ЛП-№(006728)-(РГ-RU) от 02.09.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2024 № 18149
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Кабозантиниб Дж, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Кабозантиниб Дж, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Кабозантиниб Дж, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: кабозантиниб.

Кабозантиниб Дж, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 20 мг кабозантиниба (в виде гидрохлорида).

Кабозантиниб Дж, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 40 мг кабозантиниба (в виде гидрохлорида).

Кабозантиниб Дж, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 60 мг кабозантиниба (в виде гидрохлорида).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Кабозантиниб Дж, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, гладкие с обеих сторон.

Кабозантиниб Дж, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, гладкие с обеих сторон.

Кабозантиниб Дж, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, гладкие с обеих сторон.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Кабозантиниб Дж показан к применению у взрослых.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2024 № 18149
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Почечно-клеточный рак

Препарат Кабозантиниб Дж показан к применению в качестве монотерапии для лечения распространённого почечно-клеточного рака:

– у взрослых пациентов с промежуточным или плохим прогнозом в качестве первой линии терапии;

– у взрослых пациентов после предшествующей терапии таргетными ингибиторами фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-таргетная терапия).

Препарат Кабозантиниб Дж в комбинации с ниволумабом показан к применению в качестве первой линии терапии распространённого почечно-клеточного рака у взрослых пациентов.

Гепатоцеллюлярный рак

Препарат Кабозантиниб Дж показан к применению в качестве монотерапии для лечения гепатоцеллюлярного рака у взрослых пациентов после предшествующей терапии сорафенибом.

Дифференцированный рак щитовидной железы

Препарат Кабозантиниб Дж показан к применению у взрослых пациентов в качестве монотерапии для лечения местнораспространенного или метастатического дифференцированного рака щитовидной железы, резистентного или не подходящего для радиойодтерапии (РЙТ), при прогрессировании заболевания во время или после предшествующей системной терапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапия препаратом Кабозантиниб Дж должна проводиться врачом, имеющим опыт применения противоопухолевых лекарственных препаратов.

Режим дозирования

Препарат Кабозантиниб Дж в качестве монотерапии

Рекомендуемая доза препарата Кабозантиниб Дж при почечно-клеточном раке, гепатоцеллюлярном раке и дифференцированном раке щитовидной железы у взрослых составляет 60 мг один раз в день.

Лечение следует продолжать до тех пор, пока сохраняется клиническая польза от терапии или до развития неприемлемой токсичности.

Препарат Кабозантиниб Дж в комбинации с ниволумабом в первой линии терапии распространённого почечно-клеточного рака

Рекомендуемая доза препарата Кабозантиниб Дж составляет 40 мг один раз в день в комбинации с ниволумабом, вводимым внутривенно в дозе 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели. Терапию препаратом Кабозантиниб Дж следует продолжать до прогрессирования заболевания или до развития неприемлемой токсичности. Лечение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2024 № 18149
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ниволумабом должно продолжаться до прогрессирования заболевания, до развития неприемлемой токсичности или до 24 месяцев у пациентов без прогрессирования заболевания (см. раздел 4.2. Общей характеристики лекарственного препарата (ОХЛП) ниволумаба).

Коррекция режима дозирования

При развитии нежелательных реакций может потребоваться временное прекращение терапии и/или снижение дозы препарата Кабозантиниб Дж (см. Таблицу 1). Когда требуется снижение дозы при монотерапии, рекомендуется уменьшить сначала до 40 мг ежедневно, а затем до 20 мг в день.

При приеме препарата Кабозантиниб Дж в комбинации с ниволумабом, рекомендуется уменьшить дозу препарата Кабозантиниб Дж сначала до 20 мг в день, а затем до 20 мг через день (см. раздел 4.2. ОХЛП ниволумаба).

Временное прекращение терапии рекомендуется при развитии нежелательных реакций 3 или большей степени тяжести или при непереносимой токсичности 2 степени. Снижение дозы рекомендуется в том случае, когда нежелательные реакции будут постоянными, могут стать серьезными или непереносимыми.

Таблица 1. Рекомендуемая коррекция дозы препарата Кабозантиниб Дж в случае развития нежелательных реакций

Нежелательная реакция и степень тяжести	**Коррекция терапии**
Нежелательные реакции 1 и 2 степени тяжести, которые являются переносимыми и легко купируются	Коррекция дозы обычно не требуется. Рассматривается возможность проведения симптоматического лечения в соответствии с показаниями.
Нежелательные реакции 2 степени тяжести, которые являются непереносимыми и не могут быть купированы уменьшением дозы или симптоматическим лечением	Временно прекращают лечение до тех пор, пока нежелательная реакция не будет разрешена до ≤1 степени тяжести. Проводят симптоматическое лечение в соответствии с показаниями. Рассматривают повторное начало лечения в меньшей дозе.
Нежелательные реакции 3 степени тяжести (кроме клинически несущественных отклонений лабораторных показателей от нормы)	Временно прекращают лечение до тех пор, пока нежелательная реакция не будет разрешена до ≤1 степени тяжести. Проводят симптоматическое лечение в соответствии с показаниями. Рассматривают повторное начало лечения в меньшей дозе.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2024 № 18149
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Нежелательные реакции 4 степени тяжести (кроме клинически несущественных отклонений лабораторных показателей от нормы)	Временно прекращают лечение. Проводят соответствующее лечение. Если нежелательная реакция разрешается до ≤1 степени тяжести, повторно начинают лечение препаратом Кабозантиниб Дж в меньшей дозе. Если нежелательная реакция не разрешается, навсегда прекращают терапию препаратом Кабозантиниб Дж.
Повышение уровня ферментов печени у пациентов с почечно-клеточным раком, получавших препарат Кабозантиниб Дж в сочетании с ниволумабом	
Аланинаминотрансфераза (АЛТ) или аспартатаминотрансфераза (АСТ) >3 раза, но ≤10 раз верхней границы нормы без сопутствующего увеличения общего билирубина ≥2 раза от верхней границы нормы	Временно прекращают лечение препаратом Кабозантиниб Дж и ниволумабом до тех пор, пока нежелательная реакция не будет разрешена до ≤1 степени тяжести. Может быть рассмотрена терапия глюкокортикостероидами при подозрении на иммуноопосредованную реакцию. Рассматривают повторное начало лечения одним лекарственным препаратом или последовательное возобновление приема обоих лекарственных препаратов после разрешения нежелательной реакции. При повторном начале приема ниволумаба необходимо обратиться к ОХЛП ниволумаба.
Аланинаминотрансфераза (АЛТ) или аспартатаминотрансфераза (АСТ) >10 раз верхней границы нормы или >3 раз верхней границы нормы с сопутствующим увеличением общего билирубина ≥2 раза от верхней границы нормы	Прекращают терапию препаратом Кабозантиниб Дж и ниволумабом. Может быть рассмотрена терапия глюкокортикостероидами при подозрении на иммуноопосредованную реакцию.

Примечание: Степени токсичности приведены в соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных реакций Национального института онкологии, версия 4.0 (NCI-CTCAE v4).

Пропуск дозы

Если пациент пропустил прием препарата, пропущенная доза не должна приниматься, если до приема следующей дозы осталось меньше 12 часов.

Сопутствующая терапия

Следует с осторожностью принимать сопутствующие лекарственные препараты, которые являются мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, а также следует избегать

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2024 № 18149
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

постоянного применения сопутствующих лекарственных препаратов, которые являются мощными индукторами изофермента CYP3A4.

Следует рассмотреть применение альтернативного сопутствующего лекарственного препарата без или с минимальной способностью индукции или ингибирования изофермента CYP3A4.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы у пациентов в возрасте старше 65 лет не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Кабозантиниб следует применять с осторожностью у пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести. Кабозантиниб не рекомендуется применять у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени тяжести, так как безопасность и эффективность в этой популяции не установлены.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести коррекция дозы не требуется. Имеются ограниченные данные у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью). Какие-либо конкретные рекомендации по дозированию отсутствуют. Рекомендуется тщательный мониторинг общей безопасности у таких пациентов. Кабозантиниб не рекомендуется применять у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести (класс С по Чайлд-Пью), так как клинический опыт применения у таких пациентов отсутствует.

