

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CABOMETYX 20 mg potahované tablety  
CABOMETYX 40 mg potahované tablety  
CABOMETYX 60 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### CABOMETYX 20 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje cabozantinibi malas v množství ekvivalentním cabozantinibum 20 mg.

#### Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 15,54 mg laktózy.

### CABOMETYX 40 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje cabozantinibi malas v množství ekvivalentním cabozantinibum 40 mg.

#### Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 31,07 mg laktózy.

### CABOMETYX 60 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje cabozantinibi malas v množství ekvivalentním cabozantinibum 60 mg.

#### Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 46,61 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

### CABOMETYX 20 mg potahované tablety

Tablety jsou žluté, kulaté bez půlicí rýhy a s vyraženým textem XL na jedné straně a číslicí 20 na straně druhé.

### CABOMETYX 40 mg potahované tablety

Tablety jsou žluté, trojúhelníkového tvaru bez půlicí rýhy a s vyraženým textem XL na jedné straně a číslicí 40 na straně druhé.

### CABOMETYX 60 mg potahované tablety

Tablety jsou žluté, oválné bez půlicí rýhy a s vyraženým textem XL na jedné straně a číslicí 60 na straně druhé.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Karcinom ledviny (RCC)

CABOMETRYX je indikován jako monoterapie k léčbě pokročilého karcinomu ledviny:

- v první linii u dospělých pacientů se středním nebo špatným rizikovým profilem (viz bod 5.1)
- u dospělých, kteří už absolvovali terapii cílenou na vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) (viz bod 5.1).

Přípravek CABOMETRYX je indikován v kombinaci s nivolumabem k léčbě pokročilého renálního karcinomu v první linii u dospělých pacientů (viz bod 5.1).

#### Hepatocelulární karcinom (HCC)

CABOMETRYX je indikován jako monoterapie k léčbě hepatocelulárního karcinomu (HCC) u dospělých, kteří byli dříve léčeni sorafenibem.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem CABOMETRYX má zahajovat lékař, který má zkušenosti s podáváním protinádorových léčivých přípravků.

#### Dávkování

Tablety CABOMETRYX a tobolky s obsahem kabozantinibu nejsou bioekvivalentní a nelze je vzájemně zaměňovat (viz bod 5.2).

#### *CABOMETRYX v monoterapii*

K léčbě RCC a HCC je doporučená dávka přípravku CABOMETRYX 60 mg jednou denně. Léčba má pokračovat, dokud pacient nepřestane vykazovat klinický přínos z léčby nebo dokud se nevyskytne nepřijatelná toxicita.

#### *CABOMETRYX v kombinaci s nivolumabem k léčbě pokročilého RCC v první linii*

Doporučená dávka přípravku CABOMETRYX je 40 mg jednou denně v kombinaci s nivolumabem podávaným intravenózně v dávce 240 mg každé 2 týdny nebo 480 mg každé 4 týdny. Léčba přípravkem CABOMETRYX má pokračovat do progresse onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity. V podávání nivolumabu se má pokračovat do progresse onemocnění, nepřijatelné toxicity nebo až 24 měsíců u pacientů, u kterých nedojde k progresi onemocnění (dávkování nivolumabu viz souhrnu údajů o přípravku).

#### *Úprava léčby*

Léčba suspektních nežádoucích účinků si může vyžádat dočasné přerušování léčby a/nebo snížení dávky přípravku CABOMETRYX (viz tabulka 1). Pokud je v monoterapii nutné snížit dávku, doporučuje se ji snížit nejprve na 40 mg denně a až poté na 20 mg denně.

Pokud se přípravek CABOMETRYX podává v kombinaci s nivolumabem, doporučuje se snížit dávku na 20 mg přípravku CABOMETRYX jednou denně a poté na 20 mg obden den (doporučené úpravy léčby nivolumabem viz SmPC nivolumabu).

Přerušování dávkování se doporučuje při léčbě 3. nebo vyššího stupně toxicity podle CTCAE nebo netolerovatelné toxicity 2. stupně. Snížení dávky se doporučuje při takových příhodách, které by se v případě přetrvávání mohly stát závažnými nebo netolerovatelnými.

Pokud pacient vynechá dávku a do další zbývá méně než 12 hodin, vynechaná dávka se nemá užít.

**Tabulka 1: Doporučené úpravy dávky přípravku CABOMETYX při nežádoucích účincích**

Nežádoucí účinek a závažnost	Úprava léčebného režimu
Nežádoucí účinky 1. a 2. stupně, které jsou tolerovatelné a snadno řešitelné	Dávku obvykle není nutné upravovat. Doplněte podpůrnou péči podle potřeby.
Nežádoucí účinky 2. stupně, které jsou netolerovatelné a nelze je vyřešit snížením dávky nebo nasazením podpůrné péče	Přerušete léčbu do doby, dokud se nežádoucí účinek nezlepší na stupeň $\leq 1$ . Zajistěte podpůrnou péči podle potřeby. Zvažte znovuzahájení léčby s nižší dávkou.
Nežádoucí účinky 3. stupně (kromě laboratorních abnormalit bez klinického významu)	Přerušete léčbu do doby, dokud se nežádoucí účinek nezlepší na stupeň $\leq 1$ . Zajistěte podpůrnou péči podle potřeby. Pokračujte v léčbě s nižší dávkou.
Nežádoucí účinky 4. stupně (kromě laboratorních abnormalit bez klinického významu)	Přerušete léčbu. Zajistěte odpovídající lékařskou péči. Pokud se nežádoucí účinek zmírní na stupeň $\leq 1$ , pokračujte v léčbě s nižší dávkou. Pokud se nežádoucí účinek nevyřeší, léčbu přípravkem CABOMETYX trvale ukončete.
Zvýšení jaterních enzymů u pacientů s RCC léčených přípravkem CABOMETYX v kombinaci s nivolumabem	
ALT nebo AST $> 3$ násobek ULN ale $\leq 10$ násobek ULN bez současně se vyskytující hladiny celkového bilirubinu $\geq 2$ násobek ULN	Přerušete podávání přípravku CABOMETYX a nivolumabu, dokud se tyto nežádoucí účinky nezlepší na stupeň 0-1. Při podezření na imunitní reakci může být zvážena léčba kortikosteroidy (viz SmPC nivolumabu). Po uzdravení lze zvážit znovuzahájení léčby jedním přípravkem nebo postupné znovuzahájení léčby oběma přípravky. Pokud se znovu zahájí léčba nivolumabem, je nutné se seznámit s SmPC pro nivolumab.
ALT nebo AST $> 10$ násobek ULN nebo $> 3$ násobek ULN se současně se vyskytující hladinou celkového bilirubinu $\geq 2$ násobek ULN	Trvale vysaďte přípravek CABOMETYX a nivolumabu. Při podezření na imunitní reakci může být zvážena léčba kortikosteroidy (viz SmPC nivolumabu).

Poznámka: Klasifikace toxicity v souladu s kritérii hodnocení nežádoucích příhod NCI (National Cancer Institute) verze 4.0 (NCI-CTCAE v4)

#### Současně podávané léčivé přípravky

Současně podávané léčivé přípravky, které jsou silnými inhibitory CYP3A4, mají být užívány s opatrností a je potřeba se vyhnout chronickému používání léčivých přípravků, které jsou silnými induktory CYP3A4 (viz body 4.4 a 4.5).

Snažte se zvolit přípravek s žádnými či minimálními indukčními nebo inhibičními účinky na enzymy cytochromu CYP3A4.

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### Starší pacienti

Při použití kabozantinibu u starších pacientů ( $\geq 65$  let) není doporučena žádná specifická úprava dávky.

##### Rasa

Úprava dávkování podle rasové příslušnosti není nutná (viz bod 5.2).

##### Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce ledvin se má kabozantinib používat s opatrností.

Kabozantinib se nedoporučuje používat u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, protože u této populace nebyla dosud stanovena bezpečnost a účinnost.

#### Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater úprava dávky není vyžadována. Vzhledem k omezeným údajům u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B Child-Pugh) není možné dát žádná doporučení ohledně dávkování. U těchto pacientů se doporučuje pečlivé sledování s ohledem na celkovou bezpečnost (viz body 4.4 a 5.2). Nejsou žádné klinické zkušenosti u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C Child-Pugh), proto se použití kabozantinibu u těchto pacientů nedoporučuje (viz bod 5.2).

#### Srdeční poruchy

O pacientech se srdečními poruchami jsou k dispozici jen omezené údaje. K dávkování není možné dát žádná specifická doporučení.

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost kabozantinibu u dětí a dospívajících do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

CABOMETYX je určen k perorálnímu podání. Tablety se polykají celé, nerozdrcené. Pacienti mají být poučeni, aby nic nejedli nejméně 2 hodiny před a hodinu po užití přípravku CABOMETYX.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Protože se většina nežádoucích účinků projeví na začátku léčby, lékař má pacienta pečlivě sledovat během prvních 8 týdnů léčby, aby posoudil, zda je odůvodněná úprava dávky. Nežádoucí účinky, které mají obecně časný nástup, jsou hypokalcemie, hypokalemie, trombocytopenie, hypertenze, syndrom palmoplantární erytrodysestezie (PPES), proteinurie a gastrointestinální příhody (bolest břicha, zánět sliznice, zácpa, průjem, zvracení).

Léčba suspektních nežádoucích účinků si může vyžádat dočasné přerušování léčby nebo snížení dávky kabozantinibu (viz bod 4.2):

V pivotním klinickém hodnocení u pacientů léčených kabozantinibem (METEOR) došlo *při léčbě karcinomu ledvin po předcházející terapii cílené na vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF)* ke snížení dávky u 59,8 % pacientů a přerušování podávání z důvodu nežádoucích účinků u 70 % pacientů. U 19,3 % pacientů bylo potřebné dávku snížit dvakrát. Medián doby do prvního snížení dávky byl 55 dní a do prvního přerušování podávání 38 dní.

V klinickém hodnocení (CABOSUN) *u dosud neléčených pacientů s karcinomem ledvin* došlo ke snížení dávky u 46 % pacientů a k přerušování podávání z důvodu nežádoucích účinků u 73 % pacientů léčených kabozantinibem.

*Pokud byl kabozantinib podáván v kombinaci s nivolumabem v první linii u pokročilého karcinomu ledvin*, došlo v klinické studii (CA2099ER) ke snížení dávky u 54,1 % pacientů a k přerušování podávání kabozantinibu z důvodu nežádoucích účinků u 73,4 % pacientů. U 9,4 % pacientů bylo potřebné dávku snížit dvakrát. Medián doby do prvního snížení dávky byl 106 dní a do prvního přerušování podávání 68 dní.

*U terapie hepatocelulárního karcinomu po předchozí systémové léčbě* došlo v klinickém hodnocení (CELESTIAL) u pacientů léčených kabozantinibem ke snížení dávky v 62 % a k přerušování léčby v 84 %. Dvě snížení dávky byla potřebná u 33 % pacientů. Medián doby do prvního snížení dávky byl 38

dni a do prvního přerušení léčby byl 28 dní. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater se doporučuje pečlivější sledování.

### Hepatotoxicita

U pacientů léčených kabozantinibem byly často pozorovány abnormality funkčních testů jater (zvýšení alaninaminotransferázy [ALT], aspartátaminotransferázy [AST] a bilirubinu). Před zahájením léčby kabozantinibem se doporučuje provést jaterní testy (ALT, AST a bilirubin) a v průběhu léčby se doporučuje pečlivé sledování. U pacientů se zhoršováním testů jaterních funkcí, u nějž se má za to, že souvisí s léčbou kabozantinibem (tj. kde není zřejmá žádná jiná příčina), je nutno postupovat podle doporučení ohledně úpravy dávky uvedeného v tabulce 1 (viz bod 4.2).

Pokud je kabozantinib podáván s nivolumabem, byla u pacientů s pokročilým RCC hlášena vyšší frekvence zvýšení ALT a AST 3. a 4. stupně v porovnání s monoterapií kabozantinibem (viz bod 4.8). Před zahájením léčby a pravidelně v jejím průběhu je třeba sledovat hladinu jaterních enzymů. Je třeba dodržovat pokyny pro léčbu oběma léčivými přípravky (viz bod 4.2 a viz SmPC pro nivolumab). Kabozantinib je vylučován hlavně játry. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater se doporučuje pečlivější sledování celkové bezpečnosti (viz také body 4.2 a 5.2). Při léčbě kabozantinibem došlo k rozvoji jaterní encefalopatie u relativně vyššího podílu pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (třída B Child-Pugh). Přípravek CABOMETYX se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C Child-Pugh, viz bod 4.2).

### Jaterní encefalopatie

Ve studii ověřující léčbu HCC (CELESTIAL) byla jaterní encefalopatie v rameni s kabozantinibem hlášena častěji než v rameni s placebem. Kabozantinib byl spojen s průjemem, zvracením, sníženou chutí k jídlu a abnormalitami elektrolytů. U pacientů s HCC s poškozenými játry mohou být tyto účinky vyvolávajícími faktory rozvoje jaterní encefalopatie. Pacienty je nutno sledovat s ohledem na známky a příznaky jaterní encefalopatie.

### Perforace a píštěle

Při používání kabozantinibu byly pozorovány závažné, někdy i fatální perforace a píštěle gastrointestinálního traktu. U pacientů, kteří mají zánětlivé onemocnění střev (např. Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida, peritonitida, divertikulitida nebo apendicitida), infiltraci nádoru do zažívacího traktu nebo komplikace po předcházejícím chirurgickém zákroku v GIT (zejména pokud jsou spojeny s prodlouženým nebo neúplným hojením), je potřeba před zahájením léčby kabozantinibem pečlivě zvážit stav a následně pacienta pečlivě sledovat, zda se neobjeví známky perforace či píštělí včetně abscesů a sepse. Trvalý nebo opakující se průjem během léčby může být rizikovým faktorem pro vznik anální píštěle. Kabozantinib se musí vysadit u pacientů s perforací nebo píštělí v zažívacím traktu, které nelze adekvátně léčit.

### Gastrointestinální poruchy

Některými z nejčastěji hlášených gastrointestinálních nežádoucích účinků byly průjem, nauzea/zvracení, snížení chuti k jídlu a stomatitida/bolest v dutině ústní (viz bod 4.8). K zabránění dehydratace, poruch elektrolytové rovnováhy a úbytku tělesné hmotnosti je nutná okamžitá lékařská péče, včetně podpůrné léčby antiemetiky, antidiaroičky nebo antacidů. Při přetrvávajících nebo recidivujících závažných gastrointestinálních nežádoucích účincích je nutno zvážit přerušení podávání nebo snížení dávky nebo trvalé vysazení kabozantinibu (viz tabulka 1).

### Tromboembolické příhody

Při užívání kabozantinibu byly pozorovány, někdy fatální, žilní tromboembolické příhody, včetně plicní embolie a arteriálního tromboembolismu. Kabozantinib se má používat s opatrností u pacientů s rizikem těchto příhod nebo u pacientů, kteří mají takové příhody v anamnéze. Ve studii ověřující léčbu HCC (CELESTIAL) byla při užívání kabozantinibu pozorována trombóza portální žíly, včetně jednoho fatálního případu. U pacientů s anamnézou invaze do portální žíly je vyšší riziko rozvoje trombózy portální žíly. Podávání kabozantinibu se má přerušit u pacientů, u kterých došlo k akutnímu infarktu myokardu nebo k jiné klinicky významné tromboembolické komplikaci.

### Hemoragie

Při užívání kabozantinibu byla pozorována těžká, někdy fatální hemoragie. U pacientů se silným krvácením v anamnéze před léčbou je třeba provést před nasazením kabozantinibu pečlivé posouzení klinického stavu. Kabozantinib se nemá podávat pacientům se závažnou hemoragií nebo s jejím rizikem.

Ve studii ověřující léčbu HCC (CELESTIAL) byly fatální krvácivé příhody hlášeny s vyšší incidencí u kabozantinibu než u placeba. Predisponující rizikové faktory závažného krvácení u populace s pokročilým hepatocelulárním karcinomem mohou zahrnovat invazi tumoru do velkých cév a přítomnost základní jaterní cirhózy vedoucí k jícnovým varixům, portální hypertenzi a trombocytopenii. Studie CELESTIAL nezařazovala pacienty se souběžnou antikoagulační nebo protidestičkovou léčbou. Pacienti s neléčenými nebo neúplně vyléčeným varixy s krvácením nebo s vysokým rizikem krvácení rovněž nebyli do této studie zařazováni.

