

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cabozantinib Teva 20 mg potahované tablety
Cabozantinib Teva 40 mg potahované tablety
Cabozantinib Teva 60 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Cabozantinib Teva 20 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 25,34 mg kabozantinib-malátu v množství ekvivalentním 20 mg kabozantinibu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 12,4 mg laktózy.

Cabozantinib Teva 40 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50,68 mg kabozantinib-malátu v množství ekvivalentním 40 mg kabozantinibu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 24,80 mg laktózy.

Cabozantinib Teva 60 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje 76,02 mg kabozantinib-malátu v množství ekvivalentním 60 mg kabozantinibu.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 37,20 mg laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Cabozantinib Teva 20 mg potahované tablety

Světle žluté, kulaté potahované tablety, s vyraženým „TV“ na jedné straně a „1C“ na straně druhé.
Rozměr potahovaných tablet: přibližně 5,6 mm.

Cabozantinib Teva 40 mg potahované tablety

Žluté, kulaté potahované tablety s vyraženým „TV“ na jedné straně a „5C“ na straně druhé.
Rozměr potahovaných tablet: přibližně 8,0 mm.

Cabozantinib Teva 60 mg potahované tablety

Žluté, oválné potahované tablety a s vyraženým „TV“ na jedné straně a „7C“ na straně druhé.
Rozměr potahovaných tablet: přibližně 11,2 x 6,4 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Karcinom ledviny (RCC)

Cabozantinib Teva 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).

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

Hepatocelulární karcinom (HCC)

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

Diferencovaný karcinom štítné žlázy (DTC)

Cabozantinib Teva je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím diferencovaným karcinomem štítné žlázy (DTC), refrakterním nebo nezpůsobilým k léčbě pomocí radioaktivního jódu (RAI), u kterých došlo k progresi během předchozí systémové léčby nebo po ní.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

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

Cabozantinib Teva v monoterapii

K léčbě RCC, HCC a DTC je doporučena dávka přípravku Cabozantinib Teva 60 mg jednou denně.

Léčba má pokračovat, dokud pacient nepřestane vykazovat klinický přínos z léčby nebo dokud se nevyskytne nepřijatelná toxicita.

Cabozantinib Teva v kombinaci s nivolumabem k léčbě pokročilého RCC v první linii

Doporučená dávka přípravku Cabozantinib Teva 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 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 přerušení léčby a/nebo snížení dávky (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 Cabozantinib Teva podává v kombinaci s nivolumabem, doporučuje se snížit dávku na 20 mg přípravku Cabozantinib Teva jednou denně a poté na 20 mg obden den (doporučené úpravy léčby nivolumabem viz SmPC nivolumabu).

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 netolerovatelnými.

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

Tabulka 1: Doporučené úpravy dávky přípravku Cabozantinib Teva 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 dle potřeby. Zvažte znovuzahájení léčby 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 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 nižší dávkou. Pokud se nežádoucí účinek nevyřeší, léčbu trvale ukončete.
Zvýšení jaterních enzymů u pacientů s RCC léčených přípravkem Cabozantinib Teva v kombinaci s nivolumabem	
ALT nebo AST > 3 násobek ULN ale ≤ 10 násobek ULN bez současně se vyskytující hladiny celkového bilirubinu ≥ 2 násobek ULN	Přerušete podávání přípravku Cabozantinib Teva a nivolumabu, dokud se tyto nežádoucí účinky nezlepší na stupeň ≤ 1 . Při podezření na imunitní reakci může být zvažena 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 ≥ 2 násobek ULN	Trvale vysadte přípravek Cabozantinib Teva a nivolumabu.

	Při podezření na imunitně zprostředkovanou reakci může být zvážena léčba kortikosteroidy (viz SmPC nivolumabu).
--	---

Poznámka: Klasifikace toxicity v souladu s kritérii hodnocení nežádoucích účinků 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 populace

Starší pacienti

Při použití kabozantinibu u starších pacientů (≥ 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 dle Childa a 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 dle Childa a 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. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, nelze však doporučit dávkování.

Způsob podání

Cabozantinib Teva 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 Cabozantinib Teva.

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

U diferencovaného karcinomu štítné žlázy došlo v klinické studii (COSMIC-311) ke snížení dávky u 67 % a k přerušování podávání u 71 % pacientů léčených kabozantinibem. Dvě snížení dávky byla nutná u 33 % pacientů. Medián doby do prvního snížení dávky byl 57 dní a do prvního přerušování podávání 38,5 dne.

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 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).

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). Byly hlášeny vzácné případy syndromu mizejících žlučovýchodů. Všechny případy se vyskytly u pacientů, kteří dostávali inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce buď před nebo současně s léčbou kabozantinibem.

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 dle Childa a Pugh). Kabozantinib se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa a 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 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 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, antidiaroiiky nebo antacidy. Při přetrvávajících nebo recidivujících závažných gastrointestinálních nežádoucích účincích je nutno zvážit přerušování podávání, 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 ukončit 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 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 antiagregační léčbou. Pacienti s neléčenými nebo neúplně vyléčeným varixy s krvácením nebo s vysokým rizikem krvácení rovněž nebyli do této studie zařazeni.

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) a ve studii ověřující léčbu DTC (COSMIC-311) 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 stomatochirurgie 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, včetně hypertenzní krize. Před nasazením kabozantinibu má být krevní tlak stabilizován. Po zahájení léčby kabozantinibem je třeba krevní tlak často a pravidelně monitorovat a podle potřeby léčit antihypertenzní terapií. Pokud hypertenze přetrvává i přes použití antihypertenziv, má se přerušit podávání kabozantinibu, dokud se krevní tlak nedostane pod kontrolu a poté lze podávání kabozantinibu obnovit sníženou dávkou. 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 (osteonecrosis of the jaw, 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. Opatrnost je třeba u pacientů užívajících látky spojené s ONJ, jako jsou bisfosfonáty. 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 přerušování 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 ukončit.

Prodloužení intervalu QT

Kabozantinib se má používat s opatrností u pacientů s prodloužením intervalu QT 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 dříve 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, hypomagnesemie, hypokalcemie, hyponatremie). Hypokalcemie byla pozorována u kabozantinibu s vyšší frekvencí a/nebo zvýšenou závažností (včetně 3. a 4. stupně) u pacientů s karcinomem štítné žlázy ve srovnání s pacienty s jinými druhy rakoviny. 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, 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, grapefruitová šťáva) 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 receptorů H₂ 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 (kolesevelam), 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 nebyl studován. 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 (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 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 pneumonie, bolest břicha, průjem, nauzea, hypertenze, embolie, hyponatremie, plicní embolie, zvracení, dehydratace, únava, astenie, snížení chuti k jídlu, hluboká žilní trombóza, závrať, hypomagnesemie 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.

Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky v populaci DTC (výskyt $\geq 1\%$) jsou průjem, pleurální výpotek, pneumonie, plicní embolie, hypertenze, anemie, hluboká žilní trombóza, hypokalcemie, osteonekróza čelisti, bolest, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, zvracení a porucha funkce ledvin.

