

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CABOMETRYX 20 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her film kaplı tablette 20 mg kabozantinibe eşdeğer 25,34 mg kabozantinib (S)-malat bulunur.

Yardımcı madde(ler):

Laktoz.....15,54 mg

Kroskarmeloz sodyum4,80 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Tabletler sarı renklidir, yuvarlak biçimli, çentiksizdir ve bir yüzünde "XL", diğer yüzünde ise "20" yazısı bulunur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Renal Hücreli Karsinom (RHK)

CABOMETRYX, metastatik şeffaf hücreli renal hücreli karsinom (RHK) tanısı almış, ilerlemiş renal hücreli karsinomda monoterapi olarak;

- Orta ve yüksek riskli yetişkin hastaların birinci basamak tedavisinde (bkz. Bölüm 5.1),
- Daha önce uygulanan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)-hedefli tedaviyi takiben ikinci basamakta veya anti-PD/PDL1 tedavi sonrası anti-VEGF tedavi olarak kullanımını endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

CABOMETRYX, nivolumab ile kombinasyon halinde yetişkinlerde, Karnofsky Performans Skalası 70 ve üzerinde olan, aktif beyin metastazı olmayan, ilerlemiş şeffaf hücreli böbrek karsinomunun birinci basamak tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

Hepatoselüler Karsinom (HSK)

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

Pozoloji

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

Monoterapi olarak CABOMETYX

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

Birinci basamak ilerlemiş RHK'da nivolumabla kombinasyon halinde CABOMETYX

Önerilen CABOMETYX dozu, her 2 haftada bir 240 mg ya da her 4 haftada bir 480 mg olacak şekilde intravenöz yoldan uygulanan nivolumab ile kombinasyon halinde günde bir kez 40 mg'dir. CABOMETYX tedavisine, hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisite ortaya çıkana kadar devam edilmelidir. Nivolumaba hastalık progresyonuna, kabul edilemez toksisite ortaya çıkana kadar veya hastalık progresyonu olmayan hastalarda 24 aya kadar devam edilmelidir (nivolumab pozolojisi için Kısa Ürün Bilgisine (KÜB) bakınız).

Tedavi değişikliği

Şüpheli advers ilaç reaksiyonlarının yönetimi, tedavinin geçici olarak durdurulmasını ve/veya CABOMETYX dozunun azaltılmasını gerektirebilir (bkz. Tablo 1). Monoterapide doz azaltımı gerekli olduğunda dozun günde 40 mg'ye ve ardından günde 20 mg'ye düşürülmesi önerilir.

CABOMETYX nivolumab ile kombinasyon halinde uygulandığında, dozun günde bir kez 20 mg CABOMETYX'e ardından iki günde bir 20 mg'ye düşürülmesi önerilir (nivolumab için önerilen tedavi değişikliği konusunda nivolumab KÜB'üne bakınız).

CTCAE derece 3 veya üzeri toksisitelerin veya tolere edilemeyen derece 2 toksisitelerin tedavisi için doza ara verilmesi önerilmektedir. Devam etmesi durumunda ciddileşebilecek veya tolere edilemez hale gelebilecek olaylarda dozun azaltılması önerilmektedir.

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

Tablo 1: Advers reaksiyonlar için önerilen CABOMETYX doz değişiklikleri

Advers reaksiyon ve şiddeti	Tedavi değişikliği
Tolere edilebilir ve kolay yönetilir olan derece 1 ve derece 2 advers reaksiyonlar	Genellikle doz ayarlanması gerekli değildir. Gereken şekilde destekleyici bakım uygulanması düşünülmelidir.
Tolere edilemeyen ve doz azaltımı veya destekleyici bakımla tedavi edilemeyen derece 2 advers reaksiyonlar	Advers reaksiyon derece ≤ 1 'e gerileyene kadar tedaviye ara verilir. Gereken şekilde destekleyici bakım uygulanmalıdır. Tedavinin daha düşük bir dozla yeniden başlatılması düşünülmelidir.
Derece 3 advers reaksiyonlar (klinik açıdan anlamlı olmayan laboratuvar anormallikleri hariç)	Advers reaksiyon derece ≤ 1 'e gerileyene kadar tedaviye ara verilir. Gereken şekilde destekleyici bakım uygulanmalıdır. Tedavi daha düşük bir dozla yeniden başlatılmalıdır.
Derece 4 advers reaksiyonlar (klinik açıdan anlamlı olmayan laboratuvar anormallikleri hariç)	Tedaviye ara verilir. Uygun tıbbi bakım başlatılmalıdır. Advers reaksiyon derece ≤ 1 'e gerilerse tedavi daha düşük bir dozla yeniden başlatılmalıdır. Advers reaksiyon gerilemezse CABOMETYX kalıcı şekilde kesilmelidir.
Nivolumab ile kombinasyon halindeki CABOMETYX ile tedavi edilen RHK hastalarında karaciğer enzimindeki artışlar	
ALT veya AST > 3 kat ULN ancak eşzamanlı toplam bilirubin ≥ 2 kat ULN olmadığında ≤ 10 kat ULN	Advers reaksiyon derece ≤ 1 'e gerileyene kadar CABOMETYX ve nivolumaba ara verilmelidir. İmmün bağlantılı reaksiyondan şüpheleniliyorsa kortikosteroid tedavisi düşünülebilir (nivolumab KÜB'üne bakınız). İyileşmeden sonra tek bir ilaçla yeniden başlanması veya her iki ilaca sırayla yeniden başlanması düşünülebilir. Nivolumaba tekrar başlanıyorsa nivolumab KÜB'üne bakınız.
ALT veya AST > 10 kat ULN ancak eşzamanlı toplam bilirubin ≥ 2 kat ULN olduğunda > 3 kat ULN	CABOMETYX ve nivolumab kalıcı olarak bırakılmalıdır. İmmün bağlantılı reaksiyondan şüpheleniliyorsa kortikosteroid tedavisi düşünülebilir (nivolumab KÜB'üne bakınız).

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

Eş zamanlı tıbbi ürünler

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

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

Uygulama şekli:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Kardiyak yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriyatrik popülasyon:

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

İrk:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

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

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Advers reaksiyonların çoğu tedavinin erken dönemlerinde ortaya çıktığından, tedaviyi uygulayan hekim doz değişikliklerinin gerekli olup olmadığını belirlemek için tedavinin ilk sekiz haftasında hastayı yakından değerlendirmelidir. Genel olarak erken dönemde başlayan advers reaksiyonlar arasında hipokalsemi, hipokalemi, trombositopeni, hipertansiyon, palmar-

plantar eritrodizestezi sendromu (PPES), proteinüri ve gastrointestinal (Gİ) olaylar (abdominal ağrı, mukozal enflamasyon, konstipasyon, diyare, kusma) yer alır.

Şüpheli advers ilaç reaksiyonlarının yönetimi, kabozantinib tedavisinin geçici olarak durdurulmasını ya da dozun azaltılmasını gerektirebilir (bkz. Bölüm 4.2).

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

İlk doz azaltımına kadar geçen medyan süre 55 gün, ilk doza ilk ara vermeye kadar geçen medyan süre ise 38 gün olmuştur.

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

Kabozantinib birinci basamak ilerlemiş renal hücreli karsinomda nivolumab ile kombinasyon halinde kullanıldığında, klinik çalışmada (CA2099ER) bir AO nedeniyle kabozantinib ile doz azaltımı ve doz kesintileri hastaların %54,1 ve %73,4'ünde ortaya çıkmıştır. Hastaların %9,4'ünde iki doz azaltımı gerekli olmuştur. İlk doz azaltımına kadar geçen medyan süre 106 gün, ilk doz kesintisine kadar geçen medyan süre ise 68 gün olmuştur.

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

Hepatotoksisite

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

Cabozantinib, nivolumab ile kombinasyon halinde verildiğinde, ilerlemiş RCC hastalarında kabozantinib monoterapisine göre 3. ve 4. derece ALT ve AST artışlarının daha sık olduğu bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Karaciğer enzimleri tedavi başlamadan önce ve tedavi sırasında periyodik olarak izlenmelidir. Her iki ilacın tıbbi yönetim kılavuzları izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve nivolumab KÜB).

Kabozantinib, esas olarak hepatik yolla elimine edilir. Hafif veya orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda genel güvenliğin daha yakından izlenmesi önerilmektedir (ayrıca bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2). Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastaların (Child-Pugh B)

göreceli olarak daha yüksek oranında kabozantinib tedavisi ile hepatik ensefalopati gelişmiştir. CABOMETYX'in şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılması önerilmemektedir. (Child-Pugh C, bkz. Bölüm 4.2)

Hepatik ensefalopati

HSK çalışmasında (CELESTIAL), hepatik ensefalopati kabozantinibte plasebo kolundan daha sık rapor edilmiştir. Kabozantinib, diyare, kusma, iştah azalması ve elektrolit anormallikleri ile ilişkilendirilmiştir. Karaciğer yetmezliği olan HSK hastalarında, bu hepatik olmayan etkiler hepatik ensefalopati gelişimi için hızlandırıcı faktör olabilir. Hastalar hepatik ensefalopati bulguları ve semptomları açısından izlenmelidir.

