

卡博替尼 (Cometriq, Cabozantinib) FDA 官方说明书

1 适应症和用途

COMETRIQ 适用于治疗有进展性, 转移甲状腺髓样癌(MTC)患者。

2 剂量和给药方法

2.1 推荐剂量

COMETRIQ 的推荐剂量为每天 140 mg(1 剂 80-mg 和 3 剂 20-mg 胶囊)。不要与食物给予 COMETRIQ。指导患者服用 COMETRIQ 前至少 2 小时, 后至少 1 小时不要进食。继续治疗直至疾病进展或不接受毒性。

整个吞服 COMETRIQ 胶囊。不要打开 COMETRIQ 胶囊。

在下 1 剂 12 小时内不要服用丢失剂量。

COMETRIQ 期间不要摄取已知抑制细胞色素 P450 食物(如, 葡萄柚, 葡萄柚汁)或营养补充物。

2.2 剂量调整

对不良反应

对 NCI CTCAE 4 级出血不良反应, 3 级或更大非出血性不良反应或不能耐受 2 级不良反应不给 COMETRIQ。

对不良反应的解决/改善(即, 返回基线或解决至 1 级), 减低剂量如下:

- 如既往接受 140 mg 每天给药, 恢复治疗在 100 mg 每天(1 粒 80-mg 和 1 粒 20-mg 胶囊)
- 如既往接受 100 mg 每天给药, 恢复治疗在 60 mg 每天(3 粒 20-mg 胶囊)
- 如既往接受 60 mg 每天给药, 恢复在 60 mg 如耐受, 否则, 终止 COMETRIQ

对任何以下情况永远终止 COMETRIQ:

- 发生内脏穿孔或瘘管形成

- 严重出血
- 严重动脉血栓栓塞事件(如, 心肌梗死, 脑梗死)
- 肾病综合征
- 恶性高血压, 高血压危象, 尽管最优化医学处理持久不能控制高血压
- 颌骨骨坏死
- 可逆性后部白质脑病综合征

有肝受损患者中

有中度和严重肝受损患者建议不使用 COMETRIQ[见警告和注意事项(5.11)和特殊人群中使用(8.6)]。

用 CYP3A4 抑制剂患者

接受 COMETRIQ 患者避免同时使用强 CYP3A4 抑制剂(如, 酮康唑[ketoconazole], 伊曲康唑[itraconazole], 克拉霉素[clarithromycin], 阿扎那韦[atazanavir], 奈法唑酮[nefazodone], 沙奎那韦[saquinavir], 泰利霉素[telithromycin], 利托那韦[ritonavir], 印地那韦[indinavir], 奈非那韦[nelfinavir], 伏立康唑[voriconazole])[见警告和注意事项(5.10)和药物相互作用(7.1)]。

对需要与强 CYP3A4 抑制剂治疗患者, 减低每天 COMETRIQ 剂量 40 mg(例如, 从 140 mg 至 100 mg 每天或从 100 mg 至 60 mg 每天)。终止强抑制剂后 2 至 3 天恢复开始 CYP3A4 抑制剂前使用的剂量。

用强 CYP3A4 诱导剂患者

避免同时强 CYP3A4 诱导剂(如, 苯妥英[phenytoin], 卡马西平[carbamazepine], 利福平[rifampin], 利福布丁[rifabutin], 利福喷丁[rifapentine], 苯巴比妥[phenobarbital])慢性使用如可得到另一种治疗[见警告和注意事项(5.10)和药物相互作用(7.2)]。

不要摄取已知诱导细胞色素 P450 活性的食物或营养补充物(如, 圣约翰草(Hypericum perforatum))。

对需要用强 CYP3A4 诱导剂治疗患者, 当耐受增加每天 COMETRIQ 剂量 40 mg(例如, 从 140 mg 至 180 mg 每天或从 100 mg 至 140 mg 每天)。强诱导剂终止后 2 至 3 天开始 CYP3A4 诱导剂恢复以前所用剂量。COMETRIQ 的每天剂量不应超过 180 mg。

