

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

COMETRIQ 20 mg твърди капсули

COMETRIQ 80 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една твърда капсула съдържа кабозантиниб (*S*)-малат, еквивалентно на 20 mg или 80 mg кабозантиниб (cabozantinib).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Твърдите капсули са сиви с отпечатан надпис „XL184 20mg“ с черно мастило върху тялото на капсулата. Капсулата съдържа почти бял до бял прах.

Твърдите капсули са оранжеви с отпечатан надпис „XL184 80mg“ с черно мастило върху тялото на капсулата. Капсулата съдържа почти бял до бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

COMETRIQ е показан за лечение на възрастни пациенти с прогресивен, нерезектабилен локално авансирал или метастатичен медуларен карцином на щитовидната жлеза.

При пациенти, при които статусът относно пренаредената при трансфекция (RET) мутация не е известен или е отрицателен, преди вземане на индивидуализирано решение за лечение трябва да се вземе предвид, че ползата може да е по-малка (вж. важната информация в точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с COMETRIQ трябва да се започва от лекар с опит в прилагането на противоракови лекарствени продукти.

Дозировка

Капсулите COMETRIQ (кабозантиниб) и таблетките CABOMETYX (кабозантиниб) не са биоеквивалентни и не трябва да се използват взаимозаменяемо (вж. точка 5.2).

Препоръчителната доза COMETRIQ е 140 mg веднъж дневно, приемана като една 80 mg оранжева капсула и три 20 mg сиви капсули. Лечението трябва да продължи, докато пациентът вече не получава клинична полза от терапията или докато настъпи неприемлива токсичност.

Трябва да се очаква, че при по-голямата част от пациентите, лекувани с COMETRIQ, ще е необходима една или повече корекции на дозата (намаляване и/или прекъсване) поради токсичност. Следователно пациентите трябва да се наблюдават внимателно по време на първите осем седмици от лечението (вж. точка 4.4).

Лечението на подозираните нежелани лекарствени реакции може да изисква временно прекъсване и/или намаляване на дозата на терапията с COMETRIQ. В случай че е необходимо намаляване на дозата, се препоръчва тя да се намали до 100 mg дневно, приемана като една 80 mg оранжева капсула и една 20 mg сива капсула, и след това 60 mg дневно, приемана като три 20 mg сиви капсули.

Прекъсване на приема се препоръчва за овладяване на токсичност от 3-та или по-висока степен по общите терминологични критерии за нежелани събития (СТСАЕ) или непоносима токсичност от 2-ра степен.

Намаляване на дозата се препоръчва при събития, които, ако са персистиращи, могат да станат сериозни или непоносими.

Тъй като повечето събития могат да настъпят рано в хода на лечението, лекарят трябва да извършва внимателна оценка на пациента през първите осем седмици от лечението, за да се определи дали са необходими модификации на дозата. Събитията, които обикновено са с ранна поява, включват хипокалцемия, хипокалиемия, тромбоцитопения, хипертония, синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия (PPES) и стомашно-чревни (СЧ) събития (болка в корема или устата, възпаление на лигавиците, запек, диария, повръщане).

Възможно е появата на някои сериозни нежелани реакции (като ГИ фистула) да зависи от кумулативната доза и да се наблюдава през по-късен етап от лечението.

Ако пациентът пропусне доза, същата не трябва да се приема, ако до следващата доза има по-малко от 12 часа.

Съпътстващи лекарствени продукти

Съпътстващи лекарствени продукти, които са силни инхибитори на СYP3A4, трябва да се използват с повишено внимание, а продължителната употреба на съпътстващи лекарствени продукти, които са силни индуктори на СYP3A4, трябва да се избягва (вж. точки 4.4 и 4.5).

Трябва да се обмисли избор на алтернативен съпътстващ лекарствен продукт без или с минимален потенциал да индуцира или инхибира СYP3A4.

Пациенти в старческа възраст

Не се препоръчва специално коригиране на дозата на кабозантиниб при хора в старческа възраст (≥ 65 години). Независимо от това, наблюдава се тенденция на повишена честота на СНС при участници на възраст 75 години или повече.

Раса

Опитът с кабозантиниб при пациенти, които не са от бялата раса, е ограничен.

Бъбречно увреждане

Кабозантиниб трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с леко или умерено бъбречно увреждане.

Не се препоръчва употребата на кабозантиниб при пациенти с тежко бъбречно увреждане, тъй като при тази популация безопасността и ефикасността не са установени.

Чернодробно увреждане

При пациентите с леко или умерено чернодробно увреждане, препоръчителната доза на кабозантиниб е 60 mg веднъж дневно. При такива пациенти се препоръчва внимателно проследяване на цялостната безопасност (вж. точка 5.2), тъй като може да се наложи коригиране на дозата или прекъсване на лечението. Не се препоръчва употребата на кабозантиниб при пациенти с тежко чернодробно увреждане, тъй като при тази популация безопасността и ефикасността не са установени.

