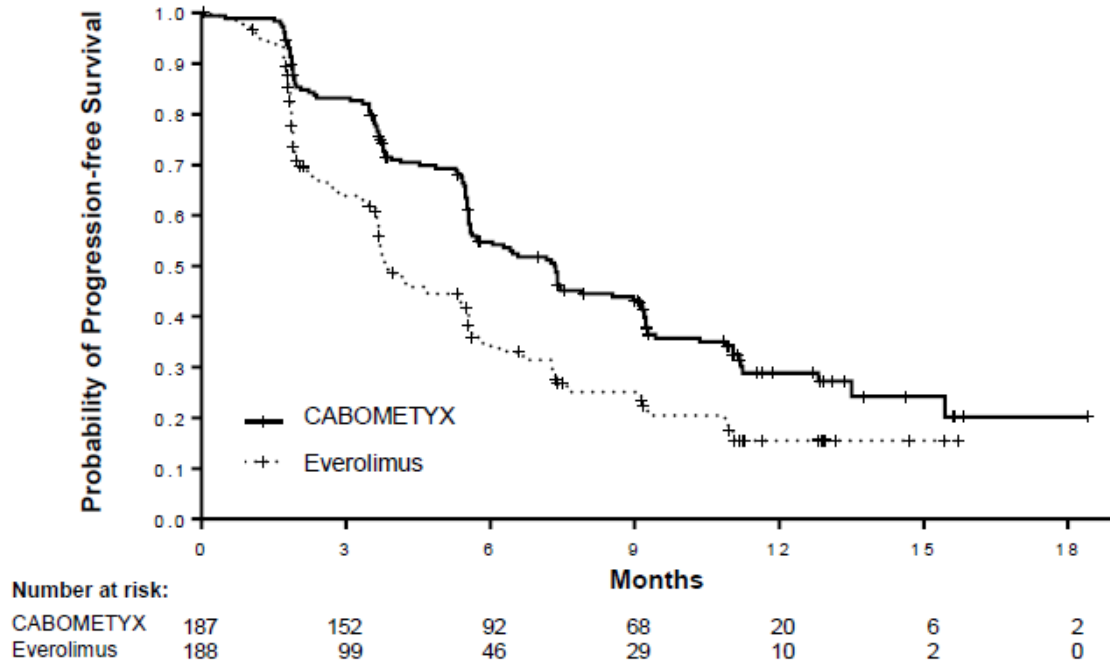
Hastaların çoğunun erkek (%75) ve medyan yaşın 62 olduğu belirlenmiştir. Yüzde yetmiş biri (%71) daha önce yalnızca bir VEGFR TKI almıştır; hastaların %41'inin daha önce aldığı tek VEGFR TKI'nın sunitinib olduğu belirlenmiştir. Prognostik risk kategorisine ilişkin Memorial Sloan Kettering Cancer Center 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)

