

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

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 k léčbě pokročilého karcinomu ledviny (RCC):

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

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 (kabozantinib) a tobolky COMETRIQ (kabozantinib) nejsou bioekvivalentní a nelze je vzájemně zaměňovat (viz bod 5.2). Pokud pacient musí přejít z tobolek obsahujících kabozantinib na tablety obsahující kabozantinib, má užívat CABOMETRYX v dávce nejvýše 60 mg nebo ve stávající dávce přípravku COMETRIQ (podle toho co je nižší).

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

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

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. Doplňte 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 ≤ 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 ≤ 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 ≤ 1 , pokračujte v léčbě s nižší dávkou. Pokud se nežádoucí účinek nevyřeší, léčbu přípravkem CABOMETYX trvale ukončete.

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 osob (≥ 65 let) není doporučena žádná specifická úprava dávky.

Rasa

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

Pacienti s poruchou 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.

Pacienti s poruchou 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).

Pacienti se srdečními poruchami

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. Účinky, které mají obecně časný nástup, jsou hypokalcémie, hypokalémie, trombocytopenie, hypertenze, syndrom palmoplantární erytrodysestezie (PPES), proteinurie a gastrointestinální příhody (bolest břicha, zánět sliznice, zácpa, průjem, zvracení).

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 přerušení podávání z důvodu nežádoucích účinků u 70 % pacientů. U 19,3 % pacientů bylo potřebné dávku snížit dvakrát. Střední čas do prvního snížení dávky byl 55 dní a do prvního přerušení podávání 38 dní.

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

U terapie hepatocelulárního karcinomu po předchozí systémové léčbě došlo v klinickém hodnocení (CELESTIAL) u pacientů léčených kabozantinibem ke snížení dávky v 62 % a k přerušení léčby v 84 %. Dvě snížení dávky byla potřebná u 33 % pacientů. Medián doby do prvního snížení dávky byl 38 dní a do prvního přerušení léčby byl 28 dní. U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater se doporučuje pečlivější sledování.

Účinky na játra

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 něž 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).

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), protože kabozantinib nebyl u této populace studován a expozice léku by u těchto pacientů mohla být zvýšena.

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 průjmem, 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 užívání 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 antacidy. Při přetrvávajících nebo recidivujících závažných gastrointestinálních nežádoucích účincích je nutno zvážit přerušování 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 signifikantní 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 placebo. 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 vyléčenými varixy s krvácením nebo s vysokým rizikem krvácení rovněž nebyli do této studie zařazováni.

Trombocytopenie

Ve studii ověřující léčbu HCC (CELESTIAL) byla hlášena trombocytopenie a pokles počtu krevních destiček. Hladiny krevních destiček 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 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.

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 reverzibilní posteriorní leukoencefalopatie

Při používání kabozantinibu byl pozorován syndrom reverzibilní posteriorní leukoencefalopatie (RPLS), známý také jako syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES). O tomto syndromu se má uvažovat u každého pacienta při výskytu mnohočetných symptomů zahrnujících záchvaty, bolest hlavy, poruchy vidění, zmatenost nebo narušené duševní funkce. U pacientů s RPLS 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).

Abnormality biochemických laboratorních testů

Kabozantinib je spojen se zvýšenou incidencí abnormalit elektrolytů (včetně hypo- a hyperkalémie, hypomagnezémie, hypokalcémie, hyponatrémie). 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 přerušení 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).

Upozornění týkající se pomocných látek

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, vrozeným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento přípravek neměli užívat.

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 signifikantním účinkům na plazmatickou expozici kabozantinibu (AUC). Při podávání látek měnících žaludeční pH (tj. PPI, antagonistů H₂ 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.

Vzhledem k vysoké úrovni vazby kabozantinibu na plazmatické proteiny (viz bod 5.2) je možná interakce s warfarinem ve smyslu vytlačení z vazby na plazmatické proteiny. V případě takové kombinace mají být sledovány hodnoty INR.

Substráty P-glykoproteinu

Kabozantinib byl inhibitorem (IC₅₀ = 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 poji nežádoucí účinky jako únava a slabost. Proto se doporučuje opatrnost při řízení vozidel a obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky u populace s RCC ($\geq 1\%$ incidence) jsou průjem, hypertenze, dehydratace, hyponatrémie, nauzea, snížení chuti k jídlu, embolie, únava, hypomagnezémie, syndrom palmoplantární erytrodysestezie (PPES).

