

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

COMETRIQ 20 mg, hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En hård kapsel innehåller cabozantinib-(S)-malat motsvarande 20 mg cabozantinib. För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel.

De hårda kapslarna är grå med "XL184 20mg" tryckt i svart på huvuddelen av kapseln. Kapseln innehåller ett benvitt till vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

COMETRIQ är indicerat för behandling av vuxna patienter med progressiv, icke-resektabel lokalt avancerad eller metastaserad medullär tyreoideacancer.

Vid ställningstagande till individuell behandling för patienter som är RET- (Rearranged during Transfection) mutationsnegativ eller där status inte är känt ska man beakta att nyttan av behandlingen kan vara lägre (se viktig information i avsnitt 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Föreskrivning av COMETRIQ ska göras av en läkare med erfarenhet av administrering av cancerläkemedel.

Dosering

Den rekommenderade doseringen av COMETRIQ är 140 mg dagligen, i form av en 80 mg orange kapsel och tre 20 mg grå kapslar. Behandlingen bör fortsätta tills patienten inte längre har någon klinisk nytta av behandlingen eller tills oacceptabel toxicitet uppstår.

Det bör förväntas att majoriteten av de patienter som behandlas med COMETRIQ kommer att behöva en eller fler dosjusteringar (reduktion och/eller avbrott) på grund av toxicitet. Patienter bör därför övervakas noggrant under behandlingens åtta första veckor (se avsnitt 4.4).

Tillfällig utsättning och/eller dossänkning av COMETRIQ kan krävas för att hantera misstänkta biverkningar. Vid nödvändig dossänkning rekommenderas en minskning till 100 mg dagligen i form av en 80 mg orange kapsel och en 20 mg grå kapsel, och vidare ned till 60 mg dagligen, i form av tre 20 mg grå kapslar.

Utsättning rekommenderas för att hantera toxicitet av CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) grad 3 eller högre eller intolerabel toxicitet av grad 2.

Dossänkning rekommenderas för händelser som, om ihållande, kan bli allvarliga eller oacceptabla.

Då de flesta händelser kan inträffa i ett tidigt skede av behandlingen bör läkaren bedöma patienten noggrant under de första åtta veckorna för att avgöra om dosjusteringar är motiverade. Händelser som i allmänhet har tidig debut inkluderar hypokalcemi, hypokalemi, trombocytopeni, hypertension, palmar-plantar erythrodysestesi (PPES) och gastrointestinala biverkningar (buk- eller munsmärta, slemhinneinflammation, förstoppning, diarré och kräkningar).

Förekomsten av vissa allvarliga biverkningar (som GI-fistel) kan vara beroende av den kumulativa dosen och uppstå först i ett senare skede i behandlingen.

Om en patient missar en dos ska den missade dosen inte tas om det är mindre än 12 timmar kvar tills nästa dos.

Samtidig behandling med andra läkemedel

Samtidig behandling med läkemedel som är starka hämmare av CYP3A4 bör användas med försiktighet, och kronisk användning av samtidigt administrerade läkemedel som är starka inducerare av CYP3A4 bör undvikas (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Val av ett annat läkemedel för samtidig administrering som har låg eller obefintlig potential att inducera eller hämma CYP3A4 bör övervägas.

Äldre patienter

Ingen specifik dosjustering för användning av cabozantinib i äldre (≥ 65 år) rekommenderas. Emellertid har en trend av ökad frekvens av allvarliga biverkningar i patienter äldre än 75 år observerats.

Etnicitet

Erfarenheten av cabozantinib i icke-vita patienter är begränsad.

Nedsatt njurfunktion

Cabozantinib ska användas med försiktighet till patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Cabozantinib rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt njurfunktion eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts i denna population.

Nedsatt leverfunktion

För patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion är den rekommenderade dosen av cabozantinib 60 mg en gång dagligen. Övervaka med avseende på biverkningar och justera dosen eller använd doseringsavbrott efter behov (se avsnitt 4.2). Cabozantinib rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt leverfunktion eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts i denna population.

Nedsatt hjärtfunktion

Det finns begränsade data från patienter med nedsatt hjärtfunktion. Inga specifika doseringsrekommendationer kan ges.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt hos barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Kapslarna ska sväljas hela och får inte öppnas. Patienterna ska instrueras att avstå från föda minst 2 timmar före och 1 timme efter att ha tagit COMETRIQ.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Dosreducering och avbrott i behandlingen förekom hos 79% respektive 72% av de patienter som behandlades med cabozantinib i den pivotala kliniska studien. Hos 41% av patienterna krävdes två dosreduceringar. Mediantiden till den första dosreduceringen var 43 dagar, och till första avbrottet 33 dagar. Noggrann övervakning av patienter rekommenderas därför under behandlingens åtta första veckor (se avsnitt 4.2).

Perforeringar, fistlar och intraabdominella abscesser

Allvarliga gastrointestinala perforeringar och fistlar, ibland med dödlig utgång, och intraabdominella abscesser har observerats med cabozantinib. Patienter som nyligen har genomgått strålbehandling, har inflammatorisk tarmsjukdom (t.ex. Crohns sjukdom, ulcerös kolit, peritonit eller divertikulit), har tumörinfiltration i luftstrupen, bronkerna eller matstrupen, har komplikationer från tidigare gastrointestinal kirurgi (särskilt när detta är förenat med fördröjd eller ofullständig läkning), har komplikationer från strålbehandling av brösthålan (inklusive mediastinum) bör noggrant utvärderas före insättande av cabozantinib och bör därefter kontrolleras noggrant för symtom på perforeringar och fistlar. Icke-gastrointestinala fistlar bör vid behov uteslutas när mukosit uppstår efter behandlingsstart. Cabozantinib ska sättas ut vid GI-perforation, eller en GI- eller icke-GI-fistel.

Tromboemboliska biverkningar

Fall av venös tromboembolism och arteriell tromboembolism har observerats med cabozantinib. Cabozantinib bör användas med försiktighet i patienter som löper risk för eller som har en historia av sådana biverkningar. Cabozantinib ska sättas ut i patienter som utvecklar en akut hjärtinfarkt eller någon annan kliniskt signifikant arteriell tromboembolisk komplikation.

Blödning

Blödning har observerats med cabozantinib. Patienter med tecken på involvering av tumör i luftstrupen eller bronkerna eller en historia av hemoptys före behandlingsstart bör noggrant utvärderas före insättande av cabozantinib. Cabozantinib bör inte ges till patienter med allvarlig blödning eller nyligen inträffad hemoptys.

Sårkomplikationer

Sårkomplikationer har observerats med cabozantinib. Behandlingen ska, om möjligt, avbrytas minst 28 dagar före planerad kirurgi. Beslut om återupptagande av behandling efter kirurgi ska baseras på klinisk bedömning av adekvat sårhäkning. Cabozantinib ska avbrytas i patienter med sårhäkningskomplikationer som kräver läkarvård.

Hypertension

Hypertension har observerats med cabozantinib. Alla patienter ska kontrolleras avseende hypertension och vid behov få vanlig blodtryckssänkande behandling. Vid bestående förhöjning av blodtrycket trots blodtryckssänkande ska dosen reduceras. Cabozantinib ska sättas ut vid allvarlig och ihållande hypertension trots blodtryckssänkande behandling och dosreducering av cabozantinib. Vid hypertensiv kris bör cabozantinib avbrytas.

Osteonekros

Fall av osteonekros i käken har observerats med cabozantinib. En munundersökning bör genomföras före behandlingsstart och regelbundet under pågående behandling. Patienterna bör instrueras i korrekt munhygien. Behandling med cabozantinib bör avbrytas minst 28 dagar före invasiva tandingrepp om så är möjligt. Försiktighet är indicerat i patienter som tar läkemedel associerade med osteonekros i käken, som bifosfonater. Sätt ut cabozantinib i patienter som får osteonekros i käken.

Palmar-plantar erytrodysestesi

Palmar-plantar erytrodysestesi har observerats med cabozantinib. Vid allvarlig PPES bör man överväga att avbryta behandlingen med cabozantinib. Cabozantinib-behandlingen bör återupptas med en lägre dos när PPES har åtgärdats till grad 1.

Proteinuri

Proteinuri har observerats med cabozantinib. Övervaka urinprotein regelbundet under behandling med cabozantinib. Cabozantinib bör sättas ut i patienter som utvecklar nefrotiskt syndrom.

Reversibelt posterioert leukoencefalopatisyndrom

Reversibelt posterioert leukoencefalopatisyndrom (RPLS), även känt som Posterioert reversibelt Encefalopatisyndrom (PRES), har observerats vid behandling med cabozantinib. Cabozantinibbehandlingen bör sättas ut i patienter med RPLS.

Förlängning av QT-intervall

Cabozantinib bör användas med försiktighet till patienter med en historia av förlängt QT-intervall, patienter som behandlas med antiarytmika och patienter med relevant tidigare hjärtsjukdom, bradykardi eller störningar i elektrolytbalansen. Vid användning av cabozantinib ska regelbunden övervakning med on-treatment EKG och elektrolyter (serumkalций, serumkalium, serummagnesium) övervägas. Samtidig behandling med starka hämmare av CYP3A4, som kan öka plasmanivåerna av cabozantinib, ska användas med försiktighet.

CYP3A4-inducerare och -hämmare

Cabozantinib är ett CYP3A4-substrat. Samtidig administrering av cabozantinib med den potenta CYP3A4-hämmaren ketokonazol medförde en ökning av plasmaexponeringen av cabozantinib. Försiktighet krävs vid samtidig administrering av cabozantinib tillsammans med potenta CYP3A4-hämmare. Samtidig administrering av cabozantinib med den starka CYP3A4-induceraren rifampicin medförde en minskning av plasmaexponeringen av cabozantinib. Därför bör kronisk administrering av ämnen med starkt CYP3A4-inducerande effekt tillsammans med cabozantinib undvikas (se avsnitt 4.2 och 4.5)

P-glykoproteinsubstrat

Cabozantinib var en hämmare ($IC_{50} = 7,0 \mu M$) men inte ett substrat av P-glykoprotein (P-gp)-transportaktiviteter i ett dubbelriktat analysystem med MDCK-MDR1-celler. Därför kan cabozantinib potentiellt öka plasmakoncentrationerna av samtidigt administrerade substrat av P-gp. Patienterna ska varnas för att ta ett P-gp-substrat (t.ex. fexofenadin, aliskiren, ambrisentan, dabigatranetexilat, digoxin, kolchicin, maravirok, posakonazol, ranolazin, saxagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan) samtidigt med cabozantinib.

MRP2-hämmare

Administration av MRP2-hämmare kan resultera i öknings av plasmakoncentrationerna av cabozantinib. Därför ska försiktighet iaktas vid samtidig användning av MRP2-hämmare (t.ex. ciklosporin, efavirenz, emtricitabin).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekt av andra läkemedel på cabozantinib

CYP3A4-hämmare och inducerare

Administrering av den potenta CYP3A4-hämmaren ketokonazol (400 mg dagligen i 27 dagar) till friska frivilliga försökspersoner minskade cabozantinibclearance (med 29%) och ökade plasmaexponeringen vid engångsdos av cabozantinib (AUC) med 38%. Därför ska samtidig administrering av potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. ritonavir, itraconazol, erytromycin, klaritromycin, grapefruktjuice) med cabozantinib hanteras med försiktighet.

Administrering av den potenta CYP3A4-induceraren rifampicin (600 mg dagligen i 31 dagar) till friska frivilliga försökspersoner ökade cabozantinibs clearance (4,3 gånger) och minskade plasmaexponeringen vid engångsdos av cabozantinib (AUC) med 77%. Kronisk samtidig administrering av potenta CYP3A4-inducerare (t.ex. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital eller naturläkemedel som innehåller johannesört [*Hypericum perforatum*]) med cabozantinib ska därför undvikas.

Medel som förändrar pH i magsäcken

Samtidig administrering av protonpumpshämmaren esomeprazol (40 mg dagligen under 6 dagar) och en enkel dos på 100 mg cabozantinib till friska frivilliga resulterade inte i några kliniskt signifikanta effekter på plasmaexponeringen av cabozantinib (AUC). Ingen dosjustering är indicerad när medel som förändrar pH i magsäcken (bl.a. protonpumpshämmare, H₂-receptorantagonister och antacida) ges samtidigt med cabozantinib.

MRP2-hämmare

In vitro-data visar att cabozantinib är ett substrat av MRP2. Därför kan administration av MRP2-hämmare resultera i ökning av plasmakoncentrationerna av cabozantinib.

Sekvestreringsmedel för gallsalt

Sekvestreringsmedel för gallsalt såsom kolestyramin och cholestagel kan interagera med cabozantinib och kan påverka absorptionen (eller reabsorptionen) vilket medför potentiellt minskad exponering (se avsnitt 5.2). Den kliniska betydelsen av dessa potentiella interaktioner är okänd.

Effekten av cabozantinib på andra läkemedel

Effekten av cabozantinib på farmakokinetiken hos kontraceptiva steroider har inte undersökts.

Eftersom opåverkad kontraceptiv effekt inte kan garanteras rekommenderas en ytterligare kontraceptiv metod, exempelvis en barriärmetod.

På grund av cabozantinibs höga plasmaproteinbindningsgrad (avsnitt 5.2) kan interaktion med warfarin vara möjlig genom bortträngning från bindningsställen ("displacement"). I händelse av en sådan kombination, bör INR-värdet övervakas.

