# CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cabozantinib Ranbaxy, 20 mg, tabletki powlekane
Cabozantinib Ranbaxy, 40 mg, tabletki powlekane
Cabozantinib Ranbaxy, 60 mg, tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Cabozantinib Ranbaxy, 20 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera (S)-jabłczan kabozantynibu w ilości odpowiadającej 20 mg kabozantynibu.

*Substancja pomocnicza o znanym działaniu*
Każda tabletka powlekana zawiera 15,54 mg laktozy.

Cabozantinib Ranbaxy, 40 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera (S)-jabłczan kabozantynibu w ilości odpowiadającej 40 mg kabozantynibu.

*Substancja pomocnicza o znanym działaniu*
Każda tabletka powlekana zawiera 31,07 mg laktozy.

Cabozantinib Ranbaxy, 60 mg, tabletki powlekane
Każda tabletka powlekana zawiera (S)-jabłczan kabozantynibu w ilości odpowiadającej 60 mg kabozantynibu.

*Substancja pomocnicza o znanym działaniu*
Każda tabletka powlekana zawiera 46,61 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Cabozantinib Ranbaxy, 20 mg, tabletki powlekane
Tabletki powlekane o barwie od jasnożółtej do żółtej, okrągłe, o średnicy około 6 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „C7” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Cabozantinib Ranbaxy, 40 mg, tabletki powlekane
Tabletki powlekane o barwie od jasnożółtej do żółtej, trójkątne, o długości około 8 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „C5” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

Cabozantinib Ranbaxy, 60 mg, tabletki powlekane
Tabletki powlekane o barwie od jasnożółtej do żółtej, owalne, o długości około 11 mm i szerokości około 5,5 mm, z wytłoczonym oznakowaniem „C3” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Rak nerkowokomórkowy (RCC)

Produkt leczniczy Cabozantinib Ranbaxy jest wskazany w monoterapii do stosowania w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego:
- jako pierwsza linia leczenia dorosłych pacjentów z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka (patrz punkt 5.1)
- u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Cabozantinib Ranbaxy w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych pacjentów (patrz punkt 5.1).

Rak wątrobowokomórkowy (HCC)
Produkt leczniczy Cabozantinib Ranbaxy jest wskazany w monoterapii do stosowania w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych uprzednio leczonych sorafenibem.

Zróżnicowany rak tarczycy (DTC)
Produkt leczniczy Cabozantinib Ranbaxy jest wskazany w monoterapii do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy u dorosłych pacjentów z opornością na jod promieniotwórczy lub niekwalifikujących się do tej terapii, u których stwierdzono progresję choroby w czasie poprzedniego leczenia systemowego lub po jego zakończeniu.

Guzy neuroendokrynne (NET)
Produkt leczniczy Cabozantinib Ranbaxy jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET) i trzustkowymi (pNET), u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Cabozantinib Ranbaxy powinien rozpocząć lekarz z doświadczeniem w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Dawkowanie
Produkty lecznicze Cabozantinib Ranbaxy tabletki i kabozantynib w kapsułkach nie są równoważne biologicznie i nie należy ich stosować zamiennie (patrz punkt 5.2).

*Produkt leczniczy Cabozantinib Ranbaxy w monoterapii*
Zalecana dawka produktu Cabozantinib Ranbaxy w RCC, HCC, DTC i NET wynosi 60 mg raz na dobę.

Leczenie należy kontynuować do czasu, w którym pacjent nie będzie już odnosić korzyści klinicznych z leczenia lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.

*Produkt leczniczy Cabozantinib Ranbaxy w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego RCC*
Zalecana dawka produktu leczniczego Cabozantinib Ranbaxy wynosi 40 mg raz na dobę w skojarzeniu z niwolumabem w postaci roztworu do infuzji podawanym dożylnie w dawce 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie **lub** w skojarzeniu z niwolumabem w postaci roztworu do wstrzykiwań podawanym podskórnie w dawce 600 mg co 2 tygodnie lub 1200 mg co 4 tygodnie. Leczenie należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności. Stosowanie niwolumabu należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności lub przez okres do 24 miesięcy u pacjentów bez progresji

choroby (informacje na temat dawkowania niwolumabu podano w Charakterystyce Produktu Leczniczego [ChPL] niwolumabu).

*Modyfikacja leczenia*
Postępowanie w razie podejrzewanego działania niepożądanego produktu może wymagać czasowego przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki (patrz Tabela 1). Jeśli w monoterapii konieczne jest zmniejszenie dawki, zaleca się zmniejszyć ją do 40 mg na dobę, a następnie do 20 mg na dobę.

Gdy produkt leczniczy Cabozantinib Ranbaxy jest podawany w skojarzeniu z niwolumabem, zaleca się zmniejszenie dawki produktu leczniczego Cabozantinib Ranbaxy do 20 mg raz na dobę, a następnie do 20 mg co drugi dzień (w ChPL niwolumabu podano zalecenia dotyczące modyfikacji dawkowania niwolumabu).

Przerwanie podawania zalecane jest w przypadku toksyczności stopnia 3. lub wyższego wg kryteriów CTCAE lub też nietolerowanej toksyczności stopnia 2. Zmniejszenie dawki zalecane jest w przypadku zdarzeń, które w razie przedłużającego się utrzymywania, mogłyby stać się poważne lub nietolerowane.

W razie pominięcia dawki przez pacjenta, pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki, jeśli do czasu przyjęcia kolejnej pozostało mniej niż 12 godzin.

**Tabela 1: Zalecane modyfikacje dawki produktu Cabozantinib Ranbaxy w razie wystąpienia działań niepożądanych**

| **Działanie niepożądane i ciężkość** | **Modyfikacja leczenia** |
|---|---|
| Działania niepożądane stopnia 1. lub stopnia 2., które są tolerowane i łatwo poddają się leczeniu | Modyfikacja dawki zwykle nie jest konieczna.<br>W zależności od wskazań klinicznych należy wdrożyć odpowiednie leczenie wspomagające. |
| Działania niepożądane stopnia 2., które nie są tolerowane i nie ustępują pomimo zmniejszenia dawki lub zastosowania leczenia podtrzymującego | Przerwać leczenie do czasu ustąpienia objawu niepożądanego do stopnia ≤1.<br>Włączyć leczenie wspomagające w zależności od wskazań klinicznych.<br>Rozważyć wznowienie leczenia w zmniejszonej dawce. |
| Działania niepożądane stopnia 3. (z wyjątkiem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych bez znaczenia klinicznego) | Przerwać leczenie do czasu ustąpienia objawu niepożądanego do stopnia ≤1.<br>Włączyć leczenie wspomagające w zależności od wskazań klinicznych.<br>Wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. |
| Działania niepożądane stopnia 4. (z wyjątkiem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych bez znaczenia klinicznego) | Przerwać leczenie.<br>Wdrożyć odpowiednią opiekę medyczną.<br>Jeśli objaw niepożądany ustąpi do stopnia ≤1, wznowić leczenie w zmniejszonej dawce.<br>Jeśli objaw niepożądany nie ustąpi, trwale zakończyć leczenie. |
| Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych u pacjentów z RCC leczonych produktem Cabozantinib Ranbaxy w skojarzeniu z niwolumabem | |

| | |
|---|---|
| Aktywność AlAT lub AspAT > 3-krotność GGN, ale ≤ 10-krotność GGN, jeśli jednocześnie stężenie bilirubiny całkowitej nie jest ≥ 2-krotności GGN | Przerwać podawanie produktu leczniczego Cabozantinib Ranbaxy i niwolumabu do czasu zmniejszenia się nasilenia tych działań niepożądanych do stopnia ≤ 1.<br>W przypadku podejrzewania reakcji o podłożu immunologicznym można rozważyć podawanie kortykosteroidów (patrz ChPL dotycząca niwolumabu).<br>Po uzyskaniu poprawy można rozważyć ponowne włączenie jednego leku lub sekwencyjne włączenie obu leków.<br>W przypadku wznawiania leczenia niwolumabem należy zapoznać się z ChPL dotyczącą niwolumabu. |
| Aktywność AlAT lub AspAT > 10-krotności GGN lub > 3-krotności GGN, jeśli jednocześnie stężenie bilirubiny całkowitej jest ≥ 2-krotność GGN | Należy definitywnie odstawić produkt leczniczy Cabozantinib Ranbaxy i niwolumab.<br>W przypadku podejrzewania reakcji o podłożu immunologicznym można rozważyć podawanie kortykosteroidów (patrz ChPL dotycząca niwolumabu). |

Uwaga: Stopnie toksyczności określone są zgodnie z kryteriami oceny Narodowego Instytutu Raka - National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 (NCI-CTCAE v.4).

*Jednocześnie stosowane produkty lecznicze*
Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie produkty lecznicze, które są silnymi inhibitorami izoenzymu CYP3A4; należy również unikać jednoczesnego, długotrwałego stosowania produktów leczniczych, które są silnymi induktorami izoenzymu CYP3A4 (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Należy rozważyć wybór alternatywnego, jednocześnie stosowanego produktu leczniczego, który ma minimalne działanie indukujące lub hamujące CYP3A4, bądź nie ma na niego żadnego wpływu.

Szczególne populacje
*Pacjenci w podeszłym wieku*
Nie zaleca się określonej modyfikacji dawki w przypadku stosowania kabozantynibu u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat).

*Rasa*
Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego w zależności od pochodzenia etnicznego pacjenta (patrz punkt 5.2).

*Zaburzenia czynności nerek*
Należy zachować ostrożność, stosując kabozantynib u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek.
Nie zaleca się stosowania kabozantynibu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, ponieważ nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tego produktu leczniczego w tej grupie pacjentów.

*Zaburzenia czynności wątroby*
Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na ograniczoną liczbę danych, nie ma zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Child-Pugh). Zaleca się uważne monitorowanie ogólnego bezpieczeństwa takich pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2). Ze względu na brak doświadczenia klinicznego, kabozantynib nie jest zalecany w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh) (patrz punkt 5.2).

*Zaburzenia czynności serca*
Dostępne są jedynie ograniczone dane na temat stosowania leku u pacjentów z zaburzeniami czynności serca. Nie ma konkretnych zaleceń dotyczących dawkowania.

*Dzieci i młodzież*
Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności kabozantynibu u dzieci i młodzieży w wieku < 18 lat. Aktualnie dostępne dane opisano w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania
Produkt leczniczy Cabozantinib Ranbaxy jest przeznaczony do podawania doustnego. Tabletki należy połykać w całości, nie dzieląc ich ani nie rozkruszając. Należy pouczyć pacjentów, aby nie jedli niczego co najmniej przez 2 godziny przed przyjęciem i przez 1 godzinę po przyjęciu produktu Cabozantinib Ranbaxy.

## 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

## 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ponieważ większość działań niepożądanych występuje we wczesnej fazie leczenia, lekarz powinien starannie oceniać stan pacjenta przez pierwsze osiem tygodni leczenia, aby określić, czy konieczna jest modyfikacja dawki. Działania niepożądane, które na ogół występują wcześnie, obejmują hipokalcemię, hipokaliemię, małopłytkowość, nadciśnienie tętnicze, erytrodyzestezję dłoniowo-podeszwową (zespół ręka-stopa), białkomocz oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (ból brzucha, zapalenie błon śluzowych, zaparcie, biegunka, wymioty).

Postępowanie w przypadku podejrzewania działań niepożądanych może wymagać czasowego przerwania lub zmniejszenia dawki kabozantynibu (patrz punkt 4.2):

Zmniejszenie dawki oraz przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych (AE) wystąpiły odpowiednio u 46–67% oraz 70–84% pacjentów leczonych kabozantynibem w badaniach klinicznych w monoterapii RCC (METEOR, CABOSUN), HCC (CELESTIAL), DTC (COSMIC-311) oraz NET (CABINET). U 9,4–33% pacjentów konieczne było dwukrotne zmniejszenie dawki. Mediana czasu do pierwszego zmniejszenia dawki wynosiła 38–106 dni, a do pierwszego przerwania leczenia – 28–68 dni.

W razie stosowania kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem w pierwszej linii leczenia zaawansowanego RCC, zmniejszenie dawki oraz przerwanie leczenia z powodu działania niepożądanego wystąpiły odpowiednio u 54,1% oraz 73,4% pacjentów w badaniu klinicznym (CA2099ER). U 9,4% pacjentów konieczne było dwukrotne zmniejszenie dawki. Mediana czasu do pierwszego zmniejszenia dawki wynosiła 106 dni, a do pierwszego przerwania leczenia – 68 dni.

Hepatotoksyczność
Wśród pacjentów leczonych kabozantynibem często obserwowano nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby (zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej [AlAT], aminotransferazy asparaginianowej [AspAT] i zwiększone stężenie bilirubiny). Przed rozpoczęciem terapii kabozantynibem zaleca się przeprowadzenie badań czynności wątroby (AlAT, AspAT i bilirubina) i uważne monitorowanie tych parametrów w czasie leczenia. W przypadku pogorszenia się wyników tych badań, będącego prawdopodobnie konsekwencją leczenia kabozantynibem (tj. w sytuacji, gdy nie

ma innej wyraźnej przyczyny), należy postępować zgodnie ze schematem modyfikacji dawkowania zamieszczonym w Tabeli 1 (patrz punkt 4.2).

Gdy kabozantynib był stosowany w skojarzeniu z niwolumabem, zwiększenie aktywności AlAT i AspAT 3. i 4. stopnia u pacjentów z zaawansowanym RCC odnotowywano częściej niż gdy kabozantynib był stosowany w monoterapii (patrz punkt 4.8). Przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo w trakcie leczenia należy kontrolować aktywność enzymów wątrobowych. Należy przestrzegać wytycznych dotyczących postępowania w przypadku obu leków (patrz punkt 4.2; należy zapoznać się z ChPL niwolumabu).
Zgłaszano rzadkie przypadki zespołu zanikających dróg żółciowych. Wszystkie przypadki wystąpiły u pacjentów, którzy otrzymywali inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych przed leczeniem kabozantynibem lub równocześnie z leczeniem kabozantynibem.
Kabozantynib eliminowany jest głównie drogą wątrobową. Należy uważniej monitorować ogólne bezpieczeństwo pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz także punkty 4.2 i 5.2). U pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (klasa B w skali Child-Pugh), leczonych kabozantynibem, częściej rozwijała się encefalopatia wątrobowa. Nie zaleca się stosowania kabozantynibu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh, patrz punkt 4.2).

Encefalopatia wątrobowa
W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) występowanie encefalopatii wątrobowej obserwowano częściej u osób otrzymujących kabozantynib niż w grupie placebo. Stosowanie kabozantynibu jest związane z występowaniem biegunki, wymiotów, zmniejszonego łaknienia i zaburzeń elektrolitowych. U pacjentów z HCC z zaburzoną czynnością wątroby takie niezwiązane z wątrobą działanie leku może być czynnikiem przyspieszającym rozwój encefalopatii wątrobowej. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych encefalopatii wątrobowej.

Perforacje i przetoki
U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano przypadki poważnych perforacji przewodu pokarmowego (GI) i przetok w obrębie przewodu pokarmowego, niekiedy zakończonych zgonem. Pacjenci z zapalną chorobą jelit (np. chorobą Leśniowskiego- Crohna, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, zapaleniem otrzewnej, zapaleniem uchyłków lub zapaleniem wyrostka robaczkowego), pacjenci z nowotworowym naciekiem przewodu pokarmowego lub pacjenci z powikłaniami zabiegu chirurgicznego w obrębie przewodu pokarmowego (szczególnie związanymi z opóźnionym lub niepełnym wygojeniem) powinni przejść dokładną ocenę przed rozpoczęciem leczenia kabozantynibem, a następnie powinni być ściśle monitorowani w kierunku objawów perforacji i przetok, w tym ropni i posocznicy. Pacjenci z uporczywą lub nawracającą biegunką w okresie leczenia mogą być zagrożeni wystąpieniem przetoki odbytu. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów, u których wystąpi perforacja lub przetoka w obrębie przewodu pokarmowego, która nie poddaje się leczeniu.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe
Biegunka, nudności/wymioty, zmniejszone łaknienie i zapalenie/ból jamy ustnej to najczęściej zgłaszane działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.8). Należy szybko wdrożyć odpowiednie leczenie, w tym leczenie wspomagające za pomocą leków przeciwwymiotnych, przeciwbiegunkowych lub zobojętniających kwas żołądkowy, aby zapobiec odwodnieniu, zaburzeniom elektrolitowym i zmniejszeniu masy ciała. W przypadku utrzymujących się lub nawracających znaczących działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego należy rozważyć wstrzymanie podawania produktu, zmniejszenie dawki lub całkowite przerwanie leczenia kabozantynibem (patrz Tabela 1).

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano żylne zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, w tym przypadki zatorowości płuc oraz tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, niekiedy prowadzące do zgonu. Należy zachować ostrożność stosując kabozantynib u pacjentów z czynnikami ryzyka takich zdarzeń lub z takimi zdarzeniami w wywiadzie. W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) obserwowano przypadki zakrzepicy żyły wrotnej, w tym jeden śmiertelny, wśród osób otrzymujących kabozantynib. Pacjenci z zajęciem żyły wrotnej w wywiadzie zdawali się być bardziej narażeni na rozwój zakrzepicy żyły wrotnej. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów, u których wystąpi ostry zawał mięśnia sercowego lub inne klinicznie istotne powikłanie zakrzepowo-zatorowe.
W badaniu CABINET częstość występowania żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) była wyższa w kohorcie pacjentów z guzami neuroendokrynnymi trzustki (pNET) i wynosiła 19%, w porównaniu do 3,8% w kohorcie z guzami neuroendokrynnymi pochodzenia pozatrzustkowego (epNET) u uczestników otrzymujących kabozantynib.

Krwotok
U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano przypadki ciężkiego krwotoku, niekiedy prowadzącego do zgonu. Pacjenci z ciężkim krwawieniem w wywiadzie przed leczeniem, powinni przejść dokładną ocenę przed rozpoczęciem przyjmowania kabozantynibu. Nie należy podawać kabozantynibu pacjentom z ciężkim krwotokiem lub ryzykiem krwotoku.
W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) u osób otrzymujących kabozantynib częściej zgłaszano śmiertelne przypadki krwotoków niż w grupie placebo. Czynnikami ryzyka predysponującymi do wystąpienia ciężkiego krwotoku w populacji z zaawansowanym HCC mogą być naciekanie dużych naczyń krwionośnych przez nowotwór oraz obecność podstawowej /zasadniczej marskości wątroby, skutkującej żylakami przełyku, nadciśnieniem wrotnym i małopłytkowością.
Z badania CELESTIAL wyłączono pacjentów przyjmujących jednocześnie leki przeciwzakrzepowe lub przeciwpłytkowe. Pacjenci z nieleczonymi lub niecałkowicie wyleczonymi żylakami przełyku z występującym krwawieniem lub z dużym ryzykiem krwawienia także zostali wyłączeni z udziału w badaniu.
Z badania oceniającego stosowanie kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego RCC (CA2099ER) wyłączono pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe w dawkach terapeutycznych.

Tętniak i rozwarstwienie tętnicy
Stosowanie inhibitorów szlaku VEGF u pacjentów z nadciśnieniem lub bez nadciśnienia może sprzyjać tworzeniu tętniaka i (lub) rozwarstwieniu tętnicy. Przed rozpoczęciem stosowania kabozantynibu należy starannie rozważyć to ryzyko, zwłaszcza u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak nadciśnienie lub tętniak w wywiadzie.