Nejčastější nežádoucí účinky jakéhokoli stupně (zaznamenalo je alespoň 25 % pacientů) v populaci DTC zahrnovaly průjem, PPES, hypertenzi, únavu, sníženou chuť k jídlu, nauzeu, zvýšení alaninaminotransferázy, zvýšení aspartátaminotransferázy a hypokalcemii.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky zjištěné ve sdruženém souboru údajů pro pacienty léčené kabozantinibem v monoterapii pro RCC, HCC a DTC (n = 1128) nebo hlášené po uvedení kabozantinibu na trh jsou uvedeny v tabulce 2. Nežádoucí účinky jsou zařazeny 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

Infekce a infestace	
Časté	absces, pneumonie
Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi časté	anemie, trombocytopenie
Časté	neutropenie, lymfopenie
Endokrinní poruchy	
Velmi časté	hypotyreóza*
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	snížená chuť k jídlu, hypomagnesemie, hypokalemie, hypalbuminemie
Časté	dehydratace, hypofosfatemie, hyponatremie, hypokalcemie, hyperkalemie, hyperbilirubinemie, hyperglykemie, hypoglykemie
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	dysgeuzie, bolest hlavy, závrať
Časté	periferní neuropatie ^a
Méně časté	konvulze, cévní mozková příhoda, syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté	tinitus
Srdeční poruchy	
Méně časté	akutní infarkt myokardu

Cévní poruchy	
Velmi časté	hypertenze, hemoragie ^{b*}
Časté	žilní trombóza ^c
Není známo	hypertenzní krize, arteriální trombóza, arteriální embolie
Není známo	aneurysmata a arteriální disekce
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi časté	dysfonie, dyspnoe, kašel
Časté	plicní embolie
Méně časté	pneumotorax
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	průjem [*] , nauzea, zvracení, stomatitida, zácpa, bolest břicha, dyspepsie
Časté	gastrointestinální perforace [*] , pankreatitida, píštěl [*] , gastroezofageální refluxní nemoc, hemoroidy, bolest v ústech, sucho v ústech, dysfagie
Méně časté	glosodynne
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté	jaterní encefalopatie [*]
Méně časté	cholestatická hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Velmi časté	syndrom palmoplantární erytrodysestezie, vyrážka,
Časté	pruritus, alopecie, suchá kůže, akneiformní dermatitida, změna barvy vlasů, hyperkeratóza, erytém
Není známo	kožní vaskulitida
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Velmi časté	bolest v končetinách
Časté	svalové spasmy, artralgie
Méně časté	osteonekróza čelisti
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté	proteinurie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	únava, zánět sliznic, astenie, periferní edém
Vyšetření^d	
Velmi časté	snížení tělesné hmotnosti, zvýšená hladina ALT, zvýšená hladina AST
Časté	zvýšená hladina ALP, zvýšená hladina GGT, zvýšená hladina kreatininu v krvi, zvýšená hladina amylázy, zvýšená hladina lipázy, zvýšené hodnoty cholesterolu v krvi, zvýšení triacylglycerolů
Poranění, otravy a procedurální komplikace	
Méně časté	komplikace hojení ran ^e

* Další charakterizace viz bod 4.8 Popis vybraných nežádoucích účinků

^a Včetně polyneuropatie, periferní neuropatie je zejména senzoričká

^b Včetně epistaxe jako nejčastěji hlášeného nežádoucího účinku

^c Všechny žilní trombózy včetně hluboké žilní trombózy

^d Na základě hlášených nežádoucích účinků

^e Porucha hojení, komplikace v místě incize a dehiscence rány

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 ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 3: Nežádoucí účinky kabozantinibu v kombinaci s nivolumabem

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

Méně časté	myokarditida
Cévní poruchy	
Velmi časté	hypertenze
Časté	trombóza ^a
Méně časté	arteriální embolie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi časté	dysfonie, dyspnoe, kašel
Časté	pneumonitida, plicní embolie, epistaxe, pleurální výpotek
Méně časté	pneumotorax
Gastrointestinální poruchy	
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 ^b , glosodynie
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté	hepatitida
Není známo	syndrom mizejících žlučovodů ^c
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Velmi časté	syndrom palmoplantární erytrodysestezie, vyrážka ^d , pruritus
Časté	alopecie, suchá kůže, erytém, změna barvy vlasů
Méně časté	psoriáza, kopřivka
Není známo	kožní vaskulitida
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Velmi časté	muskuloskeletální bolest ^e , artralgie, svalové spasmy
Časté	artritida
Méně časté	myopatie, osteonekróza čelisti, píštěl
Poruchy ledvin a močových cest	
Velmi časté	proteinurie
Časté	selhání ledvin, akutní poruchy funkce ledvin
Méně časté	nefritida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	únava, horečka, otok
Časté	bolest, bolest na hrudi
Vyšetření^f	
Velmi časté	zvýšená hladina ALT, zvýšení AST, hypofosfatemie, hypokalcemie, hypomagnesemie, hyponatremie, hyperglykemie, lymfopenie, zvýšení alkalické fosfatázy, zvýšená hladina lipázy, zvýšená hladina amylázy, trombocytopenie, zvýšená hladina kreatininu, anemie, leukopenie, hyperkalemie, neutropenie, hyperkalcemie, hypoglykemie, hypokalemie, zvýšení celkového bilirubinu, hypermagnesemie, hypernatremie, snížení tělesné hmotnosti,
Časté	zvýšené hodnoty cholesterolu v krvi, hypertriacylglycerolemie

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

^a 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.

^b Byly hlášeny fatální případy

^c Při předcházející nebo souběžné expozici inhibitoru kontrolních bodů imunitní reakce

^d 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.

^e Muskuloskeletální bolest je souhrnný pojem, který zahrnuje bolest zad, bolest kostí, muskuloskeletální bolest na hrudi, muskuloskeletální diskomfort, myalgie, bolest krku, bolest končetin, bolest páteře

^f 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 hypertriacylglycerolemie.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Údaje o následujících nežádoucích účincích jsou získány od pacientů léčených perorálně kabozantinibem v dávce 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, u HCC po předcházející systémové léčbě a u DTC u pacientů refrakterních nebo nezpůsobitelných k léčbě radioaktivním jódem (RAI), u kterých došlo k progresi během předchozí systémové léčby nebo po ní nebo u pacientů, kteří dostávali kabozantinib v dávce 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.

Ve studii DTC (COSMIC-311) byla GI perforace stupně 4 hlášena u jednoho pacienta (0,6 %) z pacientů léčených kabozantinibem a objevila se po 14 týdnech léčby.

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 byly 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) a ve studii ověřující léčbu DTC (COSMIC-311) 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); 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.

Ve studii ověřující léčbu DTC (COSMIC-311) byl průjem hlášen u 62 % pacientů léčených kabozantinibem (105/170); příhody stupně 3-4 byly u 7,6 %. Průjem vedl ke snížení dávky a přerušení podávání u 24/170 (14 %) a 36/170 (21 %) 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 průměrem.

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.

Ve studii ověřující léčbu DTC (COSMIC-311) byly hlášeny píštěle (dvě anální a jedna faryngeální píštěl) u 1,8 % (3/170) pacientů léčených kabozantinibem.

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

Ve studii ověřující léčbu DTC (COSMIC-311) činil výskyt silného krvácení (stupeň ≥ 3) 2,4 % u pacientů léčených kabozantinibem (4/170). Medián doby do nástupu byl 80,5 dne.

V klinickém programu podávání kabozantinibu došlo k fatálnímu krvácení.

Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES)

Ve studiích METEOR, CABOSUN, CA2099ER nebo CELESTIAL nebyl hlášen žádný případ PRES, PRES byl hlášen u jednoho pacienta ve studii ověřující léčbu DTC (COSMIC-311) a 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 > 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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).

Ve studii ověřující léčbu DTC (COSMIC-311) činil výskyt hypotyreózy 2,4 % (4/170), všechny byly stupně 1-2, žádný nevyžadoval úpravu léčby.

