

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

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)

CABOMETYX je indikovaný ako monoterapia pokročilého karcinómu z renálnych buniek:

- u dospelých pacientov so stredným alebo vysokým rizikom ako liečba prvej línie (pozri časť 5.1),
- u dospelých, ktorá nadväzuje na predchádzajúcu terapiu cielenú proti rastovému faktoru cievného endotelu (VEGF) (pozri časť 5.1).

CABOMETYX v kombinácii s nivolumabom je indikovaný u dospelých na liečbu pokročilého karcinómu z renálnych buniek v prvej línii (pozri časť 5.1).

Hepatocelulárny karcinóm (hepatocellular carcinoma, HCC)

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

Diferencovaný karcinóm štítnej žľazy (differentiated thyroid carcinoma, DTC)

CABOMETYX je indikovaný ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým diferencovaným karcinómom štítnej žľazy (DTC), ktorí nereagujú na liečbu alebo nie sú vhodní na liečbu rádioaktívnym jódom (RAI) a u ktorých došlo k progresii ochorenia počas predchádzajúcej systémovej liečby alebo po nej.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

Tablety lieku CABOMETYX a kapsuly s obsahom kabozantinibu nie sú biologicky rovnocenné a nemajú sa pri užívaní zamieňať (pozri časť 5.2).

CABOMETYX ako monoterapia

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

CABOMETYX v kombinácii s nivolumabom pri pokročilom RCC v prvej línii

Odporúčaná dávka lieku CABOMETYX je 40 mg raz denne v kombinácii s nivolumabom podávaným intravenózne buď v dávke 240 mg každé 2 týždne **alebo** 480 mg každé 4 týždne. Liečba má pokračovať až do progresie ochorenia alebo výskytu neprijateľnej toxicity. Podávanie nivolumabu má pokračovať až do progresie ochorenia, výskytu neprijateľnej toxicity alebo do 24 mesiacov u pacientov bez progresie ochorenia (pre dávkovanie nivolumabu pozri súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC)).

Úprava liečby

Zvládnutie podozrení na nežiaduce reakcie lieku si môže vyžadovať dočasné prerušenie liečby a/alebo zníženie jeho dávky (pozri tabuľku 1). Ak je pri monoterapii nevyhnutné znížiť dávku, odporúča sa znížiť ju na 40 mg denne a potom na 20 mg denne.

Ak sa CABOMETYX podáva v kombinácii s nivolumabom, odporúča sa znížiť dávku na 20 mg lieku CABOMETYX raz denne, a potom na 20 mg každý druhý deň (pre odporúčanú úpravu liečby nivolumabom pozri SmPC nivolumabu).

Prerušenie dávkovania sa odporúča na zvládanie toxicít 3. alebo vyššieho stupňa podľa CTCAE alebo pri netolerovateľných toxicitách 2. stupňa. Zníženie dávky sa odporúča pri takých udalostiach, ktoré sa v prípade pretrvávania môžu 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 lieku CABOMETYX 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 ≤ 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 ≤ 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 ≤ 1 , opäť začnite liečbu s nižšou dávkou. Ak sa nežiaduca reakcia nezníži, trvale zastavte liečbu.
Zvýšenie hladín pečeňových enzýmov u pacientov s RCC liečených liekom CABOMETYX v kombinácii s nivolumabom	
Hladina ALT alebo AST > 3 -násobok ULN, ale ≤ 10 -násobok ULN bez súbežne sa vyskytujúcej hladiny celkového bilirubínu ≥ 2 -násobok ULN	Prerušte liečbu liekom CABOMETYX a nivolumabom, kým sa tieto nežiaduce reakcie neznížia na stupeň ≤ 1 . Pri podozrení na imunitne sprostredkovanú reakciu sa môže zvážiť liečba kortikosteroidmi (pozri SmPC nivolumabu). Po zotavení sa môže zvážiť opätovné začatie liečby jedným liekom alebo postupné opätovné začatie liečby obidvomi liekmi. Ak sa opätovne začína s nivolumabom, pozri SmPC nivolumabu.
Hladina ALT alebo AST > 10 -násobok ULN, alebo > 3 -násobok ULN so súbežne sa vyskytujúcou hladinou celkového bilirubínu ≥ 2 -násobok ULN	Natrvalo vysaďte liečbu liekom CABOMETYX a nivolumabom. Pri podozrení na imunitne sprostredkovanú reakciu sa môže zvážiť liečba kortikosteroidmi (pozri SmPC nivolumabu).

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

Staršie osoby

Pri použití kabozantinibu u starších pacientov (≥ 65 rokov) sa neodporúča žiadna osobitná úprava dávky.

Rasa

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

Porucha 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.

Porucha 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 (pozri časti 4.4 a 5.2). 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).

Porucha 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. Údaje dostupné v súčasnosti sú uvedené v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale odporúčanie týkajúce sa dávkovania nie je možné vykonať.

Spôsob podávania

CABOMETYX 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 lieku CABOMETYX.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

Zvládnutie podozrení na nežiaduce reakcie si môže vyžadovať dočasné prerušenie liečby alebo zníženie dávky kabozantinibu (pozri časť 4.2):

Pri karcinóme z renálnych buniek po predchádzajúcej cielej terapii cievného endotelového rastového faktora (VEGF) došlo k zníženiu dávky u 59,8 % a k prerušeniu dávkovania z dôvodu výskytu nežiaducej udalosti (adverse event, AE) u 70 % pacientov liečených kabozantinibom v pivotnej klinickej štúdii (METEOR). Dve zníženia dávky boli potrebné u 19,3 % pacientov. Medián času do prvého zníženia dávky bol 55 dní a do prvého prerušenia dávky 38 dní.

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

Pri podávaní kabozantinibu v kombinácii s nivolumabom pri pokročilom karcinóme z renálnych buniek v prvej línii sa v klinickej štúdii (CA2099ER) v dôsledku AE dávka znížila u 54,1 % pacientov a k prerušeniu dávkovania došlo u 73,4 % pacientov. Dve zníženia dávky boli potrebné u 9,4 % pacientov. Medián času do prvého zníženia dávky bol 106 dní a do prvého prerušenia dávky 68 dní.

Pri hepatocelulárnom karcinóme po predchádzajúcej systémovej terapii v klinickej štúdii (CELESTIAL) došlo k zníženiu dávky u 62 % a k prerušeniu dávky u 84 % pacientov liečených kabozantinibom. U 33 % pacientov boli potrebné dve zníženia dávky. Medián času do prvého zníženia dávky bol 38 dní a do prvého prerušenia dávky bol 28 dní. U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa odporúča podrobnejšie sledovanie.

Pri diferencovanom karcinóme štítnej žľazy v klinickom skúšaní (COSMIC-311) došlo k zníženiu dávky u 67 % a prerušeniu dávky u 71 % pacientov liečených kabozantinibom. U 33 % pacientov boli potrebné dve zníženia dávky. Medián času do prvého zníženia dávky bol 57 dní a do prvého prerušenia dávky bol 38,5 dní.

Hepatotoxicita

U pacientov liečených kabozantinibom sa často pozorovali abnormality výsledkov vyšetrení funkcie pečene (zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy [ALT], aspartátaminotransferázy [AST] a bilirubínu). Odporúča sa vykonať vyšetrenia funkcie pečene (ALT, AST a bilirubínu) pred začiatkom liečby kabozantinibom a starostlivo ich sledovať počas liečby. U pacientov so zhoršením pečenevých 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).

U pacientov s pokročilým RCC sa pri podávaní kabozantinibu v kombinácii s nivolumabom hlásili vyššie miery výskytu zvýšených hladín ALT a AST 3. a 4. stupňa v porovnaní s monoterapiou kabozantinibom (pozri časť 4.8). Pred začatím liečby a pravidelne počas liečby sa majú sledovať hladiny pečenevých enzýmov. Je potrebné dodržiavať usmernenia týkajúce sa manažmentu liečby týmito dvomi liekmi (pozri časť 4.2 a pozri SmPC nivolumabu).

Boli hlásené zriedkavé prípady syndrómu miznúcich žlčovodov. Všetky prípady sa vyskytli u pacientov, ktorí dostávali inhibítory imunitných kontrolných bodov, buď pred alebo súbežne s liečbou kabozantinibom.

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. Kabozantinib sa neodporúča u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh C, pozri časť 4.2).

Hepatálna encefalopatia

V štúdiu HCC (CELESTIAL) bola hepatálna encefalopatia hlásená častejšie v skupine pacientov užívajúcich kabozantinib v porovnaní so skupinou s placebom. Kabozantinib sa spája s hnačkou, vracaním, zníženou chuťou do jedla a abnormalitami v rovnováhe elektrolytov. U pacientov s HCC so zhoršenou pečevou 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 GI 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 GI traktu alebo komplikácie z predchádzajúceho chirurgického zákroku v GI 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 GI traktu alebo fistulou, ktorá sa nedá primerane zvládnuť.

Poruchy gastrointestinálneho (GI) traktu

Hnačka, nevoľnosť/vracanie, znížená chuť do jedla a stomatitída/bolesť ústnej dutiny boli jednými z najčastejšie hlásených udalostí GI (pozri časť 4.8). Je potrebný okamžitý zásah lekára, vrátane podpornej starostlivosti antiemetikami, antidiaroidikmi alebo antacidami, aby sa zabránilo dehydratácii, elektrolytovej nerovnováhe a úbytku telesnej 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 akútnemu 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.

Zo štúdie kabozantinibu v kombinácii s nivolumabom pri pokročilom RCC v prvej línii (CA2099ER) boli vylúčení pacienti, ktorí užívali terapeutické dávky antikoagulancií.

Aneurizmy a arteriálne disekcie

Používanie inhibítorov dráhy vaskulárneho endotelového rastového faktora (vascular endothelial growth factor, VEGF) u pacientov s hypertenziou alebo bez hypertenzie môže podporovať tvorbu aneuryziem a/alebo arteriálnych disekcií. Pred začatím liečby kabozantinibom je potrebné toto riziko dôkladne zvážiť u pacientov s rizikovými faktormi, ako je hypertenzia alebo aneuryzma v anamnéze.

Trombocytopénia

V štúdií HCC (CELESTIAL) a v štúdií DTC (COSMIC-311) 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 stomatochirurgie alebo invazívnych stomatologických výkonov. 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 vrátane hypertenznej krízy. Pred začatím liečby kabozantinibom je nutné riadne kontrolovať krvný tlak. Po začatí liečby kabozantinibom sa má krvný tlak všas a pravidelne monitorovať a podľa potreby liečiť vhodnou antihypertenzívnou liečbou. Ak napriek použitiu antihypertenzív hypertenzia pretrváva, liečba kabozantinibom sa má prerušiť do získania kontroly krvného tlaku, po ktorom sa kabozantinib môže začať opätovne podávať v zníženej dávke. 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.

Osteonekróza

Pri kabozantinibe boli pozorované prípady osteonekrózy (osteonecrosis of the jaw, ONJ). Pred začatím liečby kabozantinibom a pravidelne počas liečby sa má vykonávať vyšetrenie ústnej dutiny. Pacienti majú byť poučení o postupoch pri vykonávaní ústnej hygieny. Ak je to možné, má sa kabozantinib vysadiť aspoň 28 dní pred plánovanou stomatologickou operáciou alebo pri invazívnych stomatologických výkonoch. U pacientov, ktorí užívajú liečivá spájané s ONJ ako napríklad bisfosfonáty, je potrebná opatrnosť. U pacientov s ONJ prerušte užívanie kabozantinibu.

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 posteriórnej reverzibilnej leukoencefalopatie

Pri užívaní kabozantinibu bol pozorovaný 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 PRES 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 zväžiť pravidelné sledovanie EKG a elektrolytov (sérového vápnika, draslíka a horčíka).

Porucha funkcie štítnej žľazy

U všetkých pacientov sa na začiatku liečby odporúča laboratórne vyšetrenie funkcie štítnej žľazy. Pacienti s už existujúcou hypotyreózou alebo hypertyreózou sa majú pred začatím liečby kabozantinibom liečiť podľa štandardných lekárskeho postupov. Všetci pacienti majú byť počas liečby kabozantinibom pozorne sledovaní kvôli prejavom a príznakom poruchy funkcie štítnej žľazy. Funkcia štítnej žľazy sa má počas liečby kabozantinibom pravidelne sledovať. Pacienti, u ktorých sa objaví porucha funkcie štítnej žľazy, sa majú liečiť podľa štandardných lekárskeho postupov.

Biochemické laboratórne abnormality

Kabozantinib sa spája so zvýšeným výskytom abnormalít elektrolytov (vrátane hypo- a hyperkaliémie, hypomagneziémie, hypokalciémie, hyponatrémie). Pri kabozantinibe sa pozorovala vyššia frekvencia výskytu a/alebo zvýšený stupeň závažnosti (vrátane 3. a 4. stupňa) hypokalciémie u pacientov s karcinómom štítnej žľazy v porovnaní s pacientmi s inými karcinómami. 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 zväžiť 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).

Pomocná látka

Laktóza

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

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 H₂-receptorov 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 žlčových solí

Sekvestranty žlčových solí, napríklad cholestyramín a cholestigel, 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.

Účinok kabozantinibu na farmakokinetiku warfarínu sa neskúmal. Interakcia s warfarínom je možná. V prípade takejto kombinácie sa majú sledovať hodnoty INR.

Substráty P-glykoproteínu

Kabozantinib bol inhibítorom (IC₅₀ = 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

Kabozantinib ako monoterapia

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími závažnými nežiaducimi účinkami liekov v populácii RCC (≥ 1 % výskytu) sú pneumónia, bolesť brucha, hnačka, nauzea, hypertenzia, embólia, hyponatrémia, embólia pľúc, vracanie, dehydratácia, únava, asténia, znížená chuť do jedla, hlboká žilová trombóza, závrat, hypomagneziémia a palmárno-plantárny erytrodyzestetický syndróm (PPES).

