

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

COMETRIQ 20 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én hard kapsel inneholder kabozantinib-(S)-malat tilsvarende 20 mg kabozantinib. For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

De harde kapslene er grå med «XL184 20mg» trykket i svart på kapselen. Kapselen inneholder et gråhvitt til hvitt pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

COMETRIQ er indisert til behandling av pasienter med progressiv inoperabel lokalavansert eller metastatisk medullær tyreoidakarsinom.

For pasienter med ukjent eller negativ RET-mutasjonsstatus («rearranged during transfection»), bør muligheten for mindre nytte tas i betraktning før avgjørelsen om individuell behandling tas (se viktig informasjon i pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med COMETRIQ bør startes opp av en lege med erfaring i administrering av legemidler mot kreft.

Dosering

Den anbefalte dosen av COMETRIQ er 140 mg én gang daglig, tatt som én 80 mg oransje kapsel og tre 20 mg grå kapsler. Behandlingen bør fortsette inntil pasienten ikke lenger har klinisk effekt av behandlingen eller til det oppstår uakseptabel toksisitet.

Det kan forventes at et flertall av pasientene behandlet med COMETRIQ vil trenge én eller flere dosejusteringer (reduksjon og/eller avbrudd) på grunn av toksisitet. Pasientene bør derfor overvåkes nøye i løpet av de første åtte ukene av behandlingen (se pkt. 4.4).

Håndtering av mistenkte bivirkninger kan kreve midlertidig avbrudd av COMETRIQ-behandlingen og/eller dosereduksjon. Når reduksjon av dosen er nødvendig er det anbefalt å redusere til 100 mg daglig, tatt som én 80 mg oransje kapsel og én 20 mg grå kapsel, og deretter til 60 mg daglig, tatt som tre 20 mg grå kapsler.

Doseringsavbrudd er anbefalt for håndtering av CTCAE (felles terminologikriterier for bivirkninger) toksisitet av grad 3 eller høyere eller uakseptabel toksisitet av grad 2.

Dosereduksjoner er anbefalt ved bivirkninger som, hvis vedvarende, kan bli alvorlige eller uakseptable.

Ettersom de fleste bivirkninger kan oppstå tidlig i behandlingen bør legen evaluere pasienten nøye i løpet av de første åtte ukene av behandlingen for å fastslå om dosejustering er nødvendig. Bivirkninger som generelt oppstår tidlig inkluderer hypokalsemi, hypokalemi, trombocytopeni, hypertensjon, hånd-fot-syndrom (PPES) og gastrointestinale (GI) bivirkninger (abdominale smerter, smerter i munnen, inflammasjon i slimhinner, forstoppelse, diaré, oppkast).

Forekomsten av noen alvorlige bivirkninger (f.eks. gastrointestinal fistel) kan være avhengig av den kumulative dosen, og kan forekomme på et senere stadium av behandlingen.

Dersom en pasient glemmer en dose, bør ikke den glemte dosen tas dersom det er mindre enn 12 timer til neste dose.

Samtidig bruk av legemidler

Samtidig bruk av legemidler som er sterke hemmere av CYP3A4 bør brukes med forsiktighet, og kronisk bruk av andre legemidler som er potente induktorer av CYP3A4 bør unngås (se punkt 4.4 og 4.5).

Det bør vurderes å velge et alternativt legemiddel som har intet eller minimalt potensiale for å indukere eller hemme CYP3A4.

Eldre pasienter

Ingen spesifikk dosejustering er anbefalt for bruk av kabozantinib hos eldre (≥ 65 år). En tendens til økt forekomst av alvorlige bivirkninger har imidlertid blitt observert hos personer i alderen 75 år og eldre.

Rase

Det er lite erfaring med kabozantinib hos pasienter som ikke er hvite.

Nedsatt nyrefunksjon

Kabozantinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Kabozantinib er ikke anbefalt til bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, da sikkerhet og effekt ikke har blitt fastslått hos denne populasjonen.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon er anbefalt dose 60 mg kabozantinib én gang daglig. Overvåk pasienten for bivirkninger, og juster dosen eller avbryt doseringen etter behov (se pkt. 4.2). Kabozantinib er ikke anbefalt til bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, da sikkerhet og effekt ikke har blitt fastslått hos denne populasjonen.

Pasienter med nedsatt hjertefunksjon

Det er begrensede data fra pasienter med nedsatt hjertefunksjon. Det kan ikke gis spesifikke doseringsanbefalinger.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av kabozantinib hos barn i alderen < 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Kapslene skal svelges hele og ikke åpnes. Pasientene bør anmodes om ikke å spise noe i minst 2 timer før og til 1 time etter inntak av COMETRIQ.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Dosereduksjoner og opphold i doseringen skjedde hos henholdsvis 79 % og 72 % av kabozantinib-behandlede pasienter i den pivotale kliniske studien. To dosereduksjoner var nødvendig hos 41 % av pasientene. Mediantiden til første dosereduksjon var 43 dager, og til første doseringsavbrudd var 33 dager. Tett oppfølging av pasienter anbefales derfor i de første åtte ukene av behandlingen (se pkt. 4.2).

Perforeringer, fistler og intraabdominale abscesser

Alvorlige gastrointestinale perforeringer og fistler, noen ganger fatale, og intraabdominale abscesser har blitt observert i forbindelse med kabozantinib. Pasienter som nylig har hatt strålebehandling, har inflammatorisk tarmsykdom (f.eks. Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, peritonitt eller divertikulitt), har svulstinfiltrasjon av luftrøret eller bronkiene eller spiserøret, har komplikasjoner fra tidligere gastrointestinale kirurgi (spesielt når assosiert med forsinket eller ufullstendig helbredelse), eller har komplikasjoner fra tidligere strålebehandling mot thoraxhulen (inkludert mediastinum) bør vurderes nøye før oppstart av kabozantinib-behandling, og bør senere overvåkes nøye for symptomer på perforeringer og fistler. Fistler som ikke er gastrointestinale bør utelukkes, dersom det er hensiktsmessig, i tilfeller med utbrudd av mukositt etter behandlingsstart. Kabozantinib bør seponeres hos pasienter som opplever en gastrointestinale perforasjon eller en gastrointestinale eller ikke-gastrointestinale fistel.

Tromboemboliske hendelser

Venøs tromboembolisme og arteriell tromboembolisme har blitt observert i forbindelse med kabozantinib. Kabozantinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har risiko for, eller som tidligere har hatt disse hendelsene. Kabozantinib bør seponeres hos pasienter som utvikler akutt myokardinfarkt eller andre klinisk signifikante arterielle tromboemboliske komplikasjoner.

Blødninger

Blødninger har blitt observert i forbindelse med kabozantinib. Pasienter som viser tegn på svulstinvolvering av luftrøret eller bronkiene, eller som har hatt hemoptyse før behandlingsstart bør vurderes nøye før oppstart av kabozantinib-behandling. Kabozantinib bør ikke gis til pasienter med alvorlig blødning eller nylig hemoptyse.

Sårkomplikasjoner

Sårkomplikasjoner har blitt observert i forbindelse med kabozantinib. Kabozantinib-behandlingen bør, hvis mulig, stoppes minst 28 dager før planlagt kirurgi. Beslutningen om å gjenoppta kabozantinib-behandling etter kirurgi bør være basert på klinisk vurdering av tilstrekkelig sårtilheling. Kabozantinib bør seponeres hos pasienter med sårtilhelingskomplikasjoner som krever medisinsk intervensjon.

Hypertensjon

Hypertensjon har blitt observert i forbindelse med kabozantinib. Alle pasienter bør overvåkes for hypertensjon, og behandles etter behov med standard antihypertensiva. Ved vedvarende hypertensjon til tross for bruk av antihypertensiva bør kabozantinib-dosen reduseres. Kabozantinib bør seponeres hvis hypertensjonen er alvorlig og vedvarende til tross for antihypertensivabehandling og reduksjon i dosen av kabozantinib. Ved hypertensiv krise, bør kabozantinib seponeres.

Osteonekrose

Osteonekrose i kjeven (ONJ) har blitt observert i forbindelse med kabozantinib. En munnundersøkelse bør utføres før oppstart av kabozantinib og med jevne mellomrom under kabozantinib-behandling. Pasientene bør informeres om oral hygiene. Ved invasiv tannbehandling bør kabozantinib-behandlingen, dersom mulig, utføres minst 28 dager før planlagt kirurgi. Det må utvises forsiktighet hos pasienter som får legemidler som er forbundet med ONJ, som f.eks. bisfosfonater. Kabozantinib skal seponeres hos pasienter som opplever ONJ.

Hånd-fot-syndrom

Hånd-fot-syndrom (PPES) har blitt observert i forbindelse med kabozantinib. Når PPES er alvorlig, bør det vurderes om behandlingen med kabozantinib skal avbrytes. Kabozantinib kan gjenopptas med en lavere dose når PPES har gått tilbake til grad 1.

Proteinuri

Proteinuri har blitt observert i forbindelse med kabozantinib. Urinprotein bør måles regelmessig under kabozantinib-behandling. Kabozantinib bør seponeres hos pasienter som utvikler nefrotisk syndrom.

Reversibel posterior leukoencefalopati syndrom

Reversibel posterior leukoencefalopati syndrom (RPLS), også kjent som posterior reversibel encefalopati syndrom (PRES) er observert i forbindelse med kabozantinib. Kabozantinib-behandlingen bør avbrytes hos pasienter med RPLS.

Forlengelse av QT-intervallet

Kabozantinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har hatt forlenget QT-intervall, hos pasienter som bruker antiarytmika eller pasienter med relevant eksisterende hjertesykdom, bradykardi eller elektrolyttforstyrrelser. Når kabozantinib brukes bør regelmessig overvåking med EKG og elektrolyttmåling (serumkalsium, kalium og magnesium) vurderes. Samtidig behandling med sterke CYP3A4-hemmere, som kan øke plasmakonsentrasjonen av kabozantinib, bør brukes med forsiktighet.

CYP3A4-induktorer og -hemmere

Kabozantinib er et CYP3A4-substrat. Samtidig administrasjon av kabozantinib med den kraftige CYP3A4-hemmeren ketokonazol, resulterte i en økning i plasmaeksponeringen av kabozantinib. Forsiktighet bør utvises ved administrering av kabozantinib med midler som er kraftige CYP3A4-hemmere. Samtidig administrasjon av kabozantinib med den kraftige CYP3A4-induktoren rifampicin, resulterte i en reduksjon i plasmaeksponeringen av kabozantinib. Derfor bør kronisk administrering av legemidler som er kraftige CYP3A4-induktorer unngås samtidig med kabozantinib (se pkt. 4.2 og 4.5).

P-glykoproteinsubstrater

Kabozantinib var en hemmer ($IC_{50} = 7,0$ mikroM), men ikke et substrat av P-glykoprotein (P-gp) transport i et bidireksjonalt assaysystem med MDCK-MDR1-celler. Kabozantinib kan derfor ha potensiale til å øke plasmakonsentrasjonen av samtidig administrerte substrater av P-gp. Pasientene bør advares mot å ta et P-gp-substrat (f.eks. feksofenadin, aliskiren, ambrisentan, dabigatraneteksilat, digoksin, kolchisin, maraviroc, posakonazol, ranolazin, saksagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan) ved behandling med kabozantinib.

MRP2-hemmere

Administrasjon av MRP2-hemmere kan føre til økning i plasmakonsentrasjonen av kabozantinib. Samtidig bruk av MRP2-hemmere (f.eks. ciklosporin, efavirenz, emtricitabin) bør derfor gjøres med forsiktighet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av andre legemidler på kabozantinib

CYP3A4-hemmere og -induktorer

Administrasjon av den kraftige CYP3A4-hemmeren ketokonazol (400 mg daglig i 27 dager) til friske frivillige reduserte kabozantinib-clearance (med 29 %) og økte plasmaeksponeringen etter en enkeltdose kabozantinib (AUC) med 38 %. Samtidig administrering av kraftige CYP3A4-hemmere (f.eks. ritonavir, itraconazol, erytromycin, klaritromycin, grapefruktjuice) og kabozantinib bør derfor gjøres med forsiktighet.

Administrasjon av den kraftige CYP3A4-induktoren rifampicin (600 mg daglig i 31 dager) til friske frivillige økte kabozantinib-clearance (4,3 ganger) og reduserte plasmaeksponeringen etter en enkeltdose kabozantinib (AUC) med 77 %. Kronisk samtidig administrering av kraftige CYP3A4-

induktorer (f.eks. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital eller naturlegemidler som inneholder johannesurt [*Hypericum perforatum*]) og kabozantinib bør derfor unngås.

Legemidler som modifierer gastrisk pH

Samtidig administrasjon av protonpumpehemmeren (PPI) esomeprazol (40 mg daglig i 6 dager) og en enkelt dose på 100 mg kabozantinib til friske frivillige førte ikke til en klinisk signifikant effekt på plasmaeksposeringen for kabozantinib (AUC). Ingen dosejustering er nødvendig når legemidler som modifierer gastrisk pH (dvs. PPI, H₂-reseptorantagonister og antacida) gis samtidig med kabozantinib.

MRP2-hemmere

In vitro-data viser at kabozantinib er et substrat for MRP2. Administrasjon av MRP2-hemmere kan derfor føre til økning i plasmakonsentrasjonen av kabozantinib.

Midler som øker utskillelsen av gallesyre

Midler som øker utskillelsen av gallesyre, slik som kolestyramin og kolesevelam, kan føre til en interaksjon med kabozantinib og kan påvirke absorpsjon (eller reabsorpsjon) og resultere i potensielt redusert eksponering (se pkt. 5.2). Den kliniske betydningen av disse potensielle interaksjonene er ukjent.

Effekt av kabozantinib på andre legemidler

Effekten av kabozantinib på farmakokinetikken til prevensjonshormoner er ikke undersøkt. Ettersom uendret graviditetsforebyggende effekt ikke kan garanteres, anbefales en ekstra prevensjonsmetode, som for eksempel en barrieremetode.

På grunn av kabozantinibs høye bindingsgrad til plasmaproteiner (pkt. 5.2), kan en interaksjon med warfarin på grunn av fortrenkning fra plasmaproteiner være mulig. Ved en slik kombinasjon bør INR-verdier overvåkes.