Małopłytkowość
W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL), w badaniu z udziałem pacjentów z DTC (COSMIC-311) a także w badaniu z udziałem pacjentów z NET (CABINET) obserwowano przypadki małopłytkowości i zmniejszenia liczby płytek krwi. W czasie leczenia kabozantynibem należy kontrolować liczbę płytek krwi i odpowiednio dostosować dawkę w zależności od stopnia nasilenia małopłytkowości (patrz Tabela 1).

Powikłania związane z ranami
U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano powikłania związane z ranami. W miarę możliwości leczenie kabozantynibem należy przerwać co najmniej 28 dni przed planowanym zabiegiem chirurgicznym, w tym operacją dentystyczną lub inwazyjnym zabiegiem stomatologicznym. Decyzję o ponownym podjęciu leczenia kabozantynibem po zabiegu chirurgicznym należy podjąć w oparciu o kliniczną ocenę procesu gojenia się ran. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów z powikłaniami gojenia się ran, które wymagają interwencji medycznej.

Nadciśnienie tętnicze
U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano przypadki nadciśnienia tętniczego, w tym przełomów nadciśnieniowych. Po rozpoczęciu leczenia kabozantynibem, a szczególnie na wczesnych etapach leczenia należy regularnie, monitorować ciśnienie krwi w celu wykrycia nadciśnienia i w miarę potrzeby leczyć odpowiednią terapią przeciwnadciśnieniową. W przypadku uporczywego nadciśnienia, utrzymującego się mimo zastosowania leków przeciwnadciśnieniowych, należy wstrzymać podawanie kabozantynibu do czasu uzyskania kontroli ciśnienia tętniczego, po czym można wznowić leczenie kabozantynibem w zmniejszonej dawce. Należy przerwać leczenie kabozantynibem, jeśli nadciśnienie jest ciężkie i utrzymuje się mimo zastosowanego leczenia przeciwnadciśnieniowego oraz zmniejszenia dawki kabozantynibu. Należy przerwać leczenie kabozantynibem w przypadku wystąpienia przełomu nadciśnieniowego.

Niewydolność serca
Stosowanie kabozantynibu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia niewydolności serca. Ryzyko to może być nasilone przez często obserwowane działania niepożądane produktu leczniczego związane ze stosowaniem kabozantynibu, takie jak nadciśnienie tętnicze, niedoczynność tarczycy oraz tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, które mogą prowadzić do rozwoju niewydolności serca. Pacjentów należy monitorować przez cały okres leczenia w kierunku występowania przedmiotowych i podmiotowych objawów niewydolności serca. W przypadku wystąpienia takich działań niepożądanych należy je niezwłocznie odpowiednio kontrolować. W razie konieczności należy rozważyć czasowe przerwanie leczenia i/lub modyfikację dawkowania (patrz punkt 4.2). U pacjentów, u których wystąpi ostra niewydolność serca, leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI) należy przerwać.

Martwica kości
Podczas stosowania kabozantynibu obserwowano przypadki martwicy kości szczęki (ONJ, ang. *Osteonecrosis of the jaw*). Badanie jamy ustnej należy wykonać przed rozpoczęciem stosowania kabozantynibu i okresowo podczas leczenia kabozantynibem. Pacjentów należy poinformować o zasadach higieny jamy ustnej. Jeśli to możliwe, leczenie kabozantynibem należy przerwać co najmniej 28 dni przed planowaną operacją dentystyczną lub inwazyjnymi zabiegami stomatologicznymi. Należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących środki związane z ONJ, takie jak bisfosfoniany. Należy przerwać leczenie kabozantynibem w przypadku wystąpienia ONJ.

Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa
U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano przypadki erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (PPES, zespół ręka-stopa). W razie ciężkiej PPES należy rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia kabozantynibem. Leczenie kabozantynibem w zmniejszonej dawce można wznowić, gdy PPES ustąpi do stopnia 1.

Białkomocz
U pacjentów leczonych kabozantynibem zaobserwowano przypadki białkomoczu. W trakcie leczenia kabozantynibem należy regularnie monitorować zawartość białka w moczu. Należy przerwać leczenie kabozantynibem u pacjentów, u których wystąpi zespół nerczycowy.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii
U pacjentów leczonych kabozantynibem obserwowano przypadki zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES, ang. posterior reversible encephalopathy syndrome). Należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia tego zespołu u każdego pacjenta z obecnością wielu objawów, takich jak napady padaczkowe, ból głowy, zaburzenia widzenia, splątanie lub zaburzenia czynności psychicznych. U pacjentów z PRES należy przerwać leczenie kabozantynibem.

Wydłużenie odcinka QT
Kabozantynib należy ostrożnie stosować u pacjentów z wydłużeniem odcinka QT w wywiadzie, pacjentów, którzy przyjmują leki antyarytmiczne lub pacjentów z istotnymi współistniejącymi zaburzeniami krążenia, bradykardią lub zaburzeniem elektrolitów. Podczas przyjmowania kabozantynibu należy okresowo monitorować EKG oraz elektrolity w surowicy krwi (wapń, potas i magnez).

Zaburzenia czynności tarczycy
U wszystkich pacjentów zaleca się początkową ocenę czynności tarczycy w badaniach laboratoryjnych. Pacjenci z występującą wcześniej niedoczynnością lub nadczynnością tarczycy powinni być leczeni zgodnie ze standardową praktyką lekarską przed rozpoczęciem leczenia kabozantynibem. W czasie leczenia kabozantynibem wszystkich pacjentów należy uważnie obserwować w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów zaburzeń czynności tarczycy. Czynność tarczycy należy okresowo monitorować przez cały okres leczenia kabozantynibem. Pacjentów, u których rozwiną się zaburzenia czynności tarczycy, należy leczyć zgodnie ze standardową praktyką lekarską.

Nieprawidłowe wyniki badań biochemicznych
Stosowanie kabozantynibu powiązano ze zwiększoną częstością zaburzeń elektrolitowych (w tym hipo- i hiperkaliemii, hipomagnezemii, hipokalcemii, hiponatremii). U pacjentów z rakiem tarczycy przyjmujących kabozantynib przypadki hipokalcemii obserwowano z większą częstością i miały one większe nasilenie (w tym stopnia 3. i 4.) niż u chorych na inne typy nowotworów. Zaleca się monitorowanie parametrów biochemicznych w czasie leczenia kabozantynibem i wdrożenie odpowiedniej terapii zastępczej zgodnie ze standardową praktyką kliniczną, jeśli występuje taka konieczność. Przypadki encefalopatii wątrobowej u pacjentów z HCC mogą być konsekwencją zaburzeń elektrolitowych. W przypadku utrzymujących się lub nawracających znaczących zaburzeń należy rozważyć wstrzymanie podawania produktu, zmniejszenie dawki lub całkowite przerwanie leczenia kabozantynibem (patrz Tabela 1).

Induktory i inhibitory izoenzymu CYP3A4
Kabozantynib jest substratem CYP3A4. Jednoczesne podawanie kabozantynibu z silnym inhibitorem CYP3A4, ketokonazolem, powodowało zwiększenie ekspozycji na kabozantynib w osoczu. Należy zachować ostrożność podając kabozantynib ze środkami, które są silnymi inhibitorami CYP3A4. Jednoczesne podawanie kabozantynibu z silnym induktorem CYP3A4, ryfampicyną, powodowało zmniejszenie ekspozycji na kabozantynib w osoczu. W związku z tym należy unikać długotrwałego podawania środków o silnym działaniu indukującym CYP3A4 razem z kabozantynibem (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Substraty glikoproteiny P
Kabozantynib okazał się być inhibitorem (IC50 = 7,0 μM), ale nie substratem działania transportującego glikoproteiny P (P-gp) w dwukierunkowym układzie testowym z wykorzystaniem komórek MDR1-MDCK (komórki psiej nerki Madin-Darby'ego z przeniesionym genem MDR1). W związku z tym kabozantynib może powodować zwiększenie stężenia w osoczu podanych jednocześnie substratów P-gp. Należy pouczyć pacjentów o konieczności zachowania ostrożności w razie przyjmowania substratów P-gp (np. feksofenadyny, aliskirenu, ambrisentanu, eteksylanu dabigatranu, digoksyny, kolchicyny, marawiroku, pozakonazolu, ranolazyny, saksagliptyny, sitagliptyny, talinololu, tolwaptanu) podczas leczenia kabozantynibem (patrz punkt 4.5).

Inhibitory białka MRP2
Podanie inhibitorów MRP2 może spowodować zwiększenie stężenia kabozantynibu w osoczu. Z tego względu należy starannie rozważyć możliwość jednoczesnego stosowania inhibitorów MRP2 (np. cyklosporyny, efawirenzu, emtrycytabiny) (patrz punkt 4.5).

Substancje pomocnicze

*Laktoza*

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

*Sód*

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletce, co znaczy, że uznaje się go za „wolny od sodu".

## 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na kabozantynib

*Inhibitory i induktory izoenzymu CYP3A4*

Podawanie ketokonazolu, silnego inhibitora CYP3A4 (w dawce 400 mg na dobę przez 27 dni) zdrowym ochotnikom zmniejszyło klirens kabozantynibu (o 29%) i zwiększyło ekspozycję na kabozantynib w osoczu (AUC) po podaniu jednorazowej dawki o 38%. Dlatego też należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego podawania silnych inhibitorów CYP3A4 (np. rytonawiru, itrakonazolu, erytromycyny, klarytromycyny, soku grejpfrutowego) z kabozantynibem.
Podawanie ryfampicyny, silnego induktora CYP3A4 (w dawce 600 mg na dobę przez 31 dni) zdrowym ochotnikom zwiększyło klirens kabozantynibu (4,3-krotnie) oraz zmniejszyło ekspozycję na kabozantynib w osoczu (AUC) po podaniu jednorazowej dawki o 77%. W związku z tym należy unikać długotrwałego jednoczesnego podawania silnych induktorów CYP3A4 (np. fenytoiny, karbamazepiny, ryfampicyny, fenobarbitalu lub preparatów zawierających ziele dziurawca [*Hypericum perforatum*]) z kabozantynibem.

*Leki zmniejszające kwasowość soku żołądkowego*

Jednoczesne podawanie inhibitora pompy protonowej (IPP) ezomeprazolu (40 mg na dobę przez 6 dni) z pojedynczą dawką 100 mg kabozantynibu zdrowym ochotnikom nie miało klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na kabozantynib w osoczu (AUC). Nie ma konieczności modyfikacji dawki w razie podawania leków zmniejszających kwasowość soku żołądkowego (tzn. inhibitorów pompy protonowej, antagonistów receptora H2 i leków zobojętniających) jednocześnie z kabozantynibem.

*Inhibitory białka MRP2*

Badania *in vitro* wykazały, że kabozantynib jest substratem białka MRP2. W związku z tym podanie inhibitorów MRP2 może spowodować zwiększenie stężenia kabozantynibu w osoczu.

*Środki wiążące kwasy żółciowe*

Środki wiążące kwasy żółciowe, takie jak kolestyramina i cholestagel, mogą wchodzić w interakcje z kabozantynibem i wpływać na wchłanianie (lub wchłanianie zwrotne), co może spowodować zmniejszenie ekspozycji (patrz punkt 5.2). Znaczenie kliniczne tych potencjalnych interakcji nie jest znane.

Wpływ kabozantynibu na inne produkty lecznicze

Nie przeprowadzano badań nad wpływem kabozantynibu na farmakokinetykę steroidowych środków antykoncepcyjnych. Ponieważ nie można zagwarantować niezmienionego działania antykoncepcyjnego, zaleca się stosowanie dodatkowych środków antykoncepcyjnych, takich jak metoda barierowa.
Wpływ kabozantynibu na farmakokinetykę warfaryny nie był badany. Może wystąpić interakcja z warfaryną. W przypadku stosowania takiej kombinacji leków, wartości INR powinny być monitorowane.

*Substraty glikoproteiny P*
Kabozantynib okazał się być inhibitorem ($IC_{50}$ = 7,0 μM), ale nie substratem działania transportującego P-gp w dwukierunkowym układzie testowym z wykorzystaniem komórek MDR1-MDCK (komórki psiej nerki Madin-Darby'ego z przeniesionym genem MDR1). W związku z tym kabozantynib może powodować zwiększenie stężenia w osoczu podanych jednocześnie substratów P-gp. Należy pouczyć pacjentów o konieczności zachowania ostrożności w razie przyjmowania substratów P-gp (np. feksofenadyny, aliskirenu, ambrisentanu, eteksylanu dabigatranu, digoksyny, kolchicyny, marawiroku, pozakonazolu, ranolazyny, saksagliptyny, sitagliptyny, talinololu, tolwaptanu) podczas leczenia kabozantynibem.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety zdolne do zajścia w ciążę/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet
Kobiety zdolne do zajścia w ciążę muszą być pouczone o konieczności unikania zajścia w ciążę podczas przyjmowania kabozantynibu. Także partnerki mężczyzn przyjmujących kabozantynib muszą unikać zajścia w ciążę. Pacjenci i pacjentki oraz ich partnerki/partnerzy powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia, a także przez co najmniej 4 miesiące po jego zakończeniu. Ponieważ doustne środki antykoncepcyjne mogą nie zostać uznane za „skuteczne metody zapobiegania ciąży", powinno się je stosować w połączeniu z inną metodą, taką jak metoda barierowa (patrz punkt 4.5).

Ciąża
Nie przeprowadzono żadnych badań z udziałem kobiet w ciąży przyjmujących kabozantynib. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozwój zarodkowo-płodowy oraz działanie teratogenne (patrz punkt 5.3). Możliwe zagrożenia dla człowieka nie jest znane. Nie stosować kabozantynibu w okresie ciąży, chyba że stan kliniczny kobiety wymaga podawania kabozantynibu.

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy kabozantynib i (lub) jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Z uwagi na możliwe zagrożenie dla dziecka, matki powinny zaprzestać karmienia piersią podczas leczenia kabozantynibem oraz przez co najmniej 4 miesiące po zakończeniu leczenia.

Płodność
Nie ma dostępnych danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi. Biorąc pod uwagę niekliniczne dane dotyczące bezpieczeństwa, leczenie kabozantynibem może upośledzać płodność u mężczyzn i kobiet (patrz punkt 5.3). Należy poinformować zarówno mężczyzn jak i kobiety o możliwości zasięgnięcia porady oraz rozważenia możliwości zachowania płodności przed podjęciem leczenia.

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Kabozantynib wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Ze stosowaniem kabozantynibu związane są takie działania niepożądane, jak zmęczenie i osłabienie. W związku z tym zaleca się ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

*Kabozantynib w monoterapii*
Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Najczęstsze ciężkie działania niepożądane związane ze stosowaniem leku w populacji z RCC (występujące u $\geqslant$ 1% pacjentów) to zapalenie płuc, ból brzucha, biegunka, nudności, nadciśnienie tętnicze, zator, hiponatremia, zatorowość płucna, wymioty, odwodnienie, zmęczenie, astenia,

zmniejszone łaknienie, zakrzepica żył głębokich, zawroty głowy, hipomagnezemia i erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (ang. PPES).

Najczęstsze poważne działania niepożądane związane ze stosowaniem leku w populacji HCC (występujące u ⩾ 1% pacjentów) to encefalopatia wątrobowa, astenia, zmęczenie, PPES, biegunka, hiponatremia, wymioty, ból brzucha i trombocytopenia.

Najczęstsze poważne działania niepożądane związane ze stosowaniem leku w populacji z DTC (występujące u ⩾ 1% pacjentów) to biegunka, wysięk opłucnowy, zapalenie płuc, zatorowość płucna, nadciśnienie tętnicze, niedokrwistość, zakrzepica żył głębokich, hipokalcemia, martwica kości szczęki, ból, PPES, wymioty i zaburzenia czynności nerek.

Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego w populacji pacjentów z NET (o częstości występowania ⩾1%) były: nadciśnienie tętnicze, zmęczenie, zatorowość płucna, wymioty, biegunka, nudności oraz zatorowość.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia (zgłaszanymi przez co najmniej 25% pacjentów) w populacjach RCC, HCC, DTC oraz NET były: biegunka, zmęczenie, nudności, zmniejszenie apetytu, zespół ręka-stopa (PPES) oraz nadciśnienie tętnicze.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w zbiorczym zestawie danych dotyczących pacjentów z RCC, HCC, DTC i NET leczonych kabozantynibem w monoterapii (n = 1355) lub po wprowadzeniu kabozantynibu do obrotu wymieniono w Tabeli 2. Te działania niepożądane uporządkowano zgodnie z przyjętą w MedDRA klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Podane częstości obejmują wszystkie stopnie działań niepożądanych i zdefiniowane są następująco: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane w obrębie każdej grupy częstości występowania wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 2: Działania niepożądane leku (ang. ADRs) zgłaszane w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu leku do obrotu u pacjentów otrzymujących kabozantynib w monoterapii**

| | |
|---|---|
| **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze** | |
| Często | ropień, zapalenie płuc |
| **Zaburzenia krwi i układu chłonnego** | |
| Bardzo często | niedokrwistość, małopłytkowość |
| Często | neutropenia, limfopenia |
| **Zaburzenia endokrynologiczne** | |
| Bardzo często | niedoczynność tarczycy* |
| **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania** | |
| Bardzo często | zmniejszenie łaknienia, hipomagnezemia, hipokaliemia, hipoalbuminemia, hipokalcemia |
| Często | odwodnienie, hipofosfatemia, hiponatremia, hiperkaliemia, hiperbilirubinemia, hiperglikemia, hipoglikemia |
| **Zaburzenia układu nerwowego** | |
| Bardzo często | zaburzenie smaku, ból głowy, zawroty głowy |
| Często | neuropatia obwodowa[a] |
| Niezbyt często | drgawki, incydent naczyniowo-mózgowy, zespół odwracalnej tylnej encefalopatii |
| **Zaburzenia ucha i błędnika** | |
| Często | szumy uszne |

| | |
|---|---|
| **Zaburzenia serca** | |
| Niezbyt często | ostry zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca |
| **Zaburzenia naczyniowe** | |
| Bardzo często | nadciśnienie tętnicze, krwotok [b*] |
| Często | zakrzepica żylna[c], niedociśnienie tętnicze, zatorowość |
| Niezbyt często | przełom nadciśnieniowy, zakrzepica tętnicza, zator tętniczy |
| Częstość nieznana | tętniak i rozwarstwienie tętnicy |
| **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia** | |
| Bardzo często | dysfonia, duszność, kaszel |
| Często | zatorowość płucna, alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa |
| Niezbyt często | odma opłucnowa |
| **Zaburzenia żołądka i jelit** | |
| Bardzo często | biegunka[*], nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, ból brzucha, niestrawność |
| Często | perforacja przewodu pokarmowego[*g], zapalenie trzustki, przetoka[*], refluks żołądkowo-przełykowy, guzki krwawnicze, ból w jamie ustnej, suchość w jamie ustnej, dysfagia, wzdęcia |
| Niezbyt często | ból języka |
| **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych** | |
| Często | encefalopatia wątrobowa[*] |
| Niezbyt często | cholestatyczne zapalenie wątroby |
| **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** | |
| Bardzo często | erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, wysypka[f] |
| Często | świąd, łysienie, suchość skóry, zmiana koloru włosów, hiperkeratoza, rumień |
| Częstość nieznana | zapalenie naczyń skóry |
| **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej** | |
| Bardzo często | ból kończyn, bóle stawów |
| Często | skurcze mięśni |
| Niezbyt często | martwica kości szczęki |
| **Zaburzenia nerek i dróg moczowych** | |
| Często | białkomocz |
| **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania** | |
| Bardzo często | zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, astenia, obrzęki obwodowe |
| **Badania diagnostyczne[d]** | |
| Bardzo często | zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności AlAT i AspAT w surowicy, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi |
| Często | zwiększenie aktywności GGT, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie stężenia triglicerydów, zmniejszenie liczby krwinek białych |
| **Urazy, zatrucia oraz powikłania po zabiegach** | |
| Niezbyt często | zaburzenia gojenia się ran[e] |

[*] Patrz punkt 4.8 Opis wybranych działań niepożądanych w celu dalszej charakterystyki.