Najčastejšie nežiaduce reakcie všetkých stupňov (postihujúce aspoň 25 % pacientov) v populácii RCC zahŕňali hnačku, únavu, nauzeu, zníženú chuť do jedla, PPES, hypertenziu, zníženú telesnú hmotnosť, vracanie, dysgeúziu, zápchu a zvýšenú hladinu AST. Hypertenzia bola pozorovaná častejšie v skupine bez predchádzajúcej liečby RCC (67 %) v porovnaní s pacientmi s RCC po predchádzajúcej cielej liečbe VEGF (37 %).

Najčastejšie závažné nežiaduce reakcie na liek v populácii HCC (≥ 1 % výskytu) sú hepatálna encefalopatia, asténia, únava, PPES, hnačka, hyponatrémia, vracanie, bolesť brucha a trombocytopénia.

Najčastejšie nežiaduce reakcie akéhokoľvek stupňa (vyskytujúce sa najmenej u 25 % pacientov) v populácii HCC zahŕňali hnačku, PPES, únavu, nauzeu, hypertenziu a vracanie.

Najčastejšími závažnými nežiaducimi reakciami na liek v populácii DTC (≥ 1 % výskytu) sú hnačka, pleurálny výpotok, pneumónia, pľúcna embólia, hypertenzia, anémia, hlboká žilová trombóza, hypokalcémia, osteonekróza čeluste, bolesť, syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie, vracanie a porucha funkcie obličiek.

Najčastejšie nežiaduce reakcie akéhokoľvek stupňa (vyskytujúce sa najmenej u 25 % pacientov) v populácii DTC zahŕňali hnačku, PPES, hypertenziu, únavu, znížený apetít, nevoľnosť, zvýšenú hladinu alanínaminotransferázy, zvýšenú hladinu aspartátaminotransferázy a hypokalcémiu.

Tabuľka nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené v združenom súbore údajov od pacientov liečených kabozantinibom v monoterapii pri RCC, HCC a DTC (n = 1 128) alebo hlásené po uvedení lieku trhu sú uvedené v tabuľke 2. Nežiaduce reakcie sú uvedené 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 ($\geq 1/1 000$ 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 alebo po uvedení na trh u pacientov liečených kabozantinibom v monoterapii

Infekcie a nákazy	
Časté	Absces, pneumónia
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi časté	anémia, trombocytopenia
Časté	neutropénia, lymfopénia
Poruchy endokrinného systému	
Veľmi časté	Hypotyreóza
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté	znížená chuť do jedla, hypomagneziémia, hypokaliémia, hypoalbuminémia
Časté	dehydratácia, hypofosfatémia, hyponatriémia, hypokalcémia, hyperkaliémia, hyperbilirubinémia, hyperglykémia, hypoglykémia
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	dysgeúzia, bolesť hlavy, závrat
Časté	periférna neuropatia ^a
Menej časté	kŕče, cievna mozgová príhoda, syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté	Tinnitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Menej časté	akútny infarkt myokardu
Poruchy ciev	
Veľmi časté	hypertenzia, hemorágia ^{b*}
Časté	venózna trombóza ^c
Menej časté	hypertenzná kríza, arteriálna trombóza, arteriálna embólia
Neznáme	aneurizmy a arteriálne disekcie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi časté	dysfónia, dyspnoe, kašeľ
Časté	pľúcna embólia
Menej časté	pneumotorax
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	hnačka [*] , nauzea, vracanie, stomatitída, zápcha, bolesť brucha, dyspepsia
Časté	gastrointestinálna perforácia [*] , pankreatitída, fistula [*] , gastroezofageálna refluxná choroba, hemoroidy, bolesť v ústach, sucho v ústach, dysfágia
Menej časté	glosodýnia
Poruchy pečene a žlčových ciest	

Časté	hepatálna encefalopatia*
Menej časté	cholestatická hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté	palmárno-plantárny erytrodyzestetický syndróm, vyrážka
Časté	svrbenie, alopecía, suchá koža, akneiformná dermatitída, zmena farby vlasov, hyperkeratóza, erytém
Neznáme	kožná vaskulitída
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté	bolesť v končatine
Časté	svalové kŕče, artralgia
Menej časté	osteonekróza čeľuste
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté	proteinúria
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	únava, zápal sliznice, asténia, periférny edém
Laboratórne a funkčné vyšetrenia^d	
Veľmi časté	znížená telesná hmotnosť, zvýšená sérová hladina ALT, zvýšená hladina AST
Časté	zvýšená hladina ALP v krvi, zvýšená hladina GGT, zvýšená hladina kreatinínu v krvi, zvýšená hladina amylázy, zvýšená hladina lipázy, zvýšená hladina cholesterolu v krvi, zvýšená hladina triglyceridov v krvi
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	
Menej časté	komplikácie hojenia rán ^e

* Pre ďalšiu charakterizáciu pozri časť 4.8 Opis vybraných nežiaducich reakcií.

^a Vrátane polyneuropatie; periférna neuropatia je najmä senzorká.

^b Vrátane epistaxy ako najčastejšie hlásenej nežiaducej reakcie.

^c Všetky žilové trombózy vrátane hlbkej žilovej trombózy.

^d Na základe hlásených nežiaducich reakcií.

^e Zhoršené hojenie, komplikácie v mieste rezu, otvorenie rany.

Kabozantinib v kombinácii s nivolumabom pri pokročilom RCC v prvej línii

Súhrn bezpečnostného profilu

Ak sa kabozantinib podáva v kombinácii s nivolumabom, pred začatím liečby si prečítajte SmPC nivolumabu. Ďalšie informácie týkajúce sa bezpečnostného profilu monoterapie nivolumabom si prečítajte v SmPC nivolumabu.

V súbore údajov o kabozantinibe v dávke 40 mg jedenkrát denne v kombinácii s nivolumabom v dávke 240 mg každé dva týždne pri RCC (n = 320), s následným sledovaním minimálne 16 mesiacov, sú najčastejšími závažnými nežiaducimi účinkami liekov ($\geq 1\%$ výskytu) hnačka, pneumonitída, pľúcna embólia, pneumónia, hyponatriémia, pyrexia, nedostatočnosť nadobličiek, vracanie, dehydratácia.

Najčastejšie nežiaduce reakcie ($\geq 25\%$) boli hnačka, únava, palmárno-plantárny erytrodyzestetický syndróm, stomatitída, muskuloskeletálna bolesť, hypertenzia, vyrážka, hypotyreóza, znížená chuť do jedla, nevoľnosť, bolesť brucha. Väčšina nežiaducich reakcií bola mierna až stredne závažná (1. alebo 2. stupeň).

Tabuľka nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie zistené v klinických štúdiách s kabozantinibom v kombinácii s nivolumabom sú uvedené v tabuľke 3 podľa triedy orgánových systémov podľa databázy MedDRA a frekvencií výskytu. Frekvencie sú založené na všetkých stupňoch a sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ 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 3: Nežiaduce reakcie pri kabozantinibe v kombinácii s nivolumabom

Infekcie a nákazy	
Veľmi časté	infekcia horných dýchacích ciest
Časté	Pneumónia
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Časté	Eozinofília
Poruchy imunitného systému	
Časté	precitlivenosť (vrátane anafylaktickej reakcie)
Menej časté	reakcia z precitlivenosti súvisiaca s infúziou
Porucha endokrinného systému	
Veľmi časté	hypotyreóza, hypertyreóza
Časté	nedostatočnosť nadobličiek
Menej časté	hypofyzitída, tyreoiditída
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté	znížená chuť do jedla
Časté	dehydratácia
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	dysgeúzia, závrat, bolesť hlavy
Časté	periférna neuropatia
Menej časté	autoimunitná encefalitída, Guillainov-Barrého syndróm, myastenický syndróm
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté	Tinnitus
Poruchy oka	
Časté	suché oko, rozmazané videnie
Menej časté	Uveitída
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté	atriálna fibrilácia, tachykardia
Menej časté	myokarditída
Poruchy ciev	
Veľmi časté	hypertenzia
Časté	trombóza ^a
Menej časté	arteriálna embólia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi časté	dysfónia, dyspnoe, kašeľ
Časté	pneumonitída, pľúcna embólia, epistaxa, pleurálna efúzia
Menej časté	pneumotorax
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	hnačka, vracanie, nevoľnosť, zápcha, stomatitída, bolesť brucha, dyspepsia
Časté	kolitída, gastritída, bolesť úst, sucho v ústach, hemoroidy
Menej časté	pankreatitída, perforácia tenkého čreva ^b , glosodýnia
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Časté	hepatitída
Neznáme	syndróm miznúcich žľčovodov ^c
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté	palmárno-plantárny erytrodyzestetický syndróm, vyrážka ^d , svrbenie

Časté	alopécia, suchá koža, erytém, zmena zafarbenia vlasov
Menej časté	psoriáza, urtikária
Neznáme	kožná vaskulitída
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté	muskuloskeletálna bolesť ^e , artralgia, svalové kŕče
Časté	Artritída
Menej časté	myopatia, osteonekróza čeľuste, fistula
Poruchy obličiek a močových ciest	
Veľmi časté	Proteinúria
Časté	zlyhanie obličiek, akútne poškodenie obličiek
Menej časté	Nefritída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	únava, pyrexia, edém
Časté	bolesť, bolesť na hrudníku
Laboratórne a funkčné vyšetrenia^f	
Veľmi časté	zvýšená ALT, zvýšená hladina AST, hypofosfatémia, hypokalcémia, hypomagneziémia, hyponatriémia, hyperglykémia, lymfopénia, zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy, zvýšená hladina lipázy, zvýšená hladina amylázy, trombocytopénia, zvýšená hladina kreatinínu, anémia, leukopénia, hyperkaliémia, neutropénia, hyperkalcémia, hypoglykémia, hypokaliémia, zvýšená hladina celkového bilirubínu, hypermagneziémia, hypernatriémia, pokles telesnej hmotnosti
Časté	zvýšená hladina cholesterolu v krvi, hypertriglyceridémia

Frekvencie výskytu nežiaducich reakcií uvedené v tabuľke 3 nemusia byť úplne pripisované samotnému kabozantinibu, ale môže k nim prispievať základné ochorenie alebo nivolumab používaný v kombinácii.

^a Trombóza je kompozitný názov, ktorý zahŕňa trombózu portálnej žily, pľúcnu žilovú trombózu, pľúcnu trombózu, aortálnu trombózu, arteriálnu trombózu, hlbokú žilovú trombózu, trombózu panvovej žily, trombózu dutej žily, žilovú trombózu, žilovú trombózu v končatinách.

^b Hlásili sa smrteľné prípady.

^c Pri predchádzajúcej alebo súbežnej expozícii inhibítorom imunitných kontrolných bodov.

^d Vyrážka je kompozitný názov, ktorý zahŕňa dermatitídu, akneiformnú dermatitídu, bulóznou dermatitídu, exfoliatívnu vyrážku, erytematóznu vyrážku, folikulárnu vyrážku, makulárnu vyrážku, makulopapulárnu vyrážku, papulárnu vyrážku, svrbiacu vyrážku a liekový výsev.

^e Muskuloskeletálna bolesť je kompozitný názov, ktorý zahŕňa bolesť chrbta, bolesť kosti, muskuloskeletálnu bolesť na hrudi, muskuloskeletálny diskomfort, myalgiu, bolesť šije, bolesť v končatine, spinálnu bolesť.

^f Frekvencie laboratórných názvov vyjadrujú podiel pacientov, u ktorých sa vyskytlo zhoršenie v laboratórných meraniach oproti východiskovým hodnotám (s výnimkou poklesu telesnej hmotnosti, zvýšenej hladiny cholesterolu v krvi a hypertriglyceridémie).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Údaje o nasledujúcich reakciách pochádzajú od pacientov, ktorí dostávali CABOMETYX 60 mg perorálne raz denne ako monoterapia v pivotných štúdiách RCC po predchádzajúcej cielenej liečbe VEGF bez predchádzajúcej liečby RCC, pri HCC po predchádzajúcej systémovej liečbe a pri DTC u pacientov nereagujúcich na liečbu alebo nevhodných na liečbu rádioaktívnym jódom (RAI) s progresiou ochorenia počas predchádzajúcej systémovej liečby alebo po nej alebo od pacientov, ktorí dostávali CABOMETYX 40 mg perorálne raz denne v kombinácii s nivolumabom v prvej línii liečby pokročilého RCC (časť 5.1).

Perforácia gastrointestinálneho (GI) traktu (pozri časť 4.4)

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

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

V štúdiu DTC (COSMIC-311) bola perforácia gastrointestinálneho traktu 4. stupňa hlásená u jedného pacienta (0,6 %) z pacientov liečených kabozantinibom a objavila sa po 14. týždňoch liečby.

V kombinácii s nivolumabom v prvej línii liečby pokročilého RCC (CA2099ER) došlo k perforáciám GI traktu u 1,3 % (4/320) liečených pacientov. Jedna udalosť bola 3. stupňa, dve udalosti boli 4. stupňa a jedna udalosť bola 5. stupňa (smrteľná).

V klinickom programe s kabozantinibom sa vyskytli aj smrteľné perforácie.

Hepatálna encefalopatia (pozri časť 4.4)

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

V štúdiách RCC (METEOR a CABOSUN a CA2099ER) a v štúdiu DTC (COSMIC-311) neboli hlásené žiadne prípady hepatálnej encefalopatie.

Hnačka (pozri časť 4.4)

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 3. – 4. stupňa. 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 3. – 4. stupňa.

V štúdiu HCC (CELESTIAL) bola hlásená hnačka u 54 % pacientov liečených kabozantinibom (251/467); v 9,9 % udalostí 3. – 4. stupňa. 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.

V štúdiu DTC (COSMIC-311) bola hlásená hnačka u 62 % pacientov liečených kabozantinibom (105/170); v 7,6 % udalostí 3. – 4. stupňa. Hnačka viedla k zníženiu dávok a prerušeniam u 24/170 (14 %) a 36/170 (21 %) pacientov.