Nejčastější nežádoucí účinky všech stupňů (postihující alespoň 25 % pacientů) u populace s RCC zahrnovaly průjem, hypertenzi, únavu, zvýšenou hladinu AST, zvýšenou hladinu ALT, nauzeu, snížení chuti k jídlu, PPES, dysgeusii, snížení počtu trombocytů, stomatitidu, anemii, zvracení, snížení tělesné hmotnosti, dyspepsii a zácpu. 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, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, astenie a průjem.

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

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky jsou uvedeny v tabulce 2 a podle MedDRA tříd orgánových systémů 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

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Infekce a infestace		absces		
Poruchy krve a lymfatického systému	anémie	trombocytopenie, neutropenie	lymfopenie	
Endokrinní poruchy	hypotyreóza			
Poruchy metabolismu a výživy	snížená chuť k jídlu, hypomagnezémie, hypokalémie,	dehydratace, hypoalbuminémie, hypofosfatémie, hyponatrémie, hypokalcémie, hyperkalémie, hyperbilirubinémie, hyperglykémie, hypoglykémie,		
Poruchy nervového systému	dysgeuzie, bolest hlavy, závrať	periferní senzoričká neuropatie,	konvulze	cévní mozková příhoda
Poruchy ucha a labyrintu		tinnitus		
Srdeční poruchy				infarkt myokardu
Cévní poruchy	hypertenze, hemorhagie	žilní trombóza, arteriální trombóza		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	dysfonie, dyspnoe, kašel	plicní embolie		
Gastrointestinální poruchy	průjem, nauzea, zvracení, stomatitida, zácpa, bolest břicha, dyspepsie, bolest horní části břicha	gastrointestinální perforace, píštěl, gastroezofageální refluxní nemoc, hemoroidy, bolest v ústech, sucho v ústech	pankreatitida, glossodynii	
Poruchy jater a žlučových cest		jaterní encefalopatie	cholestatická hepatitida	
Poruchy kůže a podkožní tkáň	syndrom palmoplantární erytrodysestezie, vyrážka,	svědění, alopecie, suchá kůže, akneiformní dermatitida, změna barvy vlasů		
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	bolest v končetinách	svalové spasmy, artralgie	osteonekróza čelisti	

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy ledvin a močových cest		proteinurie		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	únava, zánět sliznic, astenie, periferní edém			
Vyšetření	snížení tělesné hmotnosti, zvýšená hladina ALT, zvýšení AST	Zvýšená hladina ALP, zvýšená hladina GMT, zvýšená hladina kreatininu v krvi, zvýšená hladina amylázy, zvýšená hladina lipázy, zvýšené hodnoty cholesterolu v krvi, snížení počtu bílých krvinek	zvýšení triglyceridů v krvi	
Poranění, otravy a procedurální komplikace			komplikace hojení ran	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Údaje o následujících nežádoucích účincích jsou získány od pacientů léčených perorálně přípravkem CABOMETYX 60 mg denně 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 (viz bod 5.1).

Gastrointestinální (GI) perforace

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 klinickém programu podávání kabozantinibu došlo k perforacím s fatálním vyústěním.

Jaterní encefalopatie

Ve studii ověřující léčbu HCC (CELESTIAL) byla jaterní encefalopatie (jaterní encefalopatie, encefalopatie, hyperammonemická 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 a CABOSUN) nebyly hlášeny žádné případy jaterní encefalopatie.

Průjem

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); příhody stupně 3 až 4 byly u 10 %.

Ve studii ověřující léčbu HCC (CELESTIAL) byl průjem hlášen u 54 % pacientů léčených kabozantinibem (251/467); příhody 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.

Píštěle

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 klinickém programu podávání kabozantinibu se vyskytly píštěle s fatálními následky.

Hemoragie

Ve studii ověřující léčbu RCC po předcházející terapii cílené na VEGF (METEOR) činil výskyt silného krvácení (stupeň ≥ 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 ≥ 3) 5,1 % (4/78) pacientů s RCC léčených kabozantinibem.

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

V klinickém programu podávání kabozantinibu došlo ke krvácení s fatálním vyústěním.

Syndrom reverzibilní posteriorní leukoencefalopatie (RPLS)

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

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 příznaky 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: L01XE26.

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.

Elektrofyzilogie 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

Klinické údaje o karcinomu ledvin po předcházející terapii cílené na vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF)

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 světlobuněčnou složkou, dříve léčení alespoň jedním inhibitorem 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 progresi (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.