[a] W tym polineuropatia; neuropatia obwodowa, głównie o charakterystyce czuciowej

[b] W tym krwawienie z nosa jako najczęściej zgłaszane działanie niepożądane

[c] Zakrzepica żylna każdego typu, w tym zakrzepica żył głębokich

[d] W oparciu o zgłoszone działania niepożądane

[e] Zaburzenia gojenia, powikłania w miejscu nacięcia i rozejście się brzegów rany

[f] Wysypka jest terminem zbiorczym obejmującym: zapalenie skóry, zapalenie skóry o typie trądzikowym, pęcherzowe zapalenie skóry, wysypkę złuszczającą, wysypkę rumieniową, wysypkę mieszkową, wysypkę plamistą, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę ze świądem oraz wykwity polekowe
[g] Zgłaszano przypadki zakończone zgonem

*Kabozantynib w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego RCC*

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Przed rozpoczęciem leczenia kabozantynibem w skojarzeniu z niwolumabem należy zapoznać się z ChPL niwolumabu. Aby uzyskać dodatkowe informacje o profilu bezpieczeństwa niwolumabu stosowanego w monoterapii należy zapoznać się z ChPL niwolumabu.

Wyniki zebrane dla kabozantynibu podawanego w dawce 40 mg raz na dobę w skojarzeniu niwolumabem w dawce 240 mg co dwa tygodnie w leczeniu RCC (n = 320), z minimalnym okresem obserwacji 16,0 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi (≥ 1% przypadków) były: biegunka, infekcja płuc, zator tętnicy płucnej, zapalenie płuc, hiponatremia, gorączka, niewydolność nadnerczy, wymioty, odwodnienie.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (≥25%) były biegunka, zmęczenie, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, zapalenie jamy ustnej, bóle mięśniowo-szkieletowe, nadciśnienie, wysypka, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie apetytu, nudności, ból brzucha. Większość działań niepożądanych była łagodna do umiarkowanej (stopień 1 lub 2).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
Działania niepożądane zgłaszane w badaniu klinicznym kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem wymieniono w Tabeli 3 zgodnie z przyjętą w MedDRA klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Podane częstości obejmują wszystkie stopnie działań niepożądanych i zdefiniowane są następująco: bardzo często (≥ 1/10), często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane w obrębie każdej grupy częstości występowania wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 3: Działania niepożądane kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem**

| | |
|---|---|
| **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze** | |
| Bardzo często | zakażenia górnych dróg oddechowych |
| Często | zapalenie płuc |
| **Zaburzenia krwi i układu chłonnego** | |
| Często | eozynofilia |
| **Zaburzenia układu immunologicznego** | |
| Często | nadwrażliwość (w tym reakcja anafilaktyczna) |
| Niezbyt często | reakcja nadwrażliwości związana z wlewem dożylnym |
| **Zaburzenia endokrynologiczne** | |
| Bardzo często | niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy |
| Często | niewydolność nadnerczy |
| Niezbyt często | zapalenie przysadki, zapalenie tarczycy |
| **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania** | |
| Bardzo często | zmniejszenie apetytu |
| Często | odwodnienie |
| **Zaburzenia układu nerwowego** | |
| Bardzo często | zaburzenia smaku, zawroty głowy, ból głowy |

| | |
|---|---|
| Często | polineuropatia obwodowa |
| Niezbyt często | autoimmunologiczne zapalenie mózgu, zespół Guillain-Barré, zespół osłabienia mięśniowego |
| **Zaburzenia ucha i błędnika** | |
| Często | szumy uszne |
| **Zaburzenia oka** | |
| Często | zespół suchego oka, niewyraźne widzenie |
| Niezbyt często | zapalenie błony naczyniowej oka |
| **Zaburzenia serca** | |
| Często | migotanie przedsionków, częstoskurcz |
| Niezbyt często | zapalenie mięśnia sercowego |
| **Zaburzenia naczyniowe** | |
| Bardzo często | nadciśnienie |
| Często | zapalenie naczyń[a] |
| Niezbyt często | zator tętniczy |
| **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia** | |
| Bardzo często | dysfonia, duszność, kaszel |
| Często | zapalenie płuc, zatorowość płucna, krwawienie z nosa, wysięk opłucnowy |
| Niezbyt często | odma opłucnowa |
| **Zaburzenia żołądka i jelit** | |
| Bardzo często | biegunka, wymioty, nudności, zaparcie, zapalenie jamy ustnej, ból brzucha, niestrawność |
| Często | zapalenie jelita grubego, zapalenie żołądka, ból jamy ustnej, suchość w ustach, hemoroidy |
| Niezbyt często | zapalenie trzustki, perforacja jelita cienkiego[b], glossodynia |
| **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych** | |
| Często | zapalenie wątroby |
| Częstość nieznana | zespół zanikających dróg żółciowych[c] |
| **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** | |
| Bardzo często | zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, wysypka[d], świąd |
| Często | łysienie, sucha skóra, rumień, zmiana zabarwienia włosów |
| Niezbyt często | łuszczyca, pokrzywka |
| Częstość nieznana | zapalenie naczyń skóry |
| **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej** | |
| Bardzo często | bóle mięśniowo-szkieletowe[e], ból stawów, skurcz mięśni |
| Często | zapalenie stawów |
| Niezbyt często | miopatia, martwica kości szczęki, przetoka |
| **Zaburzenia nerek i dróg moczowych** | |
| Bardzo często | białkomocz |
| Często | niewydolność nerek, ostre uszkodzenie nerek |
| Niezbyt często | zapalenie nerek |
| **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania** | |
| Bardzo często | uczucie zmęczenia, gorączka, obrzęk |
| Często | ból, ból w klatce piersiowej |
| **Badania diagnostyczne[f]** | |

| | |
|---|---|
| Bardzo często | zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie aktywności AspAT, hipofosfatemia, hipokalcemia, hipomagnezemia, hiponatremia, hiperglikemia, limfocytopenia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, małopłytkowość, zwiększenie stężenia kreatyniny, niedokrwistość, leukopenia, hiperkaliemia, neutropenia, hiperkalcemia, hipoglikemia, hipokaliemia, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, hipermagnezemia, hipernatremia, zmniejszenie masy ciała |
| Często | zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, hipertriglicerydemia |

Przedstawione w Tabeli 3 częstości występowania działań niepożądanych nie mogą być w pełni przypisane kabozantynibowi, ale mogą również wynikać z choroby podstawowej lub być spowodowane niwolumabem stosowanym w skojarzeniu.
[a] Zakrzepica to złożony termin obejmujący zakrzepicę żyły wrotnej, zakrzepicę żył płucnych, zakrzepicę płuc, zakrzepicę aorty, zakrzepicę tętniczą, zakrzepicę żył głębokich, zakrzepicę żył miednicy, zakrzepicę żyły głównej, zakrzepicę żył, zakrzepicę żył kończyn.
[b] Notowano przypadki śmiertelne
[c] Z wcześniejszą lub jednoczesną ekspozycją na inhibitor immunologicznego punktu kontrolnego
[d] Wysypka jest złożonym terminem obejmującym zapalenie skóry, trądzikopodobne zapalenie skóry, pęcherzowe zapalenie skóry, wysypkę złuszczającą, wysypkę rumieniowatą, wysypkę pęcherzykową, wysypkę plamkową, wysypkę plamkowo-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę świądową i wysypkę polekową.
[e] Bóle mięśniowo-szkieletowe to złożony termin, który obejmuje bóle pleców, bóle kości, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, dyskomfort mięśniowo-szkieletowy, bóle mięśni, bóle szyi, bóle kończyn, bóle kręgosłupa.
[f] Częstość wyników laboratoryjnych odzwierciedla liczbę pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie wyjściowego wyniku badania laboratoryjnego z wyjątkiem zmniejszenia masy ciała, zwiększenia stężenia cholesterolu we krwi i hipertriglicerydemii

Opis wybranych działań niepożądanych

Dane dotyczące następujących działań niepożądanych pochodzą od pacjentów, którzy otrzymywali produkt Cabozantinib Ranbaxy, w monoterapii, w dawce 60 mg raz na dobę doustnie w kluczowych badaniach u pacjentów z RCC, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF), u nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC, u pacjentów z HCC poprzednio leczonych systemowo, u pacjentów z DTC z opornością na jod promieniotwórczy lub niekwalifikujących się do tej terapii, u których stwierdzono progresję choroby w czasie poprzedniego leczenia systemowego lub po jego zakończeniu, w postępujących guzach neuroendokrynnych (NET) po uprzednim leczeniu ogólnoustrojowym lub u pacjentów, którzy otrzymywali Cabozantinib Ranbaxy w dawce 40 mg raz na dobę doustnie w skojarzeniu z niwolumabem w pierwszej linii zaawansowanego RCC (punkt 5.1).

*Perforacja przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4)*

W badaniu z udziałem pacjentów z RCC (METEOR), perforację przewodu pokarmowego zgłoszono u 0,9% (3/331) pacjentów z RCC leczonych kabozantynibem. Zdarzenia te miały stopień 2 lub 3. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 10,0 tygodni.
W badaniu z udziałem nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC (CABOSUN), perforację przewodu pokarmowego zgłoszono u 2,6% (2/78) pacjentów leczonych kabozantynibem. Zdarzenia te miały nasilenie stopnia 4. i 5.
W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) perforacje przewodu pokarmowego odnotowano u 0,9% (4/467) pacjentów otrzymujących kabozantynib. Wszystkie zdarzenia miały nasilenie stopnia 3. lub 4. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 5,9 tygodnia.
W badaniu z udziałem pacjentów z DTC (COSMIC-311) perforację przewodu pokarmowego 4. stopnia zgłoszono u jednego pacjenta (0,6%) spośród pacjentów leczonych kabozantynibem i wystąpiła ona po 14 tygodniach leczenia.
W badaniu z udziałem pacjentów z NET (CABINET) perforacje przewodu pokarmowego odnotowano u 1,3% (3/227) pacjentów leczonych kabozantynibem. Zdarzenia miały nasilenie stopnia 3., 4. i 5. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 21,6 tygodnia.
W przypadku stosowania w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego RCC (CA2099ER) częstość występowania perforacji przewodu pokarmowego wśród leczonych

pacjentów wyniosła 1,3% (4/320). Odnotowano jedno zdarzenie 3. stopnia, dwa zdarzenia 4. stopnia i jedno zdarzenie 5. stopnia (prowadzące do zgonu).
W programie badań klinicznych kabozantynibu wystąpiły przypadki perforacji, zakończone zgonem.

*Encefalopatia wątrobowa (patrz punkt 4.4)*
W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) przypadki encefalopatii wątrobowej (encefalopatia wątrobowa, encefalopatia, encefalopatia hiperamonemiczna) odnotowano u 5,6% (26/467) pacjentów otrzymujących kabozantynib; 2,8% z tych przypadków to zdarzenia o stopniu nasilenia 3. lub 4., a jeden (0,2%) o 5. stopniu nasilenia. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 5,9 tygodnia.
W badaniu z udziałem pacjentów z NET (CABINET) encefalopatię wątrobową odnotowano u 0,9% (2/227) pacjentów otrzymujących kabozantynib. Odnotowano jedno zdarzenie stopnia 3. (0,4%); mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 14,3 tygodnia.

Nie zgłoszono żadnych przypadków encefalopatii wątrobowej w badaniach dotyczących RCC (METEOR, CABOSUN i CA2099ER) ani w badaniu dotyczącym DTC (COSMIC-311).

*Biegunka (patrz punkt 4.4)*
W badaniu z udziałem pacjentów z RCC (METEOR), biegunkę odnotowano u 74% (245/331) pacjentów z RCC leczonych kabozantynibem; 11% z tych zdarzeń miało 3. lub 4. stopień nasilenia. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 4,9 tygodnia.
W badaniu z udziałem nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC (CABOSUN) biegunkę odnotowano u 73% (57/78) pacjentów leczonych kabozantynibem; 10% z tych zdarzeń miało 3. lub 4. stopień nasilenia.
W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) biegunkę odnotowano u 54% (251/467) pacjentów; 9,9% z tych zdarzeń miało 3. lub 4. stopień nasilenia. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 4,1 tygodnia. Biegunka prowadziła do: modyfikacji dawki u 84/467 (18%) pacjentów, wystąpienia przerw w podawania produktu u 69/467 (15%) pacjentów i do całkowitego przerwania leczenia u 5/467 (1%) pacjentów.
W badaniu z udziałem pacjentów z DTC (COSMIC-311) biegunkę odnotowano u 62% pacjentów leczonych kabozantynibem (105/170); 7,6% z tych zdarzeń miało nasilenie 3.–4. stopnia. Biegunka prowadziła do zmniejszenia dawki i przerwania leczenia odpowiednio u 24/170 (14%) i 36/170 (21%) pacjentów.
W badaniu z udziałem pacjentów z NET (CABINET) biegunkę odnotowano u 63% pacjentów leczonych kabozantynibem (144/227); zdarzenia stopnia 3. wystąpiły u 8,4% pacjentów, nie odnotowano zdarzeń stopnia 4. Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń stopnia 3. wynosiła 5,1 tygodnia.
W przypadku stosowania w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego RCC (CA2099ER) częstość występowania biegunki wśród leczonych pacjentów wyniosła 64,7% (207/320); zdarzenia 3–4 stopnia odnotowano u 8,4% (27/320) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia wszystkich zdarzeń wyniosła 12,9 tygodnia. Opóźnienie w podaniu dawki lub zmniejszenie dawki odnotowano w przypadku 26,3% (84/320) pacjentów, a przerwanie leczenia – w przypadku 2,2% (7/320) pacjentów z biegunką.

*Przetoki (patrz punkt 4.4)*
W badaniu z udziałem pacjentów z RCC (METEOR), przetoki zgłoszono u 1,2% (4/331) pacjentów leczonych kabozantynibem, w tym przetoki odbytu u 0,6% (2/331) pacjentów leczonych kabozantynibem. Jedno zdarzenie miało stopień 3, pozostałe miały stopień 2. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 30,3 tygodnia.
W badaniu z udziałem nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC (CABOSUN), nie zgłoszono żadnych przypadków przetok.
W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) przetoki odnotowano u 1,5% (7/467) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 14 tygodni.

W badaniu z udziałem pacjentów z DTC (COSMIC-311) przetoki (dwie odbytu i jedną przetokę gardła) zgłoszono u 1,8% (3/170) pacjentów leczonych kabozantynibem.
W badaniu z udziałem pacjentów z NET (CABINET) przetoki (dwie odbytu i jedną przetokę żółciową) zgłoszono u 1,3% (3/227) pacjentów leczonych kabozantynibem. Przetoki odbytu były zdarzeniem 1. i 3. stopnia, natomiast przetoka żółciowa była zdarzeniem stopnia 2. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 19,3 tygodnia.
W przypadku stosowania w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego RCC (CA2099ER) częstość występowania przetoki wśród leczonych pacjentów wyniosła 0,9% (3/320); było to zdarzenie 1. stopnia.
W programie badań klinicznych kabozantynibu wystąpiły przypadki przetok zakończone zgonem.

*Krwotok (patrz punkt 4.4)*
W badaniu z udziałem pacjentów z RCC (METEOR), częstość występowania ciężkich zdarzeń krwotocznych (stopnia ⩾ 3.) u pacjentów z RCC leczonych kabozantynibem wynosiła 2,1% (7/331). Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 20,9 tygodnia.
W badaniu z udziałem nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC (CABOSUN), częstość występowania ciężkich zdarzeń krwotocznych (stopnia ⩾ 3) u pacjentów z RCC leczonych kabozantynibem wynosiła 5,1% (4/78).
W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) ciężkie zdarzenia krwotoczne (stopnia ⩾ 3) wystąpiły u 7,3% (34/467) pacjentów leczonych kabozantynibem. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 9,1 tygodnia.
W przypadku stosowania w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego RCC (CA2099ER) częstość występowania krwotoku ⩾ 3. stopnia wśród leczonych pacjentów wyniosła 1,9% (6/320).
W badaniu z udziałem pacjentów z DTC (COSMIC-311) ciężkie zdarzenia krwotoczne (stopnia ⩾ 3.) wystąpiły u 2,4% (4/170) pacjentów leczonych kabozantynibem. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 11,5 tygodnia.
W badaniu z udziałem pacjentów z NET (CABINET) częstość ciężkich zdarzeń krwotocznych (stopnia ⩾ 3.) wyniosła 1,8% (4/227) u pacjentów leczonych kabozantynibem. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 14,1 tygodnia.
W programie badań klinicznych kabozantynibu wystąpiły przypadki krwotoków zakończone zgonem.

*Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES) (patrz punkt 4.4)*
W badaniach METEOR, CABOSUN, CA2099ER i CELESTIAL nie wystąpiły żadne przypadki PRES, jednakże zgłoszono PRES u jednego pacjenta w badaniu dotyczącym DTC (COSMIC-311) i u jednego pacjenta w badaniu z udziałem pacjentów z NET (CABINET). Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES) był również, choć rzadko, zgłaszany w innych badaniach klinicznych (u 2/4872 pacjentów; 0,04%).

*Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych po zastosowaniu niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem w leczeniu RCC*
W badaniach klinicznych, u wcześniej nieleczonych pacjentów z RCC, otrzymujących kabozantynib w skojarzeniu z niwolumabem stwierdzono większą liczbę przypadków zwiększenia aktywności AlAT (10,1%) i AspAT (8,2%) stopnia 3. i 4. w porównaniu do pacjentów z zaawansowanym RCC otrzymujących kabozantynib w monoterapii (w badaniu METEOR zwiększenie aktywności AlAT o 3,6% i AspAT o 3,3% ). U pacjentów ze zwiększeniem aktywności AlAT i AspAT stopnia ⩾2 mediana czasu do wystąpienia wynosiła 10,1 tygodnia (zakres: 2 do 106,6 tygodnia; n=85). U pacjentów ze zwiększeniem aktywności AlAT i AspAT stopnia ⩾2 powrót do stopnia 0-1 wystąpił u 91% z medianą czasu do ustąpienia objawów wynoszącą 2,3 tygodnia (zakres: 0,4 do 108,1$^{+}$ tygodnia).
Spośród 45 pacjentów ze zwiększeniem aktywności AlAT lub AspAT stopnia ⩾2., którzy otrzymali ponownie kabozantynib (n=10) lub niwolumab (n=10) w monoterapii lub leczenie skojarzone (n=25),

ponowne zwiększenia aktywności AlAT lub AspAT stopnia ⩾2. stwierdzono u 4 pacjentów otrzymujących kabozantynib, 3 pacjentów otrzymujących niwolumab i 8 pacjentów otrzymujących niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem.

*Niedoczynność tarczycy*
W badaniu z udziałem pacjentów z RCC (METEOR) częstość występowania niedoczynności tarczycy wyniosła 21% (68/331).
W badaniu z udziałem nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC (CABOSUN) częstość występowania niedoczynności tarczycy wśród pacjentów z RCC leczonych kabozantynibem wyniosła 23% (18/78).
W badaniu z udziałem pacjentów z HCC (CELESTIAL) częstość występowania niedoczynności tarczycy wśród pacjentów leczonych kabozantynibem wyniosła 8,1% (38/467), a zdarzeń 3. stopnia – 0,4% (2/467).
W badaniu z udziałem pacjentów z DTC (COSMIC-311) częstość występowania niedoczynności tarczycy wyniosła 2,4% (4/170). Wszystkie przypadki były stopnia 1.–2. i żaden nie wymagał modyfikacji leczenia.
W badaniu z udziałem pacjentów z NET (CABINET) niedoczynność tarczycy odnotowano u 26% (59/227) pacjentów leczonych kabozantynibem, przy czym wszystkie zdarzenia miały stopień 1.–2. W przypadku stosowania w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego RCC (CA2099ER) częstość występowania niedoczynności tarczycy wśród leczonych pacjentów wyniosła 35,6% (114/320).

