

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

CABOMETRYX 20 mg filmom obalené tablety  
CABOMETRYX 40 mg filmom obalené tablety  
CABOMETRYX 60 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### CABOMETRYX 20 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje kabozantinib (S)-maleát, ktorý zodpovedá 20 mg kabozantinibu.

### Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 15,54 mg laktózy.

### CABOMETRYX 40 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje kabozantinib (S)-maleát, ktorý zodpovedá 40 mg kabozantinibu.

### Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 31,07 mg laktózy.

### CABOMETRYX 60 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje kabozantinib (S)-maleát, ktorý zodpovedá 60 mg kabozantinibu.

### Pomocné látky so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 46,61 mg laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

### CABOMETRYX 20 mg filmom obalené tablety

Tablety sú žlté, okrúhle, bez ryhy a s vyrytým nápisom „XL“ na jednej strane a „20“ na druhej strane tablety.

### CABOMETRYX 40 mg filmom obalené tablety

Tablety sú žlté, trojuholníkové, bez ryhy a s vyrytým nápisom „XL“ na jednej strane a „40“ na druhej strane tablety.

### CABOMETRYX 60 mg filmom obalené tablety

Tablety sú žlté, oválne, bez ryhy a s vyrytým nápisom „XL“ na jednej strane a „60“ na druhej strane tablety.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Karcinóm z renálnych buniek (renal cell carcinoma-RCC)

CABOMETRYX je indikovaný na liečbu pokročilého karcinómu z renálnych buniek (renal cell carcinoma – RCC)

-u dovtedy neliečených dospelých so stredným, alebo vysokým rizikom (pozri časť 5.1)

-u dospelých, ktorá nadväzuje na predchádzajúcu terapiu cieleňú proti rastovému faktoru cievneho endotelu (VEGF).

Hepatocelulárny karcinóm (HCC)

CABOMETRYX je indikovaný ako monoterapia na liečbu hepatocelulárneho karcinómu (HCC) dospelým, ktorí boli predtým liečení sorafenibom.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu CABOMETRYXOM má začať lekár so skúsenosťami s podávaním liekov proti rakovine.

#### Dávkovanie

Tablety CABOMETRYXU (kabozantinib) a kapsuly lieku COMETRIQ (kabozantinib) nie sú biologicky rovnocenné a nemajú sa pri užívaní zamieňať (pozri časť 5.2). Ak pacient musí prejsť od kapsúl kabozantinibu na tablety kabozantinibu, má pokračovať s dávkou CABOMETRYXU neprevyšujúcou 60 mg alebo súčasnú dávku lieku COMETRIQ (podľa toho, ktorá je nižšia).

Pre RCC a HCC, odporúčaná dávka CABOMETRYXU je 60 mg raz denne. Liečba má pokračovať dovtedy, kým pacient neprestane mať klinický prínos z liečby alebo kým sa nevyskytne neprijateľná toxicita.

Zvládnutie podozrení na nežiaduce reakcie lieku si môže vyžadovať dočasné prerušenie liečby CABOMETRYXOM a/alebo zníženie jeho dávky (pozri tabuľku 1). Ak je nevyhnutné znížiť dávku, odporúča sa znížiť ju na 40 mg denne a potom na 20 mg denne. Prerušenie dávkovania sa odporúča pri zvládaní toxicít 3. alebo vyššieho stupňa podľa CTCAE alebo netolerovateľných toxicít 2. stupňa. Zníženie dávky sa odporúča pri takých udalostiach, ktoré by sa v prípade pretrvávania mohli stať závažnými alebo netolerovateľnými.

Ak pacient vynechá dávku, vynechaná dávka sa nemá užiť, ak zostáva menej ako 12 hodín do ďalšej dávky.

**Tabuľka 1: Odporúčané úpravy dávky CABOMETYXU v prípade nežiaducich reakcií**

Nežiaduca reakcia a závažnosť	Úprava liečby
Nežiaduce reakcie 1. a 2. stupňa, ktoré sú tolerovateľné a ľahko zvládateľné	Úprava dávky sa zvyčajne nevyžaduje. Pridajte podpornú starostlivosť podľa indikácie.
Nežiaduce reakcie 2. stupňa, ktoré sú netolerovateľné a nezvládateľné znížením dávky alebo podpornou starostlivosťou	Prerušte liečbu, kým sa nežiaduca reakcia nezníži na stupeň $\leq 1$ . Pridajte podpornú starostlivosť podľa indikácie. Zvážte opätovné začatie liečby s nižšou dávkou.
Nežiaduce reakcie 3. stupňa (okrem klinicky nepodstatných laboratórnych abnormalít)	Prerušte liečbu, kým sa nežiaduca reakcia nezníži na stupeň $\leq 1$ . Pridajte podpornú starostlivosť podľa indikácie. Opäť začnite liečbu s nižšou dávkou.
Nežiaduce reakcie 4. stupňa (okrem klinicky nepodstatných laboratórnych abnormalít)	Prerušte liečbu. Poskytnite vhodnú lekársku starostlivosť. Ak sa nežiaduca reakcia zníži na stupeň $\leq 1$ , opäť začnite liečbu s nižšou dávkou. Ak sa nežiaduca reakcia nezníži, trvale zastavte liečbu CABOMETYXOM.

Poznámka: Stupne toxicity sú v súlade s bežnými terminologickými kritériami pre nežiaduce udalosti Národného inštitútu pre výskum rakoviny verzie 4.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events – NCI-CTCAE v4).

#### Súčasne užívané lieky

Súčasne užívané lieky, ktoré sú silnými inhibítormi CYP3A4, sa majú užívať s opatnosťou a dlhodobému užívaniu súčasne užívaných liekov, ktoré sú silnými induktormi CYP3A4, sa treba vyhnúť (pozri časti 4.4 a 4.5).

Treba zvážiť voľbu alternatívnych súčasne užívaných liekov, ktoré nemajú žiadny alebo majú minimálny potenciál indukovať či inhibovať CYP3A4.

#### Osobitné populácie

##### Starší pacienti

Pri použití kabozantinibu u starších osôb ( $\geq 65$  rokov) sa neodporúča žiadna osobitná úprava dávky.

##### Rasa

Úprava dávky nie je potrebná na základe etnickej príslušnosti (pozri časť 5.2)

##### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa má kabozantinib používať opatrne. Kabozantinib sa neodporúča používať u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, pretože v tejto populácii nebola dosiaľ stanovená jeho bezpečnosť a účinnosť.

##### Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky. Pretože pre pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child Pugh B) sú k dispozícii iba obmedzené údaje, nemožno poskytnúť žiadne odporúčania pre dávkovanie. Odporúča sa dôkladné monitorovanie celkovej bezpečnosti. Neexistujú žiadne klinické skúsenosti u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Child Pugh C), preto sa u týchto pacientov neodporúča používať kabozantinib (pozri časť 5.2).

### Pacienti s poruchou funkcie srdca

O pacientoch s poruchou funkcie srdca sú len obmedzené údaje. K dávkovaniu nie je možné dať žiadne osobitné odporúčania.

### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť kabozantinibu u detí a dospievajúcich vo veku < 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### Spôsob podávania

CABOMETRYX je určený na perorálne použitie. Tablety sa majú prehltnúť celé a nerozdrvené. Pacienti majú byť poučení, aby nič nejedli aspoň 2 hodiny pred užitím a 1 hodinu po užití CABOMETRYXU.

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Keďže väčšina udalostí sa môže vyskytnúť na začiatku liečby, lekár má počas prvých ôsmich týždňov liečby pozorne hodnotiť stav pacienta s cieľom stanoviť, či je potrebná úprava dávky. Udalosti, ktoré sa zvyčajne prejavujú na začiatku liečby, zahŕňajú hypokalcémiu, hypokaliémiu, trombocytopéniu, hypertenziu, palmárno-plantárny erytrodyzestetický syndróm (PPES), proteinúriu a gastrointestinálne (GI) udalosti (abdominálnu bolesť, zápal sliznice, zápchu, hnačku, vracanie).

Pri karcinóme z renálnych buniek po predchádzajúcej cielenej terapii cievného endotelového rastového faktora (VEGF) došlo ku zníženiu dávky a prerušeniu dávkovania z dôvodu výskytu nežiaducich udalostí u 59,8%, resp. u 70% pacientov liečených kabozantinibom v pivotnej klinickej štúdii (METEOR). Zníženie dávky dvakrát bolo nutné u 19,3% pacientov. Medián času do prvého zníženia dávky bol 55 dní, do prvého prerušenia dávky 38 dní.

Pri karcinóme z renálnych buniek bez predchádzajúcej terapie sa znížilo a prerušilo dávkovanie u 46% a 73% pacientov liečených kabozantinibom v klinickej štúdii (CABOSUN).

Pri hepatocelulárnom karcinóme po predchádzajúcej systémovej terapii v klinickej štúdii (CELESTIAL) došlo k zníženiu a prerušeniu dávky u pacientov liečených kabozantinibom v 62 % respektíve 84 %. U 33 % pacientov bolo potrebné zníženie dávky dvakrát. Stredný čas do prvého zníženia dávky bol 38 dní a prvá prerušená dávka bola 28 dní. U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa odporúča podrobnejšie sledovanie.

### Ovplyvnenie funkcie pečene

U pacientov liečených kabozantinibom sa často pozorovali abnormality funkčných testov pečene (zvýšenie alanín aminotransferázy [ALT], aspartát aminotransferázy [AST] a bilirubínu). Odporúča sa vykonať testy pečenejších funkcií (ALT, AST a bilirubínu) pred začiatkom liečby kabozantinibom a starostlivo ich sledovať počas liečby. U pacientov so zhoršením pečenejších funkčných testov, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou kabozantinibom (to znamená, že nie je zrejma žiadna alternatívna príčina), treba dodržať odporúčania týkajúce sa úpravy dávky v tabuľke 1 (pozri časť 4.2).

Kabozantinib sa eliminuje hlavne cestou pečene. U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa odporúča dôkladnejšie monitorovanie celkovej bezpečnosti (pozri tiež časti 4.2 a 5.2).

U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh B) liečených kabozantinibom sa vyvinul vyšší relatívny podiel pacientov s hepatálnou encefalopatiou. Cabometryx sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh C), pretože v tejto populácii nebol skúmaný kabozantinib a existuje riziko zvýšenej expozície.

### Hepatálna encefalopatia

V štúdii HCC (CELESTIAL) bola hepatálna encefalopatia hlásená častejšie u pacientov užívajúcich kabozantinib ako pri placebe. Kabozantinib sa spája s hnačkou, vracaním, zníženou chuťou do jedla a abnormalitami v rovnováhe elektrolytov. U pacientov s HCC so zhoršenou pečenejšou funkciou môžu mať

tieto účinky mimo pečene urýchľujúci vplyv na vývoj hepatálnej encefalopatie. Pacienti majú byť sledovaní na prejavy hepatálnej encefalopatie.

#### Perforácie a fistuly

Pri užívaní kabozantinibu boli pozorované závažné perforácie a fistuly gastrointestinálneho traktu, ktoré boli niekedy smrteľné. Pred začatím liečby kabozantinibom je potrebné starostlivo vyhodnotiť pacientov, ktorí majú zápalové črevné ochorenie (napr. Crohnovu chorobu, ulceróznu kolitídu, peritonitídu, divertikulitídu alebo apendicitídu), infiltrácie tumoru do gastrointestinálneho traktu alebo komplikácie z predchádzajúceho chirurgického zákroku v gastrointestinálnom trakte (najmä ak sú spojené s predĺženým alebo neúplným hojením). Následne je nutné týchto pacientov pozorne sledovať, či sa u nich nevyskytnú príznaky perforácií a fistúl vrátane abscesov a sepsy. Pretrvávajúca alebo recidivujúca hnačka počas liečby môže byť rizikovým faktorom tvorby análnej fistuly. Kabozantinib sa má vysadiť u pacientov s perforáciou gastrointestinálneho traktu alebo fistulou, ktorá sa nedá primerane zvládnuť.

#### Poruchy gastrointestinálneho traktu (GI)

Hnačka, nevoľnosť / vracanie, znížená chuť do jedla a stomatitída / bolesť ústnej dutiny boli jednými z najčastejšie hlásených nežiaducich reakcií na GI (pozri časť 4.8). Je potrebný okamžitý zásah lekára, vrátane podpornej starostlivosti antiemetikami, antidiaroidami alebo antacidami, aby sa zabránilo dehydratácii, elektrolytovej nerovnováhe a úbytku hmotnosti. Prerušenie, zníženie dávky alebo trvalé prerušenie podávania kabozantinibu sa má zväziť v prípade pretrvávajúcich alebo opakujúcich sa závažných nežiaducich reakcií GI (pozri tabuľku 1).