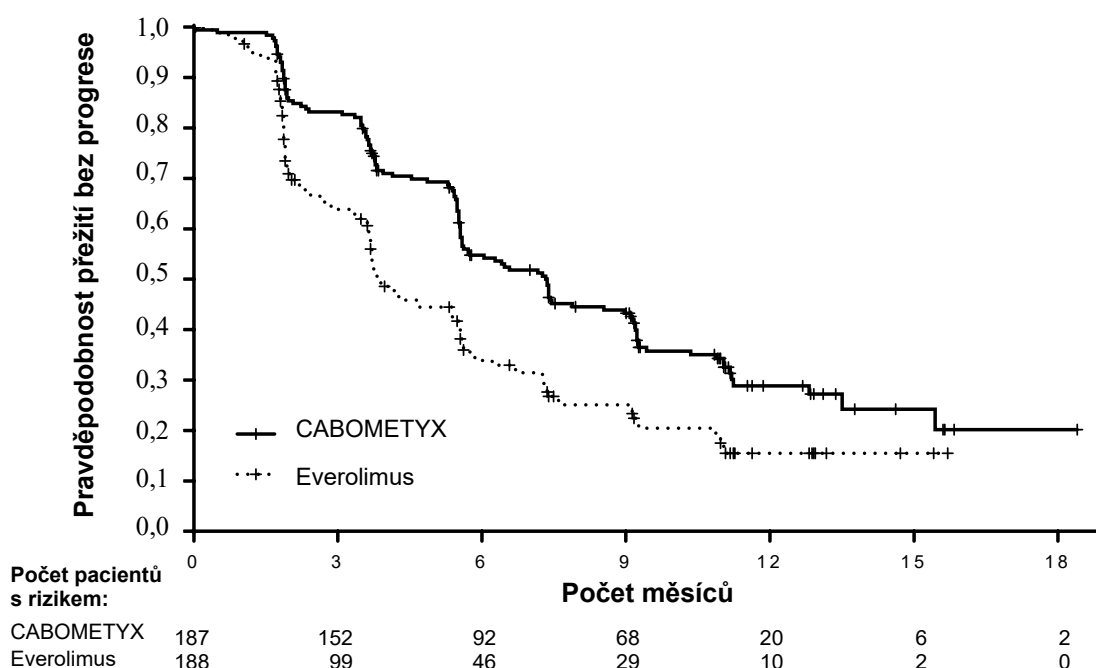
Počáteční demografické parametry a parametry onemocnění byly v rameni s přípravkem CABOMETYX a s everolimem podobné. Většina pacientů byli muži (75 %), medián věku byl 62 let. 71 % z nich bylo doposud léčeno jen jedním VEGFR TKI; 41 % pacientů dostávalo sunitinib jako jediný předcházející VEGFR TKI. 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 everolimem (obrázek 1 a tabulka 3). 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.

Exploratorní 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 statusu 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 4.

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)