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

Pediatrická populace (viz bod 5.1)

Ve studii ADVL1211, studii s omezenou eskalací dávky kabozantinibu u pediatrických a dospívajících pacientů s recidivujícími nebo refrakterními solidními nádory včetně nádorů CNS, došlo k následujícím příhodám: zvýšení aspartátaminotransferázy (AST) (velmi časté, 76,9 %), zvýšená hladina alaninaminotransferázy (ALT) (velmi časté, 71,8 %), snížení počtu lymfocytů (velmi časté, 48,7 %), snížení počtu neutrofilů (velmi časté, 35,9 %) a zvýšená hladina lipázy (velmi časté, 33,3 %) byly pozorovány s vyšší frekvencí u všech subjektů ve všech dávkovacích skupinách zahrnutých v populaci ke sledování bezpečnosti (n=39) ve srovnání s dospělými. Zvýšený výskyt těchto preferovaných termínů se týká jakéhokoli stupně, i stupně 3/4 těchto nežádoucích účinků. Hlášené nežádoucí účinky jsou kvalitativně v souladu se známým bezpečnostním profilem kabozantinibu u dospělé populace. Malý počet subjektů však vylučuje konečné hodnocení trendů a frekvencí a další srovnání se známým bezpečnostním profilem kabozantinibu.

Ve studii ADVL1622 kabozantinibu u dětí a mladých dospělých s následujícími skupinami solidních tumorů: Ewingův sarkom, rhabdomyosarkom, non-rhabdomyosarkomy měkkých tkání (NRSTS), osteosarkom, Wilmsův tumor a další vzácné solidní tumory (nestatistická kohorta), byl bezpečnostní profil u dětí a mladých dospělých léčených kabozantinibem ve všech skupinách srovnatelný s bezpečnostním profilem pozorovaným u dospělých léčených kabozantinibem.

U dětí s otevřenými růstovými ploténkami bylo při léčbě kabozantinibem pozorováno rozšíření fýzy.

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 webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10

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 tyrosinkináz (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 receptorů VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor). Kabozantinib navíc inhibuje jiné tyrosinkinázy 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 intervalu QT 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 kabozantinibu 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 inhibítorem tyrosinkinázy VEGF receptoru (VEGFR TKI) byli

randomizováni (1:1) do skupin k užívání kabozantinibu (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 míra objektivní odpovědi (ORR) a celkové přežití (OS). Posouzení tumoru probíhalo každých 8 týdnů po dobu prvních 12 měsíců a poté každých 12 týdnů.

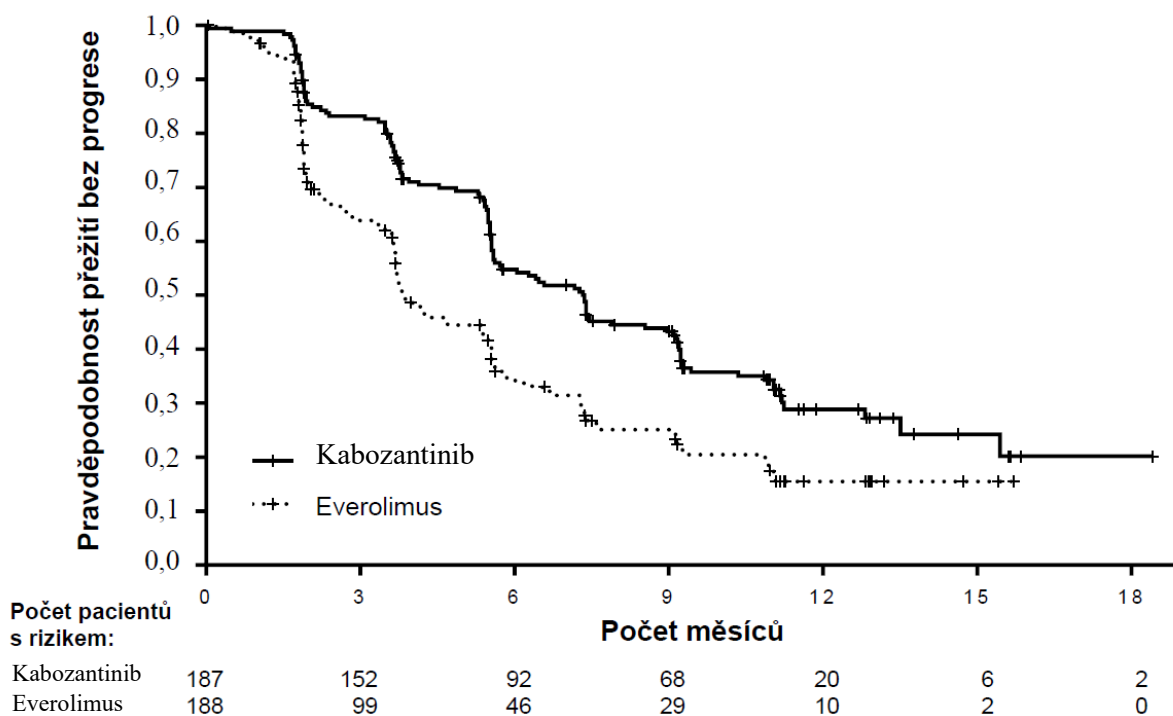
Počáteční demografické parametry a parametry onemocnění byly v rameni s kabozantinibem a s everolimem podobné. Většina pacientů byli muži (75 %), medián věku byl 62 let. Celkem 71 % z nich bylo doposud léčeno jen jedním VEGFR TKI; 41 % pacientů dostávalo sunitinib jako jediný předcházející VEGFR TKI. 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). Celkem 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 kabozantinib a 4,4 měsíce (rozmezí 0,21-18,9) u pacientů užívajících everolimus.

Kabozantinib 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 kabozantinib 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 kabozantinibu 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: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez progresu dle posouzení nezávislé komise radiologů u pacientů s RCC po předcházející terapii cílené na vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) (prvních 375 randomizovaných pacientů) (METEOR)

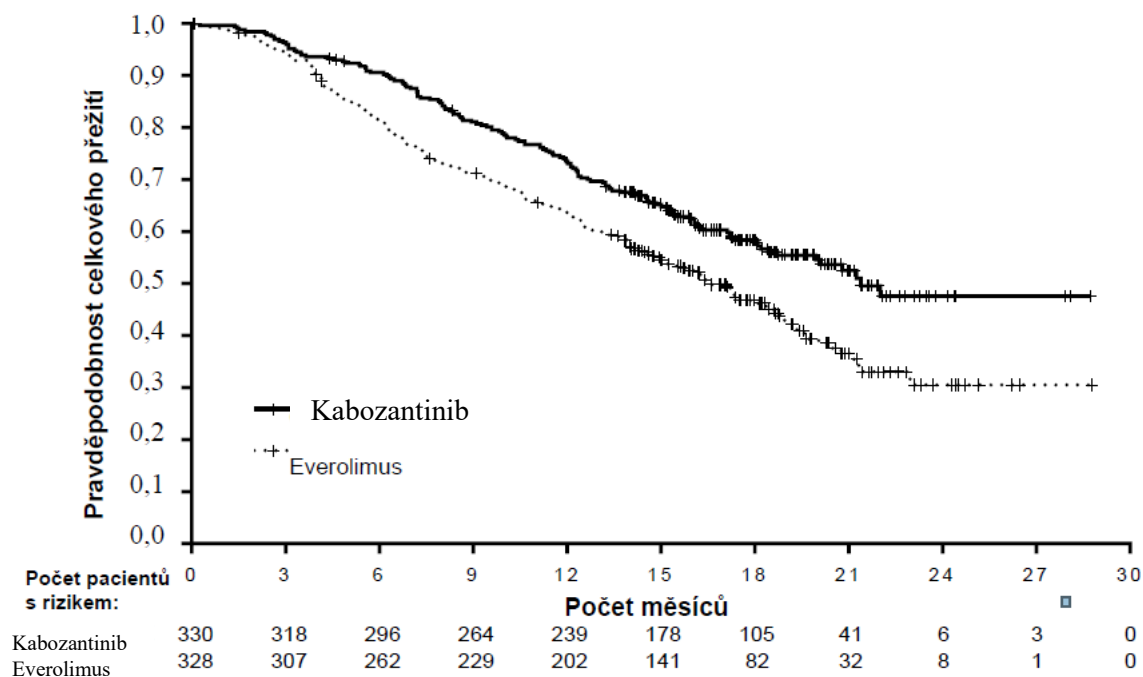


Tabulka 4: Souhrn výsledků PFS dle posouzení nezávislé komise radiologů u pacientů s RCC po předcházející terapii cílené na vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) (METEOR)