Ze studie kabozantinibu v kombinaci s nivolumabem v první linii u pokročilého RCC (CA2099ER) byli vyloučeni pacienti s léčbou antikoagulancii v terapeutických dávkách.

### Aneurysmata a arteriální disekce

Používání inhibitorů dráhy VEGF u pacientů s hypertenzí nebo bez hypertenze může přispět k tvorbě aneurysmat a/nebo arteriálních disekcí. U pacientů s rizikovými faktory, jako jsou hypertenze nebo aneurysma v anamnéze, se má před zahájením užívání kabozantinibu toto riziko pečlivě zvážit.

### Trombocytopenie

Ve studii ověřující léčbu HCC (CELESTIAL) byla hlášena trombocytopenie a pokles počtu trombocytů. Hladiny trombocytů je nutno během léčby kabozantinibem sledovat a podle závažnosti trombocytopenie upravit dávku (viz tabulka 1).

### Komplikace hojení ran

Při užívání kabozantinibu byly pozorovány komplikace při hojení ran. Pokud je to možné, léčba kabozantinibem se má přerušit nejpozději 28 dní před plánovanou operací včetně stomatologie nebo invazivních stomatologických výkonů. Rozhodnutí o pokračování v léčbě kabozantinibem se má učinit na základě klinického posouzení adekvátnosti hojení rány. Podávání kabozantinibu se má ukončit u pacientů s komplikacemi hojení rány, které si vyžadují lékařský zásah.

### Hypertenze

Při užívání kabozantinibu byla pozorována hypertenze. Před nasazením kabozantinibu má být krevní tlak stabilizován. Všechny pacienty je potřeba během léčby kabozantinibem sledovat, zda se u nich nevyskytne hypertenze, a podle potřeby ji léčit standardní antihypertenzní terapií. Pokud hypertenze přetrvává i přes použití antihypertenziv, má se snížit dávka kabozantinibu. Pokud je hypertenze závažná a přetrvává i přes nasazení antihypertenzní léčby a snížení dávky kabozantinibu, kabozantinib se má vysadit. V případě hypertenzní krize se má kabozantinib vysadit.

### Osteonekróza

Při použití kabozantinibu byly pozorovány případy osteonekrózy čelisti (ONJ). Před začátkem léčby kabozantinibem a pravidelně během léčby se má vyšetřovat ústní dutina. Pacienti mají být poučeni o postupech při vykonávání ústní hygieny. Pokud je to možné, má se kabozantinib vysadit alespoň na 28 dní před plánovanou stomatologickou operací nebo invazivním stomatologickým výkonem. U pacientů, kteří užívají léčiva spojená s ONJ, jako například bisfosfonáty, je potřebná opatrnost. U pacientů s ONJ se má užívání kabozantinibu přerušit.

### Syndrom palmoplantární erytrodysestezie

Při užívání kabozantinibu byl pozorován syndrom palmoplantární erytrodysestezie (PPES). Při těžkém PPES se má zvážit přerušení léčby kabozantinibem. Jakmile se PPES zmírní na 1. stupeň, má se pokračovat v podávání kabozantinibu v nižší dávce.

### Proteinurie

Při užívání kabozantinibu byla pozorována proteinurie. Během léčby kabozantinibem se mají pravidelně sledovat proteiny v moči. Pokud se u pacienta rozvine nefrotický syndrom, kabozantinib se musí přestat podávat.

### Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie

Při používání kabozantinibu byl pozorován syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (posterior reversible encephalopathy syndrome - PRES). O tomto syndromu se má uvažovat u každého pacienta při výskytu mnohočetných symptomů zahrnujících epileptické záchvaty, bolest hlavy, poruchy vidění, zmatenost nebo narušené duševní funkce. U pacientů s PRES se má léčba kabozantinibem přerušit.

### Prodloužení QT intervalu

Kabozantinib se má používat s opatrností u pacientů s prodloužením QT intervalu v anamnéze, u pacientů užívajících antiarytmika nebo u pacientů s relevantním preexistujícím srdečním onemocněním, bradykardií nebo výkyvy hladin elektrolytů. Během používání kabozantinibu se má zvážit pravidelné sledování EKG a elektrolytů (sérového vápníku, draslíku a hořčíku).

### Porucha funkce štítné žlázy

U všech pacientů se doporučuje provést základní laboratorní vyšetření funkce štítné žlázy. Pacienti s již existující hypotyreózou nebo hypertyreózou mají být před zahájením léčby kabozantinibem léčeni podle standardní lékařské praxe. Všichni pacienti mají být během léčby kabozantinibem pečlivě sledováni ohledně známek a příznaků poruchy funkce štítné žlázy. Během léčby kabozantinibem je třeba pravidelně sledovat funkci štítné žlázy. Pacienti, u kterých se rozvine porucha funkce štítné žlázy, mají být léčeni podle standardní lékařské praxe.

### Abnormality biochemických laboratorních testů

Kabozantinib je spojen se zvýšenou incidencí abnormalit elektrolytů (včetně hypo- a hyperkalemie, hypomagnezemie, hypokalcemie, hyponatremie). Během léčby kabozantinibem se doporučuje sledovat biochemické parametry a v případě potřeby zavést vhodnou substituční léčbu podle standardů klinické praxe. Případy jaterní encefalopatie u pacientů s hepatocelulárním karcinomem lze přisoudit rozvoji elektrolytových poruch. V případě přetrvávajících nebo recidivujících významných abnormalit je nutno zvážit přerušování podávání nebo snížení dávek nebo trvalé vysazení kabozantinibu (viz tabulka 1).

### Induktory a inhibitory CYP3A4

Kabozantinib je substrátem CYP3A4. Současné podávání kabozantinibu se silným inhibitorem CYP3A4 ketokonazolem vedlo ke zvýšení plazmatické expozice kabozantinibu. Při současném podávání kabozantinibu se silnými inhibitory CYP3A4 se vyžaduje opatrnost. Současné podávání kabozantinibu se silným induktorem CYP3A4 rifampicinem vedlo ke snížení plazmatické expozice kabozantinibu. Proto je nutné se vyhnout dlouhodobému podávání silných induktorů CYP3A4 současně s kabozantinibem (viz body 4.2 a 4.5).

### Substráty P-glykoproteinu

Kabozantinib byl inhibitorem ( $IC_{50} = 7,0 \mu M$ ), ale ne substrátem P-glykoproteinových (P-gp) transportních aktivit v dvousměrném testovacím systému, který používal MDCK-MDR1 buňky. Kabozantinib proto může mít potenciál zvyšovat plazmatické koncentrace současně podávaných substrátů P-gp. Při užívání kabozantinibu musejí být pacienti upozorněni na užívání substrátů P-gp (např. fexofenadin, aliskiren, ambrisentan, dabigatran-etexilát, digoxin, kolchicin, maravirok, posakonazol, ranolazin, saxagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan) (viz bod 4.5).

### Inhibitory MRP2

Podávání inhibitorů MRP2 může způsobit zvýšení plazmatických koncentrací kabozantinibu. Proto se má k souběžnému podávání inhibitorů MRP2 (např. cyklosporin, efavirenz, emtricitabin) přistupovat s opatrností (viz bod 4.5).

### Pomocné látky

#### Laktóza

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.



### Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

### Účinek jiných léčivých přípravků na kabozantinib

#### *Inhibitory a induktory CYP3A4*

Podávání silného inhibitoru CYP3A4 ketokonazolu (400 mg denně po dobu 27 dnů) zdravým dobrovolníkům snížilo hodnotu clearance kabozantinibu (o 29 %) a zvýšilo plazmatickou expozici kabozantinibu (AUC) po jednorázové dávce o 38 %. Proto se má k souběžnému podávání silných inhibitorů CYP3A4 (např. ritonavir, itraconazol, erythromycin, klarithromycin, grepový džus) s kabozantinibem přistupovat opatrně.

Podávání silného induktoru CYP3A4 rifampicinu (600 mg denně po dobu 31 dnů) zdravým dobrovolníkům zvýšilo hodnotu clearance kabozantinibu (4,3krát) a snížilo plazmatickou expozici kabozantinibu (AUC) po jednorázové dávce o 77 %. Je proto potřeba se vyhnout dlouhodobému souběžnému podávání silných induktorů CYP3A4 (např. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital nebo rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou [*Hypericum perforatum*]) s kabozantinibem.

#### *Látky měnící žaludeční pH*

Souběžné podání inhibitoru protonové pumpy (PPI) esomeprazolu (40 mg denně po dobu 6 dnů) spolu s jednou dávkou kabozantinibu 100 mg nevedlo ke klinicky významným účinkům na plazmatickou expozici kabozantinibu (AUC). Při podávání látek měnících žaludeční pH (tj. PPI, antagonistů H<sub>2</sub> receptorů a antacid) souběžně s kabozantinibem není indikována úprava dávky.

#### *Inhibitory MRP2*

Data *in vitro* prokázala, že kabozantinib je substrátem MRP2. Podávání inhibitorů MRP2 proto může způsobit zvýšení plazmatických koncentrací kabozantinibu.

#### *Sekvestranty žlučových kyselin*

Sekvestranty žlučových kyselin, jako například kolestyramin a cholestagel, mohou interagovat s kabozantinibem a mohou ovlivnit absorpci (nebo reabsorpci), což může vést ke snížené expozici (viz bod 5.2). Klinický význam těchto potenciálních interakcí není znám.

### Účinek kabozantinibu na jiné léčivé přípravky

Účinek kabozantinibu na farmakokinetiku antikoncepčních steroidů se nezjišťoval. Protože není možné garantovat nezměněný antikoncepční účinek, doporučuje se používat další antikoncepční metodu, jako například bariérovou.

Účinek kabozantinibu na farmakokinetiku warfarinu nebyl studován. Interakce s warfarinem je možná. V případě takové kombinace mají být sledovány hodnoty INR.

#### *Substráty P-glykoproteinu*

Kabozantinib byl inhibitorem (IC<sub>50</sub> = 7,0 μM), ale ne substrátem, P-gp transportních aktivit v dvousměrném testovacím systému, který používal buňky MDCK-MDR1. Proto může mít kabozantinib potenciál zvyšovat plazmatické koncentrace souběžně podávaných substrátů P-gp. Při užívání kabozantinibu musí být pacienti upozorněni na užívání substrátů P-gp (např. fexofenadin, aliskiren, ambrisentan, dabigatran-etexilát, digoxin, kolchicin, maravirok, posakonazol, ranolazin, saxagliptin, sitagliptin, talinolol či tolvaptan).

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku musejí být poučeny, aby předcházely těhotenství, dokud užívají kabozantinib. Partnerky pacientů užívajících kabozantinib se musejí také vyhnout těhotenství. Účinné metody

antikoncepce musí používat pacienti i pacientky a jejich partnerky/partneři během léčby a alespoň po dobu 4 měsíců po ukončení léčby. Protože není možné považovat perorální antikoncepci za „účinnou metodu antikoncepce“, je nutné ji používat současně s další metodou, jako například bariérovou (viz bod 4.5).

#### Těhotenství

Studie s těhotnými ženami užívajícími kabozantinib nebyly provedeny. Studie na zvířatech ukázaly embryofetální a teratogenní účinky (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé. Kabozantinib lze v těhotenství použít pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu kabozantinibem.

#### Kojení

Není známo, zda se kabozantinib a/nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Kvůli možnému poškození dítěte musí matka kojení přerušit během léčby kabozantinibem a alespoň po dobu 4 měsíců po ukončení léčby.

#### Fertilita

Nejsou k dispozici údaje o fertilitě u člověka. Z neklinických bezpečnostních hodnocení vyplývá, že fertilita mužů i žen může být zhoršená léčbou kabozantinibem (viz bod 5.3). Muži i ženy musejí být poučeni, aby vyhledali odborníka a před léčbou zvážili zachování fertility.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Kabozantinib má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. S kabozantinibem se však pojí nežádoucí účinky jako únava a slabost. Proto se doporučuje opatrnost při řízení vozidel a obsluze strojů.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### *Kabozantinib v monoterapii*

#### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky u populace s RCC ( $\geq 1\%$  incidence) jsou bolest břicha, průjem, nauzea, hypertenze, embolie, hyponatremie, plicní embolie, zvracení, dehydratace, únava, astenie, snížení chuti k jídlu, hluboká žilní trombóza, závrať, hypomagnezemie a syndrom palmoplantární erytrodysestezie (PPES).

Nejčastější nežádoucí účinky všech stupňů (postihující alespoň 25 % pacientů) u populace s RCC zahrnovaly průjem, únavu, nauzeu, snížení chuti k jídlu, PPES, hypertenzi, snížení tělesné hmotnosti, zvracení, dysgeusii, zácpu a zvýšenou hladinu AST. Hypertenze byla pozorována častěji u pacientů s dosud neléčeným RCC (67 %) v porovnání s pacienty s RCC po předcházející terapii cílené na VEGF (37 %).

Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky u populace s HCC ( $\geq 1\%$  incidence) jsou jaterní encefalopatie, astenie, únava, PPES, průjem, hyponatremie, zvracení, bolest břicha a trombocytopenie.

Nejčastější nežádoucí účinky jakéhokoli stupně (výskyt hlášen u nejméně 25 % pacientů) v populaci s HCC zahrnovaly průjem, snížení chuti k jídlu, PPES, únavu, nauzeu, hypertenzi a zvracení.

#### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky zjištěné v klinických studiích s kabozantinibem v monoterapii nebo hlášené po uvedení kabozantinibu na trh jsou uvedeny v tabulce 2 podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA a frekvence výskytu. Frekvence jsou založeny na všech stupních a jsou definovány následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny v pořadí podle klesající závažnosti.

**Tabulka 2: Nežádoucí účinky (NÚ) hlášené v klinických studiích u pacientů léčených kabozantinibem v monoterapii a po uvedení na trh**

<b>Infekce a infestace</b>	
Časté	absces
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Velmi časté	anémie, trombocytopenie
Časté	neutropenie, lymfopenie
<b>Endokrinní poruchy</b>	
Velmi časté	hypotyreóza
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Velmi časté	snížená chuť k jídlu, hypomagnezemie, hypokalemie, hypalbuminemie
Časté	dehydratace, hypofosfatemie, hyponatremie, hypokalciemie, hyperkalemie, hyperbilirubinemie, hyperglykémie, hypoglykémie
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Velmi časté	dysgeuzie, bolest hlavy, závrať
Časté	periferní neuropatie (včetně sensorické)
Méně časté	konvulze
Není známo	cévní mozková příhoda
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Časté	tinitus
<b>Srdeční poruchy</b>	
Není známo	infarkt myokardu
<b>Cévní poruchy</b>	
Velmi časté	hypertenze, hemorhagie*
Časté	hluboká žilní trombóza, žilní trombóza, arteriální trombóza
Není známo	aneurysmata a arteriální disekce
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Velmi časté	dysfonie, dyspnoe, kašel
Časté	plicní embolie
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Velmi časté	průjem*, nauzea, zvracení, stomatitida, zácpa, bolest břicha, dyspepsie, bolest v epigastriu
Časté	gastrointestinální perforace*, píštěl*, gastroezofageální refluxní nemoc, hemoroidy, bolest v ústech, sucho v ústech, dysfagie, glosodynie
Méně časté	pankreatitida
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Časté	jaterní encefalopatie*
Méně časté	cholestatická hepatitida
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	
Velmi časté	syndrom palmoplantární erythrodysestezie, vyrážka,
Časté	pruritus, alopecie, suchá kůže, akneiformní dermatitida, změna barvy vlasů, hyperkeratóza, erytém
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
Velmi časté	bolest v končetinách
Časté	svalové spasmy, artralgie
Méně časté	osteonekróza čelisti
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Časté	proteinurie
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Velmi časté	únava, zánět sliznic, astenie, periferní edém
<b>Vyšetření<sup>a</sup></b>	
Velmi časté	snížení tělesné hmotnosti, zvýšená hladina ALT, zvýšení AST
Časté	zvýšená hladina ALP, zvýšená hladina GMT, zvýšená hladina kreatininu v krvi, zvýšená hladina amylázy, zvýšená hladina lipázy, zvýšené hodnoty cholesterolu v krvi, zvýšení triglyceridů

<b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>	
Méně časté	komplikace hojení ran <sup>b</sup>

\* Další charakterizace viz bod 4.8 Popis vybraných nežádoucích účinků

<sup>a</sup> Na základě hlášených nežádoucích účinků

<sup>b</sup> Porucha hojení a komplikace v místě incize

*Kabozantinib v kombinaci s nivolumabem v první linii u pokročilého RCC*

#### Shrnutí bezpečnostního profilu

Pokud se kabozantinib podává v kombinaci s nivolumabem, seznamte se před zahájením léčby s SmPC nivolumabu. Pro další informace o bezpečnostním profilu monoterapie nivolumabem se seznamte s SmPC nivolumabu.