P-glykoproteinsubstrat

Cabozantinib var en hämmare (IC₅₀ = 7,0 µM) men inte ett substrat av P-glykoprotein (P-gp)-transportaktiviteter i ett dubbelriktat analysystem med MDCK-MDR1-celler. Därför kan cabozantinib potentiellt öka plasmakoncentrationerna av samtidigt administrerade substrat av P-gp. Patienterna ska varnas för att ta ett P-gp-substrat (t.ex. fexofenadin, aliskiren, ambrisentan, dabigatranetexilat, digoxin, kolchicin, maravirok, posakonazol, ranolazin, saxagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan) samtidigt med cabozantinib.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder/Preventivmedel för män och kvinnor

Kvinnor i fertil ålder måste tillrådas att undvika graviditet medan de tar cabozantinib. Kvinnliga partner till manliga patienter som tar cabozantinib måste också undvika graviditet. Effektiva preventivmetoder bör användas av både manliga och kvinnliga patienter och deras partner under behandling och i minst 4 månader efter avslutad behandling. Eftersom orala preventivmedel möjligen inte anses vara ett "effektivt preventivmedel", bör de användas tillsammans med en annan metod, exempelvis en barriärmetod (se avsnitt 4.5).

Graviditet

Inga studier av cabozantinib under graviditet har utförts. Djurstudier har uppvisat embryofetala och teratogena effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människor är okänd. Cabozantinib bör inte användas under graviditet om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med cabozantinib.

Amning

Det är okänt om cabozantinib och/eller dess metaboliter utsöndras i modersmjölk. På grund av den potentiella risken för skada på barnet ska mödrar avbryta amningen vid behandling med cabozantinib och undvika amning i minst 4 månader efter att behandlingen har avslutats.

Fertilitet

Data på human fertilitet saknas. Baserat på icke-kliniska säkerhetsdata kan manlig och kvinnlig fertilitet nedsättas av behandling med cabozantinib (se avsnitt 5.3). Både män och kvinnor bör rådas att söka rådgivning och överväga fertilitetsbevarande åtgärder före behandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Cabozantinib har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar som trötthet och svaghet har förknippats med cabozantinib. Därför ska patienter rekommenderas att iaktta försiktighet vid framförande av fordon och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

De vanligaste allvarliga biverkningarna förknippade med cabozantinib är lunginflammation, slemhinneinflammation, hypokalcemi, dysfagi, uttorkning, lungemboli och hypertoni. De vanligaste biverkningarna oavsett grad (som upplevdes av minst 20% av patienterna) inkluderade diarré, PPES, viktnedgång, minskad aptit, illamående, trötthet, smakförändringar, förändrad hårfärg, hypertoni, stomatit, förstoppning, kräkningar, slemhinneinflammation, asteni, hypokalcemi och dysfoni.

De vanligaste laboratorieavvikelserna var ökat aspartataminotransferas (ASAT), ökat alaninaminotransferas (ALAT), ökat alkaliskt fosfatase (ALP), lymfopeni, hypokalcaemi, neutropeni, trombocytopeni, hypofosfatemi, hyperbilirubinemi, hypomagnesemi och hypokalemi.

Översiktstabell över biverkningar

Biverkningarna är listade i tabell 1 efter organsystemklass i MedDRA-systemet och efter frekvenskategori. Frekvenserna baseras på samtliga grader och definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1,000$ till $< 1/100$). Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar som har rapporterats med cabozantinib

MedDRA- organsystemklass	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1,000$ till $< 1/100$)
Infektioner och infestationer		abscess (inklusive invärtes, hud, tänder), lunginflammation, follikulit, svampinfektion (inklusive hud, oral, genital)	aspergillom
Endokrina systemet		hypotyreoos	
Metabolism och nutrition	minskad aptit, hypokalcemi, hypofosfatemi, hyperbilirubinemi, hypokalemi, hypomagnesemi	dehydrering, hypoalbumeni	
Psykiska störningar		ångest, depression, förvirringstillstånd	onormala drömmar, delirium
Centrala och perifera nervsystemet	dysgeusi, huvudvärk, yrsel	perifer neuropati, parestesi, ageusi, tremor	ataxi, störd uppmärksamhet, hepatisk encefalopati, medvetslöshet, talsvårigheter, transitorisk ischemisk attack, posterior reversibelt encefalopatisyndrom
Ögon		dimsyn	katarakt, konjunktivit

MedDRA- organsystemklass	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1,000 till <1/100)
Öron och balansorgan		öronvärk, tinnitus	hörselnedsättning
Hjärtat		förmaksflimmer	angina pectoris, supraventrikulär takykardi
Blodkärl	hypertoni	hypotoni, venös trombos, blekhet, kalla händer och fötter	arteriell trombos
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	dysfoni, orofaryngeal smärta	icke-gastrointestinala fistlar (inklusive i luftrören, i pneumomediastinum och trakeo-esofagala), lungemboli, blödningar i andningsvägarna (inklusive pulmonella, bronkiella, trakeala), aspirationspneumoni	atelektas, svalgödem, pneumonit
Magtarmkanalen	diarré, illamående, stomatit, förstoppning, kräkningar, buksmärta, dyspepsi, dysfagi, glossodyn	gastrointestinal perforation, gastrointestinal blödning, pankreatit, hemorrojder, analfissur, anal inflammation, keilit	gastrointestinal fistel, esofagit
Lever och gallvägar		kolelitis	
Hud och subkutan vävnad	palmar-plantar erytrodysestesi, förändrad hårfärg, hudutslag, hudtorrhet, alopeci, erytem	hyperkeratos, acne, blåsor, onormal hårväxt, exfoliation, hypopigmentering	hudsår, telangiectasi
Muskuloskeletala systemet och bindväv	artralgi, muskelspasmer	muskuloskeletala bröstsmärta, osteonekros i käken	rabdomyolys
Njuror och urinvägar		proteinuri, dysuri, hematuri	akut njursvikt
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			amenorré, vaginal blödning
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	trötthet, slemhinneinflammation, asteni	försämrad sårhäkning, frossa, ansiktsödem	cysta, ansiktssmärta, lokaliserat ödem

MedDRA- organsystemklass	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1,000 till <1/100)
Undersökningar	viktnedgång, förhöjda serumkoncentrationer av ALAT, ASAT, och ALP, förhöjt LDH och TSH i blod, lymfopeni, neutropeni, trombocytopeni	förhöjt kreatininfosfokinas i blod	förkortad aktiverad partiell tromboplastintid, ökade eosinofiler ökade, trombocyter

Beskrivning av utvalda biverkningar

Ett TSH (tyreoideastimulerande hormon)-värde över det normala efter första dosen observerades hos 57% av patienterna på cabozantinib kontra 19% av patienterna på placebo (oavsett utgångsvärden). Nittiotvå procent av patienterna i cabozantinibarmen hade tyreoidektomi i anamnesen och 89% tog sköldkörtelhormoner före den första dosen.

En ökning från baseline i korrigerat QT-intervall enligt Fridericia (QTcF) på 10 - 15 ms på dag 29 (men inte på dag 1) efter påbörjad cabozantinibbehandling (med en dos på 140 mg dagligen) observerades i en kontrollerad klinisk studie i cancerpatienter. Denna effekt var inte förknippad med en förändring i hjärtvågans form eller nya rytmer. Inga patienter som behandlades med cabozantinib hade ett QTcF-intervall >500 ms.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V*](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik behandling tillgänglig i händelse av överdosering av cabozantinib och möjliga överdoseringssymtom har inte fastställts.

I händelse av misstänkt överdos ska cabozantinib sättas ut och understödjande behandling sättas in. Metabola kliniska laboratorievärden bör kontrolleras minst en gång i veckan eller när så bedöms kliniskt lämpligt för att bedöma eventuella trendförändringar. Biverkningar som förknippas med överdos ska behandlas symtomatiskt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: cytostatikum, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE26

Verkningsmekanism

Cabozantinib är en liten molekyl som hämmar flera receptortyrosinkinaser (RTK) inblandade i tumörtillväxt och angiogenes, patologisk benremodellering och metastasutveckling av cancer. Cabozantinib utvärderades med avseende på dess hämmande aktivitet mot en mängd olika kinaser och identifierades som en hämmare av MET- (hepatocytillväxtfaktor) och VEGF- (vaskulär endotelial tillväxtfaktor) receptorerna. Dessutom hämmar cabozantinib andra tyrosinkinaser, inklusive RET, GAS6-receptorn (AXL), stamcellsreceptorn (KIT) och Fms-liknande tyrosinkinasa-3 (FLT3).

Farmakodynamisk effekt

Cabozantinib uppvisade dosrelaterad inhibering av tumörtillväxt, regression, och/eller inhiberad metastasering i ett brett spektrum av prekliniska tumörmodeller.

Cabozantinib befanns vara effektivt i patienter med medullär tyreoideacancer med vildtyp- eller RET-mutation.

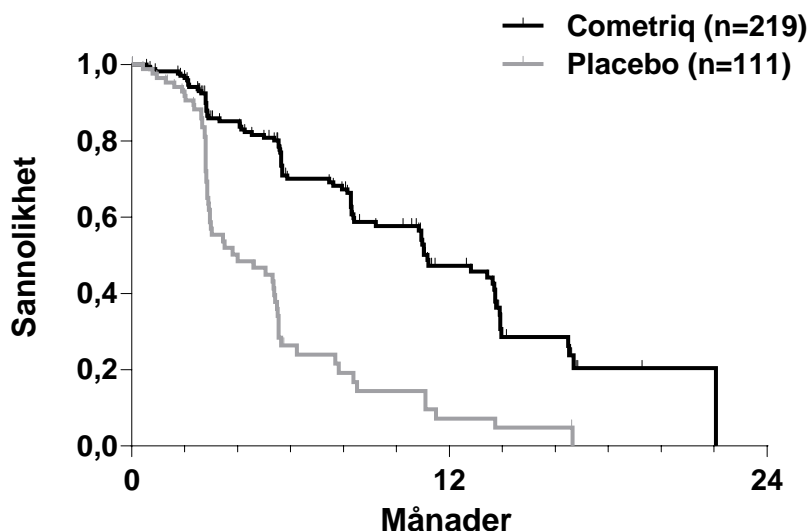
Kliniska data i medullär tyreoidcancer

En randomiserad, dubbelblind multicenterstudie som jämförde cabozantinib (N = 219) med placebo (N = 111) genomfördes i patienter med inoperabel lokalt avancerad eller metastaserande MTC och dokumenterad radiologisk sjukdomsprogression inom 14 månader före inträdet i studien. Det primära målet var att jämföra progressionsfri överlevnad (PFS) i patienter som fick cabozantinib kontra patienter som fick placebo. De sekundära målen var att jämföra total objektiv svarsfrekvens (ORR) och total överlevnad (OS). Centraliserad, oberoende, blindad granskning av bilddata användes vid utvärderingen av PFS och ORR. Patienterna behandlades till sjukdomsprogression eller till oacceptabel toxicitet.

Resultaten från PFS-analysen baserad på RECIST-bedömningen i den centrala granskningen visade en statistiskt signifikant skillnad i PFS-duration med cabozantinib jämfört med placebo: mediandurationen var 11,2 månader för patienter i cabozantinibarmen kontra 4,0 månader för patienter i placeboarmen (stratified hazard ratio [HR] = 0,28; 95% CI: 0,19, 0,40; $p < 0,0001$; Figur 1). PFS-resultaten var konsekventa över alla baseline- och demografiska subgrupper som utvärderades, inklusive tidigare behandling med tyrosinkinashämmare (som kan ha bestått av ämnen med riktad verkan mot banor som motverkar angiogenes), RET-mutationsstatus (inklusive patienter som dokumenterats inte lida av RET-mutationer), tidigare cancerbehandling eller strålbehandling eller befintliga skelettmetastaser.

ORR var 27,9% och 0% för patienter i cabozantinibarmen respektive placeboarmen ($p < 0,0001$; Tabell 2). Mediandurationen för objektiv respons var 14,6 månader (95% CI: 11,1, 17,5) för patienter i cabozantinibarmen.

Figur 1: Kaplan Meier-diagram över progressionsfri överlevnad

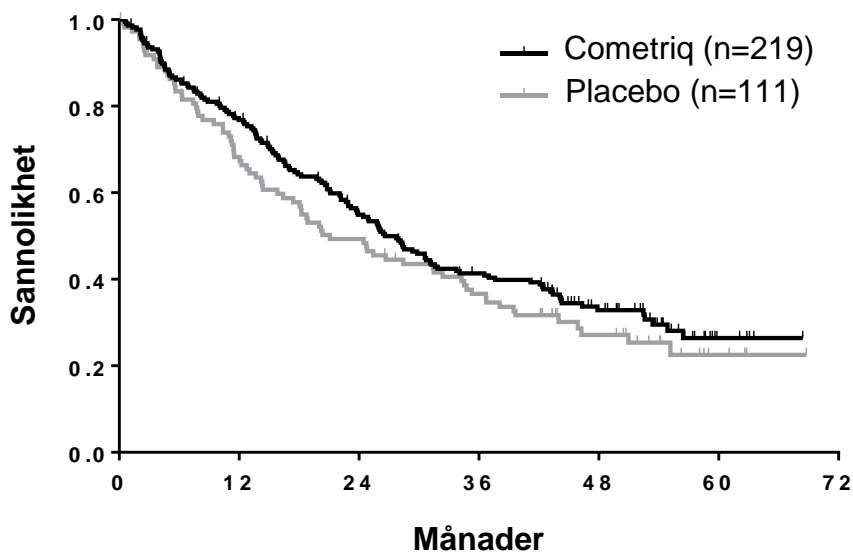


Antal patienter i riskzonen								
Månad	0	3	6	9	12	15	18	21
Cometriq	219	121	78	55	31	12	2	1
Placebo	111	35	11	6	3	2	0	0

Den slutliga analysen av OS utfördes efter att 218 händelser (dödsfall) inträffat och visar på en trend av ökad medianöverlevnad på 5,5 månader i cabozantinibarmen: median (månader) 26,6 för

cabozantinib jämfört med 21,1 för placebo (HR = 0,85 [95% konfidensintervall: 0,64, 1,12], p-värde = 0,2409).