Cílový parametr	Populace primární PFS analýzy		Populace s léčebným záměrem	
	Kabozantinib	Everolimus	Kabozantinib	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), p-hodnota 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: Kaplanova-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	
	Kabozantinib	Everolimus	Kabozantinib	Everolimus
ORR (pouze částečné odpovědi) (95% CI)	17 % (13 %, 22 %)	3 % (2 %, 6 %)	24 % (19 %, 29 %)	4 % (2 %, 7 %)
p-hodnota 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

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

Bezpečnost a účinnost kabozantinibu 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 kabozantinibu (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 progresu (PFS). Sekundárními cílovými parametry účinnosti byly míra objektivní odpovědi (ORR) a celkové přežití (OS). Posouzení tumoru probíhalo každých 12 týdnů.

Počáteční demografické parametry a parametry onemocnění byly v rameni s kabozantinibem 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.

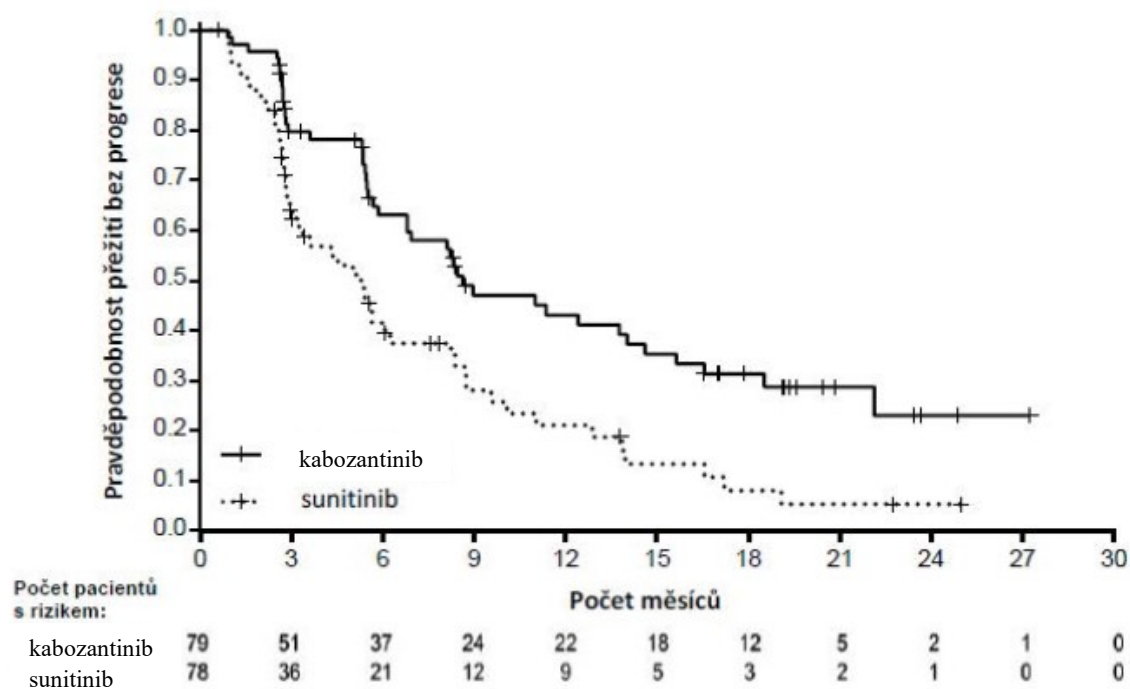
Kabozantinib vykázal statisticky významné zlepšení PFS oproti sunitinibu při retrospektivním zaslepeném posouzení nezávislou komisí radiologů (obrázek 3 a tabulka 6). Výsledky analýzy PFS určené zkoušejícím a nezávislou komisí radiologů byly konzistentní.

U pacientů s pozitivním i negativním stavem MET byl prokázán příznivý účinek kabozantinibu 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 kabozantinibem byla spojena s tendencí k delšímu přežití v porovnání se sunitinibem (tabulka 6). Studie nebyla určena k analýze OS a údaje nejsou dostatečné.

Nálezy ohledně míry objektivní odpovědi (ORR) jsou shrnuty v tabulce 6.

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



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

	kabozantinib (n=79)	sunitinib (n=78)
Přežití bez progresse (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: p-hodnota	p=0,0005	
Přežití bez progresse (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: p-hodnota	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)

^c 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) ≥ 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 (± 7 dní) po randomizaci. Následné hodnocení nádoru bylo prováděno každých 6 týdnů (± 7 dní) do 60. týdne, poté každých 12 týdnů (± 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 ≥ 65 let a 9,5 % ve věku ≥ 75 let. Většina pacientů byli muži (73,9 %) a běloši (81,9 %). Osm procent pacientů byli Asijci, 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 ≥ 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)

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

^a Stratifikovaný Coxův model proporčních rizik. Poměr rizik nivolumabu a kabozantinibu oproti sunitinibu.

^c Dvoustranný stratifikovaný log-rank test zahrnující p-hodnoty.

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

^d Na základě Kaplanovy-Meierovy analýzy.

^e Hranice pro statistickou významnost p-hodnoty $< 0,0111$.

^f CI založený na Clopperově a Pearsonově metodě.

^g Upravený rozdíl míry objektivních odpovědí (nivolumab + kabozantinib – sunitinib) založený na stratifikovaném DerSimonianové-Lairdově testu.

^h 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.