Perforasyonlar ve fistüller

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

Gastrointestinal (Gİ) hastalıkları

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

Tromboembolik olaylar

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

Hemoraji

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

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

Birinci basamak ilerlemiş RHK'de nivolumabla kombinasyon halindeki kabozantinib çalışmasında (CA2099ER) terapötik dozlarda antikoagülanlar kullanan hastalar dışarıda bırakılmıştır.

Anevrizmalar ve arter diseksiyonları

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

Trombositopeni

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

Yara komplikasyonları

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

Hipertansiyon

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

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

Osteonekroz

Kabozantinib kullanımı ile birlikte çene osteonekrozu (ÇON) olayları gözlenmiştir. Kabozantinib tedavisine başlanmadan önce ve kabozantinib tedavisi boyunca periyodik olarak oral muayene yapılmalıdır. Hastalara ağız hijyeni uygulamaları konusunda bilgi verilmelidir.

Kabozantinib tedavisi, mümkünse, planlanan diş cerrahisi veya invaziv diş prosedürlerinden en az 28 gün önce durdurulmalıdır. Bifosfonatlar gibi ÇON ile ilişkili ajanları alan hastalarda dikkatli olunmalıdır. ÇON yaşayan hastalarda kabozantinib kesilmelidir.

Palmar-plantar eritrodizestezi sendromu

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

Proteinüri

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

Posterior reversibl ensefalopati sendromu

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

QT aralığında uzama

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

Tiroid disfonksiyonu

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

Biyokimyasal laboratuvar test anormallikleri

Kabozantinib, artan elektrolit anormallikleri (hipo ve hiperkalemi, hipomagnezemi, hipokalsemi, hiponatremi dahil) insidansı ile ilişkilendirilmiştir. Kabozantinib tedavisi sırasında biyokimyasal parametrelerin izlenmesi ve gerektiğinde standart klinik uygulamaya göre uygun replasman tedavisi başlatılması önerilmektedir. Kabozantinib tedavisi sırasında biyokimyasal parametrelerin izlenmesi ve gerektiğinde standart klinik uygulamaya göre uygun replasman tedavisi başlatılması önerilmektedir. HSK hastalarında hepatik ensefalopati vakaları elektrolit bozukluklarının gelişmesine bağlanabilir. Sürekli veya tekrarlayan önemli

anormallikler olması durumunda doz kesme veya azaltımı veya kabozantinibi kalıcı olarak kesme düşünülmelidir (bkz. Tablo 1).

CYP3A4 indükleyicileri ve inhibitörleri

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

P-glikoprotein substratları

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

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

MRP2 inhibitörleri

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

Yardımcı maddelerle ilgili uyarılar

Laktoz

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, toplam laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu tıbbi ürünü kullanmamaları gerekir.

Sodyum

Bu tıbbi ürünün her bir tableti 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum içerir, dolayısıyla esasında sodyum içermediği kabul edilebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Diğer tıbbi ürünlerin kabozantinib üzerindeki etkileri

CYP3A4 inhibitörleri ve indükleyicileri

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

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

Gastrik pH'ı değiştiren ilaçlar

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

MRP2 inhibitörleri

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

Safra tuzu sekestranları

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

Kabozantinibin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkileri

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

Kabozantinibin warfarinin farmakokinetiği üzerindeki etkisi araştırılmamıştır. Warfarin ile bir etkileşim mümkün olabilir. Bu gibi bir kombinasyon durumunda INR değerleri takip edilmelidir.

P-glikoprotein substratları

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

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

Gebelik dönemi

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

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Monoterapi olarak kabozantinib

Güvenlilik profilinin özeti

RHK popülasyonunda (\geq %1 insidans) en yaygın ciddi advers ilaç reaksiyonları abdominal ağrı, diyare, bulantı, hipertansiyon, embolizm, hiponatremi, pulmoner embolizm, kusma,

dehidratasyon, yorgunluk, asteni, iştah azalması, derin ven trombozu, baş dönmesi, hipomagnezemi ve palmar-plantar eritrodizestezi sendromudur (PPES).

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

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

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

İstenmeyen etkilerin tablo özet listesi

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

Tablo 2: Klinik çalışmalarda veya monoterapi olarak kabozantinib ile tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrası dönemde bildirilen advers ilaç reaksiyonları (AİR'ler)

Enfeksiyon ve enfestasyonlar	
Yaygın	apse
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Çok yaygın	anemi, trombositopeni
Yaygın	nötropeni, lenfopeni
Endokrin hastalıkları	
Çok yaygın	hipotiroidizm
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Çok yaygın	iştah azalması, hipomagnezemi, hipokalemi, hipoalbuminemi
Yaygın	dehidrasyon, hipofosfatemi, hiponatremi, hipokalsemi, hiperkalemi, hiperbilirubinemi, hiperglisemi, hipoglisemi
Sinir sistemi hastalıkları	
Çok yaygın	disguzi, baş ağrısı, baş dönmesi
Yaygın	periferik nöropati (duyusal dahil olmak üzere)
Yaygın olmayan	konvulsiyon
Bilinmiyor	serebrovasküler olay
Kulak ve iç kulak hastalıkları	
Yaygın	tinnitus

Kardiyak hastalıklar	
Bilinmiyor	miyokardiyal enfarktüs
Vasküler hastalıklar	
Çok yaygın	hipertansiyon, hemoraji ^{b*}
Yaygın	derin ven trombozu, venöz tromboz, arteriyel tromboz
Bilinmiyor	anevrizmalar ve arter diseksiyonları
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	
Çok yaygın	disfoni, dispne, öksürük
Yaygın	pulmoner embolizm
Gastrointestinal hastalıkları	
Çok yaygın	diyare [*] , bulantı, kusma, stomatit, konstipasyon, abdominal ağrı, dispepsi, üst abdominal ağrı
Yaygın	gastrointestinal perforasyon [*] , fistül [*] , gastro-özofageal reflü hastalığı, hemoroid, ağızda ağrı, ağız kuruluğu, disfaji, glossodini
Yaygın olmayan	pankreatit
Hepato bilier hastalıkları	
Yaygın	hepatik ensefalopati [*]
Yaygın olmayan	Kolestatik hepatit
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Çok yaygın	palmar-plantar eritrodizestezi sendromu, döküntü
Yaygın	kaşıntı, alopesi, cilt kuruluğu, akneiform dermatit, saç rengi değişikliği, hiperkeratoz, eritem
Kas-iskelet, bağ doku hastalıkları	
Çok yaygın	ekstremitede ağrı
Yaygın	kas spazmaları, artralji
Yaygın olmayan	çene osteonekrozu
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	
Yaygın	proteinüri
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	
Çok yaygın	Yorgunluk, mukozal enflamasyon, asteni, periferik ödem
Araştırmalar^a	
Çok yaygın	kilo kaybı, serum ALT artışı, AST artışı
Yaygın	kan ALP artışı, GGT artışı, kan kreatinin artışı, amilaz artışı, lipaz artışı, kan kolesterol artışı, kan trigliseritleri artışı
Yaralanma, zehirlenme ve girişimsel komplikasyonlar	
Yaygın olmayan	yara komplikasyonları ^c

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

^a Bildirilen advers reaksiyonlara dayanarak

^b En sık bildirilen advers reaksiyon olarak burun kanaması dahil

^c Bozulmuş iyileşme ve kesi yeri komplikasyonu.

Birinci basamak ilerlemiş RHK'de nivolumabla kombinasyon halinde kabozantinib Güvenlilik profilinin özeti

Kabozantinib nivolumabla kombinasyon halinde uygulandığında, tedaviye başlamadan önce nivolumab KÜB'üne bakınız. Nivolumab monoterapisinin güvenlik profili hakkında daha fazla bilgi için lütfen nivolumab KÜB'üne bakınız.

RHK'de (n=320) iki haftada bir 240 mg nivolumab ile kombinasyon halinde günde bir kez 40 mg kabozantinib veri kümesinde, minimum 16 aylık takipte, en yaygın ciddi advers ilaç reaksiyonları ($\geq\%$ 1 insidans) diyare, pnömonit, pulmoner emboli, pnömoni, hiponatremi, pireksi, adrenal yetmezlik, kusma, dehidrasyondur.

En sık görülen advers reaksiyonlar ($\geq\%$ 25) diyare, yorgunluk, palmar-plantar eritrodizestezi sendromu, stomatit, kas-iskelet ağrısı, hipertansiyon, döküntü, hipotiroidizm, iştahta azalma, bulantı, karın ağrısıdır. Advers reaksiyonların çoğu hafif ila orta şiddetliydi (Derece 1 veya 2).

İstenmeyen etkilerin tablo özet listesi

Nivolumabla kombinasyon halindeki kabozantinibin klinik çalışmasında tanımlanan advers reaksiyonlar Tablo 3'te MedDRA Sistem Organ Sınıfı ve sıklık kategorilerine göre listelenmiştir. Sıklıklar tüm dereceleri temel almaktadır ve şu şekilde tanımlanmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her sıklık derecesi grubunda istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır.