Figur 2: Kaplan Meier-diagram över total överlevnad



Tabell 2: Sammanfattning av de viktigaste effektresultaten

	Cabozantinib	Placebo
Medianvärde, progressionsfri överlevnad	11,2 månader	4,0 månader
	HR: 0,28 (0,19, 0,40) p <0,0001	
Medianvärde, total överlevnad	26,6 månader	21,1 månader
	HR: 0,85 (0,64, 1,12) p = 0,2409	
Total objektiv svarsfrekvens^a (95% CI)	27,9% (21,9%, 34,5%)	0%
	p <0,0001	
Svarsduration; median (95% CI)	14,6 månader (11,1, 17,5)	-
Sjukdomskontroll^b (95% CI)	55,3% (48,3%, 62,2%)	13,5% (7,6%, 21,6%)
Kalcitoninrespons^a	47% (49/104) ^c	3% (1/40) ^c
CEA (carcinoembryonalt antigen)-respons^a	33% (47/143) ^c	2% (1/55) ^c

^a Respons = CR + PR

^b Sjukdomskontroll = SD+ ORR

^c Avser de patienter som gick att utvärdera avseende respons

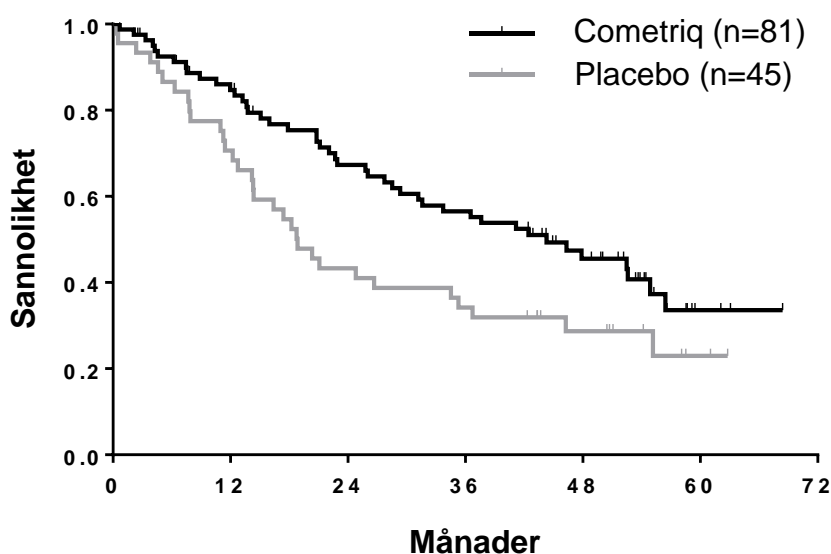
RET-mutationsstatus

Av de 215 patienterna med tillräckliga data för att bedöma mutationsstatus klassificerades 78,6% (n=169) som *RET*-mutationspositiva (av vilka 126 var positiva för M918T-mutationen), och 21,4% (n=46) som *RET*-mutationsnegativa. För ytterligare 115 patienter gick inte *RET*-mutationsstatus att fastställa eller var oklar. Alla tre subgrupperna uppvisade förhöjt PFS i cabozantinibarmen jämfört med placeboarmen (HR på 0,23, 0,53 respektive 0,30 för den *RET*-mutationspositiva, -negativa och okända subgruppen). Objektiva svarsfrekvenser i dessa subgrupper var generellt konsekventa med PFS-resultaten: den *RET*-positiva, *RET*-negativa och okända subgruppen uppvisade tumorsvartsfrekvenser på 32%, 22% respektive 25%.

Ytterligare genetisk analys påvisade somatiska tumörmutationer i *HRAS*, *KRAS* eller *NRAS* hos en liten del av patienterna. Dessa patienter (n=16) uppvisade signifikant förlängning av PFS (HR 0,15) och en objektiv svarsfrekvens på 31%. *RET*-mutationsnegativa patienter utan tecken på RAS-mutation (n=33) uppvisade en minskad PFS-nytta på cabozantinib (HR på 0,87) och en lägre svarsfrekvens på 18% jämfört med andra mutationssubgrupper.

En signifikant förbättring av OS observerades i undergruppen *RET* M918T-mutationspositiva patienter (n=81/219 cabozantinibarmen): 44,3 månader i cabozantinibarmen jämfört med 18,9 månader i placeboarmen (HR = 0,60, p = 0,0255). Ingen förbättring av OS förekom i de *RET* M918T-negativa och okända undergrupperna.

Figur 3: Kaplan-Meier-analys av OS hos patienter med en *RET* M918T-mutation



Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för cabozantinib i en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av maligna solida tumörer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande” för försäljning. Detta innebär att det ska komma fler uppgifter om läkemedlet. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs .

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Vid oral administrering av cabozantinib nås maximal plasmakoncentration vid 2 till 5 timmar efter dosering. Plasma-koncentrationstidsprofiler visar en andra absorptionstopp ungefär 24 timmar efter administrering, vilket tyder på att cabozantinib kan genomgå enterohepatisk recirkulation.

Upprepad daglig dosering av 140 mg cabozantinib i 19 dagar resulterade i en ungefärlig 4- till 5-faldig ackumulering av cabozantinib (baserat på AUC) jämfört med administrering av en enda dos. Steady state uppnås från ungefär dag 15.

En fettrik måltid ökade måttligt C_{max} och AUC (41% respektive 57%) jämfört med fastande mage i friska frivilliga försökspersoner som tog en enda peroral dos 140 mg cabozantinib. Det finns ingen information om den exakta effekten av matintag 1 timme efter administrering av cabozantinib.

Distribution

Cabozantinib är starkt proteinbundet *in vitro* i humanplasma ($\geq 99,7\%$). Baserat på populationsfarmakokinetiska (PK) modellen, är distributionsvolymen (V/F) cirka 349 l (SE: $\pm 2,73\%$). Proteinbindningen var oförändrad hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion.

Metabolism

Cabozantinib metaboliserades *in vivo*. Fyra metaboliter observerades i plasma vid exponeringar (AUC) större än 10% av moderföreningen: XL184-N-oxid, XL184 amid-spjälkningsprodukt, XL184-monohydroxisulfat, och 6-desmetylamid-spjälkningsprodukt-sulfat. Två icke-konjugerade metaboliter (XL184-N-oxid och XL184 amid-spjälkningsprodukt) som har <1% av moderföreningen cabozantinibs målriktade kinasinhiberingspotens står för vardera <10% av den totala läkemedelsrelaterade plasmaexponeringen.

Cabozantinib är ett substrat för CYP3A4-metabolism *in vitro* i egenskap av en neutraliserande antikropp mot CYP3A4-inhiberad bildning av metabolit XL184 N-oxid med >80% i en NADPH-katalyserad humanlevermikrosomal (HLM) inkubering. Däremot hade neutraliserande antikroppar mot CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 och CYP2E1 ingen effekt på bildningen av cabozantinibs metaboliter. En neutraliserande antikropp mot CYP2C9 uppvisade en minimal effekt på cabozantinibs metabolitbildning (dvs en minskning på <20%).

Eliminering

Plasmahalveringstiden för cabozantinib i engångsdosstudier i friska frivilliga försökspersoner är cirka 120 timmar. Genomsnittlig clearance (CL/F) vid steady-state i cancerpatienter uppskattades till 4,4 l/h i en populations PK-analys. Inom en samlingsperiod på 48 dagar efter en engångsdos ^{14}C -cabozantinib i friska frivilliga försökspersoner utsöndrades cirka 81% av den totala administrerade radioaktiviteten, varav 54% i avföring och 27% i urin.

Farmakokinetik i speciella patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Resultat från en studie på patienter med nedsatt njurfunktion tyder på att förhållandet mellan geometriska LS-medelvärden för plasma-cabozantinib, C_{\max} och $AUC_{0-\text{inf}}$ var 19% och 30% högre för patienter med lätt nedsatt njurfunktion (90% CI för C_{\max} 91,60% till 155,51%, $AUC_{0-\text{inf}}$ 98,79% till 171,26%) och 2% och 6-7% högre (90% CI för C_{\max} 78,64% till 133,52%; $AUC_{0-\text{inf}}$ 79,61% till 140,11%), för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion jämfört med personer med normal njurfunktion. Patienter med gravt nedsatt njurfunktion har inte studerats.

Nedsatt leverfunktion

Resultat från en studie på patienter med nedsatt leverfunktion visar att exponeringen ($AUC_{0-\text{inf}}$) ökade med 81% och 63% hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion, respektive (90% CI för $AUC_{0-\text{inf}}$: 121,44% till 270,34% för lätt och 107,37% till 246,67% måttligt). Patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte studerats.

Etnicitet

Inga data finns tillgängliga för att avgöra eventuella etnicitetsbaserade skillnader i PK.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Följande effekter har inte setts hos människa, men har setts i exponeringar nära klinisk exponering och bedöms därför ha möjlig klinisk relevans:

I upp till 6 månader långa studier av toxicitet med upprepad dosering i råttor och hundar var målorganen magtarmkanalen, benmärgen, lymfoida vävnader, njure, binjure och vävnader i reproduktionsorganen. NOAEL (nivå utan observerade skadliga effekter) för dessa fynd var lägre än mänskliga kliniska exponeringsnivåer vid avsedd terapeutisk dos.

Cabozantinib har inte uppvisat någon mutagen eller klastogen potential i en standarduppsättning genotoxiska tester. Cabozantinibs cancerogena potential har utvärderats i två arter: rasH2-transgena möss och Sprague-Dawleyråttor. I den 2 år långa karcinogenicitetsstudien på råttor bestod de cabozantinibrelaterade neoplastiska fynden av en ökad incidens av godartad feokromocytom, ensamt eller i kombination med malign feokromocytom/komplex malign feokromocytom, i binjuremärgen hos båda könen vid exponeringar långt under den avsedda exponeringen hos människa. Den kliniska relevansen av de neoplastiska förändringarna som observerats i råttor är osäker, men är troligen låg. Cabozantinib var inte cancerogen i rasH2 musmodell vid en något högre exponering än den avsedda humana terapeutiska exponeringen.

I fertilitetsstudier i råttor observerades minskad fertilitet i både hanar och honor. Vidare observerades hypospermatogenes hos hanhundar vid exponeringsnivåer under kliniska exponeringsnivåer för människa vid avsedd terapeutisk dos.

Embryofetala utvecklingsstudier utfördes på råttor och kanin. Hos råttor orsakade cabozantinib postimplantationsförlust, fetalt ödem, gomspalt/kluven läpp, dermal aplasi och böjd eller rudimentär svans. Hos kaniner gav cabozantinib upphov till fetala mjukdelsförändringar (minskad mjältstorlek, liten eller saknad mellanliggande lunglob) och ökade den totala förekomsten av fostermissbildningar. NOAEL för embryo-fetal toxicitet och teratogena fynd understeg de kliniska exponeringsnivåerna för människa vid avsedd terapeutisk dos.

Juvenila råttor (jämförbart med en >2 år gammal pediatrik population) som gavs cabozantinib uppvisade ökade WBC-parametrar, minskad hematopoes, pubescent/omoget kvinnligt reproduktionssystem (utan fördröjd vaginal öppning), tandabnormaliteter, minskat benmineralinnehåll och täthet, leverpigmentering och gallgångshyperplasi. Fynden i livmoder/äggstockar och minskad hematopoes tycks vara övergående, medan effekterna på benparametrar samt leverpigmentering kvarstod. Bedömning i juvenila råttor (jämförbart med en <2 år gammal pediatrik population) har inte utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Natriumstärkelseglykolat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Stearinsyra

Kapselhölje

Gelatin
Svart järnoxid (E172)
Titandioxid (E171)

Tryckfärg

Shellack
Svart järnoxid (E172)
Propylenglykol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaras i originalförpackningen, fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PE/PCTFE-aluminiumblister med baksida av aluminiumfolie, förseglad i en värmeförseglad förpackning av kartong.

Varje blisterkarta innehåller:

21 kapslar om 20 mg (60 mg/daglig dos ger 7 dagar)

28-dagarsförpackning:

84 kapslar (4 blisterkartor med 21 x 20 mg) (60 mg/daglig dos ger 28 dagar)

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/890/001 21 x 20 mg kapslar (60 mg daglig dos ger 7 dagar)

EU/1/13/890/004 84 kapslar (4 blisterkartor med 21 x 20 mg) (60 mg daglig dos ger 28 dagar)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännande: 21 mars 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDELTS NAMN

COMETRIQ 20 mg, hårda kapslar
COMETRIQ 80 mg, hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En hård kapsel innehåller cabozantinib-(S)-malat motsvarande 20 mg eller 80 mg cabozantinib. För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel.

De hårda kapslarna är grå med "XL184 20mg" tryckt i svart på huvuddelen av kapseln. Kapseln innehåller ett benvitt till vitt pulver.

De hårda kapslarna är orange med "XL184 80mg" tryckt i svart på huvuddelen av kapseln. Kapseln innehåller ett benvitt till vitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

COMETRIQ är indicerat för behandling av vuxna patienter med progressiv, icke-resektabel lokalt avancerad eller metastaserad medullär tyreoidcancer.

Vid ställningstagande till individuell behandling för patienter som är RET- (Rearranged during Transfection) mutationsnegativ eller där status inte är känt ska man beakta att nyttan av behandlingen kan vara lägre (se viktig information i avsnitt 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Förskrivning av COMETRIQ ska göras av en läkare med erfarenhet av administrering av cancerläkemedel.

Dosering

Den rekommenderade doseringen av COMETRIQ är 140 mg dagligen, i form av en 80 mg orange kapsel och tre 20 mg grå kapslar. Behandlingen bör fortsätta tills patienten inte längre har någon klinisk nytta av behandlingen eller tills oacceptabel toxicitet uppstår.

Det bör förväntas att majoriteten av de patienter som behandlas med COMETRIQ kommer att behöva en eller fler dosjusteringar (reduktion och/eller avbrott) på grund av toxicitet. Patienter bör därför övervakas noggrant under behandlingens åtta första veckor (se avsnitt 4.4).

Tillfällig utsättning och/eller dossänkning av COMETRIQ kan krävas för att hantera misstänkta biverkningar. Vid nödvändig dossänkning rekommenderas en minskning till 100 mg dagligen i form av en 80 mg orange kapsel och en 20 mg grå kapsel, och vidare ned till 60 mg dagligen, i form av tre 20 mg grå kapslar.