*Dzieci i młodzież (patrz punkt 5.1)*

W badaniu ADVL1211, oceniającym ograniczone zwiększanie dawki kabozantynibu u dzieci i młodzieży z nawracającymi lub opornymi na leczenie guzami litymi, w tym z guzami OUN, odnotowano zwiększoną częstość występowania następujących zdarzeń: zwiększenie aktywności AspAT (bardzo często; 76,9%), zwiększenie aktywności AlAT (bardzo często; 71,8%), zmniejszenie liczby limfocytów (bardzo często; 48,7%), zmniejszenie liczby neutrofili (bardzo często; 35,9%) i zwiększenie stężenia lipazy (bardzo często; 33,3%) u wszystkich pacjentów we wszystkich grupach (niezależnie od stosowanej dawki) uwzględnionych w populacji, w której oceniano bezpieczeństwo stosowania (N = 39), w porównaniu z dorosłymi. Zwiększona częstość występowania tych preferowanych terminów (PTs) dotyczy działań niepożądanych dowolnego oraz 3. i 4. stopnia. Zgłoszone działania niepożądane są jakościowo zgodne z uznanym profilem bezpieczeństwa kabozantynibu w populacji osób dorosłych. Niewielka liczba uczestników uniemożliwia jednak jednoznaczną ocenę tendencji i częstości występowania oraz dalsze porównanie z uznanym profilem bezpieczeństwa kabozantynibu.

W badaniu ADVL1622, w którym oceniano stosowanie kabozantynibu u dzieci i młodych dorosłych wyodrębniono następujące grupy pacjentów z guzami litymi: mięsak Ewinga, mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy, mięsaki tkanek miękkich inne niż mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy (NRSTS), kostniakomięsak, guz Wilmsa i inne rzadkie guzy lite (kohorta niestatystyczna), profil bezpieczeństwa kabozantynibu u dzieci i młodych dorosłych we wszystkich grupach był porównywalny z profilem obserwowanym u osób dorosłych leczonych kabozantynibem.

U dzieci z otwartymi płytkami wzrostu podczas leczenia kabozantynibem obserwowano poszerzenie nasad.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

### 4.9 Przedawkowanie

Nie ma swoistego leczenia przedawkowania kabozantynibu, a prawdopodobne objawy przedawkowania nie zostały określone.

W przypadku podejrzewanego przedawkowania, należy wstrzymać podawanie kabozantynibu i zastosować leczenie podtrzymujące. Kliniczne laboratoryjne parametry metabolizmu należy kontrolować co najmniej raz w tygodniu lub tak często, jak będzie to wskazane klinicznie, aby ocenić zachodzące zmiany. Działania niepożądane związane z przedawkowaniem należy leczyć objawowo.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: lek przeciwnowotworowy, inhibitor kinaz białkowych, kod ATC: L01EX07.

Mechanizm działania
Kabozantynib jest małą cząsteczką, która hamuje liczne receptory kinaz tyrozynowych (RTK) związane ze wzrostem nowotworu i angiogenezą, patologiczną przebudową kości, opornością na leki i tworzeniem przerzutów nowotworu. Kabozantynib był badany w kierunku działania hamującego wobec szeregu kinaz i został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów MET (białka receptorowego czynnika wzrostu hepatocytów) oraz VEGF (czynnika wzrostu śródbłonka naczyń). Ponadto kabozantynib hamuje inne kinazy tyrozynowe, w tym receptor GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, receptor czynnika komórek macierzystych (KIT), TRKB, fms-podobną kinazę tyrozynową 3 (FLT3) i TIE-2.

Działanie farmakodynamiczne
Wykazano dla kabozantynibu zależne od dawki hamowanie wzrostu nowotworu, regresję nowotworu i (lub) hamowanie przerzutów w szerokim spektrum nieklinicznych modeli nowotworów.

Elektrofizjologia serca
W kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z rakiem rdzeniastym tarczycy zaobserwowano zwiększenie odstępu QT skorygowanego wg wzoru Fridericia (QTcF) o 10 - 15 ms w dniu 29 (ale nie w dniu 1) względem punktu początkowego po rozpoczęciu leczenia kabozantynibem (w dawce 140 mg raz na dobę). Efekt ten nie wiązał się ze zmianą morfologii załamków EKG ani nowymi rytmami pracy serca. U żadnego z pacjentów leczonych kabozantynibem w tym badaniu ani w badaniach obejmujących RCC, HCC lub NET (w dawce 60 mg) nie stwierdzono potwierdzonego QTcF > 500 ms.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

*Rak nerkowokomórkowy*
*Randomizowane badanie z udziałem pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, którzy otrzymali wcześniej terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) (METEOR)*
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Cabozantinib Ranbaxy u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu

śródbłonka naczyniowego (VEGF) oceniano w wieloośrodkowym badaniu fazy III prowadzonym metodą otwartej próby z randomizacją (METEOR). Pacjenci (n = 658) z zaawansowanym RCC z komponentą jasnokomórkową, którzy otrzymali uprzednio co najmniej jeden inhibitor receptora kinazy tyrozynowej VEGF (TKI VEGFR) zostali zrandomizowani (w stosunku 1: 1) do leczenia kabozantynibem (n = 330) lub ewerolimusem (n = 328) . Pacjenci mogli otrzymywać uprzednie leczenie, w tym cytokiny i przeciwciała skierowane przeciwko VEGF, receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) lub jego ligandom. Do udziału dopuszczeni byli pacjenci z leczonymi przerzutami do mózgu. Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) oceniany był przez niezależną komisję oceny danych radiologicznych bez znajomości przydzielonego leczenia; główna analiza objęła pierwszych 375 pacjentów zrandomizowanych do badania. Drugorzędowymi punktami końcowej oceny skuteczności był odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) i czas przeżycia całkowitego (OS). Ocenę guza przeprowadzano co 8 tygodni przez pierwsze 12 miesięcy, a następnie co 12 tygodni.
Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka choroby w grupie otrzymującej kabozantynib i w grupie otrzymującej ewerolimus były podobne. Większość pacjentów stanowili mężczyźni (75%), a mediana wieku wynosiła 62 lata. Z pacjentów tych, 71% otrzymało uprzednio tylko 1 TKI VEGFR; u 41% pacjentów jedynym uprzednim TKI VEGFR był sunitynib. Zgodnie z kryteriami prognostycznymi Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), 46% pacjentów miało kategorię korzystną ryzyka (brak czynników ryzyka), 42% kategorię pośrednią (1 czynnik ryzyka) a 13% - złą (2 lub 3 czynniki ryzyka). U 54% pacjentów występowały przerzuty w 3 lub więcej narządach, w tym w płucu (63%), węzłach chłonnych (62%), wątrobie (29%) i kościach (22%). Mediana okresu leczenia wyniosła 7,6 miesiąca (zakres 0,3-20,5) dla pacjentów otrzymujących kabozantynib i 4,4 miesiąca (zakres 0,21-18,9) dla pacjentów otrzymujących ewerolimus.

Wykazano statystycznie znamienną poprawę PFS dla kabozantynibu w porównaniu z ewerolimusem (Rycina 1 i Tabela 4). Planowana okresowa analiza OS przeprowadzona została jednocześnie z analizą PFS, ale nie osiągnęła tymczasowej granicy istotności statystycznej (202 przypadki, HR=0,68 [0,51; 0,90], p=0,006). W kolejnej, nieplanowanej tymczasowej analizie OS wykazano statystycznie znamienną poprawę u pacjentów zrandomizowanych do kabozantynibu w porównaniu z ewerolimusem (320 przypadków, mediana 21,4 miesiąca wobec 16,5 miesiąca; HR=0,66 [0,53; 0,83], p=0,0003; Rycina 2). Porównywalne wyniki OS obserwowano w analizie uzupełniającej (opisowej) w 430 przypadkach.

Eksploracyjne analizy PFS i OS w populacji ITT także wykazały spójne wyniki świadczące na korzyść kabozantynibu w porównaniu z ewerolimusem w różnych podgrupach określonych na podstawie wieku (< 65 lub ⩾ 65 lat), płci, grupy ryzyka MSKCC (korzystne, pośrednie, złe), statusu ECOG (0 lub 1), czasu od rozpoznania do randomizacji (< 1 rok lub ⩾ 1 rok), statusu MET guza (wysoki, niski lub nieznany), przerzutów do kości (brak lub obecne), przerzutów trzewnych (brak lub obecne), przerzutów do kości i trzewi (brak lub obecne), liczby uprzednio stosowanych TKI VEGFR (1 lub ⩾ 2) i czasu trwania leczenia pierwszym TKI VEGFR (⩽ 6 miesięcy lub > 6 miesięcy).

Wyniki w zakresie odsetka obiektywnych odpowiedzi podsumowane są w Tabeli 5.

**Rycina 1: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie analizy przez niezależną komisję oceny danych radiologicznych u pacjentów z RCC, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) (pierwszych 375 zrandomizowanych pacjentów) (METEOR)**

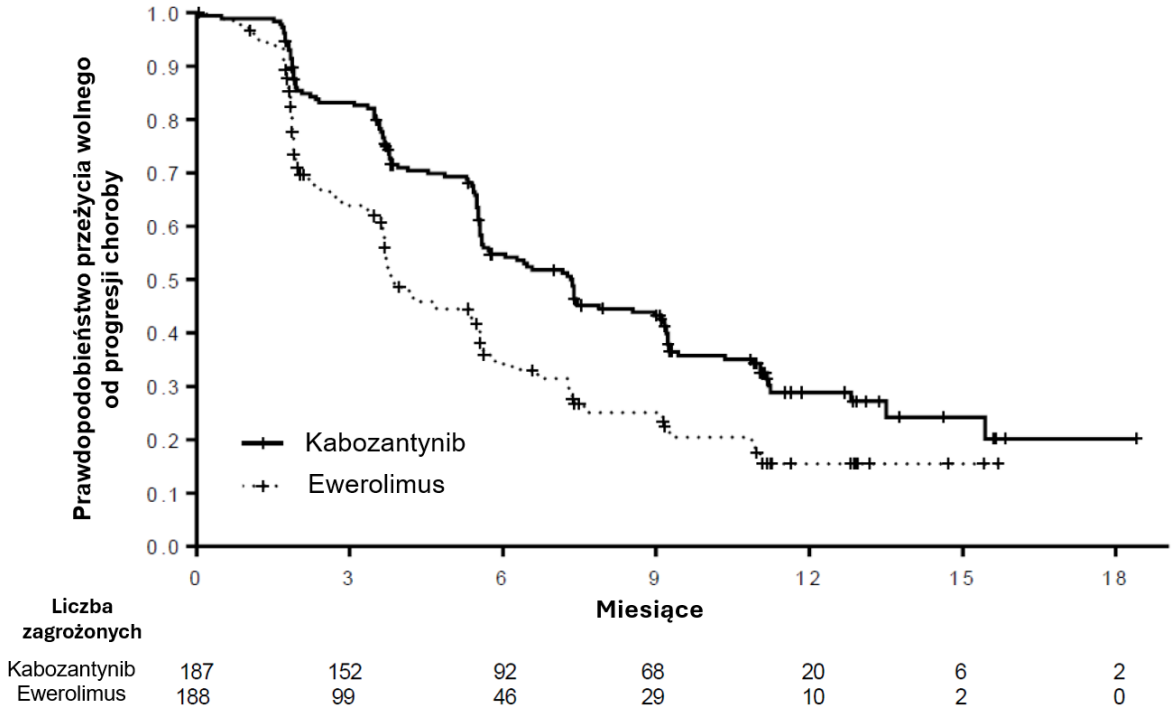



**Tabela 4: Podsumowanie analizy PFS przez niezależną komisję oceny danych radiologicznych u pacjentów z RCC, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) (METEOR)**

| | **Populacja głównej analizy PFS** | | **Populacja zgodna z zamiarem leczenia (ITT)** | |
|---|---|---|---|---|
| **Końcowy punkt oceny** | **Kabozantinib** | **Ewerolimus** | **Kabozantinib** | **Ewerolimus** |
| | n = 187 | n = 188 | n = 330 | n = 328 |
| Mediana PFS (95% CI), miesiące | 7,4 (5,6; 9,1) | 3,8 (3,7; 5,4) | 7,4 (6,6; 9,1) | 3,9 (3,7; 5,1) |
| HR (95% CI), wartość p[1] | 0,58 (0,45; 0,74), p < 0,0001 | | 0,51 (0,41; 0,62), p < 0,0001 | |

[1] stratyfikowany test logarytmiczny rang

**Rycina 2: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego u pacjentów z RCC, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) (METEOR)**

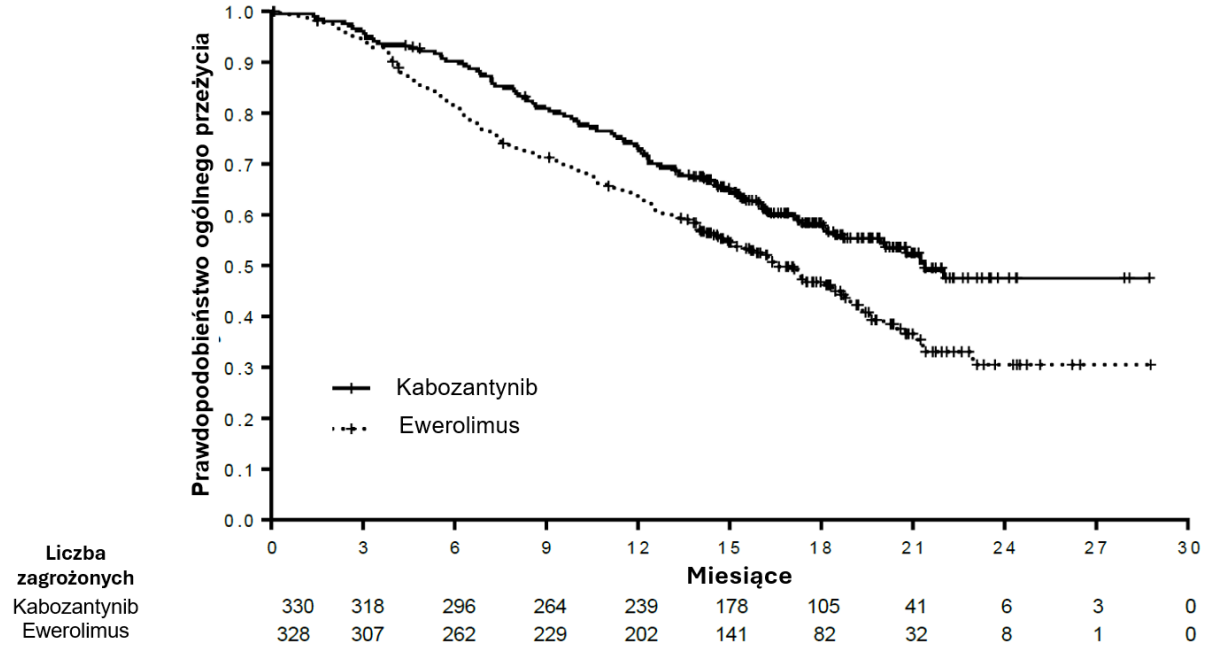



**Tabela 5: Podsumowanie analizy ORR przez niezależną komisję oceny danych radiologicznych i przez badaczy u pacjentów z RCC, u których wcześniej zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF)**

| | **Główna analiza ORR, populacja ITT (niezależna komisja)** | | **ORR w ocenie badaczy, populacja ITT** | |
|---|---|---|---|---|
| **Końcowy punkt oceny** | **Kabozantinib** | **Ewerolimus** | **Kabozantinib** | **Ewerolimus** |
| | n = 330 | n = 328 | n = 330 | n = 328 |
| ORR (tylko częściowe odpowiedzi) (95% CI) | 17% (13%; 22%) | 3% (2%; 6%) | 24% (19%; 29%) | 4% (2%; 7%) |
| Wartość p[1] | p < 0,0001 | | p < 0,0001 | |
| Odpowiedź częściowa | 17% | 3% | 24% | 4% |
| Mediana czasu do pierwszej odpowiedzi, miesiące (95% CI) | 1,91 (1,6; 11,0) | 2,14 (1,9; 9,2) | 1,91 (1,3; 9,8) | 3,50 (1,8; 5,6) |
| Stabilizacja choroby jako najlepsza odpowiedź | 65% | 62% | 63% | 63% |
| Progresja choroby jako najlepsza odpowiedź | 12% | 27% | 9% | 27% |

[1] test chi-kwadrat

*Randomizowane badanie dotyczące raka nerkowokomórkowego u nieleczonych wcześniej pacjentów (CABOSUN)*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Cabozantinib Ranbaxy u nieleczonych wcześniej pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym oceniano w wieloośrodkowym badaniu klinicznym prowadzonym metodą otwartej próby z randomizacją (CABOSUN). Pacjenci (n=157) z nieleczonym wcześniej, miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami RCC z komponentą jasnokomórkową byli

losowo przydzielani (w stosunku 1:1) do grupy otrzymującej kabozantynib (n=79) lub sunitynib (n=78). Pacjenci musieli należeć do grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka wg kategorii grupy ryzyka International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC). Pacjentów stratyfikowano według grupy ryzyka IMDC oraz występowania przerzutów do kości (tak/nie). Około 75% pacjentów zostało poddanych nefrektomii przed rozpoczęciem leczenia.

U pacjentów z grupy ryzyka pośredniego występował jeden lub dwa spośród następujących czynników ryzyka, natomiast u pacjentów z grupy niekorzystnego ryzyka występowały trzy lub więcej czynniki ryzyka: czas od rozpoznania RCC do rozpoczęcia leczenia systemowego < 1 roku, Hgb < DGN, skorygowane stężenie wapnia > GGN, KPS < 80%, liczba neutrofili > GGN oraz liczba płytek krwi > GGN.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS). Drugorzędowymi punktami końcowymi były: odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) i przeżycie całkowite (OS). Ocenę guza przeprowadzano co 12 tygodni.

Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka choroby w grupie otrzymującej kabozantynib i w grupie otrzymującej sunitynib były podobne. Większość pacjentów stanowili mężczyźni (78%), a mediana wieku wynosiła 62 lata. Rozkład pacjentów wg grup ryzyka IMDC był następujący: 81% - ryzyko pośrednie (1-2 czynników ryzyka) oraz 19% - ryzyko niekorzystne (≥ 3 czynników ryzyka). U większości pacjentów (87%) status ECOG wynosił 0 lub 1; u 13% - status ECOG wynosił 2. Przerzuty do kości występowały u 36% pacjentów.

Ocena retrospektywna przeprowadzona przez niezależną komisję oceny danych radiologicznych bez znajomości przydzielonego leczenia wykazała znamienną poprawę przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w przypadku kabozantynibu w porównaniu z sunitynibem (Ryc. 3 i Tabela 6). Wyniki analizy przeprowadzonej przez badaczy oraz analizy przeprowadzonej przez niezależną komisję oceny danych były zgodne.

U pacjentów z pozytywnym, jak i negatywnym statusem MET wykazano korzystne działanie kabozantynibuw porównaniu z sunitynibem, z większą aktywnością u pacjentów z pozytywnym statusem MET w porównaniu z pacjentami z negatywnym statusem MET [odpowiednio HR=0,32 (0,16; 0,63) w por. z 0,67 (0,37; 1,23)].