P-glykoproteinsubstrater

Kabozantinib var en hemmer (IC₅₀ = 7,0 mikromol), men ikke et substrat av P-gp-transport i et bidireksjonalt assaysystem med MDCK-MDR1-celler. Kabozantinib kan derfor ha potensial til å øke plasmakonsentrasjonen av samtidig administrerte substrater av P-gp. Pasientene bør advares mot å ta et P-gp-substrat (f.eks. feksofenadin, aliskiren, ambrisentan, dabigatraneteksilat, digoksin, kolchisin, maraviroc, posakonazol, ranolazin, saksagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan) under behandling med kabozantinib.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner i fertil alder må rådes til å unngå graviditet under behandling med kabozantinib. Kvinnelige partnere til mannlige pasienter som tar kabozantinib må også unngå graviditet. Mannlige og kvinnelige pasienter og deres partnere må bruke sikker prevensjon under og i minst 4 måneder etter behandling. Da oral prevensjon muligens ikke kan anses som en «sikker prevensjonsmetode», bør den brukes sammen med en annen metode, som for eksempel en barrieremetode (se pkt. 4.5).

Graviditet

Det finnes ingen studier på bruk av kabozantinib hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist embryo-føtale og teratogene effekter (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent. Kabozantinib skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med kabozantinib nødvendig.

Amming

Det er ikke kjent om kabozantinib og/eller metabolitter utskilles i morsmelk. På grunn av potensiell risiko for spedbarnet skal mødre slutte å amme under behandling med kabozantinib, og i minst 4 måneder etter endt behandling.

Fertilitet

Det finnes ingen data på fertilitet hos mennesker. Basert på prekliniske sikkerhetsfunns, kan mannlig og kvinnelig fertilitet bli redusert ved behandling med kabozantinib (se pkt. 5.3). Både menn og kvinner bør anbefales å søke råd og vurdere oppbevaring av egg/sædceller før behandling.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Kabozantinib har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Bivirkninger som fatigue (tretthet) og svakhet har vært forbundet med kabozantinib. Derfor bør forsiktighet utvises ved bilkjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste alvorlige bivirkningene forbundet med kabozantinib er lungebetennelse, slimhinneinflammasjon, hypokalsemi, dysfagi, dehydrering, lungeemboli og hypertensjon. De vanligste bivirkningene av enhver grad (hos minst 20 % av pasientene) inkluderer diaré, hånd-fot-syndrom, vektreduksjon, nedsatt appetitt, kvalme, fatigue (tretthet), smaksforstyrrelser, forandringer i hårfarge, hypertensjon, stomatitt, forstoppelse, oppkast, inflammasjon i slimhinner, asteni og heshet.

De vanligste laboratorieavvikene var økt aspartataminotransferase (ASAT), økt alaninaminotransferase (ALAT), økt alkalisk fosfatase (ALP), lymfopeni, hypokalsemi, nøyotropeni, trombocytopeni, hypofosfatemi, hyperbilirubinemi, hypomagnesemi og hypokalemi.

Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkninger er listet opp i tabell 1 i henhold til MedDRA organklassesystem og frekvenskategorier. Frekvensen er basert på alle graderinger og er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger rapportert med kabozantinib

MedDRA- organklassesystem	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)
Infeksiøse og parasittære sykdommer		abscess (inkludert visceral, hud, tann), lungebetennelse, follikulitt, soppinfeksjon (inkludert hud, oral, genital)	aspergillose
Endokrine sykdommer		hypotyreose	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	redusert appetitt, hypokalsemi, hypofosfatemi, hyperbilirubinemi, hypokalemi, hypomagnesemi	dehydrering, hypoalbumeni	
Psykiatriske lidelser		angst, depresjon, forvirring	unormale drømmer, delirium
Nevrologiske sykdommer	smaksforstyrrelser, hodepine, svimmelhet	perifer nevropati, parestesi, manglende smak, tremor	ataksi, oppmerksomhetsforstyrrelse, hepatisk encefalopati, tap av bevissthet, taleforstyrrelser,

MedDRA- organklasser	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)
			transitorisk iskemisk anfall (TIA), posterior reversibel encefalopati-syndrom
Øyesykdommer		uklart syn	katarakt, konjunktivitt
Sykdommer i øre og labyrint		øresmerter, tinnitus	hypoakusis
Hjertesykdommer		atrieflimmer	angina pectoris, supraventrikulær takykardi
Karsykdommer	hypertensjon	hypotensjon, venøs trombose, blekhet, perifer kuldefølelse	arteriell trombose
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	dysfoni, orofaryngeal smerte	fistel som ikke er gastrointestinal (inkludert trakeal, pneumomediastinum, trakeo-øsofageal), lungeemboli, blødning i luftveiene (inkludert pulmonal, bronkial, trakeal), aspirasjonspneumoni	atelektase, faryngalødem, lungebetennelse
Gastrointestinale sykdommer	diaré, kvalme, stomatitt, forstoppelse, oppkast, magesmerter, dyspepsi, dysfagi, glossodyn	gastrointestinal perforasjon, gastrointestinal blødning, pankreatitt, hemoroider, anal fissur, anal betennelse, cheilit	gastrointestinal fistel, øsofagitt
Sykdommer i lever og galleveier		gallestein	
Hud- og underhudssykdommer	hånd-fot-syndrom, forandringer i hårfarge, utslett, tørr hud, alopeci, erytem	hyperkeratose, kviser, blemmer, unormal hårvekst, hudavskalling, hypopigmentering av huden	sår i huden, telangiectasi
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	artralgi, muskeltremor	muskel-/skjelettsmerter i brystet, osteonekrose i kjeven	rabdomyolyse
Sykdommer i nyre og urinveier		proteinuri, dysuri, hematuri	akutt nyresvikt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			amenoré, vaginal blødning
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	fatigue (tretthet), inflammasjon i slimhinner, asteni	nedsatt sårheling, frysninger, ansiktsødem	cyste, ansiktssmerter, lokalt ødem

MedDRA- organklasser	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)
Undersøkelser	vektreduksjon, økt serum-ALAT, -ASAT og -ALP, økt blod-LDH, økt blod-TSH, lymfopeni, nøytropeni, trombocytopeni	økt blodkreatininfosfokinase	forkortet aktivert partiell tromboplastintid, økt eosinofilantall, økt trombocytantall

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

En høyere verdi for tyreoidestimulerende hormon (TSH) enn normalt etter første dose ble observert hos 57 % av pasientene på kabozantinib versus 19 % av pasientene på placebo (uavhengig av utgangsverdier). Nitti-to prosent av pasientene på kabozantinib hadde en tidligere tyreoidektomi, og 89 % tok tyreoiderhormoner før første dose.

En økning fra utgangsnivået i korrigert QT-intervall ved Fridericia (QTcF) på 10 – 15 ms på dag 29 (men ikke på dag 1) etter oppstart av kabozantinib-behandling (med en dose på 140 mg én gang daglig) ble observert i en kontrollert klinisk studie av kreftpasienter. Denne effekten ble ikke forbundet med en endring i hjertets bølgeskjemamorfologi eller nye rytmer. Ingen kabozantinib-behandlede pasienter hadde en QTcF > 500 ms.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V*](#).

4.9 Overdosering

Det finnes ingen spesifikk behandling for overdose av kabozantinib, og mulige symptomer på overdosering har ikke blitt fastslått.

Ved mistenkt overdose skal kabozantinib seponeres og støttebehandling igangsettes. Metabolske kliniske laboratorieparametre bør måles minst ukentlig eller som ansett klinisk hensiktsmessig for å vurdere eventuelle endrede tendenser. Bivirkninger forbundet med overdosering skal behandles symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastisk middel, proteinkinasehemmer, ATC-kode: L01XE26

Virkningsmekanisme

Kabozantinib er et lite molekyl som hemmer flere reseptortyrosinkinaser (RTK) involvert i tumorvekst og angiogenese, patologisk beinremodellering og metastatisk progresjon av kreft. Kabozantinib ble vurdert for sin hemmende aktivitet mot en rekke kinaser, og ble identifisert som hemmer av reseptorene MET (hepatocyttevekstfaktor-reseptorprotein) og VEGF (vaskulær endotelial vekstfaktor). I tillegg hemmer kabozantinib andre tyrosinkinaser, inkludert RET, reseptoren GAS6 (AXL), stamcellefaktorreseptoren (KIT) og FMS-lignende tyrosinkinase-3 (FLT3).

Farmakodynamiske effekter

Kabozantinib viste doseavhengig tumorveksthemming, tumorregresjon og/eller hemmet metastase i et bredt spekter av prekliniske tumormodeller.

Effekt med kabozantinib ble observert hos pasienter med medullær tyreoideakreft med villtype eller mutant RET.

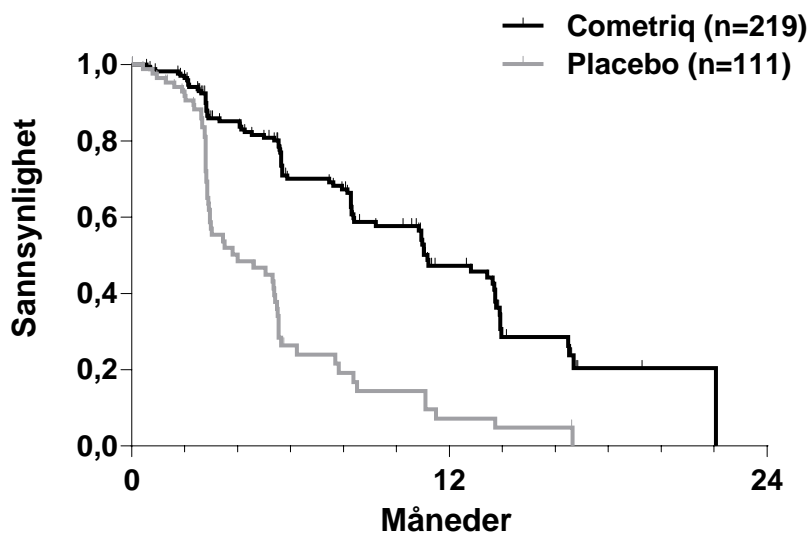
Kliniske data for medullær tyreoideakreft

En randomisert, dobbeltblindet multisenterstudie som sammenlignet kabozantinib (n=219) med placebo (n=111) ble utført hos pasienter med inoperabel lokalavansert eller metastatisk MTC og sykdomsprogresjon dokumentert radiografisk innen 14 måneder før studiestart. Det primære målet var å sammenligne progresjonsfri overlevelse (PFS) hos pasienter som fikk kabozantinib versus pasienter som fikk placebo. Delmålene var å sammenligne total responsrate (ORR) og total overlevelse (OS). Sentralisert, uavhengig, blindet gjennomgang av bildedata ble benyttet i vurderingen av PFS og ORR. Pasientene ble behandlet til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Resultatet av PFS-analysen, basert på den sentrale RECIST-vurderingen, viste en statistisk signifikant forskjell i varighet av PFS hos kabozantinib-gruppen versus placebogruppen: median varighet var 11,2 måneder for pasienter i kabozantinib-gruppen versus 4,0 måneder for pasienter i placebogruppen (stratifisert hasardratio [HR] = 0,28, 95 % KI: 0,19, 0,40; p<0,0001; figur 1). PFS-resultatene var konsistente for alle vurderte utgangsverdier og demografiske undergrupper, inkludert tidligere behandling med tyrosinkinasehemmere (som kan ha bestått av midler rettet mot veier forbundet med antiangiogenese), RET-mutasjonsstatus (inkludert pasienter med negativ RET-mutasjonsstatus), tidligere kreft- eller strålebehandling, eller foreliggende skjelettmetastaser.

ORR var henholdsvis 27,9 % og 0 % for pasienter i kabozantinib-gruppen og placebogruppen (p<0,0001; tabell 2). Median varighet av objektiv respons var 14,6 måneder (95 % KI: 11,1, 17,5) for pasienter i kabozantinib-gruppen.

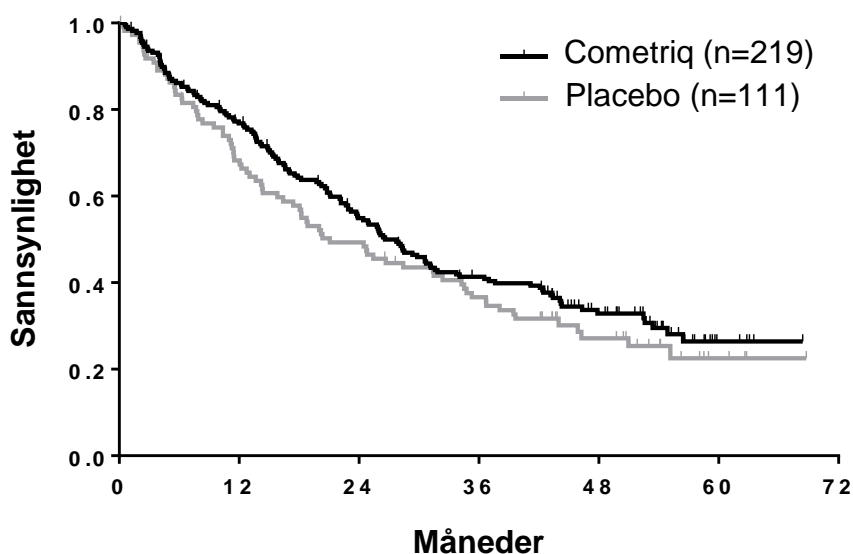
Figur 1: Kaplan Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse



Antall risikopasienter								
Måned	0	3	6	9	12	15	18	21
Cometriq	219	121	78	55	31	12	2	1
Placebo	111	35	11	6	3	2	0	0

Den endelige analysen av total overlevelse ble utført etter at 218 hendelser (dødsfall) hadde skjedd, og viser en trend for en økning i median overlevelse på 5,5 måneder i kabozantinib-gruppen: median (måneder) 26,6 kabozantinib vs. 21,1 placebo (HR = 0,85 [95 % KI: 0,64, 1,12], p = 0,2409).