V souboru dat z podávání kabozantinibu v dávce 40 mg jednou denně v kombinaci s nivolumabem v dávce 240 mg každé 2 týdny u RCC (n = 320) byly při minimální době sledování 16,0 měsíců nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky (výskyt  $\geq 1$  %) průjem, pneumonitida, plicní embolie, pneumonie, hyponatremie, pyrexie, adrenální insuficience, zvracení, dehydratace.

Nejčastějšími nežádoucími účinky (výskyt  $\geq 25$  %) byly průjem, únava, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, stomatitida, muskuloskeletální bolest, hypertenze, vyrážka, hypotyreóza, snížená chuť k jídlu, nauzea, bolest břicha. Většina nežádoucích účinků byla lehká až středně těžká (stupeň 1 nebo 2).

#### Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky zjištěné v klinické studii s kabozantinibem v kombinaci s nivolumabem jsou uvedeny v tabulce 3 podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA a frekvence výskytu. Frekvence jsou založeny na všech stupních a jsou definovány následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny v pořadí podle klesající závažnosti.

**Tabulka 3: Nežádoucí účinky kabozantinibu v kombinaci s nivolumabem**

<b>Infekce a infestace</b>	
Velmi časté	infekce horních cest dýchacích
Časté	pneumonie
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Časté	eozinofilie
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
Časté	hypersensitivita (včetně anafylaktické reakce)
Méně časté	hypersensitivita související s infuzí
<b>Endokrinní poruchy</b>	
Velmi časté	hypotyreóza, hypertyreóza
Časté	adrenální insuficience
Méně časté	hypofyzitida, thyroditida
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Velmi časté	snížená chuť k jídlu
Časté	dehydratace
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Velmi časté	dysgeuzie, závrať, bolest hlavy
Časté	periferní neuropatie
Méně časté	autoimunitní encefalitida, syndrom Guillainův-Barrého, myastenický syndrom
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Časté	tinitus
<b>Poruchy oka</b>	
Časté	suché oko, rozmazané vidění
Méně časté	uveitida

<b>Srdeční poruchy</b>	
Časté	fibrilace síní, tachykardie
Méně časté	myokarditida
<b>Cévní poruchy</b>	
Velmi časté	hypertenze
Časté	trombóza <sup>a</sup>
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
Velmi časté	dysfonie, dyspnoe, kašel
Časté	pneumonitida, plicní embolie, epistaxe, pleurální výpotek
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Velmi časté	průjem, zvracení, nauzea, zácpa, stomatitida, bolest břicha, dyspepsie
Časté	kolitida, gastritida, bolest v ústech, sucho v ústech, hemoroidy
Méně časté	pankreatitida, perforace tenkého střeva <sup>b</sup> , glosodynie
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
Časté	hepatitida
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Velmi časté	syndrom palmoplantární erytrodysestezie, vyrážka <sup>c</sup> , pruritus
Časté	alopecie, suchá kůže, erytém, změna barvy vlasů
Méně časté	psoriáza, kopřivka
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>	
Velmi časté	muskuloskeletální bolest <sup>d</sup> , artralgie, svalové spasmy
Časté	artritida
Méně časté	myopatie, osteonekróza čelisti, píštěl
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
Velmi časté	proteinurie
Časté	selhání ledvin, akutní poruchy funkce ledvin
Méně časté	nefritida
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	
Velmi časté	únava, horečka, otok
Časté	bolest, bolest na hrudi
<b>Vyšetření<sup>e</sup></b>	
Velmi časté	zvýšená hladina ALT, zvýšení AST, hypofosfatemie, hypokalcemie, hypomagnezemie, hyponatremie, hyperglykémie, lymfopenie, zvýšení alkalické fosfatázy, zvýšená hladina lipázy, zvýšená hladina amylázy, trombocytopenie, zvýšená hladina kreatininu, anémie, leukopenie, hyperkalemie, neutropenie, hyperkalcemie, hypoglykémie, hypokalemie, zvýšení celkového bilirubinu, hypermagnezemie, hypernatremie, snížení tělesné hmotnosti,
Časté	zvýšené hodnoty cholesterolu v krvi, hypertriglyceridémie

Četnosti nežádoucích účinků uvedené v tabulce 3 nelze zcela připsat samotnému kabozantinibu, ale může se na nich podílet i základní onemocnění nebo nivolumab používaný v kombinaci.

<sup>a</sup> Trombóza je souhrnný pojem, který zahrnuje trombózu portálních žil, trombózu plicních žil, trombózu plic, trombózu aorty, trombózu tepen, hlubokou žilní trombózu, trombózu pánevních žil, trombózu duté žíly, žilní trombózu, trombózu žil končetin.

<sup>b</sup> Byly hlášeny fatální případy

<sup>c</sup> Vyrážka je souhrnný pojem, který zahrnuje dermatitidu, akneiformní dermatitidu, bulózní dermatitidu, exfoliativní vyrážku, erytematózní vyrážku, folikulózní vyrážku, makulózní vyrážku, makulopapulózní vyrážku, papulózní vyrážku, svědivou vyrážku a lékovou erupci.

<sup>d</sup> Muskuloskeletální bolest je souhrnný pojem, který zahrnuje bolest zad, bolest kostí, muskuloskeletální bolest na hrudi, muskuloskeletální diskomfort, myalgie, bolest krku, bolest končetin, bolest páteře

<sup>e</sup> Četnosti laboratorních termínů odrážejí podíl pacientů, u kterých došlo v laboratorních měřeních ke zhoršení oproti výchozím hodnotám, s výjimkou snížení tělesné hmotnosti, zvýšené hodnoty cholesterolu v krvi a hypertriglyceridemie.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Údaje o následujících nežádoucích účincích jsou získány od pacientů léčených perorálně přípravkem CABOMETYX 60 mg jednou denně v monoterapii v rámci pivotních studií ověřujících léčbu karcinomu ledvin (RCC) po předcházející terapii cílené na VEGF a dosud neléčeného RCC a u HCC po předcházející systémové léčbě nebo u pacientů, kteří dostávali CABOMETYX 40 mg denně perorálně v kombinaci s nivolumabem v první linii u pokročilého RCC (viz bod 5.1).

#### Gastrointestinální (GI) perforace (viz bod 4.4)

Ve studii ověřující léčbu RCC po předcházející terapii cílené na VEGF (METEOR) byly hlášeny GI perforace u 0,9 % (3/331) pacientů s RCC léčených kabozantinibem. Jednalo se o případy 2. nebo 3. stupně. Medián doby do nástupu byl 10,0 týdnů.

Ve studii ověřující léčbu dosud neléčeného RCC (CABOSUN) byly hlášeny GI perforace u 2,6 % (2/78) pacientů léčených kabozantinibem. Jednalo se o případy 4. a 5. stupně.

Ve studii ověřující léčbu HCC (CELESTIAL) byly hlášeny GI perforace u 0,9 % pacientů léčených kabozantinibem (4/467). Jednalo se o případy 3. a 4. stupně. Medián doby do nástupu byl 5,9 týdne.

V kombinaci s nivolumabem v první linii u pokročilého RCC (CA2099ER) byl výskyt GI perforací u 1,3 % (4/320) léčených pacientů. Jedna příhoda byla stupně 3, dvě případy stupně 4 a jedna příhoda byla stupně 5 (fatální)

V klinickém programu podávání kabozantinibu došlo k fatálním perforacím.

#### Jaterní encefalopatie (viz bod 4.4)

Ve studii ověřující léčbu HCC (CELESTIAL) byla jaterní encefalopatie (jaterní encefalopatie, encefalopatie, hyperamonemická encefalopatie) hlášena u 5,6 % pacientů léčených kabozantinibem (26/467); případy stupně 3 až 4 u 2,8 % a jedna (0,2 %) příhoda stupně 5. Medián doby do nástupu byl 5,9 týdne.

Ve studiích ověřujících léčbu RCC (METEOR, CABOSUN a CA2099ER) nebyly hlášeny žádné případy jaterní encefalopatie.

#### Průjem (viz bod 4.4)

Ve studii ověřující léčbu RCC po předcházející terapii cílené na VEGF (METEOR) byl u 74 % pacientů s RCC léčených kabozantinibem (245/331) hlášen průjem; případy stupně 3 až 4 byly u 11 %. Medián doby do nástupu byl 4,9 týdne.

Ve studii ověřující léčbu dosud neléčeného RCC (CABOSUN) byl průjem hlášen u 73 % pacientů léčených kabozantinibem (57/78); případy stupně 3 až 4 byly u 10 %.

Ve studii ověřující léčbu HCC (CELESTIAL) byl průjem hlášen u 54 % pacientů léčených kabozantinibem (251/467); případy stupně 3 až 4 byly u 9,9 %. Medián doby do nástupu všech příhod byl 4,1 týdne. Průjem vedl k úpravám dávky u 84/467 (18 %) pacientů, k přerušení podávání u 69/467 (15 %) pacientů a k vysazení léku u 5/467 (1 %) pacientů.

V kombinaci s nivolumabem v první linii u pokročilého RCC (CA2099ER) byl výskyt průjmu hlášen u 64,7 % (207/320) léčených pacientů; případy stupně 3 až 4 byly hlášeny u 8,4 % (27/320). Medián doby do nástupu všech příhod byl 12,9 týdne. K opoždění podání dávky nebo ke snížení dávky došlo u 26,3 % (84/320) a k přerušení léčby došlo u 2,2 % (7/320) pacientů s průjmem.

#### Píštěle (viz bod 4.4)

Ve studii ověřující léčbu RCC po předcházející terapii cílené na VEGF (METEOR) byly hlášeny píštěle u 1,2 % (4/331) pacientů léčených kabozantinibem, včetně anální píštěle u 0,6 % (2/331) pacientů léčených kabozantinibem. Jedna z příhod byla 3. stupně, ostatní pak 2. stupně. Medián doby do nástupu byl 30,3 týdne.

Ve studii ověřující léčbu dosud neléčeného RCC (CABOSUN) nebyly hlášeny žádné případy píštěle.

Ve studii ověřující léčbu HCC (CELESTIAL) byly píštěle hlášeny u 1,5 % (7/467) pacientů s HCC. Medián doby do nástupu byl 14 týdnů.

V kombinaci s nivolumabem v první linii u pokročilého RCC (CA2099ER) byl výskyt píštěle hlášen u 0,9 % (3/320) léčených pacientů a závažnost byla stupně 1.

V klinickém programu podávání kabozantinibu se vyskytly fatální píštěle.

#### Hemoragie (viz bod 4.4)

Ve studii ověřující léčbu RCC po předcházející terapii cílené na VEGF (METEOR) činil výskyt silného krvácení (stupeň  $\geq 3$ ) 2,1 % (7/331) pacientů s RCC léčených kabozantinibem. Medián doby do nástupu byl 20,9 týdne.

Ve studii ověřující léčbu dosud neléčeného RCC (CABOSUN) činil výskyt silného krvácení (stupeň  $\geq 3$ ) 5,1 % (4/78) pacientů s RCC léčených kabozantinibem.

Ve studii ověřující léčbu HCC (CELESTIAL) činil výskyt silného krvácení (stupeň  $\geq 3$ ) 7,3 % u pacientů léčených kabozantinibem (34/467). Medián doby do nástupu byl 9,1 týdne.

V kombinaci s nivolumabem v první linii u pokročilého RCC (CA2099ER) byl výskyt hemoragie stupně  $\geq 3$  u 1,9 % (6/320) léčených pacientů.

V klinickém programu podávání kabozantinibu došlo k fatálnímu krvácení.

#### Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES)

Ve studiích METEOR nebo CABOSUN nebo CA2099ER nebo CELESTIAL nebyl hlášen žádný případ PRES, PRES byl vzácně hlášen v jiných klinických studiích (u 2/4872 pacientů; 0,04 %).

#### *Zvýšené jaterní enzymy při léčbě kabozantinibem v kombinaci s nivolumabem u RCC*

V klinické studii byl u dříve neléčených pacientů s RCC pozorován při léčbě kabozantinibem v kombinaci s nivolumabem vyšší výskyt zvýšení hladiny ALT stupně 3 a 4 (10,1 %) a zvýšení AST (8,2 %) ve srovnání s monoterapií kabozantinibem (ve studii METEOR bylo zvýšení hladiny ALT u 3,6 % a zvýšení AST u 3,3 %). U pacientů se zvýšeným ALT nebo AST stupně  $\geq 2$  byl medián doby do nástupu příhod 10,1 týdne (rozpětí: 2 až 106,6 týdne; n = 85). U 91 % pacientů se zvýšeným ALT nebo AST stupně  $\geq 2$  došlo k poklesu na stupeň 0-1, medián doby do vyřešení příhod byl 2,29 týdne (rozpětí: 0,4 až 108,1 týdne).

Mezi 45 pacienty se zvýšením hladiny ALT nebo zvýšením AST stupně  $\geq 2$ , kteří byli následně znovu léčeni buď kabozantinibem (n = 10), nebo nivolumabem (n = 10) podávaným v monoterapii nebo oběma uvedenými přípravky v kombinaci (n = 25), byla pozorována recidiva zvýšení hladiny ALT nebo zvýšení AST stupně  $\geq 2$ , a to u 4 pacientů užívajících kabozantinib, 3 pacientů užívajících nivolumab a u 8 pacientů užívajících přípravek kabozantinib i nivolumab v kombinaci.

#### *Hypotyreóza*

Ve studii ověřující léčbu RCC po předchozí cílené VEGF terapii (METEOR) činil výskyt hypotyreózy 21 % (68/331).

Ve studii ověřující léčbu dosud neléčeného RCC (CABOSUN) činil výskyt hypotyreózy 23 % (18/78) pacientů s RCC léčených kabozantinibem.

Ve studii ověřující léčbu HCC (CELESTIAL) činil výskyt hypotyreózy 8,1 % (38/467) léčených pacientů a příhody stupně 3 činily 0,4 % (2/467).

V kombinaci s nivolumabem v první linii u pokročilého RCC (CA2099ER) činil výskyt hypotyreózy 35,6 % (114/320) léčených pacientů.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Neexistuje specifická léčba předávkování kabozantinibem a nebyly stanoveny možné symptomy předávkování.

V případě podezření na předávkování se musí kabozantinib vysadit a začít s podpůrnou léčbou. Metabolické klinické laboratorní parametry je třeba monitorovat alespoň v týdenních intervalech nebo na základě klinických požadavků, aby bylo možné hodnotit jejich případný vývoj. Nežádoucí účinky spojené s předávkováním se mají léčit symptomaticky.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EX07.

#### Mechanismus účinku

Kabozantinib je malá molekula, která inhibuje víc receptorových tyrozinkináz (RTK) zapojených do růstu tumoru a angiogeneze, patologického remodelování kostí, lékové rezistence a metastatické progresi nádorového onemocnění. U kabozantinibu se hodnotila jeho inhibiční aktivita vůči různým kinázám a byl identifikován jako inhibitor MET (receptorový protein růstového faktoru hepatocytů) a VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor) receptorů. Kabozantinib navíc inhibuje jiné tyrozinkinázy včetně receptoru GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, receptoru pro faktor kmenových buněk (KIT), TRKB, tyrozinkinázu-3 typu Fms (Fms-like tyrosine kinase-3 - FLT3) a TIE-2.