V kombinácii s nivolumabom v prvej línii liečby pokročilého RCC (CA2099ER) bol výskyt hnačky hlásený u 64,7 % (207/320) liečených pacientov; udalosti 3. – 4. stupňa u 8,4 % (27/320). Medián času do nástupu všetkých udalostí bol 12,9 týždňov. Oddialenie alebo zníženie dávky sa vyskytlo u 26,3 % (84/320) a prerušenie u 2,2 % (7/320) pacientov s hnačkou.

Fistuly (pozri časť 4.4)

V štúdiu v RCC po predchádzajúcej cielej liečbe VEGF (METEOR) boli fistuly 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 štúdiu predtým neliečeného 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 štúdiu DTC (COSMIC-311) boli hlásené prípady fistúl (dve análne a jedna faryngeálna fistula) u 1,8 % (3/170) pacientov liečených kabozantinibom.

V kombinácii s nivolumabom v prvej línii liečby pokročilého RCC (CA2099ER) bol výskyt fistuly hlásený u 0,9 % (3/320) liečených pacientov a závažnosť bola 1. stupňa.

V klinickom programe s kabozantinibom sa vyskytli smrteľné fistuly.

Hemorágia (pozri časť 4.4)

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

V štúdiu predtým neliečeného RCC (CABOSUN), bol výskyt závažných hemoragických príhod u pacientov s RCC liečených kabozantinibom (≥ 3 . stupňa) 5,1 % (4/78).

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

V kombinácii s nivolumabom v prvej línii liečby pokročilého RCC (CA2099ER) bol výskyt krvácania ≥ 3 . stupňa u 1,9 % (6/320) liečených pacientov.

V štúdiu DTC (COSMIC-311) bol výskyt ťažkých hemoragických príhod (≥ 3 . stupňa) 2,4 % u pacientov liečených kabozantinibom (4/170). Medián času do nástupu bol 80,5 dní.

V klinickom programe s kabozantinibom sa vyskytli aj smrteľné hemorágie.

Syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie (PRES) (pozri časť 4.4)

V štúdiách METEOR, CABOSUN, CA2099ER alebo CELESTIAL nebol hlásený žiaden prípad PRES, ale PRES bol hlásený u jedného pacienta v štúdiu DTC (COSMIC-311) a zriedkavo v iných klinických skúšaníach (u 2/4872 účastníkov; 0,04 %).

Zvýšené pečeňové enzýmy pri kombinácii kabozantinibu s nivolumabom pri RCC

V klinickej štúdiu s predtým neliečenými pacientmi s RCC užívajúcimi kabozantinib v kombinácii s nivolumabom sa pozoroval vyšší výskyt zvýšenej hladiny ALT (10,1 %) a AST (8,2 %)

3. a 4. stupňa v porovnaní s monoterapiou kabozantinibom u pacientov s pokročilým RCC (zvýšená hladina ALT 3,6 % a AST 3,3 % v štúdiu METEOR). Medián času do nástupu zvýšenej hladiny ALT alebo AST > 2 . stupňa bol 10,1 týždňov (rozsah: 2 až 106,6 týždňov; $n = 85$). U pacientov so zvýšenou hladinou ALT alebo AST ≥ 2 . stupňa sa zvýšenia hladín upravili na 0. - 1. stupeň u 91 %, s mediánom času do úpravy 2,29 týždňov (rozsah: 0,4 až 108,1 týždňov).

Medzi 45 pacientmi so zvýšenou hladinou ALT alebo AST ≥ 2 . stupňa, u ktorých sa kabozantinib ($n = 10$) alebo nivolumab ($n = 10$) začal opätovne podávať v monoterapii alebo v kombinácii ($n = 25$), sa opätovný výskyt zvýšenej hladiny ALT alebo AST ≥ 2 . stupňa pozoroval u 4 pacientov užívajúcich kabozantinib, u 3 pacientov užívajúcich nivolumab a u 8 pacientov užívajúcich kabozantinib aj nivolumab.

Hypotyreóza

V štúdiu s RCC po predchádzajúcej cielej terapii VEGF (METEOR) bol výskyt hypotyreózy 21 % (68/331).

V štúdiu predtým neliečeného RCC (CABOSUN) bol výskyt hypotyreózy 23 % (18/78) u pacientov s RCC liečených kabozantinibom.

V štúdiu HCC (CELESTIAL) bol výskyt hypotyreózy 8,1 % (38/467) u pacientov liečených kabozantinibom a udalosti 3. stupňa u 0,4 % (2/467).

V štúdiu DTC (COSMIC-311) bol výskyt hypotyreózy 2,4 % (4/170), pri všetkých hypotyreózach 1. – 2. stupňa sa nevyžadovala žiadna úprava liečby.

V kombinácii s nivolumabom v prvej línii liečby pokročilého RCC (CA2099ER) bol výskyt hypotyreózy u 35,6 % (114/320) liečených pacientov.

Pediatrická populácia (pozri časť 5.1)

V štúdiu ADVL1211 s obmedzeným zvyšovaním dávky kabozantinibu u pediatrických a dospievajúcich pacientov s rekurentnými alebo refraktérnymi solídnymi nádormi vrátane nádorov CNS, boli pozorované nasledujúce prípady s vyššou frekvenciou u všetkých jedincov vo všetkých skupinách dávkovania zahrnutých v populácii, v ktorej sa sledovala bezpečnosť ($N=39$), v porovnaní s dospelými: zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (AST) (veľmi časté, 76,9 %), zvýšená hladina alanínaminotransferázy (ALT) (veľmi časté, 71,8 %), zníženie počtu lymfocytov (veľmi časté, 48,7 %), zníženie počtu neutrofilov (veľmi časté, 35,9 %) a zvýšená hladina lipázy (veľmi časté, 33,3 %). Zvýšený výskyt pre tieto preferované termíny (PT) sa týka všetkých stupňov, ako aj stupňov 3/4 týchto nežiaducich účinkov. Hlásené nežiaduce účinky sú kvalitatívne v súlade so známym bezpečnostným profilom kabozantinibu u dospelých populácií. Malý počet subjektov však bráni presvedčivému zhodnoteniu trendov a frekvencií a ďalšiemu porovnávaniu so známym bezpečnostným profilom kabozantinibu.

V štúdií ADVL 1622 kabozantinibu u detí a mladých dospelých s nasledujúcimi typmi solídnych nádorov bol bezpečnostný profil detí a mladých dospelých liečených kabozantinibom vo všetkých typoch nádorov porovnateľný s profilom pozorovaným u dospelých liečených kabozantinibom: Ewingov sarkóm, rabdomyosarkóm, nerabdomyosarkómové sarkómy mäkkých tkanív (non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas, NRSTS), osteosarkóm, Wilmsov nádor a iné zriedkavé solídne nádory (neštatistická kohorta).

U detí s otvorenými rastovými platničkami bolo pri liečbe kabozantinibom pozorované rozšírenie rastových platničiek (physis).

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 laboratórnych 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: L01EX07.

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 kontrolovanom klinickom skúšaní 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

Karcinóm z renálnych buniek

Randomizovaná štúdia u pacientov s RCC, ktorí dostávali predchádzajúcu cieľnú terapiu cievného endotelového rastového faktora (VEGF) (METEOR)

Bezpečnosť a účinnosť lieku CABOMETYX na liečbu karcinómu renálnych buniek po predchádzajúcej cieľnej terapii cievného endotelového rastového faktora (VEGF) sa hodnotili v randomizovanej, otvorenej, multicentrickej štúdii 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 kabozantinibom (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.

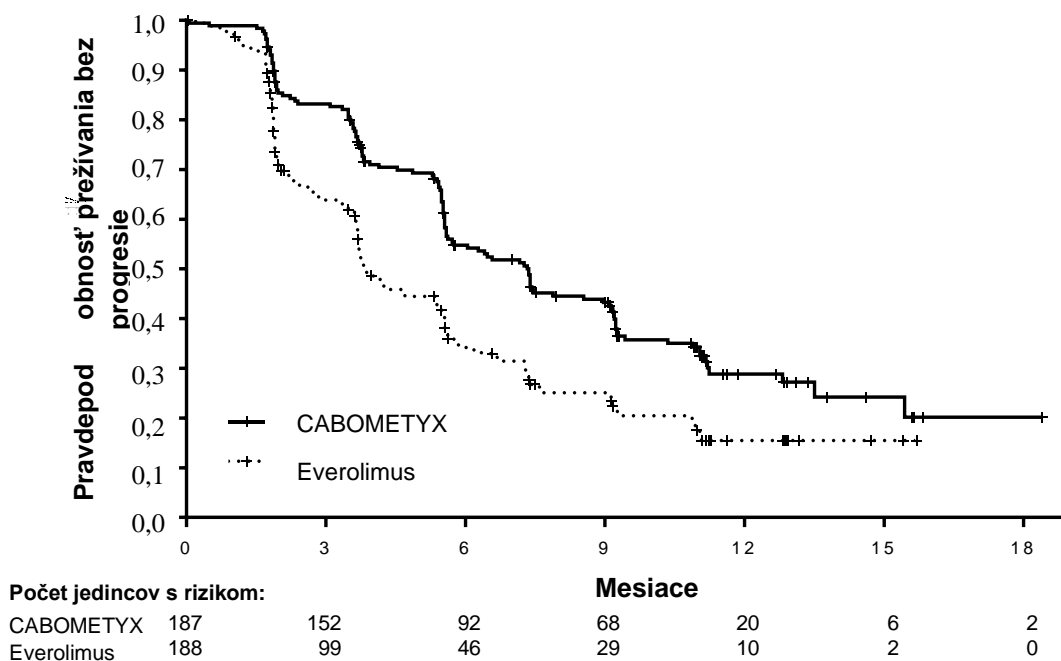
Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli medzi ramenami s kabozantinibom a everolimusom podobné. Väčšina pacientov boli muži (75 %) s mediánom veku 62 rokov. Sedemdesiatjeden percent (71 %) pacientov dostalo len jeden predchádzajúci VEGFR TKI, 41 % pacientov dostalo 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 kabozantinib a 4,4 mesiaca (rozsah 0,21 – 18,9) u pacientov dostávajúcich everolimus.

Preukázalo sa štatisticky významné zlepšenie PFS u pacientov s kabozantinibom v porovnaní s everolimusom (obrázok 1 a tabuľka 4). 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 kabozantinibom 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 kabozantinibu 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 5.

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

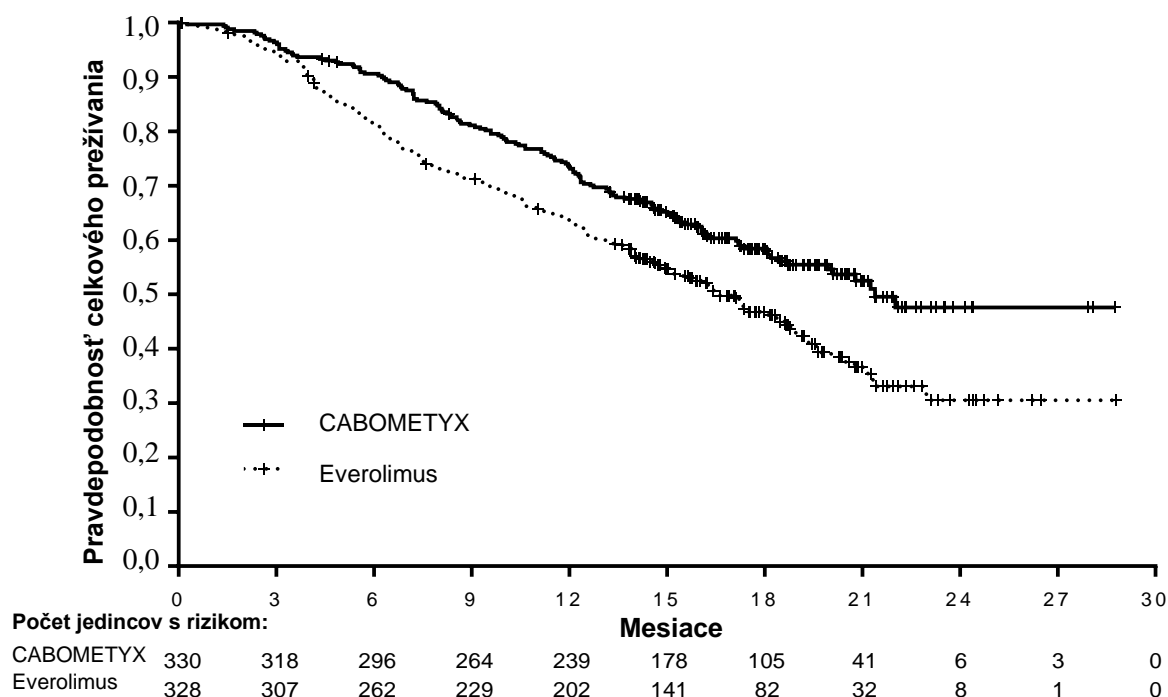


Tabuľka 4: Zhrnutie zistení o PFS podľa nezávislého výboru pre rádiologické preskúmanie u pacientov s RCC po predchádzajúcej cieľovej terapii cievného endotelového rastového faktora (VEGF) (METEOR)

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 ¹	0,58 (0,45; 0,74) p < 0,0001		0,51 (0,41; 0,62) p < 0,0001	

¹ stratifikovaný log-rank test

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



Tabuľka 5: Súhrn výsledkov ORR podľa nezávislého výboru pre rádiologické preskúmanie (IRC) a preskúmania skúšajúceho u pacientov s RCC po predchádzajúcej cielej 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 čiastočné odpovede) (95 % IS)	17 % (13 %, 22 %)	3 % (2 %, 6 %)	24 % (19 %, 29 %)	4 % (2 %, 7 %)
Hodnota p ¹	p < 0,0001		p < 0,0001	
Čiastočná 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)
Stabilizované ochorenie ako najlepšia odpoveď	65 %	62 %	63 %	63 %
Progresívne ochorenie ako najlepšia odpoveď	12 %	27 %	9 %	27 %

¹ chí-kvadrátový test

Randomizovaná štúdia pri karcinóme z renálnych buniek u pacientov, ktorí ešte neabsolvovali terapiu (CABOSUN)

V rámci randomizovanej, nezaslepanej, multicentrickej štúdie (CABOSUN) sa posudzovala bezpečnosť a účinnosť lieku CABOMETYX pri liečbe karcinómu z renálnych buniek 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 kabozantinib (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 objektívna 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 kabozantinib 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.