Leczenie kabozantynibem było związane z trendem w kierunku wydłużenia okresu przeżycia w porównaniu z sunitynibem (Tabela 6). Badanie nie miało wystarczającej mocy statystycznej do analizy OS, a dane obejmowały zbyt krótki okres.

Wyniki dotyczące odsetka obiektywnych odpowiedzi (ORR) podsumowano w Tabeli 6.

**Rycina 3: Krzywa Kaplana-Meiera czasu przeżycia wolnego od progresji choroby na podstawie analizy przez niezależną komisję oceny danych radiologicznych u nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC**

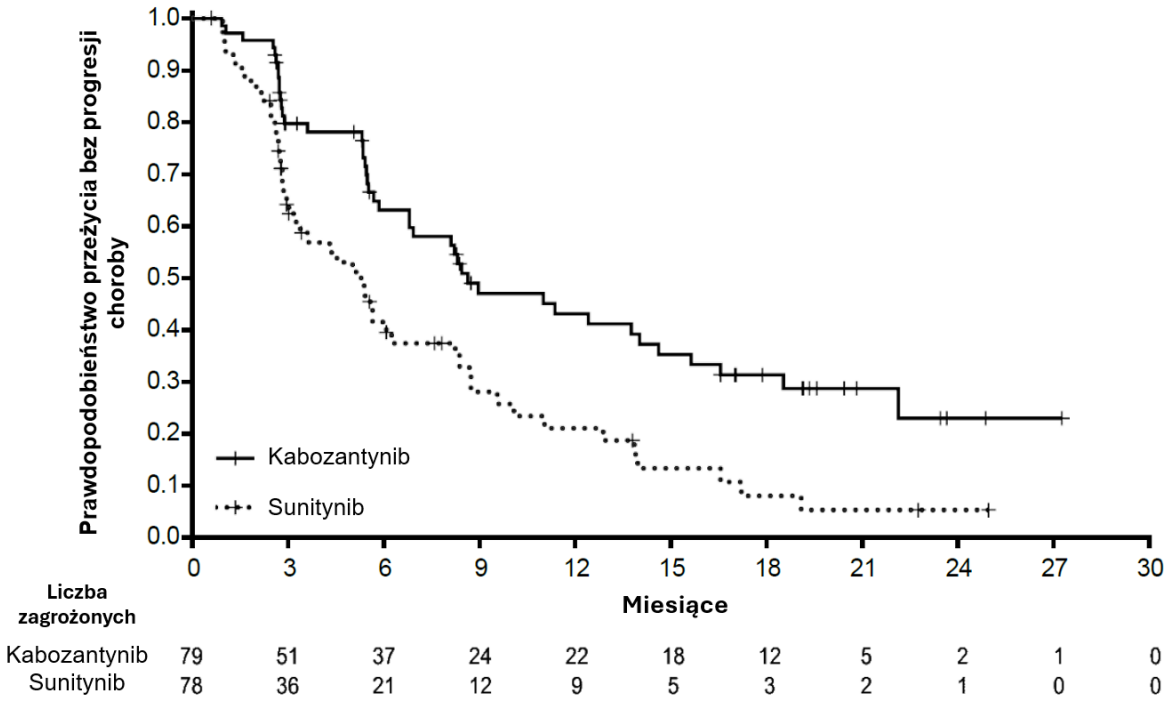



**Tabela 6: Wyniki dotyczące skuteczności u nieleczonych wcześniej pacjentów z RCC (populacja ITT, CABOSUN)**

| | **Kabozantinib (n=79)** | **Sunitynib (n=78)** |
|---|---|---|
| **Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) wg IRC [a]** | | |
| Mediana PFS w miesiącach (95% CI) | 8,6 (6,2, 14,0) | 5,3 (3,0, 8,2) |
| HR (95% CI); stratyfikowany [b,c] | 0,48 (0,32, 0,73) | |
| Wartość p dla dwustronnego testu logarytmicznego rang: stratyfikowana [b] | p=0,0005 | |
| **Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) wg badacza** | | |
| Mediana PFS w miesiącach (95% CI) | 8,3 (6,5, 12,4) | 5,4 (3,4, 8,2) |
| HR (95% CI); stratyfikowany [b,c] | 0,56 (0,37, 0,83) | |
| Wartość p dla dwustronnego testu logarytmicznego rang: stratyfikowana [b] | p=0,0042 | |
| **Czas Przeżycia całkowitego (OS)** | | |
| Mediana OS w miesiącach (95% CI) | 30,3 (14,6, NE) | 21,0 (16,3, 27,0) |
| HR (95% CI); stratyfikowany [b,c] | 0,74 (0,47, 1,14) | |
| **Odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR) n (%) wg IRC** | | |
| Odpowiedzi całkowite | 0 | 0 |
| Odpowiedzi częściowe | 16 (20) | 7 (9) |
| ORR (wyłącznie odpowiedzi częściowe) | 16 (20) | 7 (9) |
| Stabilizacja choroby | 43 (54) | 30 (38) |
| Progresja choroby | 14 (18) | 23 (29) |
| **Odsetek odpowiedzi całkowitych (ORR) n (%) wg badacza** | | |
| Odpowiedzi całkowite | 1 (1) | 0 |
| Odpowiedzi częściowe | 25 (32) | 9 (12) |

| | | |
|---|---|---|
| ORR (wyłącznie odpowiedzi częściowe) | 26 (33) | 9 (12) |
| Stabilizacja choroby | 34 (43) | 29 (37) |
| Progresja choroby | 14 (18) | 19 (24) |

[a] zgodnie z zasadami odcięcia danych w UE

[b] czynniki stratyfikacji według IxRS uwzględniają kategorie ryzyka IMDC (ryzyko pośrednie, ryzyko niekorzystne oraz przerzuty do kości (tak, nie)

[c] szacowanie przy użyciu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa skorygowane o czynniki stratyfikacji wg IxRS. Współczynnik ryzyka <1 wskazuje okres przeżycia bez progresji choroby na korzyść kabozantynibu

*Randomizowane badanie fazy 3. porównujące kabozantynib w skojarzeniu z niwolumabem z sunitynibem (CA2099ER)*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kabozantynibu w dawce 40 mg raz na dobę, podawanego doustnie w skojarzeniu z niwolumabem podawanym dożylnie co 2 tygodnie w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub z przerzutami RCC oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu fazy 3. (CA2099ER). Do badania włączono pacjentów (w wieku 18 lat lub starszych) z zaawansowanym lub z przerzutami RCC z komponentem jasnokomórkowym, stanem sprawności w skali Karnofsky'ego (KPS) ≥ 70% i mierzalnym nowotworem według kryteriów RECIST 1.1, niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1 na komórkach guza oraz grupy rokowniczej według IMDC. Z udziału w badaniu wykluczeni byli pacjenci z chorobami autoimmunologicznymi oraz innymi schorzeniami wymagającymi immunosupresji układowej, leczeni wcześniej przeciwciałem anty-PD-1, anty-PD-L1, anty-PD-L2, anty-CD137 lub anty-CTLA-4, z niedostatecznie kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym pomimo stosowania leków hipotensyjnych, z aktywnymi przerzutami do mózgu i niekontrolowaną niedoczynnością kory nadnerczy. Pacjentów stratyfikowano według wyniku w skali rokowniczej IMDC, stopnia ekspresji PD-L1 na komórkach guza oraz regionu.

Zrandomizowano łącznie 651 pacjentów do leczenia kabozantynibem w dawce 40 mg raz na dobę, podawanym doustnie w skojarzeniu z niwolumabem podawanym dożylnie co 2 tygodnie (n = 323) lub sunitynibem (n = 328) w dawce 50 mg na dobę, podawanym doustnie przez 4 tygodnie, po czym następowała 2-tygodniowa przerwa. Leczenie prowadzono do progresji choroby lub niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, lub maksymalnie do 24 miesięcy podawania niwolumabu. Leczenie po progresji stwierdzonej wstępnie przez badacza według kryteriów RECIST w wersji 1.1 mogło być kontynuowane, jeśli zdaniem badacza pacjent odnosił korzyści kliniczne i tolerował badany lek. Pierwszą ocenę guza po badaniach wyjściowych wykonywano po 12 tygodniach (± 7 dni) od randomizacji. Kolejne oceny guza wykonywano co 6 tygodni (± 7 dni) do tygodnia 60., a następnie co 12 tygodni (± 14 dni) do czasu wystąpienia progresji radiograficznej potwierdzonej przez BICR. Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był PFS oceniany przez BICR. Dodatkowymi, drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były OS i ORR.

Charakterystyka wyjściowa była zasadniczo podobna w obu grupach leczenia. Mediana wieku wynosiła 61 lat (zakres: 28-90); 38,4% pacjentów miało ⩾ 65 lat, a 9,5% miało ⩾ 75 lat. Większość pacjentów stanowili mężczyźni (73,9%) i przedstawiciele rasy białej (81,9%). Osiem procent pacjentów stanowili Azjaci, 23,2% pacjentów miało wyjściowy wynik KPS 70-80%, a 76,5% wynik 90-100%. Rozkład pacjentów w poszczególnych kategoriach rokowniczych według IMDC wynosił: 22,6% z rokowaniem korzystnym, 57,6% z pośrednim i 19,7% z niekorzystnym. Ekspresję PD-L1 na komórkach guza < 1% lub nieokreśloną miało 72,5% pacjentów, a u 24,9% pacjentów ekspresja PD-L1 na komórkach guza była ⩾ 1%. U 11,5% pacjentów nowotwór miał cechy mięsakowate. Mediana czasu leczenia wyniosła 14,26 miesiąca (zakres: 0,2-27,3 miesiąca) w grupie leczonej kabozantynibem w skojarzeniu z niwolumabem i 9,23 miesiąca (zakres: 0,8-27,6 miesiąca) w grupie przyjmującej sunitynib.

W badaniu wykazano istotną statystycznie korzyść dla PFS, OS i ORR u pacjentów zrandomizowanych do leczenia kabozantynibem w skojarzeniu niwolumabem w porównaniu do grupy

sunitynibu. Wyniki skuteczności z analizy pierwotnej (minimalny czas obserwacji 10,6 miesiąca; mediana czasu obserwacji 18,1 miesiąca) przedstawiono w Tabeli 7.

**Tabela 7.: Wyniki skuteczności (CA2099ER)**

| | **kabozantynib + niwolumab (n = 323)** | **sunitynib (n = 328)** |
|---|---|---|
| **Przeżycie bez progresji** | | |
| Zdarzenia | 144 (44,6%) | 191 (58,2%) |
| Współczynnik ryzyka[a] | 0,51 | |
| 95% CI | (0,41; 0,64) | |
| wartość p[b, c] | < 0,0001 | |
| Mediana (95% CI)[d] | 16,59 (12,45; 24,94) | 8,31 (6,97; 9,69) |
| **Całkowite przeżycie** | | |
| Zdarzenia | 67 (20,7%) | 99 (30,2%) |
| Współczynnik ryzyka[a] | 0,60 | |
| 98,89% CI | (0,40; 0,89) | |
| wartość p[b,c,e] | 0,0010 | |
| Mediana (95% CI) | NE | NE (22,6; NE) |
| Wartość (95% CI) | | |
| w 6. miesiącu | 93,1 (89,7; 95,4) | 86,2 (81,9; 89,5) |
| **Potwierdzona odpowiedź obiektywna (BICR)** | 180 (55,7%) | 89 (27,1%) |
| (95% CI)[f] | (50,1; 61,2) | (22,4; 32,3) |
| Różnica w ORR (95% CI) [g] | 28,6 (21,7; 35,6) | |
| wartość p[h] | < 0,0001 | |
| | | |
| Odpowiedź całkowita (CR) | 26 (8,0%) | 15 (4,6%) |
| Odpowiedź częściowa (PR) | 154 (47,7%) | 74 (22,6%) |
| Stabilizacja choroby (SD) | 104 (32,2%) | 138 (42,1%) |
| **Mediana czasu trwania odpowiedzi[d]** | | |
| Miesiące (zakres) | 20,17 (17,31; NE) | 11,47 (8,31; 18,43) |
| **Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi** | | |
| Miesiące (zakres) | 2,83 (1,0-19,4) | 4,17 (1,7-12,3) |

[a] Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa. Współczynnik ryzyka to odsetek dla kabozantynibu i niwolumabu dzielony przez sunitynib.

[b] Test logarytmiczny rang stratyfikowany względem wyniku w skali rokowniczej IMDC (0, 1-2, 3-6), stopnia ekspresji PD-L1 na komórkach guza (≥1% wobec <1% lub nieokreślony) i regionu (Stany Zjednoczone/Kanada/Europa Zach./Europa Płn., reszta świata) według informacji w IRT.

[c] Dwustronne wartości p na podstawie stratyfikowanego regularnego testu logarytmicznych rang.

[d] Na podstawie wartości szacunkowych Kaplana-Meiera.

[e] Próg istotności statystycznej wartości p <0,0111.

[f] CI metodą Cloppera-Pearsona.

[g] Różnica w odsetkach odpowiedzi obiektywnych z poprawką na warstwy stratyfikacji (kabozantynib + niwolumab - sunitynib) metodą DerSimoniana i Lairda.

[h] Dwustronna wartość p na podstawie testu CMH.

NE = nie do oszacowania

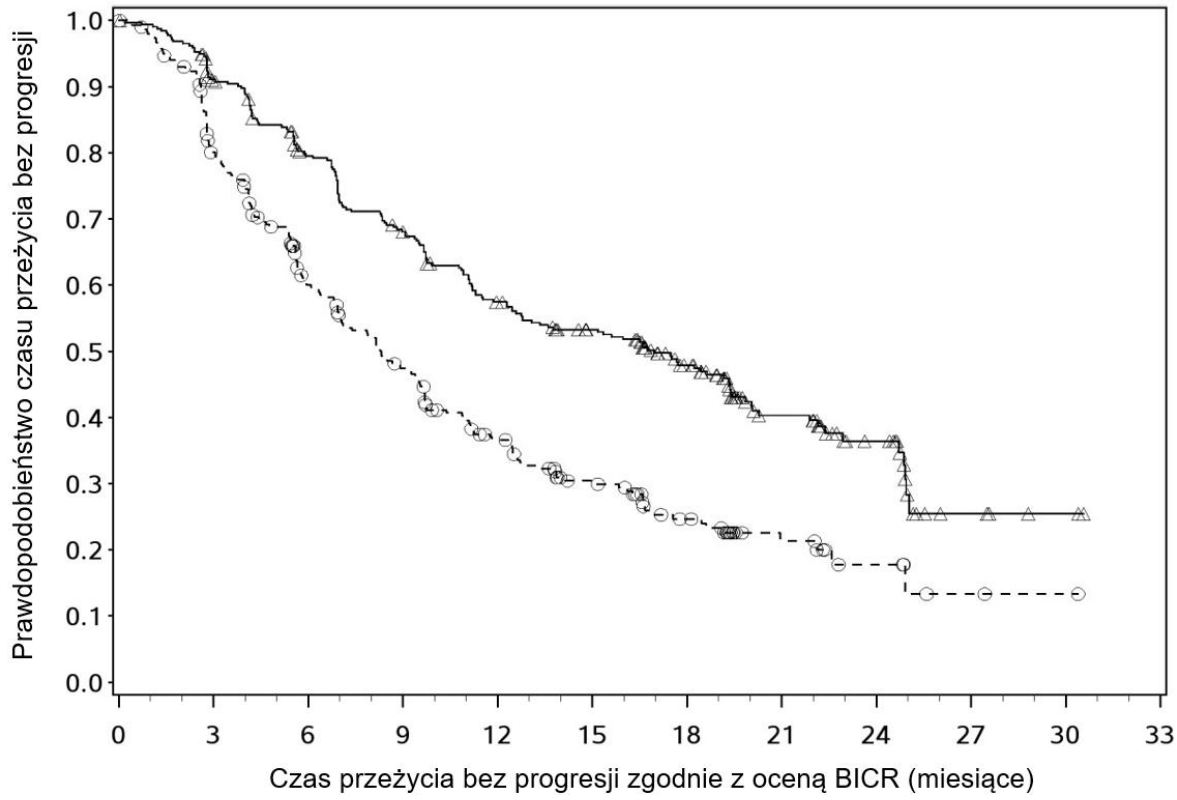
Analiza pierwszorzędowa PFS uwzględniała odcięcie danych w momencie rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej (Tabela 7). Wyniki uzyskane dla PFS z odcięciem w momencie rozpoczęcia nowej terapii przeciwnowotworowej i bez były zgodne.

Przewagę PFS w grupie kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem w porównaniu z grupą sunitynibu obserwowano niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1 na komórkach guza. Mediana PFS w grupie z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1% wyniosła 13,08 miesiąca dla kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem a dla sunitynibu wyniosła 4,67 miesiąca (HR = 0,45; 95% CI: 0,29; 0,68). Mediana PFS w grupie z ekspresją PD-L1 na komórkach guza < 1% wyniosła 19,84 miesiąca dla kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem a dla sunitynibu wyniosła 9,26 miesiąca (HR = 0,50; 95% CI: 0,38; 0,65).

Przewagę PFS w grupie kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem w porównaniu z grupą sunitynibu obserwowano niezależnie od kategorii rokowniczej IMDC. Mediana PFS w grupie z korzystnym rokowaniem nie została osiągnięta dla kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem a dla sunitynibu wyniosła 12,81 miesiąca (HR = 0,60; 95% CI: 0,37; 0,98). Mediana PFS w grupie z pośrednim rokowaniem wyniosła 17,71 miesiąca dla kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem a dla sunitynibu wyniosła 8,38 miesiąca (HR = 0,54; 95% CI: 0,41; 0,73). Mediana PFS w grupie z niekorzystnym rokowaniem wyniosła 12,29 miesiąca dla kabozantynibu w skojarzeniu z niwolumabem a dla sunitynibu wyniosła 4,21 miesiąca (HR = 0,36; 95% CI: 0,23; 0,58).

Kolejną analizę PFS i OS wykonano po osiągnięciu przez wszystkich pacjentów minimalnego okresu obserwacji wynoszącego 16,0 miesięcy i mediany czasu obserwacji wynoszącej 23,5 miesiąca (patrz Ryciny 4 i 5). Współczynnik ryzyka dla PFS wyniósł 0,52 (95% CI: 0,43; 0,64). Współczynnik ryzyka dla OS wyniósł 0,66 (95% CI: 0,50; 0,87). Zaktualizowane dane dotyczące skuteczności (PFS i OS) w podgrupach wyróżnionych według kategorii rokowniczych IMDC i stopnia ekspresji PD-L1 na komórkach guza potwierdziły wcześniejsze wyniki. W zaktualizowanej analizie mediana PFS została osiągnięta w grupie z korzystnym rokowaniem.