3 剂型和规格

COMETRIQ 20-mg 明胶胶囊是灰色，胶囊体部印有黑色“XL184 20mg”。

COMETRIQ 80-mg 明胶胶囊是瑞典橙色，胶囊体部印有黑色“XL184 80mg”。

4 禁忌证

无。

5 警告和注意事项

5.1 穿孔和瘘管

COMETRIQ 治疗患者报道胃肠道(GI)穿孔和瘘管分别为 3%和 1%。所有是严重和 1 例 GI 瘘管为致命性(< 1%)。COMETRIQ-治疗患者报道非-GI 瘘管包括气管/食道 4%。这些 2 例(1%) 是致命性。监视患者穿孔和瘘管的症状。经受穿孔或瘘管患者终止 COMETRIQ。

5.2 出血

用 COMETRIQ 严重和有时发生致命出血。在 COMETRIQ-治疗患者与安慰剂比较(3%相比 1%)，≥3 级出血事件发生率较高。

不要给予 COMETRIQ 至最近出血或咯血史患者。

5.3 血栓形成事件

COMETRIQ 治疗导致血栓形成事件发生率增加(COMETRIQ-治疗和安慰剂-治疗患者，静脉血栓栓塞：分别 6%相比 3%和动脉血栓栓塞：2%相比 0%)。

在发生急性心肌梗死或任何其他临床意义动脉血栓栓塞并发症患者中终止 COMETRIQ。

5.4 伤口并发症

用 COMETRIQ 曾报道伤口并发症。计划手术前至少 28 天停止用 Cometriq 治疗。手术后根据临床伤口愈合适当判断恢复 COMETRIQ 治疗。在裂开或伤口愈合需要医学干预并发症患者不给 COMETRIQ。

5.5 高血压

在随机试验中 COMETRIQ 治疗导致治疗-出现高血压发生率增加，用美国联合国家委员会对预防，检测，评价，和高血压治疗(修订 JNC 标准)1 期或 2 期高血压确定在 COMETRIQ-

治疗患者中 61%与之比较安慰剂-治疗患者为 30%。开始 COMETRIQ 和治疗期间有规则地监视血压。

对用医学处理没有适当控制的高血压不用 COMETRIQ；当控制，在减低剂量恢复 COMETRIQ。对用抗高血压治疗不能控制的严重高血压终止 COMETRIQ。

5.6 颌骨骨坏死

COMETRIQ-治疗患者颌骨骨坏死(ONJ)发生 1%。ONJ 可能表现为颌痛，骨髓炎，骨炎，骨质侵蚀，牙或牙周感染，牙痛，牙龈溃疡或侵蚀，牙科手术后持续颌痛或口腔愈合缓慢或颌。开始 COMETRIQ 前和 COMETRIQ 治疗期间定期地进行口腔检查。劝告患者关于良好口腔卫生实践。如可能，对于创伤性牙手术，在计划手术前不用 COMETRIQ 治疗至少 28 天。

5.7 掌足红肿综合征

用 cabozantinib 治疗患者 50%发生掌足红肿综合征(PPES)而 13%患者中为严重(≥ 3 级)。发生不能耐受 2 级 PPES 或 3-4 级 PPES 患者不用 COMETRIQ 直至改善至 1 级；减低剂量恢复 COMETRIQ。

5.8 蛋白尿

接受 COMETRIQ 患者观察到 4 例蛋白尿(2%)，包括 1 例有肾病综合征，与之比较接受安慰剂患者无。COMETRIQ 治疗期间有规则地监视尿蛋白。发生肾病综合征患者中终止 COMETRIQ。

5.9 可逆性后部白质脑病综合征

可逆性后部白质脑病综合征 (RPLS)，一种皮层下血管水肿综合征用 MRI 上特征诊断，发生在 1 例(<1%)患者。任何患者表现癫痫，头痛，视力障碍，混乱或精神功能改变进行 RPLS 评价。发生 RPLS 患者终止 COMETRIQ。

5.10 药物相互作用

避免 COMETRIQ 与药物是强 CYP3A4 诱导剂或抑制剂给药[见剂量和给药方法(2.1)和药物相互作用(7.1, 7.2)]。

5.11 肝受损

中度或严重肝受损患者建议不使用 COMETRIQ[见特殊人群中使用(8.6)]。

5.12 胚胎-胎儿毒性

当给予妊娠妇女 COMETRIQ 可致胎儿危害。在大鼠中在暴露低于人推荐剂量 Cabozantinib 是胚胎致死,在大鼠中有骨骼变异和内脏变异和兔中畸形发生率增加。如妊娠期间使用此药,如当用此药患者成为妊娠,应忠告患者对胎儿的潜在危害[见特殊人群中使用(8.1)]。