Tablo3: Nivolumab ile Kombinasyon Halindeki Kabozantinib için Advers Reaksiyonlar

Enfeksiyon ve enfestasyonlar	
Çok yaygın	üst solunum yolu enfeksiyonu
Yaygın	Pnömoni
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Yaygın	eozinofili
Bağışıklık sistemi bozuklukları	
Yaygın	aşırı duyarlılık (anfilaktik reaksiyon dahil)
Yaygın olmayan	infüzyon ilişkili aşırı duyarlılık reaksiyonları
Endokrin hastalıkları	
Çok yaygın	hipotiroidizm, hipertiroidizm
Yaygın	adrenal yetmezlik
Yaygın olmayan	hipofizit, tiroidit
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Çok yaygın	İştah azalması
Yaygın	Dehidrasyon
Sinir sistemi hastalıkları	
Çok yaygın	disguzi, baş dönmesi, baş ağrısı
Yaygın	periferik nöropati
Yaygın olmayan	otoimmün ensefalit, Guillain-Barré sendromu, myastenik sendrom
Kulak ve iç kulak hastalıkları	
Yaygın	Tinnitus
Göz bozuklukları	
Yaygın	kuru göz, bulanık görme
Yaygın olmayan	Üveit
Kardiyak hastalıklar	
Yaygın	atriyal fibrilasyon, taşikardi
Yaygın olmayan	miyokardit
Vasküler hastalıklar	
Çok yaygın	hipertansiyon
Yaygın	tromboz ^a

Bilinmiyor	Anevrizmalar ve arter diseksiyonları
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	
Çok yaygın	disfoni, dispne, öksürük
Yaygın	pnömonit, pulmoner embolizm, epistaksis, plevral efüzyon
Gastrointestinal hastalıklar	
Çok yaygın	Diyare, kusma, bulantı, konstipasyon, stomatit, karın ağrısı, dispepsi
Yaygın	kolit, gastrit, oral ağrı, ağız kuruluğu, hemoroid
Yaygın olmayan	Pankreatit, ince bağırsak perforasyonu ^b , glosodini
Hepato bilier hastalıkları	
Yaygın	hepatit
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Çok yaygın	palmar-plantar eritrodizestezi sendromu, döküntü ^c , prurit
Yaygın	alopesi, cilt kuruluğu, eritem, saç rengi değişikliği
Yaygın olmayan	psoriasis, ürtiker
Kas iskelet ve bağ doku hastalıkları	
Çok yaygın	kas iskelet ağrısı ^d , artralji, kas spazmı
Yaygın	artrit
Yaygın olmayan	miyopati, çene osteonekrozu, fistül
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	
Çok yaygın	proteinüri
Yaygın	renal yetmezlik, akut böbrek hasarı
Yaygın olmayan	nefrit
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Çok yaygın	yorgunluk, pireksi, ödem
Yaygın	ağrı, göğüs ağrısı
Araştırmalar^e	
Çok yaygın	ALT artışı, AST artışı, hipofosfatemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, hiponatremi, hiperglisemi, lenfopeni, alkalın fosfataz artışı, lipaz artışı, amilaz artışı, trombositopeni, kreatinin artışı, anemi, lökopeni, hiperkalemi, nötropeni, hiperkalsemi, hipoglisemi, hipokalemi, toplam bilirubin artışı, hipermağnezemi, hipernatremi, kilo kaybı
Yaygın	kandaki kolesterolde artış, hipertrigliseridemi

Tablo 3'te sunulan advers reaksiyon sıklıkları, tamamen tek başına kabozantinibe bağlanamaz, ancak altta yatan hastalık veya kombinasyon halinde kullanılan nivolumab bunlara katkıda bulunabilir.

^a Tromboz, portal ven trombozu, pulmoner ven trombozu, pulmoner tromboz, aortik tromboz, arteriel tromboz, derin ven trombozu, pelvik ven trombozu, vena kava trombozu, venöz tromboz, uzuv venöz trombozunu kapsayan kompozit bir terimdir

^b Ölümle sonuçlanan vakalar bildirilmiştir.

^c Döküntü; dermatit, akneli dermatit, bullöz dermatit, eksofoliyatif dermatit, eritematöz döküntü, foliküler döküntü, makular döküntü, makülo papüler döküntü, papüler döküntü, pruritik döküntü ve ilaç erüpsiyonunu kapsayan kompozit bir terimdir

^d Kas iskelet ağrısı; sırt ağrısı, kemik ağrısı, kas-iskelet göğüs ağrısı, kas iskelet rahatsızlığı, miyalji, boyun ağrısı, ekstremitelerde ağrı, spinal ağrıyı içeren kompozit bir terimdir.

^e Laboratuvar terimlerinin sıklıkları, kilo kaybı, kanda kolesterol artışı ve hipertrigliseridemi haricinde laboratuvar ölçümlerinde başlangıca göre kötüleşme yaşayan hastaların oranını yansıtmaktadır.

Seçilen istenmeyen etkilerin açıklaması

Aşağıdaki reaksiyonlarla ilgili veriler, RHK konusunda gerçekleştirilmiş pivot çalışmalarda daha önce uygulanmış olan VEGF-hedefli tedaviyi takiben ve daha önce tedavi uygulanmamış RHK hastaları ile HSK'de önceki sistemik tedavinin ardından monoterapi olarak oral yolla her gün 60 mg Cabometyx alan hastaları veya birinci basamak RHK'de nivolumabla kombinasyon halinde oral yolla günde bir kez 40 mg CABOMETYX alan hastaları esas almaktadır (bkz. Bölüm 5.1).

Gastrointestinal (Gİ) perforasyon (bkz. Bölüm 4.4)

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

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

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

İleri evre RHK'de birinci basamak tedavide nivolumab ile kombinasyon halinde (CA2099ER), GI perforasyonlarının insidansı tedavi edilen hastalarda %1,3'tü (4/320). Olaylardan biri 3. Derece, iki olay 4. Derece ve bir olay da 5. Dereceydi (ölümcül).

Kabozantinib klinik programında ölümcül perforasyonlar ortaya çıkmıştır.

Hepatik ensefalopati (bkz. Bölüm 4.4)

HSK çalışmasında (CELESTIAL) hepatik ensefalopati (hepatik ensefalopati, ensefalopati, hiperamonemik ensefalopati), kabozantinible tedavi uygulanan hastaların %5,6'unda (26/467); (%2,8'inde Derece 3-4 olayı ve birinde (%0,2) Derece 5) olayı bildirilmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan sürenin 5,9 hafta olduğu görülmüştür. RSK çalışmalarında (METEOR, CABOSUN ve CA2099ER) hepatik ensefalopati vakası rapor edilmemiştir.

Diyare (bkz. Bölüm 4.4)

RHK'de önceki VEGF-hedefli tedaviyi takiben gerçekleştirilmiş olan çalışmada (METEOR) diyare, kabozantinible tedavi uygulanan RHK hastalarının %74'ünde (245/331) (%11'inde Derece 3-4 olaylar) bildirilmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan sürenin 4,9 hafta olduğu görülmüştür.

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

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

İleri evre RHK'de birinci basamak tedavide nivolumab ile kombinasyon halinde (CA2099ER), diyare insidansı tedavi edilen hastaların %64,7'ydi (207/320); %8,4'ünde (27/320) olaylar Derece 3-4 şeklindeydi. Tüm olayların başlangıcına kadar geçen medyan süre 12,9 haftaydı. Diyare olan hastaların sırasıyla %26,3'ünde (84/320) doz gecikmesi veya azaltılması ve %2,2'sinde (7/320) bırakılması meydana gelmiştir.

Fistüller (bkz. Bölüm 4.4)

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

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

İleri evre RHK'de birinci basamak tedavide nivolumab ile kombinasyon halinde (CA2099ER), fistül insidansı tedavi edilen hastalarda %0,9'du (3/320) ve şiddeti Derece 1'di.

Kabozantinib klinik programında ölümcül fistüller ortaya çıkmıştır.

Hemoraji (bkz. Bölüm 4.4)

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

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

HSK çalışmasında (CELESTIAL), kabozantinible tedavi uygulanan hastalarda şiddetli (Derece \geq 3) hemorajik olayların insidansının %7,3 (34/467) olduğu belirlenmiştir. Başlangıca kadar geçen medyan sürenin 9,1 hafta olduğu görülmüştür.

İleri evre RHK'de birinci basamak tedavide nivolumab ile kombinasyon halinde (CA2099ER), Derece \geq 3 hemoraji insidansı tedavi edilen hastalarda %1,9'du (6/320).

Kabozantinib klinik programında ölümcül kanamalar ortaya çıkmıştır.

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

METEOR veya CABOSUN veya CA2099ER veya CELESTIAL çalışmasında hiçbir PRES vakası bildirilmemiştir, fakat diğer klinik çalışmalarda (2/4872 gönüllüde, %0.04) nadiren PRES bildirilmiştir.