Пациенты с сердечной недостаточностью

Имеются ограниченные данные о применении кабозантиниба у пациентов с сердечной недостаточностью. Какие-либо конкретные рекомендации по дозированию отсутствуют.

Раса

Коррекция дозы в зависимости от этнической принадлежности не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность кабозантиниба у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены.

Способ применения

Внутрь.

Таблетки следует проглатывать целиком, не разламывать. Следует воздержаться от приема пищи как минимум за 2 часа до приема и 1 час после приема препарата Кабозантиниб Дж.

4.3. Противопоказания

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2024 № 18149
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

– Гиперчувствительность к кабозантинибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Так как большинство нежелательных реакций развивается на ранней стадии лечения, врач должен тщательно наблюдать за пациентом в течение первых восьми недель терапии, чтобы определить необходимость изменения дозы препарата. Нежелательные реакции, которые обычно проявляются в начале лечения, включают гипокальциемию, гипокалиемию, тромбоцитопению, артериальную гипертензию, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, протеинурию и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (боль в животе, воспаление слизистой оболочки, запор, диарея, рвота).

Разрешение нежелательных реакций может потребовать временного прекращения терапии или снижения дозы.

В клиническом исследовании (METEOR) применения кабозантиниба у пациентов с почечно-клеточным раком после предшествующей VEGF-таргетной терапии, снижение дозы и временное прекращение терапии по причине развития нежелательных реакций произошли соответственно у 59,8 % и 70 % пациентов, получавших кабозантиниб. Снижение дозы дважды потребовалось у 19,3 % пациентов. Среднее время до первого снижения дозы составляло 55 дней, а до первого временного прекращения терапии – 38 дней.

В клиническом исследовании (CABOSUN) применения кабозантиниба у пациентов с почечно-клеточным раком, ранее не получавших лечения, снижение дозы и временное прекращение терапии произошли у 46 % и 73 % пациентов, получавших кабозантиниб, соответственно.

В клиническом исследовании (CA2099ER) у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком, получавших кабозантиниб в комбинации с ниволумабом в качестве первой линии терапии, снижение дозы или временное прекращение терапии по причине развития нежелательных реакций произошли у 54,1 % и 73,4 % пациентов, соответственно. Повторное снижение дозы потребовалось 9,4 % пациентов. Среднее время до первого снижения дозы составляло 106 дней, а до первого временного прекращения терапии – 68 дней.

В клиническом исследовании (CELESTIAL) у пациентов с гепатоцеллюлярным раком после предшествующей системной терапии, снижение дозы и временное прекращение терапии произошли у 62 % и 84 % пациентов, получавших кабозантиниб, соответственно. Снижение дозы дважды потребовалось у 33 % пациентов. Среднее время до первого снижения дозы составляло 38 дней, а до первого временного прекращения терапии – 28

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2024 № 18149
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

дней. Пациентам с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести рекомендуется более тщательный мониторинг состояния.

В клиническом исследовании (COSMIC-311) у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы снижение дозы и временное прекращение терапии произошли соответственно у 67 % и 71 % пациентов, получавших кабозантиниб. Снижение дозы дважды потребовалось у 33 % пациентов. Среднее время до первого снижения дозы составляло 57 дней, а до первого временного прекращения терапии – 38,5 дней.

Гепатотоксичность

У пациентов, принимающих кабозантиниб, часто наблюдаются отклонения от нормы биохимических показателей функции печени (увеличение активности АЛТ, АСТ и содержания билирубина). Рекомендуется проводить оценку состояния печени (АЛТ, АСТ и билирубин) до начала лечения кабозантинибом и тщательно контролировать во время терапии. Для пациентов с ухудшением биохимических показателей функции печени, которые считаются связанными с лечением кабозантинибом (то есть, когда другие очевидные причины отсутствуют), следует соблюдать рекомендации по коррекции дозы в Таблице 1 (см. раздел 4.2).

При применении кабозантиниба в комбинации с ниволумабом, у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком отмечалась более высокая частота повышения активности АЛТ и АСТ 3 и 4 степени тяжести. Перед началом лечения и периодически в течение всего периода лечения следует контролировать ферменты печени.

Кабозантиниб выводится преимущественно печенью. Рекомендуется тщательный мониторинг общей безопасности у пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести. У более высокой доли пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) развивалась печеночная энцефалопатия во время терапии кабозантинибом. Кабозантиниб не рекомендуется применять у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести (класс С по Чайлд-Пью).

Печеночная энцефалопатия

В клиническом исследовании (CELESTIAL) у пациентов с гепатоцеллюлярным раком печеночная энцефалопатия чаще отмечалась в группе пациентов, принимавших кабозантиниб, чем в группе плацебо. Диарея, рвота, снижение аппетита и нарушение электролитного баланса были связаны с приемом кабозантиниба. У пациентов с гепатоцеллюлярным раком с нарушением функции печени такие внепеченочные реакции могут быть предрасполагающими факторами к развитию печеночной энцефалопатии. Пациентов следует контролировать на предмет признаков и симптомов печеночной энцефалопатии.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2024 № 18149
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Перфорации и свищи

При приеме кабозантиниба существует повышенный риск развития серьезных перфораций и свищей желудочно-кишечного тракта, иногда с летальным исходом. Пациенты с воспалительными заболеваниями кишечника (например, болезнь Крона, язвенный колит, перитонит, дивертикулит или аппендицит), инфильтрацией опухоли в желудочно-кишечный тракт или осложнением от предшествующего хирургического вмешательства в области желудочно-кишечного тракта (особенно связанного с медленным или неполным заживлением раны) должны тщательно оцениваться до начала лечения кабозантинибом, а впоследствии таких пациентов следует тщательно контролировать на предмет развития симптомов перфораций и свищей, включая абсцесс и сепсис. Постоянная или повторяющаяся диарея может быть фактором риска развития анального свища. Следует прекратить терапию кабозантинибом у пациентов с перфорацией желудочно-кишечного тракта или свищом, которые невозможно контролировать должным образом.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Диарея, тошнота/рвота, снижение аппетита и стоматит/боль в ротовой полости были одними из наиболее часто встречающихся нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта. Для предотвращения обезвоживания, нарушения электролитного баланса и снижения массы тела следует начать незамедлительное лечение, включая симптоматическое лечение противорвотными средствами, противодиарейными препаратами или антацидами. Временное прекращение терапии или уменьшение дозы, или постоянное прекращение приема кабозантиниба следует рассматривать в случае постоянных или повторяющихся серьезных нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (см. раздел 4.2, таблица 1).

Тромбоэмболия

При приеме кабозантиниба имеется повышенный риск развития венозной тромбоэмболии и артериальной, включая тромбоэмболию легочной артерии, иногда с летальным исходом. Кабозантиниб должен применяться с осторожностью у пациентов, которые находятся в группе риска или имеют в анамнезе такие случаи.

В клиническом исследовании (CELESTIAL) у пациентов с гепатоцеллюлярным раком, принимавших кабозантиниб, наблюдался тромбоз воротной вены, включая одно событие с летальным исходом. Пациенты с опухолевой инвазией воротной вены в анамнезе, по-видимому, имели более высокий риск развития тромбоза воротной вены. Следует прекратить терапию кабозантинибом у пациентов, у которых развивается острый инфаркт миокарда или любые другие клинически значимые тромбоэмболические осложнения.