**Rycina 4: Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS (CA2099ER)**



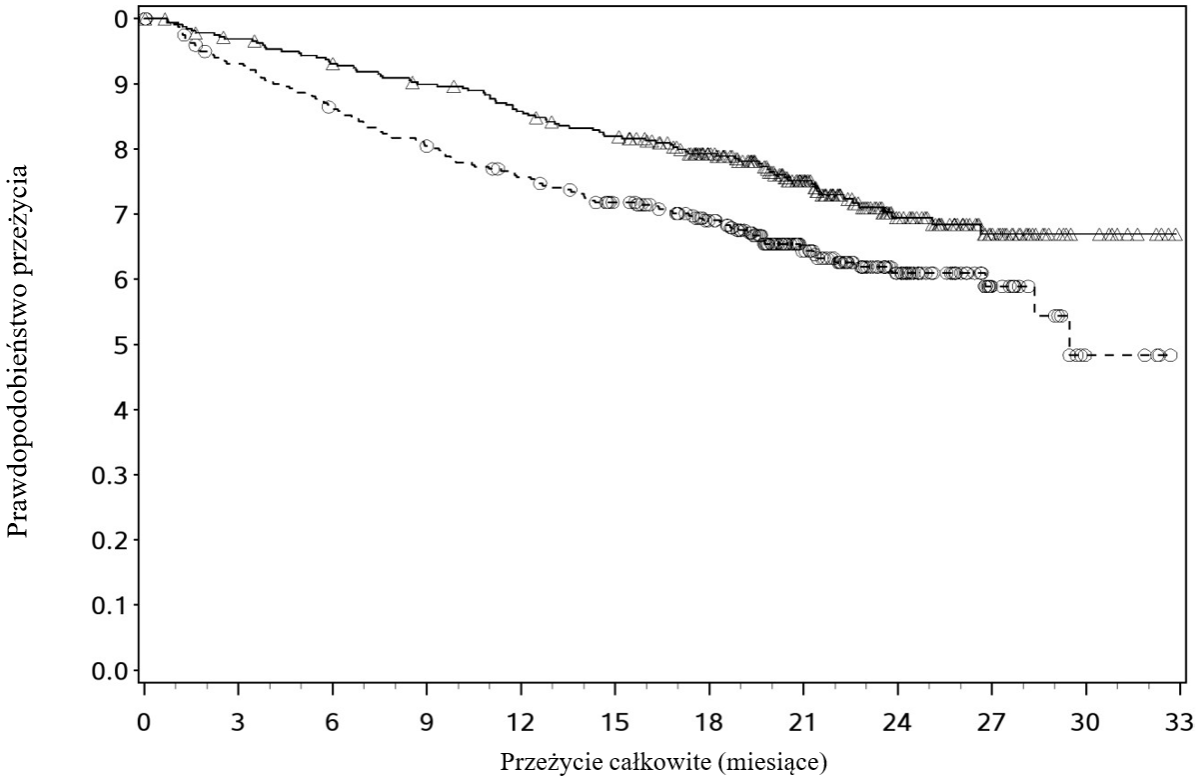

Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Kabozantynib + niwolumab | | | | | | | | | | | |
| 323 | 280 | 236 | 201 | 166 | 145 | 102 | 56 | 26 | 5 | 2 | 0 |
| Sunitynib | | | | | | | | | | | |
| 328 | 230 | 160 | 122 | 87 | 61 | 37 | 17 | 7 | 2 | 1 | 0 |

Kabozantynib + niwolumab (zdarzenia: 175/323), mediana i 95,0% CI: 16,95 (12,58; 19,38)

Sunitynib (zdarzenia: 206/328), mediana i 95,0% CI:8,31 (6,93; 9,69)

**Rycina 5: Krzywe Kaplana-Meiera dla OS (CA2099ER)**




Liczba pacjentów zagrożonych wystąpieniem zdarzenia

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Kabozantynib + niwolumab | | | | | | | | | | | |
| 323 | 308 | 295 | 283 | 269 | 255 | 220 | 147 | 84 | 40 | 10 | 0 |
| Sunitynib | | | | | | | | | | | |
| 328 | 295 | 272 | 254 | 236 | 217 | 189 | 118 | 62 | 22 | 4 | 0 |

Kabozantynib + niwolumab (zdarzenia: 86/323), mediana i 95% CI: NA

Sunitynib (zdarzenia: 116/328), mediana i 95% CI: 29,47 (28,35; NA)

*Rak wątrobowokomórkowy*

*Kontrolowane badanie z udziałem pacjentów, którzy przyjmowali sorafenib (CELESTIAL)*

Bezpieczeństwo i skuteczność kabozantinibu oceniono w badaniu fazy III, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i kontrolą placebo (CELESTIAL). Pacjentów (n=707) z zaawansowanym niekwalifikującym się do leczenia radykalnego HCC, którzy uprzednio otrzymywali sorafenib w zaawansowanym stadium choroby, przydzielono losowo (2:1) do grup otrzymujących kabozantynib (n=470) lub placebo (n=237). Pacjenci mogli wcześniej otrzymywać jedną inną terapię systemową oprócz sorafenibu w zaawansowanym stadium choroby. Randomizację stratyfikowano według etiologii choroby (HBV [z HCV lub bez HCV], HCV [bez HBV] lub inna), regionu geograficznego (Azja, inne regiony) oraz w zależności od tego, czy nowotwór rozprzestrzenił się poza wątrobą i (lub) naciekał duże naczynia krwionośne (tak; nie).

Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS). Drugorzędowymi punktami końcowymi były czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) i odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), oceniane przez badacza z wykorzystaniem Radiologicznych Kryteriów Oceny Odpowiedzi na Leczenie Guzów Litych (RECIST) 1.1. Oceny guzów dokonywano co 8 tygodni.

Pacjenci kontynuowali zaślepione leczenie po stwierdzeniu w badaniach radiologicznych progresji choroby tak długo, jak przynosiło im to korzyść kliniczną lub do czasu, gdy wystąpiła konieczność wdrożenia dalszego systemowego leczenia przeciwnowotworowego lub miejscowego leczenia dowątrobowego. W fazie badania prowadzonej metodą ślepej próby niedozwolona była zmiana placebo na kabozantynib.

Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka choroby w grupach kabozantynibu i placebo były do siebie podobne i zostały przedstawione poniżej dla wszystkich 707 pacjentów poddanych randomizacji.
Większość pacjentów stanowili mężczyźni (82%) mediana wieku: 64 lata. Większość pacjentów (56%) było rasy kaukaskiej i 34 % pacjentów było rasy azjatyckiej. Pięćdziesiąt trzy procent (53%) pacjentów miało stan sprawności (PS) w skali ECOG 0, a 47% miało PS w skali ECOG 1. Prawie wszyscy pacjenci (99%) - klasa A w skali Child-Pugh i 1% klasa B. Etiologia HCC obejmowała: wirusowe zapalenie wątroby typu B (HBV) - 38%, wirusowe zapalenie wątroby typu C (HCV) - 21%, inne (ani HBV, ani HCV) - 40%.
Siedemdziesiąt osiem procent (78%) miało zajęcie naczyń krwionośnych widoczne makroskopowo i (lub) rozprzestrzenienie się guza poza wątrobę.- 41% miało stężenie alfa-fetoproteiny (AFP) $\geqslant$ 400 µg/l - 44% było leczonych loko-regionalną embolizacją lub chemoembolizacją tętniczą; u 37 % stosowano radioterapię przed leczeniem kabozantynibem.
Mediana czasu leczenia sorafenibem wynosiła 5,32 miesiąca.
Siedemdziesiąt dwa procent (72%) pacjentów otrzymywało wcześniej 1 schemat, a 28% - 2 schematy leczenia systemowego w zaawansowanym stadium choroby.
Dla kabozantynibu wykazano statystycznie istotne wydłużenie OS w porównaniu z placebo (Tabela 8 i Rycina 6).

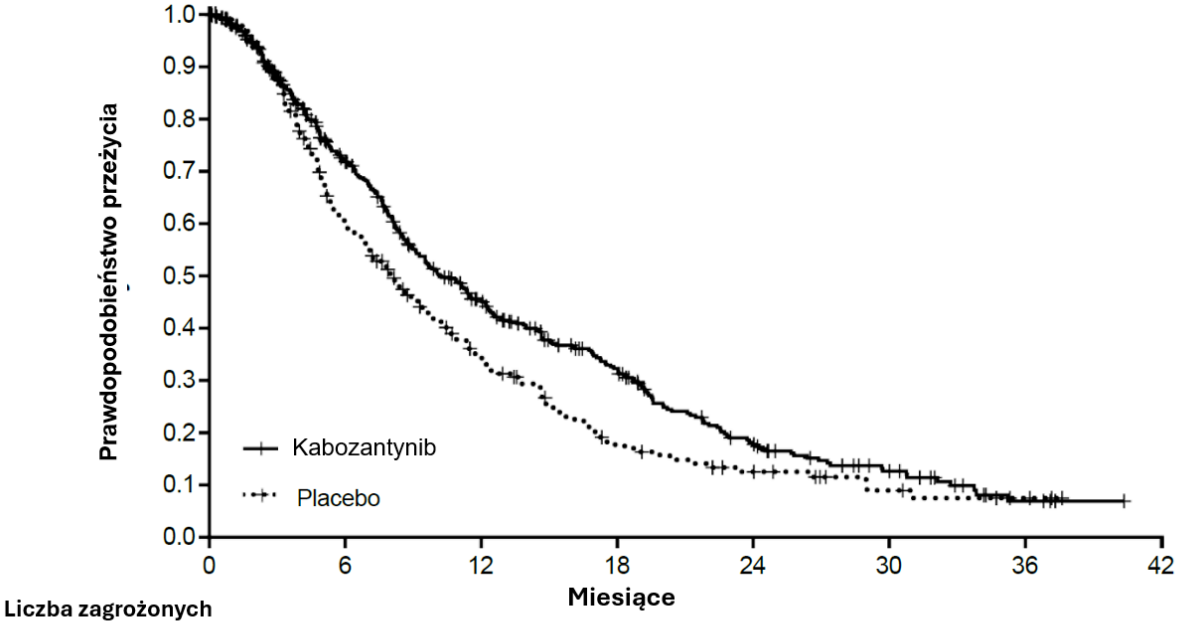
Wyniki dotyczące PFS i ORR zestawiono w Tabeli 8.

**Tabela 8: Wyniki dotyczące skuteczności u pacjentów z HCC (populacja ITT, CELESTIAL)**

| | **Kabozantinib (n=470)** | **Placebo (n=237)** |
|---|---|---|
| **Czas przeżycia całkowitego** | | |
| Mediana OS w miesiącach (95% CI) | 10,2 (9,1, 12,0) | 8,0 (6,8, 9,4) |
| HR (95% CI)[1,2] | 0,76 (0,63, 0,92) | |
| Wartość p[1] | p=0,0049 | |
| **Czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS)[3]** | | |
| Mediana PFS w miesiącach (95% CI) | 5,2 (4,0, 5,5) | 1,9 (1,9, 1,9) |
| HR (95% CI)[1] | 0,44 (0,36, 0,52) | |
| Wartość p[1] | p < 0,0001 | |
| **Odsetek chorych, u których nie wystąpiło żadne zdarzenie po 3 miesiącach – obliczenia wg estymatora Kaplana-Meiera** | | |
| % (95% CI) | 67,0% (62,2%, 71,3%) | 33,3% (27,1%, 39,7%) |
| **Odsetek obiektywnych odpowiedzi n (%)[3]** | | |
| Odpowiedzi całkowite | 0 | 0 |
| Odpowiedzi częściowe | 18 (4) | 1 (0.4) |
| ORR (odpowiedzi całkowite i częściowe) | 18 (4) | 1 (0.4) |
| Wartość p[1,4] | p=0.0086 | |
| Stabilizacja choroby | 282 (60) | 78 (33) |
| Progresja choroby | 98 (21) | 131 (55) |

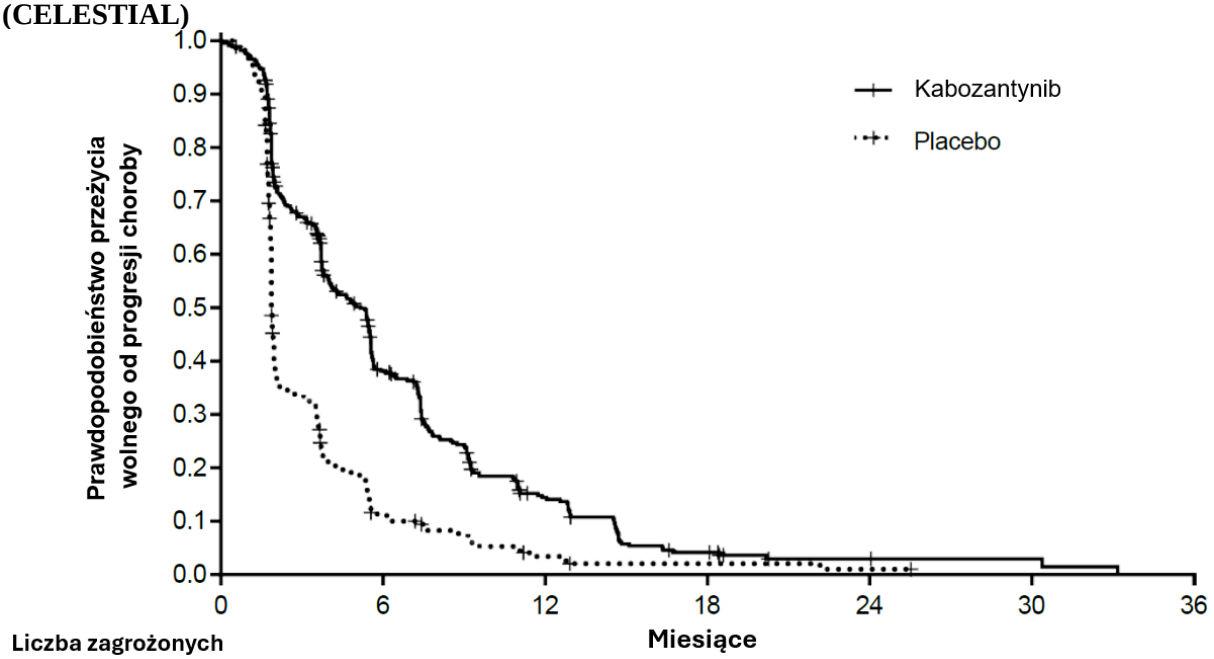
[1] dwustronny test log-rank stratyfikowany według etiologii choroby (HBV [z HCV lub bez HCV], HCV [bez HBV] lub inna), regionu geograficznego (Azja, inne regiony) oraz rozprzestrzenia się nowotworu poza wątrobę i (lub) naciekania dużych naczyń krwionośnych (tak; nie) (według danych IVRS)
[2] oszacowano z wykorzystaniem modelu proporcjonalnego hazardu Coxa
[3] według oceny badacza zgodnie z RECIST 1.1
[4] stratyfikowany test Cochrana-Mantela-Haenszela (CMH)

**Rycina 6: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia całkowitego (CELESTIAL)**




| Liczba zagrożonych | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Kabozantynib | 470 | 281 | 159 | 93 | 44 | 22 | 4 | 0 |
| Placebo | 237 | 117 | 57 | 25 | 15 | 7 | 3 | 0 |

**Rycina 7: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (CELESTIAL)**




| Liczba zagrożonych | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Kabozantynib | 470 | 131 | 39 | 10 | 3 | 2 | 0 |
| Placebo | 237 | 21 | 5 | 2 | 1 | 0 | 0 |

Częstość stosowania nieradiacyjnej terapii systemowej i miejscowej dowątrobowej terapii przeciwnowotworowej nieobjętej protokołem (ang. non-protocol anticancer therapy – NPACT) wynosiła 26% w grupie kabozantynibu i 33% w grupie placebo. Pacjenci otrzymujący te terapie musieli przerwać przyjmowanie terapii objętej badaniem. Analiza eksploracyjna przeżycia całkowitego cenzurująca zastosowanie NPACT dostarczyła wsparcia dla analizy podstawowej: HR, skorygowany ze względu na czynniki stratyfikacyjne (według IxRS), wynosił 0,66 (95% CI: 0,52, 0,84; z wartością p = 0,0005 w stratyfikowanym teście log rank). W wyniku oszacowania metodą Kaplana-Meiera otrzymano medianę OS równą 11,1 miesięcy w grupie kabozantynibu i 6,9 miesięcy w grupie placebo, z określoną różnicą 4,2 miesięcy między tymi wartościami.

Jakość życia (QoL) niespecyficzną ze względu na chorobę oceniono przy użyciu kwestionariusza EuroQoL EQ-5D-5L. Negatywny w porównaniu z placebo wpływ kabozantynibu na wyniki EQ-5D obserwowano w pierwszych tygodniach leczenia. Po tym okresie dane dotyczące QoL były dostępne w ograniczonym zakresie.

*Zróżnicowany rak tarczycy (DTC)*
*Kontrolowane placebo badanie z udziałem dorosłych pacjentów, którzy uprzednio otrzymywali leczenie systemowe i są oporni na jod promieniotwórczy lub nie kwalifikują się do tej terapii (COSMIC-311)*
Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Cabozantinib Ranbaxy oceniano w badaniu COSMIC-311, wieloośrodkowym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją (2:1) i kontrolą placebo, z udziałem dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, zróżnicowanym rakiem tarczycy, u których stwierdzono progresję choroby po leczeniu maksymalnie dwoma lekami ukierunkowanymi na VEGFR (w tym między innymi lenwatynibem lub sorafenibem) oraz którzy byli oporni na jod promieniotwórczy lub którzy nie kwalifikowali się do tej terapii. Pacjentów z chorobą mierzalną i udokumentowaną progresją radiologiczną w ocenie badacza według kryteriów RECIST 1.1 w czasie leczenia TKI ukierunkowanym na VEGFR przydzielono w drodze randomizacji (N = 258) do grupy otrzymującej kabozantynib w dawce 60 mg doustnie raz na dobę (N = 170) lub placebo (N = 88).

Randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją na podstawie wcześniejszego leczenia lenwatynibem (tak w porównaniu z nie) i wieku (≤ 65 lat w porównaniu z > 65 lat). Kwalifikujący się pacjenci przydzieleni do grupy otrzymującej placebo mogli zmienić leczenie na kabozantynib po potwierdzeniu progresji choroby przez zaślepioną niezależną komisję oceny danych radiologicznych (BIRC). Pacjenci otrzymywali leczenie badane w warunkach zaślepienia, dopóki odnosili korzyści kliniczne lub do momentu wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Pierwszorzędowymi miarami oceny skuteczności były: czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) w populacji ITT i odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), w przypadku pierwszych 100 poddanych randomizacji pacjentów, oceniane przez BIRC na podstawie kryteriów RECIST 1.1. Oceny guza przeprowadzano co 8 tygodni po randomizacji przez pierwsze 12 miesięcy udziału w badaniu, a następnie co 12 tygodni. Czas przeżycia całkowitego (OS) był dodatkowym punktem końcowym.

Pierwszorzędowa analiza PFS obejmowała 187 poddanych randomizacji pacjentów, z których 125 otrzymywało kabozantynib, a 62 – placebo. Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka choroby były zasadniczo podobne w obu grupach leczenia. Mediana wieku wynosiła 66 lat (zakres od 32 do 85 lat), 51% pacjentów było w wieku ≥ 65 lat, a 13% w wieku ≥ 75 lat. Większość pacjentów była rasy białej (70%), 18% pacjentów było pochodzenia azjatyckiego, 55% stanowiły kobiety. Pod względem histologicznym u 55% pacjentów potwierdzono rozpoznanie raka brodawkowatego tarczycy, u 48% raka pęcherzykowego tarczycy, w tym u 17% raka z komórek Hürthle'a. Przerzuty występowały u 95% pacjentów: do płuc u 68%, do węzłów chłonnych u 67%, do kości u 29%, do opłucnej u 18% i do wątroby u 15%. Pięciu pacjentów nie otrzymywało wcześniej jodu promieniotwórczego, ponieważ nie kwalifikowali się do tej terapii, 63% otrzymywało uprzednio

lenwatynib, 60% otrzymywało uprzednio sorafenib, a 23% otrzymywało zarówno sorafenib, jak i lenwatynib. Wyjściowy stan sprawności w skali ECOG wynosił 0 (48%) lub 1 (52%). Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 4,4 miesiąca w grupie przyjmującej kabozantynib i 2,3 miesiąca w grupie placebo.