Utsättning rekommenderas för att hantera toxicitet av CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) grad 3 eller högre eller intolerabel toxicitet av grad 2.

Dossänkning rekommenderas för händelser som, om ihållande, kan bli allvarliga eller oacceptabla.

Då de flesta händelser kan inträffa i ett tidigt skede av behandlingen bör läkaren bedöma patienten noggrant under de första åtta veckorna för att avgöra om dosjusteringar är motiverade. Händelser som i allmänhet har tidig debut inkluderar hypokalcemi, hypokalemi, trombocytopeni, hypertension, palmar-plantar erytrodysestesi (PPES) och gastrointestinala biverkningar (buk- eller munsmärta, slemhinneinflammation, förstoppning, diarré och kräkningar).

Förekomsten av vissa allvarliga biverkningar (som GI-fistel) kan vara beroende av den kumulativa dosen och uppstå först i ett senare skede i behandlingen.

Om en patient missar en dos ska den missade dosen inte tas om det är mindre än 12 timmar kvar tills nästa dos.

Samtidig behandling med andra läkemedel

Samtidig behandling med läkemedel som är starka hämmare av CYP3A4 bör användas med försiktighet, och kronisk användning av samtidigt administrerade läkemedel som är starka inducerare av CYP3A4 bör undvikas (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Val av ett annat läkemedel för samtidig administrering som har låg eller obefintlig potential att inducera eller hämma CYP3A4 bör övervägas.

Äldre patienter

Ingen specifik dosjustering för användning av cabozantinib i äldre (≥ 65 år) rekommenderas. Emellertid har en trend av ökad frekvens av allvarliga biverkningar i patienter äldre än 75 år observerats.

Etnicitet

Erfarenheten av cabozantinib i icke-vita patienter är begränsad.

Nedsatt njurfunktion

Cabozantinib ska användas med försiktighet till patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Cabozantinib rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt njurfunktion eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts i denna population.

Nedsatt leverfunktion

För patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion är den rekommenderade dosen av cabozantinib 60 mg en gång dagligen. Övervaka med avseende på biverkningar och justera dosen eller använd doseringsavbrott efter behov (se avsnitt 4.2). Cabozantinib rekommenderas inte till patienter med gravt nedsatt leverfunktion eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts i denna population.

Nedsatt hjärtfunktion

Det finns begränsade data från patienter med nedsatt hjärtfunktion. Inga specifika doseringsrekommendationer kan ges.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt hos barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Kapslarna ska sväljas hela och får inte öppnas. Patienterna ska instrueras att avstå från föda minst 2 timmar före och 1 timme efter att ha tagit COMETRIQ.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Dosreducering och avbrott i behandlingen förekom hos 79% respektive 72% av de patienter som behandlades med cabozantinib i den pivotala kliniska studien. Hos 41% av patienterna krävdes två dosreduceringar. Mediantiden till den första dosreduceringen var 43 dagar, och till första avbrottet 33 dagar. Noggrann övervakning av patienter rekommenderas därför under behandlingens åtta första veckor (se avsnitt 4.2).

Perforeringar, fistlar och intraabdominella abscesser

Allvarliga gastrointestinala perforeringar och fistlar, ibland med dödlig utgång, och intraabdominella abscesser har observerats med cabozantinib. Patienter som nyligen har genomgått strålbehandling, har inflammatorisk tarmsjukdom (t.ex. Crohns sjukdom, ulcerös kolit, peritonit eller divertikulit), har tumörinfiltration i luftstrupen, bronkerna eller matstrupen, har komplikationer från tidigare gastrointestinal kirurgi (särskilt när detta är förenat med fördröjd eller ofullständig läkning), har komplikationer från strålbehandling av brösthålan (inklusive mediastinum) bör noggrant utvärderas före insättande av cabozantinib och bör därefter kontrolleras noggrant för symtom på perforeringar och fistlar. Icke-gastrointestinala fistlar bör vid behov uteslutas när mukosit uppstår efter behandlingsstart. Cabozantinib ska sättas ut vid GI-perforation, eller en GI- eller icke-GI-fistel.

Tromboemboliska biverkningar

Fall av venös tromboembolism och arteriell tromboembolism har observerats med cabozantinib. Cabozantinib bör användas med försiktighet i patienter som löper risk för eller som har en historia av sådana biverkningar. Cabozantinib ska sättas ut i patienter som utvecklar en akut hjärtinfarkt eller någon annan kliniskt signifikant arteriell tromboembolisk komplikation.

Blödning

Blödning har observerats med cabozantinib. Patienter med tecken på involvering av tumör i luftstrupen eller bronkerna eller en historia av hemoptys före behandlingsstart bör noggrant utvärderas före insättande av cabozantinib. Cabozantinib bör inte ges till patienter med allvarlig blödning eller nyligen inträffad hemoptys.

Sårkomplikationer

Sårkomplikationer har observerats med cabozantinib. Behandlingen ska, om möjligt, avbrytas minst 28 dagar före planerad kirurgi. Beslut om återupptagande av behandling efter kirurgi ska baseras på klinisk bedömning av adekvat sårhäkning. Cabozantinib ska avbrytas i patienter med sårhäkningskomplikationer som kräver läkarvård.

Hypertension

Hypertension har observerats med cabozantinib. Alla patienter ska kontrolleras avseende hypertension och vid behov få vanlig blodtryckssänkande behandling. Vid bestående förhöjning av blodtrycket trots blodtryckssänkande ska dosen reduceras. Cabozantinib ska sättas ut vid allvarlig och ihållande hypertension trots blodtryckssänkande behandling och dosreducering av cabozantinib. Vid hypertensiv kris bör cabozantinib avbrytas.

Osteonekros

Fall av osteonekros i käken har observerats med cabozantinib. En munundersökning bör genomföras före behandlingsstart och regelbundet under pågående behandling. Patienterna bör instrueras i korrekt munhygien. Behandling med cabozantinib bör avbrytas minst 28 dagar före invasiva tandingrepp om så är möjligt. Försiktighet är indicerat i patienter som tar läkemedel associerade med osteonekros i käken, som bifosfonater. Sätt ut cabozantinib i patienter som får osteonekros i käken.

Palmar-plantar erythrodysestesi

Palmar-plantar erythrodysestesi har observerats med cabozantinib. Vid allvarlig PPES bör man överväga att avbryta behandlingen med cabozantinib. Cabozantinib-behandlingen bör återupptas med en lägre dos när PPES har åtgärdats till grad 1.

Proteinuri

Proteinuri har observerats med cabozantinib. Övervaka urinprotein regelbundet under behandling med cabozantinib. Cabozantinib bör sättas ut i patienter som utvecklar nefrotiskt syndrom.

Reversibelt posterior leukoencefalopatisyndrom

Reversibelt posterior leukoencefalopatisyndrom (RPLS), även känt som Posteriort reversibelt Encefalopatisyndrom (PRES), har observerats vid behandling med cabozantinib. Cabozantinibbehandling bör sättas ut i patienter med RPLS.

Förlängning av QT-intervall

Cabozantinib bör användas med försiktighet till patienter med en historia av förlängt QT-intervall, patienter som behandlas med antiarytmika och patienter med relevant tidigare hjärtsjukdom, bradykardi eller störningar i elektrolytbalansen. Vid användning av cabozantinib ska regelbunden övervakning med on-treatment EKG och elektrolyter (serumkalций, serumkalium, serummagnesium) övervägas. Samtidig behandling med starka hämmare av CYP3A4, som kan öka plasmanivåerna av cabozantinib, ska användas med försiktighet.

CYP3A4-inducerare och -hämmare

Cabozantinib är ett CYP3A4-substrat. Samtidig administrering av cabozantinib med den potenta CYP3A4-hämmaren ketokonazol medförde en ökning av plasmaexponeringen av cabozantinib. Försiktighet krävs vid samtidig administrering av cabozantinib tillsammans med potenta CYP3A4-hämmare. Samtidig administrering av cabozantinib med den starka CYP3A4-induceraren rifampicin medförde en minskning av plasmaexponeringen av cabozantinib. Därför bör kronisk administrering av ämnen med starkt CYP3A4-inducerande effekt tillsammans med cabozantinib undvikas (se avsnitt 4.2 och 4.5)

P-glykoproteinsubstrat

Cabozantinib var en hämmare ($IC_{50} = 7,0 \mu M$) men inte ett substrat av P-glykoprotein (P-gp)-transportaktiviteter i ett dubbelriktat analysystem med MDCK-MDR1-celler. Därför kan cabozantinib potentiellt öka plasmakoncentrationerna av samtidigt administrerade substrat av P-gp. Patienterna ska varnas för att ta ett P-gp-substrat (t.ex. fexofenadin, aliskiren, ambrisentan, dabigatranetexilat, digoxin, kolchicin, maravirok, posakonazol, ranolazin, saxagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan) samtidigt med cabozantinib.

MRP2-hämmare

Administration av MRP2-hämmare kan resultera i öknings av plasmakoncentrationerna av cabozantinib. Därför ska försiktighet iaktas vid samtidig användning av MRP2-hämmare (t.ex. ciklosporin, efavirenz, emtricitabin).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekt av andra läkemedel på cabozantinib

CYP3A4-hämmare och inducerare

Administrering av den potenta CYP3A4-hämmaren ketokonazol (400 mg dagligen i 27 dagar) till friska frivilliga försökspersoner minskade cabozantinibclearance (med 29%) och ökade plasmaexponeringen vid engångsdos av cabozantinib (AUC) med 38%. Därför ska samtidig administrering av potenta CYP3A4-hämmare (t.ex. ritonavir, itraconazol, erytromycin, klaritromycin, grapefruktjuice) med cabozantinib hanteras med försiktighet.

Administrering av den potenta CYP3A4-induceraren rifampicin (600 mg dagligen i 31 dagar) till friska frivilliga försökspersoner ökade cabozantinibs clearance (4,3 gånger) och minskade

plasmaexponeringen vid engångsdos av cabozantinib (AUC) med 77%. Kronisk samtidig administrering av potenta CYP3A4-inducerare (t.ex. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital eller naturläkemedel som innehåller johannesört [*Hypericum perforatum*]) med kabozantinib ska därför undvikas.

Medel som förändrar pH i magsäcken

Samtidig administrering av protonpumpshämmaren esomeprazol (40 mg dagligen under 6 dagar) och en enkel dos på 100 mg cabozantinib till friska frivilliga resulterade inte i några kliniskt signifikanta effekter på plasmaexponeringen av cabozantinib (AUC). Ingen dosjustering är indicerad när medel som förändrar pH i magsäcken (bl.a. protonpumpshämmare, H₂-receptorantagonister och antacida) ges samtidigt med cabozantinib.

MRP2-hämmare

In vitro-data visar att cabozantinib är ett substrat av MRP2. Därför kan administration av MRP2-hämmare resultera i ökning av plasmakoncentrationerna av cabozantinib.

Sekvestreringsmedel för gallsalt

Sekvestreringsmedel för gallsalt såsom kolestyramin och cholestigel kan interagera med cabozantinib och kan påverka absorptionen (eller reabsorptionen) vilket medför potentiellt minskad exponering (se avsnitt 5.2). Den kliniska betydelsen av dessa potentiella interaktioner är okänd.

Effekten av cabozantinib på andra läkemedel

Effekten av cabozantinib på farmakokinetiken hos kontraceptiva steroider har inte undersökts. Eftersom opåverkad kontraceptiv effekt inte kan garanteras rekommenderas en ytterligare kontraceptiv metod, exempelvis en barriärmetod.

På grund av cabozantinibs höga plasmaproteinbindningsgrad (avsnitt 5.2) kan interaktion med warfarin vara möjlig genom bortträngning från bindningsställen ("displacement"). I händelse av en sådan kombination, bör INR-värdet övervakas.

P-glykoproteinsubstrat

Cabozantinib var en hämmare (IC₅₀ = 7,0 µM) men inte ett substrat av P-glykoprotein (P-gp)-transportaktiviteter i ett dubbelriktat analysystem med MDCK-MDR1-celler. Därför kan cabozantinib potentiellt öka plasmakoncentrationerna av samtidigt administrerade substrat av P-gp. Patienterna ska varnas för att ta ett P-gp-substrat (t.ex. fexofenadin, aliskiren, ambrisentan, dabigatranetexilat, digoxin, kolchicin, maravirok, posakonazol, ranolazin, saxagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan) samtidigt med cabozantinib.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder/Preventivmedel för män och kvinnor

Kvinnor i fertil ålder måste tillrådas att undvika graviditet medan de tar cabozantinib. Kvinnliga partner till manliga patienter som tar cabozantinib måste också undvika graviditet. Effektiva preventivmetoder bör användas av både manliga och kvinnliga patienter och deras partner under behandling och i minst 4 månader efter avslutad behandling. Eftersom orala preventivmedel möjligen inte anses vara ett "effektivt preventivmedel", bör de användas tillsammans med en annan metod, exempelvis en barriärmetod (se avsnitt 4.5).

Graviditet

Inga studier av cabozantinib under graviditet har utförts. Djurstudier har uppvisat embryofetala och teratogena effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människor är okänd. Cabozantinib bör inte användas under graviditet om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med cabozantinib.

Amning

Det är okänt om cabozantinib och/eller dess metaboliter utsöndras i modersmjölk. På grund av den potentiella risken för skada på barnet ska mödrar avbryta amningen vid behandling med cabozantinib och undvika amning i minst 4 månader efter att behandlingen har avslutats.