Figur 2: Kaplan-Meier-kurve av total overlevelse



Tabell 2: Oversikt over de viktigste effektresultatene

	Kabozantinib	Placebo
Median progresjonsfri overlevelse	11,2 måneder	4,0 måneder
	HR: 0,28 (0,19, 0,40) p<0,0001	
Median total overlevelse	26,6 måneder	21,1 måneder
	HR: 0,85 (0,64, 1,12) p = 0,2409	
Total responsrate^a (95 % KI)	27,9 % (21,9 %, 34,5 %)	0 %
	p<0,0001	
Responsvarighet; median (95 % KI)	14,6 måneder (11,1, 17,5)	Ikke relevant
Sykdomskontrollrate^b (95 % KI)	55,3 % (48,3 %, 62,2 %)	13,5 % (7,6 %, 21,6 %)
Kalsitoninrespons^a	47 % (49/104) ^c	3 % (1/40) ^c
CEA-respons^a	33 % (47/143) ^c	2 % (1/55) ^c

^a Respons = CR + PR

^b Sykdomskontrollrate = SD+ ORR

^c Inkluderer pasienter som kunne evalueres for respons

RET-mutasjonsstatus

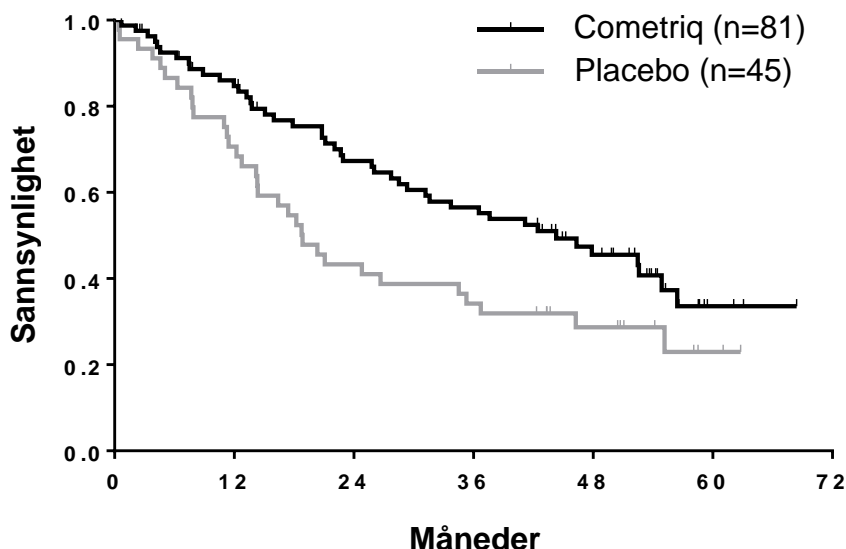
Av de 215 pasientene med tilstrekkelige data for å fastslå mutasjonsstatus, ble 78,6 % (n=169) klassifisert som *RET*-mutasjonspositiv (126 av disse var positive for M918T-mutasjonen), og 21,4 % (n=46) ble klassifisert som *RET*-mutasjonsnegativ. For ytterligere 115 pasienter kunne ikke *RET*-mutasjonsstatusen fastsettes eller var ukjent. Alle tre undergrupper viste økt PFS i kabozantinib-gruppen sammenlignet med placebogruppen (HR på henholdsvis 0,23, 0,53 og 0,30 for *RET*-mutasjonsundergruppene, positiv, negativ og ukjent). Objektive responsrater målt i disse undergruppene var generelt konsistente med PFS-resultatene, med *RET*-mutasjonsundergruppene, positiv, negativ og ukjent som viser tumorresponsrate på henholdsvis 32 %, 22 % og 25 %.

Videre genetiske analyser viste at en liten andel av pasientene hadde somatiske tumormutasjoner i *HRAS*, *KRAS* eller *NRAS*. Disse pasientene (n=16) viste signifikant forlengelse av PFS (HR på 0,15)

og en objektiv responsrate på 31 %. *RET*-mutasjonsnegative pasienter, uten tegn på RAS-mutasjon (n=33), viste en redusert nytte av kabozantinib med hensyn til PFS (HR på 0,87) og en lavere responsrate på 18 % sammenlignet med andre mutasjonsstatusundergrupper.

En signifikant forbedring i total overlevelse ble observert i undergruppen med *RET* M918T-mutasjonspositive pasienter (n=81/219 kabozantinib-gruppen): 44,3 måneder i kabozantinib-gruppen vs. 18,9 måneder i placebogruppen (HR = 0,60, p = 0,0255). Det var ingen forbedring i total overlevelse for undergruppene med negativ eller ukjent *RET* M918T.

Figur 3: Kaplan-Meier-analyse av total overlevelse blant forsøkspersoner med *RET* M918T-mutasjon



Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med kabozantinib i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved maligne solide svulster (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

Dette legemidlet er blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrering av kabozantinib oppnås maksimal plasmakonsentrasjon av kabozantinib 2 til 5 timer etter dosering. Tidsprofiler for plasmakonsentrasjon viser en annen absorpsjonstopp ca. 24 timer etter administrering, noe som tyder på at kabozantinib kan gjennomgå enterohepatisk resirkulasjon.

Gjentatt daglig dosering av kabozantinib 140 mg i 19 dager resulterte i en kabozantinib-akkumulering på ca. 4 til 5 ganger gjennomsnittet (basert på AUC) sammenlignet med en enkeltdose; stabil tilstand var oppnådd rundt dag 15.

Et fettriikt måltid økte C_{max} - og AUC-verdiene moderat (henholdsvis 41 % og 57 %) i forhold til hos friske frivillige som fikk en oral enkeltdose på 140 mg kabozantinib under fastende forhold. Det er ingen informasjon om den nøyaktige effekten av mat når den inntas 1 time etter administrering av kabozantinib.

Distribusjon

Kabozantinib er sterkt proteinbundet *in vitro* i menneskeplasma ($\geq 99,7\%$). Basert på den populasjonsfarmakokinetiske modellen (PK-modellen) er distribusjonsvolumet (V/F) ca. 349 liter (SE: $\pm 2,73\%$). Proteinbinding ble ikke endret hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Biotransformasjon

Kabozantinib ble metabolisert *in vivo*. Fire metabolitter var tilstede i plasma ved eksponering (AUC) høyere enn 10 % av opprinnelig: XL184-N-oksidi, XL184-amidspaltningprodukt, XL184-monohydroksidsulfat, og 6-desmetyl-amidspaltningprodukt-sulfat. To ikke-konjugerte metabolitter (XL184-N-oksidi og XL184-amidspaltningprodukt) besitter $< 1\%$ av målrettet kinasehemmingspotens av opprinnelig kabozantinib, der hver representerer $< 10\%$ av total legemiddelrelatert plasmaeksponering.

Kabozantinib er et substrat for CYP3A4 -metabolisme *in vitro*, som et nøytraliserende antistoff til CYP3A4-hemmet dannelse av metabolitt-XL184 N-oksidi med $> 80\%$ i en NADPH-katalysert human levermikrosomal (HLM)-inkubasjon. Nøytraliserende antistoffer mot CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 og CYP2E1 hadde derimot ingen effekt på dannelsen av kabozantinibmetabolitter. Et nøytraliserende antistoff mot CYP2C9 viste en minimal effekt på dannelsen av kabozantinibmetabolitter (dvs. $< 20\%$ reduksjon).

Eliminasjon

Den terminale plasmahalveringstiden for kabozantinib etter enkeltdose hos friske frivillige er ca. 120 timer. Gjennomsnittlig clearance (CL/F) ved stabil tilstand hos kreftpasienter ble anslått til å være 4,4 l/time i en populasjonsfarmakokinetisk analyse. Innenfor en 48-dagers innsamlingsperiode etter en enkeltdose av ^{14}C -kabozantinib hos friske frivillige ble ca. 81 % av den totale administrerte radioaktiviteten gjenfunnet, med 54 % i feces og 27 % i urin.

Farmakokinetikk i spesielle pasientpopulasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Resultater fra en studie av pasienter med nedsatt nyrefunksjon indikerer at forholdene mellom geometrisk LS-middelverdi for kabozantinib i plasma, C_{\max} og $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ var henholdsvis 19 % og 30 % høyere hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (90 % KI for C_{\max} 91,60 % til 155,51 %; $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ 98,79 % til 171,26 %), og henholdsvis 2 % og 6–7 % høyere (90 % KI for C_{\max} 78,64 % til 133,52 %; $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ 79,61 % til 140,11 %) hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon har ikke blitt studert.

Nedsatt leverfunksjon

Resultater fra en studie av pasienter med nedsatt leverfunksjon indikerer at eksponeringen ($\text{AUC}_{0-\text{inf}}$) økte med henholdsvis 81 % og 63 % hos pasienter med lett og moderat nedsatt leverfunksjon (90 % KI for $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$: 121,44 % til 270,34 % for lett og 107,37 % til 246,67 % for moderat). Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon har ikke blitt studert.

Rase

Ingen data er tilgjengelige for å fastslå en forskjell i PK basert på rase.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Bivirkninger er ikke observert i kliniske studier, men følgende effekter er sett hos dyr ved eksponeringsnivåer tilsvarende kliniske eksponeringsnivåer og er av mulig klinisk betydning:

I toksisitetstudier på rotter og hunder med gjentatt dosering i opptil 6 måneder, var målorganene for toksisitet mage- og tarmkanal, benmarg, lymfevev, nyrer, binyrer og vev i reproduksjonskanalen. NOAEL (no observed adverse effect level) for disse funnene var lavere enn klinisk eksponeringsnivå for mennesker ved den beregnede terapeutiske dosen.

Kabozantinib har ikke vist mutagent eller klastogent potensiale i et standardbatteri av gentoksisitetsanalyser. Kabozantinibs karsinogene potensiale har blitt evaluert i to arter: rasH2-transgene mus og Sprague-Dawley-rotter. I den toårige karsinogenitetsstudien med rotter besto de kabozantinib-relaterte neoplastiske funnene av en økt forekomst av benignt feokromocytom. Dette forekom alene eller sammen med malignt feokromocytom/komplekst malignt feokromocytom i binyremargen hos begge kjønn ved eksponering godt under tilsiktet human eksponering. Den kliniske relevansen av de observerte neoplastiske lesjonene i rotter er usikker, men trolig lav. Kabozantinib var ikke karsinogent i rasH2-musemodellen ved en litt høyere eksponering enn den terapeutiske eksponeringen beregnet på mennesker.

Fertilitetsstudier på rotter har vist redusert fertilitet hos hanner og hunner. I hunder ble hypospermatogenese sett hos hanner ved eksponeringsnivåer lavere enn kliniske eksponeringsnivåer for mennesker ved beregnet terapeutisk dose.

Embryoføtale utviklingsstudier ble utført på rotter og kaniner. Hos rotter forårsaket kabozantinib postimplantasjonstap, føtalt ødem, gane/leppespalte, dermal aplasi og bøydd eller rudimentær hale. Hos kaniner førte kabozantinib til føtale bløtvevsendringer (reduisert miltstørrelse, liten eller manglende mellomliggende lungelapp) og økt føtal forekomst av totalt antall misdannelser. NOAEL for embryoføtal toksisitet og teratogene funn var lavere enn kliniske eksponeringsnivåer for mennesker ved beregnet terapeutisk dose.

Juvenile rotter (sammenlignbare med en pediatrik populasjon > 2 år) som fikk administrert kabozantinib, viste økte parametre for hvite blodceller, redusert hematopoiese, pubertale/umodne kjønnsorganer hos hunner (uten forsinket skjedeåpning), tannabnormaliteter, redusert beinmineralinnhold og -tetthet, leverpigmentering og galleganghyperplasi. Funn i livmor/eggstokker og redusert hematopoiese syntes å være forbigående, mens effekter på beinparametre og leverpigmentering var vedvarende. Evaluering av unge rotter (sammenlignbare med en pediatrik populasjon < 2 år) er ikke utført.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold

Mikrokrystallinsk cellulose
Krysskarmellosenatrium
Natriumstivelsesglykolat
Vannfri kolloidal silika
Stearinsyre

Kapselskall

Gelatin
Svart jernoksid (E172)
Titandioksid (E171)

Trykkfarger

Skjellak
Svart jernoksid (E172)
Propylenglykol

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger av PVC/PE/PCTFE-Al med foliebakside, forseglet i sekundær varmeforseglet kartongemballasje.

Blisterbrett som inneholder:

21 x 20 mg kapsler (60 mg/dag dose for 7 dagers forbruk)

28-dagers pakning som inneholder:

84 kapsler (4 blisterbrett av 21 x 20 mg) (60 mg/dag dose for 28 dagers forbruk)

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/890/001 21 x 20 mg kapsler (60 mg/dag dose for 7 dagers forbruk)

EU/1/13/890/004 84 kapsler (4 blisterbrett av 21 x 20 mg) (60 mg/dag dose for 28 dagers forbruk)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. mars 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

COMETRIQ 20 mg harde kapsler
COMETRIQ 80 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én hard kapsel inneholder kabozantinib (*S*)-malat tilsvarende 20 mg eller 80 mg kabozantinib. For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

De harde kapslene er grå med «XL184 20mg» trykket i svart på kapselen. Kapselen inneholder et gråhvitt til hvitt pulver.

De harde kapslene er oransje med «XL184 80mg» trykket i svart på kapselen. Kapselen inneholder et gråhvitt til hvitt pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

COMETRIQ er indisert til behandling av voksne pasienter med progressiv inoperabel lokalavansert eller metastatisk medullær tyreoidkarsinom.

For pasienter med ukjent eller negativ RET-mutasjonsstatus («rearranged during transfection»), bør muligheten for mindre nytte tas i betraktning før avgjørelsen om individuell behandling tas (se viktig informasjon i pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med COMETRIQ bør startes opp av en lege med erfaring i administrering av legemidler mot kreft.

Dosering

Den anbefalte dosen av COMETRIQ er 140 mg én gang daglig, tatt som én 80 mg oransje kapsel og tre 20 mg grå kapsler. Behandlingen bør fortsette inntil pasienten ikke lenger har klinisk effekt av behandlingen eller til det oppstår uakseptabel toksisitet.