Пациенти със сърдечно увреждане

Данните при пациенти със сърдечно увреждане са ограничени. Не могат да се дадат конкретни препоръки относно дозата.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на кабозантиниб при деца на възраст <18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

COMETRIQ е за перорална употреба. Капсулите трябва да се поглъщат цели и не трябва да се отварят. На пациентите трябва да се дадат указания да не приемат никаква храна поне 2 часа преди и до 1 час след приема на COMETRIQ.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Намаляване на дозата и прекъсване на приложението се наблюдават съответно при 79% и 72% от пациентите, лекувани с кабозантиниб, в основното клинично проучване. При 41% от пациентите са необходими две намаления на дозата. Медианата на времето до първото намаление на дозата е 43 дни, а до първото прекъсване на приложението – 33 дни. Поради това се препоръчва внимателно наблюдение на пациентите по време на първите осем седмици от лечението (вж. точка 4.2).

Хепатотоксичност

Отклонения в чернодробните функционални показатели (повишаване на аланин аминотрансферазата (ALT), аспартат аминотрансферазата (AST) и билирубина) са наблюдавани често при пациенти, лекувани с кабозантиниб. Препоръчва се провеждане на чернодробни функционални изследвания (ALT, AST и билирубин) преди началото на приложението на кабозантиниб и внимателно проследяване по време на лечението. При пациенти с влошаване на чернодробни функционални показатели, за които се счита, че са свързани с лечението с кабозантиниб (т.е. когато липсва очевидна алтернативна причина), дозата трябва да се намали или лечението да се прекрати съгласно препоръките предоставени в точка 4.2.

Перфорации, фистули и интраабдоминални абсцеси

Наблюдавани са сериозни стомашно-чревни (СЧ) перфорации и фистули, понякога фатални, както и интраабдоминални абсцеси при употреба на кабозантиниб. Трябва да се извърши внимателна оценка на пациентите със скорошна лъчетерапия, тези, които имат възпалително заболяване на червата (напр. болест на Crohn, улцерозен колит, перитонит или дивертикулит), туморна инфилтрация на трахеята, бронхите или хранопровода, усложнения от предходна СЧ операция (особено свързани със забавено или непълно оздравяване) или имат усложнение от предходна лъчетерапия в областта на гръдната кухина (включително медиастинума), преди започване на лечение с кабозантиниб и след това трябва внимателно да се наблюдават за симптоми на перфорации и фистули. В случаи на поява на мукозит след започване на лечението, съответно трябва да се изключи наличието на фистула извън стомашно-чревния тракт. Приложението на кабозантиниб трябва да се прекрати при пациенти, при които се появи СЧ перфорация или фистула във или извън СЧ тракт.

Тромбемболични събития

Наблюдавани са събития на венозен тромбемболизъм, включително белодробен емболизъм и събития на артериален тромбемболизъм, понякога летални, при употреба на кабозантиниб. Кабозантиниб трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, изложени на риск от или с анамнеза за такива събития. Приложението на кабозантиниб трябва да се прекрати при пациенти, при които настъпи остър инфаркт на миокарда или друго клинично значимо артериално тромбемболично усложнение.

Кървене

Наблюдавано е тежко кървене, понякога летално, при употреба на кабозантиниб. При пациентите с доказателства за засягане на трахеята или бронхите от тумора или анамнеза за хемоптиза, преди започване на лечението с кабозантиниб трябва да се извърши внимателна оценка. Кабозантиниб не трябва да се прилага при пациенти със сериозно кървене или скорошна хемоптиза.

Аневризми и артериални дисекации

Използването на инхибитори на пътя на VEGF при пациенти със или без хипертония може да подпомогне образуването на аневризми и/или артериални дисекации. Преди започването на лечение с кабозантиниб, трябва внимателно да се прецени този риск при пациенти с рискови фактори като хипертония или анамнеза за аневризма.

Стомашно-чревни (СЧ) нарушения

Диария, гадене/повръщане, намален апетит и стоматит/болка в устата са някои от най-често съобщаваните нежелани реакции от страна на СЧ тракт (вж. точка 4.8). Трябва незабавно да се предприемат медицински грижи, включително поддържаща терапия с антиеметици, антидиарийни средства или антиациди, за да се предотврати дехидратация, електролитен дисбаланс и загуба на тегло. Трябва да се обмисли прекъсване на прилагането или намаляване на дозата, или трайно прекратяване на лечението с кабозантиниб в случай на продължителни или повтарящи се значителни СЧ нежелани реакции (вж. точка 4.2).