Fertilitet

Data på human fertilitet saknas. Baserat på icke-kliniska säkerhetsdata kan manlig och kvinnlig fertilitet nedsättas av behandling med cabozantinib (se avsnitt 5.3). Både män och kvinnor bör rådas att söka rådgivning och överväga fertilitetsbevarande åtgärder före behandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Cabozantinib har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar som trötthet och svaghet har förknippats med cabozantinib. Därför ska patienter rekommenderas att iaktta försiktighet vid framförande av fordon och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofil

De vanligaste allvarliga biverkningarna förknippade med cabozantinib är lunginflammation, slemhinneinflammation, hypokalcemi, dysfagi, uttorkning, lungemboli och hypertoni. De vanligaste biverkningarna oavsett grad (som upplevdes av minst 20% av patienterna) inkluderade diarré, PPES, viktnedgång, minskad aptit, illamående, trötthet, smakförändringar, förändrad hårfärg, hypertoni, stomatit, förstoppning, kräkningar, slemhinneinflammation, asteni, hypokalcemi och dysfoni.

De vanligaste laboratorieavvikelserna var ökat aspartataminotransferas (ASAT), ökat alaninaminotransferas (ALAT), ökat alkaliskt fosfatase (ALP), lymfopeni, hypokalcaemi, neutropeni, trombocytopeni, hypofosfatemi, hyperbilirubinemi, hypomagnesemi och hypokalemi.

Översiktstabell över biverkningar

Biverkningarna är listade i Tabell 1 efter organsystemklass i MedDRA-systemet och efter frekvenskategori. Frekvenserna baseras på samtliga grader och definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1,000$ till $< 1/100$). Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar som har rapporterats med cabozantinib

MedDRA- organsystemklass	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1,000$ till $< 1/100$)
Infektioner och infestationer		abscess (inklusive invärtes, hud, tänder), lunginflammation, follikulit, svampinfektion (inklusive hud, oral, genital)	aspergillom
Endokrina systemet		hypotyreoos	
Metabolism och nutrition	minskad aptit, hypokalcemi, hypofosfatemi, hyperbilirubinemi, hypokalemi, hypomagnesemi	dehydrering, hypoalbumeni	
Psykiska störningar		ångest, depression, förvirringstillstånd	onormala drömmar, delirium

MedDRA- organsystemklass	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1,000 till <1/100)
Centrala och perifer nervsystemet	dysgeusi, huvudvärk, yrsel	perifer neuropati, parestesi, ageusi, tremor	ataxi, störd uppmärksamhet, hepatisk encefalopati, medvetslöshet, talsvårigheter, transitorisk ischemisk attack, posterioert reversibelt encefalopatisyndrom
Ögon		dimsyn	katarakt, konjunktivit
Öron och balansorgan		öronvärk, tinnitus	hörselnedsättning
Hjärtat		förmaksflimmer	angina pectoris, supraventrikulär takykardi
Blodkärl	hypertoni	hypotoni, venös trombos, blekhet, kalla händer och fötter	arteriell trombos
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	dysfoni, orofaryngeal smärta	icke-gastrointestinala fistlar (inklusive i luftrören, i pneumomediastinum och trakeo-esofagala), lungemboli, blödningar i andningsvägarna (inklusive pulmonella, bronkiella, trakeala), aspirationspneumoni	atelektas, svalgödem, pneumonit
Magtarmkanalen	diarré, illamående, stomatit, förstoppning, kräkningar, buksmärta, dyspepsi, dysfagi, glossodyn	gastrointestinal perforation, gastrointestinal blödning, pankreatit, hemorrojder, analfissur, anal inflammation, keilit	gastrointestinal fistel, esofagit
Lever och gallvägar		kolelitas	
Hud och subkutan vävnad	palmar-plantar erytrodysestesi, förändrad hårfärg, hudutslag, hudtorrhet, alopeci, erytem	hyperkeratos, acne, blåsor, onormal hårväxt, exfoliation, hypopigmentering	hudsår, telangiectasi
Muskuloskeletala systemet och bindväv	artralgi, muskelspasmer	muskuloskeletala bröstsmärta, osteonekros i känen	rabdomyolys
Njurar och urinvägar		proteinuri, dysuri, hematuri	akut njursvikt
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			amenorré, vaginal blödning

MedDRA- organsystemklass	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100 till <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1,000 till <1/100)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsställ et	trötthet, slemhinneinflammation, asteni	försämrad sår läkning, frossa, ansiktsödem	cysta, ansiktssmärta, lokaliserat ödem
Undersökningar	viktnedgång, förhöjda serumkoncentrationer av ALAT, ASAT, och ALP, förhöjt LDH och TSH i blod, lymfopeni, neutropeni, trombocytopeni	förhöjt kreatininfosfokinas i blod	förkortad aktiverad partiell tromboplastintid, ökade eosinofiler ökade, trombocyter

Beskrivning av utvalda biverkningar

Ett TSH (tyreoideastimulerande hormon)-värde över det normala efter första dosen observerades hos 57% av patienterna på cabozantinib kontra 19% av patienterna på placebo (oavsett utgångsvärden). Nittiotvå procent av patienterna i cabozantinibarmen hade tyreoidektomi i anamnesen och 89% tog sköldkörtelhormoner före den första dosen.

En ökning från baseline i korrigerat QT-intervall enligt Fridericia (QTcF) på 10 - 15 ms på dag 29 (men inte på dag 1) efter påbörjad cabozantinibbehandling (med en dos på 140 mg dagligen) observerades i en kontrollerad klinisk studie i cancerpatienter. Denna effekt var inte förknippad med en förändring i hjärtvägens form eller nya rytmer. Inga patienter som behandlades med cabozantinib hade ett QTcF-intervall >500 ms.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V*](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik behandling tillgänglig i händelse av överdosering av cabozantinib och möjliga överdoseringssymtom har inte fastställts.

I händelse av misstänkt överdos ska cabozantinib sättas ut och understödjande behandling sättas in. Metabola kliniska laboratorievärden bör kontrolleras minst en gång i veckan eller när så bedöms kliniskt lämpligt för att bedöma eventuella trendförändringar. Biverkningar som förknippas med överdos ska behandlas symtomatiskt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: cytostatikum, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE26

Verkningsmekanism

Cabozantinib är en liten molekyl som hämmar flera receptortyrosinkinaser (RTK) inblandade i tumörtillväxt och angiogenes, patologisk benremodellering och metastasutveckling av cancer. Cabozantinib utvärderades med avseende på dess hämmande aktivitet mot en mängd olika kinaser och identifierades som en hämmare av MET- (hepatocytillväxtfaktor) och VEGF- (vaskulär endotelial tillväxtfaktor) receptorerna. Dessutom hämmar cabozantinib andra tyrosinkinaser, inklusive RET, GAS6-receptorn (AXL), stamcellsfasforreceptorn (KIT) och Fms-liknande tyrosinkinasa-3 (FLT3).

Farmakodynamisk effekt

Cabozantinib uppvisade dosrelaterad inhibering av tumörtillväxt, regression, och/eller inhiberad metastasering i ett brett spektrum av prekliniska tumörmodeller.

Cabozantinib befanns vara effektivt i patienter med medullär tyreoidcancer med vildtyp- eller RET-mutation.

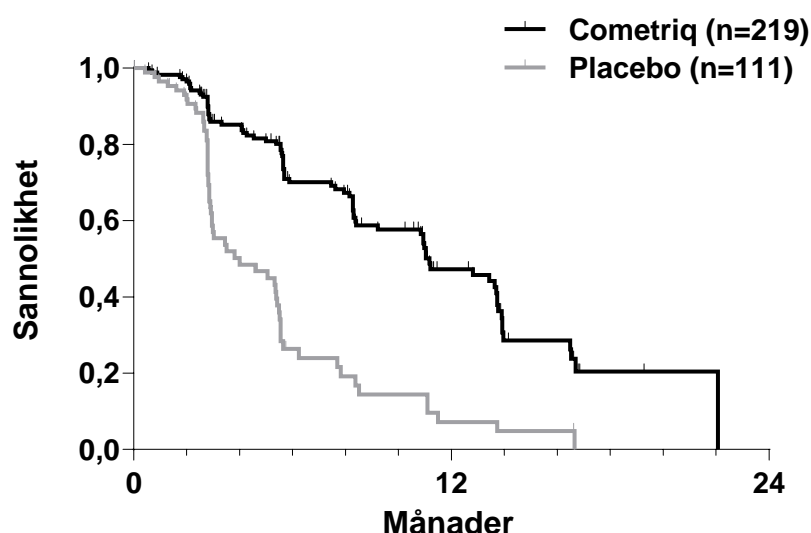
Kliniska data i medullär tyreoidcancer

En randomiserad, dubbelblind multicenterstudie som jämförde cabozantinib (N = 219) med placebo (N = 111) genomfördes i patienter med inoperabel lokalt avancerad eller metastaserande MTC och dokumenterad radiologisk sjukdomsprogression inom 14 månader före inträdet i studien. Det primära målet var att jämföra progressionsfri överlevnad (PFS) i patienter som fick cabozantinib kontra patienter som fick placebo. De sekundära målen var att jämföra total objektiv svarsfrekvens (ORR) och total överlevnad (OS). Centraliserad, oberoende, blindad granskning av bilddata användes vid utvärderingen av PFS och ORR. Patienterna behandlades till sjukdomsprogression eller till oacceptabel toxicitet.

Resultaten från PFS-analysen baserad på RECIST-bedömningen i den centrala granskningen visade en statistiskt signifikant skillnad i PFS-duration med cabozantinib jämfört med placebo: mediandurationen var 11,2 månader för patienter i cabozantinibarmen kontra 4,0 månader för patienter i placeboarmen (stratified hazard ratio [HR] = 0,28; 95% CI: 0,19, 0,40; p<0,0001; Figur 1). PFS-resultaten var konsekventa över alla baseline- och demografiska subgrupper som utvärderades, inklusive tidigare behandling med tyrosinkinashämmare (som kan ha bestått av ämnen med riktad verkan mot banor som motverkar angiogenes), RET-mutationsstatus (inklusive patienter som dokumenterats inte lida av RET-mutationer), tidigare cancerbehandling eller strålbehandling eller befintliga skelettmetastaser.

ORR var 27,9% och 0% för patienter i cabozantinibarmen respektive placeboarmen (p<0,0001; Tabell 2). Mediandurationen för objektiv respons var 14,6 månader (95% CI: 11,1, 17,5) för patienter i cabozantinibarmen.

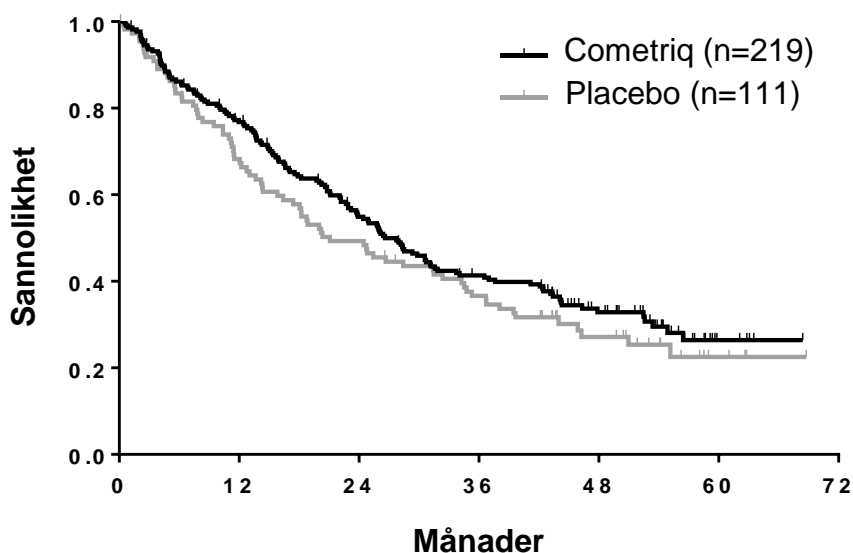
Figur 1: Kaplan Meier-diagram över progressionsfri överlevnad



Antal patienter i riskzonen								
Månad	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 slutliga analysen av OS utfördes efter att 218 händelser (dödsfall) inträffat och visar på en trend av ökad medianöverlevnad på 5,5 månader i cabozantinibarmen: median (månader) 26,6 för cabozantinib jämfört med 21,1 för placebo (HR = 0,85 [95% konfidensintervall: 0,64, 1,12], p-värde = 0,2409).

Figur 2: Kaplan Meier-diagram över total överlevnad



Tabell 2: Sammanfattning av de viktigaste effektresultaten

	Cabozantinib	Placebo
Medianvärde, progressionsfri överlevnad	11,2 månader	4,0 månader
	HR: 0,28 (0,19, 0,40) p <0,0001	
Medianvärde, total överlevnad	26,6 månader	21,1 månader
	HR: 0,85 (0,64, 1,12) p = 0,2409	
Total objektiv svarsfrekvens^a (95% CI)	27,9% (21,9%, 34,5%)	0%
	p <0,0001	
Svarsduration; median (95% CI)	14,6 månader (11,1, 17,5)	-
Sjukdomskontroll^b (95% CI)	55,3% (48,3%, 62,2%)	13,5% (7,6%, 21,6%)
Kalcitoninrespons^a	47% (49/104) ^c	3% (1/40) ^c
CEA (carcinoembryonalt antigen)-respons^a	33% (47/143) ^c	2% (1/55) ^c

^a Respons = CR + PR

^b Sjukdomskontroll = SD+ ORR

^c Avser de patienter som gick att utvärdera avseende respons

RET-mutationsstatus

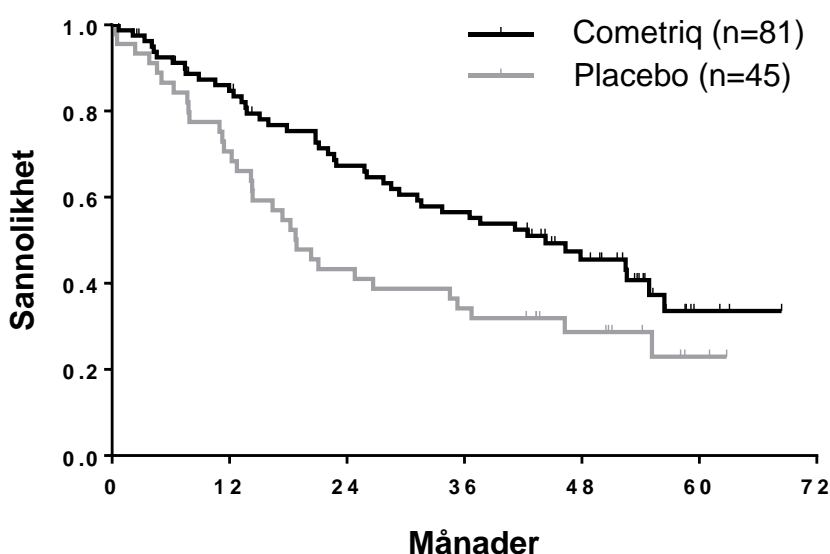
Av de 215 patienterna med tillräckliga data för att bedöma mutationsstatus klassificerades 78,6% (n=169) som *RET*-mutationspositiva (av vilka 126 var positiva för M918T-mutationen), och 21,4% (n=46) som *RET*-mutationsnegativa. För ytterligare 115 patienter gick inte *RET*-mutationsstatus att fastställa eller var oklar. Alla tre subgrupperna uppvisade förhöjt PFS i cabozantinibarmen jämfört med placeboarmen (HR på 0,23, 0,53 respektive 0,30 för den *RET*-mutationspositiva, -negativa och

okända subgruppen). Objektiva svarsfrekvenser i dessa subgrupper var generellt konsekventa med PFS-resultaten: den *RET*-positiva, *RET*-negativa och okända subgruppen uppvisade tumorsvarsfrekvenser på 32%, 22% respektive 25%.