Det kan forventes at et flertall av pasientene behandlet med COMETRIQ vil trenge én eller flere dosejusteringer (reduksjon og/eller avbrudd) på grunn av toksisitet. Pasientene bør derfor overvåkes nøye i løpet av de første åtte ukene av behandlingen (se pkt. 4.4).

Håndtering av mistenkte bivirkninger kan kreve midlertidig avbrudd av COMETRIQ-behandlingen og/eller dosereduksjon. Når reduksjon av dosen er nødvendig er det anbefalt å redusere til 100 mg daglig, tatt som én 80 mg oransje kapsel og én 20 mg grå kapsel, og deretter til 60 mg daglig, tatt som tre 20 mg grå kapsler.

Doseringsavbrudd er anbefalt for håndtering av CTCAE (felles terminologikriterier for bivirkninger) toksisitet av grad 3 eller høyere eller uakseptabel toksisitet av grad 2.

Dosereduksjoner er anbefalt ved bivirkninger som, hvis vedvarende, kan bli alvorlige eller uakseptable.

Ettersom de fleste bivirkninger kan oppstå tidlig i behandlingen bør legen evaluere pasienten nøye i løpet av de første åtte ukene av behandlingen for å fastslå om dosejustering er nødvendig. Bivirkninger som generelt oppstår tidlig inkluderer hypokalsemi, hypokalemi, trombocytopeni, hypertensjon, hånd-fot-syndrom (PPES) og gastrointestinale (GI) bivirkninger (abdominale smerter, smerter i munnen, inflammasjon i slimhinner, forstoppelse, diaré, oppkast).

Forekomsten av noen alvorlige bivirkninger (f. eks. gastrointestinal fistel) kan være avhengig av den kumulative dosen, og kan forekomme på et senere stadium av behandlingen.

Dersom en pasient glemmer en dose, bør ikke den glemte dosen tas dersom det er mindre enn 12 timer til neste dose.

Samtidig bruk av legemidler

Samtidig bruk av legemidler som er sterke hemmere av CYP3A4 bør brukes med forsiktighet, og kronisk bruk av andre legemidler som er potente induktorer av CYP3A4 bør unngås (se punkt 4.4 og 4.5).

Det bør vurderes å velge et alternativt legemiddel som har intet eller minimalt potensiale for å indusere eller hemme CYP3A4.

Eldre pasienter

Ingen spesifikk dosejustering er anbefalt for bruk av kabozantinib hos eldre (≥ 65 år). En tendens til økt forekomst av alvorlige bivirkninger har imidlertid blitt observert hos personer i alderen 75 år og eldre.

Rase

Det er lite erfaring med kabozantinib hos pasienter som ikke er hvite.

Nedsatt nyrefunksjon

Kabozantinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Kabozantinib er ikke anbefalt til bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, da sikkerhet og effekt ikke har blitt fastslått hos denne populasjonen.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon er anbefalt dose 60 mg kabozantinib én gang daglig. Overvåk pasienten for bivirkninger, og juster dosen eller avbryt doseringen etter behov (se pkt. 4.2). Kabozantinib er ikke anbefalt til bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, da sikkerhet og effekt ikke har blitt fastslått hos denne populasjonen.

Pasienter med nedsatt hjertefunksjon

Det er begrensede data fra pasienter med nedsatt hjertefunksjon. Det kan ikke gis spesifikke doseringsanbefalinger.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av kabozantinib hos barn i alderen <18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Kapslene skal svelges hele og ikke åpnes. Pasientene bør anmodes om ikke å spise noe i minst 2 timer før og til 1 time etter inntak av COMETRIQ.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Dosereduksjoner og opphold i doseringen skjedde hos henholdsvis 79 % og 72 % av kabozantinib-behandlede pasienter i den pivotale kliniske studien. To dosereduksjoner var nødvendig hos 41 % av pasientene. Mediantiden til første dosereduksjon var 43 dager, og til første doseringsavbrudd var 33 dager. Tett oppfølging av pasienter anbefales derfor i de første åtte ukene av behandlingen (se pkt. 4.2).

Perforeringer, fistler og intra-abdominale abscesser

Alvorlige gastrointestinale perforeringer og fistler, noen ganger fatale, og intra-abdominale abscesser har blitt observert i forbindelse med kabozantinib. Pasienter som nylig har hatt strålebehandling, har inflammatorisk tarmsykdom (f.eks. Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, peritonitt eller divertikulitt), har svulstinfiltrasjon av luftrøret eller bronkiene eller spiserøret, har komplikasjoner fra tidligere gastrointestinal kirurgi (spesielt når assosiert med forsinket eller ufullstendig helbredelse), eller har komplikasjoner fra tidligere strålebehandling mot thoraxhulen (inkludert mediastinum) bør vurderes nøye før oppstart av kabozantinib-behandling, og bør senere overvåkes nøye for symptomer på perforeringer og fistler. Fistler som ikke er gastrointestinale bør utelukkes, dersom det er hensiktsmessig, i tilfeller med utbrudd av mukositt etter behandlingsstart. Kabozantinib bør seponeres hos pasienter som opplever en gastrointestinal perforasjon eller en gastrointestinal eller ikke-gastrointestinal fistel.

Tromboemboliske hendelser

Venøs tromboembolisme og arteriell tromboembolisme har blitt observert i forbindelse med kabozantinib. Kabozantinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har risiko for, eller som tidligere har hatt disse hendelsene. Kabozantinib bør seponeres hos pasienter som utvikler akutt myokardinfarkt eller andre klinisk signifikante arterielle tromboemboliske komplikasjoner.

Blødninger

Blødninger har blitt observert i forbindelse med kabozantinib. Pasienter som viser tegn på svulstinvolvering av luftrøret eller bronkiene, eller som har hatt hemoptyse før behandlingsstart bør vurderes nøye før oppstart av kabozantinib-behandling. Kabozantinib bør ikke gis til pasienter med alvorlig blødning eller nylig hemoptyse.

Sårkomplikasjoner

Sårkomplikasjoner har blitt observert i forbindelse med kabozantinib. Kabozantinib-behandlingen bør, hvis mulig, stoppes minst 28 dager før planlagt kirurgi. Beslutningen om å gjenoppta kabozantinib-behandling etter kirurgi bør være basert på klinisk vurdering av tilstrekkelig sårtilheling. Kabozantinib bør seponeres hos pasienter med sårtilhelingskomplikasjoner som krever medisinsk intervensjon.

Hypertensjon

Hypertensjon har blitt observert i forbindelse med kabozantinib. Alle pasienter bør overvåkes for hypertensjon, og behandles etter behov med standard antihypertensiva. Ved vedvarende hypertensjon til tross for bruk av antihypertensiva bør kabozantinib-dosen reduseres. Kabozantinib bør seponeres hvis hypertensjonen er alvorlig og vedvarende til tross for antihypertensivabehandling og reduksjon i dosen av kabozantinib. Ved hypertensiv krise, bør kabozantinib seponeres.

Osteonekrose

Osteonekrose i kjeven (ONJ) har blitt observert i forbindelse med kabozantinib. En munnundersøkelse bør utføres før oppstart av kabozantinib og med jevne mellomrom under kabozantinib-behandling. Pasientene bør informeres om oral hygiene. Ved invasiv tannbehandling bør kabozantinib-behandlingen, dersom mulig, utføres minst 28 dager før planlagt kirurgi. Det må utvises forsiktighet

hos pasienter som får legemidler som er forbundet med ONJ, som f.eks. bisfosfonater. Kabozantinib skal seponeres hos pasienter som opplever ONJ.

Hånd-fot-syndrom

Hånd-fot-syndrom (PPES) har blitt observert i forbindelse med kabozantinib. Når PPES er alvorlig, bør det vurderes om behandlingen med kabozantinib skal avbrytes. Kabozantinib kan gjenopptas med en lavere dose når PPES har gått tilbake til grad 1.

Proteinuri

Proteinuri har blitt observert i forbindelse med kabozantinib. Urinprotein bør måles regelmessig under kabozantinib-behandling. Kabozantinib bør seponeres hos pasienter som utvikler nefrotisk syndrom.

Reversibel posterior leukoencefalopati-syndrom

Reversibel posterior leukoencefalopati-syndrom (RPLS), også kjent som posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES) er observert i forbindelse med kabozantinib. Kabozantinib-behandlingen bør avbrytes hos pasienter med RPLS.

Forlengelse av QT-intervallet

Kabozantinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har hatt forlenget QT-intervall, hos pasienter som bruker antiarytmika eller pasienter med relevant eksisterende hjertesykdom, bradykardi eller elektrolyttforstyrrelser. Når kabozantinib brukes bør regelmessig overvåking med EKG og elektrolyttmåling (serumkalsium, kalium og magnesium) vurderes. Samtidig behandling med sterke CYP3A4-hemmere, som kan øke plasmakonsentrasjonen av kabozantinib, bør brukes med forsiktighet.

CYP3A4-induktorer og -hemmere

Kabozantinib er et CYP3A4-substrat. Samtidig administrasjon av kabozantinib med den kraftige CYP3A4-hemmeren ketokonazol, resulterte i en økning i plasmaeksponeringen av kabozantinib. Forsiktighet bør utvises ved administrering av kabozantinib med midler som er kraftige CYP3A4-hemmere. Samtidig administrasjon av kabozantinib med den kraftige CYP3A4-induktoren rifampicin, resulterte i en reduksjon i plasmaeksponeringen av kabozantinib. Derfor bør kronisk administrering av legemidler som er kraftige CYP3A4-induktorer unngås samtidig med kabozantinib (se pkt. 4.2 og 4.5).

P-glykoproteinsubstrater

Kabozantinib var en hemmer ($IC_{50} = 7,0$ mikroM), men ikke et substrat av P-glykoprotein (P-gp) transport i et bidireksjonalt assaysystem med MDCK-MDR1-celler. Kabozantinib kan derfor ha potensiale til å øke plasmakonsentrasjonen av samtidig administrerte substrater av P-gp. Pasientene bør advares mot å ta et P-gp-substrat (f.eks. feksofenadin, aliskiren, ambrisentan, dabigatraneteksilat, digoksin, kolchisin, maraviroc, posakonazol, ranolazin, saksagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan) ved behandling med kabozantinib.

MRP2-hemmere

Administrasjon av MRP2-hemmere kan føre til økning i plasmakonsentrasjonen av kabozantinib. Samtidig bruk av MRP2-hemmere (f.eks. ciklosporin, efavirenz, emtricitabin) bør derfor gjøres med forsiktighet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av andre legemidler på kabozantinib

CYP3A4-hemmere og -induktorer

Administrasjon av den kraftige CYP3A4-hemmeren ketokonazol (400 mg daglig i 27 dager) til friske frivillige reduserte kabozantinib-clearance (med 29 %) og økte plasmaeksponeringen etter en enkelt dose kabozantinib (AUC) med 38 %. Samtidig administrering av kraftige CYP3A4-hemmere (f.eks. ritonavir, itraconazol, erytromycin, klaritromycin, grapefruktjuice) og kabozantinib bør derfor gjøres med forsiktighet.

Administrasjon av den kraftige CYP3A4-induktoren rifampicin (600 mg daglig i 31 dager), til friske frivillige økte kabozantinib-clearance (4,3 ganger), og reduserte plasmaeksponeringen etter en enkeltdose kabozantinib (AUC) med 77 %. Kronisk samtidig administrering av kraftige CYP3A4-induktorer (f.eks. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital eller naturlegemidler som inneholder johannesurt [*Hypericum perforatum*]) og kabozantinib bør derfor unngås.

Legemidler som modifierer gastrisk pH

Samtidig administrasjon av protonpumpehemmeren (PPI) esomeprazol (40 mg daglig i 6 dager) og en enkeltdose på 100 mg kabozantinib til friske frivillige førte ikke til en klinisk signifikant effekt på plasmaeksponeringen for kabozantinib (AUC). Ingen dosejustering er nødvendig når legemidler som modifierer gastrisk pH (dvs. PPI, H₂-reseptorantagonister og antacida) gis samtidig med kabozantinib.

MRP2-hemmere

In vitro-data viser at kabozantinib er et substrat for MRP2. Administrasjon av MRP2-hemmere kan derfor føre til økning i plasmakonsentrasjonen av kabozantinib.

Midler som øker utskillelsen av gallesyre

Midler som øker utskillelsen av gallesyre, slik som kolestyramin og kolesevelam, kan føre til en interaksjon med kabozantinib og kan påvirke absorpsjon (eller reabsorpsjon) og resultere i potensielt redusert eksponering (se pkt. 5.2). Den kliniske betydningen av disse potensielle interaksjonene er ukjent.

Effekt av kabozantinib på andre legemidler

Effekten av kabozantinib på farmakokinetikken til prevensjonshormoner er ikke undersøkt. Ettersom uendret graviditetsforebyggende effekt ikke kan garanteres, anbefales en ekstra prevensjonsmetode, som for eksempel en barrieremetode.

På grunn av kabozantinibs høye bindingsgrad til plasmaproteiner (pkt. 5.2), kan en interaksjon med warfarin på grunn av fortrenkning fra plasmaproteiner være mulig. Ved en slik kombinasjon bør INR-verdier overvåkes.

P-glykoproteinsubstrater

Kabozantinib var en hemmer (IC₅₀ = 7,0 mikroM), men ikke et substrat av P-gp-transport i et bidireksjonalt assaysystem med MDCK-MDR1-celler. Kabozantinib kan derfor ha potensial til å øke plasmakonsentrasjonen av samtidig administrerte substrater av P-gp. Pasientene bør advares mot å ta et P-gp-substrat (f.eks. feksofenadin, aliskiren, ambrisentan, dabigatraneteksilat, digoksin, kolchisin, maraviroc, posakonazol, ranolazin, saksagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan) under behandling med kabozantinib.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner i fertil alder må rådes til å unngå graviditet under behandling med kabozantinib. Kvinnelige partnere til mannlige pasienter som tar kabozantinib må også unngå graviditet. Mannlige og kvinnelige pasienter og deres partnere må bruke sikker prevensjon under og i minst 4 måneder etter behandling. Da oral prevensjon muligens ikke kan anses som en «sikker prevensjonsmetode», bør den brukes sammen med en annen metode, som for eksempel en barrieremetode (se pkt. 4.5).