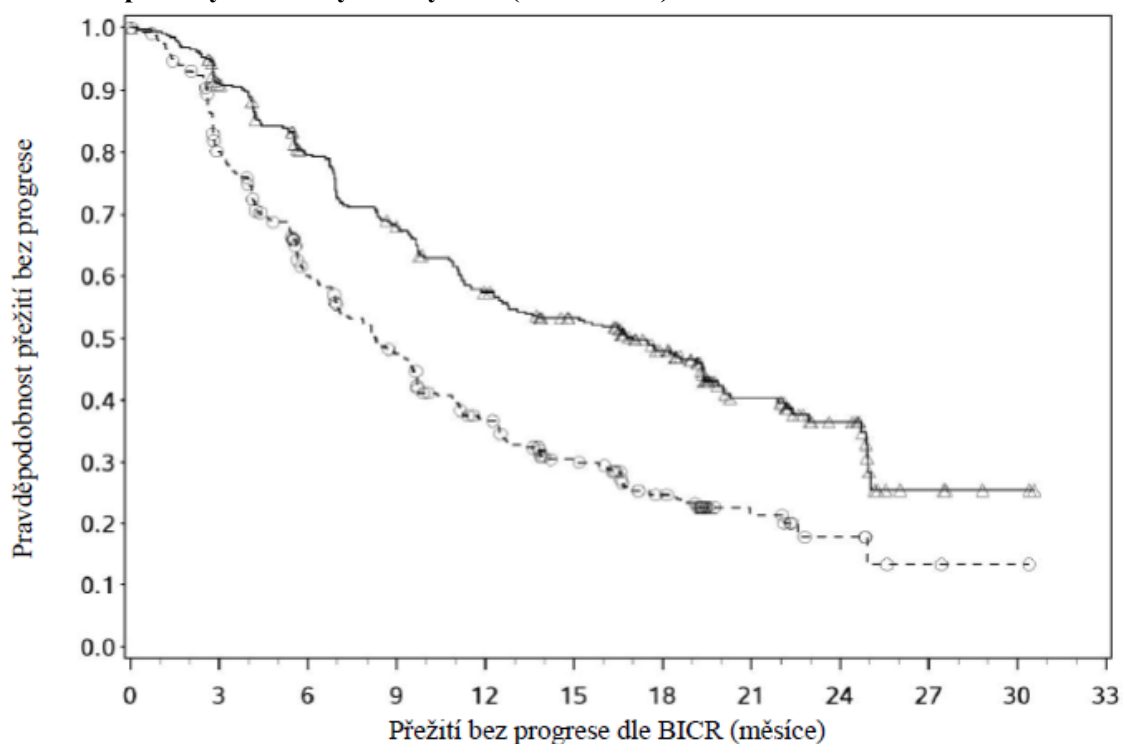
Přínos u PFS byl pozorován v rameni kabozantinibu v kombinaci s nivolumabem ve srovnání se sunitinibem bez ohledu na nádorovou expresi PD-L1. Medián PFS pro nádorovou expresi PD-L1 ≥ 1 % byl 13,08 měsíce u kabozantinibu v kombinaci s nivolumabem a 4,67 měsíců v rameni se

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: Kaplanovy-Meierovy křivky PFS (CA2099ER)



Počet subjektů s rizikem

Nivolumab + kabozantinib

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

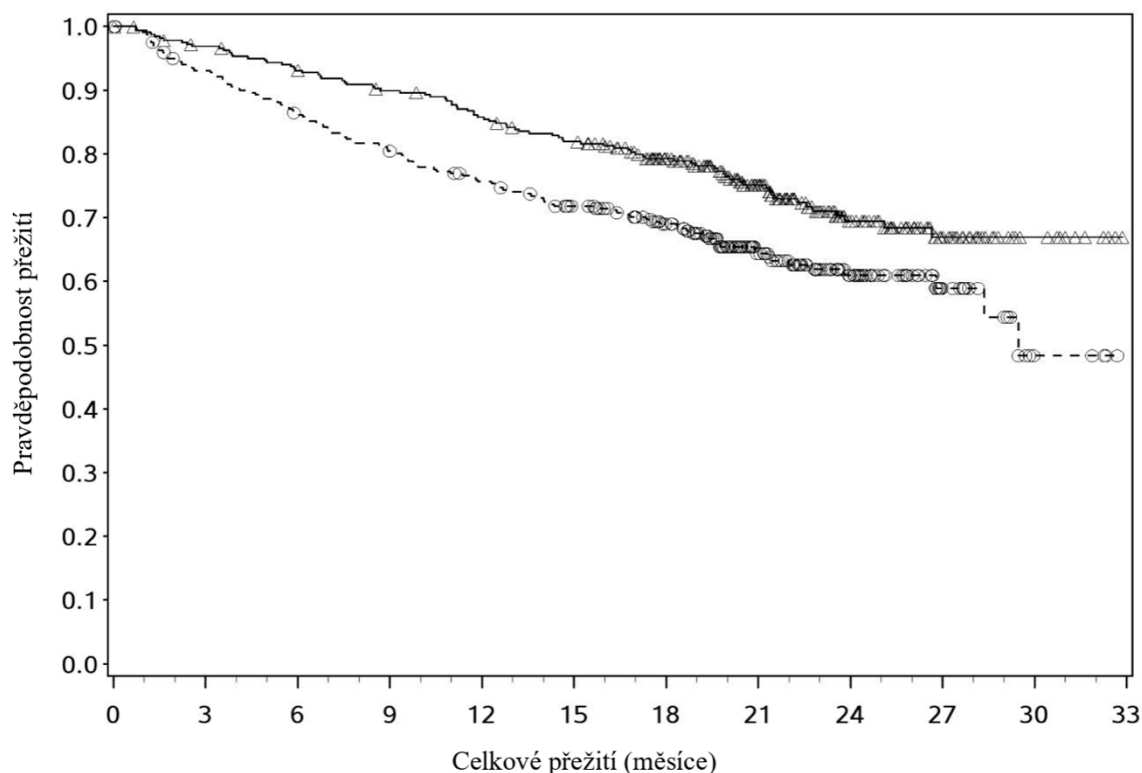
Sunitinib

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: Kaplanovy-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 kabozantinibu byly hodnoceny v randomizované dvojité zaslepené placebem kontrolované studii fáze 3 (CELESTIAL). 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 kabozantinibu (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 progresse (PFS) a míra 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 kabozantinibem 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 Asijci. Padesát tři procent (53 %) pacientů mělo stav ECOG 0 a 47 % pacientů mělo stav ECOG 1. Téměř všichni pacienti (99 %) patřili do třídy A dle Childa a Pugh, Jedno procento (1 %) pacientů patřilo do třídy B dle Childa a 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) ≥ 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 kabozantinibu 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)

	Kabozantinib (n=470)	Placebo (n=237)
Celkové přežití		
Medián OS (95% CI), měsíce	10,2 (9,1; 12,0)	8,0 (6,8; 9,4)
HR (95% CI) ^{1,2}	0,76 (0,63; 0,92)	
Hodnota p ¹	p=0,0049	
Přežití bez progresse (PFS)³		
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)	
p-hodnota ¹	p<0,0001	
Kaplanův-Meierův přibližný odhad procenta pacientů bez příhody po 3 měsících		
% (95% CI)	67,0 % (62,2 %; 71,3 %)	33,3 % (27,1 %; 39,7 %)
Míra 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)
p-hodnota ^{1,4}	p=0,0086	
Stabilní onemocnění	282 (60)	78 (33)
Progrese nemoci	98 (21)	131 (55)