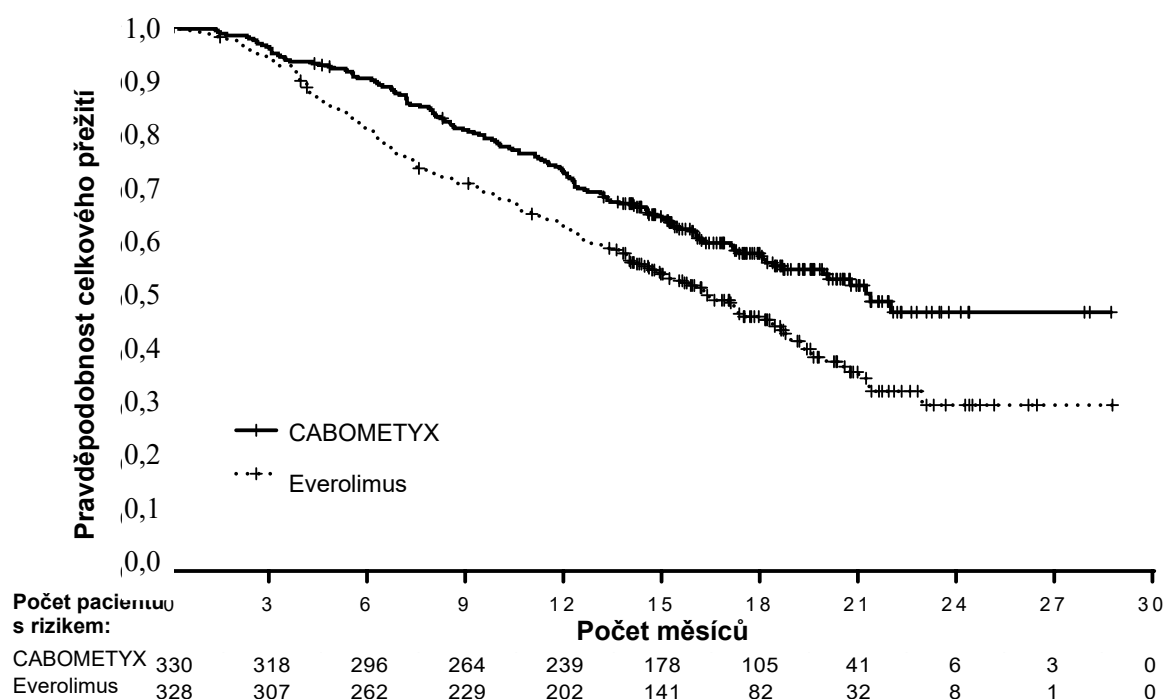


Tabulka 3: Souhrn výsledků PFS dle posouzení nezávislé komise radiologů u pacientů s RCC po předcházející terapii cílené na vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) (METEOR)

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

¹ 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 4: 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 ¹	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 %

¹ chí-kvadrát test

Klinické údaje u dosud neléčených pacientů s karcinomem ledvin.

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 metastatickým RCC se světlobuněčnou složkou 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 krevních destiček > ULN.

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez progresu (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.

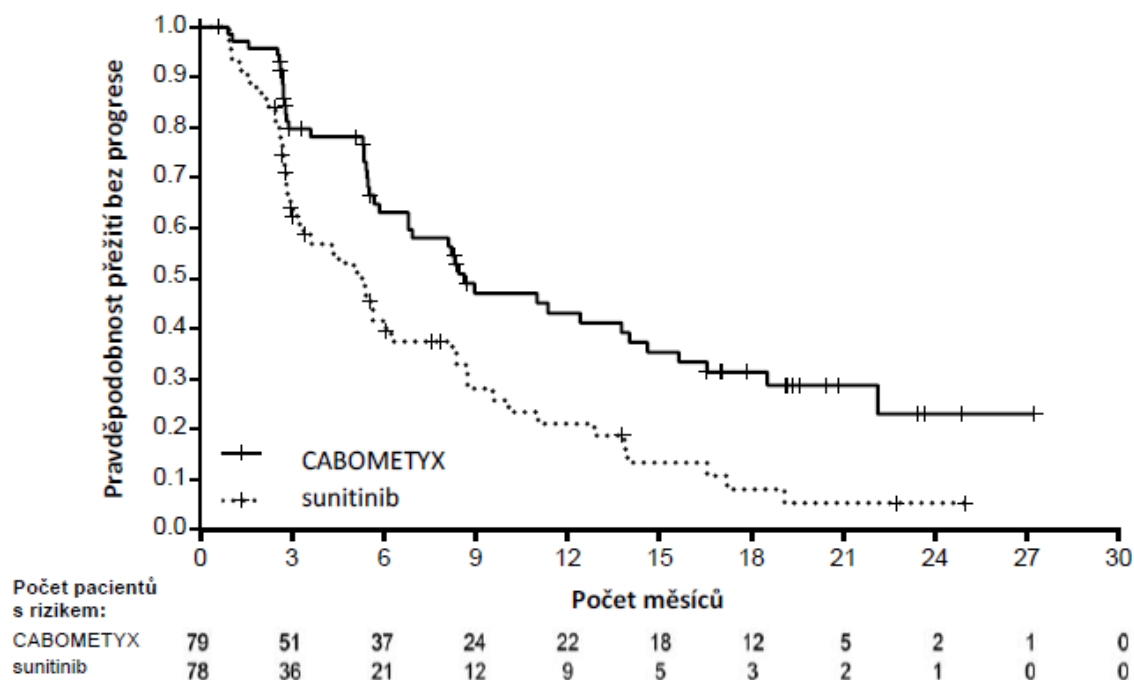
CABOMETYX vykázal statisticky významné zlepšení PFS oproti sunitinibu při retrospektivním zaslepeném posouzení nezávislou komisí radiologů (obrázek 3 a tabulka 5). Výsledky analýzy PFS určené zkoušejícím a nezávislou komisí radiologů byly konzistentní.

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

Léčba přípravkem CABOMETYX byla spojena s tendencí k delšímu přežití v porovnání se sunitinibem (tabulka 5). Studie nebyla určena k analýze OS a údaje nejsou dostatečné.