Graviditet

Det finnes ingen studier på bruk av kabozantinib hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist embryo-føtale og teratogene effekter (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent. Kabozantinib skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med kabozantinib nødvendig.

Amming

Det er ikke kjent om kabozantinib og/eller metabolitter utskilles i morsmelk. På grunn av potensiell risiko for spedbarnet skal mødre slutte å amme under behandling med kabozantinib, og i minst 4 måneder etter endt behandling.

Fertilitet

Det finnes ingen data på fertilitet hos mennesker. Basert på prekliniske sikkerhetsfunn, kan mannlig og kvinnelig fertilitet bli redusert ved behandling med kabozantinib (se pkt. 5.3). Både menn og kvinner bør anbefales å søke råd og vurdere oppbevaring av egg/sædceller før behandling.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Kabozantinib har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Bivirkninger som fatigue (tretthet) og svakhet har vært forbundet med kabozantinib. Derfor bør forsiktighet utvises ved bilkjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste alvorlige bivirkningene forbundet med kabozantinib er lungebetennelse, slimhinneinflammasjon, hypokalsemi, dysfagi, dehydrering, lungeemboli og hypertensjon. De vanligste bivirkningene av enhver grad (hos minst 20 % av pasientene) inkluderer diaré, hånd-fot-syndrom, vektreduksjon, nedsatt appetitt, kvalme, fatigue (tretthet), smaksforstyrrelser, forandringer i hårfarge, hypertensjon, stomatitt, forstoppelse, oppkast, inflammasjon i slimhinner, asteni og heshet.

De vanligste laboratorieavvikene var økt aspartataminotransferase (ASAT), økt alaninaminotransferase (ALAT), økt alkalisk fosfatase (ALP), lymfopeni, hypokalsemi, nøytropeni, trombocytopeni, hypofosfatemi, hyperbilirubinemi, hypomagnesemi og hypokalemi.

Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkninger er listet opp i tabell 1 i henhold til MedDRA organklassesystem og frekvenskategorier. Frekvensen er basert på alle graderinger og er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger rapportert med kabozantinib

MedDRA- organklassesystem	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)
Infeksiøse og parasittære sykdommer		abscess (inkludert visceral, hud, tann), lungebetennelse, follikulitt, soppinfeksjon (inkludert hud, oral, genital)	aspergillose
Endokrine sykdommer		hypotyreose	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	redusert appetitt, hypokalsemi, hypofosfatemi, hyperbilirubinemi, hypokalemi, hypomagnesemi	dehydrering, hypoalbumeni	
Psykiatriske lidelser		angst, depresjon, forvirring	unormale drømmer, delirium
Nevrologiske sykdommer	smaksforstyrrelser, hodepine, svimmelhet	perifer nevropati, parestesi, manglende smak, tremor	ataksi, oppmerksomhetsforstyrrelse, hepatisk encefalopati, tap av

MedDRA- organklassesystem	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)
			bevissthet, taleforstyrrelser, transitorisk iskemisk anfall (TIA), posterior reversibel encefalopati-syndrom
Øyesykdommer		uklart syn	katarakt, konjunktivitt
Sykdommer i øre og labyrint		øresmerter, tinnitus	hypoakusis
Hjertesykdommer		atrieflimmer	angina pectoris, supraventrikulær takykardi
Karsykdommer	hypertensjon	hypotensjon, venøs trombose, blekhet, perifer kuldefølelse	arteriell trombose
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	dysfoni, orofaryngeal smerte	fistel som ikke er gastrointestinal (inkludert trakeal, pneumomediastinum, trakeo-øsofageal), lungeemboli, blødning i luftveiene (inkludert pulmonal, bronkial, trakeal), aspirasjonspneumoni	atelektase, faryngalødem, lungebetennelse
Gastrointestinale sykdommer	diaré, kvalme, stomatitt, forstoppelse, oppkast, magesmerter, dyspepsi, dysfagi, glossodyn	gastrointestinal perforasjon, gastrointestinal blødning, pankreatitt, hemoroider, anal fissur, anal betennelse, cheilit	gastrointestinal fistel, øsofagitt
Sykdommer i lever og galleveier		gallestein	
Hud- og underhudssykdommer	hånd fot syndrom, forandringer i hårfarge, utslett, tørr hud, alopeci, erytem	hyperkeratose, kviser, blemmer, unormal hårvekst, hudavskalling, hypopigmentering av huden	sår i huden, telangiectasi
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	artragi, muskelkramper	muskel-/skjelettsmerter i brystet, osteonekrose i kjeven	rabdomyolyse
Sykdommer i nyre og urinveier		proteinuri, dysuri, hematuri	akutt nyresvikt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			amenoré, vaginal blødning
Generelle lidelser og	fatigue (tretthet),	nedsatt sårheling,	cyste, ansiktssmerter,

MedDRA- organklassesystem	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)
reaksjoner på administrasjonsstedet	inflammasjon i slimhinner, asteni	frysninger, ansiktsødem	lokalt ødem
Undersøkelser	vektreduksjon, økt serum-ALAT, -ASAT og -ALP, økt blod LDH, økt blod TSH, lymfopeni, nøytropeni, trombocytopeni	økt blodkreatininfosfokinase	forkortet aktivert partiell tromboplastintid, økt eosinofilantall, økt trombocytantall

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

En høyere verdi for tyreoidestimulerende hormon (TSH) enn normalt etter første dose ble observert hos 57 % av pasientene på kabozantinib versus 19 % av pasientene på placebo (uavhengig av utgangsverdier). Nitti-to prosent av pasientene på kabozantinib hadde en tidligere tyreoidektomi, og 89 % tok tyreoidehormoner før første dose.

En økning fra utgangsnivået i korrigert QT-intervall ved Fridericia (QTcF) på 10 – 15 ms på dag 29 (men ikke på dag 1) etter oppstart av kabozantinib-behandling (med en dose på 140 mg én gang daglig) ble observert i en kontrollert klinisk studie av kreftpasienter. Denne effekten ble ikke forbundet med en endring i hjertets bølgeskjemamorfologi eller nye rytmer. Ingen kabozantinib-behandlede pasienter hadde en QTcF > 500 ms.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V*](#).

4.9 Overdosering

Det finnes ingen spesifikk behandling for overdose av kabozantinib, og mulige symptomer på overdosering har ikke blitt fastslått.

Ved mistenkt overdose skal kabozantinib seponeres og støttebehandling igangsettes. Metabolske kliniske laboratorieparametre bør måles minst ukentlig eller som ansett klinisk hensiktsmessig for å vurdere eventuelle endrede tendenser. Bivirkninger forbundet med overdosering skal behandles symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastisk middel, proteinkinasehemmer, ATC-kode: L01XE26

Virkningsmekanisme

Kabozantinib er et lite molekyl som hemmer flere reseptortyrosinkinaser (RTK) involvert i tumorvekst og angiogenese, patologisk beinremodellering og metastatisk progresjon av kreft. Kabozantinib ble vurdert for sin hemmende aktivitet mot en rekke kinaser, og ble identifisert som hemmer av reseptorene MET (hepatocyttevekstfaktor-reseptorprotein) og VEGF (vaskulær endotelial vekstfaktor). I tillegg hemmer kabozantinib andre tyrosinkinaser, inkludert RET, reseptoren GAS6 (AXL), stamcellefaktorreseptoren (KIT) og FMS-lignende tyrosinkinase-3 (FLT3).

Farmakodynamiske effekter

Kabozantinib viste doseavhengig tumorveksthemming, tumorregresjon og/eller hemmet metastase i et bredt spekter av prekliniske tumormodeller.

Effekt med kabozantinib ble observert hos pasienter med medullær tyreoideakreft med villtype eller mutant RET.

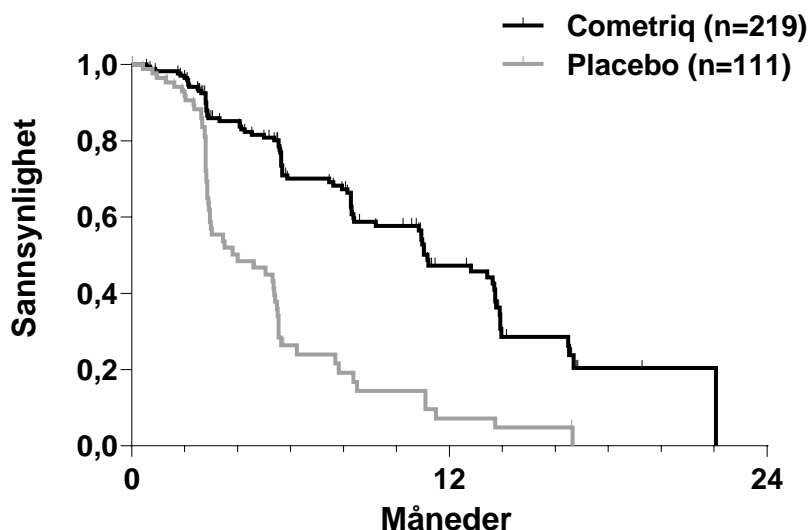
Kliniske data for medullær tyreoideakreft

En randomisert, dobbeltblindet multisenterstudie som sammenlignet kabozantinib (n=219) med placebo (n=111) ble utført hos pasienter med inoperabel lokalavansert eller metastatisk MTC og sykdomsprogresjon dokumentert radiografisk innen 14 måneder før studiestart. Det primære målet var å sammenligne progresjonsfri overlevelse (PFS) hos pasienter som fikk kabozantinib versus pasienter som fikk placebo. Delmålene var å sammenligne total responsrate (ORR) og total overlevelse (OS). Sentralisert, uavhengig, blindet gjennomgang av bildedata ble benyttet i vurderingen av PFS og ORR. Pasientene ble behandlet til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Resultatet av PFS-analysen, basert på den sentrale RECIST-vurderingen, viste en statistisk signifikant forskjell i varighet av PFS hos kabozantinib-gruppen versus placebogruppen: medianvarighet var 11,2 måneder for pasienter i kabozantinib-gruppen versus 4,0 måneder for pasienter i placebogruppen (stratifisert hasardratio [HR] = 0,28, 95 % KI: 0,19, 0,40; p<0,0001; figur 1). PFS-resultatene var konsistente for alle vurderte utgangsverdier og demografiske undergrupper, inkludert tidligere behandling med tyrosinkinasehemmere (som kan ha bestått av midler rettet mot veier forbundet med antiangiogenese), RET-mutasjonsstatus (inkludert pasienter med negativ RET-mutasjonsstatus), tidligere kreft- eller strålebehandling, eller foreliggende skjelettmetastaser.

ORR var henholdsvis 27,9 % og 0 % for pasienter i kabozantinib-gruppen og placebogruppen (p<0,0001; tabell 2). Median varighet av objektiv respons var 14,6 måneder (95 % KI: 11,1, 17,5) for pasienter i kabozantinib-gruppen.

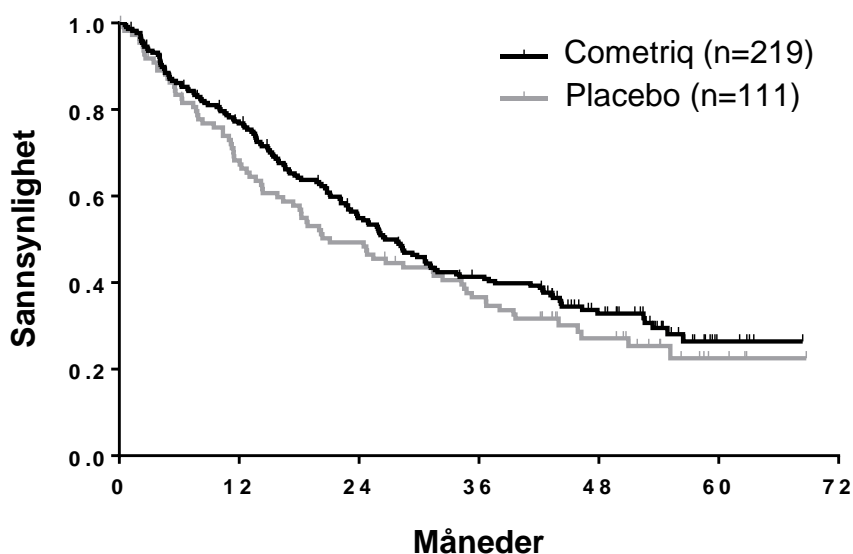
Figur 1: Kaplan Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse



Antall risikopasienter								
Måned	0	3	6	9	12	15	18	21
Cometriq	219	121	78	55	31	12	2	1
Placebo	111	35	11	6	3	2	0	0

Den endelige analysen av total overlevelse ble utført etter at 218 hendelser (dødsfall) hadde skjedd, og viser en trend for en økning i median overlevelse på 5,5 måneder i kabozantinib-gruppen: median (måneder) 26,6 kabozantinib vs. 21,1 placebo (HR = 0,85 [95 % KI: 0,64, 1,12], p = 0,2409).