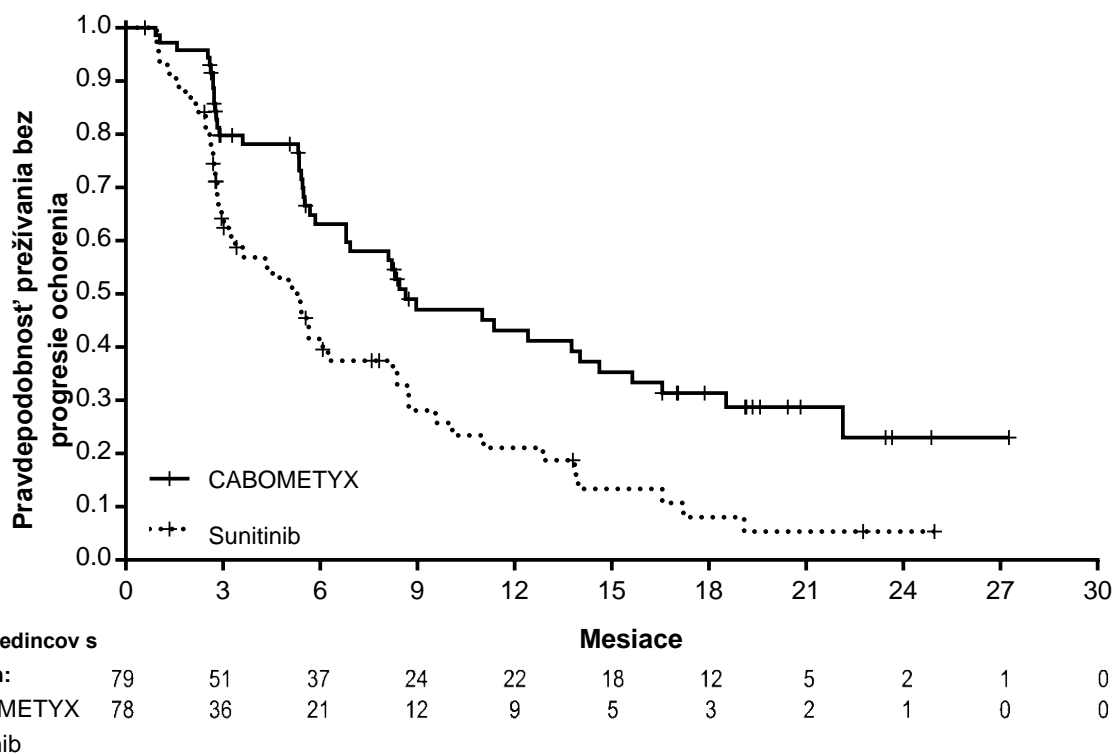
V skupine kabozantinibu sa v porovnaní so skupinou so sunitinibom retrospektívnym porovnávaním podľa zaslepeného výboru IRC (Independent Radiology Committee) preukázalo štatisticky významné zlepšenie prežívania bez progresie ochorenia (PFS) (obrázok 3 a tabuľka 6). Výsledky analýzy PFS zistených skúšajúcim a zistených výborom IRC boli konzistentné.

Priaznivý účinok kabozantinibu 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)).

Liečba kabozantinibom bola charakteristická tendenciou dlhšieho prežívania v porovnaní so sunitinibom (tabuľka 6). Štúdia nebola oprávnená pre analýzu celkového prežívania (OS) a údaje sú neúplné.

Zistenia týkajúce sa objektívnej odpovede (ORR) prehľadne uvádza tabuľka 6.

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



Tabuľka 6: Výsledky účinnosti v populácii pacientov s karcinómom obličky, ktorí ešte neabsolvovali terapiu (randomizovaná populácia, CABOSUN)

	CABOMETYX (N = 79)	Sunitinib (N = 78)
Prežívanie bez progresie ochorenia (PFS) podľa IRC^a		
Medián PFS v mesiacoch (95 % IS)	8,6 (6,2; 14,0)	5,3 (3,0; 8,2)
HR (95 % IS); stratifikované ^{b,c}	0,48 (0,32; 0,73)	
Hodnota p dvojstranného log-rank testu: stratifikované ^b	p = 0,0005	
Prežívanie bez progresie ochorenia (PFS) podľa skúšajúceho		
Medián PFS v mesiacoch (95 % IS)	8,3 (6,5; 12,4)	5,4 (3,4; 8,2)
HR (95 % IS); stratifikované ^{b,c}	0,56 (0,37; 0,83)	
Hodnota p dvojstranného log-rank testu: stratifikované ^b	p = 0,0042	
Celkové prežívanie (OS)		
Medián OS v mesiacoch (95 % IS)	30,3 (14,6; NE)	21,0 (16,3; 27,0)
HR (95 % IS); stratifikované ^{b,c}	0,74 (0,47; 1,14)	
Objektívna odpoveď (ORR) n (%) podľa IRC		
Úplná odpoveď	0	0
Čiastočná odpoveď	16 (20)	7 (9)
ORR (len čiastočná odpoveď)	16 (20)	7 (9)
Stabilizované ochorenie	43 (54)	30 (38)
Progresívne ochorenie	14 (18)	23 (29)
Objektívna odpoveď (ORR) n (%) podľa skúšajúceho		
Úplná odpoveď	1 (1)	0

	CABOMETYX (N = 79)	Sunitinib (N = 78)
Čiastočná odpoveď	25 (32)	9 (12)
ORR (len čiastočná odpoveď)	26 (33)	9 (12)
Stabilizované ochorenie	34 (43)	29 (37)
Progresívne ochorenie	14 (18)	19 (24)

^a v súlade s cenzurovaním EÚ

^b Stratifikačné faktory podľa IxRS zahrňujú rizikové kategórie IMDC (stredné riziko, vysoké riziko a neprítomnosť kostných metastáz)

^c 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

Randomizovaná štúdia fázy 3 s kabozantinibom v kombinácii s nivolumabom oproti sunitinibu (CA2099ER)

Bezpečnosť a účinnosť kabozantinibu v perorálnej dávke 40 mg denne v kombinácii s nivolumabom v intravenózne dávke 240 mg každé 2 týždne v prvej línii liečby pokročilého/metastatického RCC sa hodnotili v randomizovanej, otvorenej štúdii fázy 3 (CA2099ER). Do štúdie boli zaradení pacienti (18 roční alebo starší) s pokročilým alebo metastatickým RCC s komponentom s jasnými bunkami, so stavom výkonnosti podľa Karnofského (*Karnofsky Performance Status*, KPS) ≥ 70 % a merateľným ochorením podľa RECIST v1.1, bez ohľadu na ich stav PD-L1 alebo rizikovej skupiny podľa IMDC. Pacienti s autoimunitným ochorením alebo inými zdravotnými stavmi vyžadujúcimi si systémovú imunosupresiu, pacienti s predchádzajúcou liečbou anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 alebo anti-CTLA-4 protilátkami, pacienti so slabo kontrolovanou hypertenziou napriek liečbe antihypertenzívami, aktívnymi metastázami v mozgu a nekontrolovanou nedostatočnosťou nadobličiek boli zo štúdie vylúčení. Pacienti boli stratifikovaní podľa prognostického skóre IMDC, expresie PD-L1 v nádore a oblasti.

Celkovo 651 pacientov bolo randomizovaných na užívanie kabozantinibu v dávke 40 mg jedenkrát denne perorálne v kombinácii s nivolumabom v dávke 240 mg (n = 323) podávanej intravenózne každé 2 týždne alebo sunitinibom (n = 328) v dávke 50 mg denne podávanej perorálne počas 4 týždňov s následnou 2-týždňovou prestávkou. Liečba pokračovala do progresie ochorenia alebo do neakceptovateľnej toxicity, pričom nivolumab bol podávaný až do 24 mesiacov. Liečba po progresii, ktorá bola na začiatku zadefinovaná na základe hodnotenia skúšajúcim podľa RECIST verzia 1.1, bola dovolená v prípade, ak mal pacient klinický prínos a skúšané liečivo bolo tolerované podľa stanovenia skúšajúcim. Prvé hodnotenie nádoru od východiskového stavu sa vykonalo 12 týždňov (± 7 dní) po randomizácii. Následné hodnotenia nádoru sa do 60. týždňa vykonávali každých 6 týždňov (± 7 dní), potom každých 12 týždňov (± 14 dní) do rádiograficky stanovenej progresie potvrdenej zaslepenou nezávislou centrálnou kontrolou (*Blinded Independent Central review*, BICR). Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo PFS na základe stanovenia BICR. Dodatočné ukazovatele účinnosti zahŕňali OS a ORR ako kľúčové sekundárne koncové ukazovatele.

Východiskové charakteristiky medzi oboma skupinami boli vo všeobecnosti vyvážené. Medián veku bol 61 rokov (rozmedzie: 28 – 90) s 38,4 % vo veku ≥ 65 rokov a 9,5 % vo veku ≥ 75 rokov. Väčšina pacientov boli muži (73,9 %) a belosi (81,9 %). Osem percent pacientov boli Aziati, východiskový KPS 70 % až 80 % malo 23,2 % pacientov a 90 % až 100 % malo 76,5 % pacientov. Rozdelenie pacientov na základe rizikových kategórií podľa IMDC bolo 22,6 % s priaznivým rizikom, 57,6 % s intermediálnym rizikom a 19,7 % s nepriaznivým rizikom. Pri expresii PD-L1 v nádore malo 72,5 % expresiu PD-L1 < 1 % alebo neurčitú a 24,9 % pacientov malo expresiu PD-L1 ≥ 1 %. 11,5 % pacientov malo nádory so sarkomatoidnými znakmi. Medián dĺžky liečby bol 14,26 mesiacov (rozsah: 0,2 – 27,3 mesiacov) u pacientov liečených kabozantinibom s nivolumabom a 9,23 mesiacov (rozsah: 0,8 – 27,6 mesiacov) u pacientov liečených sunitinibom.

V štúdií sa preukázal štatisticky významný prínos v PFS, OS a OPR u pacientov randomizovaných na kabozantinib v kombinácii s nivolumabom v porovnaní so sunitinibom. Výsledky účinnosti z primárnej analýzy (následné sledovanie minimálne 10,6 mesiacov; medián následného sledovania 18,1 mesiacov) sú uvedené v tabuľke 7.

Tabuľka 7: Výsledky účinnosti (CA2099ER)

	nivolumab + kabozantinib (n = 323)	sunitinib (n = 328)
PFS podľa BICR		
Udalosti	144 (44,6 %)	191 (58,2 %)
Pomer rizika ^a	0,51	
95 % IS	(0,41; 0,64)	
hodnota p ^{b, c}	< 0,0001	
Medián (95 % IS) ^d	16,59 (12,45; 24,94)	8,31 (6,97; 9,69)
OS		
Udalosti	67 (20,7 %)	99 (30,2 %)
Pomer rizika ^a	0,60	
98,89 % IS	(0,40; 0,89)	
hodnota p ^{b, c, e}	0,0010	
Medián (95 % IS)	N.E.	N.E. (22,6; N.E.)
Miera (95 % IS)		
v 6. mesiaci	93,1 (89,7; 95,4)	86,2 (81,9; 89,5)
ORR podľa BICR (CR + PR)		
(95 % IS) ^f	180 (55,7 %) (50,1; 61,2)	89 (27,1 %) (22,4; 32,3)
Rozdiel v ORR (95 % IS) ^g	28,6 (21,7; 35,6)	
hodnota p ^h	< 0,0001	
Úplná odpoveď (CR)	26 (8,0 %)	15 (4,6 %)
Čiastočná odpoveď (PR)	154 (47,7 %)	74 (22,6 %)
Stabilizované ochorenie (SD)	104 (32,2 %)	138 (42,1 %)
Medián trvania odpovede^d		
Mesiace (rozmedzie)	20,17 (17,31; N.E.)	11,47 (8,31; 18,43)
Medián času do odpovede		
Mesiace (rozmedzie)	2,83 (1,0-19,4)	4,17 (1,7-12,3)

^a Stratifikovaný Coxov model proporcionálnych rizík. Pomer rizika je daný nivolumabom a kabozantinibom k sunitinibu.

^b 2-stranné hodnoty p zo stratifikovaného štandardného log-rank testu.

^c Log-rank test stratifikovaný na základe prognostického rizikového skóre podľa IMDC (0, 1-2, 3-6), expresie PD-L1 nádorom (≥ 1 % oproti < 1 % alebo neurčitej) a oblasti (USA/Kanada/západná Európa /severná Európa, zvyšok sveta) ako bolo zadané v IRT.

^d Na základe Kaplanových-Meierových odhadov.

^e Hraničné pre štatistickú významnosť hodnoty $p < 0,0111$.

^f IS na základe Clopperovej a Pearsonovej metódy.

^g Vrstva s upraveným rozdielom v objektívnej miere odpovede (nivolumab+kabozantinib - sunitinib) na základe DerSimoniana a Lairda

^h 2-stranná hodnota p z testu CMH.

NE = nestanoviteľné

Do primárnej analýzy PFS neboli zaradené údaje pre novú protirakovinú liečbu (tabuľka 7). Výsledky PFS s vynechaním údajov pre novú protirakovinú liečbu alebo s obsahom týchto údajov boli konzistentné.