Wyniki analizy głównej (z datą odcięcia danych 19 sierpnia 2020 r. i medianą czasu obserwacji 6,2 miesiąca dla PFS) oraz uaktualnionej analizy (z datą odcięcia danych 8 lutego 2021 r. i medianą czasu obserwacji 10,1 miesiąca dla PFS) przedstawiono w Tabeli 9. W badaniu nie wykazano istotnej statystycznie poprawy w zakresie ORR u pacjentów przydzielonych do grupy otrzymującej kabozantynib (n = 67) w porównaniu z placebo (n = 33): 15% w porównaniu z 0%. W badaniu wykazano statystycznie istotną poprawę PFS (mediana czasu obserwacji 6,2 miesiąca) u pacjentów otrzymujących kabozantynib (n = 125) w porównaniu z placebo (n = 62).
Uaktualniona analiza PFS i OS (mediana czasu obserwacji 10,1 miesiąca) została przeprowadzona z uwzględnieniem 258 pacjentów poddanych randomizacji – 170 do grupy otrzymującej kabozantynib a 88 do grupy placebo.

**Analiza czasu przeżycia całkowitego była zakłócona, ponieważ pacjenci przyjmujący placebo z potwierdzoną progresją choroby mieli możliwość zmiany leczenia na kabozantynib.**

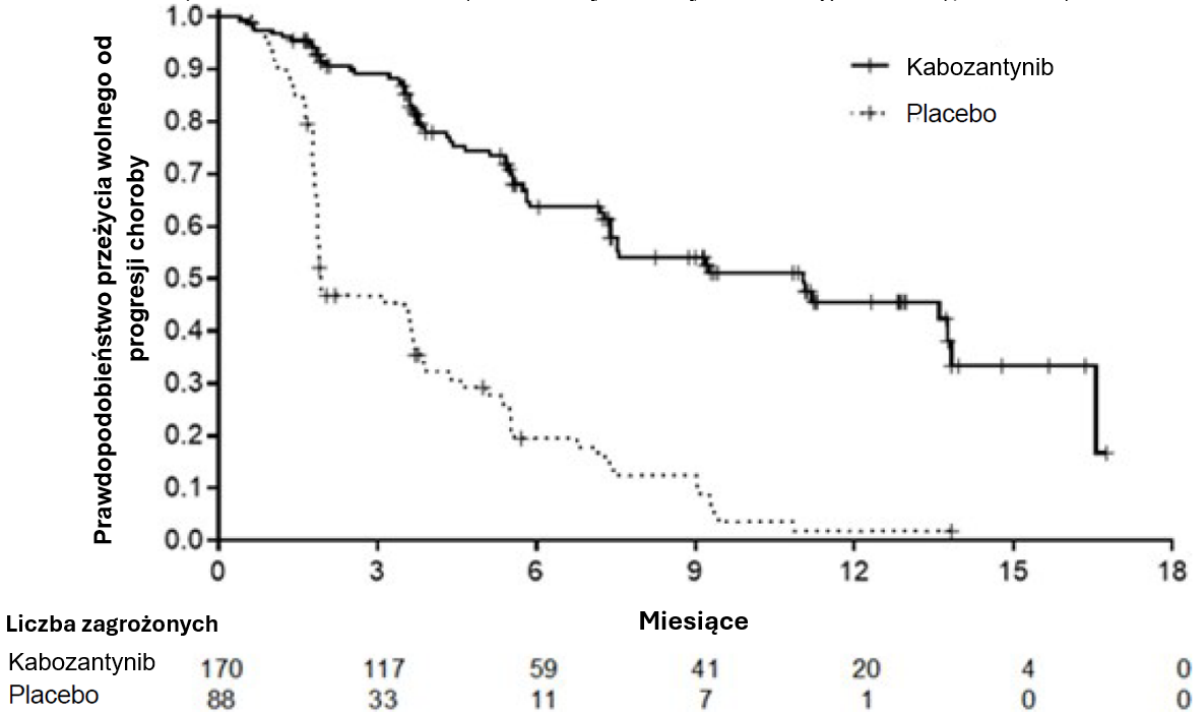
**Tabela 9: Wyniki dotyczące skuteczności z badania COSMIC-311**

| | **Analiza główna[1] (ITT)** | | **Analiza uaktualniona[2] (pełna ITT)** | |
|---|---|---|---|---|
| | **Kabozantinib (n = 125)** | **Placebo (n = 62)** | **Kabozantinib (n = 170)** | **Placebo (n = 88)** |
| **Czas przeżycia wolny od progresji choroby*** | | | | |
| Liczba zdarzeń (%) | 31 (25) | 43 (69) | 62 (36) | 69 (78) |
| Progresja choroby | 25 (20) | 41 (66) | 50 (29) | 65 (74) |
| Zgon | 6 (4,8) | 2 (3,2) | 12 (7,1) | 4 (4,5) |
| Mediana PFS w miesiącach (95% CI) | NE (5,7; NE) | 1,9 (1,8; 3,6) | 11,0 (7,4; 13,8) | 1,9 (1,9; 3,7) |
| Współczynnik ryzyka (96% CI)[3] | 0,22 (0,13; 0,36) | | 0,22 (0,15; 0,32) | |
| Wartość p[4] | < 0,0001 | | | |
| **Czas przeżycia całkowitego** | | | | |
| Liczba zdarzeń (%) | 17 (14) | 14 (23) | 37 (22) | 21 (24) |
| | | | | |
| Współczynnik ryzyka[3] (95% CI) | 0,54 (0,27; 1,11) | | 0,76 (0,45; 1,31) | |
| | **Analiza główna[1]** | | | |
| **Odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR)[5]** | | | | |

| | **Kabozantinib (n = 67)** | **Placebo (n = 33)** |
|---|---|---|
| Odpowiedzi ogółem (%) | 10 (15) | 0 (0) |
| Odpowiedzi całkowite | 0 | 0 |
| Odpowiedzi częściowe | 10 (15) | 0 |
| Stabilizacja choroby | 46 (69) | 14 (42) |
| Progresja choroby | 4 (6) | 18 (55) |

* W pierwszorzędowej analizie PFS uwzględniono odcięcie danych w przypadku nowego leczenia przeciwnowotworowego. Wyniki w zakresie PFS uzyskane z zastosowaniem odcięcia danych i bez zastosowania odcięcia danych w przypadku nowego leczenia przeciwnowotworowego były spójne.
CI: przedział ufności; NE: nie do oszacowania.
[1] Data odcięcia danych do analizy głównej to 19 sierpnia 2020 r.
[2] Data odcięcia danych do analizy uaktualnionej to 8 lutego 2021 r.
[3] Oszacowano z wykorzystaniem modelu proporcjonalnego hazardu Coxa.
[4] Test logarytmicznych rang ze stratyfikacją według poprzedniego leczenia lenwatynibem (tak, w porównaniu z nie) i wieku (⩽ 65 lat w porównaniu z > 65 lat) jako czynników stratyfikacji (zgodnie z danymi IXRS).
[5] Na podstawie pierwszych 100 pacjentów włączonych do badania z medianą czasu obserwacji wynoszącą 8,9 miesiąca, n = 67 w grupie otrzymującej produkt leczniczy Cabozantinib Ranbaxy i n = 33 w grupie placebo. Poprawa w zakresie ORR nie była istotna statystycznie.

**Rycina 8: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu COSMIC-311 (uaktualniona analiza (data odcięcia danych: 8 lutego 2021 r.), N = 258)**




*Guzy neuroendokrynne (NET)*
*Badanie kontrolowane placebo u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanymi lub przerzutowymi epNET i pNET, które uległy progresji po wcześniejszej terapii (CABINET)*
Bezpieczeństwo i skuteczność produktu leczniczego Cabozantinib Ranbaxy oceniano w badaniu CABINET – wieloośrodkowym, randomizowanym (stosunek 2:1), podwójnie zaślepionym,

kontrolowanym placebo badaniu fazy 3, prowadzonym u dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustki (pNET; kabozantynib: n
= 64; placebo: n = 31) oraz pozatrzustkowymi (epNET; kabozantynib: n = 134; placebo: n = 69), u których stwierdzono progresję choroby po wcześniej zatwierdzonym leczeniu.

Pacjenci z epNET i pNET zostali przydzieleni do dwóch odrębnych kohort, które randomizowano i analizowano niezależnie.
Pacjenci kontynuowali leczenie w warunkach zaślepionych do momentu progresji choroby, wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności lub wycofania zgody. Pacjenci randomizowani do grupy placebo, u których potwierdzono progresję choroby w czasie bieżącej oceny centralnej, mogli przejść do fazy otwartej i otrzymywać kabozantynib.
Pierwszorzędowym parametrem oceny skuteczności był czas przeżycia wolny od progresji (PFS) w populacji ITT, oceniany przez zaślepiony, niezależny komitet oceniający (BIRC) z zastosowaniem kryteriów RECIST 1.1. Randomizacja została przeprowadzona z uwzględnieniem następujących czynników stratyfikacyjnych:

- epNET: jednoczesne stosowanie analogów somatostatyny (SSA) oraz lokalizacja guza pierwotnego (jelito środkowe/nieznane vs. inne lokalizacje: poza jelitem środkowym, płuca, inne),
- pNET: jednoczesne stosowanie SSA oraz wcześniejsze leczenie sunitynibem.

Oceny guza przeprowadzano co 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia do momentu progresji choroby. Całkowity czas przeżycia (OS) był punktem końcowym drugorzędowym.

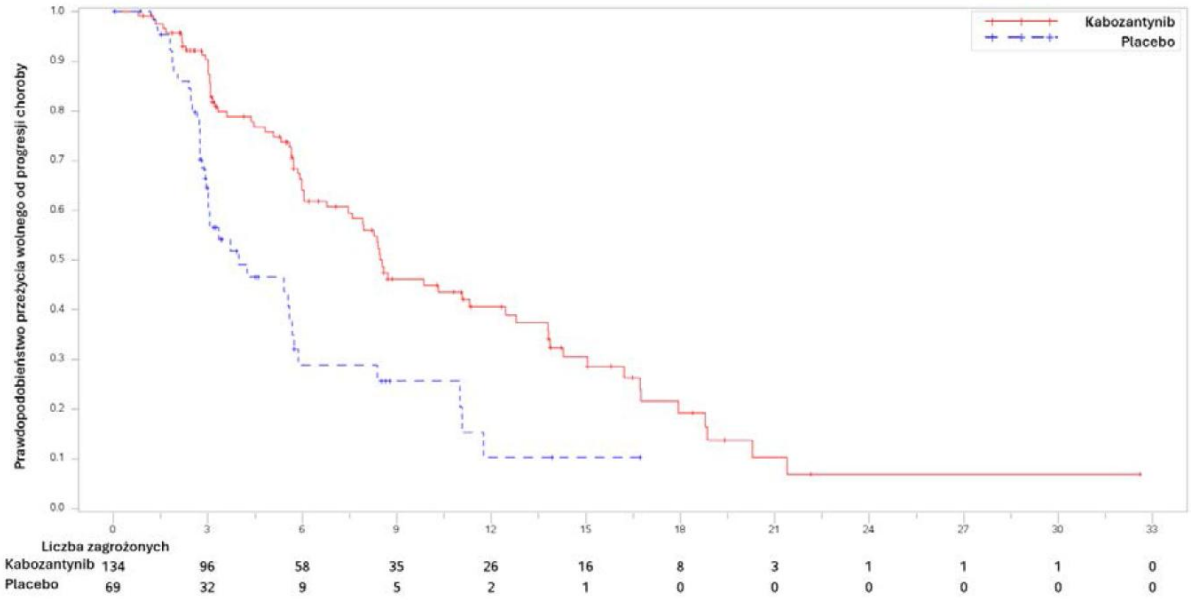
Kohorta epNET
W kohorcie epNET większość pacjentów (51,7%) stanowiły kobiety, a mediana wieku wynosiła 66 lat. Większość uczestników (83,7%) była rasy białej. Status sprawności według skali ECOG wynosił 0 u 39,9% pacjentów, a 1 u 59,1%. Najczęstszym miejscem guza pierwotnego było jelito cienkie (32,5%), następnie płuca (19,2%), inne lokalizacje (17,2%) oraz lokalizacja nieznana (11,8%). Guz niefunkcjonujący stwierdzono u 53,7% pacjentów, guz funkcjonujący u 32,5%, natomiast u 13,8% status funkcjonalny był nieznany. Najczęściej występował guz w stopniu 2 (66% przypadków), a w stopniu 1 u 25,6% pacjentów. Większość pacjentów (69%) stosowała jednocześnie analogi somatostatyny (SSA), a 92,6% miało wcześniejszą ekspozycję na SSA. U 45,3% pacjentów zastosowano tylko jedno wcześniejsze leczenie inne niż SSA. Guzy były dobrze zróżnicowane u 93,6% pacjentów, a w 6,4% różnicowanie nie zostało określone. Najczęstszymi miejscami przerzutów były: wątroba (89,7% przypadków), węzły chłonne (70%), kości (49,3%), inne lokalizacje (35%) oraz
płuca (21,2%).

**Tabela 10. Wyniki skuteczności w kohortach epNET w badaniu CABINET**

| **Punkt końcowy** | **Kabozantynib (N=134)** | **Placebo (N=69)** |
|---|---|---|
| **Czas przeżycia wolnego od progresji** | | |
| Liczba zdarzeń, n (%) | 71 (53) | 40 (58) |
| Udokumentowana progresja, n (%) | 53 (40) | 35 (51) |
| Zgon, n (%) | 18 (13) | 5 (7.2) |
| Mediana PFS w miesiącach[1] (95% CI) | 8,5 (7,5, 12,5) | 4,0 (3,0, 5,7) |
| Współczynnik ryzyka[2] (95% CI) | 0,38 (0,25, 0,58) | |

Mediana czasu obserwacji wyniosła 23 miesiące w obu grupach. Oceny progresji choroby i odpowiedzi dokonano zgodnie z analizą BIRC, z datą odcięcia danych 24 sierpnia 2023 r.
[1] Na podstawie wartości szacunkowych Kaplana-Meiera.
[2] Współczynnik ryzyka oszacowany za pomocą modelu proporcjonalnego hazardu Coxa. Badanie CABINET zostało zakończone z uwagi na skuteczność podczas analizy pośredniej zaplanowanej wyłącznie w celu oceny braku skuteczności (futility). Błąd pierwszego rodzaju nie był formalnie kontrolowany; wartości p nie są prezentatywne. Podany 95% przedział ufności ma charakter opisowy i nie oznacza osiągnięcia istotności statystycznej.

**Rycina 9:epNET: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (data odcięcia danych: 24 sierpnia 2023, N=203)**




Przeprowadzono zaktualizowaną analizę eksploracyjną całkowitego czasu przeżycia (OS) z datą odcięcia danych we wrześniu 2024 r., obejmującą 126 zdarzeń OS. Mediana OS wyniosła 21,95 miesiąca w grupie kabozantynibu i 22,47 miesiąca w grupie placebo; współczynnik hazardu (HR) = 1,04 (95% CI: 0,71–1,52). Do chwili analizy 28 pacjentów (41%) przeszło z placebo na leczenie kabozantynibem.

Kohorta pNET:
Większość pacjentów (57,9%) stanowili mężczyźni. Mediana wieku wynosiła 59,5 roku w grupie kabozantynibu i 64 lata w grupie placebo. Zdecydowana większość (83,2%) była rasy białej. Stan sprawności ECOG 0 miało 52,6% pacjentów, a ECOG 1 – 46,3%.
Guzy niefunkcjonujące stwierdzono u 73,7% pacjentów, funkcjonujące – u 16,8%, natomiast u 9,5% status funkcjonalny był nieznany. Najczęściej występował guz w stopniu 2 (61,1%); stopień 1 odnotowano u 22,1% pacjentów, stopień 3 u 11,6%, a u 5,3% stopień nie został określony.
Większość pacjentów (54,7%) stosowała jednocześnie analogi somatostatyny (SSA), a 97,9% otrzymywało SSA wcześniej. U 28,4% pacjentów zastosowano tylko jedno wcześniejsze leczenie inne niż SSA.
Guzy były dobrze zróżnicowane u 97,9% pacjentów, a w 2,1% przypadków różnicowanie nie zostało określone. Najczęstszymi miejscami przerzutów były: wątroba (96,8%), węzły chłonne (48,4%), kości (27,4%) oraz inne lokalizacje (13,7%).

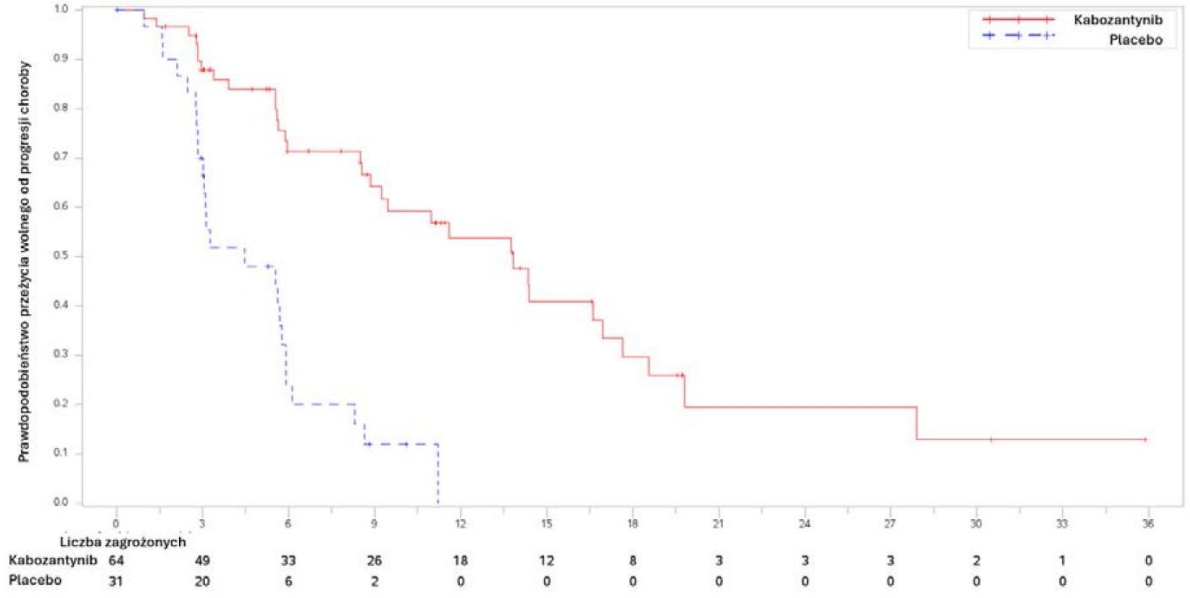
**Tabela 11: Wyniki skuteczności w kohortach pNET w badaniu CABINET**

| | **Kabozantynib (N=64)** | **Placebo (N=31)** |
|---|---|---|

| **Czas przeżycia wolnego od progresji** | | |
|---|---|---|
| Liczba zdarzeń, n (%) | 32 (50) | 25 (81) |
| Udokumentowana progresja, n (%) | 25 (39) | 21 (68) |
| Zgon, n (%) | 7 (11) | 4 (13) |
| Mediana PFS w miesiącach[1] (95% CI) | 13,8 (8,9, 17,0) | 4.5 (3,0, 5,8) |
| Współczynnik ryzyka[2] (95% CI) | 0,23 (0,12, 0,42) | |

Mediana czasu obserwacji wyniosła 23 miesiące w grupie otrzymującej kabozantynib i 25 miesięcy w grupie placebo. Oceny progresji choroby i odpowiedzi dokonano zgodnie z analizą BIRC, z datą odcięcia danych 24 sierpnia 2023 r.
[1] Na podstawie wartości szacunkowych Kaplana-Meiera.
[2] Współczynnik ryzyka został oszacowany przy użyciu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa. Badanie CABINET zostało zakończone wcześniej z powodu wykazanej skuteczności podczas analizy śródokresowej, która pierwotnie była zaplanowana jedynie w celu oceny braku skuteczności (futility). Błąd pierwszego rodzaju nie był formalnie kontrolowany, dlatego nie przedstawiono wartości p. Zaprezentowany 95% przedział ufności ma charakter opisowy i nie oznacza, że osiągnięto istotność statystyczną.