Nálezy ohledně výskytu objektivní odpovědi (ORR) jsou shrnuty v tabulce 5.

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



Tabulka 5: Výsledky účinnosti u pacientů s dosud neléčeným RCC (ITT populace, CABOSUN)

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

^a v souladu s cenzoringem dle EU

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

° odhadnuto pomocí Coxova modelu proporcionálních rizik upraveného s ohledem na stratifikační faktory pro IxRS, poměr rizik < 1 ukazuje přežití bez progresu ve prospěch kabozantinibu.

Klinické údaje o hepatocelulárním karcinomu

Bezpečnost a účinnost přípravku CABOMETYX byly hodnoceny v randomizované dvojitě 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:

Muži: 82 %

Medián věku: 64 let.

Běloši: 56 %, Asiaté: 34 %

Stav výkonnosti dle ECOG (PS) 0: 53 % nebo ECOG PS 1: 47 %.

Třída A Child-Pugh: 99 %, třída B Child-Pugh: 1 %

Etiologie HCC zahrnovala ze 38 % virus hepatitidy B (HBV), z 21 % virus hepatitidy C (HCV), ze 40 % byla jiná (ani HBV, ani HCV).

Přítomnost makroskopické cévní invaze a/nebo rozšíření nádoru mimo játra: 78 %.

Hladiny alfa-fetoproteinu (AFP) ≥ 400 $\mu\text{g/l}$: 41 %.

Lokálně-regionální transarteriální embolizace nebo infuzní chemoterapie: 44 %

Radioterapie předcházející léčbě kabozantinibem: 37 %

Medián doby léčby sorafenibem: 5,32 měsíce

Sedmdesát dvě procenta (72 %) pacientů dostalo k léčbě pokročilého onemocnění jeden a 28 % 2 předchozí režimy systémové léčby.

U přípravku CABOMETYX bylo v porovnání s placebem prokázáno statisticky významné zlepšení celkového přežití (tabulka 6 a obrázek 4).

Zjištění týkající se PFS a ORR jsou shrnuta v tabulce 6

Tabulka 6: Výsledky účinnosti u HCC (ITT populace, CELESTIAL)

	CABOMETYX (N=470)	Placebo (N=237)
Celkové přežití		
Medián OS (95% CI), měsíce	10,2 (9,1; 12,0)	8,0 (6,8; 9,4)
<u>HR (95% CI)^{1,2}</u>	0,76 (0,63; 0,92)	
Hodnota p ¹	p=0,0049	
<u>Přežití bez progresu (PFS)³</u>		

Medián PFS v měsících (95% CI)	5,2 (4,0; 5,5)	1,9 (1,9; 1,9)
HR (95% CI) ¹	0,44 (0,36; 0,52)	
Hodnota p ¹	p<0,0001	
<u>Kaplan-Meierův přibližný odhad procenta pacientů bez příhody po 3 měsících</u>		
% (95% CI)	67,0% (62,2%; 71,3%)	33,3% (27,1%; 39,7%)
Výskyt objektivní odpovědi n (%)³		
Úplné odpovědi (CR)	0	0
Částečné odpovědi (PR)	18 (4)	1 (0,4)
ORR (CR+PR)	18 (4)	1 (0,4)
Hodnota p ^{1,4}	p=0,0086	
Stabilní onemocnění	282 (60)	78 (33)
Progrese nemoci	98 (21)	131 (55)