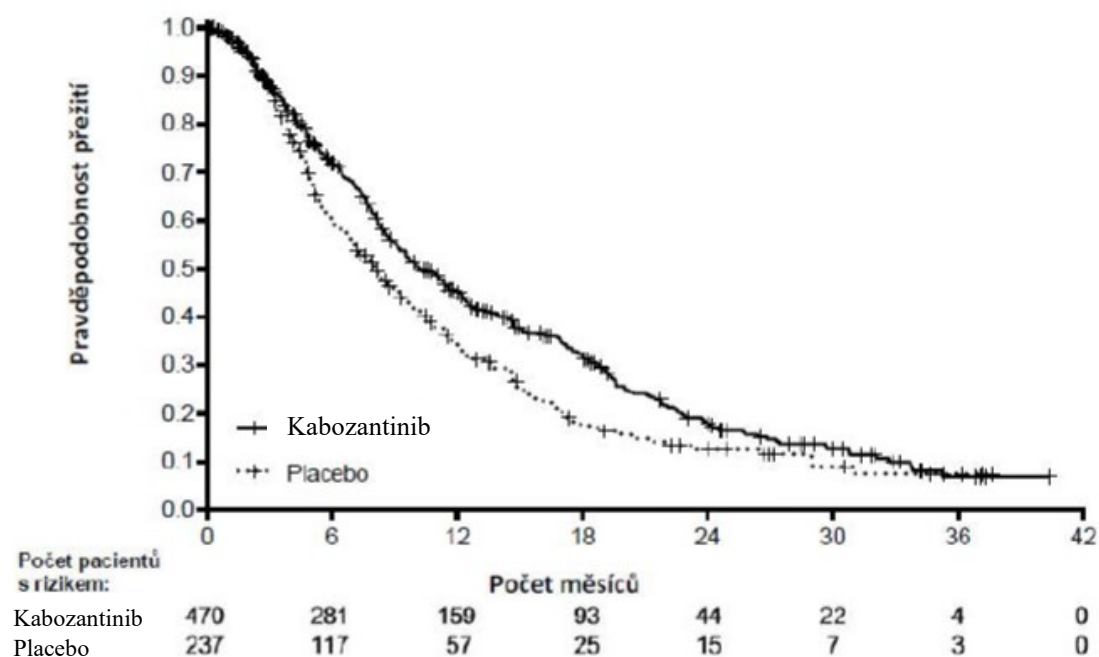
¹ Dvoustranný stratifikovaný log-rank test zahrnující jako stratifikační faktory (podle údajů IVRS) etiologii nemoci (HBV [s HCV nebo bez HCV], HCV [bez HBV] nebo jiná), zeměpisnou oblast (Asie, ostatní oblasti) a přítomnost mimojaterního rozšíření nemoci a/nebo makrovaskulární invazi (ano, ne)

² odhadnuto pomocí Coxova proporcionalního modelu rizik

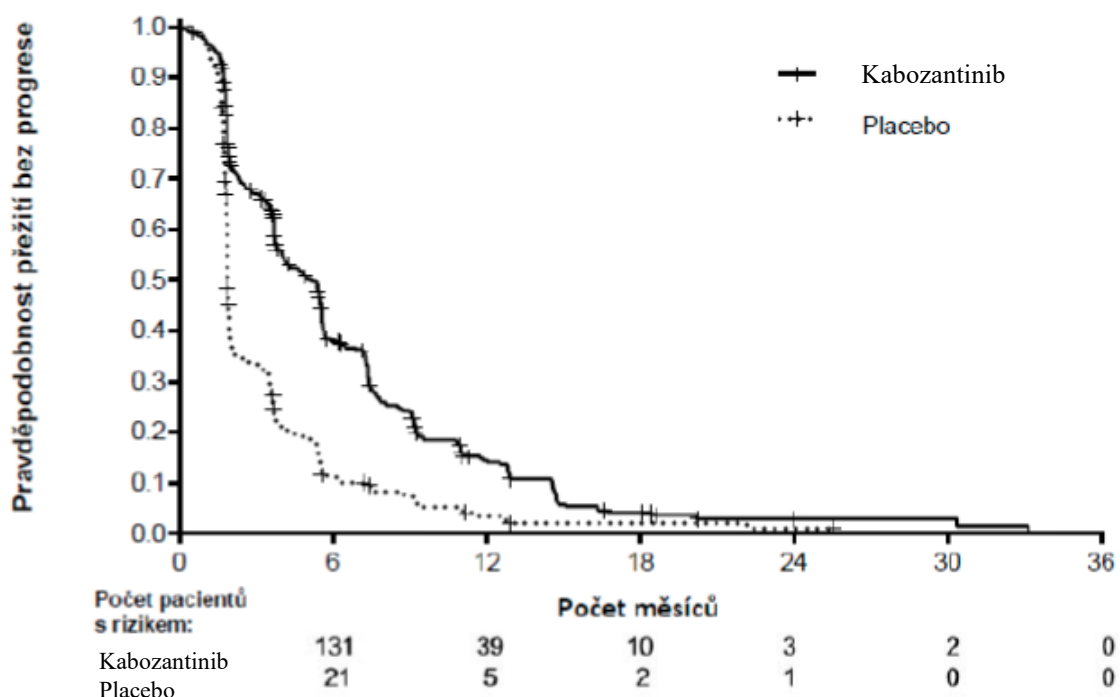
³ podle vyhodnocení zkoušejícím podle RECIST 1.1

⁴ stratifikovaný Cochran-Mantel-Haenszelův (CMH) test

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



Obr. 7: Kaplanova-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 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 p-hodnota = 0,0005). Kaplanovy-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 kabozantinibu na funkční skóre indexu EQ-5D. Po tomto období jsou o kvalitě života k dispozici pouze omezené údaje.

Diferencovaný karcinom štítné žlázy (DTC)

Placebem kontrolovaná studie u dospělých pacientů, kteří podstoupili předchozí systémovou léčbu a jsou refrakterní nebo nezpůsobilí k léčbě radioaktivním jódem (COSMIC-311)

Bezpečnost a účinnost kabozantinibu byla hodnocena v randomizované (2:1), dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, multicentrické studii (COSMIC-311) u dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím diferencovaným karcinomem štítné žlázy, který progredoval po maximálně dvou předchozích terapiích cílených na VEGFR (včetně, ale nejen, lenvatinibu nebo sorafenibu) a byl odolný vůči radioaktivnímu jódu nebo pacient nebyl způsobilý k léčbě radioaktivním jódem. Pacienti s měřitelným onemocněním a dokumentovanou radiografickou progresí hodnocenou zkoušejícím pomocí podle RECIST 1,1, během nebo po léčbě TKI cílené na VEGFR, byli randomizováni (n=258) k podávání kabozantinibu v dávce 60 mg perorálně jednou denně (n=170) nebo placebo (n= 88).

Randomizace byla stratifikována podle předchozího podávání lenvatinibu (ano vs. ne) a věku (≤ 65 let vs. > 65 let). Vhodní pacienti randomizováni k užívání placebo mohli přejít na kabozantinib po potvrzení progresivního onemocnění zaslepenou nezávislou radiologickou revizní komisí (BIRC). Pacienti pokračovali v zaslepené studijní léčbě, dokud pocítovali klinický přínos nebo dokud nedocházelo k nepřijatelné toxicitě. Primárními ukazateli výsledné účinnosti bylo přežití bez progresu (PFS) v populaci ITT a míra objektivní odpovědi (ORR) u prvních 100 randomizovaných pacientů, což bylo hodnoceno pomocí BIRC podle RECIST 1.1. Hodnocení nádoru bylo prováděno každých 8 týdnů po randomizaci během prvních 12 měsíců studie a poté každých 12 týdnů. Celkové přežití (OS) bylo dalším cílovým parametrem.

Primární analýza PFS zahrnovala 187 randomizovaných pacientů, 125 k léčbě kabozantinibem a 62 k užívání placebo. Základní demografické údaje a charakteristiky onemocnění byly pro obě léčebné skupiny obecně vyvážené. Medián věku byl 66 let (rozmezí 32 až 85 let), 51 % bylo ve věku ≥ 65 let, 13 % bylo ve věku ≥ 75 let. Většina pacientů byli běloši (70 %), 18 % pacientů byli Asijci a 55 % byly ženy. Histologicky mělo 55 % potvrzenou diagnózu papilárního karcinomu štítné žlázy, 48 % mělo folikulární karcinom štítné žlázy, včetně 17 % pacientů s karcinomem štítné žlázy z Hürthleových buněk. Metastázy byly přítomny u 95 % pacientů: v plicích u 68 %, v lymfatických uzlinách u 67 %, v kostech u 29 %, na pleuře u 18 % a v játrech u 15 %. Pět pacientů nedostalo předchozí RAI z důvodu nezpůsobilosti, 63 % dříve dostávalo lenvatinib, 60 % dříve užívalo sorafenib a 23 % užívalo sorafenib i lenvatinib. Základní výkonnostní stav ECOG byl 0 (48 %) nebo 1 (52 %). Medián doby léčby byl 4,4 měsíce v rameni s kabozantinibem a 2,3 měsíce v rameni s placebem.