Кровотечение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2024 № 18149
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

При приеме кабозантиниба повышен риск возникновения тяжелого кровотечения, иногда с летальным исходом. Пациенты с тяжелым кровотечением в анамнезе должны тщательно оцениваться до начала лечения кабозантинибом. Кабозантиниб не следует принимать пациентам, которые находятся в группе риска или имеют тяжелое кровотечение в анамнезе. В клиническом исследовании (CELESTIAL) у пациентов с гепатоцеллюлярным раком случаи кровотечения с летальным исходом регистрировались чаще в группе пациентов, принимавших кабозантиниб, чем в группе плацебо. Предрасполагающие факторы риска для тяжелого кровотечения в популяции с распространенным гепатоцеллюлярным раком могут включать опухолевую инвазию крупных кровеносных сосудов и наличие цирроза печени в качестве исходного заболевания, приводящих к варикозному расширению вен пищевода, портальной гипертензии и тромбоцитопении. В исследовании CELESTIAL были исключены пациенты с сопутствующей антикоагулянтной терапией или пациенты, принимающие антиагрегантные средства. Пациенты с варикозным расширением вен с кровотечением в анамнезе или с высоким риском возникновения кровотечения, не получавших или частично получавших терапию, также были исключены из исследования.

Из клинического исследования у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком, получавших кабозантиниб в первой линии терапии в комбинации с ниволумабом (CA2099ER), были исключены пациенты, получавшие антикоагулянты в терапевтических дозах.

Аневризмы и расслоения артерии

Применение ингибиторов VEGF у пациентов с артериальной гипертензией или без нее может способствовать образованию аневризм и/или расслоению артерий. Пациенты с факторами риска, такими как артериальная гипертензия или аневризма в анамнезе, должны тщательно оцениваться до начала лечения кабозантинибом.

Тромбоцитопения

В клинических исследованиях (CELESTIAL), (COSMIC-311) у пациентов с гепатоцеллюлярным раком и с дифференцированным раком щитовидной железы, соответственно, отмечались тромбоцитопения и снижение числа тромбоцитов. Во время лечения кабозантинибом следует контролировать число тромбоцитов и корректировать дозу в зависимости от тяжести тромбоцитопении (см. раздел 4.2, таблица 1).

Осложнения заживления раны

При приеме кабозантиниба существует повышенный риск развития осложнений заживления раны. Лечение кабозантинибом следует прекратить, по крайней мере, за 28 дней до запланированного хирургического вмешательства, включая стоматологическое хирургическое вмешательство или инвазивные стоматологические процедуры, если это

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2024 № 18149
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

возможно. Решение возобновить терапию кабозантинибом после операции должно основываться на клинической оценке достаточности заживления раны. Следует прекратить терапию кабозантинибом у пациентов с осложнениями заживления раны, требующими медицинского вмешательства.

Артериальная гипертензия

При приеме кабозантиниба имеется повышенный риск развития артериальной гипертензии, в том числе гипертонического криза. Артериальное давление должно надлежащим образом контролироваться до начала терапии кабозантинибом. В начале терапии кабозантинибом артериальное давление следует регулярно контролировать и при необходимости применять соответствующую антигипертензивную терапию. В случае стойкой артериальной гипертензии, несмотря на применение антигипертензивных средств, терапию кабозантинибом следует прервать до восстановления нормальных значений артериального давления, после чего прием кабозантиниба можно возобновить в сниженной дозе. Терапию кабозантинибом следует прекратить при гипертоническом кризе или развитии тяжелой и стойкой артериальной гипертензии, не отвечающей на антигипертензивную терапию.

Остеонекроз

При приеме кабозантиниба наблюдались случаи остеонекроза челюсти. Перед началом приема кабозантиниба и периодически во время терапии следует проводить осмотр полости рта. Следует проинформировать пациентов о правилах гигиены полости рта. Лечение кабозантинибом следует прекратить, по крайней мере, за 28 дней до запланированной стоматологической операции или инвазивных стоматологических процедур, если это возможно. Следует соблюдать осторожность у пациентов, получающих препараты, ассоциированные с развитием остеонекроза челюсти, такие как бисфосфонаты. Прием кабозантиниба следует прекратить у пациентов с остеонекрозом челюсти.

Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии

При приеме кабозантиниба повышен риск возникновения синдрома ладонно-подошвенной эритродизестезии. При развитии тяжелого синдрома ладонно-подошвенной эритродизестезии следует рассмотреть возможность временного прекращения терапии кабозантинибом. Когда синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии достигнет 1 степени тяжести, следует возобновить терапию кабозантинибом с более низкой дозы.

Протеинурия

При приеме кабозантиниба существует риск развития протеинурии. Во время лечения кабозантинибом следует регулярно контролировать появление белка в моче. При развитии у пациентов нефротического синдрома прием кабозантиниба следует прекратить.

Синдром задней обратимой энцефалопатии

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2024 № 18149
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

При приеме кабозантиниба наблюдалось развитие синдрома задней обратимой энцефалопатии. У каждого пациента с множественными симптомами, включая судороги, головную боль, нарушения зрения, спутанность сознания или нарушениями психики необходимо рассматривать возможность развития данного синдрома. Терапию кабозантинибом следует прекратить при развитии синдрома задней обратимой энцефалопатии.

Удлинение QT интервала

Кабозантиниб следует применять с осторожностью у пациентов с удлинением интервала QT в анамнезе, у пациентов, принимающих антиаритмические препараты, или у пациентов с имеющимся заболеванием сердца, брадикардией или нарушениями водно-электролитного баланса. На фоне лечения кабозантинибом следует проводить периодический мониторинг ЭКГ и концентрации электролитов в крови (кальций, калий и магний).

Нарушение функции щитовидной железы

Следует проводить лабораторную оценку функции щитовидной железы у всех пациентов перед началом применения препарата. Пациентам с гипотиреозом или гипертиреозом в анамнезе следует назначить соответствующую терапию перед началом приема кабозантиниба. Во время терапии проводить мониторинг развития нарушений функции щитовидной железы. Лечение пациентов с нарушениями функции щитовидной железы следует проводить в соответствии с клиническими рекомендациями.

Отклонения от нормы биохимических лабораторных показателей

Увеличение частоты нарушений электролитного баланса (включая гипо- и гиперкалиемию, гипомагниемию, гипокальциемию, гипонатриемию) было связано с приемом кабозантиниба. При применении кабозантиниба гипокальциемия наблюдалась с большей частотой и/или в более тяжелой форме (включая 3 и 4 степень) у пациентов с раком щитовидной железы по сравнению с пациентами с другими видами рака. Рекомендуется контролировать биохимические показатели во время лечения кабозантинибом и при необходимости применять соответствующую заместительную терапию в соответствии со стандартной клинической практикой. Случаи печеночной энцефалопатии у пациентов с гепатоцеллюлярным раком могут быть обусловлены развитием нарушений водно-электролитного баланса. Временное прекращение терапии или уменьшение дозы, или постоянное прекращение приема кабозантиниба следует рассматривать в случае устойчивых или повторяющихся существенных отклонений от нормы (см. раздел 4.2, таблица 1).

Индукторы и ингибиторы изофермента CYP3A4

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2024 № 18149
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Кабозантиниб является субстратом изофермента CYP3A4. Одновременное применение кабозантиниба с мощным ингибитором изофермента CYP3A4 кетоконазолом приводило к увеличению экспозиции кабозантиниба в плазме крови. Необходимо соблюдать осторожность при применении кабозантиниба с препаратами, которые являются мощными ингибиторами изофермента CYP3A4.

Одновременное применение кабозантиниба с мощным индуктором изофермента CYP3A4 рифампицином приводило к снижению экспозиции кабозантиниба в плазме крови. Следует избегать длительного приема препаратов, которые являются мощными индукторами изофермента CYP3A4, на фоне лечения кабозантинибом.

Субстраты P-гликопротеина

Кабозантиниб является ингибитором транспортной активности P-гликопротеина (IC_{50}=7,0 мкМ), но не является субстратом P-гликопротеина, как показано в двунаправленной тест-системе с использованием клеточной линии MDCK-MDR1. В связи с этим, при совместном применении кабозантиниб может увеличивать концентрацию субстратов P-гликопротеина в плазме крови. Пациенты, получающие кабозантиниб, должны быть предупреждены о возможном взаимодействии при одновременном применении с субстратами P-гликопротеина (например, фексофенадин, алискирен, амбризентан, дабигатран, дигоксин, колхицин, маравирок, позаконазол, ранолазин, саксаглиптин, ситаглиптин, талинолол, толваптан).