#### Tromboembolické príhody

Pri užívaní kabozantinibu boli pozorované príhody venóznej tromboembólie, vrátane pľúcnej embólie a príhody arteriálnej tromboembólie, niektoré smrteľné. Kabozantinib sa má používať s opatrnosťou u pacientov s rizikom takýchto príhod alebo u pacientov, ktorí majú takéto príhody v anamnéze. V štúdiu HCC (CELESTIAL) bola pri užívaní kabozantinibu pozorovaná trombóza portálnej žily, vrátane jednej smrteľnej príhody. U pacientov s inváziou portálnej žily v anamnéze sa javilo vyššie riziko vzniku trombózy portálnej žily. Podávanie kabozantinibu sa má zastaviť u pacientov, u ktorých došlo k akútne infarktu myokardu alebo inej klinicky významnej tromboembolickej komplikácii.

#### Hemorágia

Pri užívaní kabozantinibu sa pozorovala závažná hemorágia, v niektorých prípadoch smrteľná. Pacientov, ktorí majú pred začiatkom liečby v anamnéze závažné krvácanie, je nutné pred začiatkom liečby kabozantinibom dôkladne vyhodnotiť. Kabozantinib sa nemá podávať pacientom so závažnou hemorágiou alebo s rizikom závažnej hemorágie.

V štúdiu HCC (CELESTIAL) boli hlásené fatálne krvácajúce príhody s vyššou incidenciou s kabozantinibom ako s placebom. Rizikové faktory závažného krvácania populácie s pokročilým HCC môžu zahŕňať inváziu nádorov hlavných krvných ciev a prítomnosť základnej cirhózy pečene, ktorá má za následok varixy pažeráka, portálnu hypertenziu a trombocytopéniu. V štúdiu CELESTIAL boli vylúčení pacienti so súbežnou antikoagulačnou liečbou alebo antiagregačnými látkami. Subjekty s neliečenými alebo neúplne liečenými varixami s krvácaním alebo s vysokým rizikom krvácania boli tiež vylúčené z tejto štúdie.

#### Trombocytopénia

V štúdiu HCC (CELESTIAL) bola hlásená trombocytopénia a znížená hladina krvných doštičiek. Počas liečby kabozantinibom sa majú sledovať hladiny trombocytov a dávka má byť upravená podľa závažnosti trombocytopénie (pozri tabuľku 1).

#### Komplikácie hojenia rán

Pri užívaní kabozantinibu boli pozorované komplikácie hojenia rán. Ak je to možné, liečba kabozantinibom sa má zastaviť aspoň 28 dní pred plánovaným chirurgickým zákrokom vrátane dentálneho zákroku. Rozhodnutie o pokračovaní v liečbe kabozantinibom po chirurgickom zákroku sa má urobiť na základe klinického posúdenia dostatočného hojenia rany. Kabozantinib sa má vysadiť u pacientov s komplikáciami hojenia rán, ktoré si vyžadujú lekárske zásahy.

#### Hypertenzia

Pri užívaní kabozantinibu bola pozorovaná hypertenzia. Pred začatím liečby kabozantinibom je nutné riadne kontrolovať krvný tlak. Počas liečby kabozantinibom, všetkých pacientov treba sledovať, či sa u nich nevyskytne hypertenzia, a podľa potreby liečiť štandardnou antihypertenznou liečbou. Ak napriek použitiu antihypertenzív hypertenzia pretrváva, dávka kabozantinibu sa má znížiť. Ak je hypertenzia závažná a pretrváva aj napriek antihypertenznej liečbe a zníženiu dávky kabozantinibu, kabozantinib sa má vysadiť. V prípade hypertenznej krízy sa má kabozantinib vysadiť.

#### Palmárno-plantárny erytrodyzestetický syndróm

Pri užívaní kabozantinibu bol pozorovaný palmárno-plantárny erytrodyzestetický syndróm (PPES). V prípade závažného PPES sa má zvážiť prerušenie liečby kabozantinibom. Liečba s nižšou dávkou kabozantinibu sa má znovu začať až po zlepšení PPES na 1. stupeň.

#### Proteinúria

Pri užívaní kabozantinibu bola pozorovaná proteinúria. Počas liečby kabozantinibom sa majú pravidelne sledovať proteíny v moči. Ak sa u pacienta vyvinie nefrotický syndróm, kabozantinib sa má vysadiť.

#### Syndróm reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie

Pri užívaní kabozantinibu bol pozorovaný syndróm reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie (RPLS), známy aj ako syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie (PRES). O tomto syndróme je nutné uvažovať u všetkých pacientov s viacerými príznakmi, ako sú záchvaty, bolesť hlavy, poruchy videnia, zmätenosť alebo zmenená duševná funkcia. U pacientov s RPLS sa má kabozantinib vysadiť.

#### Predĺženie QT intervalu

Kabozantinib sa má používať s opatrnosťou u pacientov s anamnézou predĺženia QT intervalu, u pacientov užívajúcich antiarytmiká alebo u pacientov s relevantným preexistujúcim srdcovým ochorením, bradykardiou alebo výkyvmi hladín elektrolytov. Počas používania kabozantinibu sa má zvážiť pravidelné sledovanie EKG a elektrolytov (sérového vápnika, draslíka a horčíka).

#### Biochemické laboratórne abnormality

Kabozantinib sa spája so zvýšeným výskytom abnormalít elektrolytov (vrátane hypo- a hyperkaliémie, hypomagneziémie, hypokalcémie, hyponatrémie). Počas liečby kabozantinibom sa odporúča sledovať biochemické parametre a podľa potreby zaviesť vhodnú substitučnú liečbu podľa štandardnej klinickej praxe. Prípady hepatálnej encefalopatie u pacientov s HCC možno pripísať vývoju elektrolytových porúch. Prerušenie, zníženie dávky alebo trvalé prerušenie podávania kabozantinibu sa má zvážiť v prípade pretrvávajúcich alebo opakujúcich sa významných abnormalít (pozri tabuľku 1).

#### Induktory a inhibítory CYP3A4

Kabozantinib je substrátom pre CYP3A4. Súbežné podávanie kabozantinibu so silným inhibítorom CYP3A4 ketokonazolom viedlo k zvýšeniu expozície kabozantinibu v plazme. Pri podávaní kabozantinibu spolu so silnými inhibítormi CYP3A4 sa vyžaduje opatrnosť. Súbežné podávanie kabozantinibu so silným induktorom CYP3A4 rifampicínom viedlo k zníženiu expozície kabozantinibu v plazme. Preto sa treba vyhnúť dlhodobému podávaniu liekov, ktoré sú silnými induktormi CYP3A4, spolu s kabozantinibom (pozri časti 4.2 a 4.5).

#### Substráty P-glykoproteínu

Kabozantinib bol inhibítorom ( $IC_{50} = 7,0 \mu M$ ), ale nie substrátom P-glykoproteínových (P-gp) transportných aktivít v dvojsmernom testovacom systéme, ktorý používal bunky MDCK-MDR1. Kabozantinib preto môže mať potenciál zvýšiť koncentrácie súbežne podávaných substrátov P-gp v plazme. Pri užívaní kabozantinibu musia byť pacienti upozornení na užívanie substrátov P-gp (ako je fexofenadín, aliskirén, ambrisentan, dabigatran etexilát, digoxín, kolchicín, maravirok, posakonazol, ranolazín, saxagliptín, sitagliptín, talinolol, tolvaptan) (pozri časť 4.5).

#### Inhibítory MRP2

Podávanie inhibítorov MRP2 môže spôsobiť zvýšenie koncentrácie kabozantinibu v plazme. Preto sa má k súčasnému užívaniu inhibítorov MRP2 (napr. cyklosporínu, efavirenzu, emtricitabínu) pristupovať s opatrnosťou (pozri časť 4.5).

#### Upozornenie v súvislosti s pomocnými látkami

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie galaktózy, Lapp laktázovej deficiencie alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nemajú užívať tento liek.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Účinok iných liekov na kabozantinib

##### *Inhibítory a induktory CYP3A4*

Podávanie silného inhibítora CYP3A4 ketokonazolu (400 mg denne počas 27 dní) zdravým dobrovoľníkom znížilo klírens kabozantinibu (o 29 %) a zvýšilo expozíciu kabozantinibu v plazme po jednorazovej dávke (AUC) o 38 %. Preto sa má k súčasnému podávaniu silných inhibítorov CYP3A4 (napr. ritonaviru, itraconazolu, erytromycínu, klaritromycínu, grapefruitového džúsu) s kabozantinibom pristupovať opatrne.

Podávanie silného induktora CYP3A4 rifampicínu (600 mg denne počas 31 dní) zdravým dobrovoľníkom zvýšilo klírens kabozantinibu (4,3-krát) a znížilo expozíciu kabozantinibu v plazme po jednorazovej dávke (AUC) o 77 %. Preto sa treba vyhnúť dlhodobému súbežnému podávaniu induktorov CYP3A4 (napr. fenytoínu, karbamazepínu, rifampicínu, fenobarbitalu alebo rastlinných prípravkov obsahujúcich ľubovník bodkovaný [*Hypericum perforatum*]) s kabozantinibom.

##### *Látky meniace pH žalúdka*

Súbežné podávanie inhibítora protónovej pumpy (PPI) ezomeprazolu (40 mg denne počas 6 dní) spolu s jednorazovou dávkou kabozantinibu 100 mg zdravým dobrovoľníkom nevedlo ku klinicky významnému účinku na expozíciu kabozantinibu v plazme (AUC). Pri podávaní látok meniacich pH žalúdka (t. j. PPI, antagonistov receptorov H<sub>2</sub> a antacid) súbežne s kabozantinibom nie je indikovaná úprava dávky.

##### *Inhibítory MRP2*

Údaje *in vitro* preukázali, že kabozantinib je substrátom MRP2. Podávanie inhibítorov MRP2 preto môže spôsobiť zvýšenie koncentrácie kabozantinibu v plazme.

Sekvestranty žľočových solí, napríklad cholestyramín a cholestagel, môžu interagovať s kabozantinibom a môžu ovplyvniť absorpciu (alebo reabsorpciu), čo môže viesť k zníženej expozícii (pozri časť 5.2). Klinický význam týchto potenciálnych interakcií nie je známy.

#### Účinok kabozantinibu na iné lieky

Účinok kabozantinibu na farmakokinetiku antikoncepčných steroidov sa neskúmal. Keďže nie je možné zaručiť nezmenený antikoncepčný účinok, odporúča sa používať ďalšiu antikoncepčnú metódu, napríklad bariérovú.

Vzhľadom na vysokú afinitu kabozantinibu na plazmatické bielkoviny (časť 5.2) môže s warfarínom dochádzať k interakcii s vytesnením z väzobných miest na plazmatických bielkovinách. V prípade takejto kombinácie by sa mali sledovať hodnoty INR.

##### *Substráty P-glykoproteínu*

Kabozantinib bol inhibítorom (IC<sub>50</sub> = 7,0 μM), ale nie substrátom transportných aktivít P-gp v dvojsmernom testovacom systéme, ktorý používal bunky MDCK-MDR1. Kabozantinib preto môže mať potenciál zvýšiť koncentrácie súbežne podávaných substrátov P-gp v plazme. Pri užívaní kabozantinibu musia byť pacienti upozornení na užívanie substrátov P-gp (ako je fexofenadín, aliskirén, ambrisentan, dabigatran etexilát, digoxín, kolchicín, maravirok, posakonazol, ranolazín, saxagliptín, sitagliptín, talinolol, tolvaptan).

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Ženy vo fertilnom veku/mužská a ženská antikoncepcia

Ženy vo fertilnom veku musia byť poučené, aby sa vyhli tehotenstvu, kým užívajú kabozantinib. Partnerky pacientov užívajúcich kabozantinib sa takisto musia vyhnúť tehotenstvu. Pacienti aj pacientky a ich partneri



a partnerky majú počas liečby a aspoň 4 mesiace po jej skončení používať účinné metódy antikoncepcie. Keďže perorálnu antikoncepciu nie je možné považovať za „účinnú metódu antikoncepcie“, je nutné ju používať spolu s ďalšou metódou, napríklad bariérovou (pozri časť 4.5).

#### Gravidita

Štúdie s tehotnými ženami užívajúcimi kabozantinib sa neuskutočnili. Štúdie na zvieratách preukázali embryofetálne a teratogénne účinky (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko u ľudí nie je známe. Kabozantinib sa nemá užívať počas gravidity, pokiaľ klinický stav ženy nevyžaduje liečbu kabozantinibom.

#### Dojčenie

Nie je známe, či sa kabozantinib a/alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Z dôvodu možného poškodenia dieťaťa má matka prerušiť dojčenie počas liečby kabozantinibom a počas aspoň 4 mesiacov po jej skončení.

#### Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje o fertilitate u človeka. Podľa neklinických zistení týkajúcich sa bezpečnosti sa fertilita mužov aj žien môže liečbou kabozantinibom zhoršiť (pozri časť 5.3). Muži aj ženy musia byť poučení, aby vyhľadali odborníka a pred liečbou zvažili zachovanie fertility.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Kabozantinib má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. S kabozantinibom sa spájajú nežiaduce reakcie ako únava a slabosť. Preto sa odporúča opatrnosť pri vedení vozidiel a obsluhovaní strojov.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími závažnými nežiaducimi účinkami liekov v populácii RCC ( $\geq 1\%$  výskytu) sú hnačka, hypertenzia, dehydratácia, hyponatrémia, nauzea, znížená chuť do jedla, embolizácia, únava, hypomagneziémia a palmárno-plantárny erytrodyzestetický syndróm (PPES).

Najčastejšie nežiaduce reakcie všetkých stupňov (postihujúce aspoň 25% pacientov) v populácii RCC zahŕňali hnačku, hypertenziu, únavu, zvýšenie AST, zvýšenie ALT, nauzeu, zníženú chuť do jedla, PPES, dysgeúziu, zníženie počtu krvných doštičiek, stomatitídu, zníženú hmotnosť, dyspepsiu a zápchu. Hypertenzia bola pozorovaná častejšie v skupine bez predchádzajúcej liečby RCC (67%) v porovnaní s pacientmi s RCC po predchádzajúcej cieľenej liečbe VEGF (37%).

Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie na liek v populácii HCC ( $\geq 1\%$  incidencia) sú hepatálna encefalopatia, syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie, asténia a hnačka.

Najčastejšie nežiaduce reakcie akéhokoľvek stupňa (vyskytujúce sa najmenej u 25 % pacientov) v populácii HCC zahŕňali hnačku, syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie, únavu, zníženie chuti do jedla, hypertenziu a nauzeu.

#### Tabuľka nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú uvedené v tabuľke 2 podľa triedy orgánových systémov podľa databázy MedDRA a frekvencie výskytu. Frekvencie sú založené na všetkých stupňoch a sú definované takto: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie na liek hlásené pri klinických štúdiách u pacientov liečených kabozantinibom**

<b>Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Neznáme</b>
Infekcie a nákazy		absces		
Poruchy krvi a lymfatického systému	anémia,	trombocytopénia, neutropénia	lymfopénia	
Poruchy endokrinného systému	hypotyreóza			
Poruchy metabolizmu a výživy	znížená chuť do jedla, hypomagneziémia, hypokaliémia,	dehydratácia, hypoalbuminémia, hypofosfatémia, hyponatrémia, hypokalciémia, hyperkaliémia, hyperbilirubinémia, hyperglykémia, hypoglykémia,		
Poruchy nervového systému	dysgeúzia, bolesť hlavy, závraty	periférna senzorická neuropatia	kŕče	srdcovocievna príhoda
Poruchy ucha a labyrintu		tinitus		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti				infarkt myokardu
Poruchy ciev	Hypertenzia, hemoragia	venózna trombóza arteriálna trombóza		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dysfónia, dyspnoe, kašeľ	pľúcna embólia		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka, nauzea, vracanie, stomatitída, zápcha, dyspepsia, abdominálna bolesť v hornej časti ,	gastrointestinálna perforácia, fistula , gastroezofageálna refluxná choroba, hemoroidy, bolesť v ústach, sucho v ústach	pankreatitída, glossodynia	

<b>Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA</b>	<b>Veľmi časté</b>	<b>Časté</b>	<b>Menej časté</b>	<b>Neznáme</b>
Poruchy pečene a žlčových ciest		hepatálna encefalopatia	cholestatická hepatitída	
Poruchy kože a podkožného tkaniva	palmárno-plantárny erytrodyzestetický syndróm, vyrážka,	pruritus, alopecia, suchá koža, dermatitis acneiform, zmena farby vlasov		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	bolesť v končatine,	svalové kŕče, artralgia	osteonekróza čeľuste	
Poruchy obličiek a močových ciest		proteinúria		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava, zápal sliznice, asténia, periférny edém			
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	znížená telesná hmotnosť, zvýšená hladina ALT, zvýšená hladina AST	zvýšená hladina ALP v sére, zvýšená hladina GGT, zvýšená hladina kreatinínu v krvi, zvýšená hladina amylázy, zvýšená hladina lipázy, zvýšená hladina cholesterolu v krvi, znížený počet bielych krviniek, , ,	zvýšená hladina triglyceridov	
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu			komplikácie hojenia rán	

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

Údaje o nasledujúcich reakciách pochádzajú od pacientov, ktorí dostávali Cabometyx 60 mg perorálne raz denne v úvodných štúdiách RCC, po predchádzajúcej cielenej liečbe VEGF „, bez predchádzajúcej liečby RCC a HCC po predchádzajúcej systémovej liečbe (časť 5.1)

#### Perforácia gastrointestinálneho traktu

V štúdiu v RCC po predchádzajúcej cielenej liečbe VEGF (METEOR) boli perforácie gastrointestinálneho traktu hlásené u 0,9 % pacientov s RCC liečených kabozantinibom (3/331). Udalosti boli 2. alebo 3. stupňa. Medián času do nástupu bol 10,0 týždňa.

V štúdiu v RCC, ktorá sa predtým neliečila (CABOSUN), boli perforácie gastrointestinálneho traktu hlásené u 2,6% (2/78) pacientov liečených kabozantinibom. Udalosti boli stupne 4 a 5.

V štúdiu HCC (CELESTIAL) boli perforácie gastrointestinálneho traktu hlásené u 0,9 % pacientov liečených kabozantinibom (4/467). Všetky udalosti boli stupňa 3 alebo 4. Medián času do nástupu bol 5,9 týždňov.

V klinickom programe s kabozantinibom sa vyskytli aj smrteľné perforácie.

#### Hepatálna encefalopatia

V štúdiu HCC (CELESTIAL) bola hlásená hepatálna encefalopatia (hepatálna encefalopatia, encefalopatia, hyperamonemická encefalopatia) u 5,6 % pacientov liečených kabozantinibom (26/467); udalosti stupňa 3-4 v prípade 2,8 % a jedna (0,2 %) udalosti stupňa 5. Priemerný čas do nástupu bol 5,9 týždňov.

V štúdiách RCC (METEOR a CABOSUN) neboli hlásené žiadne prípady hepatálnej encefalopatie,

#### Hnačka

V štúdiu v RCC po predchádzajúcej cielej liečbe VEGF (METEOR) bola hlásená hnačka u 74 % pacientov s RCC liečených kabozantinibom (245/331); v 11 % udalostí stupňa 3-4. Priemerný čas do nástupu bol 4,9 týždňov.

V štúdiu RCC (CABOSUN), ktorá sa predtým neliečila, bola hlásená hnačka u 73 % pacientov liečených kabozantinibom (57/78), v 10 % udalostí stupňa 3-4.

V štúdiu HCC (CELESTIAL) bola hlásená hnačka u 54 % pacientov liečených kabozantinibom (251/467), v 9,9 %. udalostí stupňa 3-4. Priemerný čas do nástupu všetkých udalostí bol 4,1 týždňov. Hnačka viedla k úpravám dávok a prerušeniam u 84/467 (18 %), 69/467 (15 %) a 5/467 (1 %) jedincov.

#### Fistuly

V štúdiu v RCC po predchádzajúcej cielej liečbe VEGF (METEOR) boli fistuly boli hlásené u 1,2 % (4/331) pacientov liečených kabozantinibom a análne fistuly zahŕňali 0,6 % (2/331) pacientov liečených kabozantinibom. Jedna udalosť bola 3. stupňa, ostatné boli 2. stupňa. Medián času do nástupu bol 30,3 týždňa.

V predtým neliečenej štúdiu RCC (CABOSUN) neboli hlásené žiadne prípady fistúl.

V štúdiu HCC (CELESTIAL) boli fistuly hlásené u 1,5 % (7/467) pacientov s HCC. Priemerný čas do nástupu bol 14 týždňov. V klinickom programe s kabozantinibom sa vyskytli smrteľné fistuly.

#### Hemorágia

V štúdiu v RCC po predchádzajúcej cielej liečbe VEGF (METEOR) bol výskyt závažných hemoragických udalostí (stupeň  $\geq 3$ ) 2,1 % (7/331) u pacientov s RCC liečených kabozantinibom. Medián času do nástupu bol 20,9 týždňa.

V dovtedy neliečenej štúdiu RCC (CABOSUN), bola incidencia závažných hemoragických príhod u pacientov s RCC liečených kabozantinibom (stupeň  $\geq 3$ ) 5,1% (4/78).

V štúdiu HCC (CELESTIAL) bol výskyt ťažkých hemoragických príhod (stupeň  $\geq 3$ ) 7,3 % u pacientov liečených kabozantinibom (34/467). Priemerný čas do nástupu bol 9,1 týždňov.

V klinickom programe s kabozantinibom sa vyskytli aj smrteľné hemorágie.

#### Syndróm reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie (RPLS)

V štúdiách METEOR, CABOSUN a CELESTIAL nebol hlásený žiadny prípad RPLS, ale RPLS bola zriedkavo hlásená v iných klinických štúdiách (u 2/4872 subjektov, 0,04 %).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

Neexistuje špecifická liečba predávkovania kabozantinibom a neboli stanovené možné príznaky predávkovania.

V prípade podozrenia na predávkovanie sa má kabozantinib vysadiť a má sa začať s podpornou starostlivosťou. Na posúdenie možných zmien vývoja sa musia sledovať hodnoty metabolických klinických

laboratórných parametrov aspoň raz týždenne, alebo keď to vyžaduje klinický stav. Nežiaduce reakcie spojené s predávkovaním sa majú liečiť symptomaticky.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01XE26.

#### Mechanizmus účinku

Kabozantinib je malá molekula, ktorá inhibuje viacero receptorových tyrozínkináz (RTK) zapojených do rastu tumorov a angiogenézy, patologického remodelovania kostí, liekovej rezistencie a metastatickej progresie rakoviny. Hodnotila sa inhibičná aktivita kabozantinibu proti rôznym kinázam, pričom kabozantinib bol identifikovaný ako inhibítor receptorov MET (receptorový proteín rastového faktora hepatocytov) a VEGF (rastový faktor vaskulárneho endotelu). Kabozantinib navyše inhibuje iné tyrozínkinázy vrátane receptora GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, receptora faktora kmeňových buniek (KIT), TRKB, tyrozínkinázy-3 podobnej Fms (FLT3) a TIE-2.

#### Farmakodynamické účinky

Kabozantinib vykazuje od dávky závislú inhibíciu rastu tumoru, regresiu tumoru a/alebo inhibuje metastázy v širokom spektre predklinických modeloch tumorov.

#### Elektrofyziológia srdca

V kontrolovanej klinickej štúdií s pacientmi s medulárnym tyreoidálnym karcinómom sa po začatí liečby kabozantinibom (s dávkou 140 mg raz denne) pozorovalo predĺženie korigovaného intervalu QT podľa Fridericiu (QTcF) o 10 – 15 ms v 29. deň (ale nie v 1. deň) v porovnaní s východiskovým stavom. Tento účinok nebol spojený so zmenou morfológie tvaru srdcovej krivky ani s novými rytmami. U žiadnych účastníkov tejto štúdie liečených kabozantinibom ani u pacientov liečených kabozantinibom v štúdiách RCC a HCC (s dávkou 60 mg) sa nepotvrdil interval QTcF > 500 ms.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

*Klinické údaje o karcinóme z renálnych buniek po predchádzajúcej cielej terapii cievného endotelového rastového faktora (VEGF)*

Bezpečnosť a účinnosť CABOMETYXU na liečbu karcinómu renálnych buniek po predchádzajúcej cielej terapii cievného endotelového rastového faktora (VEGF) sa hodnotili v randomizovanej, otvorenej, multicentrickej štúdií fázy 3 (METEOR). Pacienti (N = 658) s pokročilým RCC s komponentom zo svetlých buniek, ktorí predtým dostali aspoň 1 inhibítor receptorovej tyrozínkinázy VEGF (VEGFR TKI), boli randomizovaní (1:1) do skupiny s CABOMETYXOM (N = 330) alebo everolimusom (N = 328). Pacienti mohli dostávať iné predchádzajúce liečby vrátane cytokínov a protilátok proti VEGF, receptoru pre programovanú smrť 1 (PD-1) alebo jeho ligandom. Zúčastniť sa mohli aj pacienti s liečenými metastázami v mozgu. Prežívanie bez progresie (PFS) posudzoval zaslepený nezávislý výbor pre rádiologické preskúmanie, pričom primárna analýza sa uskutočnila na prvých 375 randomizovaných účastníkoch. Sekundárnymi sledovanými parametrami účinnosti boli miera objektívnej odpovede (ORR) a celkové prežívanie (OS). Tumory sa posudzovali každých 8 týždňov počas prvých 12 mesiacov a potom každých 12 týždňov.