Figur 2: Kaplan-Meier-kurve av total overlevelse



Tabell 2: Oversikt over de viktigste effektresultatene

	Kabozantinib	Placebo
Median progresjonsfri overlevelse	11,2 måneder	4,0 måneder
	HR: 0,28 (0,19, 0,40) p<0,0001	
Median total overlevelse	26,6 måneder	21,1 måneder
	HR: 0,85 (0,64, 1,12) p = 0,2409	
Total responsrate^a (95 % KI)	27,9 % (21,9 %, 34,5 %)	0 %
	p<0,0001	
Responsvarighet; median (95 % KI)	14,6 måneder (11,1, 17,5)	Ikke relevant
Sykdomskontrollrate^b (95 % KI)	55,3 % (48,3 %, 62,2 %)	13,5 % (7,6 %, 21,6 %)
Kalsitoninrespons^a	47 % (49/104) ^c	3 % (1/40) ^c
CEA-respons^a	33 % (47/143) ^c	2 % (1/55) ^c

^a Respons = CR + PR

^b Sykdomskontrollrate = SD+ ORR

^c Inkluderer pasienter som kunne evalueres for respons

RET-mutasjonsstatus

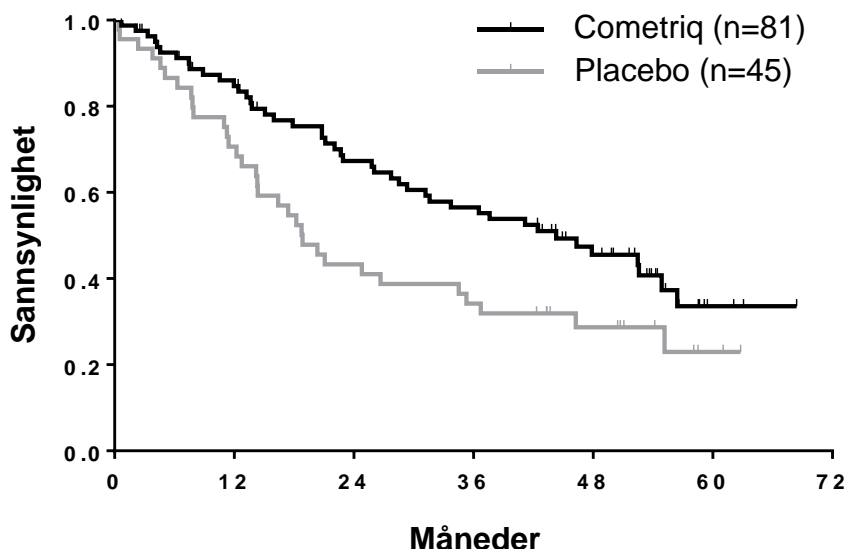
Av de 215 pasientene med tilstrekkelige data for å fastslå mutasjonsstatus, ble 78,6 % (n=169) klassifisert som *RET*-mutasjonspositiv (126 av disse var positive for M918T-mutasjonen), og 21,4 % (n=46) ble klassifisert som *RET*-mutasjonsnegativ. For ytterligere 115 pasienter kunne ikke *RET*-mutasjonsstatusen fastsettes eller var ukjent. Alle tre undergrupper viste økt PFS i kabozantinib-gruppen sammenlignet med placebogruppen (HR på henholdsvis 0,23, 0,53 og 0,30 for *RET*-mutasjonsundergruppene, positiv, negativ og ukjent). Objektive responsrater målt i disse undergruppene var generelt konsistente med PFS-resultatene, med *RET*-mutasjonsundergruppene, positiv, negativ og ukjent som viser tumorresponsrate på henholdsvis 32 %, 22 % og 25 %.

Videre genetiske analyser viste at en liten andel av pasientene hadde somatiske tumormutasjoner i *HRAS*, *KRAS* eller *NRAS*. Disse pasientene (n=16) viste signifikant forlengelse av PFS (HR på 0,15)

og en objektiv responsrate på 31 %. *RET*-mutasjonsnegative pasienter, uten tegn på RAS-mutasjon (n=33), viste en redusert nytte av kabozantinib med hensyn til PFS (HR på 0,87) og en lavere responsrate på 18 % sammenlignet med andre mutasjonsstatusundergrupper.

En signifikant forbedring i total overlevelse ble observert i undergruppen med *RET* M918T-mutasjonspositive pasienter (n=81/219 kabozantinib-gruppen): 44,3 måneder i kabozantinib-gruppen vs. 18,9 måneder i placebogruppen (HR = 0,60, p = 0,0255). Det var ingen forbedring i total overlevelse for undergruppene med negativ eller ukjent *RET* M918T.

Figur 3: Kaplan-Meier-analyse av total overlevelse blant forsøkspersoner med *RET* M918T-mutasjon



Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med kabozantinib i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved maligne solide svulster (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

Dette legemidlet er blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrering av kabozantinib oppnås maksimal plasmakonsentrasjon av kabozantinib 2 til 5 timer etter dosering. Tidsprofiler for plasmakonsentrasjon viser en annen absorpsjonstopp ca. 24 timer etter administrering, noe som tyder på at kabozantinib kan gjennomgå enterohepatisk resirkulasjon.

Gjentatt daglig dosering av kabozantinib 140 mg i 19 dager resulterte i en kabozantinib-akkumulering på ca. 4 til 5 ganger gjennomsnittet (basert på AUC) sammenlignet med en enkelt dose; stabil tilstand var oppnådd rundt dag 15.

Et fettriakt måltid økte C_{max} - og AUC-verdiene moderat (henholdsvis 41 % og 57 %) i forhold til hos friske frivillige som fikk en oral enkeltdose 140 mg kabozantinib under fastende forhold. Det er ingen informasjon om den nøyaktige effekten av mat når den inntas 1 time etter administrering av kabozantinib.

Distribusjon

Kabozantinib er sterkt proteinbundet *in vitro* i menneskeplasma ($\geq 99,7\%$). Basert på den populasjonsfarmakokinetiske modellen (PK-modellen) er distribusjonsvolumet (V/F) ca. 349 liter (SE: $\pm 2,73\%$). Proteinbinding ble ikke endret hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Biotransformasjon

Kabozantinib ble metabolisert *in vivo*. Fire metabolitter var tilstede i plasma ved eksponering (AUC) høyere enn 10 % av opprinnelig: XL184-N-oksidi, XL184-amidspaltningprodukt, XL184-monohydroksidsulfat, og 6-desmetyl amidspaltningprodukt. To ikke-konjugerte metabolitter (XL184-N-oksidi og XL184-amidspaltningprodukt) besitter $< 1\%$ av målrettet kinasehemmingspotens av opprinnelig kabozantinib, der hver representerer $< 10\%$ av total legemiddelrelatert plasmaeksponering.

Kabozantinib er et substrat for CYP3A4-metabolisme *in vitro*, som et nøytraliserende antistoff til CYP3A4-hemmet dannelse av metabolitt-XL184 N-oksidi med $> 80\%$ i en NADPH-katalysert human levermikrosomal (HLM)-inkubasjon. Nøytraliserende antistoffer mot CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 og CYP2E1 hadde derimot ingen effekt på dannelsen av kabozantinibmetabolitter. Et nøytraliserende antistoff mot CYP2C9 viste en minimal effekt på dannelsen av kabozantinibmetabolitter (dvs. $< 20\%$ reduksjon).

Eliminasjon

Den terminale plasmahalveringstiden for kabozantinib etter enkeltdose hos friske frivillige er ca. 120 timer. Gjennomsnittlig clearance (CL/F) ved stabiltilstand hos kreftpasienter ble anslått til å være 4,4 l/time i en populasjonsfarmakokinetisk analyse. Innenfor en 48-dagers innsamlingsperiode etter en enkelt dose av ^{14}C -kabozantinib hos friske frivillige ble ca. 81 % av den totale administrerte radioaktiviteten gjenfunnet, med 54 % i feces og 27 % i urin.

Farmakokinetikk i spesielle pasientpopulasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Resultater fra en studie av pasienter med nedsatt nyrefunksjon indikerer at forholdene mellom geometrisk LS-middelverdi for kabozantinib i plasma, C_{\max} og $AUC_{0-\text{inf}}$ var henholdsvis 19 % og 30 % høyere hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (90 % KI for C_{\max} 91,60 % til 155,51 %; $AUC_{0-\text{inf}}$ 98,79 % til 171,26 %), og henholdsvis 2 % og 6–7 % høyere (90 % KI for C_{\max} 78,64 % til 133,52 %; $AUC_{0-\text{inf}}$ 79,61 % til 140,11 %) hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon har ikke blitt studert.

Nedsatt leverfunksjon

Resultater fra en studie av pasienter med nedsatt leverfunksjon indikerer at eksponeringen ($AUC_{0-\text{inf}}$) økte med henholdsvis 81 % og 63 % hos pasienter med lett og moderat nedsatt leverfunksjon (90 % KI for $AUC_{0-\text{inf}}$: 121,44 % til 270,34 % for lett og 107,37 % til 246,67 % for moderat). Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon har ikke blitt studert.

Rase

Ingen data er tilgjengelige for å fastslå en forskjell i PK basert på rase.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Bivirkninger er ikke observert i kliniske studier, men følgende effekter er sett hos dyr ved eksponeringsnivåer tilsvarende kliniske eksponeringsnivåer og er av mulig klinisk betydning:

I toksisitetstudier på rotter og hunder med gjentatt dosering i opptil 6 måneder, var målorganene for toksisitet mage- og tarmkanal, benmarg, lymfevev, nyrer, binyrer og vev i reproduksjonskanalen. NOAEL (no observed adverse effect level) for disse funnene var lavere enn klinisk eksponeringsnivå for mennesker ved den beregnede terapeutiske dosen.

Kabozantinib har ikke vist mutagen eller klastogen potensial i et standardbatteri av gentoksisitetsanalyser. Kabozantinibs karsinogene potensial har blitt evaluert i to arter: rasH2-transgene mus og Sprague-Dawley-rotter. I den toårige karsinogenitetsstudien med rotter besto de kabozantinib-relaterte neoplastiske funnene av en økt forekomst av benign feokromocytom. Dette forekom alene eller sammen med malignt feokromocytom/komplekst malignt feokromocytom i binyremargen hos begge kjønn ved eksponering godt under tilsiktet human eksponering. Den kliniske relevansen av de observerte neoplastiske lesjonene i rotter er usikker, men trolig lav. Kabozantinib var ikke karsinogen i rasH2-musemodellen ved en litt høyere eksponering enn den terapeutiske eksponeringen beregnet på mennesker.

Fertilitetsstudier på rotter har vist redusert fertilitet hos hanner og hunner. I hunder ble hypospermatogenese sett hos hanner ved eksponeringsnivåer lavere enn kliniske eksponeringsnivåer for mennesker ved beregnet terapeutisk dose.

Embryoføtale utviklingsstudier ble utført på rotter og kaniner. Hos rotter forårsaket kabozantinib postimplantasjonstap, føtalt ødem, gane/leppespalte, dermal aplasi og bøyde eller rudimentære hale. Hos kaniner førte kabozantinib til føtale bløtvevsendringer (reduert miltstørrelse, liten eller manglende mellomliggende lungelapp) og økt føtal forekomst av totalt antall misdannelser. NOAEL for embryoføtal toksisitet og teratogene funn var lavere enn kliniske eksponeringsnivåer for mennesker ved beregnet terapeutisk dose.

Juvenile rotter (sammenlignbare med en pediatrik populasjon > 2 år) som fikk administrert kabozantinib, viste økte parametre for hvite blodceller, redusert hematopoiese, pubertale/umodne kjønnsorganer hos hunner (uten forsinket skjedeåpning), tannabnormaliteter, redusert beinmineralinnhold og -tetthet, leverpigmentering og galleganghyperplasi. Funn i livmor/eggstokker og redusert hematopoiese syntes å være forbigående, mens effekter på beinparametre og leverpigmentering var vedvarende. Evaluering av unge rotter (sammenlignbare med en pediatrik populasjon < 2 år) er ikke utført

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold

Mikrokrystallinsk cellulose
Krysskarmellosenatrium
Natriumstivelsesglykolat
Vannfri kolloidal silika
Stearinsyre

Kapselskall

Gelatin
Svart jernoksid (E172) (kun 20 mg kapsler)
Rødt jernoksid (E172) (kun 80 mg kapsler)
Titandioksid (E171)

Trykkfarger

Skjellak
Svart jernoksid (E172)
Propylenglykol

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger av PVC/PE/PCTFE-Al med foliebakside, forseglet i sekundær varmeforseglet kartongemballasje.

Blisterbrett som inneholder enten:

7 x 20 mg og 7 x 80 mg kapsler (100 mg/dag dose for 7 dagers forbruk)

21 x 20 mg og 7 x 80 mg kapsler (140 mg/dag dose for 7 dagers forbruk)

28-dagers pakning som inneholder:

56 kapsler (4 blisterbrett av: 7 x 20 mg og 7 x 80 mg) (100 mg/dag dose for 28 dagers forbruk)

112 kapsler (4 blisterbrett av: 21 x 20 mg og 7 x 80 mg) (140 mg/dag dose for 28 dagers forbruk)

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/890/002 7 x 20 mg og 7 x 80 mg kapsler (100 mg/dag dose for 7 dagers forbruk)

EU/1/13/890/003 21 x 20 mg og 7 x 80 mg kapsler (140 mg/dag dose for 7 dagers forbruk)

EU/1/13/890/005 56 kapsler (4 blisterbrett av: 7 x 20 mg og 7 x 80 mg) (100 mg/dag dose for 28 dagers forbruk)

EU/1/13/890/006 112 kapsler (4 blisterbrett av: 21 x 20 mg og 7 x 80 mg) (140 mg/dag dose for 28 dagers forbruk)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. mars 2014

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

Catalent UK Packaging Limited
Lancaster Way, Wingates Industrial Park,
Westhoughton, Bolton,
Lancashire, BL5 3XX,
Storbritannia

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt særlig og begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14(7) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
<p data-bbox="177 194 1177 259">En dosesammenligningsstudie (XL-184-401) (140 mg vs. 60 mg) med 112 pasienter med arvelig eller sporadisk medullær skjoldbruskkjertelkreft.</p> <p data-bbox="177 297 1177 427">Pasienter med både sporadiske og arvelige typer MTC vil være kvalifisert for studien. Ferske tumorprøver for tumorgenetisk analyse fra det nyeste metastasestedet hos pasienter som deltok i dosesammenligningsstudien bør innhentes.</p> <p data-bbox="177 434 1177 775">Prøvene vil gjennomgå grundig evaluering med hensyn til RET- og RAS-mutasjoner. Tumorvevsprøver vil i utgangspunktet gjennomgå histologisk evaluering, manuell tumorvekst og DNA-isolasjon. De resulterende DNA-prøvene vil kvalitetsvurderes ved en PCR-basert ampifiseringstest og ved Sanger-sekvensering for RET M918T. En erstatningsprøve vil bli forespurt dersom en opprinnelig prøve mislykkes i PCR- eller Sanger-testene. Neste generasjons sekvensering av RET-eksoner 10, 11 og 13-16 vil bli utført, noe som dekker de aller fleste kjente RET-mutasjonene. I tillegg vil prøvene bli evaluert for mutasjoner i aktiveringspunktene til RAS-genene (HRAS-, KRAS-, og NRAS-genene).</p> <p data-bbox="177 813 1177 972">PK-vurderinger vil være nødvendig for alle forsøkspersoner (begge dosegrupper). Resultatene vil bli brukt til å vurdere eksponering for kabozantinib på dosenivåene 60 og 140 mg og for ytterligere å karakterisere populasjonsfarmakokinetiske modeller og eksponering/respons-forhold for kabozantinib og mulige metabolitter i denne populasjonen.</p>	<p data-bbox="1182 194 1412 224">31. mars 2019</p>

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

BLISTERBRETT, 60 mg dose

1. LEGEMIDLETS NAVN

COMETRIQ 20 mg harde kapsler
kabozantinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder kabozantinib-(S)-malat tilsvarende 20 mg kabozantinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Harde kapsler
20 mg
60 mg dose

Pakning for daglig dose på 60 mg
21 x 20 mg kapsler (60 mg/dag dose for 7 dagers forbruk)
Hver daglige dose på 60 mg inneholder tre grå 20 mg kapsler.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Pakningsvedlegg i posen.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

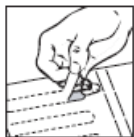
Doseringsinstrukser

Ta alle kapslene på én rad hver dag uten mat (pasienten bør faste i minst 2 timer før og til 1 time etter inntak av kapslene). Skriv dato for første dose.