6 不良反应

在说明书中其他地方讨论下列严重不良反应:

- 穿孔和瘘管[见黑框警告,警告和注意事项(5.1)]
- 出血[见黑框警告,警告和注意事项(5.2)]
- 血栓栓塞事件[见警告和注意事项(5.3)]
- 伤口并发症[见警告和注意事项(5.4)]
- 高血压[见警告和注意事项(5.5)]
- 颌骨骨坏死[见警告和注意事项(5.6)]
- 掌足红肿综合征[见警告和注意事项(5.7)]
- 蛋白尿[见警告和注意事项(5.8)]
- 可逆性后部白质脑病综合征[见警告和注意事项 (5.9)]

6.1 临床试验经验

因为临床试验是在广泛不同情况下进行的,临床试验观察到不良反应率不能与另一种药临床试验发生率直接比较而且可能不反映实践中观察到的发生率。

在 330 例有进展性转移髓样甲状腺癌患者一项随机,双盲对照试验,患者随机接受 140 mg COMETRIQ(n = 214)或安慰剂(n = 109)给药每天直至疾病进展或不能耐受毒性在评价 COMETRIQ 的安全性[见临床研究(14.)]。下面描述数据反映中位暴露至 COMETRIQ 共 204 天。暴露至 COMETRIQ 人群 70%男性,90%白人,和中位年龄 55 岁。

在 COMETRIQ 组中 $\geq 25\%$ 的 COMETRIQ-治疗患者发生不良反应组间差别更频 $\geq 5\%$ 包括,以降顺序排列为:腹泻,口腔炎,掌足红肿综合征(PPES),体重减轻,食欲不振,恶心,疲乏,口腔痛,发色变化,味觉障碍,高血压,腹痛,和便秘。最常见实验室异常($>25\%$)是 AST 增加,ALT 增加,淋巴细胞减少,ALP 增加,低钙血症,中性粒细胞减少,血小板减少,低磷血症和高胆红素血症。 $\geq 5\%$ 的 COMETRIQ-治疗患者发生 3-4 级不良反应和实验室

异常，COMETRIQ 组更频，组间差别 $\geq 2\%$ 包括，降序排列；腹泻，PPES，淋巴细胞减少，低钙血症，疲乏，高血压，虚弱，ALT 增加，体重减轻，口腔炎，和食欲不振(见表 1，表 2)。

接受 COMETRIQ 患者发生致死性不良反应 6%和来自出血，肺炎，败血症，瘘管，心脏停搏，呼吸衰竭，和未指定死亡的结果。接受安慰剂患者致死性不良反应发生 5%和来自败血症，肺炎，和一般恶化的结果。

接受 COMETRIQ 患者 79%剂量减低与之比较接受安慰剂患者 9%。接受 COMETRIQ 患者给药延迟中位数 1 例与之比较接受安慰剂患者无。接受 COMETRIQ 患者不良反应导致研究治疗终止为 16%和接受安慰剂患者为 8%。用 COMETRIQ 治疗患者最频发不良反应导致永久终止是：低钙血症，增加酯酶，PPES，腹泻，疲乏，高血压，恶心，胰腺炎，支气管瘘管形成和呕吐。

接受 COMETRIQ 患者在首次剂量后 57%患者观察到甲状腺刺激激素(TSH)水平增加与之比较接受安慰剂患者为 19%(不管基线值)。COMETRIQ 组 92%患者曾甲状腺切除术，和首次给药前 89%用甲状腺激素替代治疗。

表1 在方案XL184-301中COMETRIQ-治疗患者选定不良反应发生较高每-患者发生率 [组间差别 ≥ 5% (所有级别)¹或≥2%(3-4级)]