Ингибиторы MRP2

Прием ингибиторов MRP2 может привести к повышению концентрации кабозантиниба в плазме крови, в связи с чем следует соблюдать осторожность при одновременном применении с ингибиторами MRP2 (например, циклоспорин, эфавиренз, эмтрицитабин).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных препаратов на кабозантиниб

Ингибиторы и индукторы изофермента CYP3A4

Одновременное применение мощного ингибитора изофермента CYP3A4 кетоконазола (400 мг в день в течение 27 дней) здоровыми добровольцами с однократным введением кабозантиниба уменьшало клиренс кабозантиниба (на 29 %) и повышало экспозицию кабозантиниба в плазме крови (AUC) на 38 %. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, ритонавир, итраконазол, эритромицин, кларитромицин, грейпфрутовый сок) с кабозантинибом.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2024 № 18149
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Одновременное применение мощного индуктора изофермента CYP3A4 рифампицина (600 мг ежедневно в течение 31 дня) здоровыми добровольцами с однократным введением кабозантиниба увеличивало клиренс кабозантиниба (в 4,3 раза) и уменьшало экспозицию кабозантиниба в плазме крови (AUC) на 77 %. Следует избегать постоянного совместного применения мощных индукторов изофермента CYP3A4 (например, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал или растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный [*Hypericum perforatum*]) с кабозантинибом.

Препараты, изменяющие pH желудочного сока

Совместное применение ингибитора протонной помпы эзомепразола (40 мг в день в течение 6 дней) с однократным приемом кабозантиниба в дозе 100 мг у здоровых добровольцев не приводило к клинически значимому влиянию на экспозицию (AUC) кабозантиниба в плазме крови. Коррекция дозы не требуется при совместном применении кабозантиниба с препаратами, изменяющими pH желудочного сока (ингибиторы протонной помпы, антагонисты H_2-гистаминовых рецепторов и антациды).

Ингибиторы MRP2

Данные *in vitro* демонстрируют, что кабозантиниб является субстратом MRP2. Поэтому совместное применение кабозантиниба с ингибиторами MRP2 может привести к повышению концентрации кабозантиниба в плазме крови.

Секвестранты желчных кислот

Препараты, связывающие соли желчных кислот, такие как колестирамин и колесевелам, могут взаимодействовать с кабозантинибом и влиять на его абсорбцию (или реабсорбцию), что приводит к потенциальному уменьшению экспозиции в плазме крови. Клиническое значение этого потенциального взаимодействия неизвестно.

Влияние кабозантиниба на другие лекарственные препараты

Влияние кабозантиниба на фармакокинетику гормональных контрацептивов не изучалось. Поскольку контрацептивный эффект не может быть полностью гарантирован, рекомендуется использовать дополнительный метод контрацепции, такой как барьерный метод.

Влияние кабозантиниба на фармакокинетику варфарина не изучалось. Взаимодействие с варфарином возможно. В случае одновременного применения следует контролировать значение международного нормализованного отношения (МНО).

Субстраты Р-гликопротеина

Кабозантиниб является ингибитором транспортной активности Р-гликопротеина (IC_{50}=7,0 мкМ), но не является субстратом Р-гликопротеина, как показано в двунаправленной тест-системе с использованием клеточной линии MDCK-MDR1. В связи

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2024 № 18149
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

с этим, при совместном применении кабозантиниб может увеличивать концентрацию субстратов Р-гликопротеина в плазме крови. Пациенты, получающие кабозантиниб, должны быть предупреждены о возможном взаимодействии при одновременном применении с субстратами Р-гликопротеина (например, фексофенадин, алискирен, амбризентан, дабигатрана, дигоксин, колхицин, маравирок, позаконазол, ранолазин, саксаглиптин, ситаглиптин, талинолол, толваптан).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом/контрацепция у мужчин и женщин

Женщинам с детородным потенциалом следует избегать беременности во время лечения кабозантинибом. Женщины-партнеры мужчин, получающих кабозантиниб, также должны избегать беременности. Эффективные методы контрацепции должны использоваться пациентами мужского и женского пола и их партнерами во время терапии и в течение как минимум 4 месяцев после завершения терапии. Поскольку пероральные контрацептивы не могут считаться «эффективными методами контрацепции», их следует использовать вместе с другим методом, таким как барьерный метод.

Беременность

Исследования кабозантиниба у беременных женщин не проводились. Исследования на животных показали эмбриофетальный и тератогенный эффекты. Потенциальный риск для человека неизвестен. Кабозантиниб не следует применять во время беременности, только если клиническое состояние женщины не требует лечения кабозантинибом.

Лактация

Неизвестно, происходит ли экскреция кабозантиниба и/или его метаболитов с грудным молоком. Из-за потенциального вреда для ребенка следует прекратить грудное вскармливание во время лечения кабозантинибом и в течение как минимум 4 месяцев после завершения терапии.

Фертильность

Данные о влиянии на фертильность отсутствуют. Основываясь на доклинических данных по безопасности, фертильность мужчин и женщин может быть нарушена на фоне лечения кабозантинибом. И мужчинам, и женщинам следует проконсультироваться у специалиста и обсудить вопрос о сохранении репродуктивной функции до начала лечения кабозантинибом.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Кабозантиниб оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Нежелательные реакции, такие как усталость и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2024 № 18149
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

слабость, были связаны с кабозантинибом. Поэтому следует соблюдать осторожность при вождении или эксплуатации механизмов.

4.8. Нежелательные реакции

Кабозантиниб в качестве монотерапии

Резюме профиля безопасности

Наиболее распространенными серьезными нежелательными реакциями в популяции с почечно-клеточным раком (≥1 % частоты возникновения) являются боль в животе, диарея, тошнота, артериальная гипертензия, эмболия, гипонатриемия, тромбоэмболия легочной артерии, рвота, обезвоживание, слабость, астения, снижение аппетита, тромбоз глубоких вен, головокружение, гипомагниемия и синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии.

Наиболее частыми нежелательными реакциями любой категории (развившиеся не менее чем у 25 % пациентов) в популяции с почечно-клеточным раком были диарея, слабость, тошнота, снижение аппетита, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, артериальная гипертензия, снижение массы тела, рвота, дисгевзия, запор и повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ). Артериальная гипертензия чаще наблюдалось среди пациентов, не получавших лечения (67 %), по сравнению с пациентами после предшествующей таргетной VEGF терапии (37 %).

Наиболее распространенными серьезными нежелательными реакциями в популяции с гепатоцеллюлярным раком (≥1 % частоты возникновения) являются печеночная энцефалопатия, астения, слабость, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, диарея, гипонатриемия, рвота, боль в животе и тромбоцитопения.

Наиболее частыми нежелательными реакциями любой категории (развившиеся не менее чем у 25 % пациентов) в популяции с гепатоцеллюлярным раком были диарея, снижение аппетита, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, слабость, тошнота, артериальная гипертензия, рвота.

Наиболее распространенными серьезными нежелательными реакциями в популяции с дифференцированным раком щитовидной железы (≥1 % частоты возникновения) являются диарея, плевральный выпот, пневмония, тромбоэмболия легочной артерии, артериальная гипертензия, анемия, тромбоз глубоких вен, гипокальциемия, остеонекроз челюсти, боль, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, рвота, и почечная недостаточность.

Наиболее распространенными нежелательными реакциями любой категории (развившиеся не менее чем у 25 % пациентов) в популяции с дифференцированным раком щитовидной железы являются диарея, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, артериальная гипертензия, слабость, снижение аппетита, тошнота, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение активности АСТ и гипокальциемия.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2024 № 18149
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, зарегистрированные в объединенном наборе данных для пациентов, получавших кабозантиниб в качестве монотерапии при гепатоцеллюлярном раке, почечно-клеточной раке и дифференцированном раке щитовидной железы (n=1128), перечислены в Таблице 2 согласно Системно-органным классам медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA) и категориям частоты проявления реакций. Частота развития нежелательных реакций классифицирована следующим образом: очень часто (≥l/10); часто (от ≥l/100 до <1/10); нечасто (от ≥l/1000 до <1/100), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения тяжести.