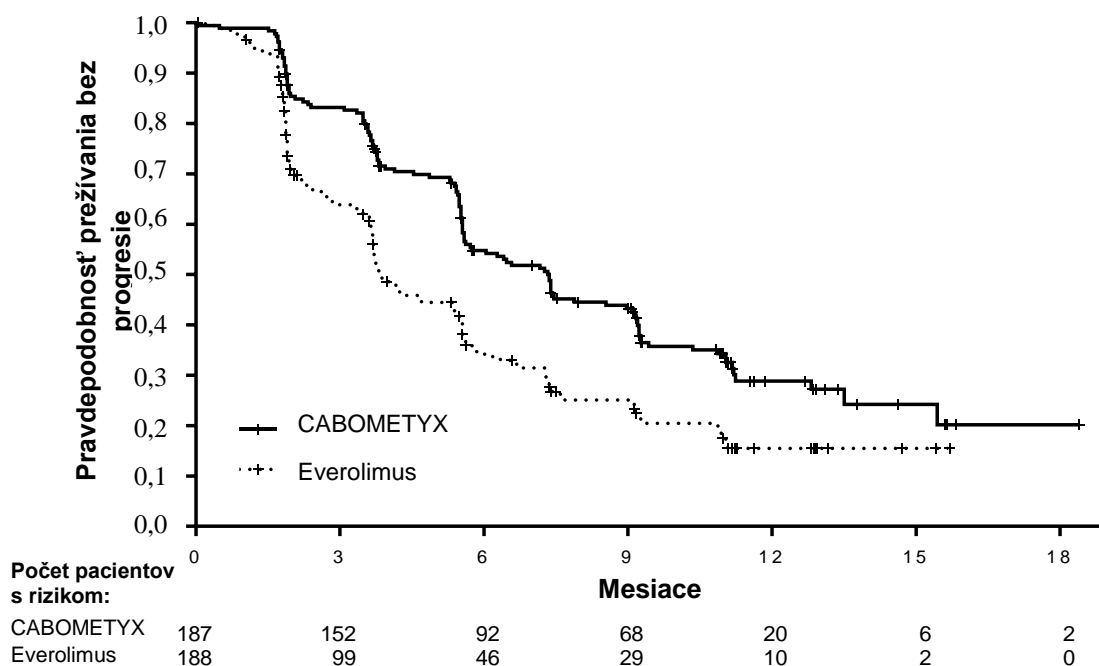
Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli medzi ramenami s CABOMETYXOM a everolimusom podobné. Väčšina pacientov boli muži (75 %) s mediánom veku 62 rokov. Sedemdesiatjeden percent (71 %) pacientov dostalo len jeden predchádzajúci VEGFR TKI, 41 % pacientov dostalo ako jediný predchádzajúci VEGFR TKI sunitinib. Podľa kritérií onkologického centra Memorial Sloan Kettering Cancer Center pre kategórie prognostického rizika, 46 % prognóz bolo priaznivých (0 rizikových faktorov), 42 % stredných (1 rizikový faktor) a 13 % nepriaznivých (2 alebo 3 rizikové faktory). Päťdesiatštyri percent (54 %) pacientov malo 3 alebo viac orgánov s metastatickým ochorením, a to vrátane pľúc (63 %), lymfatických uzlín (62 %), pečene (29 %) a kostí (22 %). Medián trvania liečby bol 7,6 mesiaca (rozsah 0,3 – 20,5) u pacientov dostávajúcich CABOMETYX a 4,4 mesiaca (rozsah 0,21 – 18,9) u pacientov dostávajúcich everolimus.

Preukázalo sa štatisticky významné zlepšenie PFS u pacientov s CABOMETYXOM v porovnaní s everolimusom (obrázok 1 a tabuľka 3). V čase analýzy PFS sa uskutočnila plánovaná predbežná analýza OS, ktorá nedosiahla predbežnú hranicu pre štatistickú významnosť (v 202 prípadoch, HR = 0,68 [0,51, 0,90], p = 0,006). V následnej neplánovanej predbežnej analýze OS sa preukázalo štatisticky významné zlepšenie u pacientov randomizovaných do skupiny s CABOMETYXOM v porovnaní s everolimusom (v 320 prípadoch, medián 21,4 mesiaca oproti 16,5 mesiaca; HR = 0,66 [0,53, 0,83], p = 0,0003; obrázok 2). Porovnateľné výsledky pre OS boli pozorované s následnou analýzou (opisná) v 430 prípadoch.

Prieskumné analýzy PFS a OS v ITT populácii takisto priniesli stabilné výsledky v prospech CABOMETYXU v porovnaní s everolimusom v rôznych podskupinách podľa veku (< 65 oproti ≥ 65), pohlavia, rizikovej skupiny MSKCC (priaznivá, stredná, nepriaznivá prognóza), stavu ECOG (0 oproti 1), času od diagnózy po randomizáciu (< 1 rok oproti ≥ 1 rok), stavu MET tumoru (vysoká, nízka, neznáma), metastáz v kostiach (prítomnosť oproti neprítomnosti), viscerálnych metastáz (prítomnosť oproti neprítomnosti), viscerálnych metastáz a metastáz v kostiach (prítomnosť oproti neprítomnosti), počtu predchádzajúcich VEGFR-TKI (1 oproti ≥ 2), trvania prvej liečby VEGFR-TKI (≤ 6 mesiacov oproti > 6 mesiacov).

Výsledky mier objektívnej odpovede sú zhrnuté v tabuľke 4.

**Obrázok 1: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie podľa nezávislého výboru pre rádiologické preskúmanie, u pacientov s RCC po predchádzajúcej cielej terapii cievného endotelového rastového faktora (VEGF) (prvých 375 randomizovaných jedincov)(METEOR)**

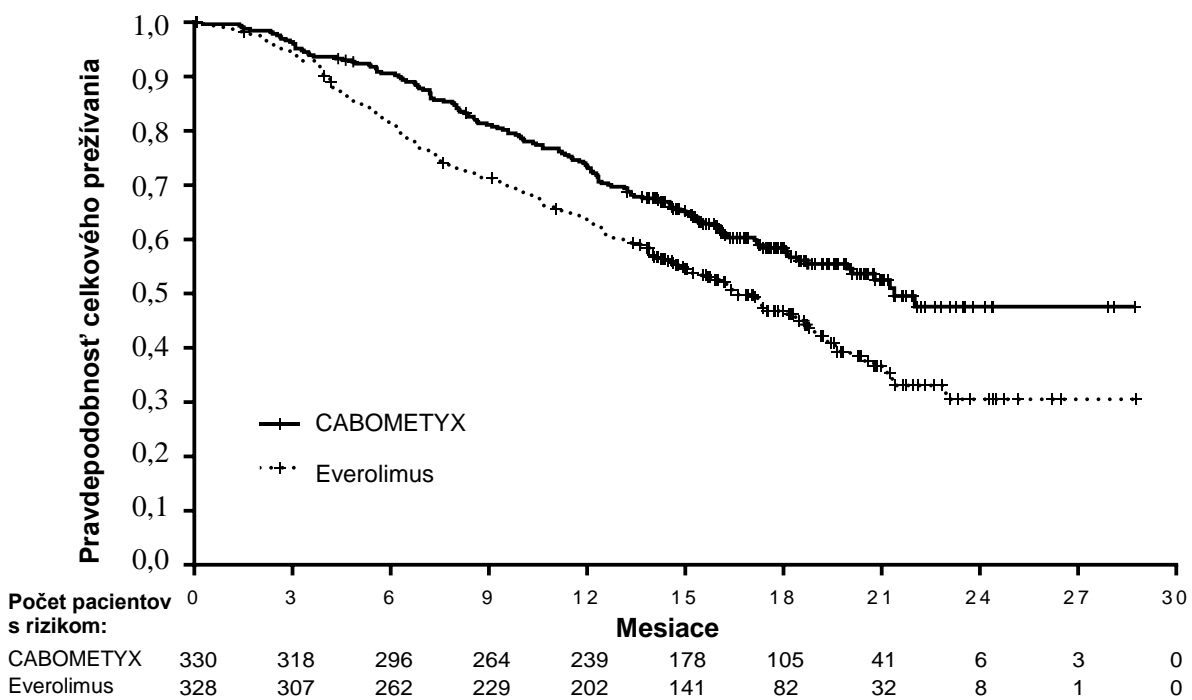


**Tabuľka 3: Zhrnutie zistení o PFS podľa nezávislého výboru pre rádiologické preskúmanie u pacientov s RCC po predchádzajúcej cielej terapii cievného endotelového rastového faktora (VEGF) (METEOR)**

Sledovaný parameter	Populácia s primárnou analýzou PFS		Populácia s úmyslom liečby	
	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
	N = 187	N = 188	N = 330	N = 328
Medián PFS (95 % IS), mesiace	7,4 (5,6, 9,1)	3,8 (3,7, 5,4)	7,4 (6,6, 9,1)	3,9 (3,7, 5,1)
HR (95 % IS), hodnota p <sup>1</sup>	0,58 (0,45, 0,74) p < 0,0001		0,51 (0,41, 0,62) p < 0,0001	

<sup>1</sup> rozvrstvený log-rank test

**Obrázok 2: Kaplanova-Mayerova krivka celkového prežívania u pacientov s RCC po predchádzajúcej cieľenej terapii cievného endotelového rastového faktora (VEGF)(METEOR)**



**Tabuľka 4: Súhrn výsledkov ORR podľa nezávislého výboru pre rádiologické preskúmanie (IRC) a preskúmania skúšajúceho u pacientov s RCC po predchádzajúcej cielenej terapii cievného endotelového rastového faktora (VEGF)**

Sledovaný parameter	Primárna analýza ORR, populácia s úmyslom liečby (IRC)		ORR podľa preskúmania skúšajúceho, populácia s úmyslom liečby	
	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
	N = 330	N = 328	N = 330	N = 328
ORR (len čiastkové odpovede) (95 % IS)	17 % (13 %, 22 %)	3 % (2 %, 6 %)	24 % (19 %, 29 %)	4 % (2 %, 7 %)
Hodnota p <sup>1</sup>	p < 0,0001		p < 0,0001	
Čiastková odpoveď	17 %	3 %	24 %	4 %
Medián času do prvej odpovede, mesiace (95 % IS)	1,91 (1,6, 11,0)	2,14 (1,9, 9,2)	1,91 (1,3, 9,8)	3,50 (1,8, 5,6)
Stabilné ochorenie ako najlepšia odpoveď	65 %	62 %	63 %	63 %
Progresívne ochorenie ako najlepšia odpoveď	12 %	27 %	9 %	27 %

<sup>1</sup> chí-kvadrátový test

Klinické údaje pri karcinóme obličky u pacientov, ktorí ešte neabsolvovali terapiu

V rámci randomizovanej, nezaslepanej, multicentrickej štúdie (CABOSUN) sa posudzovala bezpečnosť a účinnosť lieku CABOMETYX pri liečbe karcinómu obličky (renal cell carcinoma, RCC) u pacientov, ktorí ešte neabsolvovali terapiu. Pacienti (N=157) s dovtedy neliečeným, lokálne rozvinutým alebo metastatickým karcinómom obličky so svetlobunkovou zložkou boli randomizovaní v pomere 1:1 do skupiny užívajúcej buď CABOMETYX (N=79) alebo sunitinib (N=78). U pacientov muselo existovať ochorenie so stredným až vysokým rizikom definovaným podľa kategórií rizikových skupín medzinárodného združenia IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium). Pacienti boli stratifikovaní podľa rizikových skupín IMDC, a tiež podľa ne/prítomnosti kostných metastáz. Pred zahájením liečby približne 75 % pacientov podstúpilo nefrektómiu.

Pri stredne rizikových ochoreniach boli splnené jeden alebo dva z nasledujúcich rizikových faktorov, zatiaľ čo pri vysokom riziku boli splnené tri alebo viac faktorov: čas od diagnózy RCC po systémovú liečbu <1 rok, Hgb <LLN, upravený vápnik > ULN, KPS <80%, počet neutrofilov > ULN a počet krvných doštičiek > ULN.

Primárnym klinickým ukazovateľom bolo prežívanie bez progresie ochorenia (PFS). Sekundárnymi klinickými ukazovateľmi účinnosti bola objektivná odpoveď (ORR) a celkové prežívanie (OS). Hodnotenie nádoru sa uskutočňovalo každých 12 týždňov.