Ytterligare genetisk analys påvisade somatiska tumörmutationer i *HRAS*, *KRAS* eller *NRAS* hos en liten del av patienterna. Dessa patienter (n=16) uppvisade signifikant förlängning av PFS (HR 0,15) och en objektiv svarsfrekvens på 31%. *RET*-mutationsnegativa patienter utan tecken på RAS-mutation (n=33) uppvisade en minskad PFS-nytta på cabozantinib (HR på 0,87) och en lägre svarsfrekvens på 18% jämfört med andra mutationssubgrupper.

En signifikant förbättring av OS observerades i undergruppen *RET* M918T-mutationspositiva patienter (n=81/219 cabozantinibarmen): 44,3 månader i cabozantinibarmen jämfört med 18,9 månader i placeboarmen (HR = 0,60, p = 0,0255). Ingen förbättring av OS förekom i de *RET* M918T-negativa och okända undergrupperna.

Figur 3: Kaplan-Meier-analys av OS hos patienter med en *RET* M918T-mutation



Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för cabozantinib i en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av maligna solida tumörer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande” för försäljning. Detta innebär att det ska komma fler uppgifter om läkemedlet. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs .

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Vid oral administrering av cabozantinib nås maximal plasmakoncentration vid 2 till 5 timmar efter dosering. Plasma-koncentrationstidsprofiler visar en andra absorptionstopp ungefär 24 timmar efter administrering, vilket tyder på att cabozantinib kan genomgå enterohepatisk recirkulation.

Upprepad daglig dosering av 140 mg cabozantinib i 19 dagar resulterade i en ungefärlig 4- till 5-faldig ackumulering av cabozantinib (baserat på AUC) jämfört med administrering av en enda dos. Steady state uppnås från ungefär dag 15.

En fettrik måltid ökade måttligt C_{max} och AUC (41% respektive 57%) jämfört med fastande mage i friska frivilliga försökspersoner som tog en enda peroral dos 140 mg cabozantinib. Det finns ingen information om den exakta effekten av matintag 1 timme efter administrering av cabozantinib.

Distribution

Cabozantinib är starkt proteinbundet *in vitro* i humanplasma ($\geq 99,7\%$). Baserat på populationsfarmakokinetiska (PK) modellen, är distributionsvolymen (V/F) cirka 349 l (SE: $\pm 2,73\%$).

Proteinbindningen var oförändrad hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt njur- eller leverfunktion.

Metabolism

Cabozantinib metaboliserades *in vivo*. Fyra metaboliter observerades i plasma vid exponeringar (AUC) större än 10% av moderföreningen: XL184-N-oxid, XL184 amid-spjälkningsprodukt, XL184-monohydroxisulfat, och 6-desmetylamid-spjälkningsprodukt-sulfat. Två icke-konjugerade metaboliter (XL184-N-oxid och XL184 amid-spjälkningsprodukt) som har $<1\%$ av moderföreningen cabozantinibs målriktade kinasinhiberingspotens står för vardera $<10\%$ av den totala läkemedelsrelaterade plasmaexponeringen.

Cabozantinib är ett substrat för CYP3A4-metabolism *in vitro* i egenskap av en neutraliserande antikropp mot CYP3A4-inhiberad bildning av metabolit XL184 N-oxid med $>80\%$ i en NADPH-katalyserad humanlevermikrosomal (HLM) inkubering. Däremot hade neutraliserande antikroppar mot CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 och CYP2E1 ingen effekt på bildningen av cabozantinibs metaboliter. En neutraliserande antikropp mot CYP2C9 uppvisade en minimal effekt på cabozantinibs metabolitbildning (dvs en minskning på $<20\%$).

Eliminering

Plasmahalveringstiden för cabozantinib i engångsdosstudier i friska frivilliga försökspersoner är cirka 120 timmar. Genomsnittlig clearance (CL/F) vid steady-state i cancerpatienter uppskattades till 4,4 l/h i en populations PK-analys. Inom en samlingsperiod på 48 dagar efter en engångsdos ^{14}C -cabozantinib i friska frivilliga försökspersoner utsöndrades cirka 81% av den totala administrerade radioaktiviteten, varav 54% i avföring och 27% i urin.

Farmakokinetik i speciella patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Resultat från en studie på patienter med nedsatt njurfunktion tyder på att förhållandet mellan geometriska LS-medelvärden för plasma-cabozantinib, C_{max} och AUC_{0-inf} var 19% och 30% högre för patienter med lätt nedsatt njurfunktion (90% CI för C_{max} 91,60% till 155,51%, AUC_{0-inf} 98,79% till 171,26%) och 2% och 6-7% högre (90% CI för C_{max} 78,64% till 133,52%; AUC_{0-inf} 79,61% till 140,11%), för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion jämfört med personer med normal njurfunktion. Patienter med gravt nedsatt njurfunktion har inte studerats.

Nedsatt leverfunktion

Resultat från en studie på patienter med nedsatt leverfunktion visar att exponeringen (AUC_{0-inf}) ökade med 81% och 63% hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion, respektive (90% CI för AUC_{0-inf} : 121,44% till 270,34% för lätt och 107,37% till 246,67% måttligt). Patienter med gravt nedsatt leverfunktion har inte studerats.

Etnicitet

Inga data finns tillgängliga för att avgöra eventuella etnicitetsbaserade skillnader i PK.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Följande effekter har inte setts hos människa, men har setts i exponeringar nära klinisk exponering och bedöms därför ha möjlig klinisk relevans:

I upp till 6 månader långa studier av toxicitet med upprepad dosering i råttor och hundar var målorganen magtarmkanalen, benmärgen, lymfoida vävnader, njure, binjure och vävnader i

reproduktionsorganen. NOAEL (nivå utan observerade skadliga effekter) för dessa fynd var lägre än mänskliga kliniska exponeringsnivåer vid avsedd terapeutisk dos.

Cabozantinib har inte uppvisat någon mutagen eller klastogen potential i en standarduppsättning genotoxiska tester. Cabozantinibs cancerogena potential har utvärderats i två arter: rasH2-transgena möss och Sprague-Dawleyråttor. I den 2 år långa karcinogenicitetsstudien på råttor bestod de cabozantinibrelaterade neoplastiska fynden av en ökad incidens av godartad feokromocytom, ensamt eller i kombination med malign feokromocytom/komplex malign feokromocytom, i binjuremärgen hos båda könen vid exponeringar långt under den avsedda exponeringen hos människa. Den kliniska relevansen av de neoplastiska förändringarna som observerats i råttor är osäker, men är troligen låg. Cabozantinib var inte cancerogen i rasH2 musmodell vid en något högre exponering än den avsedda humana terapeutiska exponeringen.

I fertilitetsstudier i råttor observerades minskad fertilitet i både hanar och honor. Vidare observerades hypospermatogenes hos hanhundar vid exponeringsnivåer under kliniska exponeringsnivåer för människa vid avsedd terapeutisk dos.

Embryofetala utvecklingsstudier utfördes på råttor och kanin. Hos råttor orsakade cabozantinib postimplantationsförlust, fetalt ödem, gomspalt/kluven läpp, dermal aplasi och böjd eller rudimentär svans. Hos kaniner gav cabozantinib upphov till fetala mjukdelsförändringar (minskad mjältstorlek, liten eller saknad mellanliggande lunglob) och ökade den totala förekomsten av fostermissbildningar. NOAEL för embryo-fetal toxicitet och teratogena fynd understeg de kliniska exponeringsnivåerna för människa vid avsedd terapeutisk dos.

Juvenila råttor (jämförbart med en >2 år gammal pediatrik population) som gavs cabozantinib uppvisade ökade WBC-parametrar, minskad hematopoes, pubescent/omoget kvinnligt reproduktionssystem (utan fördröjd vaginal öppning), tandabnormaliteter, minskat benmineralinnehåll och täthet, leverpigmentering och gallgångshyperplasi. Fynden i livmoder/äggstockar och minskad hematopoes tycks vara övergående, medan effekterna på benparametrar samt leverpigmentering kvarstod. Bedömning i juvenila råttor (jämförbart med en <2 år gammal pediatrik population) har inte utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Natriumstärkelseglykolat
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Stearinsyra

Kapselhölje

Gelatin
Svart järnoxid (E172) (endast 20 mg kapslar)
Röd järnoxid (E172) (endast 80 mg kapslar)
Titandioxid (E171)

Tryckfärg

Shellack
Svart järnoxid (E172)
Propylenglykol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

Förvaras i originalförpackningen fukt känsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PE/PCTFE-aluminiumblister med baksida av aluminiumfolie, förseglad i en värmeförseglad förpackning av kartong.

Varje blisterkarta innehåller antingen:

7 kapslar om 20 mg och 7 kapslar om 80 mg (100 mg daglig dos ger 7 dagar)

21 kapslar om 20 mg och 7 kapslar om 80 mg (140 mg/daglig dos ger 7 dagar)

28-dagarsförpackning:

56 kapslar (4 blisterkartor med 7 x 20 mg och 7 x 80 mg) (100 mg daglig dos ger 28 dagar)

112 kapslar (4 blisterkartor med 21 x 20 mg och 7 x 80 mg) (140 mg daglig dos ger 28 dagar)

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/890/002 7 x 20 mg och 7 x 80 mg kapslar (100 mg daglig dos ger 7 dagar)

EU/1/13/890/003 21 x 20 mg och 7 x 80 mg kapslar (140 mg daglig dos ger 7 dagar)

EU/1/13/890/005 56 kapslar (4 blisterkartor med 7 x 20 mg och 7 x 80 mg) (100 mg daglig dos ger 28 dagar)

EU/1/13/890/006 112 kapslar (4 blisterkartor med 21 x 20 mg och 7 x 80 mg) (140 mg daglig dos ger 28 dagar)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21 mars 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR DET VILLKORADE GODKÄNNANDET

Då detta är ett ”villkorat godkännande” för försäljning enligt artikel 14(7) förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
<p data-bbox="177 192 1177 259">En dosjämförande studie (XL-184-401) (140 mg vs 60 mg) hos 112 patienter med ärftlig eller sporadisk medullär sköldkörtelcancer.</p> <p data-bbox="177 297 1177 432">Patienter med både sporadiska och ärftliga former av MTC kommer att vara berättigade att delta i studien. Färska tumörprover för genetisk analys av tumören bör hämtas från den senaste metastasplatsen hos de patienter som deltar i den dosjämförande studien.</p> <p data-bbox="177 439 1177 775">Proverna kommer att utvärderas grundligt med avseende på RET- och RAS-mutationer. Tumörvävnadsprover kommer inledningsvis att genomgå histologisk utvärdering, manuell anrikning och DNA-isolering. De resulterande DNA-proverna kommer att utvärderas med avseende på kvalitet genom ett PCR-baserat förstärkningstest, och genom Sanger-sekvensering med avseende på RET M918T. Ett ersättningsprov kommer att begäras om originalprovet inte klarar PCR-kvalitets- eller Sanger-sekvenseringstesten. Nästa generations-sekvensering av RET-exon 10, 11 och 13, 16 kommer att utföras, vilket täcker de allra flesta kända RET-mutationerna. Dessutom kommer prover att utvärderas med avseende på mutationer i RAS-genhotspots (HRAS-, KRAS- och NRAS-gener).</p> <p data-bbox="177 813 1177 967">PK-bedömningar kommer att krävas för alla deltagare (båda dosgrupperna). Resultaten kommer att användas till att utvärdera exponeringen för cabozantinib på dosnivåerna 60 och 140 mg, och till att ytterligare karakterisera PK-modellerna för populationen, och exponeringsrespons samband för cabozantinib och eventuella metaboliter i den här populationen.</p>	<p data-bbox="1185 192 1417 226">31 Mars 2019</p>

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

BLISTERKARTA, 60 mg

1. LÄKEMEDELTS NAMN

COMETRIQ 20 mg hårda kapslar
Cabozantinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller cabozantinib-(S)-malat motsvarande 20 mg cabozantinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hårda kapslar
20 mg
60 mg dos

Förpackning för 60 mg daglig dos
21 kapslar om 20 mg (60 mg/daglig dos ger 7 dagar).
Varje 60 mg daglig dos består av tre grå 20 mg kapslar.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.
Bipacksedeln finns inuti fickan.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

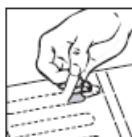
7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Doseringsanvisningar
Ta alla kapslarna i följd varje dag utan mat (du ska inte äta under minst 2 timmar före och 1 timme efter att ha tagit kapslarna). Anteckna datum för första dosen.