#### Farmakodynamické účinky

Kabozantinib vykazuje na dávce závislou inhibici růstu tumoru, regresi tumoru a/nebo inhibuje metastázy v širokém spektru předklinických modelů tumorů.

#### Elektrofyzologie srdce

V kontrolované klinické studii u pacientů s medulárním karcinomem štítné žlázy bylo pozorováno zvýšení korigovaného QT intervalu dle Fridericia (QTcF) oproti výchozí hodnotě o 10 – 15 ms ve 29. den (ale ne v první den) po zahájení léčby kabozantinibem (v dávce 140 mg denně). Tento účinek nebyl spojen se změnou morfologie srdeční křivky ani změnou rytmu. U žádného z pacientů léčených kabozantinibem v této studii ani ve studiích u pacientů s RCC nebo HCC (v dávce 60 mg) nebyl potvrzen QTcF >500 ms.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### *Karcinom ledvin*

##### *Randomizovaná studie u pacientů s RCC po předcházející terapii cílené na vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) (METEOR)*

Bezpečnost a účinnost přípravku CABOMETYX při léčbě karcinomu ledvin po předcházející terapii cílené na vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) byly hodnoceny v randomizované, otevřené multicentrické studii fáze 3 (METEOR). Pacienti (n = 658) s pokročilým RCC se složkou ze světlých buněk, dříve léčení alespoň jedním inhibitory tyrozinkinázy VEGF receptoru (VEGFR TKI) byli randomizováni (1:1) do skupin k užívání přípravku CABOMETYX (n = 330) nebo everolimu (n = 328). Pacienti mohli v minulosti absolvovat i jiné terapie, např. cytokiny a protilátkami proti VEGF, receptorem programované buněčné smrti 1 (PD-1) nebo jeho ligandy. Zapojit se mohli i pacienti s léčenými metastázami v mozku. Přežití bez progresu (PFS) bylo hodnoceno zaslepeně nezávislou komisí radiologů a primární analýza byla provedena na prvních 375 randomizovaných pacientech. Sekundárními cílovými parametry účinnosti byly výskyty objektivní odpovědi (ORR) a celkové přežití (OS). Posouzení tumoru probíhalo každých 8 týdnů po dobu prvních 12 měsíců a poté každých 12 týdnů.

Počáteční demografické parametry a parametry onemocnění byly v rameni s přípravkem CABOMETYX a s everolimem podobné. Většina pacientů byli muži (75 %), medián věku byl 62 let. 71 % z nich bylo doposud léčeno jen jedním VEGFR TKI; 41 % pacientů dostávalo sunitinib jako jediný předcházející VEGFR TKI. Podle kritérií pro prognostické kategorie rizika Memorial Sloan Kettering Cancer Center mělo 46 % příznivý rizikový profil (0 rizikových faktorů), 42 % střední (1 rizikový faktor) a 13 % špatný rizikový profil (2 nebo 3 rizikové faktory). 54 % pacientů mělo metastázami zasaženo 3 nebo více orgánů, včetně plic (63 %), mízních uzlin (62 %), jater (29 %) a kostí (22 %). Medián doby léčby činil 7,6 měsíce (rozmezí 0,3 - 20,5) u pacientů užívajících CABOMETYX a 4,4 měsíce (rozmezí 0,21–18,9) u pacientů užívajících everolimus.

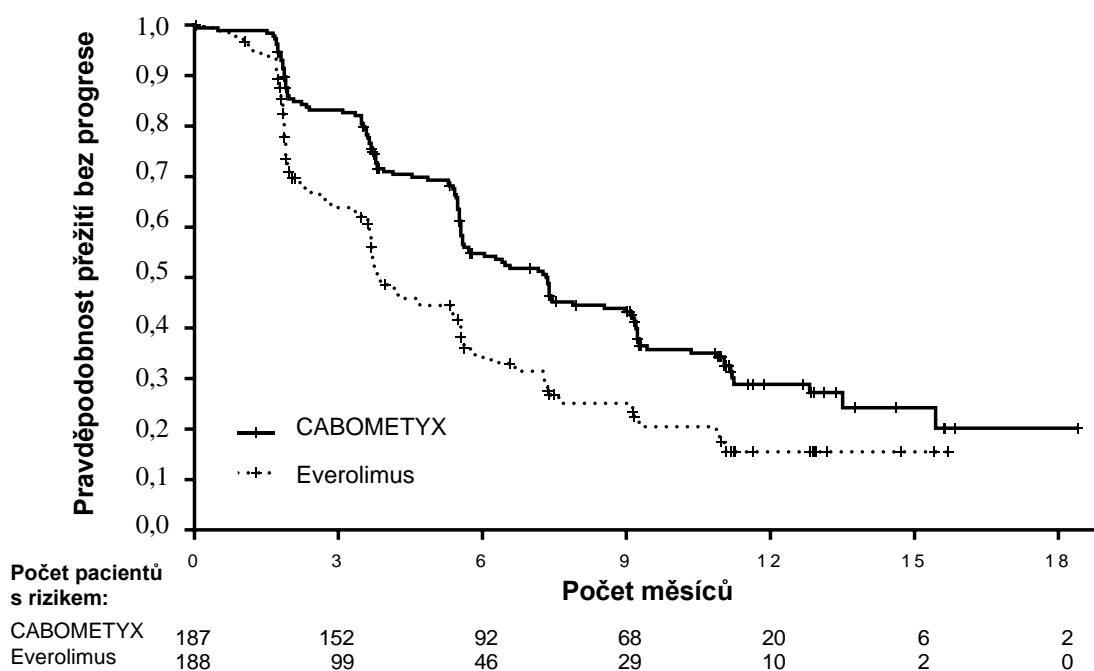


CABOMETYX vykázal statisticky významné zlepšení PFS oproti everolimu (obrázek 1 a tabulka 4). Plánovaná průběžná analýza OS byla provedena v době analýzy PFS a nedosáhla hranice potřebné při průběžném hodnocení pro statistickou významnost (202 příhod, HR = 0,68 [0,51, 0,90], p = 0,006). Při následné neplánované průběžné analýze OS bylo u pacientů ve skupině pacientů užívajících CABOMETYX prokázáno statisticky významné zlepšení oproti skupině s everolimem (320 příhod, medián 21,4 vs. 16,5 měsíce; HR = 0,66 [0,53, 0,83], p = 0,0003; obr. 2). Srovnatelné výsledky pro OS byly pozorovány při analýze (deskriptivní) následného sledování u 430 příhod.

Explorativní analýzy PFS a OS v populaci s léčebným záměrem také ukázaly konzistentní výsledky ve prospěch přípravku CABOMETYX oproti everolimu u různých podskupin podle věku (<65 vs. ≥65), pohlaví, rizikové skupiny MSKCC (příznivý, střední, špatný profil), stavu ECOG (0 vs. 1), času od diagnózy do randomizace (<1 rok vs. ≥1 rok), MET stavu nádoru (vysoký/nízký/neznámý), kostních metastáz (absence vs. existence), viscerálních metastáz (absence vs. existence), viscerálních a kostních metastáz (absence vs. existence), počtu dříve podávaných VEGFR-TKI (1 vs. ≥2), doby trvání první léčby VEGFR-TKI (≤6 měsíců vs. >6 měsíců).

Zjištěné nálezy výskytu objektivní odpovědi jsou shrnuty v tabulce 5.

**Obr. 1: Kaplan-Meierova křivka přežití bez progresce dle posouzení nezávislé komise radiologů u pacientů s RCC po předcházející terapii cílené na vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) (prvních 375 randomizovaných pacientů) (METEOR)**

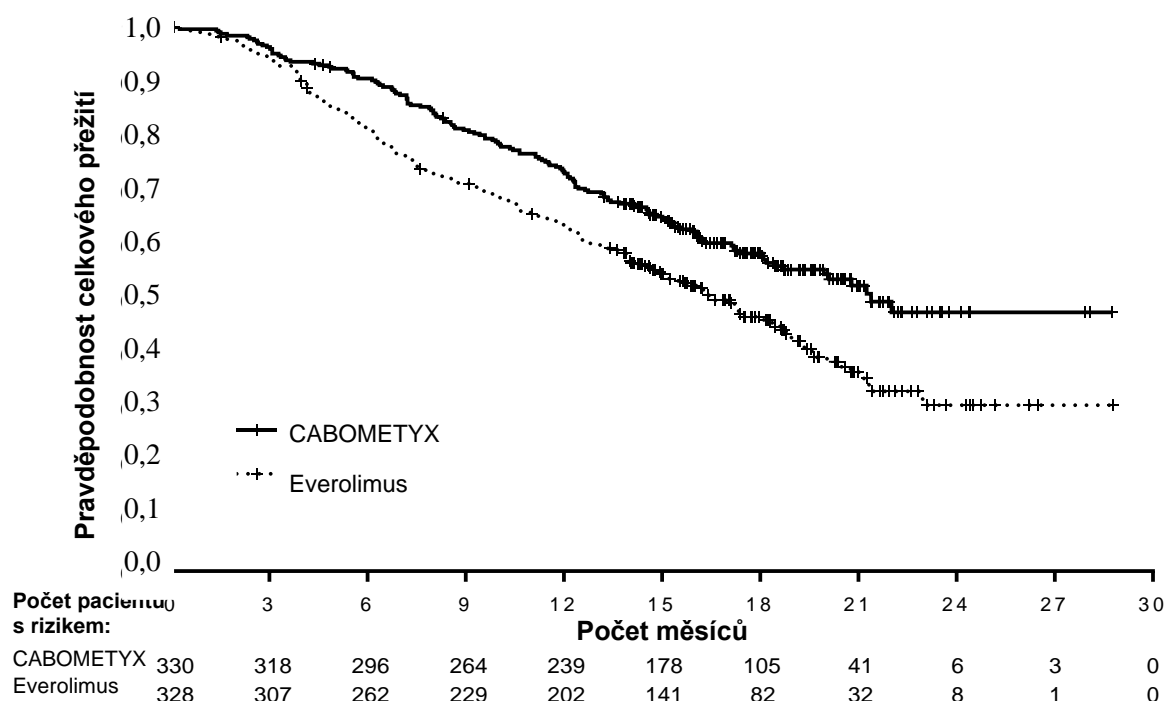


**Tabulka 4: Souhrn výsledků PFS dle posouzení nezávislé komise radiologů u pacientů s RCC po předcházející terapii cílené na vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) (METEOR)**

Cílový parametr	Populace primární PFS analýzy		Populace s léčebným záměrem	
	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
	n = 187	n = 188	n = 330	n = 328
Medián PFS (interval spolehlivosti 95 %), měsíce	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% CI), hodnota p <sup>1</sup>	0,58 (0,45; 0,74), p < 0,0001		0,51 (0,41; 0,62), p < 0,0001	

<sup>1</sup> stratifikovaný log rank test

**Obr. 2: Kaplan-Meierova křivka celkového přežití u pacientů s RCC po předcházející terapii cílené na vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) (METEOR)**



**Tabulka 5: Shrnutí nálezů ORR dle posouzení nezávislé komise radiologů a posouzení zkoušejícími u pacientů s RCC po předcházející terapii cílené na vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF)**

Cílový parametr	Primární analýza ORR u populace s léčebným záměrem (provedena komisí radiologů)		ORR u populace s léčebným záměrem podle posouzení zkoušejících	
	CABOMETYX	Everolimus	CABOMETYX	Everolimus
	n = 330	n = 328	n = 330	n = 328
ORR (pouze částečné odpovědi) (95% CI)	17 % (13 %, 22 %)	3 % (2 %, 6 %)	24 % (19 %, 29 %)	4 % (2 %, 7 %)
hodnota p <sup>1</sup>	p < 0,0001		p < 0,0001	
Částečná odpověď	17 %	3 %	24 %	4 %
Medián doby do první odpovědi, měsíce (95% CI)	1,91 (1,6; 11,0)	2,14 (1,9; 9,2)	1,91 (1,3; 9,8)	3,50 (1,8; 5,6)
Stabilní onemocnění jako nejlepší odpověď	65 %	62 %	63 %	63 %
Progrese nemoci jako nejlepší odpověď	12 %	27 %	9 %	27 %

<sup>1</sup> chí-kvadrát test

*Randomizovaná studie u dosud neléčených pacientů s karcinomem ledvin (CABOSUN).*

Bezpečnost a účinnost přípravku CABOMETYX při léčbě dosud neléčeného karcinomu ledvin byly hodnoceny v randomizované, otevřené multicentrické studii (CABOSUN). Pacienti (n = 157) s dosud neléčeným lokálně pokročilým nebo metastazujícím RCC se složkou ze světlých buněk byli randomizováni (1:1) do skupin k užívání přípravku CABOMETYX (n = 79) nebo sunitinibu (n = 78). Pacienti museli mít střední nebo špatný rizikový profil onemocnění podle definice kategorií rizikových skupin stanovené International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC). Pacienti byli stratifikováni podle IMDC rizikové skupiny a přítomnosti kostních metastáz (ano/ne). Přibližně 75 % pacientů podstoupilo před zahájením léčby nefrektomii.

Pro vyhodnocení rizikového profilu jako střední byl splněn jeden nebo dva z následujících rizikových faktorů, zatímco pro špatný rizikový profil byly splněny tři nebo více faktorů: doba od diagnózy RCC do systémové léčby < 1 rok, Hgb < LLN, upravená hladina vápníku > ULN, KPS < 80 %, počet neutrofilů > ULN a počet trombocytů > ULN.

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez progrese (PFS). Sekundárními cílovými parametry účinnosti byly výskyt objektivní odpovědi (ORR) a celkové přežití (OS). Posouzení tumoru probíhalo každých 12 týdnů.

Počáteční demografické parametry a parametry onemocnění byly v rameni s přípravkem CABOMETYX a se sunitinibem podobné. Většina pacientů byli muži (78 %), medián věku byl 62 let. Distribuce pacientů podle IMDC rizikových skupin byla 81 % střední rizikový profil (1-2 rizikové faktory) a 19 % špatný rizikový profil (≥3 rizikové faktory). Většina pacientů (87 %) měla stav ECOG 0 nebo 1; 13 % mělo stav ECOG 2. Třicet šest procent (36 %) pacientů mělo kostní metastázy.

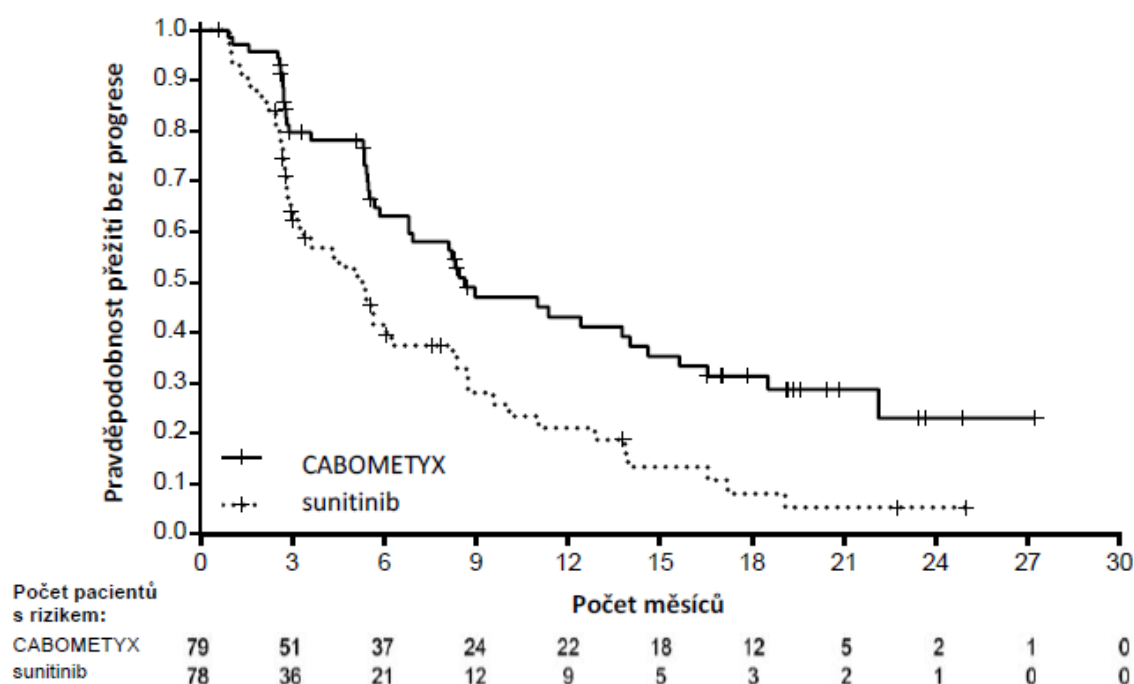
CABOMETYX vykázal statisticky významné zlepšení PFS oproti sunitinibu při retrospektivním zaslepeném posouzení nezávislou komisí radiologů (obrázek 3 a tabulka 6). Výsledky analýzy PFS určené zkoušejícím a nezávislou komisí radiologů byly konzistentní.