Východiskové demografické charakteristické vlastnosti, ako aj charakteristické vlastnosti ochorenia boli medzi vetvami CABOMETYX a sunitinib podobné. Väčšinu pacientov predstavovali muži (78 %) s mediánom veku 62 rokov. Pacienti boli podľa IMDC distribuovaní do rizikových skupín so stredným rizikom (1-2 rizikové faktory, 81 %) a s vysokým rizikom (≥3 rizikové faktory, 19 %). U väčšiny pacientov (87 %) sa zaznamenal výkonnostný stav podľa kritérií ECOG na úrovni 0 alebo 1; u 13 % sa zaznamenal výkonnostný stav ECOG na úrovni 2. U 36 % pacientov sa zaznamenal výskyt kostných metastáz.

V skupine lieku CABOMETYX sa v porovnaní so skupinou sunitinibu retrospektívnym porovnávaním podľa zaslepeného výboru IRC (Independent Radiology Committee) demonštrovalo štatisticky významné zlepšenie



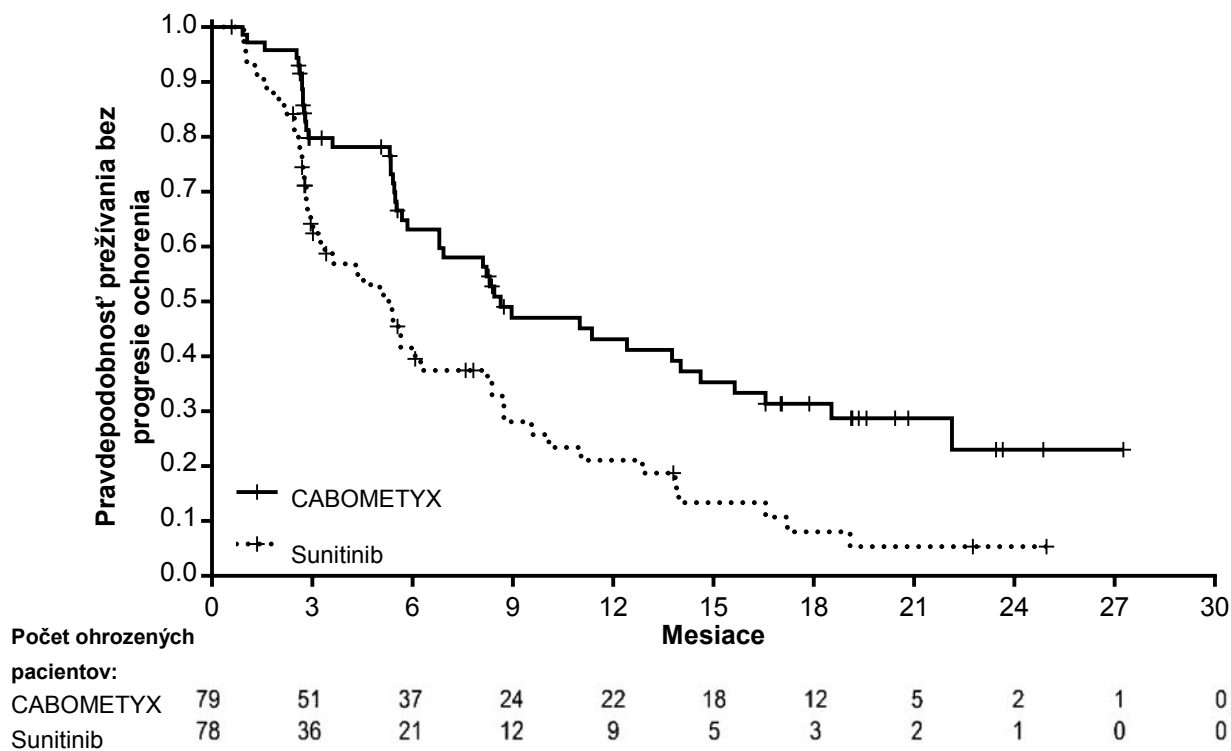
prežívania bez progresie ochorenia (PFS) (obrázok 3 a tabuľka 5). Výsledky analýzy PFS zistenej skúšajúcim a zistenej výborom IRC boli konzistentné.

Priaznivý účinok lieku CABOMETYX sa v porovnaní so sunitinibom preukázal u pacientov s pozitívnym aj negatívnym stavom faktora MET, pričom vyššia aktivita sa zaznamenala u pacientov s pozitívnym stavom faktora MET (HR=0,32 (0,16; 0,63)) oproti pacientom s jeho negatívnym stavom (HR=0,67 (0,37; 1,23)).

Terapia liekom CABOMETYX bola charakteristická tendenciou dlhšieho prežívania v porovnaní so sunitinibom (tabuľka 5). Štúdia nebola oprávnená pre analýzu celkového prežívania (OS) a údaje sú neúplné.

Zistenia týkajúce sa objektívnej odpovede (ORR) prehľadne uvádza tabuľka 5.

**Obrázok 3: Kaplan-Meierova krivka prežívania bez progresie ochorenia u pacientov, ktorí ešte neabsolvovali terapiu (podľa výboru IRC)**



**Tabuľka 5: Výsledky účinnosti v populácii pacientov s karcinómom obličky, ktorí ešte neabsolvovali terapiu (randomizovaná populácia, CABOSUN)**

	<b>CABOMETYX (N=79)</b>	<b>Sunitinib (N=78)</b>
<b>Prežívanie bez progresie ochorenia (PFS) podľa IRC<sup>a</sup></b>		
Medián PFS v mesiacoch (95% CI)	8,6 (6,2; 14,0)	5,3 (3,0; 8,2)
HR (95% CI); stratifikované <sup>b,c</sup>	0,48 (0,32; 0,73)	
P-hodnota dvojstranného log-rank testu: stratifikované <sup>b</sup>	p=0,0005	
<b>Prežívanie bez progresie ochorenia (PFS) podľa skúšajúceho</b>		
Medián PFS v mesiacoch (95% CI)	8,3 (6,5; 12,4)	5,4 (3,4; 8,2)
HR (95% CI); stratifikované <sup>b,c</sup>	0,56 (0,37; 0,83)	
P-hodnota dvojstranného log-rank testu: stratifikované <sup>b</sup>	p=0,0042	
<b>Celkové prežívanie (OS)</b>		
Medián OS v mesiacoch (95% CI)	30,3 (14,6; NE)	21,0 (16,3; 27,0)
HR (95% CI); stratifikované <sup>b,c</sup>	0,74 (0,47; 1,14)	
<b>Objektívna odpoveď (ORR) n (%) podľa IRC</b>		
Kompletná odpoveď	0	0
Parciálna odpoveď	16 (20)	7 (9)
ORR (len parciálna odpoveď)	16 (20)	7 (9)
Stabilné ochorenie	43 (54)	30 (38)
Progresívne ochorenie	14 (18)	23 (29)
<b>Objektívna odpoveď (ORR) n (%) podľa skúšajúceho</b>		
Kompletná odpoveď	1 (1)	0
Parciálna odpoveď	25 (32)	9 (12)
ORR (len parciálna odpoveď)	26 (33)	9 (12)
Stabilné ochorenie	34 (43)	29 (37)
Progresívne ochorenie	14 (18)	19 (24)

<sup>a</sup> v súlade s cenzurovaním EÚ

<sup>b</sup> Stratifikačné faktory podľa IxRS zahrňujú rizikové kategórie IMDC (stredné riziko, vysoké riziko a ne/prítomnosť kostných metastáz)

<sup>c</sup> Vypočítané pomocou Coxovho modelu proporčného rizika a upravené pre stratifikačné faktory podľa IxRS. Pomer rizika (HR) < 1 vyjadruje prežívanie bez progresie ochorenia v prospech kabozantinibu

#### Klinické údaje o hepatocelulárnom karcinóme

Bezpečnosť a účinnosť CABOMETYXU boli hodnotené v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií fázy 3 (CELESTIAL). Pacienti (N = 707) s HCC, ktorí nepodliehajú liečbe a ktorí predtým dostávali sorafenib, boli randomizovaní (2: 1), aby dostali CABOMETYX (N = 470) alebo placebo (N = 237). Pacienti mohli okrem sorafenibu dostať ďalšiu predchádzajúcu systémovú terapiu pokročilého ochorenia. Randomizácia bola stratifikovaná etiológiou ochorenia (HBV [s alebo bez HCV], HCV [bez HBV] alebo iného), geografickej oblasti (Ázia, ostatné oblasti) a prítomnosti extrahepatálneho šírenia ochorenia a / alebo makrovaskulárnych invázií (áno/nie).

Primárnym parametrom účinnosti bolo celkové prežívanie (OS). Sekundárne koncové ukazovatele účinnosti zahŕňali prežívanie bez progresie (PFS) a miery objektívnej odpovede (ORR), ako to hodnotil vyšetrovateľ pomocou Kritérií Hodnotenia Reakcie v Tuhých Nádoroch (RECIST) 1.1. Posúdenie nádorov sa uskutočňovalo každých 8 týždňov. Subjekty pokračovali v štúdií zaslepenou štúdiou po progresii rádiologického ochorenia, kým prekonalí klinický prínos alebo až do potreby následnej systémovej alebo pečeno-riadenej lokálnej protinádorovej liečby. Prechod z placeba na kabozantinib nebolo počas fázy slepého ošetrovania povolené.

Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli medzi skupinami CABOMETYX a placebo podobné a sú uvedené nižšie pre všetkých 707 randomizovaných pacientov:

Muž: 82%  
 Priemerný vek: 64 rokov.  
 Kaukazský: 56 %, Ázijský: 34 %  
 Stav výkonu ECOG (PS) 0: 53 % alebo ECOG PS 1: 47 %.  
 Child Pugh A: 99 %, Child Pugh B: 1 %

Etiológia HCC zahŕňala 38 % vírusu hepatitídy B (HBV), 21 % vírusu hepatitídy C (HCV), 40 % iných (ani HBV, ani HCV).

Prítomnosť makroskopickej vaskulárnej invázie a / alebo rozšírenie extrahepatického nádoru: 78 %, hladiny alfa-fetoproteínu (AFP)  $\geq 400$   $\mu\text{g/l}$ : 41 %.

Lokálne-regionálne transarteriálne embolizácie alebo chemoinfúzne postupy: 44 %

Rádioterapia pred liečbou pomocou kabozantinibu: 37 %

Medián trvania liečby sorafenibom: 5,32 mesiacov

72 % pacientov dostalo jeden a 28 % dostalo 2 predchádzajúce režimy systémovej liečby pre pokročilé ochorenia.

Pre CABOMETYX sa preukázalo štatisticky významné zlepšenie v OS v porovnaní s placebom (tabuľka 6 a obrázok 4).

Výsledky PFS a ORR sú zhrnuté v tabuľke 6.

**Tabuľka 6: Účinnosť na HCC (ITT populácia, CELESTIAL)**

	<b>CABOMETYX (N=470)</b>	<b>Placebo (N=237)</b>
<b>Celkové prežívanie</b>		
Medián OS (95 % CI), mesiace	10.2 (9.1, 12.0)	8.0 (6.8, 9.4)
<u>HR (95 % CI)<sup>1,2</sup></u>	0.76 (0.63, 0.92)	
p-hodnota <sup>1</sup>	p=0.0049	
<b>Prežívanie bez progresie ochorenia(PFS)<sup>3</sup></b>		
Medián PFS v mesiacoch (95 % CI)	5.2 (4.0, 5.5)	1.9 (1.9, 1.9)
HR (95 % CI) <sup>1</sup>	0.44 (0.36, 0.52)	
p-hodnota <sup>1</sup>	p<0.0001	
<b><u>Kaplan-Meierove orientačné odhady percentuálnych podielov subjektov bez príhody po 3 mesiacoch</u></b>		
% (95 % CI)	67.0 % (62.2 %, 71.3 %)	33.3 % (27.1 %, 39.7 %)
<b>Rozsah objektívnej odpovede n (%)<sup>3</sup></b>		
Kompletné odpovede (CR)	0	0
Parciálne odpovede (PR)	18 (4)	1 (0.4)
ORR (CR+PR))	18 (4)	1 (0.4)
p-hodnota <sup>1,4</sup>	p=0.0086	
Stabilné ochorenie	282 (60)	78 (33)
Progresívne ochorenie	98 (21)	131 (55)