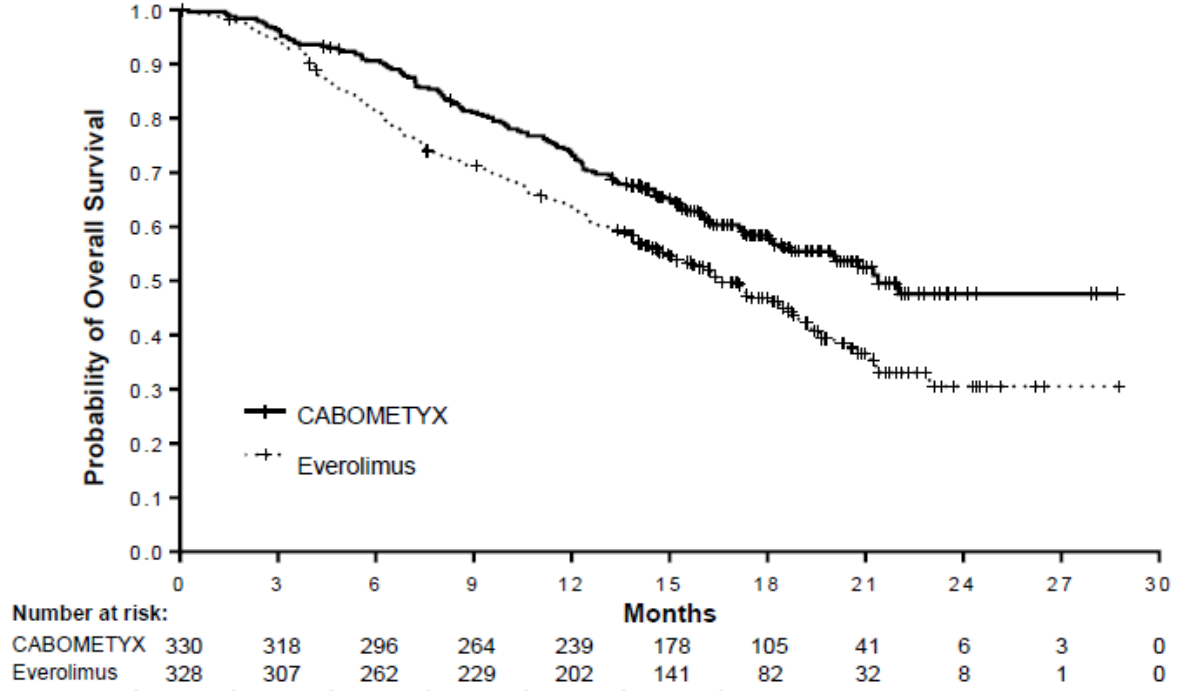


Tablo 3: Daha önce uygulanan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)-hedefli tedavinin ardından RHK'li gönüllülerde bağımsız radyolojik inceleme kurulu incelemesiyle elde edilen PFS bulgularının özeti

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 sıra testi

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



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

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.

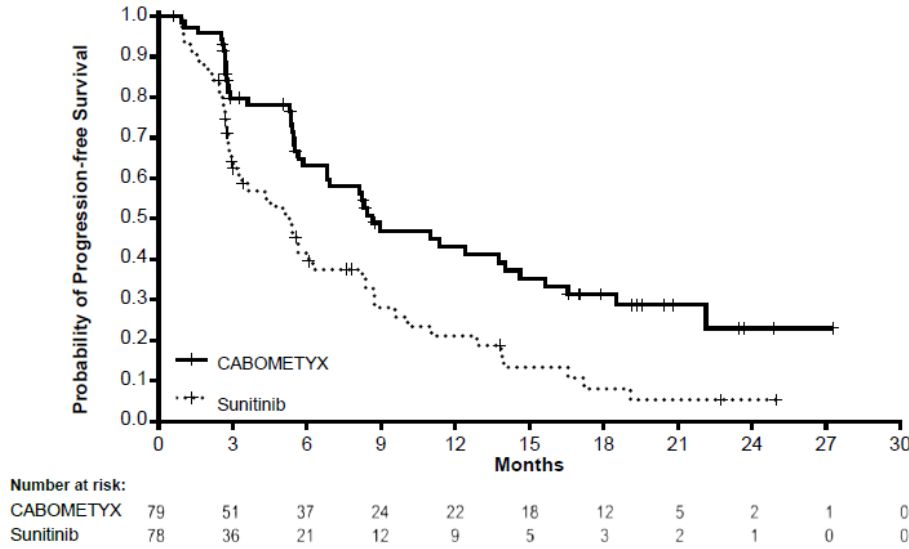
Körleştirilmiş Bağımsız Radyolojik İnceleme Kurulu (IRC) tarafından retrospektif şekilde değerlendirildiği üzere, CABOMETYX ile sunitinible olana kıyasla PFS'de istatistiksel olarak anlamlı iyileşme ortaya konmuştur (Şekil 3 ve Tablo 5). PFS üzerinde araştırmacı tarafından yapılmış analiz ile IRC tarafından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



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

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Kurumu, 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 dağılım hacmi (Vz) yaklaşık 319 L'dir (SE: ± %2,7). 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:

RHK'li 318 hasta ve 63 sağlıklı gönüllüden toplanan veriler kullanılarak kabozantinib üzerinde gerçekleştirilen bir popülasyon FK analizinde 60 mg, 40 mg ve 20 mg'lik dozların oral yolla uygulanmasının ardından kabozantinibin plazma terminal yarı ömrünün yaklaşık 99 saat olduğu görülmüştür. Kararlı durumdaki ortalama klirensin (CL/F) 2,2 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:

Böbrek yetmezliğine sahip hastalar üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmadan elde edilen veriler 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) olduğunu göstermiştir. Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalar üzerinde çalışma yapılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği görülen hastalar üzerinde yapılan bir çalışmadan elde edilen sonuçlar maruziyetin (EAA_{0-inf}) hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği görülen gönüllülerde sırasıyla %81 ve %63 arttığını göstermektedir (EAA_{0-inf} değerine ilişkin %90 GA: hafif derece için %121,44 ila %270,34, orta derece için %107,37 ila %246,67). Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalar üzerinde çalışma yapılmamıştır.

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 ama 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 GI 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 karsinojenisite 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 fertilité 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, yarı 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 pediatrik popülasyon ile karşılaştırılabilir) artmış WBC parametreleri, azalmış hematopoez, pubesent/olgunlaşmamış dişi üreme sistemi (vajinal açılım gecikmesi olmadan), diş anormallikleri, kemik mineral içeriğine 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 pediatrik 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

Geçerli değil.

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

Karton kutu içerisinde; çocuk emniyetli polipropilen kapaklı HDPE şişede, üç tane silika jel desikant kanister ile birlikte 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

2019/402

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi:18.08.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