MedDRA 系统器官类别/愿用名	Cabozantinib(n=214)		安慰剂(n=109)	
	所有级别	3-4级	所有级别	3-4级
胃肠道疾病				
腹泻	63	16	33	2
口腔炎 ²	51	5	6	0
恶心	43	1	21	0
口腔痛 ³	36	2	6	0
便秘	27	0	6	0
腹痛 ⁴	27	3	13	1
呕吐	24	2	2	1
吞咽困难	13	4	6	1
消化不良	11	0	0	0
痔疮	9	0	3	0
一般疾病和给药部位情况				
疲乏	41	9	28	3
虚弱	21	6	15	1
调查				
体重减轻	48	5	10	0
代谢和营养疾病				
食欲不振	46	5	16	1
脱水	7	2	2	1
肌肉骨骼和结缔组织疾病				
关节炎	14	1	7	0
肌肉痉挛	12	0	5	0
肌肉骨骼胸痛	9	1	4	0
神经系统疾病				
味觉障碍	34	0	6	0
头痛	18	0	8	0
眩晕	14	0	7	0
感觉异常	7	0	2	0
周边感觉神经病变	7	0	0	0
周边神经病变	5	0	0	0
精神病				
焦虑	9	0	2	0
呼吸, 胸和纵隔疾病				
发声困难	20	0	9	0
皮肤和皮下组织疾病				
掌足红肿综合征	50	13	2	0
发色变化/色素沉着, 灰	34	0	1	0
皮疹	19	1	10	0
干皮肤	19	0	3	0
脱发	16	0	2	0
红斑	11	1	2	0
角化过度症	7	0	0	0
血管疾病				
高血压	33	8	4	0
低血压	7	1	0	0

¹ 美国国立癌症研究所对不良事件常用名词标准版本3.0。² 包括下列各项: 口腔炎, 口疮炎, 口腔溃疡, 粘膜炎症。
³ 包括下列各项: 口腔痛, 口咽痛, 舌炎, 口腔烧灼综合征, 舌痛。⁴ 包括下列各项: 腹痛, 下腹痛, 上腹痛, 腹部强直, 腹部压痛, 食道痛

表2 在方案XL184-301中在COMETRIQ-治疗患者实验室异常发生率较高的患者% [组间差别≥5% (所有级别)或≥2% (3-4级)]

不良事件	COMETRIQ (n=214)		安慰剂(n=109)	
	所有级别	3-4级	所有级别	3-4级
化学				
AST增加	86	3	35	2
ALT增加	86	6	41	2
ALP增加	52	3	35	3
低钙血症	52	12	27	3
低磷血症	28	3	10	1
高胆红素血症	25	2	14	5
低镁血症	19	1	4	0
低钾血症	18	4	9	3
低钠血症	10	2	5	0
血液学				
淋巴细胞减少	53	16	51	11
中性粒细胞减少	35	3	15	2
血小板减少	35	0	4	3

ALT, 丙氨酸转氨酶; ALP, 碱性磷酸酶; AST, 天门冬氨酸转氨酶

按照美国修订的高血压预防, 检测, 评价和治疗联合国家委员会(JNC)分期标准, 接近所有COMETRIQ-治疗患者(96%相比 84%安慰剂)经受血压升高和 COMETRIQ-治疗患者明显高血压发生率比安慰剂-治疗患者高 1 倍(61%相比 30%)。无患者发生恶性高血压。

表3 在方案XL184-301中高血压的每-患者发生率

高血压, JNC ¹ 期	COMETRIQ N = 211 ³ (%)	安慰剂 N = 107 ³ (%)
正常: 0级: 收缩压 < 120 mmHg和舒张压 < 80 mmHg	4	15
预-高血压: 收缩压 ≥ 120 mmHg或舒张压 ≥ 80 mmHg	34	54
期 1: 收缩压 ≥ 140 mmHg或舒张压 ≥ 90 mmHg	46	25
期 2: 收缩压 ≥ 160 mmHg或舒张压 ≥ 100 mmHg	15	5
恶性: 舒张压 ≥ 120 mmHg	0	0

¹美国预防, 检测, 评价和治疗高血压国家委员会, JAMA 2003; 289:2560。当每时间点不能得到多个读数时应用标准被修饰, 因此不能平均。

²受试者分类是根据首次剂量至末次剂量后30天所有血压记录按最高类别。

³受试者首次剂量后至少有2次血压测量。

7 药物相互作用

7.1 CYP3A4 抑制剂的影响

健康受试者给予强 CYP3A4 抑制剂酮康唑(每天 400 mg 共 27 天)增加单次-剂量血浆 cabozantinib 暴露(AUC_{0-inf})38%。当服用 COMETRIQ 时避免用强 CYP3A4 抑制剂(如, 酮

康唑，伊曲康唑，克拉霉素，阿扎那韦，印地那韦，奈法唑酮，奈非那韦，利托那韦，沙奎那韦，泰利霉素，伏立康唑][见剂量和给药方法(2.1)和警告和注意事项(5.10)]。