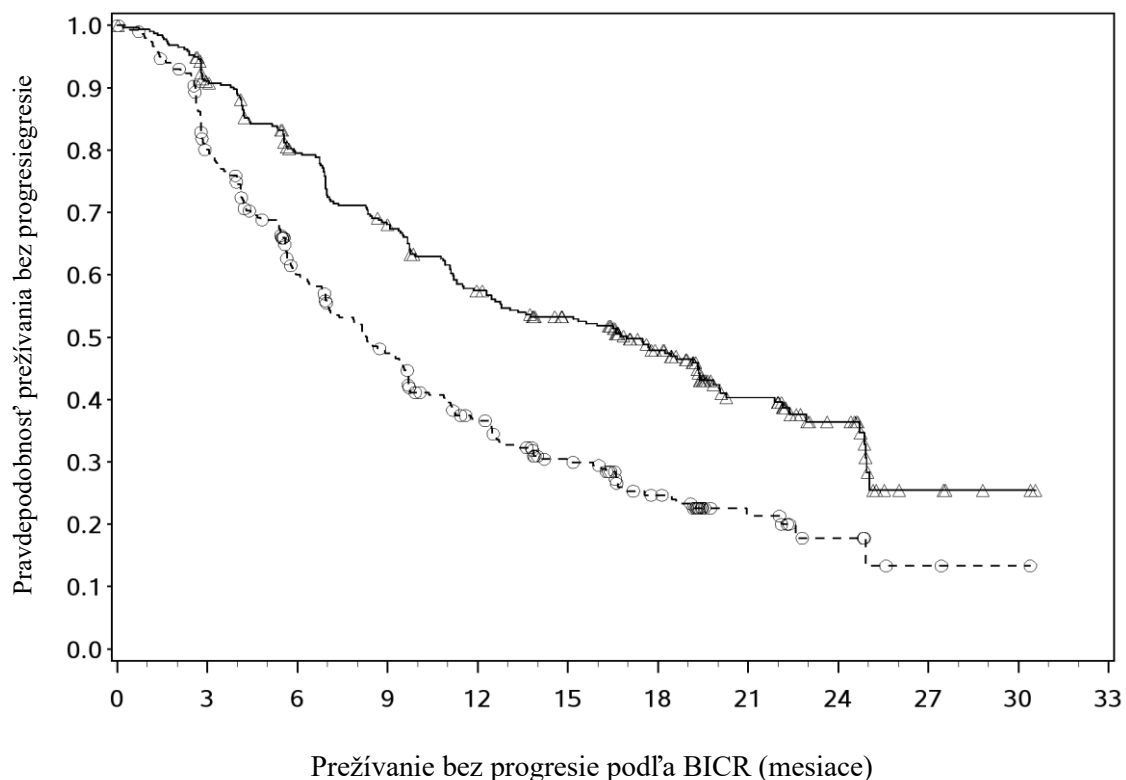
Prínos v PFS sa pozoroval v skupine s kabozantinibom v kombinácii s nivolumabom oproti sunitinibu bez ohľadu na expresiu PD-L1 v nádore. Medián PFS pri expresii PD-L1 v nádore ≥ 1 % bol 13,08 mesiacov pri kabozantinibe v kombinácii s nivolumabom a 4,67 mesiacov v skupine

so sunitinibom (HR = 0,45; 95 % IS: 0,29; 0,68). Pri expresii PD-L1 v nádore < 1 % bol medián PFS 19,84 mesiacov pri kabozantinibe v kombinácii s nivolumabom a 9,26 mesiacov v skupine so sunitinibom (HR = 0,50; 95 % IS: 0,38; 0,65).

Prínos v PFS sa pozoroval v skupine s kabozantinibom v kombinácii s nivolumabom oproti sunitinibu bez ohľadu na rizikovú kategóriu (IMDC). Medián PFS v skupine s priaznivým rizikom sa pri kabozantinibe v kombinácii s nivolumabom nedosiahol a v skupine so sunitinibom bol 12,81 mesiacov (HR = 0,60; 95 % IS: 0,37; 0,98). Medián PFS v skupine s intermediálnym rizikom bol 17,71 mesiacov pri kabozantinibe v kombinácii s nivolumabom a 8,38 mesiacov v skupine so sunitinibom (HR = 0,54; 95 % IS: 0,41; 0,73). Medián PFS v skupine s nepriaznivým rizikom bol 12,29 mesiacov pri kabozantinibe v kombinácii s nivolumabom a 4,21 mesiacov v skupine so sunitinibom (HR = 0,36; 95 % IS: 0,23; 0,58).

Po dosiahnutí následného sledovania minimálne 16 mesiacov a mediánu následného sledovania 23,5 mesiacov u všetkých pacientov sa vykonala aktualizovaná analýza PFS a OS (pozri obrázok 4 a 5). Pomer rizika PFS bol 0,52 (95 % IS: 0,43; 0,64). Pomer rizika OS bol 0,66 (95 % IS: 0,50; 0,87). Aktualizované údaje účinnosti (PFS a OS) v podskupinách pre rizikové kategórie podľa IMDC a hladiny expresie PD-L1 potvrdili pôvodné výsledky. V aktualizovanej analýze sa dosiahol medián PFS v skupine s priaznivým rizikom.

Obrázok 4: Kaplanove-Meierove krivky PFS (CA2099ER)



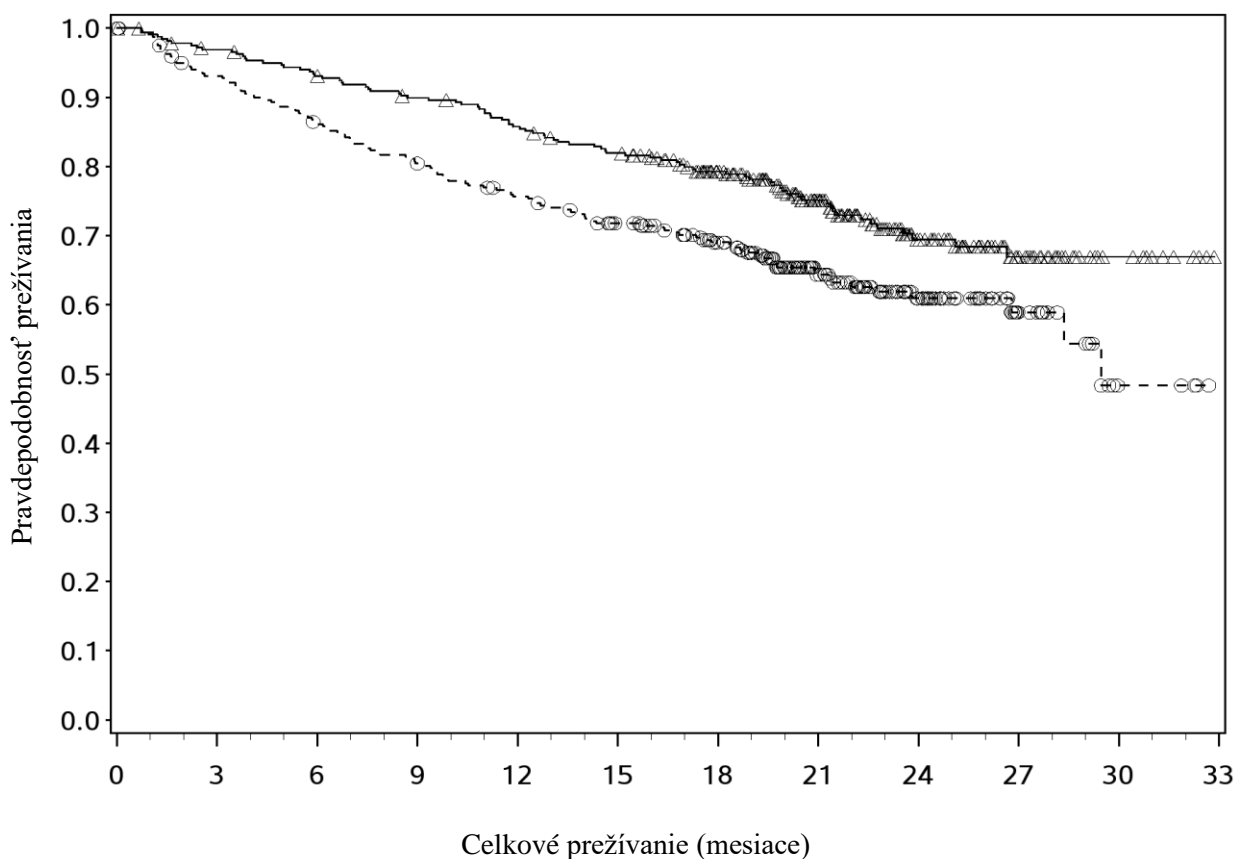
Počet jedincov s rizikom:

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Nivolumab + kabozantinib	323	280	236	201	166	145	102	56	26	5	2	0
Sunitinib	328	230	160	122	87	61	37	17	7	2	1	0

—△— Nivolumab + kabozantinib (udalosti: 175/323), medián a 95,0 % IS: 16,95 (12,58; 19,38)

- -○- - Sunitinib (udalosti: 206/328), medián a 95,0 % IS: 8,31 (6,93; 9,69)

Obrázok 5: Kaplanove-Meierove krivky OS (CA2099ER)



Počet jedincov s rizikom:

Nivolumab + kabozantinib

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

Sunitinib

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

—△— Nivolumab + kabozantinib (udalosti: 86/323), medián a 95 % IS: NE

--○-- Sunitinib (udalosti: 116/328), medián a 95 % IS: 29,47 (28,35; NE)

Hepatocelulárny karcinóm

Kontrolovaná štúdia u pacientov, ktorí boli predliečení sorafenibom (CELESTIAL)

Bezpečnosť a účinnosť lieku CABOMETYX boli hodnotené v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdii fázy 3 (CELESTIAL). Pacienti (N = 707) s HCC, ktorí nepodliehajú liečbe a ktorí predtým dostávali sorafenib, boli randomizovaní (2:1), aby dostali kabozantinib (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 štúdii zaslepenou štúdiou po progresii rádiologického ochorenia, kým prekonal klinický prínos alebo až do potreby následnej systémovej alebo pečeno-riadenej lokálnej protinádorovej liečby. Prechod z placeba na kabozantinib nebolo počas fázy slepého ošetrenia povolené.

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

Väčšina pacientov (82 %) boli muži: medián veku bol 64 rokov. Väčšina pacientov (56 %) boli belosi a 34 % boli Aziati. Päťdesiat tri percent (53 %) pacientov malo stav výkonu ECOG (PS) 0 a 47 % malo ECOG PS 1. Takmer všetci pacienti (99 %) mali funkciu pečene Child Pugh A a 1 % Child Pugh B. Etiológia HCC zahŕňala 38 % vírusu hepatitídy B (HBV), 21 % vírusu hepatitídy C (HCV), 40 % iných (ani HBV, ani HCV). Sedemdesiat osem percent (78 %) malo prítomnosť makroskopickej vaskulárnej invázie a/alebo rozšírenie extrahepatického nádoru, 41 % malo hladiny alfa-fetoproteínu (AFP) $\geq 400 \mu\text{g/l}$, 44 % bolo liečených pomocou lokálne-regionálnej transarteriálnej embolizácie alebo chemoinfúznymi postupmi, 37 % podstúpilo rádioterapiu pred liečbou kabozantinibom. Medián trvania liečby sorafenibom bol 5,32 mesiacov. Sedemdesiat dva percent (72 %) pacientov dostalo 1 a 28 % dostalo 2 predchádzajúce režimy systémovej liečby pre pokročilé ochorenia.

Pre kabozantinib sa preukázalo štatisticky významné zlepšenie v OS v porovnaní s placebom (tabuľka 8 a obrázok 6).

Výsledky PFS a ORR sú zhrnuté v tabuľke 8.

Tabuľka 8: Výsledky účinnosti u HCC (ITT populácia, CELESTIAL)

	CABOMETYX (N = 470)	Placebo (N = 237)
Celkové prežívanie		
Medián OS (95 % IS), mesiace	10,2 (9,1; 12,0)	8,0 (6,8; 9,4)
HR (95 % IS) ^{1,2}	0,76 (0,63; 0,92)	
hodnota p ¹	p = 0,0049	
Prežívanie bez progresie ochorenia (PFS)³		
Medián PFS v mesiacoch (95 % IS)	5,2 (4,0; 5,5)	1,9 (1,9; 1,9)
HR (95 % IS) ¹	0,44 (0,36; 0,52)	
hodnota p ¹	p < 0,0001	
Kaplanove-Meierove orientačné odhady percentuálnych podielov subjektov bez príhody po 3 mesiacoch		
% (95 % IS)	67,0 % (62,2 %; 71,3 %)	33,3 % (27,1 %; 39,7 %)
Rozsah objektívnej odpovede n (%)³		
Úplné odpovede (CR)	0	0
Čiastočné odpovede (PR)	18 (4)	1 (0,4)
ORR (CR+PR)	18 (4)	1 (0,4)
hodnota p ^{1,4}	p = 0,0086	
Stabilizované ochorenie	282 (60)	78 (33)
Progresívne ochorenie	98 (21)	131 (55)

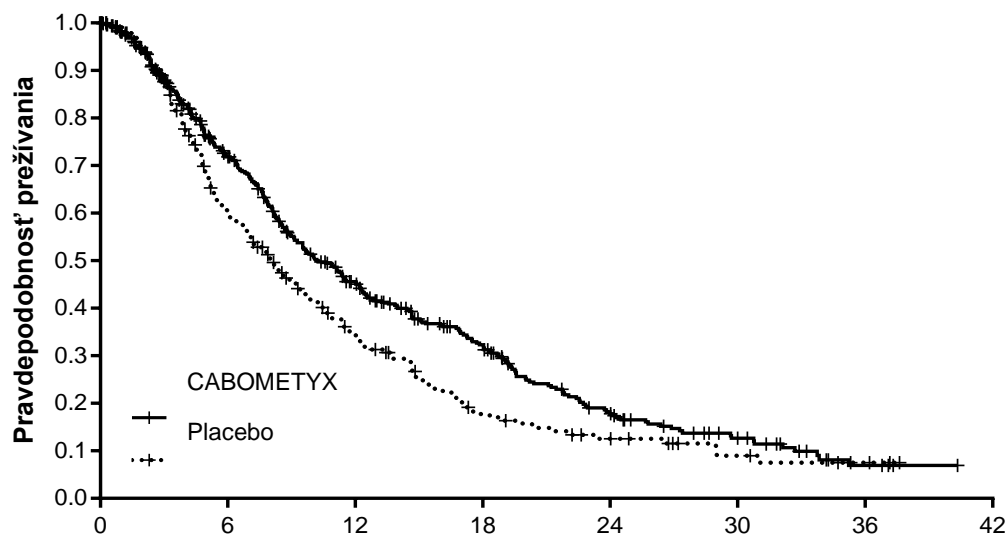
¹ 2-stranný stratifikovaný log-rank test s etiológiou ochorenia (HBV [s HCV alebo bez HCV], HCV [bez HBV] alebo iného), zemepisnej oblasti (Ázia, ostatné oblasti) a prítomnosti extrahepatálneho šírenia ochorenia a/ alebo makrovaskulárnou inváziou (Áno, Nie) ako stratifikačné faktory (podľa údajov IVRS)