RHK'de kabozantinib nivolumab ile kombine edildiğinde karaciğer enzimlerinde artış

Nivolumab ile kombinasyon halinde kabozantinib alan daha önce tedavi edilmemiş RHK'li hastaların klinik bir çalışmasında, ileri evre RCC'li hastalarda kabozantinib monoterapisine göre Derece 3 ve 4 ALT artışı (%10,1) ile AST artışında (%8,2) daha yüksek insidans gözlenmiştir (METEOR çalışmasında ALT %3,6 ve AST %3,3 artmıştır. Derece > 2 ALT veya AST artışı başlangıcına kadar geçen medyan süre 10,1 haftaydı (aralık: 2 ila 106,6 hafta; n=85). Derece > 2 ALT veya AST artışı olan hastalarda, artışlar %91'inde Derece 0-1'e kadar gerilemiş olup, gerilemeye kadar geçen medyan süre 2,29 haftaydı (aralık: 0,4 ila 108,1 hafta).

Tek ajan olarak veya birlikte (n = 25) uygulanan kabozantinib (n = 10) veya nivolumab (n = 10) ile tekrar eprüve edilen Derece ≥ 2 ALT veya AST artışı olan 45 hasta arasında, kabozantinib alan 4 hastada, nivolumab alan 3 hastada ve hem kabozantinib hem de nivolumab alan 8 hastada Derece ≥ 2 ALT veya AST artışının tekrarladığı gözlenmiştir.

Hipotiroidizm

RHK'de önceki VEGF-hedefli tedaviyi takiben gerçekleştirilmiş olan çalışmada (METEOR), hipotiroidizm insidansı %21'di (68/331).

Tedavi edilmemiş RHK çalışmasında (CABOSUN), kabozantinib ile tedavi edilen hastalarda hipotiroidizm insidansı %23'tü (18/78).

HSK çalışmasında (CELESTIAL), kabozantinib ile tedavi edilen hastalarda hipotiroidizm insidansı %8,1'di (38/467) ve %0,4'ünde (2/467) olaylar Derece 3'tü.

İleri evre RHK'de birinci basamak tedavide nivolumab ile kombinasyon halinde (CA2099ER), hipotiroidizm insidansı tedavi edilen hastalarda %35,6'ydı (114/320).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

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

5.FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grup: antineoplastik ajan, protein kinaz inhibitörü
ATC kodu: L01EX07.

Etki mekanizması

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

Farmakodinamik etkiler

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

Kardiyak elektrofizyoloji

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

Klinik etkililik ve güvenlilik

Renal hücreli karsinom (RHK)

Daha önce vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) hedefli tedavi gören RHK hastalarındaki randomize çalışma (METEOR)

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

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

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

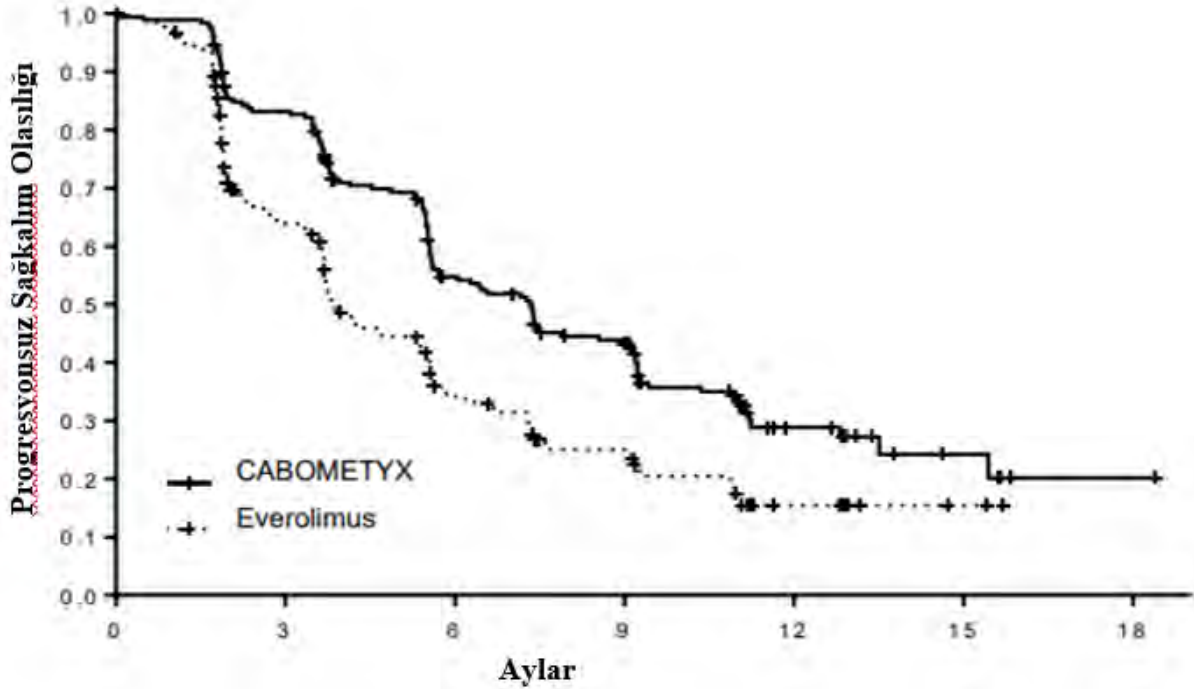
Hastaların çoğunun erkek (%75) ve medyan yaşın 62 olduğu belirlenmiştir. Yüzde yetmiş biri (%71) daha önce yalnızca bir VEGFR TKI almıştır; hastaların %41'inin daha önce aldığı tek VEGFR TKI'nın sunitinib olduğu belirlenmiştir. Prognostik risk kategorisine ilişkin Memorial Sloan Kettering Cancer Center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

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

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

Objektif yanıt oranı bulguları Tablo 5'te özetlenmektedir.

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



Risk altındaki gönüllülerin sayısı

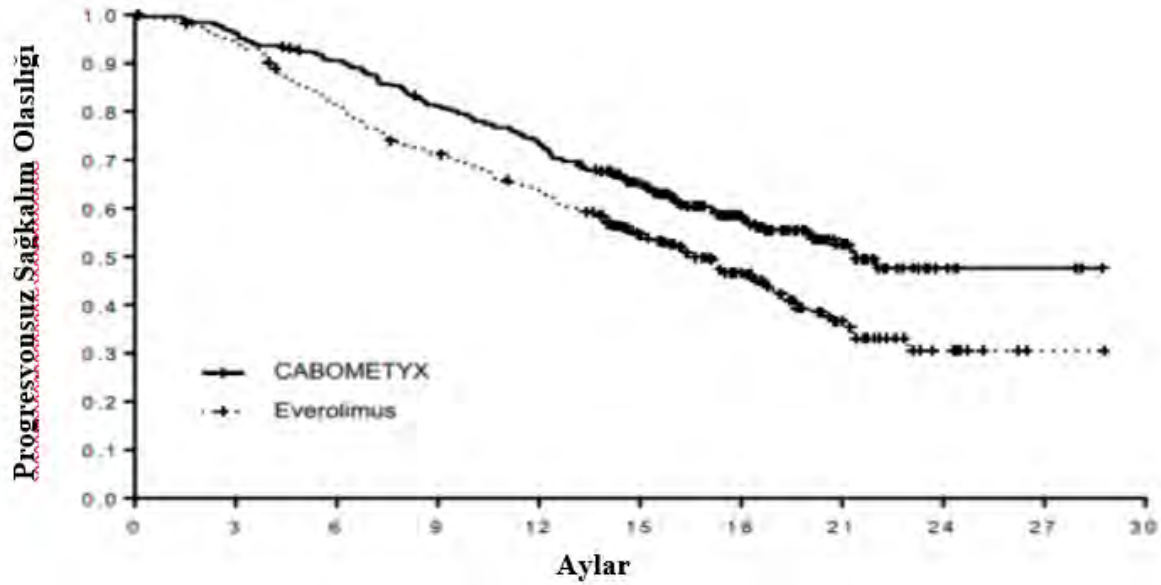
CABOMETYX	187	152	92	68	20	6	2
Everolimus	188	99	46	29	10	2	0

Tablo 4: Daha önce uygulanan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)-hedefli tedavinin ardından RHK'li gönüllülerde bağımsız radyolojik inceleme kurulu incelemesiyle elde edilen PFS bulgularının özeti (METEOR)

Sonlanma Noktası	Primer PFS analizi popülasyonu		Tedavi amaçlı popülasyon	
	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
	N=187	N= 188	N = 330	N = 328
Medyan PFS (%95 GA), ay	7,4 (5,6, 9,1)	3,8 (3,7, 5,4)	7,4 (6,6, 9,1)	3,9 (3,7, 5,1)
HR (%95 GA), p değeri ¹	0,58 (0,45, 0,74), p<0,0001		0,51 (0,41, 0,62), p<0,0001	