7.2 CYP3A4 诱导剂的影响

健康受试者给予强 CYP3A4 诱导剂利福平(每天 600 mg 共 31 天)减低单次剂量血浆 cabozantinib 暴露(AUC_{0-inf}) 77%。用 COMETRIQ 时避免慢性共同给予强 CYP3A4 诱导剂(如地塞米松[dexamethasone]，苯妥英，卡马西平，利福平，利福布丁，利福喷丁，苯巴比妥，圣约翰草)[见剂量和给药方法(2.1)和警告和注意事项(5.10)]。

8 特殊人群中使用

8.1 妊娠

妊娠类别 D

风险总结

根据其作用机制，当给予妊娠妇女 COMETRIQ 可致胎儿危害。在大鼠中在暴露低于人推荐剂量，在大鼠中 Cabozantinib 是胚胎致死与增加颅变异和内脏变异发生率而兔中畸形。如妊娠期间使用此药或如当用此药时患者成为妊娠，应忠告患者胎儿潜在危害。

动物数据

在一项胚胎-胎儿发育研究其中妊娠大鼠在器官形成期时被给予每天剂量 cabozantinib，观察到与对照比较在剂量低至 0.03 mg/kg (在推荐剂量 AUC 小于人暴露 1%)增加妊娠丢失。在剂量等于或大于 0.01 mg/kg/day(按在推荐剂量 AUC 约人暴露的 0.03%)发现包括骨化延迟和骨骼变异。

在妊娠兔器官形成时每天给予 cabozantinib 在 3 mg/kg (按在推荐剂量 AUC 人约暴露的 11%)发现内脏畸形和变异包括减低脾大小和肺叶丢失。

8.2 哺乳母亲

不知道 cabozantinib 或其代谢物是否排泄在人乳汁中。因为许多药物排泄在人乳汁和因为哺乳婴儿来自 COMETRIQ 的严重不良反应潜能，应做出决策是否终止哺乳或终止药物，考虑药物对母亲的重要性。

8.3 儿童使用

未曾在儿童患者中研究 COMETRIQ 的安全性和有效性。

8.4 老年人使用

COMETRIQ 的临床研究未包括足够数量年龄 65 岁和以上患者确定他们反应是否不同于与较年轻患者。

8.5 女性和男性生殖潜能

避孕

用 COMETRIQ 治疗使用有效避孕和直至完成治疗后 4 个月。

生育能力

没有 COMETRIQ 对人生育能力的影响数据。在动物研究中 Cabozantinib 损害雄性和雌性生育能力[见非临床毒理学(13.1)]。

8.6 肝受损

未曾在有肝受损患者研究 Cabozantinib 的药代动力学。有肝受损(血清胆红素大于正常上限 1.5 倍)患者数据有限。建议有中度或严重肝受损患者不用 COMETRIQ，因未确定安全性和疗效[见剂量和给药方法(2.1)和警告和注意事项(5.11)]。

8.7 肾受损

建议轻或中度肾受损患者无需调整剂量。没有严重肾受损患者用 COMETRIQ 的经验。

9 药物过量

报道在 1 例患者不是故意地服用 2 次意向剂量 1 例(200 mg 每天)共 9 天过量。该患者遭受 3 级记忆受损，3 级精神状态变化，3 级认知障碍，2 级体重减轻，和 1 级 BUN 增高，未记录恢复程度。

10 临床药理学

10.1 作用机制

体外生化和/或细胞学分析曾显示 cabozantinib 抑制 RET，MET，VEGFR-1，-2 和-3，KIT，TRKB，FLT-3，AXL，和 TIE-2 的酪氨酸激酶活性。这些酪氨酸激酶受体是涉及正常细胞学功能和病理学过程二者例如肿瘤发生，转移，肿瘤血管生成，和肿瘤微环境的维持。

10.2 药代动力学

利用从 289 例实体瘤患者包括 MTC 口服给予 140 mg 每天剂量后进行一项 cabozantinib 的群体药代动力学分析。预测的有效半衰期约 55 小时，口服分布容积(V/F)约为 349 L，和稳态清除率(CL/F)估计为 4.4 L/hr。