U pacientů s pozitivním i negativním stavem MET byl prokázán příznivý účinek přípravku CABOMETYX ve srovnání se sunitinibem s vyšší aktivitou u pacientů s pozitivním stavem MET (HR=0,32 (0,16; 0,63) v porovnání s pacienty s negativním stavem MET (0,67 (0,37; 1,23)).

Léčba přípravkem CABOMETYX byla spojena s tendencí k delšímu přežití v porovnání se sunitinibem (tabulka 6). Studie nebyla určena k analýze OS a údaje nejsou dostatečné.

Nález ohledně výskytu objektivní odpovědi (ORR) jsou shrnuty v tabulce 6.

**Obr. 3: Kaplan-Meierova křivka přežití bez progresce dle posouzení nezávislé komise radiologů u pacientů s dosud neléčeným RCC**



**Tabulka 6: Výsledek účinnosti u pacientů s dosud neléčeným RCC (ITT populace, CABOSUN)**

	<b>CABOMETYX (n=79)</b>	<b>sunitinib (n=78)</b>
<b>Přežití bez progresce (PFS) podle nezávislé komise radiologů<sup>a</sup></b>		
Medián PFS v měsících (95% CI)	8,6 (6,2; 14,0)	5,3 (3,0; 8,2)
HR (95% CI); stratifikovaný <sup>b,c</sup>	0,48 (0,32; 0,73)	
Dvoustranný stratifikovaný <sup>b</sup> log rank test: hodnota p	p=0,0005	
<b>Přežití bez progresce (PFS) podle zkoušejícího</b>		
Medián PFS v měsících (95% CI)	8,3 (6,5; 12,4)	5,4 (3,4; 8,2)
HR (95% CI); stratifikovaný <sup>b,c</sup>	0,56 (0,37; 0,83)	
Dvoustranný stratifikovaný <sup>b</sup> log rank test: hodnota p	p=0,0042	
<b>Celkové přežití (OS)</b>		
Medián OS v měsících (95% CI)	30,3 (14,6; NE)	21,0 (16,3; 27,0)
HR (95% CI); stratifikovaný <sup>b,c</sup>	0,74 (0,47; 1,14)	
<b>Výskyt objektivní odpovědi n (%) podle nezávislé komise radiologů</b>		
Úplné odpovědi	0	0
Částečné odpovědi	16 (20)	7 (9)

ORR (pouze částečné odpovědi)	16 (20)	7 (9)
Stabilní onemocnění	43 (54)	30 (38)
Progrese nemoci	14 (18)	23 (29)
<b>Výskyt objektivní odpovědi n (%) podle zkoušejícího</b>		
Úplné odpovědi	1 (1)	0
Částečné odpovědi	25 (32)	9 (12)
ORR (pouze částečné odpovědi)	26 (33)	9 (12)
Stabilní onemocnění	34 (43)	29 (37)
Progrese nemoci	14 (18)	19 (24)

<sup>a</sup> v souladu s cenzoringem dle EU

<sup>b</sup> stratifikační faktor pro IxRS zahrnuje kategorie rizikových skupin IMDC (střední nebo špatný rizikový profil a kostní metastázy ano, ne)

<sup>c</sup> odhadnuto pomocí Coxova modelu proporcionálních rizik upraveného s ohledem na stratifikační faktory pro IxRS, poměr rizik < 1 ukazuje přežití bez progrese ve prospěch kabozantinibu.

### Randomizovaná studie fáze 3 s kabozantinibem v kombinaci s nivolumabem ve srovnání se sunitinibem (CA2099ER)

Bezpečnost a účinnost kabozantinibu v perorální dávce 40 mg denně v kombinaci s nivolumabem v intravenózní dávce 240 mg každé 2 týdny v léčbě pokročilého/metastazujícího RCC v první linii byla hodnocena v randomizované otevřené studii fáze 3 (CA2099ER). Studie zahrnovala pacienty (18 let nebo starší) s pokročilým nebo metastazujícím RCC s komponentou světlých buněk, se skóre podle Karnofského (KPS)  $\geq 70$  % a měřitelným onemocněním podle definice RECIST verze 1.1 bez ohledu na jejich PD-L1 nebo míru rizika podle kritéria IMDC. Studie vyloučila pacienty s autoimunitním onemocněním nebo jinými zdravotními stavy vyžadujícími systémovou imunosupresi, pacienty, kteří byli dříve léčeni protilátkami anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 nebo anti-CTLA-4, pacienty s nedostatečně kontrolovanou hypertenzí navzdory antihypertenzní terapii, pacienty s aktivními mozgovými metastázami a s nekontrolovanou adrenální insuficiencí. Pacienti byli stratifikováni podle prognostického skóre IMDC, exprese nádoru PD-L1 a oblasti původu.

Celkově 651 pacientů bylo randomizováno do skupin, ve kterých dostávali buď kabozantinib v dávce 40 mg jednou denně perorálně v kombinaci s nivolumabem v dávce 240 mg (n = 323) podávaným intravenózně každé 2 týdny nebo sunitinib (n = 328) v dávce 50 mg denně, podávaným perorálně po dobu 4 týdnů s následnými 2 týdny bez podávání. Léčba pokračovala do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity, přičemž nivolumab byl podáván nejdéle po dobu 24 měsíců. Léčba u pacientů po počáteční progresi definované kritérii RECIST verze 1.1 byla povolena, pokud měl podle hodnocení zkoušejícího pacient klinický přínos a toleroval studovaný přípravek. První hodnocení nádoru po vstupu do studie bylo provedeno 12 týdnů ( $\pm 7$  dní) po randomizaci. Následně hodnocení nádoru bylo prováděno každých 6 týdnů ( $\pm 7$  dní) do 60. týdne, poté každých 12 týdnů ( $\pm 14$  dní) až do rentgenové progrese potvrzené Blinded Independent Central Review (BICR). Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo PFS stanovené podle BICR. Sekundárními klíčovými cílovými parametry účinnosti byly OS a ORR.

Počáteční parametry populací pacientů byly mezi oběma skupinami obecně vyvážené. Medián věku byl 61 let (rozpětí: 28-90), přičemž 38,4 % bylo ve věku  $\geq 65$  let a 9,5 % ve věku  $\geq 75$  let. Většina pacientů byli muži (73,9 %) a běloši (81,9 %). Osm procent pacientů byli Asiaté, 23,2 % pacientů mělo výchozí KPS 70 až 80 % a 76,5 % pacientů mělo výchozí KPS 90 až 100%. Rozdělení pacientů podle IMDC rizikových skupin bylo: 22,6 % příznivý rizikový profil, 57,6 % střední rizikový profil a 19,7 % špatný rizikový profil. Pokud se týká exprese nádorového PD L1, 72,5 % pacientů mělo expresi PD-L1 <1 % nebo neurčitou a 24,9 % pacientů mělo expresi PD-L1  $\geq 1$  %. Celkem 11,5 % pacientů mělo nádory se sarkomatoidními rysy. Medián trvání léčby byl 14,26 měsíce (rozpětí: 0,2-27,3 měsíce) u pacientů léčených kabozantinibem v kombinaci s nivolumabem a 9,23 měsíce (rozpětí: 0,8-27,6 měsíce) u pacientů léčených sunitinibem.

Studie prokázala statisticky významný přínos v PFS, OS a ORR u pacientů užívajících kabozantinib v kombinaci s nivolumabem ve srovnání se sunitinibem. Výsledky účinnosti z primární analýzy (minimální sledování 10,6 měsíců; medián sledování 18,1 měsíce) jsou uvedeny v tabulce 7).

**Tabulka 7: Výsledky účinnosti (CA2099ER)**

	<b>nivolumab + kabozantinib (n = 323)</b>	<b>sunitinib (n = 328)</b>
<b>PFS podle BICR</b>		
Případy	144 (44,6%)	191 (58,2%)
Poměr rizik <sup>a</sup>	0,51	
95% CI	(0,41; 0,64)	
p-hodnota <sup>b,c</sup>	< 0,0001	
Medián (95% CI) <sup>d</sup>	16,59 (12,45; 24,94)	8,31 (6,97; 9,69)
<b>OS</b>		
Případy	67 (20,7%)	99 (30,2%)
Poměr rizik <sup>a</sup>	0,60	
99,89% CI	(0,40; 0,89)	
p-hodnota <sup>b,c,e</sup>	0,0010	
Medián (95% CI)	NE	NE (22,6; NE)
Míra (95% CI)		
v 6 měsících	93,1 (89,7; 9,4)	86,2 (81,9; 89,5)
<b>ORR podle BICR</b>		
<b>Kompletní odpověď (CR) + částečná odpověď (PR)</b>	180 (55,7%)	89 (27,1%)
(95% CI) <sup>f</sup>	(50,1; 61,2)	(22,4; 32,3)
Rozdíl v ORR (95% CI) <sup>g</sup>	28,6 (21,7; 35,6)	
p-hodnota <sup>h</sup>	< 0,0001	
Kompletní odpověď (CR)	26 (8,0%)	15 (4,6%)
Částečná odpověď (PR)	154 (47,7%)	74 (22,6%)
Stabilní onemocnění (SD)	104 (32,2%)	138 (42,1%)
<b>Medián doby trvání odpovědi<sup>d</sup></b>		
Měsíce (rozpětí)	20,17 (17,31; NE)	11,47 (8,31; 18,43)
<b>Medián doby do nástupu odpovědi</b>		
Měsíce (rozpětí)	2,83 (1,0-19,4)	4,17 (1,7-12,3)

<sup>a</sup> Coxův model proporčních rizik. Poměr rizik nivolumabu a kabozantinibu oproti sunitinibu.

<sup>c</sup> Dvoustranný stratifikovaný longrank test zahrnující p-hodnoty.

<sup>b</sup> Log-rank test stratifikovaný podle prognostického skóre dle IMDC (0, 1-2, 3-6), nádorové exprese PD-L1 ( $\geq 1$  % vs.  $< 1$  % nebo neurčitá) a regionu (USA/Kanada/Západní Evropa/Severní Evropa, zbytek světa) jak bylo zadáno do IRT.

<sup>d</sup> Na základě Kaplan-Meierovy analýzy.

<sup>e</sup> Hranice pro statistickou významnost p-hodnoty  $< 0,0111$ .

<sup>f</sup> CI založený na Clopperově a Pearsonově metodě.

<sup>g</sup> Upravený rozdíl výskytu objektivních odpovědí (nivolumab + kabozantinib – sunitinib) založený na stratifikovaném testu DerSimonian-Lairdově testu.

<sup>h</sup> 2stranná hodnota p z CMH testu.

NE = nelze stanovit

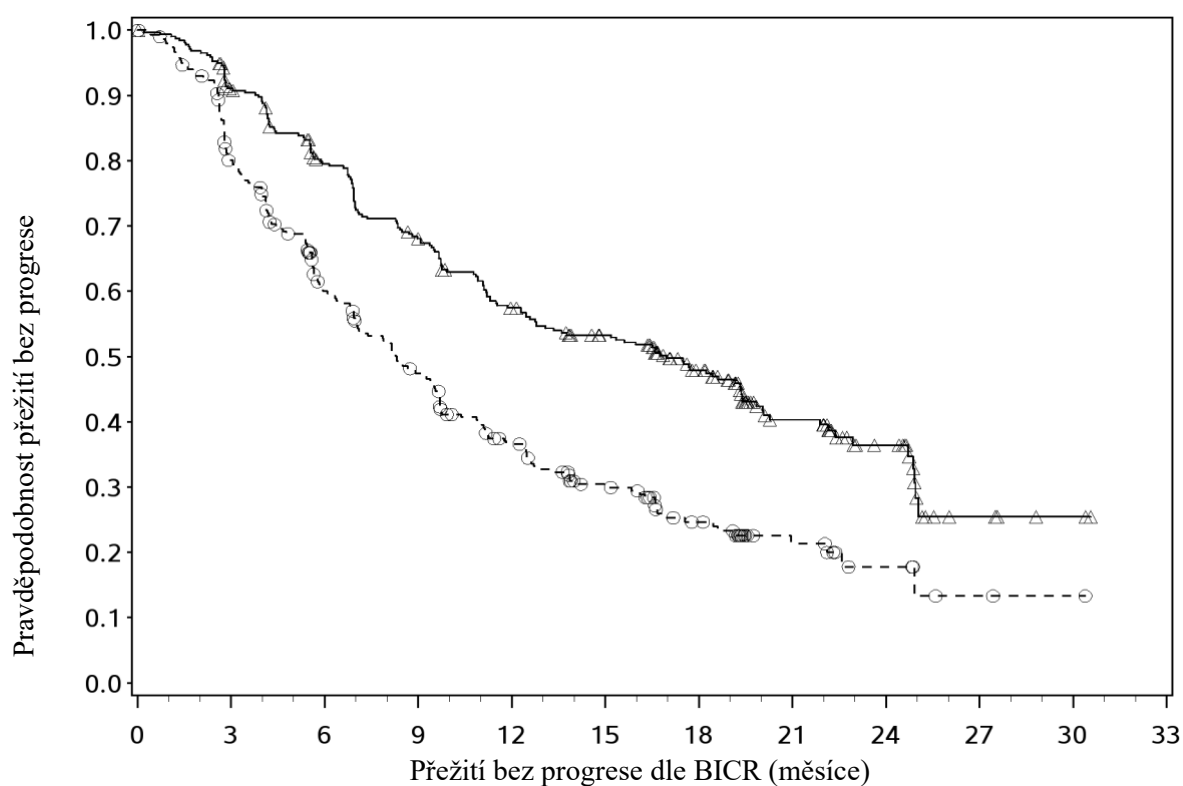
Primární analýza PFS zahrnovala cenzorovaná data protinádorové léčby (tabulka 7). Výsledné PFS u cenzorovaných i necenzorovaných dat bylo konzistentní.

Přínos u PFS byl pozorován v rameni kabozantinibu v kombinaci s nivolumabem ve srovnání se sunitinibem bez ohledu na nádorovou expresi PD-L1. Medián PFS pro nádorovou expresi PD-L1  $\geq 1$  % byl 13,08 měsíce u kabozantinibu v kombinaci s nivolumabem a 4,67 měsíců v rameni se sunitinibem (HR = 0,45; 95% CI: 0,29; 0,68). U nádorové exprese PD-L1  $< 1$  % byl medián PFS u kabozantinibu v kombinaci s nivolumabem 19,84 měsíců a v rameni se sunitinibem 9,26 měsíců (HR = 0,50; 95% CI: 0,38; 0,65).

Přínos PFS byl pozorován v rameni s kabozantinibem v kombinaci s nivolumabem oproti sunitinibu bez ohledu na výskyt rizika podle kritéria IMDC. Medián PFS u skupiny s příznivým rizikovým profilem nebyl dosažen u kabozantinibu v kombinaci s nivolumabem a byl 12,81 měsíců v rameni se sunitinibem (HR = 0,60; 95% CI: 0,37; 0,98). Medián PFS pro skupinu se středním rizikovým profilem byl 17,71 měsíců pro kabozantinib v kombinaci s nivolumabem a 8,38 měsíců v rameni se sunitinibem (HR = 0,54; 95% CI: 0,41; 0,73). Medián PFS pro skupinu se špatným rizikovým profilem byl 12,29 měsíců pro kabozantinib v kombinaci s nivolumabem a 4,21 měsíců v rameni se sunitinibem (HR = 0,36; 95% CI: 0,23; 0,58).