Výsledky primární analýzy (s datem uzávěrky 19. srpna 2020 a mediánem sledování 6,2 měsíce pro PFS) a aktualizované analýzy (s datem uzávěrky 8. února 2021 a mediánem sledování 10,1 měsíce pro PFS) jsou uvedeny v tabulce 9. Studie neprokázala statisticky významné zlepšení ORR u pacientů randomizovaných k léčbě kabozantinibem (n=67) ve srovnání s placebem (n=33): 15 % vs. 0 %. Studie prokázala statisticky významné zlepšení PFS (medián sledování 6,2 měsíce) u pacientů randomizovaných k léčbě kabozantinibem (n=125) ve srovnání s placebem (n=62).

Byla provedena aktualizovaná analýza PFS a OS (medián sledování 10,1 měsíce) zahrnující 258 randomizovaných pacientů, 170 k léčbě kabozantinibem a 88 k užívání placebo.

Analýza celkového přežití byla zkrslena tím, že subjekty užívající placebo s potvrzenou progresí onemocnění měly možnost přejít na kabozantinib.

Tabulka 9: Výsledky účinnosti ze studie COSMIC-311

	Primární analýza ¹ (ITT)		Aktualizovaná analýza ² (kompletní ITT)	
	Kabozantinib (n=125)	Placebo (n=62)	Kabozantinib (n=170)	Placebo (n=88)
Přežití bez progres*				
Počet příhod, (%)	31 (25)	43 (69)	62 (36)	69 (78)
Progrese nemoci	25 (20)	41 (66)	50 (29)	65 (74)
Úmrtí	6 (4,8)	2 (3,2)	12 (7,1)	4 (4,5)
Medián PFS v měsících (96% CI)	NE (5,7; NE)	1,9 (1,8; 3,6)	11,0 (7,4; 13,8)	1,9 (1,9; 3,7)
Poměr rizik (96% CI) ³	0,22 (0,13; 0,36)		0,22 (0,15; 0,32)	
Hodnota p ⁴	< 0,0001			
Celkové přežití				
Příhody, n (%)	17 (14)	14 (23)	37 (22)	21 (24)
Poměr rizik ³ (95% CI)	0,54 (0,27; 1,11)		0,76 (0,45; 1,31)	
Primární analýza¹				
Míra objektivní odpovědi (ORR)⁵				
	Kabozantinib (n=67)		Placebo (n=33)	
Celková odezva, (%)	10 (15)		0 (0)	
Kompletní odpověď	0		0	
Částečná odpověď	10 (15)		0	
Stabilní onemocnění	46 (69)		14 (42)	
Progrese nemoci	4 (6)		18 (55)	

* Primární analýza PFS zahrnovala cenzorovaná data protinádorové léčby. Výsledné PFS u cenzorovaných i necenzorovaných dat bylo konzistentní.

CI, interval spolehlivosti; NE, nelze stanovit

¹ Datum uzávěrky primární analýzy je 19. srpna 2020.

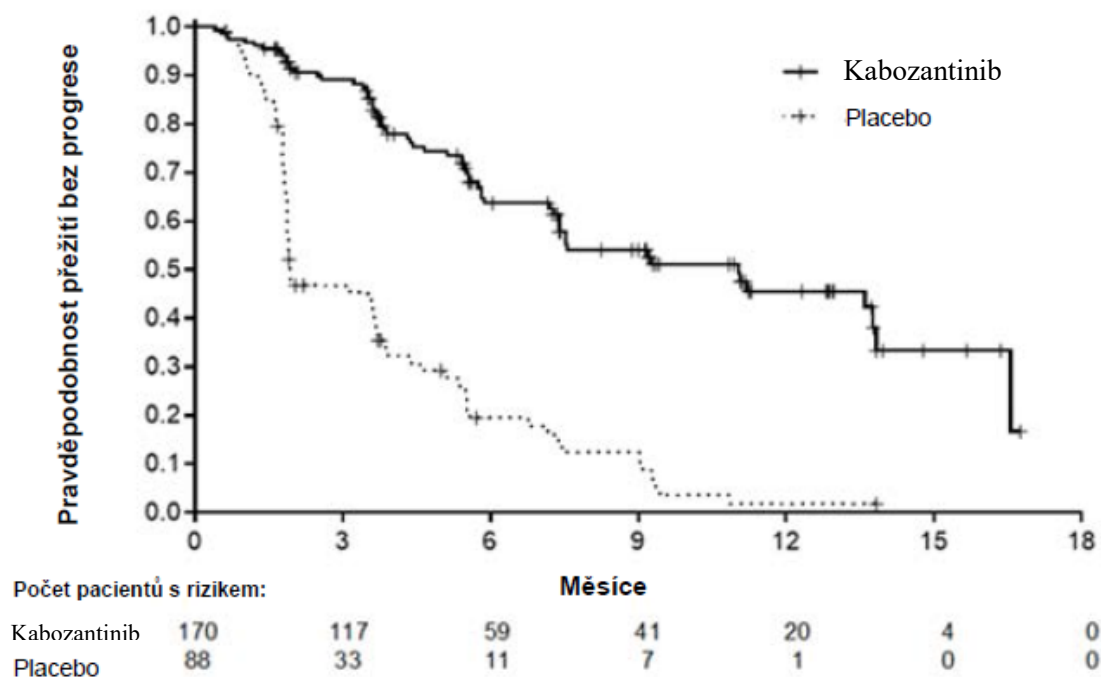
² Datum uzávěrky sekundární analýzy je 8. února 2021.

³ Odhadnuto pomocí Coxova modelu proporčních rizik.

⁴ Log-rank test stratifikovaný podle stratifikačních faktorů (podle údajů IXRS) předchozí léčba lenvatinibem (ano vs. ne) a věk (≤ 65 let vs. > 65 let).

⁵ Na základě prvních 100 pacientů zahrnutých do studie s mediánem sledování 8,9 měsíce, n=67 ve skupině kabozantinibu a n=33 ve skupině s placebem. Zlepšení ORR nebylo statisticky významné.

Obr. 8: Kaplanova-Meierova křivka Přežití bez progresce (PFS) ve studii COSMIC-311 (aktualizovaná analýza [datum uzávěrky: 8. února 2021], n=258



Pediatrická populace

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

ADVL 1211

Children Oncology Group (COG) provedla studii fáze 1 (ADVL1211) kabozantinibu u pediatrických pacientů se solidními tumory. Vhodní pacienti byli ve věku ≥ 2 roky a ≤ 18 let. V této studii byli pacienti zařazeni do 3 úrovní dávek: 30 mg/m², 40 mg/m² a 55 mg/m² jednou denně v kontinuálním dávkovacím schématu (týdenní dávkování podle BSA a zaokrouhloeno na nejbližších 20 mg).

Kabozantinib byl dávkován na základě plochy povrchu těla (BSA) podle dávkovacího nomogramu. Cílem bylo definovat toxicitu omezující dávku (dose limiting toxicity, DLT), stanovit doporučenou dávku fáze 2 (recommended phase 2 dose, RP2D), získat předběžná farmakokinetická data u dětí a prozkoumat účinnost u solidních tumorů. Bylo zařazeno 41 pacientů, z nichž 36 bylo plně hodnotitelných. Pacienti měli různé solidní tumory: MTC (n=5), osteosarkom (n=2), EWS (n=4), rhabdomyosarkom (RMS) (n=2), jiný sarkom měkkých tkání (STS) (n=4), Wilmsův tumor (WT) (n=2), hepatoblastom (n=2), HCC (n=2), RCC (n=3), tumory centrálního nervového systému (CNS) (n=9) a další (n=6).