¹ basamaklandırılmış log-rank testi

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



Risk altındaki gönüllülerin sayısı

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

Tablo 5: Daha önce uygulanan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)-hedefli tedavinin ardından RHK'li gönüllülerde bağımsız radyolojik inceleme kurulu (IRC) incelemesiyle elde edilen ORR bulgularının özeti

Sonlanma noktası	Primer analiz ORR tedavi amaçlı popülasyon (IRC)		Araştırmacının incelemesine göre ORR tedavi amaçlı popülasyon	
	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
	N = 330	N = 328	N = 330	N = 328
ORR (yalnızca kısmi yanıtlar) (%95 GA)	%17 (%13, %22)	%3 (%2, %6)	%24 (%19, %29)	%4 (%2, %7)
p değeri ¹	P < 0,0001		P < 0,0001	
Kısmi yanıt	%17	%3	%24	%4
İlk yanıtı kadar geçen medyan süre, ay (%95 GA)	1,91 (1,6, 11,0)	2,14 (1,9, 9,2)	1,91 (1,3, 9,8)	3,50 (1,8, 5,6)
En iyi yanıt olarak stabil hastalık	%65	%62	%63	%63
En iyi yanıt olarak progresif hastalık	%12	%27	%9	%27

¹ ki kare testi

Daha önce tedavi uygulanmamış renal hücreli karsinom hastalarında randomize çalışma (CABOSUN)

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

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

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

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

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

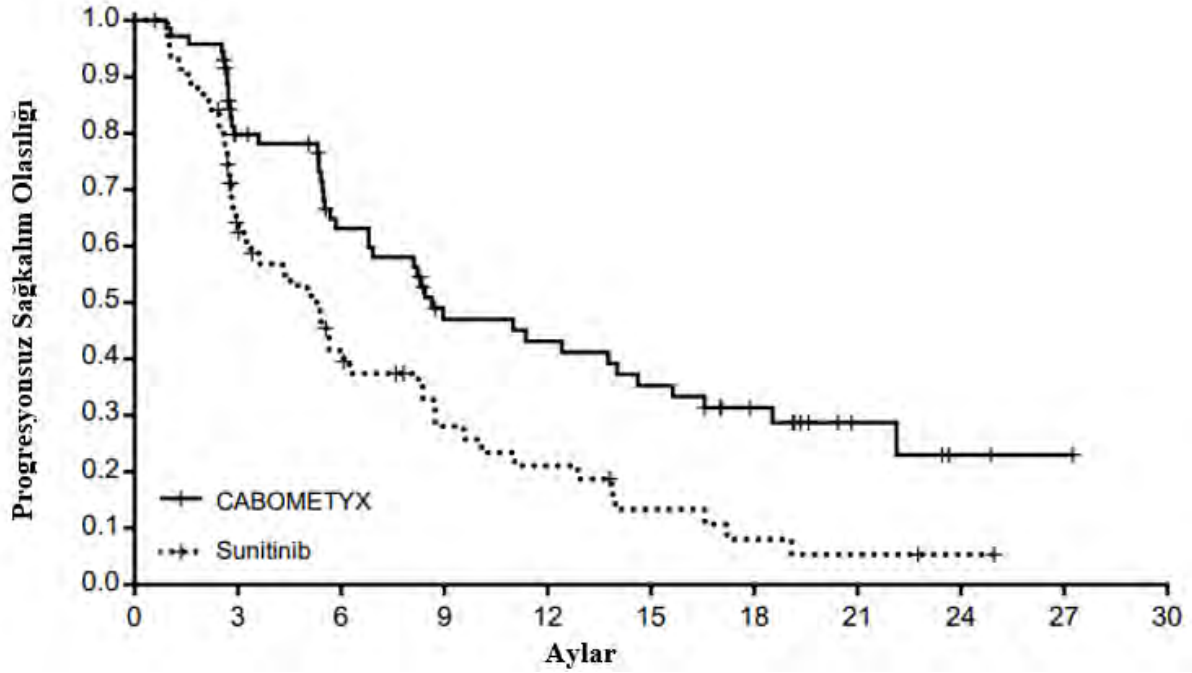
Körleştirilmiş Bağımsız Radyolojik İnceleme Kurulu (IRC) tarafından retrospektif şekilde değerlendirildiği üzere, CABOMETYX ile sunitinible olana kıyasla PFS'de istatistiksel olarak anlamlı iyileşme ortaya konmuştur (Şekil 3 ve Tablo 6). PFS üzerinde araştırmacı tarafından yapılmış analiz ile IRC tarafından yapılmış analizin sonuçları tutarlılık sergilemiştir.

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

CABOMETYX tedavisi sunitinible karşılaştırıldığında daha uzun bir sağkalım yönünde eğilim ortaya çıkarmıştır (Tablo 6). Çalışma, OS analizi için yeterli güce sahip değildi ve veriler olgun değildi.

Objektif yanıt oranı (ORR) bulguları Tablo 6'da özetlenmektedir.

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



Risk altındaki gönüllülerin sayısı

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

Tablo 6: Daha önce tedavi uygulanmamış RHK'li gönüllülerde etkililik sonuçları (ITT popülasyon, CABOSUN)

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

Kısmi yanıtlar	25 (32)	9 (12)
ORR (yalnızca kısmi yanıtlar)	26 (33)	9 (12)
Stabil hastalık	34 (43)	29 (37)
Progresif hastalık	14 (18)	19 (24)

^a AB gizlemesine uygun şekilde

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

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

Sunitinib karşısında nivolumab ile kombinasyon halindeki kabozantinib için randomize faz 3 çalışması (CA2099ER)

İleri evre/metastatik RHK'nin birinci basamak tedavisi için 2 haftada bir intravenöz yoldan 240 mg nivolumab ile kombinasyon halinde günde bir kez oral yoldan alınan 40 mg kabozantinibin güvenliliği ve etkililiği, bir faz 3, randomize, açık etiketli çalışmada (CA2099ER) değerlendirilmiştir. Çalışmaya, PD-L1 durumlarına veya IMDC risk grubuna bakılmaksızın, berrak hücreli bileşene sahip ileri evre veya metastatik RHK'li, Karnofsky Performans Durumu (KPS)>%70 ve RECIST v1.1'e göre ölçülebilir hastalığı olan hastalar (18 yaş veya üstü) dahil edilmiştir. Çalışmada, otoimmün hastalığı veya sistemik immünosupresyon gerektiren diğer tıbbi koşulları olan hastalar, daha önce bir anti-PD-1, anti PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 veya anti-CTLA-4 antikoruna ile tedavi görmüş hastalar, antihipertansif tedaviye rağmen hipertansiyonu kontrol edilemeyenler, aktif beyin metastazları ve kontrolsüz adrenal yetmezliği olan hastalar dışarıda bırakılmıştır. Hastalar IMDC prognostik skoru, PD-L1 tümör ekspresyonu ve bölgeye göre katmanlandırılmıştır.

Toplam 651 hasta, her 2 haftada bir intravenöz yoldan uygulanan 240 mg (n =323) nivolumab ile kombinasyon halinde oral olarak günde bir kez 40 mg kabozantinib veya 4 hafta boyunca günde bir kez 50 mg sunitinib (n = 328) ve takiben 2 hafta ara verilerek uygulanacak şekilde randomize edilmiştir. Tedavi, en fazla 24 ay boyunca nivolumab uygulamasıyla hastalık progresyonuna veya kabul edilemez toksisiteye kadar devam etmiştir. Araştırmacı tarafından belirlendiği üzere, hastanın klinik fayda sağlaması ve çalışma ilacını tolere etmesi halinde, araştırmacı tarafından değerlendirilen RECIST versiyon 1.1 ile tanımlanan ilk progresyon sonrasında tedaviye izin verilmiştir. Başlangıç sonrası ilk tümör değerlendirmesi, randomizasyondan sonra 12 haftada (\pm 7 gün) gerçekleştirilmiştir. Sonraki tümör değerlendirmeleri, 60. Haftaya kadar her 6 haftada bir (\pm 7 gün), daha sonra radyografik progresyona kadar her 12 haftada bir (\pm 14 gün) yapılmış ve Körleştirilmiş Bağımsız Merkezi İnceleme (BICR) ile doğrulanmıştır. Primer etkililik sonuç ölçüsü, bir BICR tarafından belirlendiği şekliyle PFS idi. Diğer etkililik ölçüleri arasında kilit sekonder sonlanım noktaları olarak OS ve ORR bulunuyordu.