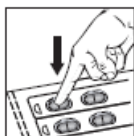
1. Tryck ned fliken.



2. Dra bort pappersremsan.



3. Tryck ut kapseln genom folien.



8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen, fukt känsligt.
Förvaras vid högst 25°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/890/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

COMETRIQ 20 mg

60 mg/daglig dos

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE FÖRPACKNINGEN TILL 28 DAGARS FÖRPACKNINGEN, 60 mg (INKLUSIVE BLÅ RUTA)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

COMETRIQ 20 mg hårda kapslar
Cabozantinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller cabozantinib-(S)-malat motsvarande 20 mg cabozantinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 mg dos

28-dagarsförpackning: 84 kapslar (4 blisterkartor med 21 x 20 mg kapslar) för 60 mg daglig dos ger 28 dagar.

Varje 60 mg daglig dos består av tre grå 20 mg kapslar.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Se individuella blisterkartor för instruktioner för administration.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen, fukt känsligt.
Förvaras vid högst 25°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/890/004 84 kapslar (4 blisterkartor med 21 x 20 mg) (60 mg daglig dos ger 28 dagar)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

COMETRIQ 20 mg
60 mg/daglig dos

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BLISTERKARTA I 28-DAGARSFÖRPACKNING, 60 mg (UTAN BLÅ RUTA)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

COMETRIQ 20 mg hårda kapslar
Cabozantinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller cabozantinib-(S)-malat motsvarande 20 mg cabozantinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hårda kapslar
20 mg
60 mg dos

21 kapslar om 20 mg (60 mg/daglig dos ger 7 dagar). Ingår i en 28-dagarsförpackning, får inte säljas separat.

Förpackning för 60 mg daglig dos
Varje 60 mg daglig dos består av tre grå 20 mg kapslar.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.
Bipacksedeln finns inuti fickan.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

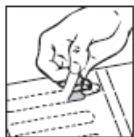
7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Doseringsanvisningar
Ta alla kapslarna i följd varje dag utan mat (du ska inte äta under minst 2 timmar före och 1 timme efter att ha tagit kapslarna). Anteckna datum för första dosen.

1. Tryck ned fliken.



2. Dra bort pappersremsan.



3. Tryck ut kapseln genom folien.



8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen, fukt känsligt.
Förvaras vid högst 25°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/890/004 84 kapslar (4 blisterkartor med 21 x 20 mg) (60 mg daglig dos ger 28 dagar)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

BLISTERKARTA, 100 mg

1. LÄKEMEDLETS NAMN

COMETRIQ 20 mg hårda kapslar
COMETRIQ 80 mg hårda kapslar
Cabozantinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller cabozantinib-(S)-malat motsvarande 20 mg eller 80 mg cabozantinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hårda kapslar
20 mg och 80 mg
100 mg dos

Förpackning för 100 mg daglig dos
7 kapslar om 20 mg och 7 kapslar om 80 mg (100 mg/daglig dos ger 7 dagar).
Varje 100 mg daglig dos består av en kombination av en grå 20 mg kapsel och en orange 80 mg kapsel.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.
Bipacksedeln finns inuti fickan.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Doseringsanvisningar
Ta alla kapslarna i följd varje dag utan mat (du ska inte äta under minst 2 timmar före och 1 timme efter att ha tagit kapslarna). Anteckna datum för första dosen.

1. Tryck ned fliken.



2. Dra bort pappersremsan.



3. Tryck ut kapseln genom folien.



8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen, fukt känsligt.
Förvaras vid högst 25°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/890/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

COMETRIQ 20 mg

COMETRIQ 80 mg
100 mg/daglig dos

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE FÖRPACKNINGEN TILL 28 DAGARS FÖRPACKNINGEN, 100 mg (INKLUSIVE BLÅ RUTA)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

COMETRIQ 20 mg hårda kapslar
COMETRIQ 80 mg hårda kapslar
Cabozantinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller cabozantinib-(S)-malat motsvarande 20 mg eller 80 mg cabozantinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

100 mg dos

28-dagarsförpackning: 56 kapslar (4 blisterkartor med 7 kapslar om 20 mg och 7 kapslar om 80 mg) (100 mg/daglig dos ger 28 dagar).

Varje 100 mg daglig dos består av en kombination av en grå 20 mg kapsel och en orange 80 mg kapsel.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Se individuella blisterkartor för instruktioner för administration.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen, fukt känsligt.
Förvaras vid högst 25°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/890/005 56 kapslar (4 blisterkartor med 7 x 20 mg och 7 x 80 mg) (100 mg daglig dos ger 28 dagar)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
100 mg/daglig dos

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BLISTERKARTA I 28-DAGARSFÖRPACKNING, 100 mg dos (UTAN BLÅ RUTA)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

COMETRIQ 20 mg hårda kapslar
COMETRIQ 80 mg hårda kapslar
Cabozantinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller cabozantinib-(S)-malat motsvarande 20 mg eller 80 mg cabozantinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hårda kapslar
20 mg och 80 mg
100 mg dos

7 kapslar om 20 mg och 7 kapslar om 80 mg (100 mg/daglig dos ger 7 dagar). Ingår i en 28-dagarsförpackning, får inte säljas separat.

Förpackning för 100 mg daglig dos

Varje 100 mg daglig dos består av en kombination av en grå 20 mg kapsel och en orange 80 mg kapsel.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.

Läs bipacksedeln före användning.

Bipacksedeln finns inuti fickan.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Doseringsanvisningar

Ta alla kapslarna i följd varje dag utan mat (du ska inte äta under minst 2 timmar före och 1 timme efter att ha tagit kapslarna). Anteckna datum för första dosen.

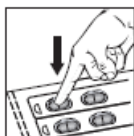
1. Tryck ned fliken.



2. Dra bort pappersremsan.



3. Tryck ut kapseln genom folien.



8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen, fukt känsligt.
Förvaras vid högst 25°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/890/005 56 kapslar (4 blisterkartor med 7 x 20 mg och 7 x 80 mg) (100 mg daglig dos ger 28 dagar)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

BLISTERKARTA 140 mg

1. LÄKEMEDELTS NAMN

COMETRIQ 20 mg hårda kapslar
COMETRIQ 80 mg hårda kapslar
Cabozantinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller cabozantinib-(S)-malat motsvarande 20 mg eller 80 mg cabozantinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hårda kapslar
20 mg och 80 mg
140 mg dos

Förpackning för 140 mg daglig dos
21 kapslar om 20 mg och 7 kapslar om 80 mg (140 mg/daglig dos ger 7 dagar).
Varje 140 mg daglig dos består av en kombination av tre grå 20 mg kapslar och en orange 80 mg kapsel.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.
Bipacksedeln finns inuti fickan.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

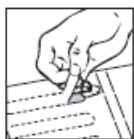
7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Doseringsanvisningar
Ta alla kapslarna i följd varje dag utan mat (du ska inte äta under minst 2 timmar före och 1 timme efter att ha tagit kapslarna). Anteckna datum för första dosen.

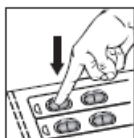
1. Tryck ned fliken.



2. Dra bort pappersremsan.



3. Tryck ut kapseln genom folien.



8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen, fukt känsligt.
Förvaras vid högst 25°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/890/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

COMETRIQ 20 mg

COMETRIQ 80 mg
140 mg/daglig dos

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE FÖRPACKNINGEN TILL 28 DAGARS FÖRPACKNINGEN, 140 mg (INKLUSIVE BLÅ RUTA)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

COMETRIQ 20 mg hårda kapslar
COMETRIQ 80 mg hårda kapslar
Cabozantinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller cabozantinib-(S)-malat motsvarande 20 mg eller 80 mg cabozantinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

140 mg dos

28-dagarsförpackning: 112 kapslar (4 blisterkartor med 21 kapslar om 20 mg och 7 kapslar om 80 mg) (140 mg/daglig dos ger 28 dagar).

Varje 140 mg daglig dos består av en kombination av tre grå 20 mg kapslar och en orange 80 mg kapsel.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Se individuella blisterkartor för instruktioner för administration.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen, fukt känsligt.
Förvaras vid högst 25°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/890/006 112 kapslar (4 blisterkartor med 21 x 20 mg och 7 x 80 mg) (140 mg daglig dos ger 28 dagar)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
140 mg/daglig dos

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BLISTERKARTA I 28-DAGARSFÖRPACKNING, 140 mg (UTAN BLÅ RUTA)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

COMETRIQ 20 mg hårda kapslar
COMETRIQ 80 mg hårda kapslar
Cabozantinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller cabozantinib-(S)-malat motsvarande 20 mg eller 80 mg cabozantinib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Hårda kapslar
20 mg och 80 mg
140 mg dos

21 kapslar om 20 mg och 7 kapslar om 80 mg (140 mg/daglig dos ger 7 dagar). Ingår i en 28-dagarsförpackning, får inte säljas separat.

Förpackning för 140 mg daglig dos

Varje 140 mg daglig dos består av en kombination av tre grå 20 mg kapslar och en orange 80 mg kapsel.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.
Bipacksedeln finns inuti fickan.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

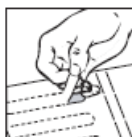
Doseringsanvisningar

Ta alla kapslarna i följd varje dag utan mat (du ska inte äta under minst 2 timmar före och 1 timme efter att ha tagit kapslarna). Anteckna datum för första dosen.

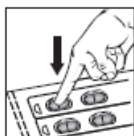
1. Tryck ned fliken.



2. Dra bort pappersremsan.



3. Tryck ut kapseln genom folien.



8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen, fukt känsligt.
Förvaras vid högst 25°C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/890/006 112 kapslar (4 blisterkartor med 21 x 20 mg och 7 x 80 mg) (140 mg daglig dos ger 28 dagar)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

COMETRIQ 20 mg hårda kapslar

COMETRIQ 80 mg hårda kapslar

Cabozantinib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information. Du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad COMETRIQ är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar COMETRIQ
3. Hur du tar COMETRIQ
4. Eventuella biverkningar
5. Hur COMETRIQ ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad COMETRIQ är och vad det används för

COMETRIQ är ett läkemedel som används för att behandla medullär sköldkörtelcancer, en ovanlig cancer i sköldkörteln som inte kan tas bort med kirurgi eller som har spridit sig till andra delar av kroppen.

COMETRIQ kan bromsa eller stoppa den medullära sköldkörtelcanceren från att växa. Läkemedlet kan även bidra till att krympa tumörer som är förknippade med denna sorts cancer.

2. Vad du behöver veta innan du tar COMETRIQ

Ta inte COMETRIQ

- om du är allergisk mot cabozantinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar COMETRIQ om du:

- har högt blodtryck
- har diarré
- nyligen har hostat blod eller haft en större blödning
- har opererats under den senaste månaden (eller om du har kirurgi inplanerad), inklusive tandkirurgi
- har fått strålbehandling under de senaste 3 månaderna
- har inflammation i tarmen (till exempel Crohns sjukdom, ulcerös kolit eller divertikulit)

- har fått information om att din cancer har spridit sig till luftvägarna eller matstrupen
- nyligen har haft blodpropp i benet, stroke eller hjärtinfarkt
- tar mediciner för kontroll av hjärtrytmen, har långsam hjärtrytm, problem med hjärtat eller problem med kalciumnivåerna, kaliumnivåerna eller magnesiumnivåerna i blodet
- har svår lever- eller njursjukdom.

Tala med din läkare om något av detta stämmer in på dig. Du kanske behöver behandlas för det, eller så kanske läkaren ändrar din dos av COMETRIQ eller avbryter behandlingen helt och hållet. Se även avsnitt 4, "Eventuella biverkningar".

Berätta för din tandläkare att du tar COMETRIQ. Det är viktigt att du är noga med korrekt munhygien när du behandlas med COMETRIQ.

Barn och ungdomar

COMETRIQ rekommenderas inte till barn eller ungdomar. Man vet inte vilka effekter COMETRIQ har hos personer under 18 år.

Andra läkemedel och COMETRIQ

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra mediciner, inklusive receptfria sådana, naturläkemedel eller andra örtmediciner. Detta för att COMETRIQ kan påverka hur vissa andra läkemedel verkar, eller förändra deras effekter. Dessutom kan vissa andra läkemedel påverka hur COMETRIQ verkar. Det kan innebära att din läkare måste ändra dosen/doserna som du tar.

- Mediciner mot svampinfektioner, som itraconazol, ketokonazol, och posakonazol
- Mediciner som används för att behandla bakteriella infektioner (antibiotika) som erytromycin, klaritromycin och rifampicin
- Allergimedier som fexofenadin och ranolazin
- Steroider som används för att dämpa inflammationer eller behandla flera olika sjukdomar i immunsystemet
- Mediciner som används mot epilepsi och krampanfall som till exempel fenytoin, karbamazepin och fenobarbital
- Naturläkemedel som innehåller johannesört (*hypericum perforatum*), som ibland används för att behandla depression eller depressionsliknande tillstånd som t.ex. ångest
- Mediciner som används för att förtunna blodet, t.ex. warfarin
- Mediciner som används för att behandla högt blodtryck eller andra hjärtåkommor, t.ex. aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilate, digoxin, talinolol och tolvaptan
- Mediciner som används för att behandla diabetes, t.ex. saxagliptin och sitagliptin
- Mediciner som används för att behandla gikt, t.ex. kolkicin
- Mediciner mot HIV eller AIDS, t.ex. ritonavir, maravirok och emtricitabin
- Mediciner mot virusinfektioner, t.ex. efavirenz
- Mediciner som används för att förhindra avstötning av transplantat (ciklosporin) och behandlingar baserade på ciklosporin vid reumatoid artrit och psoriasis

Orala preventivmedel (som tas via munnen, sväljs)

Om du tar COMETRIQ samtidigt som du använder orala preventivmedel kan dessa preventivmedel bli ineffektiva. Du bör därför även använda en barriärmetod (t.ex. kondom eller pessar) under tiden du tar COMETRIQ och i minst 4 månader efter att behandlingen har avslutats.