Aktualizovaná analýza PFS a OS byla provedena, když všichni pacienti dosáhli minimální dobu sledování 16 měsíců a mediánu sledování 23,5 měsíce (viz obrázky 4 a 5). Poměr rizik u PFS byl 0,52 (95% CI: 0,43; 0,64). Poměr rizik u OS byl 0,66 (95% CI: 0,50; 0,87). Aktualizované údaje o účinnosti (PFS a OS) v podskupinách podle kategorií rizik IMDC a hladiny exprese PD-L1 potvrdily původní výsledky. Dle aktualizované analýzy je medián PFS dosažen u skupiny s příznivým rizikovým profilem.

**Obr. 4: Kaplan-Meierovy křivky PFS (CA2099ER)**



Počet subjektů s rizikem

Nivolumab + kabozantinib

323 280 236 201 166 145 102 56 26 5 2 0

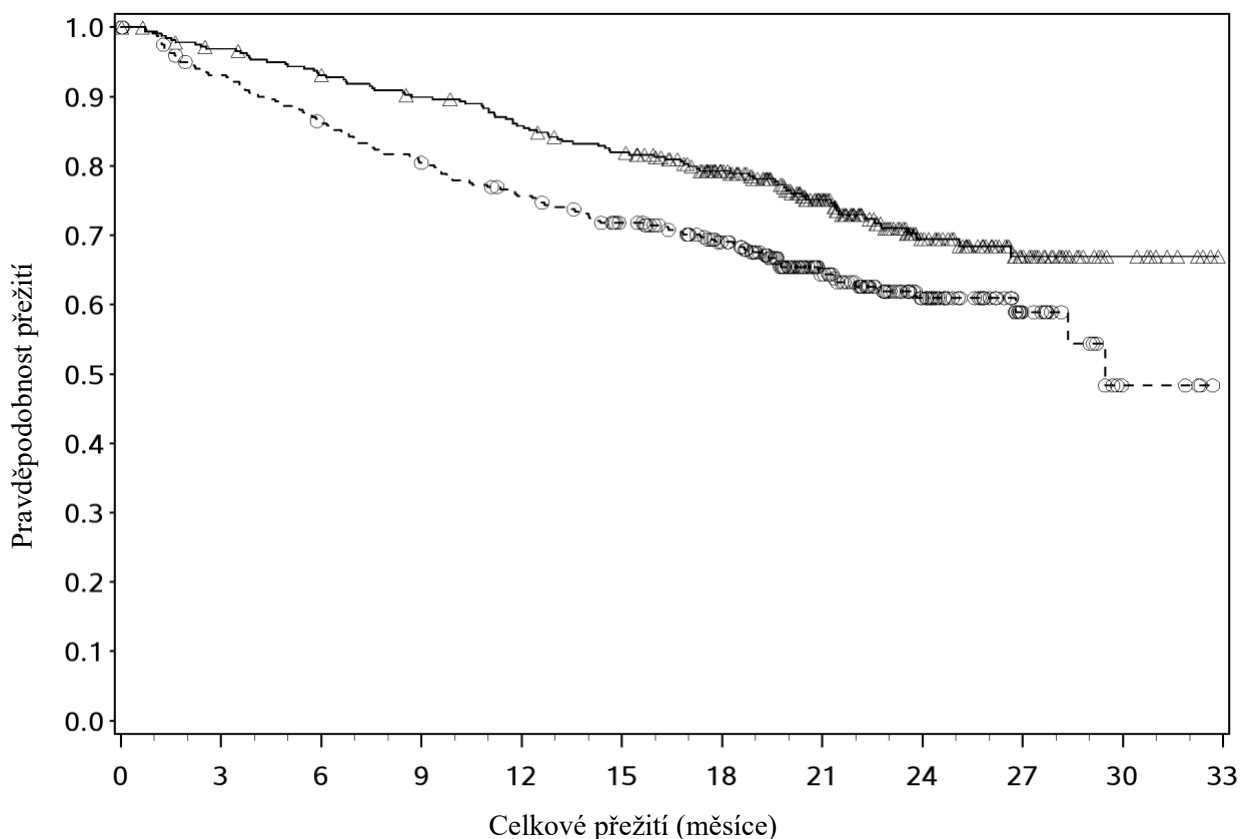
Sunitinib

328 230 160 122 87 61 37 17 7 2 1 0

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

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

**Obr. 5: Kaplan-Meierovy křivky OS (CA2099ER)**



Počet subjektů s rizikem

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 (případy: 86/323), medián a 95% CI: NE

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

### *Hepatocelulární karcinom*

#### *Kontrolovaná studie u pacientů, kteří byli dříve léčeni sorafenibem (CELESTIAL)*

Bezpečnost a účinnost přípravku CABOMETYX byly hodnoceny v randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované studii fáze 3. Pacienti (n=707) s HCC, u kterých nebyla možná kurativní léčba a kteří byli dříve léčeni sorafenibem pro pokročilé onemocnění, byli randomizováni (2:1) do skupin k užívání přípravku CABOMETYX (n=470) nebo placebo (n=237). Pacienti mohli v minulosti k sorafenibu užívat ještě i jinou systémovou terapii pokročilého onemocnění. Randomizace byla stratifikována podle etiologie nemoci (HBV [s HCV nebo bez HCV], HCV [bez HBV] nebo jiná), geografické oblasti (Asie, ostatní oblasti) a podle přítomnosti mimojaterního rozšíření nemoci a/nebo makrovaskulární invaze (ano, ne).

Primárním cílovým parametrem bylo celkové přežití (OS). Sekundárními cílovými parametry účinnosti byly přežití bez progresu (PFS) a výskyt objektivní odpovědi (ORR) hodnocené zkoušejícím pomocí Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) 1.1. Vyhodnocení nádoru bylo prováděno každých 8 týdnů. Pacienti po radiologicky potvrzené progresi nemoci pokračovali v zaslepené hodnocené léčbě, pokud jim přinášela klinický přínos nebo dokud nepotřebovali následnou systémovou nebo na játra zaměřenou lokální protinádorovou léčbu. Přechod z placebo na kabozantinib nebyl během zaslepené fáze léčby povolen.



Výchozí demografické parametry a charakteristiky onemocnění byly v rameni s přípravkem CABOMETYX a s placebem podobné, jak je uvedeno u všech 707 randomizovaných pacientů níže. Většina pacientů (82 %) byli muži: medián věku byl 64 let. Většina pacientů (56 %) byli běloši a 34 % pacientů byli Asiaté. Padesát tři procent (53 %) pacientů mělo stav ECOG 0 a 47 % pacientů mělo stav ECOG 1. Téměř všichni pacienti (99 %) patřili do třídy A Child-Pugh, Jedno procento (1 %) pacientů patřilo do třídy B Child-Pugh. Etiologie HCC zahrnovala ze 38 % virus hepatitidy B (HBV), z 21 % virus hepatitidy C (HCV), ze 40 % byla jiná (ani HBV, ani HCV). Sedmdesát osm procent (78 %) pacientů mělo makroskopické cévní invaze a/nebo rozšíření nádoru mimo játra, 41 % pacientů mělo hladiny alfa-fetoproteinu (AFP)  $\geq 400$   $\mu\text{g/l}$ , 44 % bylo dříve léčeno lokálně-regionální transarteriální embolizací nebo infuzní chemoterapií, 37 % před léčbou kabozantinibem podstoupilo radioterapii. Medián doby léčby sorafenibem byl 5,32 měsíce. Sedmdesát dvě procenta (72 %) pacientů dostalo k léčbě pokročilého onemocnění 1 a 28 % 2 předchozí režimy systémové léčby. U přípravku CABOMETYX bylo v porovnání s placebem prokázáno statisticky významné zlepšení celkového přežití (tabulka 8 a obrázek 6).

Zjištění týkající se PFS a ORR jsou shrnuta v tabulce 8

**Tabulka 8: Výsledky účinnosti u HCC (ITT populace, CELESTIAL)**

	<b>CABOMETYX (n=470)</b>	<b>Placebo (n=237)</b>
<b>Celkové přežití</b>		
Medián OS (95% CI), měsíce	10,2 (9,1; 12,0)	8,0 (6,8; 9,4)
HR (95% CI) <sup>1,2</sup>	0,76 (0,63; 0,92)	
Hodnota p <sup>1</sup>	p=0,0049	
<b>Přežití bez progresse (PFS)<sup>3</sup></b>		
Medián PFS v měsících (95% CI)	5,2 (4,0; 5,5)	1,9 (1,9; 1,9)
HR (95% CI) <sup>1</sup>	0,44 (0,36; 0,52)	
Hodnota p <sup>1</sup>	p<0,0001	
<b><u>Kaplan-Meierův přibližný odhad procenta pacientů bez příhody po 3 měsících</u></b>		
% (95% CI)	67,0% (62,2%; 71,3%)	33,3% (27,1%; 39,7%)
<b>Výskyt objektivní odpovědi n (%)<sup>3</sup></b>		
Úplné odpovědi (CR)	0	0
Částečné odpovědi (PR)	18 (4)	1 (0,4)
ORR (CR+PR)	18 (4)	1 (0,4)
Hodnota p <sup>1,4</sup>	p=0,0086	
Stabilní onemocnění	282 (60)	78 (33)
Progrese nemoci	98 (21)	131 (55)

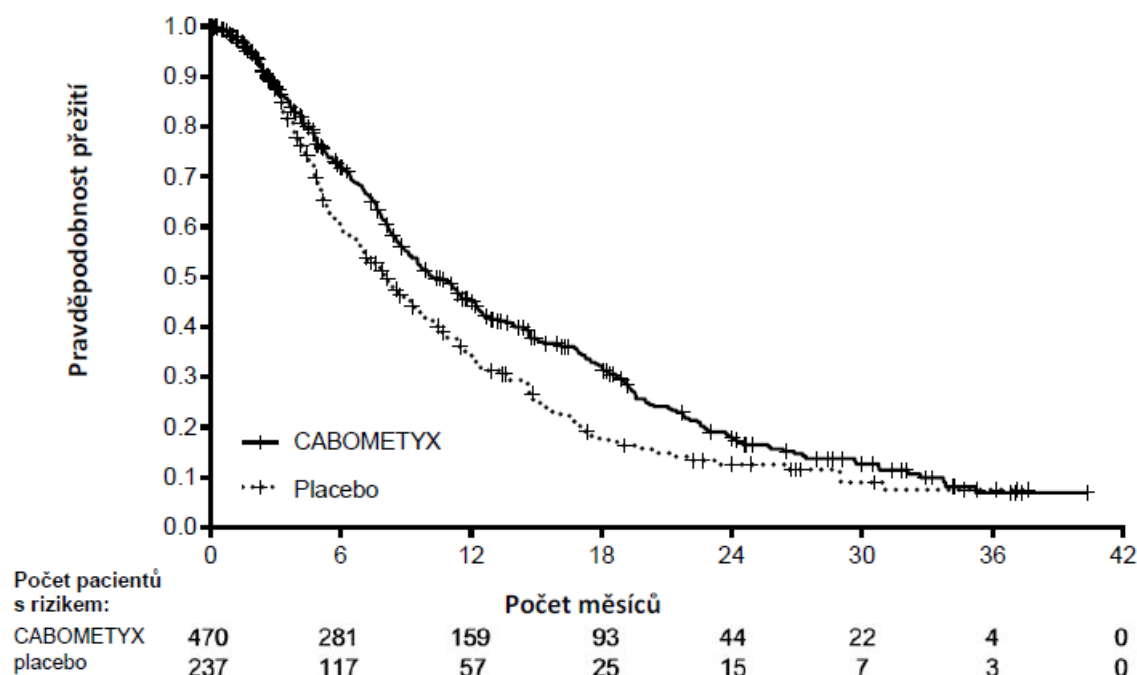
<sup>1</sup> Dvoustranný stratifikovaný log-rank test zahrnující jako stratifikační faktory (podle údajů IVRS) etiologii nemoci (HBV [s HCV nebo bez HCV], HCV [bez HBV] nebo jiná), zeměpisnou oblast (Asie, ostatní oblasti) a přítomnost mimojaterního rozšíření nemoci a/nebo makrovaskulární invazi (ano, ne)

<sup>2</sup> odhadnuto pomocí Coxova proporčního modelu rizik

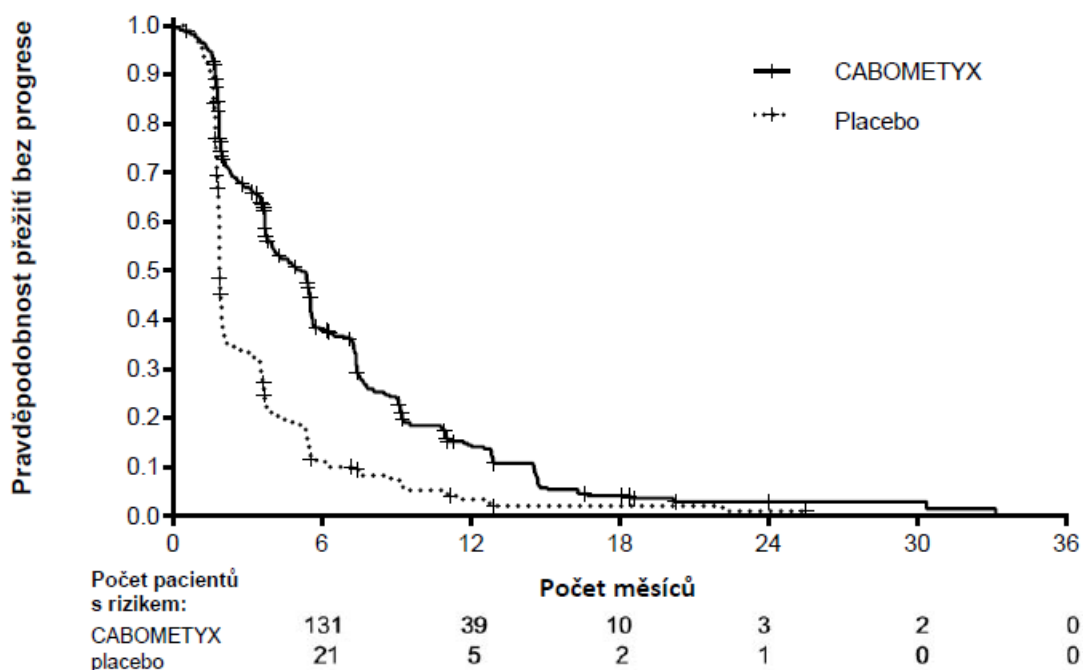
<sup>3</sup> podle vyhodnocení zkoušejícím podle RECIST 1.1

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

Obr. 6: Kaplan-Meierova křivka celkového přežití (CELESTIAL)



Obr. 7: Kaplan-Meierova křivka přežití bez progresce (CELESTIAL)



Incidence neradiační systémové a lokální na játra cílené systémové neprotokolové protinádorové léčby (NPACT) byla 26 % v rameni léčeném kabozantinibem a 33 % v rameni léčeném placebem. Pacienti léčení těmito terapiemi museli hodnocenou léčbu vysadit. Explorativní analýza celkového přežití cenzorovaná na použití (NPACT) primární analýzu podpořila: poměr rizik, upravený podle stratifikačních faktorů (na IxRS), byl 0,66 (95% interval spolehlivosti: 0,52, 0,84; stratifikovaná log rank hodnota  $p = 0,0005$ ). Kaplan-Meierovy odhady mediánu trvání celkového přežití byly 11,1 měsíce

v rameni léčeném kabozantinibem versus 6,9 měsíce v rameni léčeném placebem, odhadovaný rozdíl v mediánech 4,2 měsíce.

Kvalita života (QoL) nespecifická pro chorobu byla hodnocena pomocí EuroQoL EQ-5D-5L. Během prvních týdnů léčby byl v porovnání s placebem pozorován negativní vliv přípravku CABOMETYX na funkční skóre indexu EQ-5D. Po tomto období jsou o kvalitě života k dispozici pouze omezené údaje.

#### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem CABOMETYX u jedné nebo více podskupin pediatrické populace při léčbě solidních maligních tumorů (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpce

Po perorálním podání kabozantinibu se jeho maximální koncentrace v plazmě dosáhne za 3–4 hodiny po podání dávky. Profily plazmatické koncentrace v čase ukázaly druhou maximální absorpci přibližně 24 hodin po podání, což naznačuje možnost, že kabozantinib podstupuje enterohepatální recirkulaci.

Podávání opakované denní dávky kabozantinibu 140 mg po dobu 19 dní vedlo k přibližně čtyř až pětinasobné průměrné akumulaci kabozantinibu (založené na hodnotách AUC) v porovnání s podáním jednorázové dávky; rovnovážný stav byl dosažen přibližně 15. den.

Jídlo bohaté na tuky středně zvýšilo hodnoty  $C_{max}$  a AUC (o 41 % a 57 %) v porovnání se stavem na lačno u zdravých dobrovolníků, kterým byl kabozantinib podán v jednorázové perorální dávce 140 mg. Informace o přesném účinku jídla požitého hodinu po podání kabozantinibu nejsou k dispozici.

Bioekvivalenci mezi tobolkami a tabletami s obsahem kabozantinibu po jednotlivé dávce 140 mg u zdravých dobrovolníků nebylo možné prokázat. U tablet byla pozorována o 19 % vyšší hodnota  $C_{max}$  než u tobolek. U hodnot AUC byl zjištěn méně než 10% rozdíl mezi tabletami a tobolkami kabozantinibu.

#### Distribuce

Kabozantinib je *in vitro* v lidské plazmě vysoce vázaný na proteiny ( $\geq 99,7$  %). Na základě farmakokinetického populačního (PK) modelu byl distribuční objem pro centrální kompartment ( $V_z V_c/F$ ) odhadnut ( $V_c/F$ ) odhadnut přibližně na 212 l.

#### Biotransformace

Kabozantinib byl metabolizován *in vivo*. V plazmě byly přítomny čtyři metabolity s expozicí (AUC) vyšší než 10 % mateřské látky: XL184-oxid, rozkladný produkt XL184-amid, hydroxosíran XL184 a rozkladný produkt 6-desmethyl-amid síran. Oba nekonjugované metabolity (XL184-N-oxid a rozkladný produkt XL184-amid), které mají  $<1$  % schopnosti inhibice cílové kinázy v porovnání s mateřským kabozantinibem, představují  $<10$  % celkové plazmatické expozice spojené s léčivem.

Kabozantinib je *in vitro* substrátem CYP3A4 metabolismu jako neutralizační protilátka CYP3A4 inhibující tvorbu metabolitu XL184 N-oxidu o  $> 80$  % při inkubaci katalyzované NADPH v lidských jaterních mikrosomech; naproti tomu neutralizační protilátky CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 a CYP2E1 nemají žádný účinek na tvorbu metabolitů kabozantinibu. Neutralizační protilátky CYP2C9 vykazovaly minimální účinek na tvorbu metabolitů kabozantinibu (tj.  $< 20$  % snížení).

#### Eliminace

V populační farmakokinetické analýze kabozantinibu s použitím dat od 1883 pacientů a 140 zdravých dobrovolníků po perorálním podání dávek v rozmezí 20 - 140 mg byl terminální plazmatický poločas kabozantinibu přibližně 110 hodin. Průměrná hodnota clearance ( $Cl/F$ ) v rovnovážném stavu byla odhadnuta na 2,48 l/h. Během 48denního období sběru po jednorázové dávce  $^{14}C$ -kabozantinibu

podaného zdravým dobrovolníkům bylo zachyceno přibližně 81 % celkové podané radioaktivity, z toho 54 % ve stolici a 27 % v moči.

### Farmakokinetika u zvláštních populací pacientů

#### Porucha funkce ledvin

Ve studii poruchy funkce ledvin provedené s jednorázovou dávkou 60 mg kabozantinibu byly poměry geometrického průměru celkového kabozantinibu v plazmě metodou nejmenších čtverců,  $C_{\max}$  a  $AUC_{0-\infty}$  o 19 % a 30 % vyšší u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (90% CI pro  $C_{\max}$  91,60-155,51 %;  $AUC_{0-\infty}$  98,79–171,26 %) a o 2 % a 6-7 % vyšší u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (90% CI pro  $C_{\max}$  78,64–133,52 %;  $AUC_{0-\infty}$  79,61–140,11 %) než u pacientů s normální funkcí ledvin. Geometrický průměr volného kabozantinibu v plazmě metodou nejmenších čtverců  $AUC_{0-\infty}$  byl o 0,2 % vyšší u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (90% CI 55,5–180 %) a o 17 % vyšší (90% CI 65-209,7 %) u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin než u pacientů s normální funkcí ledvin. Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin nebyli studováni.

#### Porucha funkce jater

Na základě integrované populační farmakokinetické analýzy kabozantinibu u zdravých subjektů a pacientů s rakovinou (včetně HCC) nebyl u pacientů s normální funkcí jater (n=1425) a s lehkou poruchou funkce jater (n=558) pozorován žádný klinicky významný rozdíl v průměrné hodnotě plasmatické expozice kabozantinibu. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (n=15) jsou k dispozici jen omezené údaje podle kritérií NCI-ODWG (National Cancer Institute – Organ Dysfunction working Group). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyla farmakokinetika kabozantinibu hodnocena.

#### Rasa

Farmakokinetická populační analýza nezjistila klinicky relevantní rozdíly mezi rasami ve farmakokinetice kabozantinibu.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, avšak vyskytly se ve studiích na zvířatech při expozici podobné expozici při klinickém podávání, a které mohou být důležité pro klinické použití:

Ve studiích toxicity po opakované dávce u potkanů a psů v délce trvání až 6 měsíců byly cílovými orgány toxicity gastrointestinální trakt, kostní dřev, lymfoidní tkáň, ledviny, tkáň nadledvin a reprodukčního systému. Hodnota, po které nebyly pozorovány žádné nepříznivé účinky (NOAEL), byla při těchto zjištěních nižší než hladiny klinické expozice u člověka při zamýšlené terapeutické dávce.

Ve standardní sadě genotoxických testů nevykazoval kabozantinib žádný mutagenní nebo klastogenní potenciál. Kancerogenní potenciál kabozantinibu byl hodnocen u dvou druhů: transgenních myší rasH2 a potkanů Sprague-Dawley. Ve dvouleté studii kancerogenity u potkanů zahrnovaly neoplastické nálezy související s kabozantinibem u obou pohlaví a při expozicích mnohem nižších než je zamýšlená expozice u člověka zvýšený výskyt benigního feochromocytomu, samotného nebo v kombinaci s maligním feochromocytomem/komplexním maligním feochromocytomem dřevě nadledvin. Klinický význam neoplastických lézí pozorovaných u potkanů je nejistý, ale pravděpodobně bude malý. Kabozantinib neměl kancerogenní účinky v myším modelu rasH2 při expozici mírně vyšší, než je terapeutická expozice při zamýšleném použití u člověka.

Studie fertility u potkanů prokázaly sníženou samčí i samičí plodnost. Navíc po expozicích nižších než hladiny klinické expozice u člověka při zamýšlené terapeutické dávce byla u samců psů pozorována hypospermatogeneze.

Studie embryofetálního vývoje byly provedeny u potkanů a králíků. U potkanů kabozantinib způsobil postimplantační ztráty, fetální edém, rozštěp patra/rtu, dermální aplazii a zalomený nebo rudimentární ocas. U králíků kabozantinib způsoboval změny fetálních měkkých tkání (zmenšená velikost sleziny,

malý nebo chybějící střední lalok plic) a zvýšenou fetální incidenci celkových malformací. NOAEL při embryofetální toxicitě a teratogenních zjištěních byly nižší než hladiny klinické expozice u člověka při zamýšlené terapeutické dávce.

Mláďata potkanů (porovnatelná s pediatrickou populací >2 roky), kterým byl podáván kabozantinib, vykazovala zvýšené hodnoty leukocytů, sníženou hematopoézu, pubescentní/nevyzrálý samičí reprodukční systém (bez opožděného vaginálního otevírání), abnormality zubů, snížený obsah minerálů v kostech a sníženou kostní denzitu, pigmentaci jater a lymfoidní hyperplazii lymfatických uzlin. Nálezy na děloze/vaječnicích a snížení hematopoézy se zdály být přechodné, zatímco účinky na kostní parametry a pigmentaci jater byly trvalé. Mláďata potkanů (porovnatelné s pediatrickou populací <2 roky) vykazovala podobné nálezy vztahující se k léčbě, tato populace se však při srovnatelných dávkách zdála být citlivější na toxicitu kabozantinibu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tablety

mikrokrytalická celulóza  
laktóza  
hyprolóza  
sodná sůl kroskarmelózy  
koloidní bezvodý oxid křemičitý  
magnesium-stearát

#### Potah tablety

hypromelóza 2910  
oxid titaničitý (E 171)  
triacetin  
žlutý oxid železitý (E 172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

HDPE lahvička s PP dětským bezpečnostním uzávěrem, 3 pouzdra se silikagelovým vysoušedlem a polyesterovou vatou. Lahvička obsahuje 30 potahovaných tablet.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Cabometyx 20 mg potahované tablety  
EU/1/16/1136/002

Cabometyx 40 mg potahované tablety  
EU/1/16/1136/004

Cabometyx 60 mg potahované tablety  
EU/1/16/1136/006

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 9. září 2016  
Datum posledního prodloužení registrace: 21. dubna 2021

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

říjen 2021

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Patheon France  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin-Jallieu  
Francie

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).



**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CABOMETRYX 20 mg potahované tablety  
cabozantinibum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje cabozantinibi malas v množství ekvivalentním cabozantinibum 20 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace najdete v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta  
30 potahovaných tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1136/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

CABOMETYX 20 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CABOMETYX 40 mg potahované tablety  
cabozantinibum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje cabozantinibi malas v množství ekvivalentním cabozantinibum 40 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace najdete v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta  
30 potahovaných tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1136/004

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

CABOMETYX 40 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CABOMETYX 60 mg potahované tablety  
cabozantinibum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje cabozantinibi malas v množství ekvivalentním cabozantinibum 60 mg.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktózu. Další informace najdete v příbalové informaci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta  
30 potahovaných tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Zlikvidujte v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1136/006

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

CABOMETYX 60 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN



**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK LAHVIČKY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

CABOMETYX 20 mg potahované tablety  
cabozantinibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje cabozantinibi malas v množství ekvivalentním cabozantinibum 20 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje laktózu. Další informace najdete v příbalové informaci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1136/002

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK LAHVIČKY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

CABOMETYX 40 mg potahované tablety  
cabozantinibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje cabozantinibi malas v množství ekvivalentním cabozantinibum 40 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje laktózu. Další informace najdete v příbalové informaci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1136/004

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK LAHVIČKY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

CABOMETYX 60 mg potahované tablety  
cabozantinibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje cabozantinibi malas v množství ekvivalentním cabozantinibum 60 mg.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje laktózu. Další informace najdete v příbalové informaci.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/16/1136/006

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

**CABOMETRYX 20 mg potahované tablety**  
**CABOMETRYX 40 mg potahované tablety**  
**CABOMETRYX 60 mg potahované tablety**  
cabozantinibum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je CABOMETRYX a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete CABOMETRYX užívat
3. Jak se CABOMETRYX užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak CABOMETRYX uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je CABOMETRYX a k čemu se používá**

##### **Co je CABOMETRYX**

CABOMETRYX je přípravek k léčbě rakoviny obsahující léčivou látku kabozantinib.

Používá se u dospělých k léčbě:

- pokročilé rakoviny ledvin, která se nazývá pokročilý renální karcinom.
- rakoviny jater v případě, kdy léčba určitým přípravkem k léčbě rakoviny (sorafenib) již nebrání ve zhoršování onemocnění.

CABOMETRYX může být podáván v kombinaci s nivolumabem k léčbě pokročilé rakoviny ledvin. Je důležité, abyste si přečetl(a) také příbalovou informaci pro nivolumab. Máte-li jakékoli dotazy týkající se těchto léků, zeptejte se svého lékaře.

##### **Jak CABOMETRYX působí**

CABOMETRYX blokuje působení určitých bílkovin nazývaných receptorové tyrozinkinázy, které se podílejí na růstu buněk a vzniku nových krevních cév, které je zásobují. Tyto bílkoviny mohou být v nádorových buňkách přítomny ve velkém množství a zablokováním jejich funkce může CABOMETRYX zpomalit rychlost růstu nádoru a pomoci přerušit zásobování krví, které nádor potřebuje.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete CABOMETRYX užívat**

##### **Neužívejte CABOMETRYX**

- jestliže jste alergický(á) na kabozantinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).



## Upozornění a opatření

Před užitím přípravku CABOMETYX se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- jestliže máte vysoký krevní tlak
- jestliže máte nebo jste měl(a) aneurysma (výduť, rozšíření a oslabení stěny cévy) nebo trhlinu ve stěně cévy,
- jestliže máte průjem
- jestliže jste nedávno prodělal(a) silné krvácení
- jestliže jste během posledního měsíce podstoupil(a) chirurgický zákrok (nebo jestliže máte chirurgické zákroky naplánované), včetně zubních zákroků
- jestliže máte zánětlivé onemocnění střev (například Crohnovu chorobu nebo ulcerózní kolitidu, divertikulitidu nebo zánět slepého střeva)
- jestliže jste v nedávné době měl(a) krevní sraženinu v noze, cévní mozkovou příhodu nebo srdeční příhodu (infarkt)
- jestliže máte potíže se štítnou žlázou. Před začátkem užívání přípravku CABOMETYX a pravidelně během jeho užívání má být zkontrolována funkce štítné žlázy. Informujte svého lékaře, pokud se při užívání tohoto léku snadněji unavíte, celkově cítíte chlad více než jiní lidé nebo se vám prohloubí hlas. Pokud Vaše štítná žláza neprodukuje dostatek hormonu štítné žlázy, můžete být léčen(a) náhradou hormonu štítné žlázy
- jestliže máte onemocnění jater nebo ledvin.

### Informujte svého lékaře, jestliže se Váš něco z výše uvedeného týká.

Možná u Vás bude potřebné tyto stavy léčit, nebo lékař rozhodne změnit dávku přípravku CABOMETYX, případně léčbu úplně ukončit. Viz také bod 4 „*Možné nežádoucí účinky*“. O tom, že užíváte přípravek CABOMETYX, byste měl(a) informovat i svého zubaře. Je důležité, abyste během léčby přípravkem CABOMETYX dodržoval(a) správnou ústní hygienu.

### Děti a dospívající

CABOMETYX se nedoporučuje podávat dětem ani dospívajícím. Účinky přípravku CABOMETYX u osob do 18 let nejsou známy.

### Další léčivé přípravky a CABOMETYX

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu. Je to proto, že CABOMETYX může ovlivnit způsob, jak některé léky fungují. Také jiné léky mohou ovlivnit způsob, jak funguje CABOMETYX. Může to znamenat, že lékař bude potřebovat změnit dávku(y), kterou užíváte. Měl(a) byste lékaře informovat o všech lécích, zejména pokud užíváte:

- přípravky k léčbě plísňových onemocnění, jako například itraconazol, ketokonazol a posakonazol
- přípravky k léčbě bakteriálních infekcí (antibiotika), jako například erythromycin, klarithromycin a rifampicin
- přípravky k léčbě alergie, jako například fexofenadin
- přípravky k léčbě anginy pectoris (bolest na hrudi způsobená nedostatečným zásobením srdce) jako ranolazin
- přípravky k léčbě epilepsie nebo záchvatů, jako například fenytoin, karbamazepin a fenobarbital
- rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*), někdy používané k léčbě deprese nebo stavů spojených s depresí, jako například úzkosti
- přípravky používané k ředění krve, jako například warfarin a dabigatran-etexilát,
- přípravky k léčbě vysokého krevního tlaku nebo jiných onemocnění srdce, jako například aliskiren, ambrisentan, digoxin, talinolol a tolvaptan
- přípravky k léčbě cukrovky (diabetu), jako například saxagliptin a sitagliptin
- přípravky k léčbě dny, jako například kolchicin

- přípravky k léčbě HIV nebo AIDS, jako například efavirenz, ritonavir, maravirok a emtricitabin
- přípravky k prevenci odmítnutí transplantátu (cyklosporin) a léčebné režimy s cyklosporinem při revmatoidní artritidě a lupénce

### **CABOMETYX s jídlem**

Po dobu užívání tohoto přípravku se vyhněte konzumaci výrobků s obsahem grapefruitu, protože mohou zvyšovat hladinu přípravku CABOMETYX v krvi.