吸收和分布

口服给予 COMETRIQ 后, 给药 cabozantinib 血浆浓度中位达峰时间(T_{max})范围 2 至 5 小时。与单次给药比较每天重复给予 COMETRIQ 在 140 mg 共 19 天导致 4-至 5-倍平均 cabozantinib 积蓄(根据 AUC); 第 15 天实现稳态。 Cabozantinib 与人血浆蛋白高达结合(≥ 99.7%)。

健康受试者给予单次 140 mg 口服 COMETRIQ 剂量高脂肪餐相对于空腹状况分别增加 C_{max} 和 AUC 值 41% 和 57%。

代谢和消除

在体外 Cabozantinib 是 CYP3A4 的底物。CYP3A4 的抑制减低 XL184 N-氧化物代谢物的形成 >80%。CYP2C9 的抑制对 cabozantinib 代谢物形成影响小(即, <20%减低)。CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 和 CYP2E1 的抑制对代谢物 cabozantinib 形成无影响。

健康受试者中单剂量 14C-cabozantinib 后 48-天采集期内, 回收给予总放射性的约 81% 粪中 54% 和尿中 27%。

特殊人群

肾受损: 在有肾受损患者中未进行正式 cabozantinib 的药代动力学研究。一项群体药代动力学分析的结果提示轻至中度肾受损(肌酐清除率值 ≥30 mL/min)对 cabozantinib 的清除率没有临床意义影响。

肝受损: 尚未在有肝受损患者中研究 cabozantinib 的药代动力学[见剂量和给药方法(2.1), 警告和注意事项(5.11)和特殊人群中使用(8.6)]。

儿童人群: 尚未在儿童人群研究 Cabozantinib 的药代动力学[见特殊人群中使用(8.3)]。

年龄, 性别和种族的影响: 一项群体 PK 分析女性和男性间或白人(89%)和非-白人(11%)间 cabozantinib 的清除率没有确定临床意义差别。Cabozantinib 的药代动力学不受年龄影响(20-86 岁)。

药物相互作用

CYP 酶抑制和诱导: 在人肝微粒体(HLM)制备物中 Cabozantinib 是 CYP2C8 的非竞争性抑制剂(K_{iapp} = 4.6 μM), CYP2C9 的一种混合型抑制剂(K_{iapp} = 10.4 μM)和 CYP2C19(K_{iapp} =

28.8 μM), 和 CYP3A4 的弱竞争性抑制剂(估算 $K_{iapp} = 282 \mu\text{M}$)。重组和 HLM 分析系统都观察到对 CYP1A2, CYP2D6, 和 CYP3A4 同工酶 IC_{50} 值 $>20 \mu\text{M}$ 。

在人肝细胞培养中 Cabozantinib 是 CYP1A1 mRNA 的诱导剂(即, 阳性对照 β -萘黄酮诱导 CYP1A1 作用的 75-100%), 但不是 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 或 CYP3A4 mRNA 或同工酶-相关酶活性。

在实体瘤患者中 Cabozantinib 在稳态时血浆浓度($\geq 100 \text{ mg/day}$ 每天共最少 21 天)显示对单次-剂量罗格列酮[rosiglitazone](一种 CYP2C8 底物)血浆暴露(C_{max} 和 AUC)无影响。

P-糖蛋白抑制作用: 在一个双向分析系统用 MDCK-MDR1 细胞 Cabozantinib 是 P-gp 转运活性抑制剂($\text{IC}_{50} = 7.0 \mu\text{M}$), 但不是底物。因此, cabozantinib 浓度对同时给予 P-gp 底物增加血浆浓度的潜能。

10.3 心脏电生理学

在有 MTC 患者中一项随机, 双盲, 安慰剂-对照研究评价口服给予 COMETRIQ 140 mg 对 QTc 间期影响。在开始 COMETRIQ 后 4 周观察到 QTcF 平均增加 10 - 15 ms。未确定性建立浓度-QTc 相互关系。未观察到从心脏波形态变化或新节律。没有 COMETRIQ-治疗患者有 QTcF $> 500 \text{ ms}$ [见临床研究(14)]。