Z 36 pacientů v hodnotitelné populaci měli čtyři pacienti (11,1 %) jako nejlepší odpověď částečnou odpověď (PR) a osm pacientů (22,2 %) dosáhlo stabilního onemocnění (SD) (trvajícím alespoň 6 cyklů). Z 12 pacientů s PR nebo SD po dobu delší nebo rovnající se 6 cyklům bylo 10 pacientů ve skupině užívající kabozantinib v dávce 40 mg/m² (7 pacientů) nebo 55 mg/m² (tři pacienti).

Na základě centrálního posouzení byly částečné odpovědi pozorovány u 2/5 pacientů s MTC, jednoho pacienta s Wilmsovým tumorem a u jednoho pacienta se sarkomem ze světlých buněk.

ADVL1622

Studie ADVL1622 hodnotila aktivitu kabozantinibu u vybraných pediatrických solidních tumorů. Tato multicentrická, otevřená dvoustupňová studie fáze 2 zahrnovala následující skupiny solidních tumorů:

skupinu non-osteosarkomu (včetně Ewingova sarkomu, rhabdomyosarkomu (RMS), non-rhabdomyosarkomů měkkých tkání (NRSTS) a Wilmsova tumoru), skupinu osteosarkomu a vzácných solidních tumorů (včetně medulárního karcinomu štítné žlázy (MTC), renálního karcinomu (RCC), hepatocelulárního karcinomu (HCC), hepatoblastomu, adrenokortikálního karcinomu a dalších solidních tumorů). Kabozantinib byl podáván perorálně jednou denně v kontinuálním dávkovacím schématu 28denních cyklů v dávce 40 mg/m²/den (kumulativní týdenní dávka 280 mg/m² s použitím dávkovacího nomogramu). Pacienti ve všech skupinách byli v době vstupu do studie ve věku ≥ 2 a ≤ 30 let kromě horní věkové hranice ≤ 18 let pro MTC, RCC a HCC.

U skupin non-osteosarkomu a vzácných tumorů byla primárním cílovým parametrem míra objektivní odpovědi (ORR). Pro skupinu osteosarkomu byl použit dvoustupňový design, který zahrnoval duální cílový parametr objektivní odpovědi (CR + PR) na základě Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) verze 1.1 a úspěšnost léčby definovanou jako SD po dobu ≥ 4 měsíců.

U pediatrických a dospívajících pacientů byla hodnocena FK kabozantinibu (viz bod 5.2).

Souhrn výsledků účinnosti

K termínu uzávěrky dat (30. června 2021) dostalo 108/109 pacientů alespoň jednu dávku kabozantinibu. Každá statistická kohorta ve skupině non-osteosarkomu zahrnovala 13 pacientů. V těchto statistických kohortách nebyly pozorovány žádné odpovědi. Skupina osteosarkomu zahrnovala celkem 29 pacientů, z nichž bylo 17 dětí (ve věku 9 až 17 let) a 12 dospělých (ve věku 18 až 22 let).

Ve skupině osteosarkomu všichni pacienti dostali předchozí systémovou léčbu. PR byla pozorována u jednoho dospělého a jednoho dítěte. Míra kontroly onemocnění (disease control rate, DCR) byla 34,5 % (95% CI: 17,9, 54,3).

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 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_c/F) odhadnut 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 metabolismu CYP3A4 jako neutralizační protilátka CYP3A4 inhibující tvorbu metabolitu XL184 N-oxidu o > 80 % při inkubaci katalyzované NADPH v lidských jaterních mikrozomech; 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 ¹⁴C-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-inf} o 19 % a 30 % vyšší u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (90% CI pro C_{max} 91,60-155,51 %; AUC_{0-inf} 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-inf} 79,61-140,11 %) než u pacientů s normální funkcí ledvin. Geometrický průměr volného kabozantinibu v plazmě metodou nejmenších čtverců AUC_{0-inf} 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 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.

Pediatrická populace

Údaje získané ze simulace provedené s populačním farmakokinetickým modelem vyvinutým u zdravých subjektů i dospělých pacientů s různým typem malignity ukazují, že u dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších dávka 40 mg kabozantinibu jednou denně pro pacienty < 40 kg nebo dávka 60 mg jednou denně u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 40 kg vede k podobné plazmatické expozici, jaká je dosažená u dospělých léčených 60 mg kabozantinibu jednou denně (viz bod 4.2).

Ve dvou klinických studiích provedených COG u pediatrických pacientů se solidními tumory (ADVL1211 a ADVL1622) byl kabozantinib dávkován na základě plochy povrchu těla (BSA) podle dávkovacího nomogramu s použitím dostupných 20mg a 60mg tablet určených pro dospělé. Mezi 55 pacienty byl medián věku 13 let (rozmezí: 4 až 18 let). Farmakokinetická populační analýza byla postavena na použití farmakokinetických dat shromážděných v obou studiích. Farmakokinetika kabozantinibu byla přiměřeně popsána na dvoukompartimentovém modelu s procesy eliminace kinetikou prvního řádu a procesy absorpce kinetikou prvního řádu. Nebylo prokázáno, že by věk, pohlaví, rasa, etnická příslušnost a typ nádoru ovlivňovaly farmakokinetiku kabozantinibu u dětí a dospívajících pacientů. Ukázalo se, že BSA je jediným významným prediktorem farmakokinetiky kabozantinibu. Ve vytvořeném modelu nebyla pozorována žádná závislost na dávce napříč třemi testovanými dávkovacími hladinami (30, 40 a 55 mg/m²). Expozice u dětí a dospívajících pacientů po podání dávky založené na BSA 40 mg/m² jsou podobné expozicím u dospělých s fixní dávkou 60 mg jednou denně.

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, lymfatické tkáně, ledviny, tkáně 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 kmene 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 samic 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 hematopoezu, 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 hematopoezy 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 s dalšími nálezy v mužském reprodukčním systému (degenerace a/nebo atrofie semenotvorných kanálků ve varlatech, snížení množství spermií v lumen nadvarlat), tato populace se však při srovnatelných dávkách zdála být citlivější na toxicitu kabozantinibu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

mikrokrytalická celulóza
laktóza
sodná sůl kroskarmelózy
hypromelóza (E 463)
koloidní bezvodý oxid křemičitý
magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

20 mg

částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E 1203)
oxid titaničitý (E 171)
makrogol 3350 (E 1521)
mastek (E 553b)
žlutý oxid železitý (E 172)
červený oxid železitý (E 172).

40 mg a 60 mg

částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol (E 1203)
oxid titaničitý (E 171)
makrogol 3350 (E 1521)
mastek (E 553b)
žlutý oxid železitý (E 172).

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

- OPA/Al/PVC – Al blistr nebo jednodávkový blistr obsahující 30 tablet.
- HPDE lahvička s PP dětským bezpečnostním uzávěrem a silikagelovým vysoušedlem obsahující 30 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

Teva B.V., Swensweg 5, Haarlem, 2031GA, Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Cabozantinib Teva 20 mg potahované tablety: 44/114/23-C

Cabozantinib Teva 40 mg potahované tablety: 44/115/23-C

Cabozantinib Teva 60 mg potahované tablety: 44/116/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. 7. 2025

10. DATUM PREVIZE TEXTU

24. 7. 2025