İki grup arasında başlangıç özellikleri genel olarak dengelenmişti. Medyan yaş 61 olup (aralık: 28-90), %38,4'ü \geq 65 yaşında ve %9,5'i \geq 75 yaşındaydı. Hastaların çoğu erkek (%73,9) ve beyazdı (%81,9). Hastaların yüzde sekizi Asyalıydı, %23,2'si ve %76,5'i, sırasıyla %70 ila %80 ve %90 ila %100'lük bir başlangıç KPS'sine sahipti. IMDC risk kategorilerine göre hasta dağılımı %22,6 iyi, %57,6 orta ve %19,7 yüksekti. Tümör PD-L1 ekspresyonu açısından, hastaların %72,5'inde PD-L1 ekspresyonu <% 1 veya belirsizdi ve hastaların %24,9'unda PD-L1 ekspresyonu >% 1'di. Hastaların %11,5'inde sarkomatoid özellikli tümörler vardı. Tedavinin medyan süresi nivolumab ile birlikte kabozantinible tedavi edilen

hastalarda 14,26 ay (aralık: 0,2-27,3 ay) ve sunitinib ile tedavi edilen hastalarda 9,23 aydı (aralık: 0,8-27,6 ay).

Çalışma, nivolumab ile kombinasyon halinde kabozantinibe randomize edilen hastalarda sunitinib ile karşılaştırıldığında PFS, OS ve ORR'de istatistiksel olarak anlamlı bir fayda olduğunu kanıtlamıştır. Önceden belirlenmiş alt gruplarda, IMDC risk kategorileri ve PD-L1 tümör ekspresyon durumunda tutarlı sonuçlar gözlenmiştir.

Primer analizden elde edilen etkililik sonuçları (minimum takip 10,6 ay; medyan takip 18,1 ay) Tablo 7'de gösterilmektedir.

Tablo 7: Etkililik sonuçları (CA2099ER)

	nivolumab + kabozantinib (n = 323)	sunitinib (n = 328)
BICR'ye göre PFS		
Olaylar	144 (%44,6)	191 (%58,2)
Tehlike oranı ^a	0,51	
%95 CI	(0,41, 0,64)	
p-değeri ^{b, c}	< 0,0001	
Medyan (%95 CI) ^d	16,59 (12,45, 24,94)	8,31 (6,97, 9,69)
OS		
Olaylar	67 (%20,7)	99 (%30,2)
Tehlike oranı ^a	0,60	
%98,89 CI	(0,40, 0,89)	
p-değeri ^{b, c, e}	0,0010	
Medyan (%95 CI)	N.E.	N.E. (22,6, N.E.)
Oran (%95 CI)		
6 ayda	93,1 (89,7, 95,4)	86,2 (81,9, 89,5)
BICR'ye göre ORR (CR + PR)	180 (%55,7)	89 (%27,1)
(%95 CI) ^f	(50,1, 61,2)	(22,4, 32,3)
ORR'de Fark (%95 CI) ^g	28,6 (21,7, 35,6)	
p-değeri ^h	< 0,0001	
Tam yanıt (CR)	26 (%8,0)	15 (%4,6)
Kısmi yanıt (PR)	154 (%47,7)	74 (%22,6)
Stabil hastalık (SD)	104 (%32,2)	138 (%42,1)
Medyan yanıt süresi^d		
Ay (aralık)	20,17 (17,31, N.E.)	11,47 (8,31, 18,43)
Yanıta kadar medyan süre		
Ay (aralık)	2,83 (1,0-19,4)	4,17 (1,7-12,3)

^a Katmanlandırılmış Cox orantılı tehlikeler modeli. Tehlike oranı sunitinibin üzerinde nivolumab ve kabozantinib'dir.

^b Katmanlandırılmış log-sıra testinin 2 taraflı p değerleri.

^c IMDC prognostik risk skoru (0, 1-2, 3-6), PD-L1 tümör ekspresyonu (\geq %1'e karşı $<$ %1 veya belirsiz) ve IRT'ye girildiği gibi bölgeye (ABD/Kanada/Batı Avrupa/Kuzey Avrupa, ROW) göre katmanlandırılmış log-sıra testi.

^d Kaplan-Meier tahminlerine göre.

^e İstatistiksel anlamlılık için sınır p-değeri $<$ 0,0111.

^f CI, Clopper ve Pearson yöntemine dayanmaktadır.

^g DerSimonian ve Laird'e göre objektif yanıt oranındaki (nivolumab + kabozantinib - Sunitinib) katman ayarlı fark

^h CMH testinden 2 taraflı p-değeri.

NE = hesaplanamaz

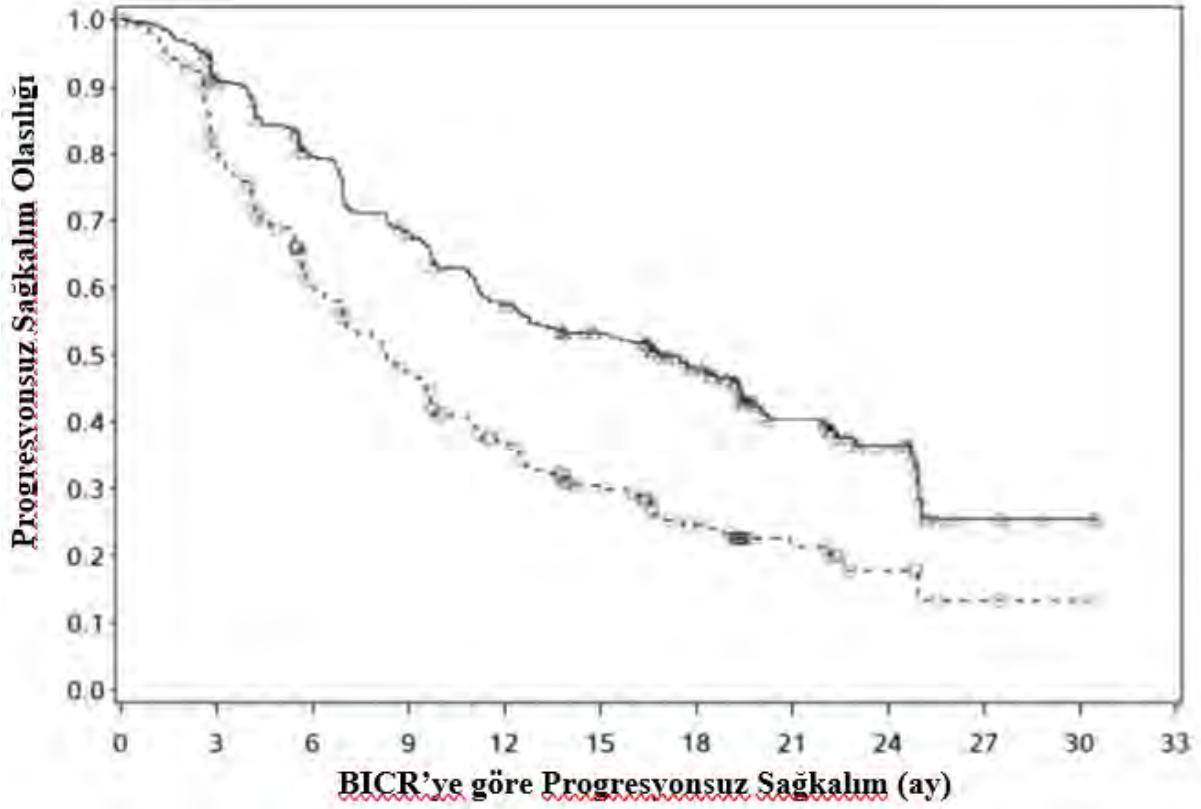
PFS'nin primer analizi, yeni kanser tedavisi için sansürlemeyi içeriyordu (Tablo 7). Yeni kanser tedavisi için sansür içeren ve içermeyen PFS sonuçları tutarlıydı.

Sunitinib karşısında, nivolumab ile kombinasyon halindeki kabozantinib kolunda, tümör PD L1 ekspresyonundan bağımsız olarak PFS yararı gözlenmiştir. Tümör PD L1 ekspresyonu $\geq 1\%$ için medyan PFS, nivolumab ile kombinasyon halinde kabozantinib için 13.08 ay, ve sunitinib kolunda 4,67 aydı (HR = 0,45; %95 CI: 0,29, 0,68). Tümör PD L1 ekspresyonu $< 1\%$ için medyan PFS, nivolumab ile kombinasyon halinde kabozantinib için 19.84 ay, ve sunitinib kolunda 9,26 aydı (HR = 0,50; %95 CI: 0,38, 0,65).

Sunitinib karşısında, nivolumab ile kombinasyon halindeki kabozantinib kolunda, tümör (IMDC) risk kategorisinden bağımsız olarak PFS yararı gözlenmiştir. İyi risk grubu için medyan PFS'e, nivolumab ile kombinasyon halinde kabozantinib için erişilmemiştir ve sunitinib kolunda 12,81 aydı (HR = 0,60; %95 CI: 0,37, 0,98). Orta risk grubu için medyan PFS, nivolumab ile kombinasyon halinde kabozantinib için 17,71 ay ve sunitinib kolunda 8,38 aydı (HR = 0,54; %95 CI: 0,41, 0,73). Yüksek risk grubu için medyan PFS, nivolumab ile kombinasyon halinde kabozantinib için 12,29 ay ve sunitinib kolunda 4,21 aydı (HR = 0,36; %95 CI: 0,23, 0,58).