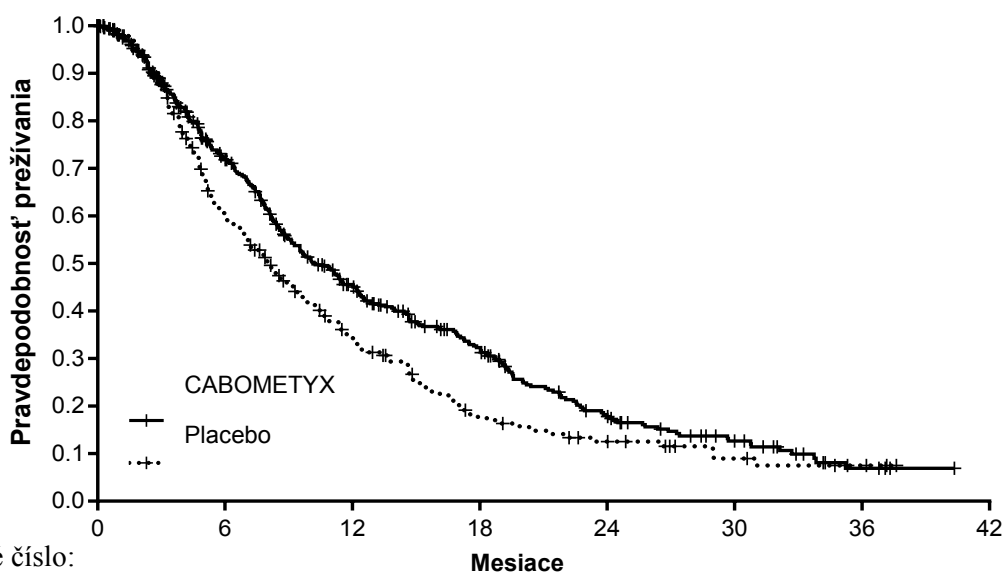
<sup>1</sup> 2-stranný stratifikovaný log-rank test s etiológiou ochorenia (HBV [s HCV alebo bez HCV], HCV [bez HBV] alebo iného), zemepisnej oblasti (Ázia, ostatné oblasti) a prítomnosti extrahepatálneho šírenia ochorenia a / alebo makrovaskulárnou inváziou (Áno, Nie) ako stratifikačné faktory (podľa údajov IVRS)

<sup>2</sup> odhadnuté pomocou modelu proporcionálneho nebezpečenstva Cox

<sup>3</sup> ako to vyhodnotil vyšetrovateľ na RECIST 1.1

<sup>4</sup> stratifikovaný test Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)

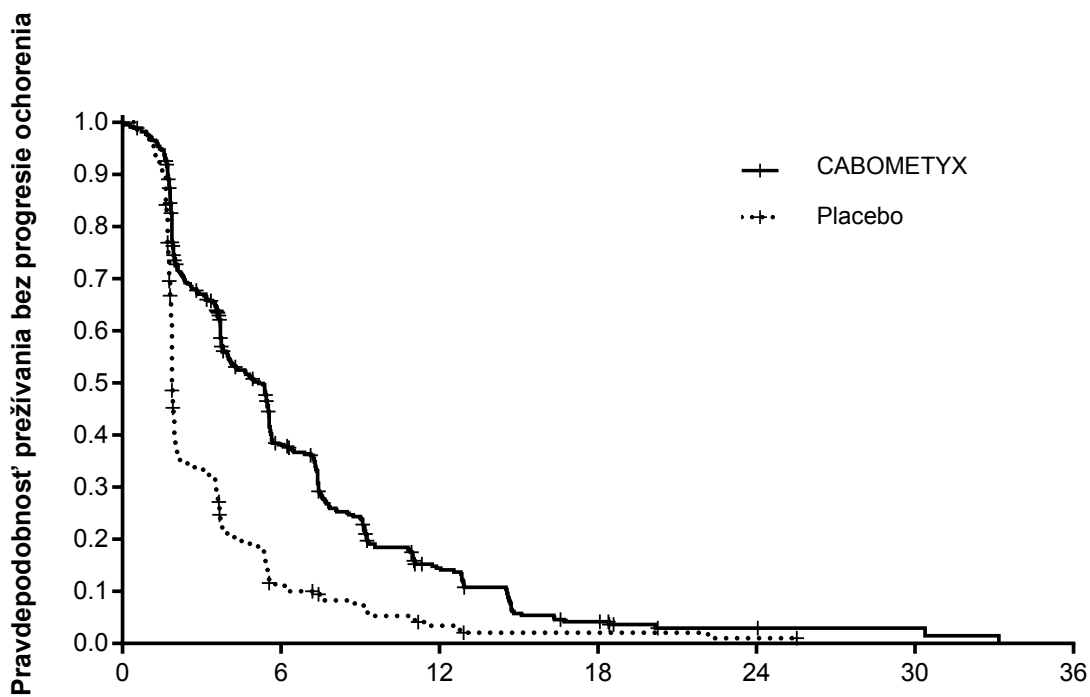
**Obrázok 4: Kaplan-Meierova krivka celkového prežívania (CELESTIAL)**



Rizikové číslo:

	0	6	12	18	24	30	36	42
CABOMETRYX	470	281	159	93	44	22	4	0
Placebo	237	117	57	25	15	7	3	0

**Obrázok 5: Krivka Kaplan Meier pre prežívanie bez progresie ochorenia (CELESTIAL)**



Rizikové číslo:

	0	6	12	18	24	30	36
CABOMETRYX	470	131	39	10	3	2	0
Placebo	237	21	5	2	1	0	0

Incidenca systémovej nežiaducej a lokálnej systémovej protirakovinovej liečby pečene (NPACT) bola 26 % v skupine s kabozantinibom a 33 % v skupine s placebom. Pacienti, ktorí dostávali tieto terapie, museli prerušiť štúdióvu liečbu. Analýza prieskumu OS pre cenotvorbu pri použití metódy NPACT podporovala primárnu analýzu: HR, upravená na stratifikačné faktory (na IxRS), bola 0,66 (95 % CI: 0,52, 0,84, stratifikovaná hodnota logranku  $p = 0,0005$ ). Kaplan-Meierov odhad na medián trvania OS bol 11,1 mesiacov v skupine s kabozantinibom, oproti 6,9 mesiacom v skupine s placebom, odhadovaný 4,2-mesačný rozdiel v mediánoch.

Špecifická kvalita života bez ochorenia (QoL) bola hodnotená použitím metódy EuroQoL EQ-5D-5L. V prvých týždňoch liečby sa pozoroval negatívny účinok Cabometyxu v porovnaní s placebom na skóre indexu užitočnosti EQ-5D. Po uplynutí tohto obdobia sú k dispozícii iba obmedzené údaje o kvalite QoL.

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s CABOMETYXOM vo všetkých podskupinách pediatickej populácie pre liečbu hepatocelulárneho karcinómu, karcinómu obličiek a obličkovej panvičky (okrem nefroblastómu, nefroblastomatózy, sarkómu zo svetlých buniek, mezoblastového nefrómu, medulárneho karcinómu obličky a rabdoidného tumoru obličky) (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Po perorálnom podaní kabozantinibu sa maximálna koncentrácia kabozantinibu v plazme dosiahne 3 až 4 hodiny po užití. Profily koncentrácie v plazme v závislosti od času ukázali druhú maximálnu hodnotu absorpcie približne 24 hodín po podaní, čo nasvedčuje možnej enterohepatálnej recirkulácii kabozantinibu.

Podávanie opakovanej dennej dávky kabozantinibu 140 mg počas 19 dní viedlo k približne 4-násobku až 5-násobku priemernej akumulácie kabozantinibu (na základe hodnoty AUC) v porovnaní s podaním jednorazovej dávky. Rovnovážny stav sa dosiahol približne v 15. deň.

Jedlo bohaté na tuky stredne výrazne zvýšilo hodnoty  $C_{max}$  a AUC (41 %, resp. 57 %) v porovnaní so stavom na lačno u zdravých dobrovoľníkov, ktorým sa kabozantinib podal v jednorazovej perorálnej dávke 140 mg. Informácie o presnom účinku jedla požitého 1 hodinu po podaní kabozantinibu nie sú k dispozícii.

Nebolo možné preukázať biologickú rovnocennosť kapsuly a tablety kabozantinibu po jednorazovej dávke 140 mg zdravým účastníkom. V prípade tabletovej formy (CABOMETYX) sa pozoroval 19 % nárast hodnoty  $C_{max}$  v porovnaní s kapsulovou formou (COMETRIQ). Medzi tabletou (CABOMETYX) a kapsulou (COMETRIQ) kabozantinibu sa pozoroval menej než 10 % rozdiel v hodnote AUC.

### Distribúcia

Kabozantinib je v ľudskej plazme *in vitro* silne viazaný na proteíny ( $\geq 99,7$  %). Na základe populačného farmakokinetického (FK) modelu sa stanovil distribučný objem centrálneho oddelenia ( $V_c / F$ ) na 212 L. U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek alebo pečene nebola zmenená väzba na proteíny.

### Biotransformácia

Kabozantinib sa metabolizoval *in vivo*. V plazme boli prítomné štyri metabolity s expozíciou (AUC) vyššou ako 10 % materskej látky: XL184-N-oxid, štiepny produkt XL184-amidu, hydroxysíran XL184 a štiepny produkt 6-desmetyl-amidu síran. Oba nekonjugované metabolity (XL184-N-oxid a štiepny produkt XL184-amidu), ktoré majú < 1 % schopnosť inhibície cieľovej kinázy v porovnaní s materským kabozantinibom, predstavujú < 10 % celkovej expozície v plazme spojenj s liekom.

Kabozantinib je *in vitro* substrátom metabolizmu CYP3A4, keďže neutralizačná protilátka proti CYP3A4 inhibovala tvorbu metabolitu XL184-N-oxidu o > 80 % pri inkubácii katalyzovanej NADPH v ľudských

pečeňových mikrozómoch (HLM). Naproti tomu neutralizačné protilátky proti CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 a CYP2E1 nemali žiadny účinok na tvorbu metabolitov kabozantinibu. Neutralizačná protilátka proti CYP2C9 mala minimálny účinok na tvorbu metabolitov kabozantinibu (t. j. < 20 % zníženie).

### Eliminácia

V populačnej FK analýze kabozantinibu s použitím údajov získaných od 1883 pacientov a 140 zdravých dobrovoľníkov po perorálnom podaní dávok v rozsahu od 20 mg do 140 mg je koncový polčas kabozantinibu v plazme približne 110 hodín. Priemerný klírens (CL/F) v rovnovážnom stave bol odhadnutý na 2,48 l/h. Počas 48-dňového obdobia zberu po jednorazovej dávke <sup>14</sup>C-kabozantinibu zdravým dobrovoľníkom bolo zachytených približne 81 % celkovej podanej rádioaktivity, a to 54 % v stolici a 27 % v moči.

### Farmakokinetika v osobitných populáciách pacientov

#### Porucha funkcie obličiek

Štúdia poruchy funkcie obličiek vykonaná s jednorazovou dávkou 60 mg kabozantinibu ukazuje, že pomery geometrického priemeru kabozantinibu v plazme metódou najmenších štvorcov,  $C_{max}$  a  $AUC_{0-inf}$  boli o 19 % a 30 % vyššie u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (90 % IS pre  $C_{max}$  91,60 % až 155,51 %;  $AUC_{0-inf}$  98,79 % až 171,26 %) a o 2 % a 6 – 7 % vyššie u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (90 % IS pre  $C_{max}$  78,64 % až 133,52 %;  $AUC_{0-inf}$  79,61 % až 140,11 %) než u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Subjekty so závažnou poruchou funkcie obličiek sa neskúmali.

#### Porucha funkcie pečene

Na základe integrovanej populačnej farmakokinetickej analýzy kabozantinibu u zdravých jedincov a pacientov s rakovinou (vrátane HCC), sa u osôb s normálnou funkciou pečene (n = 1425) a miernou poruchou funkcie pečene nezistil žiadny klinicky významný rozdiel v priemernej plazmatickej expozícii s kabozantinibom. Existujú obmedzené údaje u pacientov s miernou poruchou pečene, (n = 15) podľa kritérií NCI-ODWG (Národný onkologický ústav - Pracovná skupina pre chorobu orgánov). Farmakokinetika kabozantinibu sa u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene nehodnotila.

#### Rasa

V populačnej FK analýze neboli neidentifikované klinicky podstatné rozdiely vo FK kabozantinibu na základe rasy.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Nežiaduce reakcie, ktoré sa nepozorovali v klinických štúdiách, ale pozorovali sa u zvierat pri expozíciách podobných klinickým a s možným významom pre klinické použitie, boli tieto:

V štúdiách toxicity po opakovanej dávke u potkanov a psov v trvaní až 6 mesiacov boli cieľovými orgánmi toxicity gastrointestinálny trakt, kostná dreň, lymfoidné tkanivá, obličky, tkanivá nadobličiek a reprodukčného systému. Hodnota, pri ktorej sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky (NOAEL), bola pri týchto nálezoch nižšia ako hladiny klinickej expozície u človeka pri zamýšľanej terapeutickej dávke.