² odhadnuté pomocou modelu proporcionálneho nebezpečenstva Cox

³ ako to vyhodnotil vyšetrovateľ na RECIST 1.1

⁴ stratifikovaný test Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)

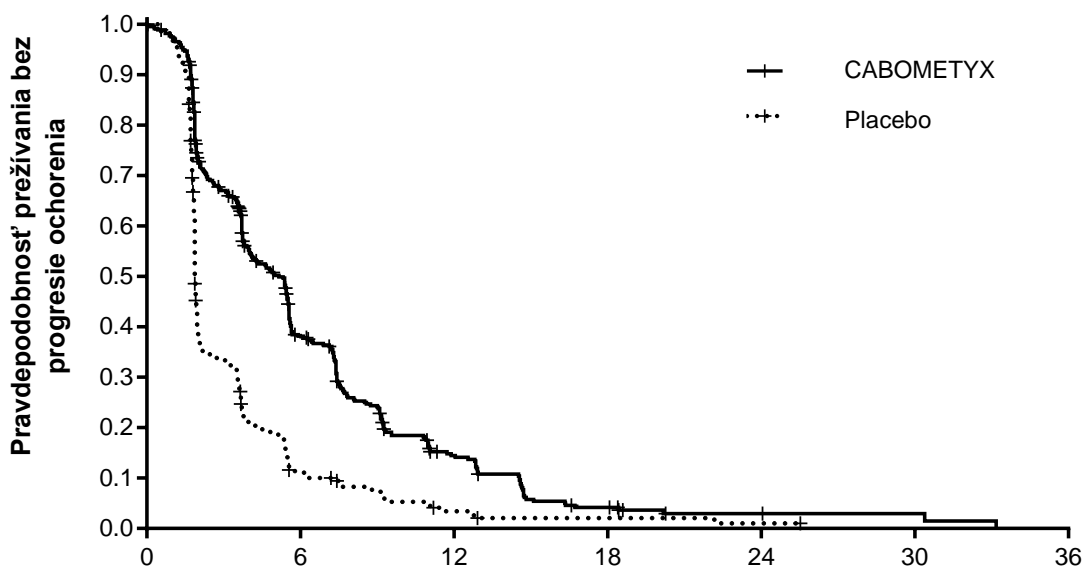
Obrázok 6: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania (CELESTIAL)



Počet jedincov s rizikom:

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

Obrázok 7: Kaplanova-Meierova krivka pre prežívanie bez progresie ochorenia (CELESTIAL)



Počet jedincov s rizikom:

	0	6	12	18	24	30	36
CABOMETYX	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 % IS: 0,52, 0,84, stratifikovaná hodnota logranku $p = 0,0005$). Kaplanov-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 kabozantinibu v porovnaní s placebom na skóre indexu užitočnosti EQ-5D. Po uplynutí tohto obdobia sú k dispozícii iba obmedzené údaje o kvalite QoL.

Diferencovaný karcinóm štítnej žľazy (DTC)

Placebom kontrolovaná štúdia u dospelých pacientov, ktorí dostávali predchádzajúcu systémovú liečbu a nereagovali na ňu alebo neboli vhodní na liečbu rádioaktívnym jódom (COSMIC-311)

Bezpečnosť a účinnosť kabozantinibu bola hodnotená v skúšaní COSMIC-311, randomizovanom (2:1), dvojto zaslepenom, placebom kontrolovanom, multicentrickom skúšaní u dospelých pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým diferencovaným karcinómom štítnej žľazy, s progresiou po najmenej dvoch predchádzajúcich liečbach zameraných na VEGFR (okrem iných obsahujúcich lenvatibin alebo sorafenib) a ktorí neodpovedali na liečbu rádioaktívnym jódom alebo táto liečba pre nich nebola vhodná. Pacienti s merateľným ochorením a rádiograficky zdokumentovanou progresiou podľa RECIST 1.1 skúšajúcim počas liečby TKI zameranej na VEGFR alebo po nej boli randomizovaní (N = 258) na užívanie kabozantinibu v dávke 60 mg perorálne raz denne (N = 170) alebo placebo (N = 88).

Randomizácia bola stratifikovaná podľa predchádzajúceho užívania lenvatibinu (áno vs. nie) a veku (≤ 65 rokov vs. > 65 rokov). Vhodným pacientom randomizovaným na placebo bolo umožnené, aby po potvrdení progresívneho ochorenia zaslepenou nezávislou rádiologickou kontrolnou skupinou (*blinded independent radiology review committee, BIRC*) prešli na kabozantinib. Účastníci pokračovali v zaslepenej skúšanej liečbe dovtedy, kým sa u nich zaznamenával klinický prínos alebo do výskytu neakceptovateľnej toxicity. Parametrami primárneho cieľa účinnosti boli miera prežívania bez progresie (PFS) v populácii ITT a miera objektívnej odpovede (ORR) u prvých 100 randomizovaných pacientov na základe hodnotenia BIRC podľa RECIST 1.1. Počas prvých 12 mesiacov štúdie sa po randomizácii nádory hodnotili každých 8 týždňov, potom následne každých 12 týždňov. Doplňujúcim cieľovým ukazovateľom bola miera celkového prežívania (OS).

Primárna analýza PFS zahŕňala 187 randomizovaných pacientov, 125 na kabozantinib a 62 na placebo. Východiskové demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli pri oboch liečebných skupinách vo všeobecnosti vyvážené. Medián veku bol 66 rokov (rozmedzie 32 až 85 rokov), 51 % bolo vo veku ≥ 65 rokov, 13 % bolo vo veku ≥ 75 rokov. Väčšina pacientov bola bielej pleti (70 %), 18 % pacientov bolo Aziatov a 55 % bolo žien. Z histologického hľadiska malo 55 % potvrdenú diagnózu papilárneho karcinómu štítnej žľazy, 48 % malo folikulárny karcinóm štítnej žľazy vrátane 17 % pacientov s karcinómom Hürthleových buniek štítnej žľazy. Metastázy boli prítomné u 95 % pacientov: u 68 % v pľúcach, u 67 % v lymfatických uzlinách, u 29 % v kostnom tkanive, u 18 % v pohrudnici a u 15 % v pečeni. Piati pacienti v minulosti nedostávali RAI z dôvodu nevhodnosti, 63 % v minulosti užívalo lenvatibin, 60 % v minulosti užívalo sorafenib a 23 % užívalo sorafenib a aj lenvatibin. Výkonnostný stav ECOG na začiatku štúdie bol 0 (48 %) alebo 1 (52 %). Medián dĺžky trvania liečby bol 4,4 mesiacov v skupine s kabozantinibom a 2,3 mesiacov v skupine s placebom.

Výsledky primárnej analýzy (s dátum ukončenia zberu údajov 19. august 2020 a mediánom sledovania až do 6,2 mesiacov pri PFS) a aktualizovanej analýzy (s dátumom ukončenia zberu údajov 8. február 2021 a mediánom sledovania 10,1 mesiacov pri PFS) sú uvedené v tabuľke 9. V skúšaní sa nepreukázalo štatisticky významné zlepšenie pri ORR u pacientov randomizovaných na kabozantinib (n = 67) v porovnaní s placebom (n = 33): 15 % vs. 0 %. V skúšaní sa preukázalo štatisticky významné zlepšenie pri PFS (medián sledovania až do 6,2 mesiacov) u pacientov randomizovaných na kabozantinib (n = 125) v porovnaní s placebom (n = 62).

Aktualizovaná analýza PFS a OS (medián sledovania 10,1 mesiacov) bola vykonaná so zahrnutím 258 randomizovaných pacientov, 170 na kabozantinib a 88 na placebo. Analýza miery celkového prežívania bola nepresná, pretože účastníci s potvrdenou progresiou ochorenia liečení placebom mali možnosť prejsť na kabozantinib.

Tabuľka 9: Výsledky účinnosti zo štúdie COSMIC-311

	Primárna analýza ¹ (ITT)		Aktualizovaná analýza ² (celá ITT)	
	CABOMETYX (n = 125)	placebo (n = 62)	CABOMETYX (n = 170)	placebo (n = 88)
Miera prežívania bez progresie*				
Počet udalostí, (%)	31 (25)	43 (69)	62 (36)	69 (78)
Progresívne ochorenie	25 (20)	41 (66)	50 (29)	65 (74)
Smrť	6 (4,8)	2 (3,2)	12 (7,1)	4 (4,5)
Medián PFS v mesiacoch (96 % IS)	NE (5,7; NE)	1,9 (1,8; 3,6)	11,0 (7,4; 13,8)	1,9 (1,9; 3,7)
Pomer rizika (96 % IS) ³	0,22 (0,13; 0,36)		0,22 (0,15; 0,32)	
Hodnota p ⁴	< 0,0001			
Celkové prežívanie				
Udalosti, n (%)	17 (14)	14 (23)	37 (22)	21 (24)
Pomer rizika ³ (95 % IS)	0,54 (0,27; 1,11)		0,76 (0,45; 1,31)	
	Primárna analýza¹			
Miera objektívnej odpovede (ORR)⁵				
	CABOMETYX (n = 67)		placebo (n = 33)	
Celková odpoveď, (%)	10 (15)		0 (0)	
Úplná odpoveď	0		0	
Čiastočná odpoveď	10 (15)		0	
Stabilizované ochorenie	46 (69)		14 (42)	
Progresívne ochorenie	4 (6)		18 (55)	

* Primárna analýza PFS zahŕňala cenzurovanie pre novú protinádorovú liečbu. Výsledky pri PFS s cenzurovaním pre novú onkologickú liečbu alebo bez neho boli konzistentné.

IS, interval spoľahlivosti; NE, nehodnotiteľné

¹ Dátum ukončenia zberu údajov pre primárnu analýzu je 19. august 2020.

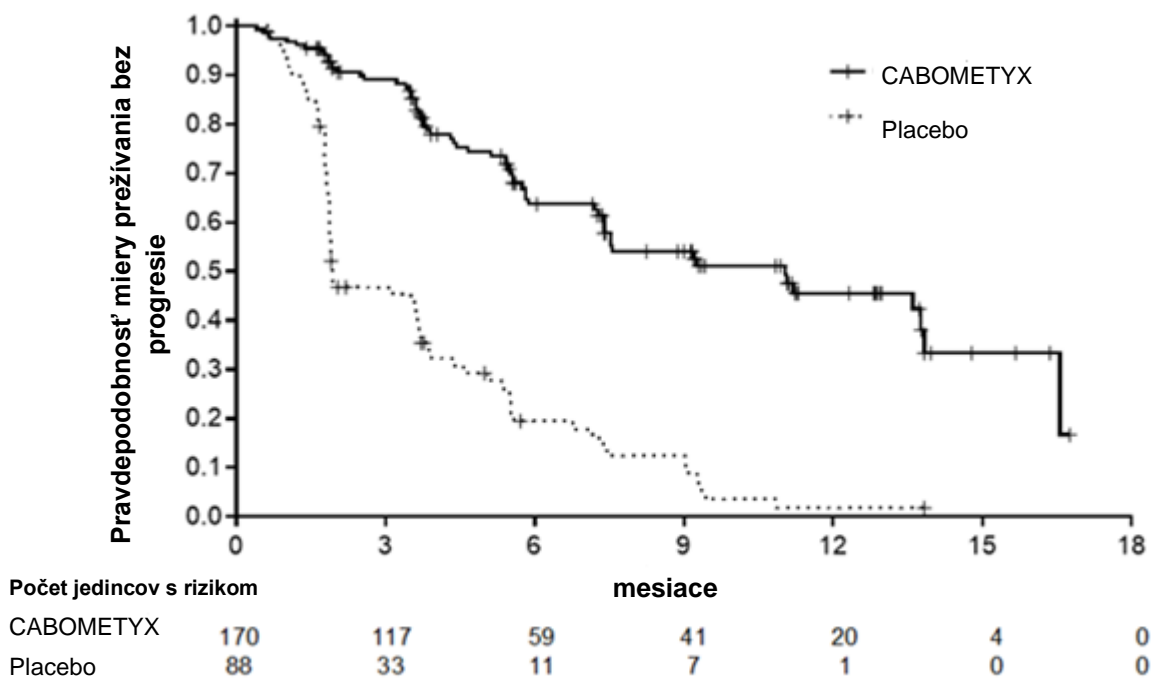
² Dátum ukončenia zberu údajov pre sekundárnu analýzu je 8. február 2021.

³ Odhadnuté pomocou Coxovho proporcionálneho modelu rizika.

⁴ Log-rank test stratifikovaný podľa užívania lenvatinibu v minulosti (áno vs. nie) a veku (≤ 65 rokov vs. > 65 rokov) ako faktorov stratifikácie (podľa údajov IXRS).

⁵ Na základe prvých 100 pacientov zaradených do štúdie s mediánom sledovania 8,9 mesiacov, n = 67 v skupine s liekom CABOMETYX a n = 33 v skupine s placebom. Zlepšenie v ORR nebolo štatisticky významné.