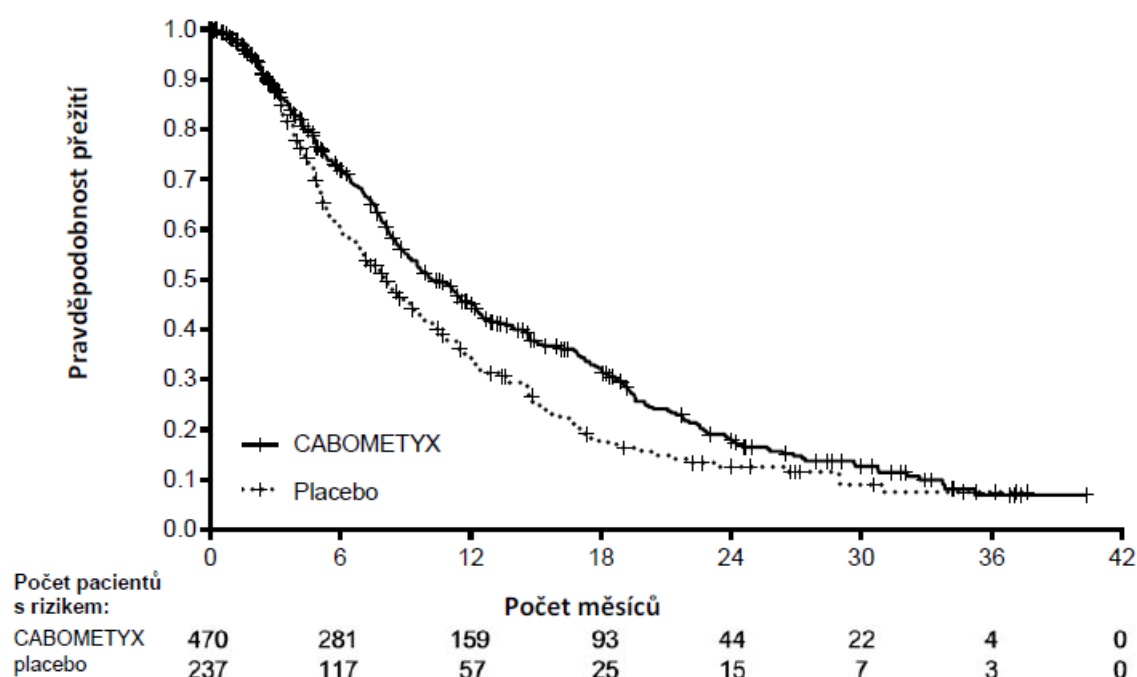
¹ Dvoustranný stratifikovaný log-rank test zahrnující jako stratifikační faktory (podle údajů IVRS) etiologii nemoci (HBV [s HCV nebo bez HCV], HCV [bez HBV] nebo jiná), zeměpisnou oblast (Asie, ostatní oblasti) a přítomnost mimojaterního rozšíření nemoci a/nebo makrovaskulární invazi (Ano, Ne)

² odhadnuto pomocí Coxova proporčního modelu rizik

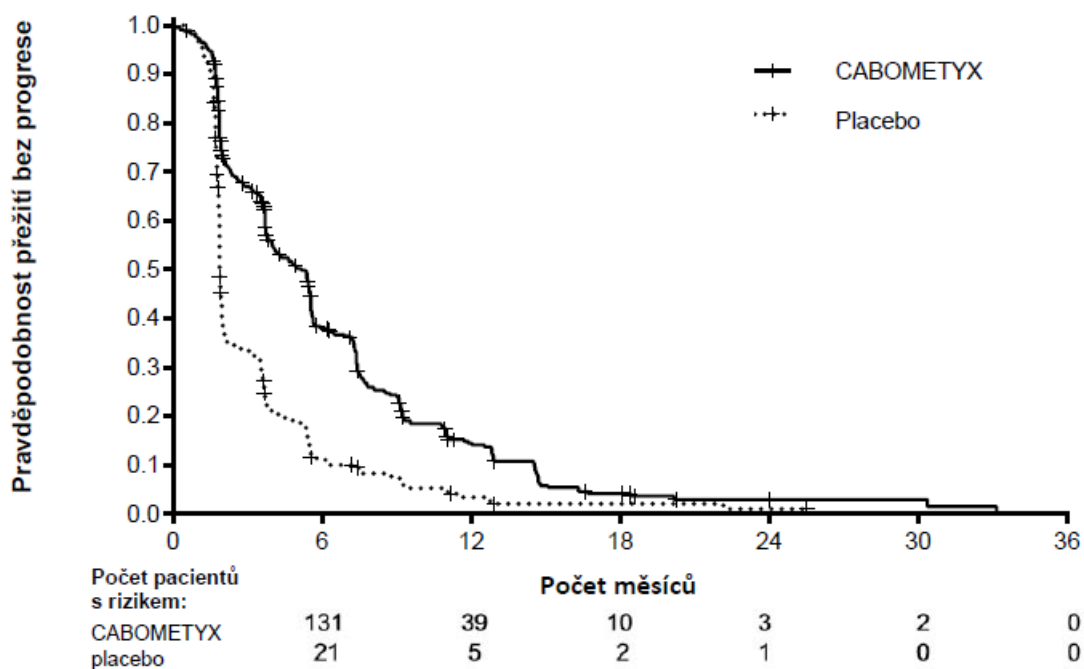
³ podle vyhodnocení zkoušejícím podle RECIST 1.1