Таблица 2: Нежелательные реакции, выявленные в клинических исследованиях или в пострегистрационном периоде применения кабозантиниба в качестве монотерапии

Инфекции и инвазии	
Часто	абсцесс
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Очень часто	анемия, тромбоцитопения
Часто	нейтропения, лимфопения
Эндокринные нарушения	
Очень часто	гипотиреоз*
Нарушения метаболизма и питания	
Очень часто	снижение аппетита, гипомагниемия, гипокалиемия, гипоальбуминемия
Часто	обезвоживание, гипофосфатемия, гипонатриемия, гипокальциемия, гиперкалиемия, гипербилирубинемия, гипергликемия, гипогликемия
Нарушения со стороны нервной системы	
Очень часто	дисгевзия, головная боль, головокружение
Часто	периферическая нейропатия[a]
Нечасто	судороги, острое нарушение мозгового кровообращения, синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	
Часто	шум в ушах
Нарушения со стороны сердца	
Нечасто	острый инфаркт миокарда
Нарушения со стороны сосудов	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2024 № 18149
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Очень часто	артериальная гипертензия, кровотечение[b*]
Часто	тромбоз вен[c]
Нечасто	гипертонический криз, эмболия артерий
Частота неизвестна	аневризма и диссекция артерии
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Очень часто	дисфония, диспноэ, кашель
Часто	тромбоэмболия легочной артерии
Нечасто	пневмоторакс
Желудочно-кишечные нарушения	
Очень часто	диарея*, тошнота, рвота, стоматит, запор, боль в животе, диспепсия
Часто	перфорация желудочно-кишечного тракта*, панкреатит, свищ*, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, геморрой, боль в ротовой полости, сухость во рту, дисфагия
Нечасто	глоссодиния
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Часто	печеночная энцефалопатия*
Нечасто	холестатический гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Очень часто	синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, сыпь
Часто	зуд, алопеция, сухость кожи, акнеформный дерматит, изменение цвета волос, гиперкератоз, эритема
Частота неизвестна	кожный васкулит
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	
Очень часто	боль в конечности
Часто	мышечный спазм, боль в суставах
Нечасто	остеонекроз челюсти
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Часто	протеинурия
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Очень часто	слабость, воспаление слизистой, астения, периферические отеки
Лабораторные и инструментальные данные[d]	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2024 № 18149
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Очень часто	снижение массы тела, повышение активности АЛТ и АСТ в плазме крови
Часто	повышение активности щелочной фосфатазы в крови, повышение активности гамма-глутамилтрансферазы, повышение концентрации креатинина в крови, повышение активности амилазы, повышение концентрации липазы, повышение концентрации холестерина в крови, повышение концентрации триглицеридов в крови
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	
Нечасто	осложнение заживления раны[e]

[*] Более подробная информация представлена в подразделе «Описание отдельных нежелательных реакций»

[a] включая полинейропатию; периферическая нейропатия была в основном сенсорная

[b] включая носовое кровотечение, как наиболее часто развивающуюся нежелательную реакцию

[c] все случаи венозных тромбозов, включая тромбоз глубоких вен

[d] на основании сообщений о нежелательных реакциях

[e] нарушение и осложнение заживления в месте разреза, при расхождении краев раны

Кабозантиниб в комбинации с ниволумабом в первой линии терапии распространённого почечно-клеточного рака

Резюме профиля безопасности

При применении кабозантиниба в комбинации с ниволумабом, перед началом лечения следует ознакомиться с ОХЛП ниволумаба. Дополнительная информация о профиле безопасности монотерапии ниволумабом представлена в ОХЛП ниволумаба.

При приеме кабозантиниба в дозе 40 мг один раз в день в комбинации с ниволумабом в дозе 240 мг в течение 2 недель в популяции с почечно-клеточным раком (n=320) с минимальным периодом наблюдения 16 месяцев наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями (≥1 % частоты возникновения) были диарея, пневмонит, тромбоэмболия легочной артерии, пневмония, гипонатриемия, лихорадка, недостаточность коры надпочечников, рвота, обезвоживание.

Наиболее частыми нежелательными реакциями (≥25 % частоты возникновения) были диарея, слабость, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, стоматит, скелетно-мышечная боль, артериальная гипертензия, сыпь, гипотиреоз, снижение аппетита, тошнота, боль в животе. Большинство нежелательных реакций были от легкой до средней степени тяжести (степень 1 или 2).

Табличное резюме нежелательных реакций

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2024 № 18149
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Нежелательные реакции, выявленные в клинических исследованиях кабозантиниба в комбинации с ниволумабом, перечислены в Таблице 3 согласно Системно-органным классам медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA) и категориям частоты проявления реакций.

Частота нежелательных реакций классифицирована следующим образом: очень часто (≥l/10); часто (от ≥l/100 до <1/10); нечасто (от ≥l/1000 до <1/100), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения тяжести.

Таблица 3. Нежелательные реакции кабозантиниба в комбинации с ниволумабом

Инфекции и инвазии	
Очень часто	инфекция верхних дыхательных путей
Часто	пневмония
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Часто	эозинофилия
Нарушения со стороны иммунной системы	
Часто	гиперчувствительность (включая анафилактическую реакцию)
Нечасто	инфузионные реакции, связанные с гиперчувствительностью
Эндокринные нарушения	
Очень часто	гипотиреоз, гипертиреоз
Часто	недостаточность коры надпочечников
Нечасто	гипофизит, тиреоидит
Нарушения метаболизма и питания	
Очень часто	снижение аппетита
Часто	обезвоживание
Нарушения со стороны нервной системы	
Очень часто	дисгевзия, головокружение, головная боль
Часто	периферическая нейропатия
Нечасто	аутоиммунный энцефалит, синдром Гийена-Барре, миастенический синдром
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	
Нечасто	шум в ушах
Нарушения со стороны органа зрения	
Часто	сухость глаза, нечеткое зрение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2024 № 18149
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Нечасто	увеит
Нарушения со стороны сердца	
Часто	мерцательная аритмия, тахикардия
Нечасто	миокардит
Нарушения со стороны сосудов	
Очень часто	артериальная гипертензия
Часто	тромбоз[a]
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Очень часто	дисфония, диспноэ, кашель
Часто	пневмония, тромбоэмболия легочной артерии, носовое кровотечение, плевральный выпот
Нечасто	пневмоторакс
Желудочно-кишечные нарушения	
Очень часто	диарея, рвота, тошнота, запор, стоматит, боль в животе, диспепсия
Часто	колит, гастрит, боль в ротовой полости, сухость во рту, геморрой
Нечасто	панкреатит, перфорация тонкого кишечника[b], глоссодиния
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Часто	гепатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Очень часто	синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, сыпь[c], зуд
Часто	алопеция, сухость кожи, эритема, изменение цвета волос
Нечасто	псориаз, крапивница
Частота неизвестна	кожный васкулит
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	
Очень часто	скелетно-мышечная боль[d], боль в суставах, мышечный спазм
Часто	артрит
Нечасто	миопатия, остеонекроз челюсти, свищ
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Очень часто	протеинурия
Часто	почечная недостаточность, острая почечная недостаточность
Нечасто	нефрит
Общие нарушения и реакции в месте введения	

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2024 № 18149
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Очень часто	слабость, лихорадка, отеки
Часто	боль, боль в груди
Лабораторные и инструментальные данные[e]	
Очень часто	повышение активности АЛТ и АСТ, гипофосфатемия, гипокальциемия, гипомагниемия, гипонатриемия, гипергликемия, лимфопения, повышение активности щелочной фосфатазы, повышение концентрации липазы, повышение активности амилазы, тромбоцитопения, повышение концентрации креатинина в крови, анемия, лейкопения, гиперкалиемия, нейтропения, гиперкальциемия, гипогликемия, гипокалиемия, повышение общего билирубина, гипермагниемия, гипернатриемия, снижение массы тела
Часто	повышение концентрации холестерина в крови, повышение концентрации триглицеридов в крови

Частота нежелательных реакций, представленных в Таблице 3, может быть обусловлена не только терапией кабозантинибом, но также может быть вызвана основным заболеванием или ниволумабом, используемым в комбинации.

[a] Тромбоз – это сложный термин, который включает тромбоз воротной вены, тромбоз легочной вены, тромбоэмболию легочной артерии, тромбоз аорты, тромбоз артерий, тромбоз глубоких вен, тромбоз подвздошной вены, тромбоз полой вены, тромбоз вен, тромбоз вен конечностей.

[b] Сообщалось о случаях с летальным исходом.

[c] Сыпь – это сложный термин, который включает дерматит, акнеформный дерматит, буллезный дерматит, эксфолиативную сыпь, эритематозную сыпь, фолликулярную сыпь, макулезную сыпь, макулопапулезную сыпь, папулезную сыпь, зудящую сыпь и лекарственную токсидермию.

[d] Скелетно-мышечная боль – это сложный термин, который включает боль в спине, боль в костях, скелетно-мышечную боль в области груди, скелетно-мышечный дискомфорт, миалгию, боль в шее, боль в конечностях, боль в позвоночнике.

[e] Частота лабораторных данных отражает долю пациентов, у которых наблюдалось ухудшение по сравнению с исходным уровнем при лабораторных измерениях, за исключением снижения веса, повышения концентрации холестерина в крови и повышения концентрации триглицеридов в крови.

Описание отдельных нежелательных реакций

Данные для следующих нежелательных реакций получены в результате опорных клинических исследований среди пациентов, получавших кабозантиниб 60 мг ежедневно перорально в качестве монотерапии, с почечно-клеточным раком после предшествующей VEGF-таргетной терапии и ранее не получавших лечения, пациентов с гепатоцеллюлярным раком после предшествующей системной терапии и пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным или не подходящим для РЙТ, при

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2024 № 18149
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

прогрессировании заболевания во время или после предшествующей системной терапии, и среди пациентов с гепатоцеллюлярным раком после предшествующей системной терапии или среди пациентов, получавших кабозантиниб в дозе 40 мг ежедневно перорально в комбинации с ниволумабом в качестве первой линии терапии распространённого почечно-клеточного рака.

Перфорация желудочно-кишечного тракта

В исследовании, включавшем пациентов с почечно-клеточным раком после предшествующей VEGF-таргетной терапии (METEOR), перфорация желудочно-кишечного тракта 2 или 3 степени тяжести была зарегистрирована у 0,9 % (3/331) пациентов, получавших кабозантиниб. Медиана времени до развития этой нежелательной реакции составила 10,0 недель.

В исследовании, включавшем пациентов с почечно-клеточным раком, ранее не получавших лечения (CABOSUN), перфорация желудочно-кишечного тракта 4 и 5 степени тяжести была зарегистрирована у 2,6 % (2/78) пациентов, получавших кабозантиниб.

В исследовании, включавшем пациентов с гепатоцеллюлярным раком (CELESTIAL), перфорация желудочно-кишечного тракта 3 или 4 степени тяжести была зарегистрирована у 0,9 % (4/467) пациентов, получавших кабозантиниб. Медиана времени до развития этой нежелательной реакции составила 5,9 недель.

В исследовании, включавшем пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы (COSMIC-311), перфорация желудочно-кишечного тракта 4 степени была зарегистрирована через 14 недель лечения у одного пациента (0,6 %), получавшего кабозантиниб.

В исследовании, включавшем пациентов с распространённым почечно-клеточным раком, получавших кабозантиниб в качестве первой линии терапии (CA2099ER), перфорация желудочно-кишечного тракта была зарегистрирована у 1,3 % (4/320) пациентов. Одна нежелательная реакция была 3 степени, две нежелательных реакции 4 степени и одна 5 степени (с летальным исходом).

В ходе клинических исследований отмечались случаи перфорации с летальным исходом.

Печеночная энцефалопатия

В исследовании, включавшем пациентов с гепатоцеллюлярным раком (CELESTIAL), печеночная энцефалопатия (печеночная энцефалопатия, энцефалопатия, гипераммониемическая энцефалопатия) была зарегистрирована у 5,6 % (26/467) пациентов, получавших кабозантиниб; печеночная энцефалопатия 3 и 4 степени тяжести встречалась у 2,8 % пациентов, получавших кабозантиниб. Одна нежелательная реакция была 5 степени

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2024 № 18149
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

тяжести (0,2 % пациентов). Медиана времени до развития этой нежелательной реакции составила 5,9 недель.

В исследованиях, включавших пациентов с почечно-клеточным раком (METEOR, CABOSUN и CA2099ER) и пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы (COSMIC-311), о случаях печеночной энцефалопатии не сообщалось.

Диарея

В исследовании, включавшем пациентов с почечно-клеточным раком после предшествующей VEGF-таргетной терапии (METEOR), диарея была зарегистрирована у 74 % (245/331) пациентов, получавших кабозантиниб; диарея 3 и 4 степени тяжести встречалась у 11 % пациентов, получавших кабозантиниб. Медиана времени до развития этой нежелательной реакции составила 4,9 недель.

В исследовании, включавшем пациентов с почечно-клеточным раком, ранее не получавших лечения (CABOSUN), диарея была зарегистрирована у 73 % (57/78) пациентов, получавших кабозантиниб; диарея 3 и 4 степени тяжести встречалась у 10 % пациентов, получавших кабозантиниб.

В исследовании, включавшем пациентов с гепатоцеллюлярным раком (CELESTIAL), диарея была зарегистрирована у 54 % (251/467) пациентов, получавших кабозантиниб; диарея 3 и 4 степени тяжести встречалась у 9,9 % пациентов, получавших кабозантиниб. Медиана времени до развития этой нежелательной реакции составила 4,1 недель. Изменение дозы, временное прекращение терапии или постоянное прекращение приема кабозантиниба вследствие развития диареи было зарегистрировано у 84/467 (18 %), 69/467 (15 %) и 5/467 (1 %) пациентов, соответственно.

В исследовании, включавшем пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы (COSMIC-311), диарея была зарегистрирована у 62 % пациентов, получавших кабозантиниб (105/170); диарея 3 и 4 степени тяжести — у 7,6 % пациентов. Снижение дозы препарата и прекращение терапии вследствие развития диареи было зарегистрировано у 24/170 (14 %) и 36/170 (21 %) пациентов, соответственно.

В исследовании, включавшем пациентов с распространённым почечно-клеточным раком, получавших кабозантиниб в качестве первой линии терапии (CA2099ER), диарея была зарегистрирована у 64,7 % (207/320) пациентов; диарея 3 и 4 степени тяжести встречалась у 8,4 % (27/320). Медиана времени до развития этой нежелательной реакции составила 12,9 недель. Временное прекращение терапии со снижением дозы или постоянное прекращение приема вследствие развития диареи было зарегистрировано у 26,3 % (84/320) и 2,2 % (7/320) пациентов, соответственно.

Свищи

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2024 № 18149
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

В исследовании, включавшем пациентов с почечно-клеточным раком после предшествующей VEGF-таргетной терапии (METEOR), свищи были зарегистрированы у 1,2 % (4/331) пациентов, получавших кабозантиниб, включая свищи заднего прохода у 0,6 % (2/331) пациентов. Одна нежелательная реакция была 3 степени тяжести, остальные — 2 степени тяжести. Медиана времени до развития этой нежелательной реакции составила 30,3 недель.

В исследовании, включавшем пациентов с почечно-клеточным раком, ранее не получавших лечения (CABOSUN), о случаях возникновения свищей не сообщалось.

В исследовании, включавшем пациентов с гепатоцеллюлярным раком (CELESTIAL), свищи были зарегистрированы у 1,5 % (7/467) пациентов, получавших кабозантиниб. Медиана времени до развития этой нежелательной реакции составила 14 недель.

В исследовании, включавшем пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы (COSMIC-311) свищи (два случая свища заднего прохода и один случай глоточного свища) были зарегистрированы у 1,8 % (3/170) пациентов, получавших кабозантиниб.

В исследовании, включавшем пациентов с распространённым почечно-клеточным раком, получавших кабозантиниб в качестве первой линии терапии в комбинации с ниволумабом (CA2099ER), свищи 1 степени тяжести были зарегистрированы у 0,9 % (3/320).

В ходе клинических исследований отмечались случаи свищей с летальным исходом.

Кровотечения

В исследовании, включавшем пациентов с почечно-клеточным раком после предшествующей VEGF-таргетной терапии (METEOR), частота возникновения тяжелых кровотечений (≥ 3 степени тяжести) составляла 2,1 % (7/331 пациентов) среди получавших кабозантиниб. Медиана времени до развития этой нежелательной реакции составила 20,9 недель.

В исследовании, включавшем пациентов с почечно-клеточным раком, ранее не получавших лечения (CABOSUN), частота возникновения тяжелых кровотечений (≥ 3 степени тяжести) составляла 5,1 % (4/78) среди получавших кабозантиниб.

В исследовании, включавшем пациентов с гепатоцеллюлярным раком (CELESTIAL), частота возникновения тяжелых кровотечений (≥ 3 степени тяжести) составляла 7,3 % (34/467) среди получавших кабозантиниб. Медиана времени до развития этой нежелательной реакции составила 9,1 недель.

В исследовании, включавшем пациентов с распространенным почечно-клеточным раком, получавших кабозантиниб в качестве первой линии терапии (CA2099ER), частота возникновения кровотечений (≥ 3 степени тяжести) составляла 1,9 % (6/320).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2024 № 18149
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

В исследовании, включавшем пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы (COSMIC-311), частота возникновения кровотечений (≥ 3 степени тяжести) при приеме кабозантиниба составила 2,4 % (4/170). Медиана времени до развития этой нежелательной реакции составила 80,5 дней.

В ходе клинических исследований отмечались случаи кровотечения с летальным исходом.

Задний обратимый лейкоэнцефалопатический синдром

В клинических исследованиях METEOR, CABOSUN, CELESTIAL и CA2099ER кабозантиниба не сообщалось о случаях развития заднего обратимого лейкоэнцефалопатического синдрома, однако случаи возникновения этого синдрома отмечались у одного пациента в клиническом исследовании COSMIC-311 и редко в других клинических исследованиях кабозантиниба (2/4872 пациентов, 0,04 %).

Повышение активности ферментов печени у пациентов с почечно-клеточным раком, получавших кабозантиниб в комбинации с ниволумабом

В клиническом исследовании с участием пациентов, ранее не получавших терапию, получавших кабозантиниб в комбинации с ниволумабом, наблюдалась более высокая частота повышения активности АЛТ 3 и 4 степени тяжести (10,1 %) и повышения активности АСТ (8,2 %) по сравнению с монотерапией кабозантинибом у пациентов с почечно-клеточным раком (в исследовании METEOR активность АЛТ увеличилась на 3,6 %, а активность АСТ — на 3,3 %). Медиана времени до развития этой нежелательной реакции (≥ 2 степени тяжести) составила 10,1 недель (диапазон: от 2 до 106,6 недель; n = 85). Эта нежелательная реакция разрешалась до степени тяжести 0 – 1 у 91 % пациентов. Медиана времени разрешения составила 2,29 недели (диапазон: от 0,4 до 108,1 недель).

При повторной монотерапии кабозантинибом (n = 10) или ниволумабом (n = 10), либо терапии двумя препаратами (n = 25) среди 45 пациентов рецидивы нежелательной реакции ≥ 2 степени тяжести наблюдались у 4 пациентов, получавших кабозантиниб, у 3 пациентов, получавших ниволумаб, и у 8 пациентов, получавших терапию двумя препаратами.

Гипотиреоз

В исследовании, включавшем пациентов с почечно-клеточным раком после предшествующей VEGF-таргетной терапии (METEOR), гипотиреоз был зарегистрирован у 21 % (68/331) пациентов.

В исследовании, включавшем пациентов с почечно-клеточным раком, ранее не получавших лечения (CABOSUN), гипотиреоз был зарегистрирован у 23 % (18/78) пациентов, получавших кабозантиниб.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2024 № 18149
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

В исследовании, включавшем пациентов с гепатоцеллюлярным раком (CELESTIAL), гипотиреоз были зарегистрирован у 8,1 % (38/467) пациентов, получавших кабозантиниб. Частота развития гипотиреоза (≥ 3 степени тяжести) составляла 0,4 % (2/467 пациентов).

В исследовании, включавшем пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы (COSMIC-311), гипотиреоз 1—2 степени тяжести был зарегистрирован у 2,4 % (4/170) пациентов, не требовавший коррекции лечения.

В исследовании, включавшем пациентов с распространенным почечно-клеточным раком, получавших кабозантиниб в качестве первой линии терапии (CA2099ER), гипотиреоз был зарегистрирован у 35,6 % (114/320) пациентов.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере Здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1

Телефон: +7 (800) 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: https://www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375 (17) 299 55 14

Факс: +375 (17) 299 53 58

Телефон отдела фармаконадзора: + 375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Интернет-сайт: http://www.rceth.by

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2024 № 18149
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Адрес: 010000, г. Астана, район Алматы, пр. Бауыржана Момышулы, 2/3

Телефон: +7 (7172) 78 99 11

Интернет-сайт: http://www.ndda.kz

Республика Киргизия

Департамент лекарственного обеспечения и медицинской техники при Министерстве Здравоохранения Республики Киргизия

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: +996 (312) 21 92 78

Интернет-сайт: http://pharm.kg

Республика Армения

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. Академика Э. Габриеляна»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Телефон: +374 (10) 23 16 82, +374 (10) 23 08 96

Факс: +374 (10) 23 21 18, +374 (10) 23 29 42

Горячая линия отдела мониторинга безопасности лекарств: +374 (10) 20 05 05

Интернет-сайт: http://pharm.am

4.9. Передозировка

Симптомы

Возможные симптомы передозировки не установлены.

Лечение

Не существует специфического антидота к кабозантинибу. В случае подозрения на передозировку, следует прекратить прием кабозантиниба. Показана симптоматическая терапия. Клинико-лабораторные параметры метаболизма должны контролироваться не реже одного раза в неделю для выявления и оценки любых возможных изменений.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; другие ингибиторы протеинкиназ.

Код АТХ: L01EX07.

Механизм действия

Кабозантиниб – это небольшая молекула, ингибитор рецепторных тирозинкиназ, участвующих в процессе роста опухоли, ангиогенеза, нарушении ремоделирования костной ткани, формирования лекарственной устойчивости и образования метастазов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2024 № 18149
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Ингибирующая активность кабозантиниба оценивалась в отношении целого ряда киназ, и кабозантиниб идентифицировали как ингибитор MET (гликопротеиновый рецептор фактора роста гепатоцитов) и рецептора VEGF (фактора роста эндотелия сосудов). Кроме того, кабозантиниб ингибирует другие тирозинкиназы, включая рецептор GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, рецептор фактора роста стволовых клеток (KIT), TRKB, Fms-подобную тирозинкиназу-3 (FLT3) иTIE-2.

Фармакодинамические эффекты

В доклинических исследованиях кабозантиниб показал дозозависимое снижение роста опухоли, регрессию опухоли и/или подавление метастазирования на значительном количестве различных опухолевых моделей.

Влияние на сердечный ритм

Увеличение интервала QT с корректировкой Фридериция (QTcF), на 10-15 мс на 29-й день (но не в день 1) после начала терапии кабозантинибом (в дозе 140 мг один раз в день) по сравнению с исходным уровнем наблюдалось в контролируемых клинических исследованиях у пациентов с медуллярным раком щитовидной железы. Этот эффект не был связан с изменением морфологических элементов на ЭКГ или появлением новых. Ни у одного из пациентов, получавших терапию кабозантинибом в данном исследовании, а также у пациентов с почечно-клеточным и гепатоцеллюлярным раком, получавших кабозантиниб в дозе 60 мг, не наблюдалось подтвержденных значений QTcF >500 мс.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После перорального приема кабозантиниба максимальные концентрации (C_{max}) в плазме достигаются через 3–4 часа. Второй пик максимальных концентраций препарата в плазме крови отмечается через 24 часа после приема кабозантиниба, что может указывать на кишечно-печеночную рециркуляцию препарата.

При повторном ежедневном приеме кабозантиниба в дозе 140 мг в течение 19 дней отмечено приблизительно 4–5-кратное увеличение экспозиции кабозантиниба (AUC, площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время») по сравнению с однократным приемом дозы.

Равновесные концентрации кабозантиниба достигаются примерно на 15-й день. У здоровых добровольцев однократный прием кабозантиниба в дозе 140 мг вместе с пищей с высоким содержанием жира приводит к увеличению значения C_{max} и AUC на 41 % и 57 %, соответственно, по сравнению с приемом натощак. Информация о влиянии пищи на абсорбцию кабозантиниба через 1 час после приема препарата отсутствует.

Распределение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2024 № 18149
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Кабозантиниб *in vitro* значительно связывается с белками плазмы крови человека (≥99,7 %). Рассчитанный на основании популяционной фармакокинетической модели, объём распределения в центральном компартменте (V_c/F) оценивался в 212 л.

Метаболизм

Метаболизм кабозантиниба оценивался *in vivo*. В плазме крови определялось четыре метаболита препарата с экспозицией (AUC) на 10 % превышающей уровень исходного вещества: XL184-N-оксид, продукт расщепления амида XL184, моногидроксисульфат XL184 и продукт расщепления 6-дезметиламид сульфат. Экспозиция неконъюгированных метаболитов (XL184-N-оксида и продукта расщепления амида XL184), обладающих активностью менее 1 % от активности исходного кабозантиниба, составляет менее 10 % каждый от общей экспозиции препарата в плазме крови.

Кабозантиниб является субстратом изофермента CYP3A4 *in vitro*; нейтрализующие антитела к изоферменту CYP3A4 ингибируют образование метаболита XL184-N-оксида более, чем на 80 % в НАДФН-зависимых микросомах печени человека. Напротив, нейтрализующие антитела к изоферментам CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 и CYP2E1 не влияли на образование метаболитов кабозантиниба. Нейтрализующие антитела к изоферменту CYP2C9 оказывали минимальное влияние на метаболизм кабозантиниба (содержание метаболитов снижалось менее, чем на 20 %).

Элиминация

В популяционном фармакокинетическом анализе кабозантиниба с использованием данных, собранных у 1883 пациентов и 140 здоровых добровольцев после перорального приема доз от 20 мг до 140 мг, период полувыведения кабозантиниба из плазмы составляет около 110 часов. Средний клиренс (CL/F) в равновесном состоянии составил 2,48 л/час. После однократного приема радиоактивно меченного [^{14}C]-кабозантиниба здоровыми добровольцами, уровень выделенной радиоактивности в течение 48 часов составил около 81 % от общей введенной радиоактивности, из них 54 % выделилось с калом и 27 % – с мочой.

Почечная недостаточность

Результаты исследования у пациентов с почечной недостаточностью при однократном приеме 60 мг кабозантиниба свидетельствуют о том, что C_{max} и $AUC_{o\text{-}inf}$ кабозантиниба были на 19 % и 30 % выше у пациентов с почечной недостаточностью легкой степени тяжести (90 % ДИ для C_{max} от 91,60 % до 155,51 %, $AUC_{o\text{-}inf}$ от 98,79 % до 171,26 %) и на 2 % и 6–7 % выше (90 % ДИ для C_{max} от 78,64 % до 133,52 %, $AUC_{o\text{-}inf}$ 79,61 % до 140,11 %) для пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести по сравнению с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2024 № 18149
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

пациентами с нормальной функцией почек. Применение кабозантиниба у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью не изучалось.

Печеночная недостаточность

На основании анализа популяционной фармакокинетики кабозантиниба у здоровых добровольцев и пациентов с раком (включая гепатоцеллюлярный рак), клинически значимого различия в среднем значении экспозиции кабозантиниба в плазме крови не наблюдалось среди пациентов с нормальной функцией печени (n=1425) и печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (n=558). Имеются ограниченные данные у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (n=15) в соответствии с критериями NCI-ODWG (Национальный институт онкологии – Рабочая группа по нарушению функции органа). Фармакокинетика кабозантиниба не оценивалась у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.

Раса

Популяционный фармакокинетический анализ не выявил клинически значимых различий в фармакокинетике кабозантиниба в зависимости от расы.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Кабозантиниб Дж, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

Микрокристаллическая целлюлоза (тип pH-101)

Кроскармеллоза натрия

Гидроксипропилцеллюлоза

Полоксамер 188

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Пленочная оболочка таблетки – Опадрай желтый 03K92254

Гипромеллоза (E464)

Титана диоксид (E171)

Глицерил триацетат

Краситель железа оксид желтый (E172)

Кабозантиниб Дж, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

Микрокристаллическая целлюлоза (тип pH-101)

Кроскармеллоза натрия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2024 № 18149
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

Гидроксипропилцеллюлоза

Полоксамер 188

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Пленочная оболочка таблетки – Опадрай розовый 03К540131

Гипромеллоза (Е464)

Титана диоксид (Е171)

Глицерил триацетат

Краситель железа оксид желтый (Е172)

Краситель железа оксид красный (Е172)

Кабозантиниб Дж, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Ядро таблетки

Микрокристаллическая целлюлоза (тип pH-101)

Кроскармеллоза натрия

Гидроксипропилцеллюлоза

Полоксамер 188

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Пленочная оболочка таблетки – Опадрай желтый 03К92254

Гипромеллоза (Е464)

Титана диоксид (Е171)

Глицерил триацетат

Краситель железа оксид желтый (Е172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 30 таблеток вместе с силикагелем (3 контейнера из полиэтилена высокой плотности с силикагелем по 1 г каждый) и медицинской ватой во флакон из полиэтилена высокой плотности, запечатанный защитным диском из алюминиевой фольги и укупоренный

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2024 № 18149
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

крышкой из полипропилена, снабженной устройством для защиты от вскрытия флакона детьми.

По 1 флакону с препаратом вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Джодас Экспоим»

140200, Московская обл., г. Воскресенск, ул. Московская, д. 45м, офис 4

Телефон: +7 (499) 503 01 92, +7 (980) 194 89 33

Электронная почта: info@jodas.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Джодас Экспоим», 140200, Московская обл., г. Воскресенск, ул. Московская, д. 45м, офис 4

Телефон: +7 (499) 503 01 92, +7 (980) 194 89 33

Адрес электронной почты: info@jodas.ru

Республика Беларусь

ЗАО «ДживаФарм», 220024, г. Минск, ул. Бабушкина, д. 13, к. 313

Телефон: (+375 33) 917 49 05

Адрес электронной почты: djivapharm@gmail.com

Республика Казахстан

ТОО «Prime Asia», 050000, г. Алматы, мкр-н Нур Алатау, ул. Темирбек Кожакеев, дом 70

Телефон: +7 (702) 822 50 01

Адрес электронной почты: Primeasiallckz@gmail.com

Республика Киргизия

ОсОО «Медсервис.KG», 720051, г. Бишкек, ул. Курманжан Датка, д. 131-133

Телефон: +996 (312) 36 90 39

Адрес электронной почты: medservice.kg@mail.ru

Республика Армения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 29.08.2024 № 18149
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

ООО «Рудиум Трединг», г. Ереван, ул. Кочарян, д. 18/52

Телефон: +374 (95) 66 36 68

Адрес электронной почты: rudiumtrading@gmail.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Кабозантиниб Дж доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org