V štandardnej súprave genotoxických testov kabozantinib nevykazoval žiadny mutagénny ani klastogénny potenciál. Karcinogénny potenciál kabozantinibu bol hodnotený u dvoch druhov: transgénnych myší rasH2 a potkanov Sprague-Dawley. V 2-ročnej štúdiu karcinogenity na potkanoch sa neoplastické nálezy súvisiace s kabozantinibom skladali zo zvýšeného výskytu benígneho feochromocytómu, samostatne alebo v kombinácii s malígnym feochromocytómom / komplexným malígnym feochromocytómom nadobličiek u oboch pohlaví pri expozíciách, ktoré sú výrazne nižšie ako očakávaná expozícia u ľudí. Klinický význam pozorovaných neoplastických lézií u potkanov je neistý, ale pravdepodobne je nízky.

V myšacom modeli rasH2 kabozantinib nebol karcinogénny pri mierne vyššej expozícii než je predpokladaná expozícia pri terapii u ľudí.

Štúdie fertility u potkanov preukázali zníženú samčiu aj samičiu fertilitu. U samcov psov sa navyše pozorovala hypospermatogenéza pri hladinách expozície nižších ako hladiny klinickej expozície u človeka pri zamýšľanej terapeutickej dávke.

Štúdie embryofetálneho vývinu sa vykonali u potkanov a králikov. U potkanov spôsoboval kabozantinib postimplantačné straty, fetálny edém, rúžštep podnebia/pier, dermálnu apláziu a deformovaný alebo rudimentárny chvost. U králikov kabozantinib spôsoboval zmeny fetálneho mäkkého tkaniva (zmenšená veľkosť sleziny, malé alebo chýbajúce stredné laloky pľúc) a zvýšený fetálny výskyt celkových malformácií. Hodnota NOAEL pre embryofetálnu toxicitu a teratogénne nálezy bola nižšia ako hladiny klinickej expozície u človeka pri zamýšľanej terapeutickej dávke.

Mláďatá potkanov (porovnateľné s pediatrickou populáciou > 2 roky), ktorým bol podaný kabozantinib, vykazovali zvýšené hodnoty leukocytov, zníženú hematopoézu, pubescentný/nevyzrelý samičí reprodukčný systém (bez oneskoreného otvárania vagíny), abnormality zubov, znížený obsah minerálov v kostiach a kostnú densitu, pigmentáciu pečene a lymfoidnú hyperpláziu lymfatických uzlín. Nálezy na maternici/vaječníkoch a zníženie hematopoézy sa zdali prechodné, zatiaľ čo účinky na kostné parametre a pigmentáciu pečene boli trvalé. Mláďatá potkanov (porovnateľné s pediatrickou populáciou < 2 roky) mali podobné nálezy súvisiace s liečbou, ale zdali sa citlivejšie na toxicitu súvisiacu s kabozantinibom pri porovnateľných dávkach.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Obsah tablety

mikrokryštalická celulóza  
bezvodá laktóza  
hydroxypropylcelulóza  
sodná soľ kroskarmelózy  
bezvodý koloidný oxid kremičitý  
magnéziumstearát

#### Filmový obal

hypromelóza  
oxid titaničitý (E171)  
triacetín  
žltý oxid železitý (E172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Blistre z PVC/PCTFE s pretlačovacou hliníkovou fóliou na zadnej strane, obsahujúce 7 filmom obalených tabliet. Každá škatuľa obsahuje 4 blisterové stripy s 28 filmom obalenými tabletami.

Fľaša z HDPE s polypropylénovým uzáverom s detskou poistkou a tromi 1-gramovými nádobkami so silikagélovým vysúšadlom. Každá fľaša obsahuje 30 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francúzsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

Cabometyx 20 mg filmom obalené tablety

EU/1/16/1136/001

EU/1/16/1136/002

Cabometyx 40 mg filmom obalené tablety

EU/1/16/1136/003

EU/1/16/1136/004

Cabometyx 60 mg filmom obalené tablety

EU/1/16/1136/005

EU/1/16/1136/006

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 9. septembra 2016

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.



## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Patheon France  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin-Jallieu  
FRANCÚZSKO

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

### **• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

### **• Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### VONKAJŠIA ŠKATULEA

#### 1. NÁZOV LIEKU

CABOMETYX 20 mg filmom obalené tablety  
kabozantinib

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje kabozantinib (*S*)-maleát, ktorý zodpovedá 20 mg kabozantinibu.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta  
28 filmom obalených tabliet  
30 filmom obalených tabliet

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

#### 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francúzsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/16/1136/001  
EU/1/16/1136/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

CABOMETRYX 20 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH  
BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

CABOMETRYX 20 mg filmom obalené tablety  
kabozantinib

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Ipsen Pharma

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. INÉ**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

### VONKAJŠIA ŠKATULEA

#### 1. NÁZOV LIEKU

CABOMETYX 40 mg filmom obalené tablety  
kabozantinib

#### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje kabozantinib (*S*)-maleát, ktorý zodpovedá 40 mg kabozantinibu.

#### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

#### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta  
28 filmom obalených tabliet  
30 filmom obalených tabliet

#### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

#### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

#### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

#### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

#### 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE



**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francúzsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/16/1136/003  
EU/1/16/1136/004

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

CABOMETRYX 40 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH  
BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

CABOMETRYX 40 mg filmom obalené tablety  
kabozantinib

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Ipsen Pharma

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATULEA**

**1. NÁZOV LIEKU**

CABOMETRYX 60 mg filmom obalené tablety  
kabozantinib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje kabozantinib (*S*)-maleát, ktorý zodpovedá 60 mg kabozantinibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

Filmom obalená tableta  
28 filmom obalených tabliet  
30 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Perorálne použitie  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO  
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francúzsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/16/1136/005  
EU/1/16/1136/006

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

CABOMETRYX 60 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH  
BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

CABOMETRYX 60 mg filmom obalené tablety  
kabozantinib

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Ipsen Pharma

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**OZNAČENIE FĽAŠE**

**1. NÁZOV LIEKU**

CABOMETYX 20 mg filmom obalené tablety  
kabozantinib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje kabozantinib (S)-maleát, ktorý zodpovedá 20 mg kabozantinibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Perorálne použitie  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francúzsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/16/1136/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE<, KÓDY ODBERU A LIEKU>**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**OZNAČENIE FľaŠE**

**1. NÁZOV LIEKU**

CABOMETYX 40 mg filmom obalené tablety  
kabozantinib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje kabozantinib (S)-maleát, ktorý zodpovedá 40 mg kabozantinibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Perorálne použitie  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**



**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francúzsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/16/1136/004

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE<, KÓDY ODBERU A LIEKU>**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**

**OZNAČENIE FľaŠE**

**1. NÁZOV LIEKU**

CABOMETYX 60 mg filmom obalené tablety  
kabozantinib

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje kabozantinib (S)-maleát, ktorý zodpovedá 60 mg kabozantinibu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Perorálne použitie  
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francúzsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/16/1136/006

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE<, KÓDY ODBERU A LIEKU>**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODEĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

**CABOMETRYX 20 mg filmom obalené tablety**  
**CABOMETRYX 40 mg filmom obalené tablety**  
**CABOMETRYX 60 mg filmom obalené tablety**  
kabozantinib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

### V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je CABOMETRYX a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete CABOMETRYX
3. Ako užívať CABOMETRYX
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať CABOMETRYX
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je CABOMETRYX a na čo sa používa

##### Čo je CABOMETRYX

CABOMETRYX je onkologický liek, ktorý obsahuje liečivo kabozantinib.

Používa sa na liečbu:

- pokročilého štádia typu rakoviny obličiek nazývaného karcinóm obličkových buniek,
- karcinómu pečene u dospelých, ktorí boli predtým liečení špecifickým protirakovinovým liekom (sorafenib).

##### Ako CABOMETRYX pôsobí

CABOMETRYX blokuje účinok proteínov nazývaných receptorové tyrozínkinázy (RTK), ktoré sa podieľajú na raste buniek a tvorbe nových krvných ciev, ktoré ich zásobujú. Tieto proteíny sa môžu vo veľkých množstvách nachádzať v rakovinových bunkách a CABOMETRYX môže blokovaním ich účinku spomaliť rýchlosť rastu nádoru a prerušiť prívod krvi, ktorú karcinóm potrebuje.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete CABOMETRYX

##### Neužívajte CABOMETRYX

- ak ste alergický na kabozantinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

##### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať CABOMETYX, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak máte vysoký krvný tlak,
- ak máte hnačku,
- ak ste nedávno mali závažnejší stav krvácania,
- ak ste počas posledného mesiaca podstúpili chirurgický zákrok (alebo ak máte chirurgické zákroky naplánované) vrátane zákrokov u zubára,
- ak trpíte zápalovým črevným ochorením (napríklad Crohnovou chorobou alebo ulceróznou kolitídou, divertikulitídou alebo apendicitídou),
- ak ste nedávno mali krvnú zrazeninu v nohe, mozgovú porážku alebo srdcový infarkt,
- ak máte ochorenie pečene alebo obličiek.

**Povedzte lekárovi, ak sa vás niečo z vyššie uvedeného týka.** Možno bude u vás potrebné tieto stavy liečiť, alebo sa lekár môže rozhodnúť zmeniť vašu dávku CABOMETYXU, prípadne liečbu úplne zastaviť. Pozri aj časť 4 „Možné vedľajšie účinky“.

### **Deti a dospelí**

CABOMETYX sa neodporúča u detí ani dospelých. Účinky CABOMETYXU u ľudí mladších ako 18 rokov nie sú známe.

### **Iné lieky a CABOMETYX**

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky vrátane liekov, ktoré nie sú viazané na lekárske predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to preto, lebo CABOMETYX môže ovplyvniť spôsob účinku niektorých ďalších liekov. Takisto aj niektoré lieky môžu ovplyvniť spôsob účinku CABOMETYXU. Môže to znamenať, že váš lekár bude musieť zmeniť dávku (dávky), ktorú (ktoré) užívate. Povedzte svojmu lekárovi o každom lieku, ktorý užívate, ale najmä ak užívate:

- lieky na liečbu plesňových ochorení, napríklad itraconazol, ketokonazol a posakonazol,
- lieky používané na liečbu bakteriálnych infekcií (antibiotiká), napríklad erytromycín, klaritromycín a rifampicín,
- lieky na alergiu, napríklad fexofenadín a ranolazín,
- lieky používané na liečbu epilepsie alebo záchvatov, napríklad fenytoín, karbamazepín a fenobarbital,
- rastlinné prípravky s obsahom ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*), ktoré sa niekedy používajú na liečbu depresie alebo stavov spojených s depresiou, napríklad úzkosti,
- lieky používané na riedenie krvi, napríklad warfarín,
- lieky na liečbu vysokého krvného tlaku alebo iných srdcových chorôb, napríklad aliskirén, ambrisentan, dabigatran etexilát, digoxín, talinolol a tolvaptan,
- lieky na cukrovku, napríklad saxagliptín a sitagliptín,
- lieky používané na liečbu dny, napríklad kolchicín,
- lieky používané na liečbu HIV alebo AIDS, napríklad efavirenz, ritonavir, maravirok a emtricitabín,
- lieky používané na prevenciu odvrhnutia transplantátu (cyklosporín) a liečebné režimy s cyklosporínom používané pri reumatoidnej artritíde a psoriáze.

### **Perorálna antikoncepcia**

Ak užívate perorálnu antikoncepciu a popri tom užíjete CABOMETYX, perorálna antikoncepcia môže byť neúčinná. Počas užívania CABOMETYXU a aspoň 4 mesiace po skončení liečby by ste mali používať aj bariérovú antikoncepciu (napr. kondóm alebo pesar).

### **Užívanie CABOMETYXU s jedlom**

CABOMETYX nesmiete užívať s jedlom. Nesmiete nič jesť aspoň 2 hodiny pred užitím CABOMETYXU a 1 hodinu po jeho užití. Počas užívania tohto lieku sa vyhnite konzumácii výrobkov s obsahom grapefruitu, ktorý môže zvyšovať hladinu CABOMETYXU v krvi.

## **Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

**Počas liečby CABOMETYXOM sa vyhnite tehotenstvu.** Ak vy alebo vaša partnerka môžete otehotnieť, používajte vhodnú antikoncepciu počas liečby a aspoň 4 mesiace po jej skončení. Obráťte sa na svojho lekára, aby vám poradil, ktoré metódy antikoncepcie sú vhodné pri užívaní CABOMETYXU (pozri tiež Iné lieky a CABOMETYX, vyššie).

Informujte svojho lekára, ak otehotníte alebo ak vaša partnerka otehotnie, alebo ak plánujete otehotnieť počas liečby CABOMETYXOM.