COMETRIQ med mat

Du ska inte ta COMETRIQ med mat. Du ska inte äta något under minst 2 timmar innan du har tagit COMETRIQ och minst 1 timme efter att du har tagit läkemedlet. Undvik att äta något som innehåller grapefrukt så länge du använder detta läkemedel, eftersom det kan öka nivåerna av COMETRIQ i blodet.

Graviditet, amning och fertilitet

Undvik att bli gravid medan du tar COMETRIQ. Om du eller din partner kan bli gravid ska du använda lämpliga preventivmedel under behandlingen och i minst 4 månader efter att behandlingen har avslutats. Rådfråga din läkare om vilka preventivmetoder som är lämpliga när du tar COMETRIQ. Se avsnitt 2.

Berätta för din läkare om du eller din partner blir gravid eller planerar att bli gravid medan du behandlas med COMETRIQ.

Tala med din läkare INNAN du tar COMETRIQ om du eller din partner funderar på eller planerar att skaffa barn efter att behandlingen har avslutats. Det finns en risk att din fruktsamhet (möjlighet att bli gravid) påverkas av behandling med COMETRIQ.

Kvinnor som tar COMETRIQ ska inte amma under behandlingen och inte förrän minst 4 månader efter att behandlingen har avslutats, eftersom cabozantinib och/eller dess metaboliter kan utsöndras i bröstmjök och vara skadliga för ditt barn.

Körförmåga och användning av maskiner

Var försiktig med att köra bil eller använda maskiner. Tänk på att COMETRIQ kan få dig att känna dig trött och svag.

3. Hur du tar COMETRIQ

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Du ska fortsätta att ta detta läkemedel tills din läkare beslutar att avbryta behandlingen. Om du upplever allvarliga biverkningar kan din läkare besluta sig för att ändra dosen eller avbryta behandlingen tidigare än planerat. Din läkare avgör om din dos behöver ändras, särskilt under de första åtta veckorna av behandling med COMETRIQ.

COMETRIQ ska tas en gång per dag. Beroende på vilken dos läkaren givit dig ska du ta så här många kapslar:

- 140 mg (1 orange 80 mg kapsel och 3 grå 20 mg kapslar)
- 100 mg (1 orange 80 mg kapsel och 1 grå 20 mg kapsel)
- 60 mg (3 grå 20 mg kapslar)

Din läkare avgör vilken dos som är lämplig för dig.

Kapslarna sitter i en blisterkarta sorterad efter den ordinerade dosen. Varje blisterkarta har tillräckligt med kapslar för att räcka i sju dagar (en vecka). Kapslarna är även tillgängliga som 28-dagarsförpackning som innehåller tillräckligt många kapslar för 28 dagar, i 4 blisterkartor med tillräckligt med kapslar för att räcka i sju dagar för varje blisterkarta.

Varje dag ska du ta alla kapslarna i en rad. I avsnitt 6 finns mer information om blisterkartorna, inklusive hur många kapslar du ska ta och hur många kapslar det finns totalt i varje blisterkarta. Anteckna datumet då du tog din första dos på utrymmet bredvid kapslarna för att hålla ordning på dina doser. Så här tar du ut kapslarna ur blisterkartan:

1. Tryck ned fliken.



2. Dra bort pappersremsan.



3. Tryck ut kapseln genom folien.



COMETRIQ ska **inte** tas tillsammans med mat. Du ska inte äta något minst 2 timmar innan du tar COMETRIQ och minst 1 timme efter att du har tagit läkemedlet. Svälj kapslarna en i taget tillsammans med vatten. Öppna dem inte.

Om du har tagit för stor mängd av COMETRIQ

Om du har tagit mer COMETRIQ än du har ordinerats ska du omedelbart kontakta läkare eller åka till sjukhuset med kapslarna och den här bipacksedeln.

Om du har glömt att ta COMETRIQ

- Om det fortfarande är 12 timmar eller mer tills nästa dostillfälle ska du ta dosen du glömt så snart du kommer ihåg det. Ta nästa dos vid den vanliga tiden.
- Om det är mindre än 12 timmar tills nästa dostillfälle ska du inte ta dosen som du glömde. Ta nästa dos vid den vanliga tiden.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Om du upplever biverkningar kan din läkare be dig ta en lägre dos av COMETRIQ. Din läkare kanske även skriver ut andra läkemedel som hjälper dig att kontrollera biverkningarna.

Kontakta din läkare omedelbart om du märker av någon av följande biverkningar – du kan behöva akut läkarvård:

- Symtom som magsmärta, illamående, kräkningar, förstoppning eller feber. De kan vara tecken på gastrointestinal perforation, ett växande hål i magen eller tarmarna som kan vara livshotande.
- Svullnad, smärta i händer eller fötter eller andningsbesvär.
- Ett sår som inte läker.
- Kräkningar eller blodhosta, som kan vara klarröda eller se ut som malt kaffe.
- Smärta i munnen, tänderna och/eller käken, svullnad eller sår inuti munnen, domningskänsla eller känsla av tyngd i käken eller en lös tand. Dessa symtom kan tyda på benskada i käken (osteonekros).

- Krampanfall, huvudvärk, förvirring eller koncentrationssvårigheter. Dessa kan vara tecken på ett tillstånd som kallas reversibelt bakre leukoencefalopatisyndrom (RPLS). RPLS är ovanligt (drabbar färre än 1 av 100 personer).

Andra biverkningar är:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Magproblem som t.ex. diarré, illamående, kräkningar, förstoppning, matsmältningsbesvär och magvärk
- Blåsor, smärta i händer eller fötter, utslag eller hudrodnad, torr hud
- Minskad aptit, viktnedgång, förändrat smaksinne
- Trötthet, svaghet, huvudvärk, yrsel
- Förändrad hårfärg (ljusare), håravfall
- Hypertoni (förhöjt blodtryck)
- Rodnad, svullnad eller smärta i munnen eller halsen, svårighet att tala, heshet
- Förändringar av blodprover som tas för allmän hälsokontroll och levervärden, låga elektrolytnivåer (t.ex. magnesium, kalcium eller kalium)
- Ledvärk, muskelkramper
- Svullna lymfkörtlar

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- Ångest, depression, förvirring
- Allmän smärta, bröst- eller muskelsmärta, ont i öronen, ringande i öronen
- Svaghet eller nedsatt känsel eller stickningar i armar och ben
- Frossa, skakningar
- Uttorkning/vätskebrist
- Inflammation i buken eller bukspottskörteln
- Inflammation i läppar och mungipor
- Inflammation i hårrötterna, finnar, blåsor (på andra kroppsdelar än händerna eller fötterna)
- Svullnad i ansiktet och i andra kroppsdelar
- Förlust av smak
- Hypotoni (sänkt blodtryck)
- Förmaksflimmer (en snabb och oregelbunden hjärtrytm)
- Blekning av huden, flagnande hud, ovanligt blek hud
- Onormal hårväxt
- Hemorrojder
- Lunginflammation
- Smärta i munnen, tänderna och/eller käken, svullnad eller sår inuti munnen, domningskänsla eller känsla av tyngd i käken eller en lös tand
- Minskad sköldkörtelaktivitet, med symtom som t.ex. trötthet, viktökning, förstoppning, känsla av kyla och torr hud
- Spricka, hål eller blödning i buken eller tarmarna, inflammation eller spricka i anus, blodproppar i lungorna, blödning i lungorna eller luftstrupen
- Onormala anslutningar av vävnaden i luftstrupen, matstrupen eller lungorna
- Abscess (böld med varansamling, med svullnad och inflammation) i buken, runt skrevet eller i tänder/tandkött
- Blodproppar i venerna
- Svampinfektion i t.ex. huden, munnen eller könsorganen
- Svårläkta sår
- Protein eller blod i urinen, gallsten, smärta vid urinering
- Dimsyn
- Ökning av mängden bilirubin i blodet (som kan leda till gulsot/gulaktig hud eller ögon)
- Minskning av proteinnivåerna i blodet

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- Inflammation i matstrupan. Symtomen kan innefatta halsbränna, ont i bröstet, illamående, smakförändring, uppblåsthet, rapningar och matsmältningsbesvär
- En reva i eller onormal anslutning i vävnaden i matsmältningssystemet. Symtomen kan innefatta allvarlig eller ihållande magvärk
- Infektion och inflammation i lungan, lungkollaps
- Sår i huden, cystor, röda prickar/fläckar i ansiktet eller på låren
- Ansiktssmärta
- Förändringar av testresultat som mäter blodets koaguleringsförmåga eller blodceller
- Förlust av koordinationen i musklerna, skada på skelettmuskulaturen
- Bristande uppmärksamhetsförmåga, medvetlöshet, talförändringar, delirium, onormala drömmar
- Mindre stroke, hjärtattack, hjärtklappning
- Leverskada, njursvikt
- Nedsatt hörsel
- Inflammation i ögonen, katarakt (gråstarr)
- Menstruationsavbrott, vaginal blödning
- Ett tillstånd som kallas bakre reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) eller reversibelt bakre leukoencefalopatisyndrom (RPLS), med symtom som krampanfall, huvudvärk, förvirring eller koncentrationssvårigheter

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#).

Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur COMETRIQ ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blisterkartan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i originalförpackningen för att skydda mot fukt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är cabozantinib-(S)-malat.

COMETRIQ 20 mg kapslar innehåller cabozantinib-(S)-malat motsvarande 20 mg cabozantinib.
COMETRIQ 80 mg kapslar innehåller cabozantinib-(S)-malat motsvarande 80 mg cabozantinib.

Övriga innehållsämnen är:

- **Kapselns innehåll:** mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, natriumstärkelseglykolat, kolloidal vattenfri kiseldioxid och stearinsyra
- **Kapselns hölje:** gelatin och titandioxid (E171)

- 20 mg kapslarna innehåller även svart järnoxid (E172)
- 80 mg kapslarna innehåller även röd järnoxid (E172)
- **Tryckfärg:** shellackglasyr, svart järnoxid (E172) och propylenglykol

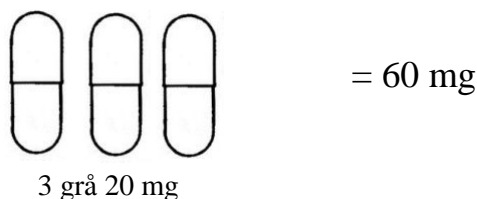
Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

COMETRIQ 20 mg kapslar är grå med texten “XL184 20mg” tryckt på ena sidan.

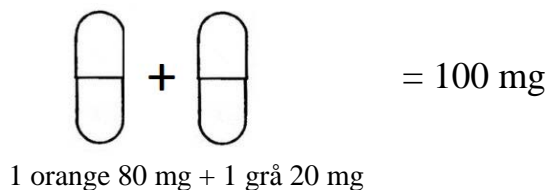
COMETRIQ 80 mg kapslar är orange med texten “XL184 80mg” tryckt på ena sidan.

COMETRIQ kapslar är förpackade i blisterkartor som är ordnade enligt den dos läkaren bestämt att du behöver. Varje blisterkarta innehåller 7 dagars dos av läkemedlet. Varje rad i blisterkartan innehåller en dagsdos.

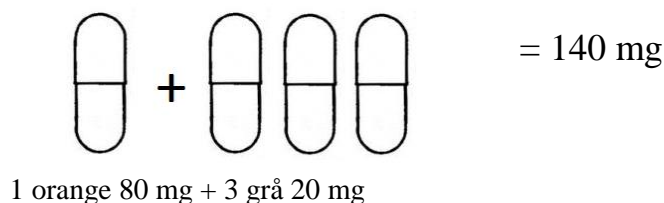
Blisterkartan för 60 mg daglig dos innehåller 21 kapslar à 20 mg vilket motsvarar totalt 7 dagsdoser. Varje dagsdos finns i en och samma rad och innehåller 3 kapslar à 20 mg:



Blisterkartan för 100 mg daglig dos innehåller 7 kapslar à 80 mg och 7 kapslar à 20 mg vilket motsvarar totalt 7 dagsdoser. Varje dagsdos finns i en och samma rad och innehåller 1 kapsel à 80 mg och 1 kapsel à 20 mg:



Blisterkartan med 140 mg daglig dos innehåller 7 kapslar à 80 mg och 21 kapslar à 20 mg vilket motsvarar totalt 7 doser. Varje dagsdos finns i en och samma rad och innehåller 1 kapsel à 80 mg och 3 kapslar à 20 mg:



COMETRIQ kapslar finns även tillgängliga i 28-dagarsförpackning:

84 kapslar (4 blisterkartor med 21 x 20 mg) (60 mg daglig dos)

56 kapslar (4 blisterkartor med 7 x 20 mg och 7 x 80 mg) (100 mg daglig dos)

112 kapslar (4 blisterkartor med 21 x 20 mg och 7 x 80 mg) (140 mg daglig dos)

Varje 28-dagarsförpackning innehåller tillräckligt mycket medicin för 28 dagar.

Innehavare av godkännande för försäljning

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

България, România

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

Česká republika

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

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB

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

Deutschland, Österreich

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

Eesti

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

Italia

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

Latvija

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

Lietuva

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

Magyarország

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

Nederland

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

Polska

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen ΕΠΕ

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

España

Ipsen Pharma, S.A.

Torre Realia, Plaza de Europa, 41-43
08908 L'Hospitalet de Llobregat
Barcelona
Tel: + 34 - 936 - 858 100

France, Hrvatska, Slovenija

Ipsen Pharma

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

Ireland

Ipsen Pharmaceuticals Ltd.

Blanchardstown Industrial Park
Blanchardstown
IRL-Dublin 15
Tel: +353-1-809-8256

Portugal

Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.
Alameda Fernão Lopes, n° 16-11°
Miraflores P-1495 - 190 Algés
Portugal
Tel: + 351 - 21 - 412 3550

Slovenská republika

Liek s.r.o.

Hviezdoslavova 19
SK-90301 Senec
Slovenská republika
Tel: + 421 253 412 018

United Kingdom

Ipsen Ltd.

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har fått ett ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>.