1. Trykk inn tappen



2. Riv av papirbaksiden



3. Trykk kapselen gjennom folien



8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.
Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/890/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

COMETRIQ 20 mg
Daglig dose på 60 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG AV 28 DAGERS DOSEPAKNING, 60 mg dose (INKLUDERT BLÅ BOKS)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

COMETRIQ 20 mg harde kapsler
kabozantinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder kabozantinib-(S)-malat tilsvarende 20 mg kabozantinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 mg dose

28-dagers pakning: 84 kapsler (4 blisterbrett av: 21 x 20 mg kapsler) for 60 mg daglig dose for 28 dagers forbruk.

Hver daglige dose på 60 mg inneholder tre grå 20 mg kapsler.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Se individuelle blisterbrett for doseringsinstrukser.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.
Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/890/004 84 kapsler (4 blisterbrett av 21 x 20 mg) (60 mg/dag dose for 28 dagers forbruk)

13. PRODUKSJONSNUMMER <, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

COMETRIQ 20 mg
Daglig dose på 60 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**BLISTERBRETT FRA 28-DAGERS PAKNING, 60 mg dose (UTEN BLÅ BOKS)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

COMETRIQ 20 mg harde kapsler
kabozantinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder kabozantinib-(S)-malat tilsvarende 20 mg kabozantinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Harde kapsler
20 mg
60 mg dose

21 x 20 mg kapsler (60 mg/dag dose for 7 dagers forbruk). Del av 28-dagers pakning, kan ikke selges separat.

Pakning for daglig dose på 60 mg
Hver daglige dose på 60 mg inneholder tre grå 20 mg kapsler.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Pakningsvedlegg i posen.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

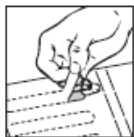
Doseringsinstrukser

Ta alle kapslene på én rad hver dag uten mat (pasienten bør faste i minst 2 timer før og til 1 time etter inntak av kapslene). Skriv dato for første dose.

1. Trykk inn tappen



2. Riv av papirbaksiden



3. Trykk kapselen gjennom folien



8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.
Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/890/004 84 kapsler (4 blisterbrett av 21 x 20 mg) (60 mg/dag dose for 28 dagers forbruk)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

BLISTERBRETT, 100 mg dose

1. LEGEMIDLETS NAVN

COMETRIQ 20 mg harde kapsler
COMETRIQ 80 mg harde kapsler
kabozantinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder kabozantinib-(S)-malat tilsvarende 20 mg eller 80 mg kabozantinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Harde kapsler
20 mg og 80 mg
100 mg dose

Pakning for daglig dose på 100 mg
7 x 20 mg kapsler og 7 x 80 mg kapsler (100 mg/dag for 7 dagers forbruk).
Hver daglige dose på 100 mg inneholder en kombinasjon av én grå 20 mg kapsel og én oransje 80 mg kapsel.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Pakningsvedlegg i posen.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Doseringsinstrukser

Ta alle kapslene på én rad hver dag uten mat (pasienten bør faste i minst 2 timer før og til 1 time etter inntak av kapslene). Skriv dato for første dose.

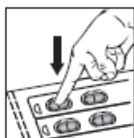
1. Trykk inn tappen



2. Riv av papirbaksiden



3. Trykk kapselen gjennom folien



8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.
Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/890/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
Daglig dose på 100 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG AV 28 DAGERS DOSEPAKNING, 100 mg dose (INKLUDERT BLÅ BOKS)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

COMETRIQ 20 mg harde kapsler
COMETRIQ 80 mg harde kapsler
kabozantinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder kabozantinib-(S)-malat tilsvarende 20 mg eller 80 mg kabozantinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

100 mg dose

28-dagers pakning: 56 kapsler (4 blisterbrett av: 7 x 20 mg kapsler og 7 x 80 mg kapsler) for 100 mg daglig dose for 28 dagers forbruk.

Hver daglige dose på 100 mg inneholder en kombinasjon av én grå 20 mg kapsel og én oransje 80 mg kapsel.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Se individuelle blisterbrett for doseringsinstrukser.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.
Oppbevares ved høyst 25 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/890/005 56 kapsler (4 blisterbrett av 7 x 20 mg og 7 x 80 mg) (100 mg/dag dose for
28 dagers forbruk)

13. PRODUKSJONSNUMMER <, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
Daglig dose på 100 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**BLISTERBRETT FRA 28-DAGERS PAKNING, 100 mg dose (UTEN BLÅ BOKS)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

COMETRIQ 20 mg harde kapsler
COMETRIQ 80 mg harde kapsler
kabozantinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder kabozantinib-(S)-malat tilsvarende 20 mg eller 80 mg kabozantinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Harde kapsler
20 mg og 80 mg
100 mg dose

7 x 20 mg kapsler og 7 x 80 mg kapsler (100 mg/dag for 7 dagers forbruk). Del av 28-dagers pakning, kan ikke selges separat.

Pakning for daglig dose på 100 mg

Hver daglige dose på 100 mg inneholder en kombinasjon av én grå 20 mg kapsel og én oransje 80 mg kapsel.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Pakningsvedlegg i posen.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Doseringsinstrukser

Ta alle kapslene på én rad hver dag uten mat (pasienten bør faste i minst 2 timer før og til 1 time etter inntak av kapslene). Skriv dato for første dose.

1. Trykk inn tappen



2. Riv av papirbaksiden



3. Trykk kapselen gjennom folien



8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.
Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/890/005 56 kapsler (4 blisterbrett av 7 x 20 mg og 7 x 80 mg) (100 mg/dag dose for 28 dagers forbruk)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

BLISTERBRETT 140 mg dose

1. LEGEMIDLETS NAVN

COMETRIQ 20 mg harde kapsler
COMETRIQ 80 mg harde kapsler
kabozantinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder kabozantinib-(S)-malat tilsvarende 20 mg eller 80 mg kabozantinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Harde kapsler
20 mg og 80 mg
140 mg dose

Pakning for daglig dose på 140 mg

21 x 20 mg kapsler og 7 x 80 mg kapsler (140 mg/dag for 7 dagers forbruk)

Hver daglige dose på 140 mg inneholder en kombinasjon av tre grå 20 mg kapsler og én oransje 80 mg kapsel.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Pakningsvedlegg i posen.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Doseringsinstrukser

Ta alle kapslene på én rad hver dag uten mat (pasienten bør faste i minst 2 timer før og til 1 time etter inntak av kapslene).Skriv dato for første dose.

1.Trykk inn tappen



2. Riv av papirbaksiden



3. Trykk kapselen gjennom folien



8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.
Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/890/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

COMETRIQ 20 mg

COMETRIQ 80 mg
Daglig dose på 140 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG AV 28 DAGERS DOSEPAKNING, 140 mg dose (INKLUDERT BLÅ BOKS)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

COMETRIQ 20 mg harde kapsler
COMETRIQ 80 mg harde kapsler
kabozantinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder kabozantinib-(S)-malat tilsvarende 20 mg eller 80 mg kabozantinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

140 mg dose

28-dagers pakning: 112 kapsler (4 blisterbrett av: 21 x 20 mg kapsler og 7 x 80 mg kapsler) for 140 mg daglig dose for 28 dagers forbruk.

Hver daglige dose på 140 mg inneholder en kombinasjon av tre grå 20 mg kapsler og én oransje 80 mg kapsel.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Se individuelle blisterbrett for doseringsinstrukser.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.
Oppbevares ved høyst 25 °C.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/890/006 112 kapsler (4 blisterbrett av 21 x 20 mg og 7 x 80 mg) (140 mg/dag dose for
28 dagers forbruk)

13. PRODUKSJONSNUMMER <, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
Daglig dose på 140 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

BLISTERBRETT FRA 28-DAGERS PAKNING, 140 mg dose (UTEN BLÅ BOKS)

1. LEGEMIDLETS NAVN

COMETRIQ 20 mg harde kapsler
COMETRIQ 80 mg harde kapsler
kabozantinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder kabozantinib-(S)-malat tilsvarende 20 mg eller 80 mg kabozantinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Harde kapsler
20 mg og 80 mg
140 mg dose

21 x 20 mg kapsler og 7 x 80 mg kapsler (140 mg/dag for 7 dagers forbruk). Del av 28-dagers pakning, kan ikke selges separat.

Pakning for daglig dose på 140 mg

Hver daglige dose på 140 mg inneholder en kombinasjon av tre grå 20 mg kapsler og én oransje 80 mg kapsel.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Pakningsvedlegg i posen.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

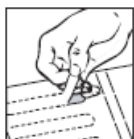
Doseringsinstrukser

Ta alle kapslene på én rad hver dag uten mat (pasienten bør faste i minst 2 timer før og til 1 time etter inntak av kapslene). Skriv dato for første dose.

1. Trykk inn tappen



2. Riv av papirbaksiden



3. Trykk kapselen gjennom folien



8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.
Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/890/006 112 kapsler (4 blisterbrett av 21 x 20 mg og 7 x 80 mg) (140 mg/dag dose for 28 dagers forbruk)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

COMETRIQ 20 mg harde kapsler

COMETRIQ 80 mg harde kapsler

kabozantinib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva COMETRIQ er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker COMETRIQ
3. Hvordan du bruker COMETRIQ
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer COMETRIQ
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva COMETRIQ er og hva det brukes mot

COMETRIQ er et legemiddel som brukes til å behandle medullær tyreoideakreft, en sjelden type kreft i skjoldbruskkjertelen, som ikke kan fjernes ved operasjon eller som har spredd seg til andre deler av kroppen.

COMETRIQ kan redusere eller stoppe veksten av medullær kreft i skjoldbruskkjertelen. Det kan bidra til å krympe svulster forbundet med denne type kreft.

2. Hva du må vite før du bruker COMETRIQ

Bruk ikke COMETRIQ

- dersom du er allergisk overfor kabozantinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker COMETRIQ dersom du:

- har høyt blodtrykk
- har diaré
- nylig har hostet opp blod eller har hatt betydelig blødning
- har hatt en operasjon i løpet av den siste måneden (eller hvis kirurgiske prosedyrer er planlagt), inkludert tannbehandling
- har hatt strålebehandling i de siste 3 månedene
- har inflammatorisk tarmsykdom (f.eks. Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt eller divertikulitt)
- har blitt fortalt at kreften har spredd seg til luftveiene eller spiserør
- nylig har hatt blodpropp i beinet, hjerneslag eller hjerteinfarkt

- tar medisiner for å kontrollere hjerterytmen, har en langsom hjertefrekvens, har problemer med hjertet eller har problemer med nivået av kalsium, kalium eller magnesium i blodet
- har alvorlig lever- eller nyresykdom.

Informér legen din hvis noen av dette gjelder deg. Du kan trenge behandling, eller legen din kan velge å endre dosen med COMETRIQ eller å stoppe behandlingen. Se også punkt 4 «*Mulige bivirkninger*».

Du bør også fortelle tannlegen at du tar COMETRIQ. Det er viktig for deg å ha god munnhygiene under behandling med COMETRIQ.

Barn og ungdom

COMETRIQ anbefales ikke til barn eller ungdom. Effektene av COMETRIQ hos personer under 18 år er ikke kjent.

Andre legemidler og COMETRIQ

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert reseptfrie legemidler. Dette er fordi COMETRIQ kan påvirke måten enkelte andre legemidler virker. Dessuten kan enkelte medisiner påvirke måten COMETRIQ virker. Dette kan bety at legen din må endre dosen(e) du tar.

- Legemidler mot soppinfeksjoner, som itrakonazol, ketokonazol og posakonazol
- Legemidler som brukes til behandling av bakterieinfeksjoner (antibiotika), som erytromycin, klaritromycin og rifampicin
- Allergimedisin, som feksofenadin og ranolazin
- Steroider som brukes til å redusere inflammasjon (betennelse) eller behandle en rekke forskjellige sykdommer i immunsystemet
- Legemidler som brukes til behandling av epilepsi eller anfall, som fenytoin, karbamazepin og fenobarbital
- Urtepreparater som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*), noen ganger brukt til behandling av depresjon eller depresjonsrelaterte tilstander som angst
- Legemidler som brukes til å fortynne blodet, slik som warfarin
- Legemidler til behandling av høyt blodtrykk eller andre hjertesykdommer, f.eks. aliskiren, ambrisentan, dabigatraneteksilat, digoksin, talinolol og tolvaptan
- Legemidler mot diabetes, som saksagliptin og sitagliptin
- Legemidler som brukes til behandling av urinsyregikt, som kolchisin
- Legemidler som brukes til behandling av HIV eller AIDS, som ritonavir, maraviroc og emtricitabin
- Legemidler som brukes til behandling av virusinfeksjoner, som efavirenz
- Legemidler som brukes for å forhindre avstøtning av transplantat (ciklosporin) og ciklosporin-baserte behandlinger ved revmatoid artritt og psoriasis

Oral prevensjon (p-piller)

Hvis du tar COMETRIQ mens du bruker oral prevensjon (som tas gjennom munnen), kan prevensjonen være ineffektiv. Du bør også bruke barriereprevensjon (f.eks. kondom eller pessar) mens du tar COMETRIQ og i minst fire måneder etter at behandlingen er ferdig.