Obrázok 8: Kaplanova-Meierova krivka miery prežívania bez progresie v štúdiu COSMIC-311 (aktualizovaná analýza [dátum ukončenia zberu údajov: 8. február 2021], N = 258)



Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky niektorých štúdií s liekom CABOMETYX v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatickej populácie pre liečbu solídnych malígnych nádorov (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

ADVL 1211

Štúdiu fázy 1 (ADVL1211) s kabozantinibom u pediatických pacientov so solídnymi nádormi uskutočnila Children Oncology Group (COG). Vhodní pacienti boli vo veku ≥ 2 roky a ≤ 18 rokov. Do tejto štúdie boli zaradení pacienti v 3 úrovniach dávkovania: 30 mg/m², 40 mg/m², 55 mg/m² jedenkrát denne v kontinuálnom dávkovacom režime (týždenné dávkovanie podľa BSA a zaokrúhlené na najbližších 20 mg). Kabozantinib bol dávkovaný na základe plochy povrchu tela (body surface area, BSA) podľa dávkovacieho nomogramu.

Cieľom bolo definovať toxicitu obmedzujúcu dávku (dose limiting toxicities, DLT), stanoviť odporúčanú dávku fázy 2 (recommended phase 2 dose, RP2D), získať predbežné údaje o farmakokinetike u detí a preskúmať účinnosť u solídnych nádorov. Do štúdie sa zapojilo 41 pacientov, z ktorých bolo 36 plne hodnotiteľných. Pacienti mali rôzne druhy solídnych nádorov: MTC (n=5), osteosarkóm (n=2), EWS (n=4), rabdomyosarkóm (n=2), iný sarkóm mäkkých tkanív (STS) (n=4), Wilmsov nádor (WT) (n=2), hepatoblastóm (n=2), HCC (n=2), RCC (n=3), nádory centrálného nervového systému (CNS) (n=9) a iné (n=6).

Z 36 účastníkov v hodnotiteľnej populácii mali 4 účastníci (11,1 %) najlepšiu celkovú odpoveď PR a 8 účastníkov (22,2 %) malo SD (trvajúcu najmenej 6 cyklov). Z 12 účastníkov s PR alebo SD vyššou alebo rovnou 6 cyklom bolo 10 účastníkov v skupinách s dávkou kabozantinibu 40 mg/m² alebo 55 mg/m² (7 a 3 v uvedenom poradí).

Na základe centrálného preskúmania boli zistené čiastočné odpovede u 2/5 pacientov s MTC, jedného pacienta s Wilmsovým nádorom a jedného pacienta so svetlobunkovým sarkómom.

ADVLI622

Štúdia ADVLI622 hodnotila aktivitu kabozantinibu vo vybraných pediatrických solídnych nádoroch. Táto multicentrická, otvorená dvojstupňová štúdia fázy 2 zahŕňala nasledujúce typy solídnych nádorov: non-osteosarkómové typy (vrátane Ewingovho sarkómu, rabdomyosarkómu (RMS), nerabdomyosarkómových sarkómov mäkkých tkanív (NRSTS) a Wilmsovho nádoru), osteosarkómové typy a zriedkavé typy solídnych nádorov (vrátane medulárneho karcinómu štítnej žľazy (MTC), karcinómu obličkových buniek (RCC), hepatocelulárneho karcinómu (HCC), hepatoblastómu, adrenokortikálneho karcinómu a iných solídnych nádorov). Kabozantinib bol podávaný jedenkrát denne v kontinuálnej dávkovacej schéme 28-dňových cyklov v dávke 40 mg/m²/deň (kumulatívna týždenná dávka 280 mg/m² s použitím dávkovacieho nomogramu). Účastníci boli v čase vstupu do štúdie vo veku ≥ 2 a ≤ 30 rokov pre všetky typy nádorov okrem hornej vekovej hranice ≤ 18 rokov pre MTC, RCC a HCC.

Primárnym koncovým ukazovateľom pre skupiny nádorov bez osteosarkómu a vzácnych nádorov bola miera objektívnej odpovede (ORR). Pre skupinu osteosarkómu sa použil dvojstupňový dizajn, ktorý zahŕňal duálne koncové ukazovatele objektívnej odpovede (CR + PR) na základe Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) verzie 1.1 a úspešnosti liečby definovanej SD na ≥ 4 mesiace. Hodnotila sa farmakokinetika kabozantinibu u pediatrických a dospelých účastníkov (pozri časť 5.2).

Súhrn výsledkov účinnosti

V čase ukončenia zberu údajov (30. jún 2021) bola 108/109 účastníkom podaná aspoň jedna dávka kabozantinibu. Každá štatistická kohorta v skupinách bez osteosarkómu zahŕňala 13 účastníkov. V týchto štatistických kohortách neboli pozorované žiadne odpovede. Skupina osteosarkómu zahŕňala celkovo 29 účastníkov vrátane 17 detí (vo veku 9 až 17 rokov) a 12 dospelých (vo veku 18 až 22 rokov).

V skupine osteosarkómu boli všetci účastníci predtým liečení systémovou terapiou. PR bola pozorovaná u jedného dospelého a jedného dieťaťa. Miera kontroly ochorenia (Disease Control Rate, DCR) bola 34,5 % (95 % CI: 17,9; 54,3).

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 sa pozoroval 19 % nárast hodnoty C_{max} v porovnaní s kapsulovou formou. Medzi tabletou a kapsulou 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.

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 spojenej 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 pečevných 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 ^{14}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 cabozantinibu ukazuje, že pomery geometrického priemeru celkového 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. Geometrický priemer pri metóde najmenších štvorcov pre AUC_{0-inf} neviazaného kabozantinibu v plazme bol o 0,2 % vyšší u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (90 % IS pre 55,9 % až 180 %) a o 17 % vyšší (90 % IS pre 65,1 % až 209,7 %) u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek ako 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.

Pediatrická populácia

Údaje získané zo simulácie vykonanej s modelom populačnej farmakokinetiky vytvoreným u zdravých jedincov ako aj dospelých pacientov s rôznymi typmi malignít ukazujú, že u dospievajúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších vedie dávka 40 mg kabozantinibu raz denne u pacientov s < 40 kg alebo dávka 60 mg raz denne u pacientov s ≥ 40 kg k podobnej plazmatickej expozícii ako je plazmatická expozícia dosiahnutá u dospelých liečených kabozantinibom v dávke 60 mg raz denne (pozri časť 4.2).

V dvoch klinických štúdiách vykonaných COG u pediatrických pacientov so solídnyimi nádormi (ADVL1211 a ADVL1622) bol kabozantinib dávkován na základe plochy povrchu tela (BSA) podľa dávkovacieho nomogramu s použitím dostupných 20 mg a 60 mg tabliet určených pre dospelých. Medzi 55 pacientmi bol priemerný vek 13 rokov (rozsah: 4 až 18 rokov). Populačná farmakokinetická analýza bola vytvorená s použitím farmakokinetických údajov zozbieraných v oboch štúdiách. Farmakokinetika kabozantinibu bola adekvátne opísaná dvojkompartimentovým modelom s elimináciou prvého rádu a absorpčnými procesmi prvého rádu. Nepreukázalo sa, že by vek, pohlavie, etnická príslušnosť a typ nádoru ovplyvnili farmakokinetiku kabozantinibu u detí a dospievajúcich pacientov. Zistilo sa, že iba plocha povrchu tela je významným prediktorom farmakokinetiky kabozantinibu. Vo vyvinutom modeli nebola pozorovaná žiadna závislosť od dávky v rámci troch testovaných úrovní dávok (30, 40 a 55 mg/m²). Expozície u detí a dospievajúcich účastníkov po podaní dávky na základe plochy povrchu tela 40 mg/m² sú podobné expozíciám u dospelých s fixnou dávkou 60 mg QD.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nežiaduce reakcie, ktoré sa nepozorovali v klinických skúšaníach, 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 štúdií 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 obidvoch 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 hypospermatogéza 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, rázštep 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 s ďalšími nálezmi v reprodukčnom systéme samcov (degenerácia a/alebo atrofia semenných tubulov v semenníkoch, znížené lumenálne spermie v nadsemenníkoch) a 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
stearát horečnatý

Filmový obal

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

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z HDPE s polypropylénovým uzáverom s detskou poistkou, tromi nádobkami so silikagélovým vysúšadlom a polyesterovým závitom. Každá fľaša obsahuje 30 filmom obalených tabliet.

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. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

CABOMETRYX 20 mg filmom obalené tablety
EU/1/16/1136/002

CABOMETRYX 40 mg filmom obalené tablety
EU/1/16/1136/004

CABOMETRYX 60 mg filmom obalené tablety
EU/1/16/1136/006

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 9. septembra 2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 21. apríla 2021

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. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOLENIE 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. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Francúzsko

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Holandsko

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelderstrasse 51 – 61
D-59320 Ennigerloh
Nemecko

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 (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR 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.

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 ŠKATUEA

1. NÁZOV LIEKU

CABOMETYX 20 mg filmom obalené tablety
kabezantiniĸ

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Kaĸdá tableta obsahuje kabozantiniĸ (S)-maleát, ktorý zodpovedá 20 mg kabozantiniĸu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre pouĸívatel'a.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta
30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne pouĸitie
Pred pouĸitím si preĸítajte písomnú informáciu pre pouĸívatel'a.

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

Uchovávajte mimo dohl'adu 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

Zlikvidujte 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/1/16/1136/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

CABOMETYX 20 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUEA

1. NÁZOV LIEKU

CABOMETYX 40 mg filmom obalené tablety
kabezantiniĸ

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Kaĸdá tableta obsahuje kabozantiniĸ (S)-maleát, ktorý zodpovedá 40 mg kabozantiniĸu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta
30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne pouĸitie
Pred pouĸitím si preĸítajte písomnú informáciu pre pouĸívateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU 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

Zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.

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

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

CABOMETYX 40 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUEA

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 LÁTKO

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta
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 DOHLĀDU 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

Zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.

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

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

CABOMETYX 60 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FLAŠE

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 DOHLĀDU 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/1/16/1136/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FLAŠE

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 DOHLĀDU 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

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FLAŠE

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 DOHLĀDU 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

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

CABOMETYX 20 mg filmom obalené tablety
CABOMETYX 40 mg filmom obalené tablety
CABOMETYX 60 mg filmom obalené tablety
kabozantinib

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

1. Čo je CABOMETYX a na čo sa používa

Čo je CABOMETYX

CABOMETYX je onkologický liek, ktorý obsahuje liečivo kabozantinib.

Používa sa u dospelých na liečbu:

- pokročilej rakoviny obličiek nazývanej pokročilý karcinóm z renálnych buniek,
- rakoviny pečene v prípade, ak špecifický protirakovinový liek (sorafenib) už nezastavuje postupovanie ochorenia.

CABOMETYX sa u dospelých tiež používa na liečbu lokálne pokročilej alebo metastatickej diferenciálnej rakoviny štítnej žľazy, typu rakoviny štítnej žľazy, ak rádioaktívny jódom a protinádorové liečby už nezastavujú postupovanie ochorenia.

CABOMETYX sa môže podávať v kombinácii s nivolumabom na liečbu pokročilej rakoviny obličiek. Je dôležité, aby ste si prečítali aj písomnú informáciu pre používateľa lieku obsahujúceho nivolumab. Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa týchto liekov, opýtajte sa svojho lekára.

Ako CABOMETYX pôsobí

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

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete CABOMETYX

Neužívajte CABOMETYX

- 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 lekárnik:

- ak máte vysoký krvný tlak,
- ak máte alebo ste mali aneurizmu (zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy) alebo trhlinu v stene krvnej cievy,
- 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, cievnu mozgovú príhodu alebo srdcový infarkt,
- ak máte problémy so štítnou žľazou. Ak sa ľahšie unavíte, ak je vám celkovo väčšia zima v porovnaní s ostatnými ľuďmi alebo ak vám počas užívania tohto lieku zhrubne hlas, povedzte to svojmu lekárovi.
- 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 lieku CABOMETYX, prípadne liečbu úplne zastaviť. Pozri aj časť 4 „*Možné vedľajšie účinky*“.

O tom, že užívate tento liek, by ste mali informovať aj svojho zubára. Je pre vás dôležité, aby ste počas liečby dodržiavali správnu ústnu hygienu.

Deti a dospievajúci

CABOMETYX sa neodporúča u detí ani dospievajúcich. Účinky tohto lieku 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 lekársky 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 lieku CABOMETYX. 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 itrakonazol, ketokonazol a posakonazol,
- lieky používané na liečbu bakteriálnych infekcií (antibiotiká), napríklad erytromycín, klaritromycín a rifampicín,
- lieky na alergiu, napríklad fexofenadín,
- lieky na liečbu anginy pectoris (bolesť na hrudi spôsobená nedostatočným zásobovaním srdca) ako je 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 a dabigatranetexilát,
- lieky na liečbu vysokého krvného tlaku alebo iných srdcových chorôb, napríklad aliskirén, ambrisentan, 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.

CABOMETYX a jedlo

Počas užívania tohto lieku sa vyhnite konzumácii výrobkov s obsahom grapefruitu, ktorý môže zvyšovať hladinu lieku CABOMETYX v krvi.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Počas liečby liekom CABOMETYX 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 tohto lieku (pozri tiež Iné lieky a CABOMETYX, vyššie).

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

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

Ženy užívajúce tento liek 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.

Ak užívate perorálnu antikoncepciu a popri tom užijete tento liek, perorálna antikoncepcia môže byť neúčinná. Počas užívania tohto lieku a aspoň 4 mesiace po skončení liečby používajte aj bariérovú antikoncepciu (napr. prezervatív alebo pesar).

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

CABOMETYX obsahuje laktózu

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

CABOMETYX obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

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.

Ak sa tento liek podáva v kombinácii s nivolumabom na liečbu pokročilej rakoviny obličiek, odporúčaná dávka CABOMETYXU je 40 mg raz denne.

CABOMETYX nesmiete užívať s jedlom. Nesmiete nič jesť aspoň 2 hodiny pred užitím tohto lieku a 1 hodinu po jeho užití. Tabletu prehltnite a zapite plným pohárom vody. Tablety nedrvtite.

Ak užijete viac lieku CABOMETYX, ako máte

Ak ste užili viac lieku tohto lieku, 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.