**Rycina 10: pNET: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w badaniu CABINET (data odcięcia danych: 24 sierpnia 2023, N=95)**




Przeprowadzono zaktualizowaną analizę eksploracyjną całkowitego przeżycia (OS) (DCO: wrzesień 2024), obejmującą 46 zdarzeń OS. Mediana czasu przeżycia według estymacji Kaplana-Meiera wyniosła 40,08 miesiąca w grupie kabozantynibu oraz 31,11 miesiąca w grupie placebo; współczynnik hazardu (HR) wyniósł 1,11 (95% CI: 0,59–2,09). Do czasu analizy 14 pacjentów (45%) przeszło z leczenia placebo na kabozantynib.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków odroczyła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Cabozantinib Ranbaxy w jednej lub więcej podgrup populacji dzieci i młodzieży w leczeniu litych nowotworów złośliwych (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

*ADVL 1211*

Badanie fazy I (ADVL1211) oceniające stosowania kabozantynibu u dzieci i młodzieży z guzami litymi zostało przeprowadzone przez Pediatryczną Grupę Onkologiczną (COG). Do badania kwalifikowali się pacjenci w wieku ≥ 2 lat i ≤ 18 lat. Włączeni do badania pacjenci przyjmowali 3 dawki: 30 mg/m$^2$, 40 mg/m$^2$ i 55 mg/m$^2$ raz na dobę w schemacie ciągłego podawania (raz na tydzień, dawki obliczone na podstawie powierzchnia ciała, zaokrąglone do najbliższych 20 mg). Dawkę kabozantynibu obliczano na podstawie powierzchni ciała (BSA) zgodnie z nomogramem dawkowania. Celem było określenie toksyczności ograniczającej dawkę (DLT) i ustalenie dawki zalecanej w fazie drugiej (RP2D), żeby uzyskać wstępne dane dotyczące farmakokinetyki u dzieci i ocenić skuteczność w leczeniu guzów litych. Do badania włączono czterdzieścioro jeden pacjentów, spośród których pełna ocena była możliwa w przypadku 36. U pacjentów występowały różne guzy lite: MTC (n = 5), kostniakomięsak (n = 2), EWS (n = 4), mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy (RMS) (n = 2), inne mięsaki tkanek miękkich (STS) (n = 4), guz Wilmsa (WT) (n = 2), wątrobiak zarodkowy (n = 2), HCC (n = 2), RCC (n = 3), guzy ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (n = 9) i inne (n = 6).
Spośród 36 pacjentów w populacji, w której możliwe było przeprowadzenie oceny, u czterech pacjentów (11,1%) najlepszą odpowiedzią całkowitą była odpowiedź częściowa (PR), a u ośmiu (22,2%) – stabilizacja choroby (SD) (utrzymująca się nie krócej niż przez sześć cykli). Spośród 12 pacjentów, u których uzyskano PR lub SD utrzymujące się przez co najmniej sześć cykli, 10 pacjentów było w grupie przyjmującej kabozantynib w dawce 40 mg/m² lub 55 mg/m² (odpowiednio siedmioro i troje pacjentów).
Na podstawie oceny centralnej częściową odpowiedź uzyskano u 2/5 pacjentów z rozpoznaniem MTC, u jednego pacjenta z guzem Wilmsa i u jednego pacjenta z mięsakiem jasnokomórkowym.

*ADVL1622*

W badaniu ADVL1622 oceniano aktywność kabozantynibu w wybranych guzach litych u dzieci i młodzieży. W tym wieloośrodkowym, dwuetapowym badaniu fazy II prowadzonym metodą otwartej próby wyodrębniono następujące grupy populacji pacjentów z guzami litymi: grupy pacjentów z guzami litymi innymi niż mięsak kostny (w tym mięsak Ewinga, mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy [RMS], mięsaki tkanek miękkich inne niż mięśniakomięsak prążkowanokomórkowy [NRSTS] i guz Wilmsa), grup pacjentów z kostniakomięsakiem i grup pacjentów z rzadkimi guzami litymi (w tym rakiem rdzeniastym tarczycy [MTC], rakiem nerkowokomórkowym [RCC], rakiem wątrobowokomórkowym [HCC], wątrobiakiem zarodkowym, rakiem kory nadnerczy i innymi guzami litymi). Kabozantynib podawano doustnie raz na dobę w ciągłym schemacie dawkowania w 28-dniowych cyklach w dawce 40 mg/m$^2$/dobę (skumulowana dawka tygodniowa: 280 mg/m$^2$ według nomogramu dawkowania). W dniu włączenia do badania pacjenci byli w wieku ≥ 2 lat i ≤ 30 lat w przypadku wszystkich grup, z wyjątkiem górnej granicy wieku ≤ 18 lat w przypadku MTC, RCC i HCC.
W przypadku grupy pacjentów z guzami innymi niż mięsak kostny i rzadkimi guzami pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR). W przypadku grupy pacjentów z kostniakomięsakiem wykorzystano dwuetapowy plan obejmujący podwójne punkty końcowe oceny odpowiedzi obiektywnej (CR + PR) według kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (RECIST) wer. 1.1 oraz powodzenie leczenia zdefiniowane jako stabilizacja choroby (SD) utrzymująca się przez ≥ 4 miesiące. Oceniono farmakokinetykę kabozantynibu u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.2).

Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności klinicznej

Do dnia zamknięcia bazy danych (30 czerwca 2021 r.) 108/109 pacjentów przyjęło co najmniej jedną dawkę kabozantynibu. Każda kohorta statystyczna w warstwie populacji z guzami innymi niż kostniakomięsak obejmowała 13 pacjentów. W tych kohortach statystycznych nie odnotowano

odpowiedzi. Warstwa populacji pacjentów z kostniakomięsakiem obejmowała łącznie 29 pacjentów, w tym 17 dzieci (w wieku 9–17 lat) i 12 dorosłych (w wieku 18–22 lat).

W warstwie populacji pacjentów z kostniakomięsakiem wszyscy pacjenci przeszli wcześniej leczenie ogólnoustrojowe, a odpowiedź częściową (PR) odnotowano u jednego dorosłego i jednego dziecka. Wskaźnik kontroli choroby (DCR) wyniósł 34,5% (95% CI: 17,9; 54,3).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Po doustnym podaniu kabozantynibu, maksymalne stężenie kabozantynibu w osoczu osiągane jest po 3 do 4 godzinach po podaniu. Profile stężenia leku w osoczu względem czasu wskazują, że wchłanianie leku po raz drugi osiąga wartość maksymalną 24 godziny po podaniu, co sugeruje, że kabozantynib podlega recyrkulacji jelitowo-wątrobowej.
W porównaniu z podaniem dawki jednorazowej, wielokrotne podanie kabozantynibu w dawce dobowej 140 mg przez 19 dni spowodowało około 4- do 5-krotne zwiększenie średniej kumulacji kabozantynibu (w oparciu o AUC); stan stacjonarny został osiągnięty około Dnia 15.

Posiłek wysokotłuszczowy spowodował umiarkowane zwiększenie wartości $C_{maks}$ i AUC (odpowiednio, o 41% i 57%) względem wartości stwierdzonych u zdrowych ochotników, którzy na czczo przyjęli doustnie pojedynczą dawkę 140 mg kabozantynibu. Nie ma dokładnych informacji dotyczących rzeczywistego wpływu posiłku spożytego 1 godzinę po przyjęciu kabozantynibu.

Nie wykazano równoważności biologicznej kabozantynibu w postaci kapsułki i tabletki po podaniu jednorazowej dawki 140 mg zdrowym ochotnikom. Zaobserwowano 19% zwiększenie $C_{maks}$ w przypadku postaci tabletki w porównaniu do postaci kapsułki. Zaobserwowano też mniejszą niż 10% różnicę wartości AUC pomiędzy postacią tabletki a postacią kapsułki.

Dystrybucja
W warunkach *in vitro* kabozantynib wiąże się silnie z białkami ludzkiego osocza ($\geqslant$ 99,7%).
W modelu farmakokinetyki populacyjnej oszacowano, że objętość dystrybucji w przedziale centralnym (Vc/F) wynosiła 212 L.

Metabolizm
Kabozantynib był metabolizowany w warunkach *in vivo*. W osoczu stwierdzono obecność czterech metabolitów o ekspozycji (AUC) przekraczającej 10% ekspozycji na związek macierzysty: N-tlenek-XL184, XL184 (produkt hydrolizy amidów), siarczan monohydroksylowy XL184 oraz 6-demetylo siarczan produktu hydrolizy amidów. Każdy z dwóch niesprzężonych metabolitów (N-tlenek XL184 oraz XL184 w postaci produktu hydrolizy amidów), które posiadają <1% siły hamującej macierzystego kabozantynibu względem docelowych kinaz, stanowią <10% całkowitej związanej z lekiem ekspozycji w osoczu.

W warunkach *in vitro*, kabozantynib jest substratem metabolizmu izoenzymu CYP3A4; przeciwciało neutralizujące CYP3A4 hamowało powstawanie metabolitu N-tlenku XL184 o >80% w inkubowanych mikrosomach wątroby ludzkiej przy katalitycznym działaniu NADPH; z kolei przeciwciała neutralizujące CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 oraz CYP2E1 nie wywierały żadnego wpływu na tworzenie się metabolitów kabozantynibu. Przeciwciało neutralizujące CYP2C9 wykazywało minimalny wpływ na tworzenie się metabolitów kabozantynibu (tzn. zmniejszenie o <20%).

Eliminacja
W analizie farmakokinetyki populacyjnej kabozantynibu przy użyciu danych zebranych od

1883 pacjentów i 140 zdrowych ochotników po doustnym podaniu dawek w zakresie od 20 do 140 mg końcowy okres półtrwania kabozantynibu w osoczu wyniósł około 110 godzin. Szacowany średni klirens (CL/F) w stanie stacjonarnym wyniósł 2,48 L/godz. W okresie 48 dni po podaniu zdrowym ochotnikom jednorazowej dawki kabozantynibu znakowanego izotopem węgla $^{14}C$, odzyskano około 81% całości podanej dawki radioaktywnej, z czego 54% w stolcu i 27% w moczu.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

*Zaburzenia czynności nerek*
W badaniu z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w którym podawano pojedynczą dawkę 60 mg kabozantynibu, stosunki najmniejszych kwadratów średnich geometrycznych dla parametrów ekspozycji na kabozantynib w osoczu, $C_{maks}$ i $AUC_{0-inf}$, były o 19% i 30% większe dla pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności nerek (90% CI dla $C_{maks}$ 91,60% do 155,51%; $AUC_{0-inf}$ 98,79% do 171,26%) oraz o 2% i 6-7% większe (90% CI dla $C_{max}$ 78,64% do 133,52%; $AUC_{0-inf}$ 79,61% do 140,11%) dla pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek w porównaniu do osób z prawidłową czynnością nerek. Średnie geometryczne LS wartości $AUC_{0-inf}$ kabozantynibu w osoczu w postaci niezwiązanej były o 0,2% większe u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (90% CI: 55,9–180%) i o 17% większe (90% CI: 65,1–209,7%) u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek.
W badaniu nie brały udziału osoby z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

*Zaburzenia czynności wątroby*
Ze zintegrowanej analizy farmakokinetyki populacyjnej kabozantynibu u zdrowych ochotników i pacjentów z rakiem (w tym HCC) wynika, że nie zaobserwowano klinicznie istotnej różnicy średniej wartości stężenia kabozantynibu w osoczu wśród uczestników z prawidłową czynnością wątroby (n=1425) i osób z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (n=558). Dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, określonym według kryteriów klasyfikacji zaburzeń wątroby NCI-ODWG (National Cancer Institute – Organ Dysfunction Working Group), są ograniczone (n=15). Nie badano właściwości farmakokinetycznych kabozantynibu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

*Rasa*
Analiza farmakokinetyki populacyjnej nie wykazała znaczących różnic klinicznych w farmakokinetyce kabozantynibu w zależności od rasy.

*Dzieci i młodzież*
Dane uzyskane na podstawie symulacji przeprowadzonej na modelu farmakokinetycznym opracowanym dla populacji zdrowych dorosłych jak również pacjentów z różnymi typami nowotworów wskazują, że u młodzieży w wieku co najmniej 12 lat dawka kabozantynibu wynosząca 40 mg raz na dobę w przypadku pacjentów o masie ciała < 40 kg lub dawka 60 mg raz na dobę w przypadku pacjentów o masie ciała $\geqslant$ 40 kg skutkuje podobną ekspozycją w osoczu jak uzyskiwana u dorosłych leczonych dawką 60 mg kabozantynibu raz na dobę (patrz punkt 4.2).

W dwóch badaniach klinicznych przeprowadzonych przez COG z udziałem dzieci i młodzieży z guzami litymi (ADVL1211 i ADVL1622) kabozantynib podawano w dawkach obliczonych na podstawie powierzchni ciała (BSA), zgodnie z nomogramem dawkowania, podając dostępne tabletki o mocy 20 mg i 60 mg przeznaczone dla osób dorosłych. Wśród 55 pacjentów mediana wieku wyniosła 13 lat (zakres: 4–18 lat). Populacyjna analiza farmakokinetyki (PK) została przeprowadzona na podstawie danych farmakokinetycznych uzyskanych w obu badaniach. Farmakokinetykę kabozantynibu opisano odpowiednio w modelu dwukompartmentowym z uwzględnieniem procesu eliminacji pierwszego rzędu i procesu wchłaniania pierwszego rzędu. Nie stwierdzono, żeby wiek, płeć, pochodzenie etniczne czy rodzaj nowotworu wpływały na farmakokinetykę kabozantynibu

u dzieci i młodzieży. Stwierdzono, że tylko BSA stanowi istotny czynnik predykcyjny farmakokinetyki kabozantynibu. W opracowanym modelu nie stwierdzono zależności od dawki w przypadku trzech badanych dawek (30 mg/m², 40 mg/m² i 55 mg/m²). Ekspozycja u dzieci i młodzieży po podaniu obliczonej na podstawie BSA dawki 40 mg/m² była zbliżona do ekspozycji u osób dorosłych po podaniu stałej dawki 60 mg raz na dobę.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, a które występowały u zwierząt po narażeniu podobnym do występującego w warunkach klinicznych i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej, były następujące:
Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym, obejmujące szczury i psy, trwające przez okres do 6 miesięcy, wykazały, że narządami narażonymi na działanie toksyczne są: przewód pokarmowy, szpik kostny, tkanki chłonne oraz tkanki nerki, nadnercza i układu rozrodczego. Stężenie niewywołujące zauważalnych działań niepożądanych (NOAEL) związane z tymi obserwacjami było mniejsze od klinicznej ekspozycji, obserwowanej u ludzi po przewidzianej dawce leczniczej.

Badania genotoksyczności przeprowadzone z zastosowaniem standardowego zestawu testów nie wykazały mutagennego ani klastogennego działania kabozantynibu. Działanie rakotwórcze kabozantynibu oceniane było z udziałem dwóch gatunków: transgenicznych myszy rasH2 i szczurów Sprague-Dawley. W dwuletnim badaniu działania rakotwórczego u szczurów zaobserwowano zwiększoną częstość występowania łagodnego guza chromochłonnego, samego lub w połączeniu ze złośliwym guzem chromochłonnym/złożonym złośliwym guzem chromochłonnym rdzenia nadnerczy u obu płci w ekspozycji dużo niższej niż przewidywana u ludzi. Znaczenie kliniczne zaobserwowanych u szczurów zmian nowotworowych nie jest jednoznaczne, ale przypuszczalnie niewielkie. Kabozantynib nie wykazał działania rakotwórczego w mysim modelu rasH2 na nieco wyższym poziomie ekspozycji niż zamierzona terapeutyczna ekspozycja u ludzi.

Badania płodności przeprowadzone na szczurach wykazały zmniejszenie płodności u samców i samic. Ponadto u psów zaobserwowano osłabienie spermatogenezy na poziomie ekspozycji mniejszym od poziomu klinicznej ekspozycji, obserwowanej u ludzi po przewidzianej dawce leczniczej.

Badania wpływu na rozwój zarodkowo-płodowy przeprowadzono na szczurach i królikach.
U szczurów kabozantynib powodował utratę zarodka po zagnieżdżeniu, obrzęk płodu, rozszczep podniebienia/wargi, aplazję skóry oraz załamany lub szczątkowy ogon. U królików kabozantynib powodował zmiany tkanek miękkich płodu (zmniejszoną śledzionę, mały lub brakujący płat środkowy płuca) oraz zwiększoną częstość występowania uogólnionych wad rozwojowych. NOAEL dla wyników badań toksycznego wpływu na rozwój zarodkowo-płodowy oraz badań działania teratogennego był mniejszy od poziomu klinicznej ekspozycji, obserwowanej u ludzi po przewidzianej dawce leczniczej.

Po podaniu kabozantynibu młodym szczurom (korelacja z populacją dzieci w wieku >2 lat) obserwowano u nich zwiększoną liczbę leukocytów, osłabioną hematopoezę, dojrzewający/niedojrzały układ rozrodczy u samic (bez opóźnionego otwarcia pochwy), zaburzenia zębów, zmniejszoną zawartość składników mineralnych i gęstość kości, pigmentację wątroby oraz przerost węzłów chłonnych. Objawy stwierdzone w obrębie macicy/jajników oraz osłabiona hematopoeza były przemijające, podczas gdy wpływ na strukturę kostną oraz pigmentacja wątroby pozostawały bez zmian. U młodych szczurów (korelacja z populacją dzieci w wieku < 2 lat) stwierdzono podobne obserwacje związane z leczeniem, i dodatkowe obserwacje dotyczące układu rozrodczego u samców (zwyrodnienie i (lub) atrofia kanalików nasiennych w jądrach, zmniejszenie liczby plemników w świetle przewodu najądrza), i szczury takie wydawały się bardziej wrażliwe na toksyczne działanie kabozantynibu po porównywalnych dawkach.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość tabletki
Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza
Hydroksypropyloceluloza
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka OPADRY Yellow 03K520071
Hypromeloza 6 mPaS
Tytanu dwutlenek (E 171)
Triacetyna
Tlenek żelaza żółty (E 172)

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

2 lata

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Cabozantinib Ranbaxy, 20 mg, tabletki powlekane
Cabozantinib Ranbaxy, 20 mg, tabletki powlekane są w blistry PVC/PVDC/Aluminium lub OPA/Aluminium/PVC/Aluminium albo w blistry jednodawkowe z folią aluminiową, w tekturowych pudełkach zawierających 30, 40 lub 120 tabletek powlekanych.

Cabozantinib Ranbaxy, 40 mg, tabletki powlekane
Cabozantinib Ranbaxy, 40 mg, tabletki powlekane są w blistry PVC/PVDC/Aluminium lub OPA/Aluminium/PVC/Aluminium albo w blistry jednodawkowe z folią aluminiową, w tekturowych pudełkach zawierających 30, 40 lub 120 tabletek powlekanych

Cabozantinib Ranbaxy, 60 mg, tabletki powlekane
Cabozantinib Ranbaxy, 60 mg, tabletki powlekane są w blistry PVC/PVDC/Aluminium lub OPA/Aluminium/PVC/Aluminium albo w blistry jednodawkowe z folią aluminiową, w tekturowych pudełkach zawierających 30, 40 lub 120 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.
ul. Ludwika Idzikowskiego 16
00-710 Warszawa

## 8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Cabozantinib Ranbaxy, 20 mg:
Cabozantinib Ranbaxy, 40 mg:
Cabozantinib Ranbaxy, 60 mg:

## 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

## 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO