

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

КАБОЗАНТИНИБ-ПРОМОМЕД, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

КАБОЗАНТИНИБ-ПРОМОМЕД, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

КАБОЗАНТИНИБ-ПРОМОМЕД, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: кабозантиниб.

КАБОЗАНТИНИБ-ПРОМОМЕД, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 20 мг кабозантиниба (в виде кабозантиниба (S)-малата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

КАБОЗАНТИНИБ-ПРОМОМЕД, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 40 мг кабозантиниба (в виде кабозантиниба (S)-малата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

КАБОЗАНТИНИБ-ПРОМОМЕД, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 60 мг кабозантиниба (в виде кабозантиниба (S)-малата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

КАБОЗАНТИНИБ-ПРОМОМЕД, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до желтого цвета, круглые, двояковыпуклые.

На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

КАБОЗАНТИНИБ-ПРОМОМЕД, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, круглые, двояковыпуклые.
На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

КАБОЗАНТИНИБ-ПРОМОМЕД, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от светло-желтого до желтого цвета, круглые, двояковыпуклые.

На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат КАБОЗАНТИНИБ-ПРОМОМЕД показан к применению у взрослых.

Почечно-клеточный рак

Препарат КАБОЗАНТИНИБ-ПРОМОМЕД показан к применению в качестве монотерапии для лечения распространенного почечно-клеточного рака:

- у взрослых пациентов с промежуточным или плохим прогнозом, не получавших ранее терапию;
- у взрослых пациентов после предшествующей терапии антиангиогенными препаратами (VEGF-таргетная терапия).

Препарат КАБОЗАНТИНИБ-ПРОМОМЕД в комбинации с ниволумабом показан к применению в качестве первой линии лечения распространенного почечно-клеточного рака у взрослых пациентов.

Печеночно-клеточный рак

Препарат КАБОЗАНТИНИБ-ПРОМОМЕД показан к применению в качестве монотерапии для лечения печеночно-клеточного рака у взрослых пациентов, после предшествующей терапии сорафенибом.

Дифференцированный рак щитовидной железы

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапия препаратом КАБОЗАНТИНИБ-ПРОМОМЕД должна проводиться врачом, имеющим опыт применения противоопухолевых лекарственных препаратов.

Режим дозирования

В качестве монотерапии

Рекомендуемая доза препарата КАБОЗАНТИНИБ-ПРОМОМЕД при почечно-клеточном раке, печеночно-клеточном 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-ПРОМОМЕД в комбинации с ниволумабом в первой линии лечения распространенного почечно-клеточного рака

Рекомендуемая доза препарата КАБОЗАНТИНИБ-ПРОМОМЕД 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. Лечение препаратом КАБОЗАНТИНИБ-ПРОМОМЕД следует продолжать до прогрессирования заболевания или до развития неприемлемой токсичности. Лечение 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-ПРОМОМЕД (см. таблицу 1). Когда требуется снижение дозы при монотерапии, рекомендуется уменьшить дозу сначала до 40 мг ежедневно, а затем до 20 мг в день.

При приеме препарата КАБОЗАНТИНИБ-ПРОМОМЕД в комбинации с ниволумабом, рекомендуется уменьшить дозу препарата КАБОЗАНТИНИБ-ПРОМОМЕД 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-ПРОМОМЕД в случае развития нежелательных реакций

Нежелательная реакция и степень тяжести	Коррекция лечения
Нежелательные реакции 1 и 2 степени тяжести, которые являются переносимыми и легко купируются	Корректировка 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 устранена до ≤ 1 степени тяжести. Проводят симптоматическое лечение в соответствии с показаниями. Рассматривают повторное начало лечения при сниженной 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 устранена до ≤ 1 степени тяжести. Проводят симптоматическое лечение в соответствии с показаниями. Рассматривают повторное начало лечения при сниженной дозе.
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-ПРОМОМЕД при уменьшенной дозе. Если неблагоприятная реакция не устраняется, навсегда прекращают терапию препаратом КАБОЗАНТИНИБ-ПРОМОМЕД.
Повышение уровня ферментов печени у пациентов с почечно-клеточным раком, получавших препарат КАБОЗАНТИНИБ-ПРОМОМЕД в сочетании с ниволумабом	
Аланинаминотрансфераза (АЛТ) или аспартатаминотрансфераза (АСТ) > 3 раз, но ≤ 10 раз от верхней границы нормы (ВГН) без сопутствующего увеличения общего билирубина ≥ 2 раз от ВГН	Временно прекращают лечение препаратом КАБОЗАНТИНИБ-ПРОМОМЕД и ниволумабом до тех пор, пока нежелательная реакция не будет устранена 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 или > 3 раз от ВГН с сопутствующим увеличением общего билирубина ≥ 2 раза от ВГН.	Прекращают терапию препаратом КАБОЗАНТИНИБ-ПРОМОМЕД и ниволумабом. Может быть рассмотрена терапия глюкокортикостероидами при подозрении на иммуноопосредованную реакцию.
---	---

Примечание: Степени токсичности приведены в соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института онкологии, версия 4.

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

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

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

Раса

Коррекция дозы в зависимости от этнической принадлежности 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 тяжелой почечной недостаточностью, 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 тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью), так как клинический опыт применения у таких пациентов отсутствует.

Пациенты с сердечной недостаточностью

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

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-ПРОМОМЕД.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу 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, повышение артериального давления, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, протеинурию и отклонения 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 опорном клиническом исследовании (METEOR) 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 временного прекращения терапии – 38 дней.

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

В клиническом исследовании (CA2099ER) у пациентов с почечно-клеточным раком, получавших кабозантиниб в комбинации с ниволумабом в качестве терапии первой линии, снижение дозы или временное прекращение терапии по причине развития нежелательных реакций произошло у 54,1 % и 73,4 % пациентов, соответственно. Повторное снижение дозы потребовалось у 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 печеночно-клеточным раком после предшествующей системной терапии, снижение дозы и временное прекращение терапии произошло 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 временного прекращения терапии – 28 дней.

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

Гепатотоксичность

У пациентов, принимающих кабозантиниб, часто наблюдаются отклонения от нормы биохимических показателей функции печени (увеличение активности АЛТ, АСТ и содержания билирубина). Рекомендуется провести анализы для оценки состояния печени (АЛТ, АСТ и билирубин) до начала лечения кабозантинибом и тщательно контролировать во время лечения. Для пациентов с ухудшением биохимических показателей функции печени, которые считаются связанными с лечением кабозантинибом (то есть, когда альтернативная причина не очевидна), следует соблюдать рекомендации по изменению 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 через печень. Рекомендуется тщательный

мониторинг общей безопасности у пациентов с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести. У более высокой относительной доли пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по Чайлд-Пью) развилась печеночная энцефалопатия во время терапии кабозантинибом.

Препарат КАБОЗАНТИНИБ-ПРОМОМЕД не рекомендуется применять у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью), так как кабозантиниб не изучался в этой популяции, и экспозиция кабозантиниба в плазме крови может быть увеличена у таких пациентов.

Печеночная энцефалопатия

В клиническом исследовании (CELESTIAL) у пациентов с печеночно-клеточным раком печеночная энцефалопатия чаще отмечалась в группе пациентов, принимавших кабозантиниб, чем в группе плацебо. Диарея, рвота, снижение аппетита и нарушение баланса электролитов были связаны с приемом кабозантиниба. У пациентов с печеночно-клеточным раком с нарушением функции печени такие не печеночные реакции могут быть провоцирующими факторами для развития печеночной энцефалопатии. Пациентов следует контролировать на предмет признаков и симптомов печеночной энцефалопатии.

Перфорация 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 предшествующей хирургической операции (особенно, когда это связано 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 для развития анального свища. Следует отменить терапию кабозантинибом у пациентов с перфорацией желудочно-кишечного тракта или свищем, 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, электролитного дисбаланса и потери веса следует начать незамедлительное медицинское 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 устойчивых или повторяющихся существенных нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (см. таблицу 1 в разделе 4.2.).

Тромбоэмболия

При приеме кабозантиниба имеется повышенный риск развития венозной тромбоэмболии, включая легочную эмболию, и артериальной тромбоэмболии, 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 печеночно-клеточным раком, принимавших кабозантиниб, наблюдался тромбоз воротной вены, включая одно событие с летальным исходом. Пациенты с инвазией воротной вены в анамнезе, по-видимому, имели более высокий риск развития тромбоза воротной вены.

Следует отменить терапию кабозантинибом у пациентов, у которых развивается острый инфаркт миокарда или любые другие клинически значимые тромбоэмболические осложнения.

Кровотечение

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 назначать пациентам, которые находятся в группе риска или имеют тяжелое кровотечение в анамнезе.

В клиническом исследовании (CELESTIAL) у пациентов с печеночно-клеточным 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 печеночно-клеточным раком могут включать инвазию опухоли крупных кровеносных сосудов и наличие цирроза печени в качестве исходного заболевания, что приводит 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 или с высоким риском возникновения кровотечения, не получавших или частично получавших терапию, также были исключены из этого исследования.

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

Аневризмы и расслоения артерии

Применение ингибиторов VEGF (фактора роста эндотелия сосудов) у пациентов с артериальной гипертензией или без нее может способствовать образованию аневризм и/или расслоениям артерии. Пациенты с факторами риска, такими как артериальная гипертензия или аневризма в анамнезе, должны тщательно оцениваться до начала лечения кабозантинибом.

Тромбоцитопения

В клиническом исследовании (CELESTIAL) у пациентов с печеночно-клеточным раком отмечались тромбоцитопения и снижение числа тромбоцитов. Во время лечения кабозантинибом следует контролировать уровень тромбоцитов и изменять дозу в зависимости от тяжести тромбоцитопении (см. таблицу 1 в разделе 4.2.).

Осложнения заживления раны

При приеме кабозантиниба существует повышенный риск развития осложнений заживления раны. Лечение кабозантинибом следует прекратить, по крайней мере, за 28 дней до запланированной операции, включая стоматологическую операцию, если это возможно. Решение возобновить терапию кабозантинибом после операции должно основываться на клинической оценке адекватности заживления раны. Следует отменить 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. Во время лечения кабозантинибом у всех пациентов следует контролировать развитие артериальной гипертензии и, при необходимости, проводить лечение по стандартной схеме. В случае стойкого повышения артериального давления, несмотря на использование антигипертензивных средств, прием кабозантиниба следует прервать до восстановления нормальных значений артериального давления, после чего прием кабозантиниба можно возобновить в сниженной дозе. Терапию кабозантинибом следует прекратить при развитии тяжелой и стойкой артериальной гипертензии, не отвечающей на антигипертензивную терапию, или гипертонического криза.

Остеонекроз

При приеме кабозантиниба наблюдались случаи остеонекроза челюсти. Перед началом приема кабозантиниба и периодически во время терапии кабозантинибом 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, связанные с остеонекрозом челюсти, такие как бисфосфонаты. Кабозантиниб следует отменить 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 повышенный риск развития протеинурии. Во время лечения кабозантинибом следует регулярно контролировать белок в моче. При развитии у пациентов нефротического синдрома кабозантиниб следует отменить.

Задний обратимый лейкоэнцефалопатический синдром

При приеме кабозантиниба наблюдалось развитие заднего обратимого лейкоэнцефалопатического синдрома, так же известного как синдром задней обратимой энцефалопатии. У каждого пациента с множественными симптомами, включая эпилептиформные припадки, головную боль, нарушения зрения, спутанность сознания или изменение психического статуса необходимо рассматривать возможность развития данного синдрома. Лечение кабозантинибом следует отменять при развитии заднего обратимого лейкоэнцефалопатического синдрома.

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 электрокардиографии (ЭКГ) и концентрации электролитов в крови (кальций, калий и магний).

Дисфункция щитовидной железы

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

Отклонения от нормы биохимических лабораторных показателей

Увеличенная частота нарушений электролитного баланса (включая гипо- и гиперкалиемию, гипомагниемию, гипокальциемию, гипонатриемию) была связана с приемом кабозантиниба. Рекомендуется контролировать биохимические параметры во время лечения кабозантинибом и применять соответствующую заместительную терапию в соответствии со стандартной клинической практикой, если это необходимо. Случаи печеночной энцефалопатии у пациентов с печеночно-клеточным 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. таблицу 1 в разделе 4.2.).

Индукторы и ингибиторы изофермента CYP3A4

Кабозантиниб является субстратом для CYP3A4. Одновременное введение 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 применения препаратов, которые являются мощными индукторами изофермента CYP3A4, на фоне лечения кабозантинибом.

Субстраты Р-гликопротеина

Кабозантиниб является ингибитором транспортной активности Р-гликопротеина ($IC_{50} = 7,0$ мкМ), но не является субстратом Р-гликопротеина. В связи с этим при совместном введении кабозантиниба и субстратов Р-гликопротеина, кабозантиниб может увеличивать концентрации последних в плазме крови. Пациенты, получающие

кабозантиниб, должны быть предупреждены о возможном взаимодействии при одновременном применении с субстратами Р-гликопротеина (например, фексофенадин, алискирен, амбрисентан, дабигатрана этексилат, 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).

Вспомогательные вещества

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

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, площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время», увеличивалась на 38 %). Следует соблюдать осторожность при одновременном применении мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, ритонавир, итраконазол, эритромицин, кларитромицин, грейпфрутовый сок) с кабозантинибом.

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 уменьшалась 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 разовой дозой кабозантиниба 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 H₂-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 колестагель, 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.

Из-за значительного связывания кабозантиниба с белками плазмы крови возможно взаимодействие с варфарином, основанное на механизме вытеснения из связи с белками. В случае их одновременного применения следует контролировать значения международного нормализованного отношения (МНО).

Субстраты Р-гликопротеина

Кабозантиниб является ингибитором транспортной активности Р-гликопротеина (IC₅₀ = 7,0 мкМ), но не является субстратом Р-гликопротеина. В связи с этим, при совместном применении кабозантиниба и субстратов Р-гликопротеина, кабозантиниб может увеличивать концентрации последних в плазме крови. Пациенты, получающие кабозантиниб, должны быть предупреждены о возможном взаимодействии при одновременном применении с субстратами Р-гликопротеина (например, фексофенадин, алискирен, амбрисентан, дабигатрана этексилат, дигоксин, колхицин, маравирок, позаконазол, ранолазин, саксаглиптин, ситаглиптин, талинолол, толваптан).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом / Контрацепция у мужчин и женщин

Пациенткам репродуктивного возраста 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-х 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.

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Кабозантиниб в качестве монотерапии

Наиболее распространенными серьезными нежелательными реакциями в популяции с почечно-клеточным раком (≥ 1 % частоты возникновения) являются боль в животе, диарея, тошнота, повышение артериального давления, эмболия, гипонатриемия, легочная эмболия, рвота, дегидратация, слабость, астения, снижение аппетита, тромбоз глубоких вен, головокружение, гипомагниемия и синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии.

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

Наиболее распространенными серьезными нежелательными реакциями в популяции с печеночно-клеточным 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 (отмечены не менее, чем у 25 % пациентов) в популяции с печеночно-клеточным раком были диарея, снижение аппетита, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, слабость, тошнота, повышение артериального давления и рвота.

Согласно первичному анализу эффективности в популяции с дифференцированным раком щитовидной железы с медианной продолжительностью лечения 4,4 месяца (диапазон 0,0–15,7) серьезные нежелательные реакции, встречающиеся у более чем 1 % пациентов, включают диарею, тромбоэмболию легочной артерии, одышку, тромбоз глубоких вен, гипертензию и гипокальциемию.

Наиболее частые нежелательные реакции любой степени (развившиеся не менее чем у 25 % пациентов) в популяции с дифференцированным раком щитовидной железы включали диарею, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, артериальную гипертензию, усталость и кровотечение.

Нежелательные реакции, зарегистрированные в объединенном наборе данных для пациентов, получавших кабозантиниб в качестве монотерапии при печеночно-

клеточном раке, почечно-клеточном раке и дифференцированном раке щитовидной железы ($n = 1043$), перечислены в таблице 2 согласно Системно-органным классам медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности (MedDRA) и категориям частоты проявления реакций.

Кабозантиниб в комбинации с ниволумабом в первой линии лечения распространенного почечно-клеточного рака

При применении кабозантиниба в комбинации с ниволумабом, перед началом лечения ознакомьтесь с ОХЛП ниволумаба. Дополнительную информацию о профиле безопасности монотерапии ниволумабом можно найти в ОХЛП ниволумаба.

При приеме кабозантиниба 40 мг один раз в день в комбинации с ниволумабом 240 мг в популяции с почечно-клеточным раком ($n = 320$) с минимальным периодом наблюдения 16 месяцев наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями ($\geq 1\%$ частоты возникновения) были диарея, пневмонит, тромбоэмболия легочной артерии, пневмония, гипонатриемия, лихорадка, недостаточность коры надпочечников, рвота, дегидратация. Наиболее частыми нежелательными реакциями ($\geq 25\%$ частоты возникновения) были диарея, слабость, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, стоматит, скелетно-мышечная боль, повышение артериального давления, сыпь, гипотиреоз, снижение аппетита, тошнота, боль в животе. Большинство нежелательных реакций были от легкой до средней степени тяжести (степень 1 или 2).

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 категориями частоты проявления реакций.

Табличное резюме нежелательных реакций

Ниже представлены данные, полученные при применении кабозантиниба.

Нежелательные реакции перечислены по частоте в соответствии со следующей градацией: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (невозможно определить на основании имеющихся данных).

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

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Инфекции и инвазии</i>					
	абсцесс				
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>					
анемия	нейтропения				
тромбоцитопения	лимфопения				
<i>Эндокринные нарушения</i>					
гипотиреоз*					
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>					
снижение аппетита	дегидратация				
гипомагниемия	гипофосфатемия				
гипокалиемия	гипонатриемия				
гипоальбуминемия	гипокальциемия				
	гиперкалиемия				
	гипербилирубинемия				
	гипергликемия				
	гипогликемия				
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>					
дисгевзия	периферическая нейропатия ^a	судороги			синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES)
головная боль		острое нарушение мозгового кровообращения			
головокружение					
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>					
	шум в ушах				
<i>Нарушения со стороны сердца</i>					
					инфаркт миокарда

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>					
повышение артериального давления	венозный тромбоз ^b	гипертонический криз			аневризма
кровотечение*	артериальный тромбоз				расслоение артерии
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>					
дисфония	легочная эмболия				
диспноэ					
кашель					
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>					
диарея*	перфорация желудочно-кишечного тракта*				
тошнота	панкреатит				
рвота	свищ*				
стоматит	гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь				
запор	геморрой				
боль в животе	боль в ротовой полости				
диспепсия	сухость во рту				
	дисфагия				
	глоссодиния				
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>					
	печеночная энцефалопатия*	холестатический гепатит			
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>					
синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии	зуд				

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
сыпь	алопеция				
	сухость кожи				
	акне-формный дерматит				
	изменение цвета волос				
	гиперкератоз				
	эритема				
<i>Нарушение со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>					
боль в конечности	мышечный спазм	остеонекроз челюсти			
	боль в суставах				
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>					
	протеинурия				
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>					
слабость					
воспаление слизистой					
астения					
периферический отек					
<i>Лабораторные и инструментальные данные^c</i>					
снижение массы тела	повышение активности щелочной фосфатазы в крови				
повышение активности АЛТ и АСТ в плазме крови	повышение активности гамма-глутамил-трансферазы				
	повышение концентрации креатинина в крови				
	повышение активности амилазы				

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
	повышение концентрации липазы				
	повышение концентрации холестерина в крови				
	повышение концентрации триглицеридов в крови				
<i>Травмы, отравления и осложнения процедур</i>					
	осложнение заживления раны ^d				

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

- a включая периферическую нейропатию, в основном сенсорную и полинейропатию
- b все случаи венозных тромбозов, включая тромбоз глубоких вен
- c на основании сообщений о нежелательных реакциях
- d нарушение и осложнение заживления в месте разреза, при расхождении краев раны

Таблица 3. Нежелательные реакции кабозантиниба в комбинации с ниволумабом

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Инфекции и инвазии</i>					
инфекция верхних дыхательных путей	пневмония				
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>					
	эозинофилия				
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>					
	гиперчувствительность (включая анафилактическую реакцию)	реакция гиперчувствительности, связанная с инфузией			
<i>Эндокринные нарушения</i>					

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
гипотериоз	недостаточность коры надпочечников	гипофизит			
гипертериоз		тиреоидит			
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>					
снижение аппетита	дегидратация				
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>					
дисгевзия		аутоиммунный энцефалит			
головная боль	периферическая нейропатия	синдром Гийена-Барре			
головокружение		миастенический синдром			
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>					
		шум в ушах			
<i>Нарушения со стороны органов зрения</i>					
	сухость глаза	увеит			
	нечеткое зрение				
<i>Нарушения со стороны сердца</i>					
	мерцательная аритмия	миокардит			
	тахикардия				
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>					
повышение артериального давления	тромбоз ^a				
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>					
дисфония	пневмония				
диспноэ	легочная эмболия				
кашель	кровотечение из носа				
	плевральный выпот				
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>					

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
диарея	колит	панкреатит			
тошнота	гастрит	перфорация тонкого кишечника ^b			
рвота	боль в ротовой полости	глоссодиния			
стоматит	сухость во рту				
запор	геморрой				
боль в животе					
диспепсия					
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>					
	гепатит				
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>					
синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии	алопеция	псориаз			
зуд	сухость кожи	крапивница			
сыпь ^c	эритема				
	изменение цвета волос				
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>					
скелетно-мышечная боль ^d	артрит	миопатия			
боль в суставах		остеонекроз челюсти			
мышечный спазм		свищ			
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>					
протеинурия	почечная недостаточность	нефрит			
	острая почечная недостаточность				
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>					
слабость	боль				

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
лихорадка	боль в груди				
отеки					
<i>Лабораторные и инструментальные данные^е</i>					
повышение активности АЛТ и АСТ в плазме крови	повышение концентрации холестерина в крови				
гипофосфатемия	повышение концентрации триглицеридов в крови				
гипокальциемия					
гипомагниемия					
гипонатриемия					
гипергликемия					
лимфопения					
повышение активности щелочной фосфатазы в крови					
повышение активности амилазы					
повышение концентрации липазы					
повышение концентрации креатинина в крови					
тромбоцитопения					
анемия					
гиперкалиемия					
нейтропения					
лейкопения					

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
гиперкальциемия					
гипогликемия					
гипокалиемия					
повышение общего билирубина					
гипермагниемия					
гипернатриемия					
снижение массы тела					

Частота нежелательных реакций, представленных в таблице 3, может быть не полностью обусловлена монотерапией кабозантинибом, но может также быть вызвана основным заболеванием или ниволумабом, используемого в комбинации.

- a Тромбоз – это сложный термин, который включает тромбоз воротной вены, тромбоз легочной вены, легочный тромбоз, тромбоз аорты, артериальный тромбоз, тромбоз глубоких вен, тромбоз подвздошной вены, тромбоз полых вен, венозный тромбоз, 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, макуло-папулезную сыпь, папулезную сыпь, зудящую сыпь.
- d Скелетно-мышечная боль – это сложный термин, который включает боль в спине, боль в костях, скелетно-мышечную боль в 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 исследований среди пациентов, получавших кабозантиниб 60 мг ежедневно перорально в качестве монотерапии, с почечно-клеточным раком после предшествующей VEGF-таргетной терапии и не получавших предварительного лечения, пациентов с печеночно-клеточным раком и пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным или не подходящим для РИТ, при прогрессировании заболевания во время или после предшествующей системной терапии, и среди пациентов с печеночно-клеточным раком после предшествующей системной терапии или среди пациентов, получавших кабозантиниб 40 мг ежедневно перорально в комбинации с ниволумабом в качестве первой линии лечения распространенного 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 печеночно-клеточным 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 с прогрессированием заболевания во время или после предшествующей системной терапии (COSMIC-311), перфорация желудочно-кишечного тракта 4 степени была зарегистрирована через 14 недель лечения у одного пациента (0,8 %), получавшего кабозантиниб.

В исследовании, включавшем пациентов с распространенным почечно-клеточным раком, получавших кабозантиниб в комбинации с ниволумабом (CA2099ER), перфорация желудочно-кишечного тракта была зарегистрирована у 1,3 % (4/320) пациентов. Одна нежелательная реакция была 3 степени, две нежелательные 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 печеночно-клеточным 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 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 печеночно-клеточным 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 с прогрессированием заболевания во время или после предшествующей системной терапии (COSMIC-311), диарея была зарегистрирована у 51 % пациентов, получавших кабозантиниб (51/125); диарея 3 и 4 степени тяжести – у 7,2 % пациентов. Снижение дозы препарата и прекращение терапии вследствие развития диареи было зарегистрировано у 13/125 (10 %) и 20/125 (16 %) пациентов, соответственно.

В исследовании, включавшем пациентов с распространенным почечно-клеточным раком, получавших кабозантиниб в комбинации с ниволумабом (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 и снижение дозы или отмена терапии вследствие развития диареи было зарегистрировано у 26,3 % (84/320) и 2,2 % (7/320) пациентов соответственно.

Свищи

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, не получавших предварительного лечения (CABOSUN), о случаях возникновения свищей не сообщалось.

В исследовании, включавшем пациентов с печеночно-клеточным 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 с прогрессированием заболевания во время или после предшествующей системной терапии (COSMIC-311), о случаях образования свищей не сообщалось.

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

В исследовании, включавшем пациентов с печеночно-клеточным 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 комбинации с ниволумабом (CA2099ER), частота возникновения кровотечений (≥ 3 степени тяжести) составляла 1,9 % (6/320).

В исследовании, включавшем пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы с прогрессированием заболевания во время или после предшествующей системной терапии (COSMIC-311), частота возникновения кровотечений (≥ 3 степени тяжести) при приеме кабозантиниба составила 2,4 % (3/125). Медиана времени до развития этой нежелательной реакции составила 14 недель.

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 клинических исследованиях 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 сочетании 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 после предшествующей VEGF-таргетной терапии (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 недели (диапазон: от 2 до 106,6 недель; $n = 85$). Эта нежелательная реакция разрешилась 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, не получавших ранее лечения (CABOSUN), гипотиреоз был зарегистрирован у 23 % (18/78) пациентов, получавших кабозантиниб.

В исследовании, включавшем пациентов с печеночно-клеточным раком (CELESTIAL), гипотиреоз был 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 с прогрессированием заболевания во время или после предшествующей системной терапии (COSMIC-311), гипотиреоз 1-2 степени тяжести был зарегистрирован у 2,4 % (3/125) пациентов, не требовавший коррекции лечения.

В исследовании, включавшем пациентов с распространенным почечно-клеточным раком, получавших кабозантиниб в комбинации с ниволумабом (CA2099R), 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

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения

«Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

Комитета медицинского и фармацевтического контроля МЗ РК

Адрес: 010000, г. Астана, ул. Иманова, 13, БЦ «Нурсаулет»

Телефон: +7 7172 78 98 28

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон: +375 17 231 85 14

Факс: +375 17 252 53 58

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by

Республика Армения

Научный Центр Экспертизы Лекарств и Медицинских Технологий им. академика

Э. ГАБРИЕЛЯНА

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

Телефон: +374 60 83 00 73

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве
здравоохранения Кыргызской Республики

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

Телефон: 0800 800 26 26

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Не существует специфического антидота к кабозантинибу. В случае подозрения на передозировку, следует прекратить применение 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 различных рецепторных тирозинкиназ, участвующих в процессе роста опухоли, ангиогенеза, ремоделировании костной ткани, формирования лекарственной устойчивости и образования метастазов. Ингибирующая активность кабозантиниба оценивалась против целого ряда киназ, и кабозантиниб идентифицировали как ингибитор MET (рецептора фактора роста гепатоцитов) и 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) и TIE-2.

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

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) 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. Употребление пищи через 1 час после приема препарата не оказывает влияния на всасывание кабозантиниба.

Распределение

Кабозантиниб *in vitro* значительно связывается с белками плазмы крови человека ($\geq 99,7$ %). Рассчитанный на основании популяционной фармакокинетической модели,

объем распределения в центральном компартменте (V_c/F) оценивался в 212 л. Связывание с белками не изменялось у пациентов с нарушением функции почек или печени легкой или средней степени тяжести.

Биотрансформация

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_{0-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_{0-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_{0-inf} от 79,61 % до 140,11 %) для пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести по

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

Печеночная недостаточность

На основании фармакокинетического анализа кабозантиниба объединенной популяции у здоровых добровольцев и пациентов с раком (включая печеночно-клеточный 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 СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

КАБОЗАНТИНИБ-ПРОМОМЕД, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Целлюлоза микрокристаллическая

Лактоза безводная

Гипролоза

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Гипромеллоза

Титана диоксид (E171)

Триацетин

Краситель железа оксид желтый (E172)

КАБОЗАНТИНИБ-ПРОМОМЕД, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Целлюлоза микрокристаллическая

Лактоза безводная

Гипролоза

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Гипромеллоза

Титана диоксид (E171)

Триацетин

КАБОЗАНТИНИБ-ПРОМОМЕД, 60 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Целлюлоза микрокристаллическая

Лактоза безводная

Гипролоза

Кроскармеллоза натрия

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Гипромеллоза

Титана диоксид (E171)

Триацетин

Краситель железа оксид желтый (E172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 25 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 5, 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ/ПВДХ/ПВХ или пленки ОПА/АЛ/ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30 таблеток в банку из полиэтилена высокой плотности, укупоренную крышкой навинчиваемой из полипропилена с контролем первого вскрытия со вставкой из силикагеля или в банку полимерную из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой навинчиваемой из полиэтилена низкого давления с мембраной, или в банку полимерную из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой навинчиваемой

из полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия для лекарственных средств, или в банку из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой навинчиваемой из полиэтилена низкого давления и смеси из полиэтилена высокого давления и полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия, или в банку полимерную с барьерной горловиной из полиэтилена низкого давления, укупоренную крышкой натягиваемой из полиэтилена низкого давления и/или полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия.

Допускается вкладывать в банку пакет-осушитель (силикагель) в количестве 2-3 штук и/или вату медицинскую гигроскопическую.

Одну банку вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

3 контурные ячейковые упаковки по 10 таблеток или 6 контурных ячейковых упаковок по 5 таблеток вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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 «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Электронная почта: reception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация и Республика Армения

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: Российская Федерация, 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Круглосуточный телефон горячей линии фармаконадзора: 8-800-777-86-04 (бесплатно)

Электронная почта: reception@promomed.pro, armenia@drugsafety.ru, document@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

Кыргызская Республика

ОсОО «ДАСМЕД»

Адрес: Кыргызская Республика, 720040, г. Бишкек, ул. Токтогула, д. 108

Телефон: + (996) 703-699-466

Электронная почта: pv@dasmed.kg, kyrgyzstan@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

Республика Беларусь

ООО «МЕДТЕХПРОМ»

Адрес: Республика Беларусь, 220118, г. Минск, ул. Машиностроителей, д. 29, пом. 1

Телефон: + (375) 17-336-04-51, + (375) 17-336-04-20

Электронная почта: medtehprom@tuf.by, belarus@drugsafety.ru, document@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

Республика Казахстан

ТОО «Decalog» (ДЕКАЛОГ)

Адрес: Республика Казахстан, 050050, г. Алматы, ул. Глазунова, 41А-4

Телефон: +7 (701) 731-52-18

Электронная почта: decalog@nur.kz, kazakhstan@drugsafety.ru, adversereaction@drugsafety.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата КАБОЗАНТИНИБ-ПРОМОМЕД доступна на информационном портале Евразийского экономического союза и информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>