**Obráťte sa na svojho lekára PREDTÝM, ako začnete užívať CABOMETYX,** ak vy alebo vaša partnerka uvažujete o dieťati alebo plánujete mať dieťa po skončení liečby. Je možné, že vaša plodnosť bude liečbou CABOMETYXOM ovplyvnená.

Ženy užívajúce CABOMETYX nesmú počas liečby a aspoň 4 mesiace po jej skončení dojčiť, pretože kabozantinib a/alebo jeho metabolity sa môžu vylučovať do materského mlieka a môžu byť škodlivé pre dieťa.

## **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Buďte opatrný, keď vediete vozidlá alebo obsluhujete stroje. Pamätajte, že liečba CABOMETYXOM môže spôsobiť, že sa budete cítiť unavený alebo slabý, a môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

## **CABOMETYX obsahuje laktózu (druh cukru).**

CABOMETYX obsahuje laktózu (druh cukru). Ak vám váš lekár povedal, že máte neznášanlivosť niektorých cukrov, pred užitím tohto lieku sa na neho obráťte.

## **3. Ako užívať CABOMETYX**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Mali by ste pokračovať v užívaní tohto lieku, až kým sa váš lekár nerozhodne vašu liečbu zastaviť. Ak sa u vás vyskytnú závažné vedľajšie účinky, váš lekár sa môže rozhodnúť zmeniť vám dávku alebo zastaviť liečbu skôr, ako sa pôvodne plánovalo. Lekár určí, či je potrebná úprava dávky.

CABOMETYX sa má užívať raz denne. Zvyčajná dávka je 60 mg, o správnej dávke pre vás však rozhodne váš lekár.

CABOMETYX sa **nesmie** užívať s jedlom. Nesmiete nič jesť aspoň 2 hodiny pred užitím CABOMETYXU a 1 hodinu po jeho užití. Tabletu prehltnite a zapite plným pohárom vody. Tablety nedrvtvte.

### **Ak užijete viac CABOMETYXU, ako máte**

Ak ste užili viac CABOMETYXU, ako vám bolo povedané, povedzte to lekárovi alebo choďte priamo do nemocnice a zoberte so sebou tablety a túto písomnú informáciu.

### **Ak zabudnete užiť CABOMETYX**

- Ak do užitia ďalšej dávky zostáva ešte 12 alebo viac hodín, vynechanú dávku užite ihneď, ako si spomeniete. Ďalšiu dávku užite v normálnom čase.  
Ak do užitia ďalšej dávky zostáva menej než 12 hodín, vynechanú dávku neužívajte. Ďalšiu dávku užite v normálnom čase.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Ak sa u vás prejavia vedľajšie účinky, váš lekár vám môže povedať, aby ste užívali nižšiu dávku CABOMETYXU. Lekár vám môže predpísať aj iné lieky na zvládnutie vedľajších účinkov.

**Ak si všimnete niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, ihneď to povedzte svojmu lekárovi – možno budete potrebovať okamžitú lekársku starostlivosť:**

- príznaky zahŕňajúce bolesť v oblasti brucha, nevoľnosť, vracanie, zápchu alebo horúčku. Môžu to byť prejavy perforácie gastrointestinálneho traktu – otvoru, ktorý sa vytvorí v žalúdku alebo čreve a ktorý môže byť život ohrozujúci,
- závažné alebo nezvládateľné krvácanie s príznakmi ako: zvracanie krvi, čierna stolica, krv v moči, bolesť hlavy, vykašliavanie krvi,
- opuch, bolesť v rukách a nohách alebo dýchavičnosť,
- rana, ktorá sa nehojí,
- záchvaty, bolesti hlavy, zmätenosť alebo ťažkosti so sústredením. Môžu to byť prejavy ochorenia nazývaného syndróm reverzibilnej posteriornej leukoencefalopatie (RPLS). RPLS je zriedkavý (postihuje menej ako 1 z 1000 osôb).
- pocit ospalosti, zmätenosť alebo strata vedomia, ktoré môžu byť spôsobené problémami s pečeňou.

**Ďalšie vedľajšie účinky:**

**Veľmi časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- podráždený žalúdok vrátane hnačky, nevoľnosti, vracania, zápchy, poruchy trávenia, bolesti v oblasti brucha,
- pľuzgier, bolesť rúk alebo chodidiel, vyrážka alebo sčervenenie kože,
- znížená chuť do jedla, strata telesnej hmotnosti, zmenené vnímanie chuti,
- únava, slabosť, bolesť hlavy, závraty,
- hypertenzia (zvýšenie krvného tlaku),
- anémia (nízka hladina červených krviniek),
- sčervenenie, opuch alebo bolesť v ústach alebo krku, ťažkosti pri rozprávaní, chrapľavosť, kašeľ,
- zmeny v krvných testoch používaných na sledovanie celkového zdravotného stavu a funkcie orgánov (vrátane pečene a obličiek), nízke hladiny elektrolytov (ako je horčík alebo draslík)
- dýchavičnosť,
- zníženie činnosti štítnej žľazy – príznaky môžu zahŕňať únavu, zvýšenie telesnej hmotnosti, zápchu, pocit chladu a suchú kožu.
- opuch nôh a rúk

**Časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- absces (hromadenie hnisu s opuchom a zápalom),
- dehydratácia
- zvonenie v ušiach,
- krvné zrazeniny v žilách, artériách a pľúcach,
- nízka hladina krvných doštičiek a bielych krviniek,
- nízka hladina albumínu v krvi,
- zvýšená alebo znížená hladina glukózy v krvi,
- znížené hladiny vápnika, sodíka, fosfátov v krvi,
- zvýšená hladina draslíka v krvi,
- zvýšená hladina bilirubínu v krvi (čo môže viesť k žltacke/zožltnutiu kože alebo očí),
- zvýšená hladina amylázy v krvi
- zvýšená hladina lipázy v krvi
- zvýšená hladina cholesterolu v krvi
- trpnutie, brnenie, pocit pálenia alebo bolesť končatín
- bolestivé natrhnutie alebo abnormálny zrast tkanív vo vašom tele



- gastroezofageálna refluxná choroba (spätný tok žalúdočnej kyseliny),
- hemoroidy,
- sucho v ústach, bolesť v ústach
- pocit ospalosti, zmätenosť alebo strata vedomia v dôsledku problémov s pečťou
- suchá pokožka, silné svrbenie kože, akné
- alopecia (strata a rednutie vlasov), zmena farby vlasov
- bolesť v oblasti ramien, nôh a kĺbov, svalové kŕče
- bielkoviny v moči (podľa testov),

**Menej časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- záchvaty,
- nízka hladina bielych krviniek (lymfocytov)
- pocit pálenia alebo pichania na jazyku
- zápal pankreasu
- zníženie prietoku žlči z pečene,
- poškodenie kosti v čeľusti,
- zvýšená hladina tukov v krvi
- komplikácie hojenia rán

**Neznáme** (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- mozgová príhoda
- srdcový záchvat

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

#### **5. Ako uchovávať CABOMETYX**

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri, na označení fľaše a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

#### **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

##### **Čo CABOMETYX obsahuje**

Liečivo je kabozantinib (S)-maleát.

CABOMETRYX 20 mg filmom obalené tablety: Každá tableta obsahuje kabozantinib (S)-maleát, ktorý zodpovedá 20 mg kabozantinibu.

CABOMETRYX 40 mg filmom obalené tablety: Každá tableta obsahuje kabozantinib (S)-maleát, ktorý zodpovedá 40 mg kabozantinibu.

CABOMETRYX 60 mg filmom obalené tablety: Každá tableta obsahuje kabozantinib (S)-maleát, ktorý zodpovedá 60 mg kabozantinibu.

Ďalšie zložky sú:

- **Obsah tablety:** mikrokryštalická celulóza, bezvonná laktóza, hydroxypropylcelulóza, sodná soľ kroskarmelózy, bezvodý koloidný oxid kremičitý, magnéziumstearát (pozri časť 2 pre obsah laktózy)
- **Filmový obal:** hypromelóza, oxid titaničitý (E171), triacetín, žltý oxid železitý (E172)

### **Ako vyzerá CABOMETRYX a obsah balenia**

CABOMETRYX 20 mg filmom obalené tablety sú žlté, okrúhle, bez ryhy a označené s nápisom „XL“ na jednej strane a „20“ na druhej strane.

CABOMETRYX 40 mg filmom obalené tablety sú žlté, trojuholníkové, bez ryhy a označené s nápisom „XL“ na jednej strane a „40“ na druhej strane.

CABOMETRYX 60 mg filmom obalené tablety sú žlté, oválne, bez ryhy a označené s nápisom „XL“ na jednej strane a „60“ na druhej strane.

CABOMETRYX tablety sú dostupné v baleniach obsahujúcich buď 4 blistre po 7 tabletkách (spolu 28), alebo jednu plastovú fľašu s 30 tabletami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francúzsko

### **Výrobca**

Patheon France  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin Jallieu, Francúzsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

### **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**

Ipsen NV Guldensporenpark 87  
B-9820 Merelbeke  
België/Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 - 9 - 243 96 00

### **Italia**

Ipsen SpA  
Via del Bosco Rinnovato n. 6  
Milanofiori Nord Palazzo U7  
20090 Assago (Mi)  
Tel: + 39 - 02 - 39 22 41

**България****PharmaSwiss EOOD**

16, Troyanski Prohod Street,  
Floor 3, Office 8, Lagera  
1612 Sofia  
Тел.: +359 2 8952 110

**Česká republika**

Ipsen Pharma, o.s.  
Olbrachtova 2006/9,  
140 00 Praha 4  
Tel: + 420 242 481 821

**Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland**

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB  
Kista Science Tower  
Färögatan 33  
SE- 164 51 Kista  
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð  
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

**Deutschland, Österreich**

Ipsen Pharma GmbH  
Willy-Brandt-Str. 3  
D-76275 Ettlingen  
Tel.: +49 7243 184-80

**Eesti**

ESTOBIIN OÜ  
Udeselja 4-4  
EE-11913 Tallinn  
Tel: +372 51 55 810

**Ελλάδα, Κύπρος, Malta**

Ipsen ΕΠΕ  
Αγ. Δημητρίουσ 63 Άλιμος  
GR-17456 Αθήνα Ελλάδα  
Τηλ: + 30 - 210 - 984 3324

**España**

Ipsen Pharma, S.A.  
Torre Realía, Plaza de Europa, 41-43  
08908 L'Hospitalet de Llobregat  
Barcelona  
Tel: + 34 - 936 - 858 100

**France**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92 100 Boulogne-Billancourt  
France  
Tél: + 33 1 58 33 50 00

**Latvija**

Ipsen Pharma representative office  
Kalnciema street 33-5  
Riga  
LV 1046  
Tel: +371 67622233

**Lietuva**

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas  
Narbuto g.  
08103 Vilnius  
Tel. + 370 700 33305

**Magyarország**

Ipsen Pharma SAS Magyarországi Kereskedelmi  
Képviselő  
Árbóc utca 6.  
H- 1133 Budapest  
Tel.: +36-1-555-5930

**Nederland**

Ipsen Farmaceutica B.V.  
Taurusavenue 33b  
2132 LS Hoofddorp  
Tel: + 31 (0) 23 554 1600

**Polska**

Ipsen Poland Sp. z o.o. Al. Jana Pawła II 29  
00-867 Warszawa  
Tel.: + 48 (0) 22 653 68 00

**Portugal**

Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.  
Alameda Fernão Lopes, n° 16a-1°  
Miraflores P-1495 - 190 Algés  
Portugal  
Tel: + 351 - 21 - 412 3550

**România**

Ipsen Pharma  
Str. Grigore Alexandrescu nr. 59,  
clădirea HQ Victoriei, Sector 1,  
010626, București  
Tel: + 40 (021) 231 27 20

**Slovenija**

PharmaSwiss d.o.o.  
Brodišče 32  
SI-1236 Trzin  
Tel: + 386 1 236 47 00

**Hrvatska**

PharmaSwiss d.o.o.  
Strojarska 20, 10 000 Zagreb,  
Hrvatska  
Tel: +385 1 6311 833  
Fax: +385 1 6311 844

**Slovenská republika**

Liek s.r.o.  
Hviezdoslavova 19  
90301 Senec  
Slovenská republika  
Tel: + 421 253 412 018

**Ireland**

Ipsen Pharmaceuticals Ltd.  
Blanchardstown Industrial Park  
Blanchardstown  
IRL-Dublin 15  
Tel: +353-1-809-8256

**United Kingdom**

Ipsen Ltd.  
190 Bath Road  
Slough, Berkshire SL1 3XE  
United Kingdom  
Tel: + 44 (0)1753 - 62 77 00

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.