11 非临床毒理学

11.1 癌发生, 突变发生, 生育能力受损

未进行研究检查 cabozantinib 的致癌性潜能。

在体外在细菌回复突变(Ames)试验 Cabozantinib 不是致突变和体外用人淋巴细胞细胞遗传试验或在体内小鼠微核试验都不是致染色体断裂的。

根据非临床发现, 用 COMETRIQ 处理可能损害雄性和雌性生育能力。在一项生育能力研究其中 cabozantinib 被给予雄和雌性大鼠剂量 1, 2.5, 和 5 mg/kg/day, 在剂量等于或大于 2.5 mg/kg/day(约等于人在推荐剂量时 AUC 暴露)雄性生育能力被显著受损, 精子计数和生殖器官重量减低。在雌性, 生育能力显著减低在剂量等于或大于 1 mg/kg/day(按在推荐剂量 AUC 约人暴露的 50%)活胚胎数显著减少和植入前和后丢失显著增加。

在一般毒理学研究中对生殖道组织效应的观察支持在专门生育能力研究注意到包括精子数低下和缺乏黄体在雄性和雌性犬在一项 6 个月重复剂量研究在暴露分别等于在推荐剂量时 AUC 人暴露 6%和 3%。此外, 雌性大鼠给予 5 mg/kg/day 共 14 天(约等于在推荐剂量 AUC 人暴露)表现卵巢坏死。

12 临床研究

在 330 例转移甲状腺髓样癌(MTC)患者的一项国际, 多中心, 随机, 双盲, 对照试验(研究 1)评估 COMETRIQ 的安全性和疗效。纳入研究前 14 个月内需要由一个对治疗盲态的独立放射学评审委员会(IRRC) (89%)或经治医生(11%)赋予确证患者有疾病活动进展证据。患者被随机(2:1)接受 COMETRIQ 140 mg (n = 219)或安慰剂 (n = 111)口服每天 1 次, 无食物, 直至经治医生确定疾病进展或毒性不能耐受。按年龄(≤ 65 岁相比 > 65 岁)和以前使用酪氨酸激酶抑制剂(TKI)(是相比否)随机化分层。进展时不允许交叉。主要疗效是根据 IRRC-确认事件用修饰 RECIST 标准测量的无进展生存(PFS), 客观反应(OR), 和反应时间。

330 例被随机患者中, 67%男性, 中位年龄 55 岁, 23%为 65 岁或以上, 89%白人, 54%有基线 ECOG 体能状态 0, 92%曾进行甲状腺切除术, 和按研究用分析 48%被报道是 RET 突变阳性。25%有 2 或更多既往全身治疗和 21%既往曾用一种 TKI 治疗。

COMETRIQ-治疗患者与接受安慰剂患者比较证实 PFS 统计显著延长[HR 0.28 (95% CI: 0.19, 0.40); $p < 0.0001$], COMETRIQ 和安慰剂组中位 PFS 时间分别为 11.2 个月和 4.0 个月。

只有在 COMETRIQ 组患者观察到部分缓解(27%相比 0; $p < 0.0001$)。对用 Cometriq 治疗患者客观反应中位时间为 14.7 个月(95% CI: 11.1, 19.3)。在计划的中期分析时治疗组间总生存没有统计显著差别。