Güncellenmiş bir PFS ve OS analizi, tüm hastaların minimum 16 aylık bir takip süresi ve 23,5 aylık bir medyan takip süresi dolduğunda gerçekleştirilmiştir (bkz. Şekil 4 ve 5). PFS tehlike oranı 0,52'ydı (%95 CI: 0,43, 0,64). OS tehlike oranı 0,66'ydı (%95 CI: 0,50, 0,87). IMDC risk kategorileri ve PD-L1 ekspresyon seviyeleri için alt gruplarda güncellenmiş etkililik verileri (PFS ve OS) orijinal sonuçları doğrulamıştır. Güncellenen analizle iyi risk grubunda medyan PFS'ye ulaşılmıştır.

Şekil 4: Kaplan-Meier PFS eğrileri (CA2099ER)



Risk altındaki gönüllülerin sayısı

Nivolumab + kabozantinib

323 280 236 201 166 145 102 56 26 5 2 0

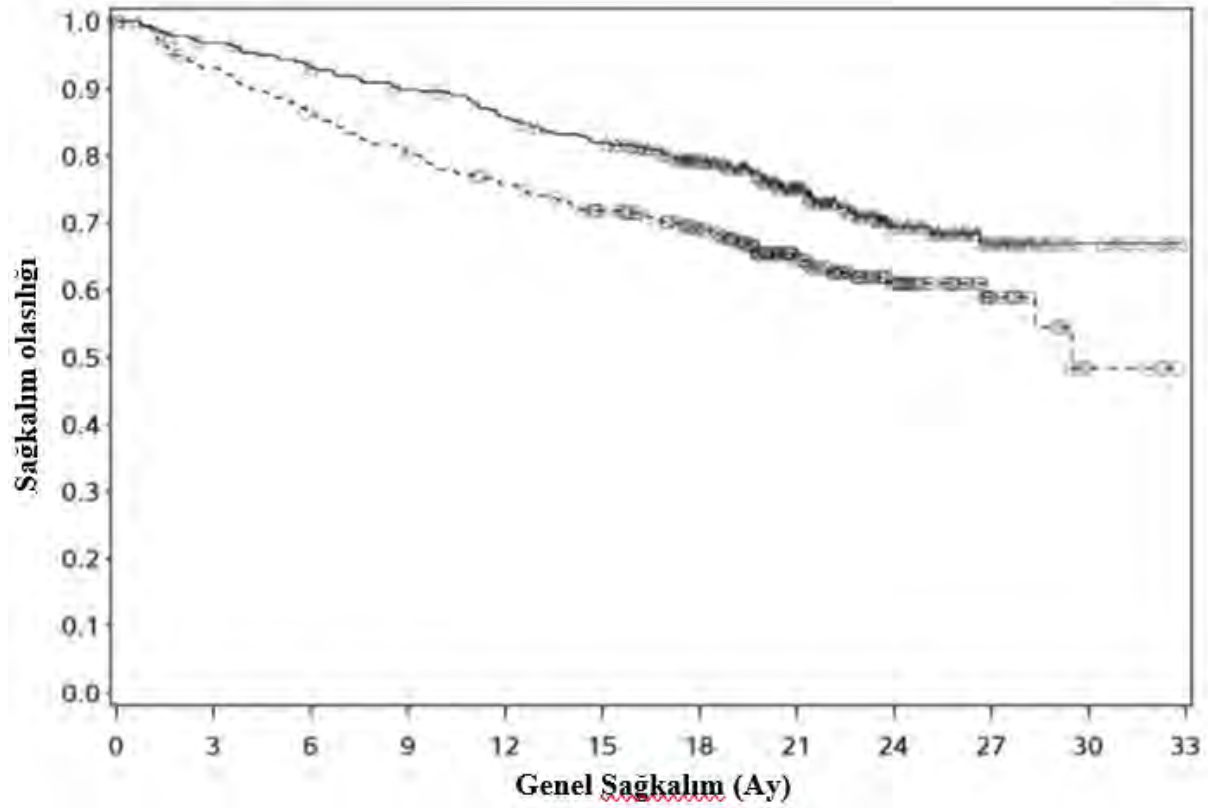
Sunitinib

328 230 160 122 87 61 37 17 7 2 1 0

—△— Nivolumab + kabozantinib (olaylar: 175/323), medyan ve %95 CI : 16,95 (12,58, 19,38)

--○-- Sunitinib (olaylar: 206/328), medyan ve %95 CI: 8,31 (6,93, 9,69)

Şekil 5: Kaplan Meier OS eğrileri (CA2099ER)



Risk altındaki gönüllülerin sayısı

Nivolumab + kabozantinib

323 308 295 283 269 255 220 147 84 40 10 0

Sunitinib

328 295 272 254 236 217 189 118 62 22 4 0

—△— Nivolumab + kabozantinib (olaylar: 86/323), medyan ve %95 CI: NE

--○-- Sunitinib (olaylar: 116/328), medyan ve %95 CI: 29,47 (28,35, NE)

Hepatoselüler karsinom

Sorafenib alan hastalarda kontrollü çalışma (CELESTIAL)

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

Primer sonlanma noktası genel sağkalım (OS) olarak belirlenmiştir. Sekonder etkililik sonlanma noktaları progresyonsuz sağkalım (PFS) ve objektif yanıt oranı (ORR) araştırmacı tarafından Katı Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST) 1.1 kullanılarak belirlenmiştir. Tümör değerlendirmeleri 8 haftada bir gerçekleştirilmiştir. Gönüllüler radyolojik hastalığın ilerlemesinden sonra klinik fayda görürken veya sonraki sistemik veya karaciğer

yönelimli lokal antikanser tedavisine ihtiyaç duyulana kadar kör çalışma tedavisine devam etmişlerdir. Kör tedavi aşamasında plasebodan kabozantinibe çapraz geçişe izin verilmemiştir.

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

Hastaların çoğu erkek (%82) ve medyan yaş 64'tü. Hastaların çoğu (%56) Beyaz ve hastaların %34'ü Asyalıydı. Hastaların yüzde elli üçünün (%53) ECOG performans durumu (PS) 0 ve %47'sinin ECOG PS'i 1'di. Hemen hemen tüm hastalar (%99) Child Pugh A ve %1'i Child Pugh B idi. HSK için etiolojide %38 hepatit B virüsü (HBV), %21 hepatit C virüsü (HCV), %40 diğer (ne HBV ne de HCV) bulunuyordu. Yüzde yetmiş sekizinde (%78) makroskopik vasküler invazyon ve/veya karaciğer dışı tümör yayılması, %41'inde alfa-fetoprotein (AFP) seviyeleri $\geq 400\mu\text{g/L}$ idi, %44'ü lokal-bölgesel transarteriyel embolizasyon veya kemoinfüzyon prosedürleriyle tedavi edilmişti ve %37'si kabozantinib tedavisinden önce radyoterapi almıştı. Sorafenib tedavisinin medyan süresi 5,32 aydı. İleri evre hastalık için daha önce hastaların yüzde yetmiş ikisi (%72) 1 ve %28'i 2 sistemik tedavi rejimi almıştır.

OS'de CABOMETYX için plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme olduğu gösterilmiştir (Tablo 8 ve Şekil 6)

PFS ve ORR bulguları Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8: HSK'da etkililik sonuçları (ITT popülasyon, CELESTIAL)

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

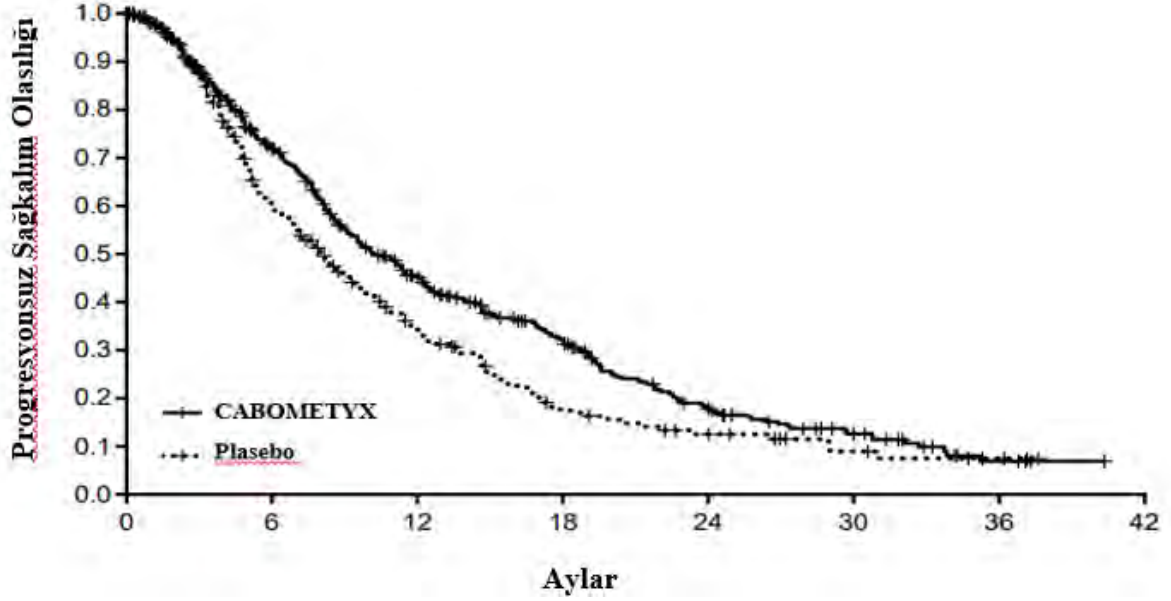
¹ Stratifasyon faktörü (IVRS verilerine göre) olarak hastalığın etiyojisi (HBV [HCV ile birlikte olan veya olmayan], HCV [HBV ile olmayan] veya diğer), coğrafi bölge (Asya, diğer bölgeler) ve hastalığın ekstrahepatik yayılımının ve/veya makrovasküler invazyonun varlığı (Evet, Hayır) ile 2 taraflı tabakalı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

² Cox orantılı tehlikeler modeli kullanılarak hesaplanmıştır.