⁴ stratifikovaný Cochran-Mantel-Haenszelův (CMH) test

Obr. 4: Kaplan-Meierova křivka celkového přežití (CELESTIAL)



Obr. 5: Kaplan-Meierova křivka přežití bez progrese (CELESTIAL)



Incidence neradiační systémové a lokální na játra cílené systémové ne-protokolové protinádorové léčby (NPACT) byla 26 % v rameni léčeném kabozantinibem a 33 % v rameni léčeném placebem. Pacienti léčení těmito terapiemi museli hodnocenou léčbu vysadit. Exploratorní analýza celkového přežití cenzurovaná 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) nespécifická 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 rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem CABOMETYX u všech podskupin pediatrické populace při léčbě hepatocelulárního karcinomu, karcinomu ledviny a ledvinné pánvičky (kromě nefroblastomu, nefroblastomatózy, světlobuněčného sarkomu, mesoblastického nefromu, renálního medulárního karcinomu a rhabdoidního tumoru ledvin) (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 pětinašobné 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 (CABOMETYX) byla pozorována o 19 % vyšší hodnota C_{\max} než u tobolek (COMETRIQ). U hodnot AUC byl zjištěn méně než 10% rozdíl.

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. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater nebyla změněna vazba na proteiny.

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 a 140 normálních 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 studiích poruchy funkce ledvin provedené s jednorázovou dávkou 60 mg kabozantinibu byly poměry geometrického průměru 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. Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin nebyli předmětem zkoumání.

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 ve střední hodnotě plazmatické 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 myši 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 dřeně 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 chvost. U králíků kabozantinib způsoboval změny fetálních měkkých tkání (zmenšená velikost sleziny, malé nebo chybějící střední laloky 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 densitu, 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 (porovnatelná 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

laktosa

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

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PCTFE blistr s protlačovací krycí hliníkovou fólií obsahující 7 potahovaných tablet. Jedna krabička obsahuje 4 blistry s 28 potahovanými tabletami.

HDPE lahvička s PP dětským bezpečnostním uzávěrem a 3 pouzdry se silikagelovým vysoušedlem. Jedna lahvička obsahuje 30 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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 (ČÍSLA)

Cabometyx 20 mg potahované tablety

EU/1/16/1136/001

EU/1/16/1136/002

Cabometyx 40 mg potahované tablety

EU/1/16/1136/003

EU/1/16/1136/004

Cabometyx 60 mg potahované tablety

EU/1/16/1136/005

EU/1/16/1136/006

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9.9.2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

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. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
FRANCIE

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**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti 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.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

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

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci 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 význačného 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

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

Potahovaná tableta
28 potahovaných tablet
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

Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány 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/1/16/1136/001
EU/1/16/1136/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

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:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CABOMETYX 20 mg potahované tablety
cabozantinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. JINÉ

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
28 potahovaných tablet
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

Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány 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/1/16/1136/003
EU/1/16/1136/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

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:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CABOMETYX 40 mg potahované tablety
cabozantinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CABOMETRYX 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
28 potahovaných tablet
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

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován 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/1/16/1136/005
EU/1/16/1136/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

čč.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

CABOMETRYX 60 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

CABOMETYX 60 mg potahované tablety
cabozantinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. JINÉ

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 POMOČNÝCH 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 <, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU>

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

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 <, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU>

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

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 <, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU>

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

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

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

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 lék k léčbě rakoviny obsahující léčivou látku kabozantinib.

Používá se k léčbě:

- pokročilých stadií určitého typu rakoviny ledvin, která se nazývá karcinom ledvin.
- rakoviny jater u dospělých, kteří byli již dříve léčeni určitým lékem k léčbě rakoviny (sorafenib).

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 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 onemocnění jater nebo ledvin.

Informujte svého lékaře, jestliže se Vás 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“.

Děti a dospívající

CABOMETYX se nedoporučuje podávat dětem ani dospívajícím. Účinky přípravku CABOMETYX u osob mladších než 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:

- léky k léčbě plísňových onemocnění, jako například itraconazol, ketokonazol a posakonazol
- léky k léčbě bakteriálních infekcí (antibiotika), jako například erythromycin, klarithromycin a rifampicin
- léky k léčbě alergie, jako například fexofenadin a ranolazin
- léky 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
- léky používané k ředění krve, jako například warfarin
- léky k léčbě vysokého krevního tlaku nebo jiných onemocnění srdce, jako například aliskiren, ambrisentan, dabigatran-etexilát, digoxin, talinolol a tolvaptan
- léky k léčbě cukrovky, jako například saxagliptin a sitagliptin
- léky k léčbě dny, jako například kolchicin
- léky k léčbě HIV nebo AIDS, jako například efavirenz, ritonavir, maravirok a emtricitabin
- léky k prevenci odmítnutí transplantátu (cyklosporin) a léčebné režimy s cyklosporinem při revmatoidní artritidě a psoriáze

Perorální antikoncepce

Jestliže užíváte perorální antikoncepci a přitom užíjete 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).