Inntak av COMETRIQ sammen med mat

Du må ikke ta COMETRIQ sammen med mat. Du bør ikke spise noe i minst 2 timer før og til 1 time etter inntak av dosen med COMETRIQ. Unngå å konsumere grapefrukt-holdige produkter så lenge du bruker dette legemidlet, da det kan øke nivået av COMETRIQ i blodet.

Graviditet, amming og fertilitet

Unngå å bli gravid mens du behandles med COMETRIQ. Hvis du eller partneren din kan bli gravid, må du bruke sikker prevensjon under behandlingen og i minst 4 måneder etter at behandlingen

er ferdig. Snakk med legen din om hvilke prevensjonsmetoder som er hensiktsmessige når du tar COMETRIQ. Se punkt 2 «*Oral prevensjon*».

Informér legen din dersom du eller din partner blir gravid eller planlegger å bli gravid mens du behandles med COMETRIQ.

Snakk med legen din FØR du tar COMETRIQ hvis du eller partneren din vurderer eller planlegger å få barn etter at behandlingen er avsluttet. Det er en mulighet for at fruktbarheten kan påvirkes av behandling med COMETRIQ.

Kvinner som tar COMETRIQ skal ikke amme under behandling og i minst 4 måneder etter at behandlingen er ferdig, da kabozantinib og/eller metabolitter kan skilles ut i morsmelk og være skadelig for barnet ditt.

Kjøring og bruk av maskiner

Vær forsiktig når du kjører bil eller bruker maskiner. Husk at behandling med COMETRIQ kan gjøre deg trett eller svak.

3. Hvordan du bruker COMETRIQ

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Du bør fortsette å ta dette legemidlet inntil legen bestemmer at behandlingen skal avsluttes. Hvis du opplever alvorlige bivirkninger, kan legen beslutte å endre dosen eller stoppe behandlingen tidligere enn opprinnelig planlagt. Legen din vil avgjøre om dosen din må justeres, spesielt i løpet av de første åtte ukene av behandlingen med COMETRIQ.

COMETRIQ skal tas én gang daglig. Avhengig av dosen du ble foreskrevet, er antall kapsler som skal tas som følger:

- 140 mg (1 oransje 80 mg kapsel og 3 grå 20 mg kapsler)
- 100 mg (1 oransje 80 mg kapsel og 1 grå 20 mg kapsel)
- 60 mg (3 grå 20 mg kapsler)

Legen din vil bestemme riktig dose for deg.

Kapslene er på et blisterbrett arrangert etter foreskrevet dose. Hvert blisterbrett har nok kapsler for syv dager (én uke). Kapslene dine er også tilgjengelige som en 28-dagers pakning som inneholder nok kapsler for 28 dager, på 4 blisterbrett med sju dager med kapsler på hvert brett.

Hver dag skal du ta alle kapslene på én rad. Ytterligere informasjon om blisterbrettet, inkludert hvor mange kapsler du skal ta og hvor mange kapsler det er totalt på hvert blisterbrett, er beskrevet nedenfor i punkt 6. For å hjelpe deg å huske dosene dine skriver du datoen da du tok din første dose i feltet ved siden av kapslene. For å ta ut kapslene for dosen din:

1. Trykk inn tappen



2. Riv av papirbaksiden



3. Trykk kapselen gjennom folien



COMETRIQ skal **ikke** tas sammen med mat. Du bør ikke spise noe i minst 2 timer før du tar COMETRIQ til 1 time etter å ha tatt legemidlet. Svelg kapslene én om gangen, med vann. Ikke åpne dem.

Dersom du tar for mye av COMETRIQ

Hvis du har tatt mer COMETRIQ enn du har fått beskjed om, snakk med en lege eller dra til sykehus/legevakt med kapslene og dette pakningsvedlegget umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta COMETRIQ

- Hvis det fremdeles er 12 timer eller mer til neste dose skal tas, skal du ta den glemte dosen så snart du husker det. Ta neste dose til vanlig tid.
- Hvis neste dose skal tas om mindre enn 12 timer, skal du ikke ta dosen du har glemt å ta. Ta neste dose til vanlig tid.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Dersom du får bivirkninger, kan legen be deg om å ta en lavere dose med COMETRIQ. Legen kan også forskrive andre legemidler for å kontrollere bivirkninger.

Informér legen din umiddelbart dersom du merker noen av følgende bivirkninger – du kan trenge medisinsk behandling:

- Symptomer som omfatter smerter i magen, kvalme, oppkast, forstoppelse eller feber. Dette kan være tegn på en mage-tarm-perforasjon, et hull som utvikles i magen eller tarmen og som kan være livstruende.
- Hevelse, smerter i hender og føtter, eller kortpustethet.
- Et sår som ikke gror.
- Oppkast eller opphosting av blod, som kan være klarrødt eller se ut som kaffegrut.
- Smerter i munnen, tenner og/eller kjeven, hevelser eller sår inne i munnen, nummenhet eller en tung følelse i kjeven, eller løsning av en tann. Dette kan være tegn på beinskade i kjeven (osteonekrose).
- Anfall, hodepine, forvirring eller konsentrasjonsvansker. Dette kan være tegn på en tilstand som kalles reversibel posterior leukoencefalopati syndrom (RPLS). RPLS er mindre vanlig (rammer færre enn 1 av 100 personer).

Andre bivirkninger omfatter:

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Mageproblemer, inkludert diaré, kvalme, oppkast, forstoppelse, dårlig fordøyelse og magesmerter
- Blemmer, smerter i hender eller fotsåler, utslett eller rødhet i huden, tørr hud
- Redusert appetitt, vekttap, endret smakssans
- Utmattelse (fatigue), svakhet, hodepine, svimmelhet
- Endringer i hårfarge (lysere hår), håravfall
- Hypertensjon (økning i blodtrykk)
- Rødhet, hevelse eller smerter i munn eller hals, problemer med å snakke, heshet
- Endringer i blodprøver som tas for å overvåke generell helsetilstand og leveren, lavt nivå av elektrolytter (som magnesium, kalsium eller kalium)
- Leddsmerter, muskelkramper
- Hovne lymfekjertler

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Angst, depresjon, forvirring
- Generalisert smerte, bryst- eller muskelsmerter, øresmerter, ringing i ørene
- Svakhet eller redusert følelse eller kribling i lemmene
- Frysninger, skjelving
- Dehydrering (uttørking)
- Betennelse i magen eller bukspyttkjertelen
- Betennelse i leppene og munnvikene
- Betennelse i hårrøtter, kviser, blemmer (på andre deler av kroppen enn hender eller føtter)
- Hevelse i ansiktet og andre deler av kroppen
- Tap av smak
- Hypotensjon (reduksjon i blodtrykk)
- Atrieflimmer (rask og ujevn hjerterytme)
- Lysere hud, flassende hud, uvanlig blek hud
- Unormal hårvekst
- Hemoroider
- Lungebetennelse
- Smerter i munnen, tenner og/eller kjeven, hevelse eller sår inne i munnen, nummenhet eller en tung følelse i kjeven, eller løsning av en tann
- Redusert funksjon i skjoldbruskkjertelen, symptomene kan omfatte: tretthet, vektøkning, forstoppelse, kuldefølelse og tørr hud
- Rift eller hull eller blødning i magen eller tarmen, betennelse eller rift i anus, blodpropp i lungene, blødning i lungene eller luftrøret (luftveiene)
- Unormal forbindelse mellom vevet i luftrøret (luftveier), spiserør og lunger
- Abscess (samling av puss, med hevelse og betennelse) i magen eller bekkenet eller i tenner/tannkjøtt
- Blodpropper i venene (blodårer)
- Soppinfeksjon i hud, munn eller kjønnsorganer
- Sår som har vanskelig for å gro
- Protein eller blod i urinen, gallesteiner, smertefull vannlating
- Uklart syn
- Økning av bilirubinnivået i blodet (som kan føre til gulsott / gul hud eller gule øyne)
- Reduksjon av proteinnivåene i blodet

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Betennelse i spiserøret, symptomene kan omfatte halsbrann, brystmerter, kvalme, endret smak, oppblåsthet, raping og fordøyelsesbesvær

- Rift eller unormal forbindelse mellom vev i fordøyelsessystemet, symptomene kan omfatte alvorlig eller vedvarende magesmerte
- Infeksjon og betennelse i lungene, kollaps av lungene
- Sår på huden, cyster, røde flekker i ansiktet eller på lårene
- Ansiktssmerter
- Endringer i prøveresultater som viser blodlevring eller antall blodceller
- Tap av muskelkoordinasjon, skade på skjelettmuskulatur
- Tap av oppmerksomhet, tap av bevissthet, endringer i tale, delirium, unormale drømmer
- Drypp, hjerteinfarkt, rask hjerterytme
- Leverskade, nyresvikt
- Nedsatt hørsel
- Betennelse i øyet, katarakt
- Uteblitt menstruasjon, vaginal blødning
- En tilstand som kalles posterior reversibel encefalopati syndrom (PRES) eller reversibel posterior leukoencefalopati syndrom (RPLS), som har symptomer som anfall, hodepine, forvirring eller konsentrasjonsvansker

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V*. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer COMETRIQ

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterbrettet etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av COMETRIQ

Virkestoff(er) er kabozantinib.

COMETRIQ 20 mg kapsler inneholder kabozantinib-(S)-malat tilsvarende 20 mg kabozantinib.
COMETRIQ 80 mg kapsler inneholder kabozantinib-(S)-malat tilsvarende 80 mg kabozantinib.

Andre innholdsstoffer er:

- **Kapselinnhold:** mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, natriumstivelseglykolat, vannfri kolloidal silika, og stearinsyre
- **Kapselskall:** gelatin og titandioksid (E171)
 - 20 mg kapslene inneholder også svart jernoksid (E172)
 - 80 mg kapslene inneholder også rødt jernoksid (E172)
- **Trykkfarger:** skjellakkglasering, svart jernoksid (E172), og propylenglykol

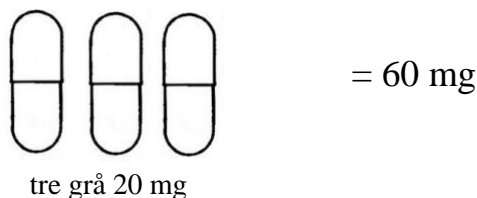
Hvordan COMETRIQ ser ut og innholdet i pakningen

COMETRIQ 20 mg kapsler er grå og har «XL184 20mg» trykket på én side.

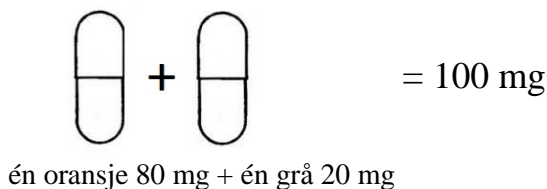
COMETRIQ 80 mg kapsler er oransje og har «XL184 80mg» trykket på én side.

COMETRIQ kapsler er pakket i blisterbrett arrangert etter foreskrevet dose. Hvert blisterbrett inneholder nok medisin til 7 dager. Hver rad på blisterbrettet inneholder den daglige dosen.

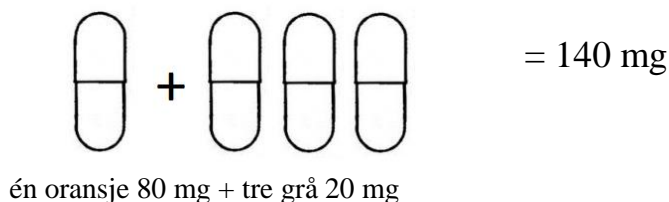
Blisterbrettet for en daglig dose på 60 mg inneholder tjuen 20 mg kapsler til totalt 7 daglige doser. Hver daglige dose finnes på én rad og inneholder tre 20 mg kapsler:



Blisterbrettet for en daglig dose på 100 mg inneholder syv 80 mg kapsler og syv 20 mg kapsler til totalt 7 daglige doser. Hver daglige dose finnes på én rad og inneholder én 80 mg kapsel og én 20 mg kapsel:



Blisterbrettet for en daglig dose på 140 mg inneholder syv 80 mg kapsler og tjuen 20 mg kapsler til totalt 7 daglige doser. Hver daglige dose finnes på én rad og inneholder én 80 mg kapsel og tre 20 mg kapsler:



COMETRIQ-kapsler er også tilgjengelige i 28-dagers pakninger:

84 kapsler (4 blisterbrett av 21 x 20 mg) (60 mg/dag dose)

56 kapsler (4 blisterbrett av: 7 x 20 mg og 7 x 80 mg) (100 mg/dag dose)

112 kapsler (4 blisterbrett av: 21 x 20 mg og 7 x 80 mg) (140 mg/dag dose)

Hver 28-dagers pakning inneholder nok legemiddel for 28 dager.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

Tilvirker

Catalent UK Packaging Limited
Lancaster Way
Wingates Industrial Park

Westhoughton
Bolton
Lancashire
BL5 3XX
Storbritannia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

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

Italia

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

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

Latvija

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

Česká republika
Ipsen Pharma, o.s. Evropská 136/810 CZ-160
00 Praha 6
Tel: + 420 242 481 821

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Jonavos g. 43a, LT-44131 Kaunas
Tel. + 370 37 337854

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige,
Ísland
Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB

Magyarország

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

Kista Science Tower
Färögatan 33
SE- 164 51 Kista
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

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

Nederland

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

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

Polska

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta
Ipsen ΕΠΕ

Portugal

Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.
Alameda Fernão Lopes, n° 16-11°
Miraflores P-1495 - 190 Algés

Αγ. Δημητρίου 63 Άλιμος

GR-17456 Αθήνα Ελλάδα
Τηλ: + 30 - 210 - 984 3324

Portugal
Tel: + 351 - 21 - 412 3550

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

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

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.