³ RECIST 1.1 uyarınca araştırmacı tarafından değerlendirildiği şekilde

⁴ tabakalı Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) testi

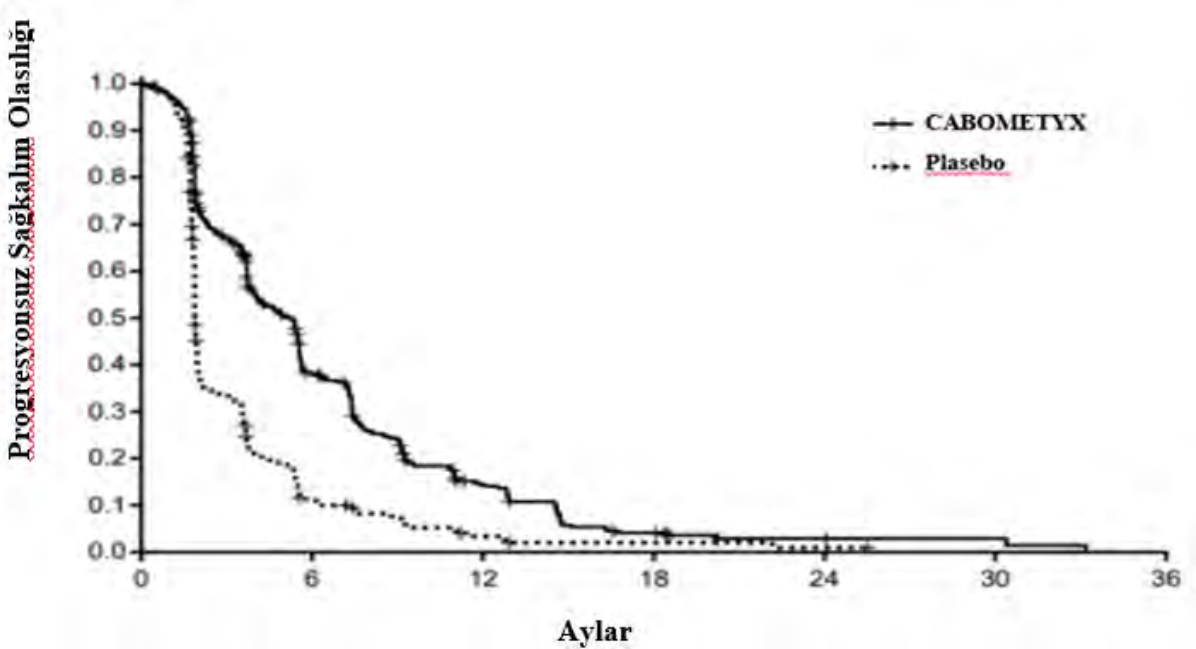
şekil 6: Genel sağkalıma ilişkin Kaplan-Meier eğrisi (CELESTIAL)



Risk altındaki gönüllülerin sayısı

CABOMETYX	470	281	159	93	44	22	4	0
Plasebo	237	117	57	25	15	7	3	0

şekil 7: Progressyonsuz sağkalıma ilişkin Kaplan-Meier eğrisi (CELESTIAL)



Risk altındaki gönüllülerin sayısı

CABOMETYX	470	131	39	10	3	2	0
Plasebo	237	21	5	2	1	0	0

Sistemik radyasyon dışı ve lokal karaciğere yönelik sistemik protokol olmayan antikanser tedavisi (NPACT) insidansı, kabozantinib kolunda %26 ve plasebo kolunda %33'tür. Bu

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

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

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, solid malign tümörlerin tedavisinde pediyatrik popülasyonun-bir ya da daha fazla alt grubunda CABOMETYX ile yapılan çalışmalardan elde edilen bulguların sunulması zorunluluğunu ertelemiştir. (pediyatrik kullanıma ilişkin bilgiler için bkz. Bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Kabozantinibin oral yolla uygulanmasını takiben pik plazma konsantrasyonlarına dozdan 3 ila 4 saat sonra erişilmektedir. Plazma konsantrasyonu-zaman profilleri, kabozantinibin enterohepatik yeniden dolaşıma maruz kaldığına işaret eder şekilde, uygulamadan yaklaşık 24 saat sonra ikinci bir emilim piki olduğunu göstermektedir.

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

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

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

Dağılım:

Kabozantinibin *in vitro* insan plazmasında proteine bağlanma oranı yüksektir (>%99,7). Popülasyon farmakokinetiği (PF) modeline göre merkez bölmenin (V_c/F) dağılım hacminin 212 L olduğu tahmin edilmiştir.

Biyotransformasyon:

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

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

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

Eliminasyon:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler ve farmakokinetik/farmakodinamik ilişkiler

Böbrek yetmezliği:

Tek bir 60 mg dozunda kabozantinib ile yapılan böbrek yetmezliği çalışmasında, toplam plazma kabozantinib, C_{max} ve EAA0-inf değerlerine ilişkin geometrik LS ortalama oranlarının böbrek fonksiyonu normal olan gönüllülere kıyasla hafif derecede böbrek yetmezliği görülen gönüllülerde %19 ve %30 daha yüksek (C_{max} değerine ilişkin %90 GA %91,60 ila %155,51; EAA0-inf %98,79 ila %171,26), orta derecede böbrek yetmezliği görülen gönüllülerde ise %2 ve %6-7 daha yüksek (C_{max} değerine ilişkin %90 GA %78,64 ila %133,52; EAA0-inf %79,61 ila %140,11) olduğu gösterilmiştir. Bağlanmamış plazma kabozantinib EAA0-inf için geometrik LS ortalamaları, normal böbrek fonksiyonu olan gönüllülere kıyasla, hafif böbrek yetmezliği olan gönüllüler için %0,2 daha yüksek (%90 CI %55,9 ila %180) ve orta derecede böbrek yetmezliği olanlar için %17 daha yüksekti (%90 CI %65,1 ila %209,7). Ciddi böbrek yetmezliği olan gönüllüler üzerinde çalışma yapılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Sağlıklı gönüllülerde ve kanser hastalarında (HSK dahil) kabozantinibin bütünleşik bir popülasyon farmakokinetik analizine dayanarak, normal karaciğer fonksiyonuna (n = 1425) ve hafif karaciğer yetmezliğine sahip (n = 558) deneklerde ortalama kabozantinib plazma maruziyetinde klinik olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. UKE-ODÇG (Ulusal Kanser Enstitüsü - Organ Disfonksiyonu Çalışma Grubu) kriterlerine göre orta derecede karaciğer

yetmezliği (n = 15) olan hastalarda sınırlı veri vardır. Kabozantinibin farmakokinetiği Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda deđerlendirilmemiŐtir.

Irk:

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

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

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

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

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

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

Kabozantinib uygulanan juvenil sıçanlar (>2 yaş pedyatrik popölasyon ile karşılaştırılabilir) artmıŐ WBC parametreleri, azalmış hematopoez, pubesent/olgunlaŐmamıŐ diŐi üreme sistemi (vajinal açılım gecikmesi olmadan), diŐ anormallikleri, kemik mineral içeriğinde ve yoğunluğunda azalma, karaciğer pigmentasyonu ve lenf düğümü lenfoid hiperplazisi sergilemiştir. Uterustaki/yumurtalıklardaki bulguların ve azalmış hematopoezin geçici olduğu

görülmüştür, kemik parametreleri ve karaciğer pigmentasyonu üzerindeki etkiler ise devam etmiştir. Juvenil sıçanlar (<2 yaş pediatrik popülasyon ile korelasyon sergiler) tedaviyle ilişkili benzer bulgular sergilemiştir fakat karşılaştırılabilir doz düzeylerinde kabozantinible ilişkili toksisiteye karşı daha hassas oldukları görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı Maddelerin Listesi

Tablet içeriği

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

Film kaplama ajanı Opadry Sarı (03K92254)

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

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

48 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

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

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

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

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

8. RUHSAT NUMARASI

2019/397

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 18.08.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

.././.....