Užívání přípravku CABOMETYX s jídlem

CABOMETYX nesmíte užívat s jídlem. Nesmíte nic jíst nejméně 2 hodiny před užitím přípravku CABOMETYX a 1 hodinu po užití tohoto přípravku. 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. Obrat' 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.

Obrat' 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 kojít, protože kabozantinib a/nebo jeho metabolity se mohou vylučovat do mateřského mléka a mohou být škodlivé pro dítě.

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 Váš lékař řekl, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se CABOMETYX užívá

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

Musíte pokračovat v užívání tohoto přípravku, dokud lékař nerozhodne Vaši léčbu zastavit. Pokud se objeví závažné nežádoucí účinky, Váš lékař může rozhodnout změnit Vám dávku nebo zastavit léčbu dříve, než se původně plánovalo. Váš 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.

CABOMETYX se **nesmí** 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, užíjte zapomenutou dávku ihned, jakmile si vzpomenete. Další dávku užíjte v obvyklou dobu.
- Jestliže do užití další dávky zbývá méně než 12 hodin, pak vynechanou dávku neužívejte. Další dávku užíjte v obvyklou dobu.

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.
- Záchvaty, bolesti hlavy, zmatenost nebo obtíže se soustředěním. Mohou to být příznaky onemocnění nazývaného syndrom reverzibilní posteriorní leukoencefalopatie (RPLS). RPLS je vzácný (postihuje méně než 1 z 1000 osob).
- Pocit ospalosti, zmatenost nebo ztráta vědomí. To může být důsledkem potíží s játry.

Další nežádoucí účinky zahrnují:

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

- Podrážděný žaludek včetně průjmu, pocitu na zvracení, zvracení, zácpy, poruch trávení, 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 (zvýšení krevního tlaku)
- Anémie (nízký počet červených krvinek)
- 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

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

- Absces (nahromadění hnisu, s otokem a zánětem)
- Dehydratace
- Zvonění v uších
- Krevní sraženiny v žilách, tepnách a plicích
- Nízký počet krevních destiček a bílých krvinek
- Nízká hladina albuminu v krvi
- Zvýšení nebo snížení hladin glukózy 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 v krvi
-
- Necitlivost, brnění, pocit pálení nebo bolest končetin
- Bolestivé proděravění nebo abnormální propojení tkání v těle
- 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
- Alopecie (ztráta a řidnutí vlasů), změna barvy vlasů
- Bolest paží, nohou a kloubů, svalové křeče
- Bílkoviny v moči (určuje se testem)

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

- Křeče
- Nízký počet určitého typu bílých krvinek (lymfocytů)
- Pocit pálení nebo píchání na jazyku
- Zánět slinivky břišní
- Snížení odtoku žluči z jater
- Poškození kosti v čelisti
- Zvýšená hladina tuků v krvi
- Komplikace hojení ran

Není známo (poměr postižených osob není známý)

- Cévní mozková příhoda
- Srdeční příhoda

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 blistru, štítku lahvičky a krabičce 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.

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

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

CABOMETRYX 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 (E171), triacetin, žlutý oxid železitý (E172)

Jak CABOMETRYX vypadá a co obsahuje toto balení

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

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

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

CABOMETRYX tablety jsou dostupné v baleních obsahujících 4 blistry po 7 tabletách (celkem 28 tablet) nebo jednu plastovou lahvičku se 30 tabletami.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

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

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

Italia

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

България

PharmaSwiss EOOD
16, Troyanski Prohod Street,

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Kalnciema street 33-5

Floor 3, Office 8, Lagera,
1612 Sofia
Tel.: +359 2 8952 110

Česká republika

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

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

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

Deutschland, Österreich

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

Eesti

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

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

España

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

France

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
France
Tél: + 33 1 58 33 50 00

Hrvatska

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

Riga
LV 1046
Tel: +371 67622233

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Narbuto g. 43a,
08103 Vilnius
Tel. +370 700 33305

Magyarország

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

Nederland

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Ireland

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

United Kingdom

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

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>.