Ak prestanete užívať CABOMETYX

Ukončenie liečby môže zastaviť účinok lieku. Neukončujte liečbu týmto liekom, pokiaľ ste sa o tom neporadili so svojím lekárom.

Ak sa tento liek podáva v kombinácii s nivolumabom, najprv vám bude podaný nivolumab a po ňom CABOMETYX.

Informácie o použití tohto lieku si prečítajte v písomnej informácii pre používateľa pre nivolumab. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Ak sa u vás prejavujú vedľajšie účinky, váš lekár vám môže povedať, aby ste užívali nižšiu dávku lieku CABOMETYX. 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. Perforácia gastrointestinálneho traktu je častá (môže postihovať menej ako 1 z 10 osôb),

- závažné alebo nezvládateľné krvácanie s príznakmi ako: zvracanie krvi, čierna stolica, krv v moči, bolesť hlavy, vykašliavanie krvi. Tieto príznaky sú časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb). Pocity ospalosti, zmätenosť alebo strata vedomia, ktoré môžu byť spôsobené problémami s pečeňou, ktoré sú časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb),
- opuch alebo dýchavičnosť. Tieto príznaky sú veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb),
- rana, ktorá sa nehojí. Tento príznak je menej častý (môže postihovať menej ako 1 zo 100 osôb),
- záchvaty, bolesti hlavy, zmätenosť alebo ťažkosti so sústredením. Môžu to byť prejavy ochorenia nazývaného syndróm posteriornej reverzibilnej encefalopatie (PRES). PRES je menej častý (postihuje menej ako 1 zo 100 osôb),
- bolesť v ústach, zuboch a/alebo v čeľusti, opuch alebo bolesť vo vnútri úst, necitlivosť alebo pocit ťažkej čeľuste alebo uvoľnenie zubu. Môže ísť o príznaky poškodenia kosti v čeľusti (osteonekróza), ktoré sú menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb).

Ďalšie vedľajšie účinky so samotným liekom CABOMETYX zahŕňajú:

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

- anémia (nízka hladina červených krviniek, ktoré prenášajú kyslík), nízky počet krvných doštičiek (bunky, ktoré napomáhajú zrážaniu krvi),
- zníženie činnosti štítnej žľazy – príznaky môžu zahŕňať únavu, zvýšenie telesnej hmotnosti, zápchu, pocit chladu a suchú kožu,
- znížená chuť do jedla, zmenené vnímanie chuti,
- znížená hladina horčíka alebo draslíka v krvi,
- znížená hladina proteínu albumínu v krvi,
- bolesť hlavy, závrat,
- vysoký krvný tlak (hypertenzia),
- krvácanie,
- ťažkosti pri rozprávaní, chrápľavosť (dysfónia), kašeľ a dýchavičnosť,
- podráždený žalúdok vrátane hnačky, nevoľnosti, vracania, zápchy, poruchy trávenia a bolesti v oblasti brucha,
- začervenanie, opuch alebo bolesť v ústach alebo krku (stomatitída),
- kožná vyrážka, niekedy s pľuzgiermi, svrbenie, bolesť rúk alebo chodidiel, vyrážka,
- bolesť v oblasti ramien, rúk, nôh alebo chodidiel,
- pocit únavy alebo slabosti, zápal ústnej a gastrointestinálnej sliznice, opuch nôh a rúk,
- strata telesnej hmotnosti,
- neobvyklé výsledky vyšetrení funkcie pečene (zvýšené množstvo pečeňových enzýmov aspartátaminotransferázy, alanínaminotransferázy).

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

- absces (hromadenie hnisu s opuchom a zápalom),
- nízka hladina bielych krviniek (ktoré sú dôležité v boji proti infekcii),
- dehydratácia,
- znížené hladiny fosfátov, sodíka a vápnika v krvi,
- zvýšená hladina draslíka v krvi,
- zvýšená hladina bilirubínu v krvi (čo môže viesť k žltacke/zožltnutiu kože alebo očí),
- zvýšená (hyperglykémia) alebo znížená (hypoglykémia) hladina cukru v krvi,
- zápal nervov (spôsobujúci trpnutie, slabosť, brnenie alebo pálivú bolesť končatín),
- zvonenie v ušiach (tinnitus),
- krvné zrazeniny v žilách,
- krvné zrazeniny v pľúcach,

- zápal podžalúdkovej žľazy - pankreas, bolestivé natrhnutie alebo abnormálny zrast tkanív vo vašom tele (fistula), gastroezofágová refluxná choroba (spätný tok žalúdočnej kyseliny), hemoroidy, sucho v ústach, bolesť v ústach, problémy s prehĺtaním,
- silné svrbenie kože, alopecia (strata a rednutie vlasov), suchá pokožka, akné, zmena farby vlasov, zhrubnutie vonkajšej vrstvy kože, začervenanie kože,
- svalové kŕče, bolesť kĺbov,
- bielkoviny v moči (podľa testov),
- neobvyklé výsledky vyšetrení funkcie pečene (zvýšená hladina pečeňových enzýmov alkalického fosfatázy a gama-glutamyltransferázy vo vašej krvi),
- neobvyklé výsledky vyšetrení funkcie obličiek (zvýšená hladina kreatinínu vo vašej krvi),
- zvýšená hladina enzýmu rozkladajúceho tuky (lipáza) a enzýmu rozkladajúceho škrob (amyláza),
- zvýšená hladina cholesterolu alebo triglyceridov v krvi,
- infekcia pľúc (pneumónia).

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

- záchvaty, cievna mozgová príhoda,
- závažný vysoký krvný tlak,
- krvné zražiny v tepnách,
- zníženie prietoku žlči z pečene,
- pocit pálenia alebo bolesti na jazyku (glosodýnia),
- srdcový záchvat,
- zrazenina / embolus (útvár ako napr. časť tkaniva, nádor, tuk, plodová voda), ktoré sú unášané krvou a upchávajú tepnu,
- zruťené pľúca (kolaps, zlyhanie pľúc) so vzduchom zachyteným v priestore medzi pľúcami a hrudníkom, čo často spôsobuje dýchavičnosť (pneumotorax).

Neznáme (častot' sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- zväčšenie alebo oslabenie steny krvnej cievy alebo trhlinka v stene krvnej cievy (aneurizmy a arteriálne disekcie),
- zápal ciev v koži (kožná vaskulitída).

Nasledujúce vedľajšie účinky sa hlásili s **liekom CABOMETYX v kombinácii s nivolumabom**:

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

- infekcie horných dýchacích ciest,
- znížená činnosť štítnej žľazy – príznaky môžu zahŕňať únavu, zvýšenie telesnej hmotnosti, zápchu, pocit chladu a suchú kožu,
- zvýšená činnosť štítnej žľazy - príznaky môžu zahŕňať rýchlu srdcovú frekvenciu, potenie a stratu telesnej hmotnosti,
- znížená chuť do jedla, zmenené vnímanie chuti,
- bolesť hlavy, závrat,
- vysoký krvný tlak (hypertenzia),
- ťažkosti pri rozprávaní, chrapľavosť (dysfónia), kašeľ a dýchavičnosť,
- podráždený žalúdok vrátane hnačky, nevoľnosti, vracania, poruchy trávenia, bolesti v oblasti brucha a zápchy,
- sčervenanie, opuch alebo bolesť v ústach alebo krku (stomatitída),
- kožná vyrážka niekedy s pľuzgiermi, svrbenie, bolesť rúk alebo chodidiel, vyrážka alebo silné svrbenie pokožky,
- bolesť kĺbov (artralgia), svalové kŕče, svalová slabosť a bolesť svalov,

- bielkoviny v moči (podľa testov),
- pocit únavy alebo slabosti, horúčka a edém (opuch),
- neobvyklé výsledky vyšetrení funkcie pečene (zvýšené množstvo pečenej enzýmov aspartátaminotransferázy, alanínaminotransferázy alebo alkalické fosfatázy vo vašej krvi, zvýšené krvné hladiny odpadového produktu bilirubínu),
- neobvyklé výsledky vyšetrení funkcie obličiek (zvýšené množstvo kreatinínu vo vašej krvi),
- vysoké (hyperglykémia) alebo nízke (hypoglykémia) hladiny cukru v krvi,
- anémia (znížený počet červených krviniek, ktoré prenášajú kyslík), znížený počet bielych krviniek (ktoré sú dôležité v boji proti infekcii), nízka hladina krvných doštičiek (bunky ktoré pomáhajú krvi sa zrážať),
- zvýšená hladina enzýmu, ktorý rozkladá tuky (lipáza) a enzýmu ktorý rozkladá škrob (amyláza),
- znížené množstvo fosfátov,
- zvýšené alebo znížené množstvo draslíka,
- znížené alebo zvýšené hladiny vápnika, horčíka alebo sodíka v krvi,
- zníženie telesnej hmotnosti.

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

- závažná infekcia pľúc (pneumónia),
- zvýšená hladina niektorých typov bielych krviniek nazývaných eozinofily,
- alergická reakcia (vrátane anafylaktickej reakcie),
- znížené vylučovanie hormónov produkovaných nadobličkami (žľazy umiestnené nad obličkami)
- dehydratácia,
- zápal nervov (spôsobujúci trpnutie, slabosť, brnenie alebo pocit pálenia rúk a nôh),
- zvonenie v ušiach (tinnitus),
- suché oči a rozmazané videnie,
- zmeny v rytme alebo frekvencii tlkotu srdca, rýchly srdcový tep,
- krvné zrazeniny v krvných cievach,
- zápal pľúc (pneumonitída charakterizovaná kašľom a ťažkosťami s dýchaním), krvné zrazeniny v pľúcach, tekutina v okolí pľúc,
- krvácanie z nosa,
- zápal hrubého čreva (kolitída), sucho v ústach, bolesť v ústach, zápal žalúdka (gastritída) a hemoroidy (zlatá žila),
- zápal pečene (hepatitída),
- suchá pokožka a začervenanie kože,
- alopecia (strata a rednutie vlasov), zmena farby vlasov,
- zápal kĺbov (artritída),
- zlyhanie obličiek (vrátane náhlejšej straty funkcie obličiek),
- bolesť, bolesť na hrudi,
- zvýšenie hladín triglyceridov v krvi,
- zvýšenie hladín cholesterolu v krvi.

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

- alergické reakcie súvisiace s podaním infúzie lieku obsahujúceho nivolumab,
- zápal podmozgovej žľazy, ktorá sa nachádza v spodnej časti mozgu (hypofyzitída), opuch štítnej žľazy (tyreoiditída),
- prechodný zápal nervov, ktorý spôsobuje bolesť, slabosť a ochrnutie končatín (Guillainov-Barrého syndróm); svalová slabosť a únava bez ochrnutia (myastenický syndróm),
- zápal mozgu,
- zápal oka (ktorý spôsobuje bolesť a sčervenanie),
- zápal srdcového svalu,

- zrazenina / embolus (útvár ako napr. časť tkaniva, nádor, tuk, plodová voda), ktoré sú unášané krvou a upchávajú tepnu,
- zápal pankreasu (pankreatitída), prederavenie tenkého čreva, pocit pálenia alebo bolesti na jazyku (glosodýnia),
- ochorenie kože so zhrubnutými škvrnami červenej kože, často so striebornými šupinami (psoriáza),
- žihľavka (svrbivá vyrážka),
- svalová citlivosť alebo slabosť, ktorá nie je spôsobená cvičením (myopatia), poškodenie kostí čeluste, bolestivé natrhnutie alebo abnormálny zrast tkanív vo vašom tele (fistula),
- zápal obličiek,
- zrútené pľúca (kolaps, zlyhanie pľúc), so vzduchom zachyteným v priestore medzi pľúcami a hrudníkom, čo často spôsobuje dýchavičnosť (pneumotorax).

Neznáme (podiel postihnutých osôb nie je známy)

- zápal ciev v koži (kožná vaskulitída),
- postupujúca deštrukcia a strata žlčovodov vo vnútri pečene a žltáčka.

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 uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený 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.

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

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

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

Ďalšie zložky sú:

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

Ako vyzerá CABOMETYX a obsah balenia

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

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

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

CABOMETYX je dostupný v baleniach obsahujúcich jednu plastovú fľašu s 30 filmom obalenými tabletami. Fľaštička obsahuje 3 nádobky so silikagélovým vysúšadlom a polyesterový závit, aby sa zabránilo poškodeniu filmom obalených tabliet. Uchovávajte nádobky a polyesterový závit vo fľaštičke a neprehĺtajte nádobky s vysúšadlom.

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

Tjoapack Netherlands B.V.
Nieuwe Donk 9
4879 AC Etten-Leur
Holandsko

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelderstrasse 51 – 61
D-59320 Ennigerloh, Nemecko

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

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

Ipsen NV
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 9 243 96 00

България

PharmaSwiss EOOD
Тел.: +359 2 8952 110

Česká republika

Ipsen Pharma, s.r.o.
Tel: + 420 242 481 821

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

Deutschland, Österreich

Ipsen Pharma GmbH
Deutschland
Tel.: +49 89 2620 432 89

Eesti

Centralpharma Communications
OÜ
Tel: +372 60 15 540

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα
Τηλ: + 30 210 984 3324

España

Ipsen Pharma, S.A.U.
Tel: + 34 936 858 100

France

Ipsen Pharma
Tél: + 33 1 58 33 50 00

Hrvatska

Bausch Health Poland sp. z.o.o. podružnica Zagreb
Tel: +385 1 6700 750

Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)

Ipsen Pharmaceuticals Limited.
Tel: + 44 (0)1753 62 77 77

Italia

Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. + 370 700 33305

Magyarország

IPSEN Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 555 5930

Nederland

Ipsen Farmaceutica B.V.
Tel: + 31 (0) 23 554 1600

Polska

Ipsen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 653 68 00

Portugal

Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos
S.A. Tel: + 351 21 412 3550

România

Ipsen Pharma România SRL
Tel: + 40 21 231 27 20

Slovenija

PharmaSwiss d.o.o.
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

Ipsen Pharma, organizačná zložka
Tel: + 420 242 481 821

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>.