### **Těhotenství, kojení a plodnost**

**Během léčby přípravkem CABOMETYX se vyvarujte otěhotnění.** Pokud Vy nebo Vaše partnerka můžete otěhotnět, používejte vhodnou antikoncepci během léčby a po dobu alespoň 4 měsíců po skončení léčby. Obratě se na svého lékaře, aby Vám poradil, které metody antikoncepce jsou vhodné při užívání přípravku CABOMETYX (viz také část Další léčivé přípravky a CABOMETYX výše).

Informujte svého lékaře, jestliže otěhotníte nebo Vaše partnerka otěhotní, nebo jestliže plánujete těhotenství během léčby přípravkem CABOMETYX.

**Obratě se na svého lékaře PŘEDTÍM, než začnete užívat CABOMETYX,** jestliže Vy nebo Vaše partnerka zvažujete nebo plánujete mít dítě po skončení léčby. Je možné, že Vaše plodnost bude léčbou přípravkem CABOMETYX ovlivněna.

Ženy užívající CABOMETYX nesmí během léčby a alespoň 4 měsíce po jejím skončení kojit, protože kabozantinib a/nebo jeho metabolity se mohou vylučovat do mateřského mléka a mohou být škodlivé pro dítě.

Jestliže užíváte perorální antikoncepci (užívaná ústy) a přitom užíváte CABOMETYX, perorální antikoncepce může být neúčinná. Během užívání přípravku CABOMETYX a alespoň 4 měsíce po skončení léčby byste měl(a) používat také bariérovou antikoncepci (např. kondom nebo pesar).

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Při řízení dopravních prostředků nebo obsluze strojů buďte opatrní. Mějte na paměti, že léčba přípravkem CABOMETYX může způsobovat, že se budete cítit unavený(á) nebo slabý(á), a může ovlivnit Vaši schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje.

### **CABOMETYX obsahuje laktózu**

CABOMETYX obsahuje laktózu (typ cukru). Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poradte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

### **CABOMETYX obsahuje sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se CABOMETYX užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Musíte pokračovat v užívání tohoto přípravku, dokud lékař nerozhodne Vaši léčbu zastavit. Pokud se objeví závažné nežádoucí účinky, lékař může rozhodnout, že Vám změní dávku nebo zastaví léčbu dříve, než se původně plánovalo. Lékař Vám sdělí, jestli je potřebná úprava dávky.

CABOMETYX se užívá jednou denně. Obvyklá dávka je 60 mg, nicméně o správné dávce pro Vás rozhodne lékař.

Pokud se CABOMETYX podává v kombinaci s nivolumabem k léčbě pokročilé rakoviny ledvin, doporučená dávka přípravku CABOMETYX je 40 mg jednou denně.

CABOMETYX nesmíte užívat s jídlem. Nesmíte nic jíst nejméně 2 hodiny před užitím přípravku CABOMETYX a 1 hodinu po užití tohoto přípravku. Tabletou spolkněte a zapijte plnou sklenicí vody. Tablety nedrťte.

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku CABOMETYX, než jste měl(a)**

Jestliže jste užil(a) více přípravku CABOMETYX, než Vám bylo doporučeno, okamžitě informujte svého lékaře nebo jděte přímo do nemocnice a vezměte s sebou tablety a tuto příbalovou informaci.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít CABOMETYX**

- Jestliže zbývá ještě 12 hodin nebo více do užití další dávky, užijte zapomenutou dávku ihned, jakmile si vzpomenete. Další dávku užijte v obvyklou dobu.
- Jestliže do užití další dávky zbývá méně než 12 hodin, pak vynechanou dávku neužívejte. Další dávku užijte v obvyklou dobu.

#### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek CABOMETYX**

Ukončení léčby může znamenat, že lék přestane účinkovat. Neukončujte léčbu přípravkem CABOMETYX, pokud jste se neporadil(a) se svým lékařem.

Jestliže je Vám přípravek CABOMETYX podáván v kombinaci s nivolumabem, bude Vám nejdříve podán nivolumab a poté CABOMETYX.

Seznamte se s příbalovou informací pro nivolumab, abyste porozuměl(a) použití tohoto léku. Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Pokud se u Vás vyskytnou nežádoucí účinky, lékař Vám může sdělit, abyste užíval(a) nižší dávku přípravku CABOMETYX. Na zvládnutí nežádoucích účinků Vám lékař rovněž může předepsat jiné léky.

#### **Okamžitě informujte svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků – možná budete potřebovat okamžitou lékařskou péči:**

- Příznaky zahrnující bolest v břiše, pocit na zvracení (nevolnost), zvracení, zácpu nebo horečku. Mohou to být příznaky gastrointestinální perforace - otvoru, který se vytvoří v žaludku nebo ve střevě a který může ohrožovat život.
- Silné nebo nekontrolovatelné krvácení s příznaky jako: zvracení krve, černá stolice, krev v moči, bolest hlavy, vykašlávání krve.
- Otok, bolest v rukou a v nohou nebo dušnost.
- Rána, která se nehojí.
- Epileptické záchvaty, bolest hlavy, zmatenost nebo obtíže se soustředěním. Mohou to být příznaky onemocnění nazývaného syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES). PRES je vzácný (postihuje méně než 1 z 1000 osob).
- Pocit ospalosti, zmatenost nebo ztráta vědomí. To může být důsledkem potíží s játry.
- Bolest v ústech, zubech a/nebo v čelisti, otok nebo boláky v ústech, necitlivost nebo pocit těžké čelisti, nebo uvolnění zubu. Mohlo by se jednat o známky poškození kosti v čelisti (osteonekróza).

## **Další nežádoucí účinky při užívání samotného přípravku CABOMETYX zahrnují:**

### **Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)**

- Podrážděný žaludek včetně průjmu, pocitu na zvracení, zvracení, zácpy, poruch trávení a bolest břicha
- Puchýře, bolest rukou nebo chodidel, vyrážka nebo zarudnutí kůže
- Snížená chuť k jídlu, ztráta tělesné hmotnosti, změny vnímání chuti
- Únava, slabost, bolest hlavy, závratě
- Hypertenze (vysoký krevní tlak)
- Anémie (nízký počet červených krvinek)
- Nízký počet krevních destiček
- Zarudnutí, otok nebo bolest v ústech nebo v krku, obtíže při mluvení, chrapot, kašel
- Změny v krevních testech používaných ke sledování celkového zdravotního stavu a funkce orgánů (včetně jater a ledvin), nízké hladiny elektrolytů (jako hořčík nebo draslík)
- Dušnost
- Snížení činnosti štítné žlázy; příznaky mohou zahrnovat: únavu, zvýšení tělesné hmotnosti, zácpu, pocit studené a suché kůže
- Otok nohou a rukou
- Bolest v pažích, rukách, nohách nebo chodidlech
- Nízká hladina albuminu v krvi

### **Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob)**

- Absces (nahromadění hnisu, s otokem a zánětem)
- Dehydratace (nedostatek vody v těle)
- Potíže s polykáním
- Zvonění v uších (ušní šelest)
- Krevní sraženiny v krevních cévách a plicích
- Nízký počet bílých krvinek
- Zvýšení nebo snížení hladin cukru v krvi
- Snížení hladiny vápníku, sodíku a fosfátu v krvi
- Zvýšení hladiny draslíku v krvi
- Zvýšení hladiny bilirubinu v krvi (může způsobit žloutenku/zežloutnutí kůže nebo očí)
- Zvýšení hladiny amyláz v krvi
- Zvýšení hladiny lipáz v krvi
- Zvýšení hladiny cholesterolu nebo triglyceridů (tuků) v krvi
- Necitlivost, brnění, pocit pálení nebo bolest končetin
- Bolestivé proděravění nebo abnormální propojení tkání v těle (píštěl)
- Gastroezofageální refluxní nemoc (návrat kyselého obsahu z žaludku do jícnu)
- Hemoroidy
- Sucho v ústech a bolest v ústech
- Pocit ospalosti, zmatenost nebo ztráta vědomí v důsledku potíží s játry
- Suchá kůže, silné svědění kůže, akné
- Ztlustění vnější vrstvy kůže
- Alopecie (ztráta a řidnutí vlasů), změna barvy vlasů
- Bolest kloubů, svalové křeče
- Bílkovina v moči (určuje se testem)
- Pocit pálení nebo píchání na jazyku

### **Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout 1 ze 100 osob)**

- Epileptický záchvat (křeče)
- Zánět slinivky břišní
- Snížení odtoku žluči z jater
- Poškození kosti v čelisti

- Komplikace hojení ran

**Není známo** (poměr postižených osob není známý)

- Cévní mozková příhoda
- Srdeční příhoda
- Rozšíření a oslabení stěny cévy nebo trhlina ve stěně cévy (aneurysmata a arteriální disekce)

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny **při užívání přípravku CABOMETYX v kombinaci s nivolumabem**:

**Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)**

- Infekce horních cest dýchacích
- snížená funkce štítné žlázy; příznaky mohou zahrnovat únavu, zvyšování tělesné hmotnosti, zácpu, pocit chladu a suchou kůži
- zvýšená činnost štítné žlázy; příznaky mohou zahrnovat rychlý srdeční tep, pocení a ztrátu tělesné hmotnosti
- snížená chuť k jídlu, změněné vnímání chuti
- bolest hlavy, závrať
- vysoký krevní tlak (hypertenze)
- obtíže při mluvení, chrapot (dysfonie), kašel a dušnost
- žaludeční potíže zahrnující průjem, pocit na zvracení, zvracení, zažívací potíže, bolest břicha a zácpu
- zarudnutí, otok a bolest v ústech nebo v krku (zánět sliznice dutiny ústní)
- vyrážka na kůži někdy s puchýři, svědění, bolest rukou nebo chodidel, vyrážka nebo zarudnutí kůže
- bolest kloubů (artralgie), svalové křeče, svalová slabost a bolest svalů
- bílkovina v moči (lze poznat podle testu)
- pocity únavy nebo slabosti, horečka a otok

**Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)**

- závažná plicní infekce (zápal plic)
- zvýšení počtu některých bílých krvinek nazývaných eosinofily
- alergická reakce (včetně anafylaktické reakce)
- snížené vylučování hormonů produkovaných nadledvinami (žlázy uložené nad ledvinami)
- dehydratace (nedostatek vody v těle)
- zánět nervů (způsobující necitlivost, slabost, brnění nebo pálivou bolest rukou a nohou)
- zvonění v uších (ušní šelest)
- suché oko a rozmazané vidění
- změny rytmu nebo rychlosti srdečního tepu, rychlý srdeční tep
- krevní sraženiny v krevních cévách
- zánět plic (pneumonitida, charakterizovaný kašlem a obtížným dýcháním), krevní sraženiny v plíci, tekutina v okolí plic
- krvácení z nosu
- zánět tlustého střeva (kolitida), sucho v ústech, bolest v ústech, zánět žaludku (gastritida), hemoroidy
- zánět jater (hepatitida)
- suchá kůže a silné svědění kůže
- alopecie (ztráta nebo řidnutí vlasů), změna barvy vlasů
- zánět kloubů (artritida)
- selhání ledvin (včetně náhlé ztráty funkce ledvin)
- bolest, bolest na hrudi

**Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)**

- alergické reakce spojené s infuzí nivolumabu
- zánět podvěsku mozkového (hypofýzy), žlázy nacházející se ve spodní části mozku (hypofyzitida), otok štítné žlázy (tyroiditida)

- přechodný zánět nervů, který způsobuje bolest, slabost a ochrnutí končetin (Guillainův-Barrého syndrom); svalová slabost a únava bez úbytku hmotnosti svalů (myastenický syndrom)
- zánět mozku
- zánět oka (který způsobuje bolest a zčervenání)
- zánět srdečního svalu
- zánět slinivky břišní (pankreatitida), proděravění střeva, pálení nebo bolestivý pocit na jazyku (glosodynie)
- kožní onemocnění se zesílenými červenými skvrnami na kůži, často se stříbřitými šupinami (psoriáza, lupénka)
- kopřivka (svědivá vyrážka)
- svalová citlivost nebo slabost nezpůsobené cvičením (myopatie), poškození kosti v čelisti, bolestivé trhliny nebo abnormálně vzniklé propojení mezi dvěma tkáněmi v těle (píštěl)
- zánět ledvin

### Změny výsledků testů

Přípravek CABOMETYX používaný v kombinaci s nivolumabem může způsobit změny ve výsledcích testů prováděných lékařem. Mezi ně patří:

- abnormální testy funkce jater (zvýšené množství jaterních enzymů aspartátaminotransferázy, alaninaminotransferázy nebo alkalické fosfatázy v krvi, vyšší hladina odpadní látky bilirubinu v krvi)
- abnormální testy funkce ledvin (zvýšené množství kreatininu v krvi)
- zvýšená (hyperglykémie) nebo snížená (hypoglykémie) hladina cukru v krvi
- snížený počet červených krvinek (které přenášejí kyslík), bílých krvinek (které jsou důležité pro boj s infekcí) nebo krevních destiček (napomáhajících srážení krve)
- zvýšená hladina enzymu, který štěpí tuky, a enzymu, který štěpí škrob
- snížená hladina fosfátu
- zvýšené nebo snížené množství vápníku nebo draslíku
- zvýšené nebo snížené hladiny hořčíku nebo sodíku v krvi
- snížení tělesné hmotnosti
- zvýšená hladina triglyceridů v krvi
- zvýšená hladina cholesterolu v krvi

### Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak CABOMETYX uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku lahvičky a krabičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co CABOMETYX obsahuje

Léčivou látkou je cabozantinibi malas.

CABOMETYX 20 mg potahované tablety: Jedna tableta obsahuje cabozantinibi malas v množství ekvivalentním cabozantinibum 20 mg.

CABOMETYX 40 mg potahované tablety: Jedna tableta obsahuje cabozantinibi malas v množství ekvivalentním cabozantinibum 40 mg.

CABOMETYX 60 mg potahované tablety: Jedna tableta obsahuje cabozantinibi malas v množství ekvivalentním cabozantinibum 60 mg.

Dalšími složkami jsou:

- **Obsah tablety:** mikrokrystalická celulóza, laktóza, hyprolóza, sodná sůl kroskarmelózy, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát (obsah laktózy viz bod 2)
- **Potahová vrstva:** hypromelóza, oxid titaničitý (E 171), triacetin, žlutý oxid železitý (E 172)

### Jak CABOMETYX vypadá a co obsahuje toto balení

CABOMETYX 20 mg potahované tablety jsou žluté, kulaté bez půlicí rýhy a s označením XL na jedné straně a číslicí 20 na straně druhé.

CABOMETYX 40 mg potahované tablety jsou žluté, trojúhelníkového tvaru bez půlicí rýhy a s označením XL na jedné straně a číslicí 40 na straně druhé.

CABOMETYX 60 mg potahované tablety jsou žluté, oválné bez půlicí rýhy a s označením XL na jedné straně a číslicí 60 na straně druhé.

CABOMETYX je dostupný v baleních obsahujících jednu plastovou lahvičku s 30 potahovanými tabletami. Lahvička obsahuje 3 nádobky se silikagelovým vysoušedlem. Uchovávejte nádobky v lahvičce a nepolykejte nádobky s vysoušedlem.

### Držitel rozhodnutí o registraci

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francie

### Výrobce

Patheon France  
40 Boulevard de Champaret  
38300 Bourgoin Jallieu  
Francie

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

**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  
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.  
Tel: + 34 936 858 100

**France**

Ipsen Pharma  
Tél: + 33 1 58 33 50 00

**Hrvatska**

PharmaSwiss d.o.o.  
Tel: +385 1 6311 833

**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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.