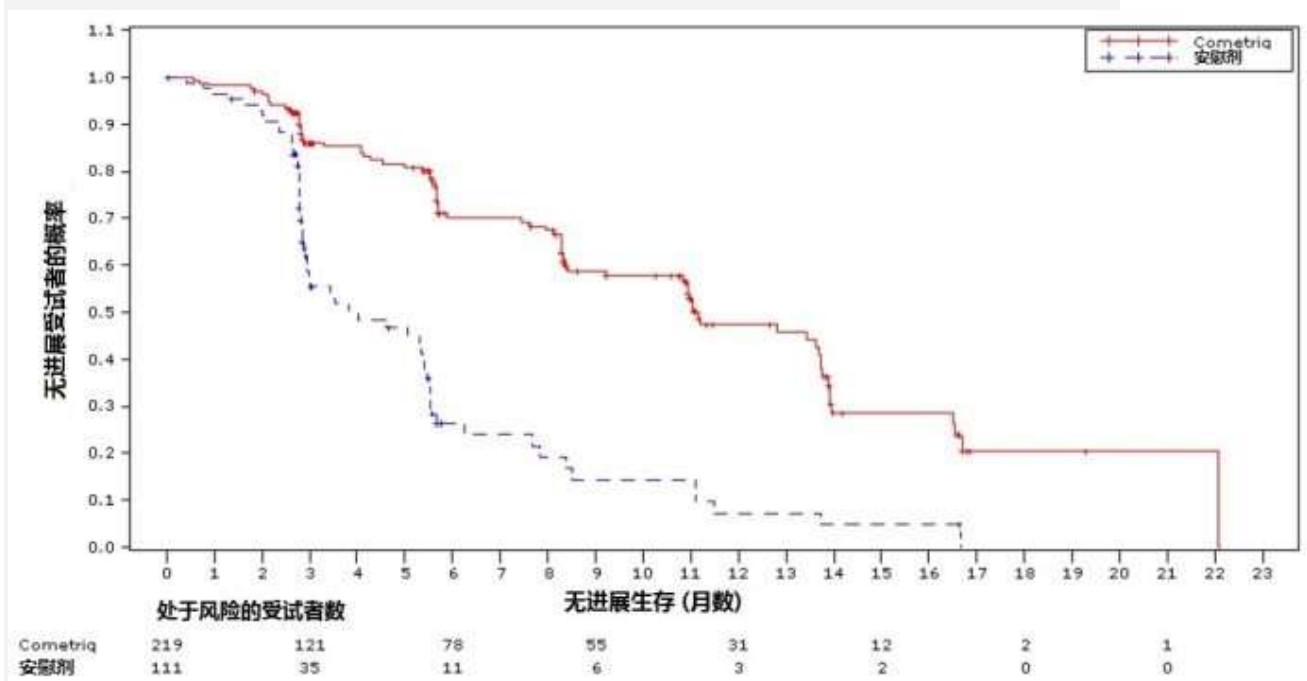


图 1: 无进展生存

13 如何供应/储存和处置

COMETRIQ 20 mg 胶囊以硬明胶胶囊有灰色帽和灰色体，用黑墨水印有“XL184 20mg”和含 cabozantinib(S)-苹果酸盐等同于 20 mg cabozantinib 供应。

COMETRIQ 80 mg 胶囊以硬明胶胶囊瑞典橙色帽和瑞典橙色体，用黑墨水印有“XL184 80mg”和含 cabozantinib(S)-苹果酸盐等同于 80 mg cabozantinib 供应。

COMETRIQ 胶囊供应如下：

纸箱

- 140 mg 每天-剂量纸箱 NDC#42388-011-14 含四个 40 mg 每天-剂量泡卡(各泡卡含 7 粒 80-mg 和 21 粒 20-mg 胶囊)。

- 100 mg 每天-剂量纸盒 NDC#42388-012-14 含四个 100 mg 每天-剂量泡卡(每个泡卡含 7 粒 80-mg 和 7 粒 20-mg 胶囊)。

- 60 mg 每天-剂量纸盒 NDC#42388-013-14 含四个 60 mg 每天-剂量泡卡(每泡卡含 21 粒 20-mg 胶囊)

含 60 粒 20-mg COMETRIQ 胶囊瓶 NDC#42388-014-25

贮存 COMETRIQ 在 20 °C 至 25 °C(68 F 至 77 F)；外出允许从 15 °C 至 30 °C(59 F 至 86 F)[见 USP 控制室温]。

14 患者咨询资料

见 FDA-批准患者说明书(为患者使用资料和指导)。

告知患者以下：

- COMETRIQ 常引起腹泻有些病例可能严重。告知患者如用 COMETRIQ 治疗时发生严重腹泻需联系其卫生保健提供者。

- COMETRIQ 常引起掌足红肿综合征。建议患者对进展性或不能耐受皮疹联系其卫生保健提供者。

- COMETRIQ 常引起口腔痛，味觉变化，恶心或呕吐。建议患者如这些症状严重或妨碍患者吃和饮联系其卫生保健提供者。

- COMETRIQ 常引起体重减轻有些病例明显。建议患者报告明显体重减轻。

- 计划手术包括牙科操作前联系其卫生保健提供者。

- COMETRIQ 可能与其他药物作用；建议患者告知所有服用处方和非处方药或草药产品给卫生保健提供者。
- 有生育能力患者治疗期间和末次剂量 COMETRIQ 后至少 4 个月必须使用有效避孕。
- 哺乳母亲当接受 COMETRIQ 治疗时必须终止哺乳。
- COMETRIQ 不应与食物服用。指导患者服用 COMETRIQ 前至少 2 小时和服用后至少 1 小时不要进食。COMETRIQ 胶囊不应打开或粉碎但应与整杯水(至少 8 盎司)服用。
- 患者用 COMETRIQ 治疗时不应饮葡萄柚或葡萄柚汁。