Раневи усложнения

Наблюдавани са раневи усложнение при употребата на кабозантиниб. Лечението с кабозантиниб трябва да бъде прекратено поне 28 дни преди планирана операция, включително дентална операция или инвазивни дентални процедури, ако е възможно. Решението за възобновяване на лечението с кабозантиниб след операция трябва да е основано на клинична преценка за адекватното заздравяване на раната. Кабозантиниб трябва да се прекрати при пациенти с усложнения на заздравяването на раната, изискващи медицинска интервенция.

Хипертония

Наблюдавана е хипертония, включително хипертонична криза, при употреба на кабозантиниб. Кръвното налягане трябва да бъде добре контролирано преди започване на лечение с кабозантиниб. След започване на прием на кабозантиниб кръвното налягане трябва да се проследява от началото на лечението и редовно след това и да се лекува при необходимост с подходяща антихипертензивна терапия. В случай на персистираща хипертония, въпреки употребата на антихипертензивно средство, лечението с кабозантиниб трябва да бъде прекратено до овладяване на кръвното налягане, след което приложението на кабозантиниб може да бъде възобновено с намалена доза. Приложението на кабозантиниб трябва да се прекрати, ако хипертонията е тежка и персистираща, без да се повлиява от антихипертензивното лечение и намаляването на дозата на кабозантиниб. В случай на хипертонична криза, приложението на кабозантиниб трябва да се спре.

Остеонекроза

Наблюдавани са събития на остеонекроза на челюстта (ОНЧ) при употребата на кабозантиниб. Преди започване на лечение с кабозантиниб, както и периодично по време на лечението с кабозантиниб, трябва да се извършва преглед на устата. На пациентите трябва да се дадат указания относно поддържането на устната хигиена. Лечението с кабозантиниб трябва да се спре поне 28 дни преди планираната дентална операция или инвазивни дентални процедури, ако е възможно. Трябва да се обръща повишено внимание при пациенти, получаващи средства, свързани с ОНЧ, като бифосфонати. Лечението с кабозантиниб трябва да се прекрати при пациенти, които получат ОНЧ.

Синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия

Наблюдаван е синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия (PPES) при употреба на кабозантиниб. Трябва да се обмисли прекъсване на лечението с кабозантиниб при тежък PPES.

Възобновяването на лечението с кабозантиниб трябва да се извърши с по-ниска доза при отзвучаване на PRES до степен 1.

Протеинурия

Наблюдавана е протеинурия при употреба на кабозантиниб. По време на лечение с кабозантиниб трябва да се извършва редовно проследяване на протеините в урината. Приемът на кабозантиниб трябва да се прекрати при пациенти, при които се появи нефротичен синдром.

Синдром на постериорна обратима енцефалопатия

При употреба на кабозантиниб е наблюдаван синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES). Този синдром трябва да се вземе предвид при всеки пациент със симптоми, насочващи към тази диагноза, включващи гърчове, главоболие, зрителни нарушения, обърканост или променена психична функция. Лечението с кабозантиниб трябва да се прекрати при пациенти с PRES.

Удължаване на QT интервала

Кабозантиниб трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за удължаване на QT интервала, пациенти, които приемат антиаритмични средства, или пациенти със съответно предшестващо сърдечно заболяване, брадикардия или нарушения на електролитния баланс. При употребата на кабозантиниб трябва да се обмисли периодично мониториране на ЕКГ и електролитите (серумен калций, калий и магнезий) по време на лечението. Съпътстващото лечение със силни инхибитори на CYP3A4, които могат да увеличат плазмените концентрации на кабозантиниб, трябва да се прилага с повишено внимание.

Индуктори и инхибитори на CYP3A4

Кабозантиниб е CYP3A4 субстрат. Едновременното приложение на кабозантиниб със силния инхибитор на CYP3A4 кетоконазол води до увеличаване на плазмената експозиция на кабозантиниб. Необходимо е повишено внимание при прилагането на кабозантиниб със средства, които са силни инхибитори на CYP3A4. Едновременното приложение на кабозантиниб със силния индуктор на CYP3A4 рифампицин води до намаляване на плазмената експозиция на кабозантиниб. Поради това продължителното прилагане на средства, които са силни индуктори на CYP3A4, с кабозантиниб трябва да се избягва. (вж. точки 4.2 и 4.5)

Субстрати на P-гликопротеина

Кабозантиниб е инхибитор ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), но не е субстрат на транспортната активност на P-гликопротеина (P-gp) в двупосочна тестова система с използване на MDCK-MDR1 клетки. Следователно, кабозантиниб може да притежава потенциал за увеличаване на плазмените концентрации на едновременно приложени субстрати на P-gp. Участниците трябва да бъдат предупредени относно приема на P-gp субстрат (напр. фексофенадин, алискирен, амбрисентан, дабигатран етексилат, дигоксин, колхицин, маравирок, позаконазол, ранолазин, саксаглиптин, ситаглиптин, талинолол, толваптан), докато получават кабозантиниб.

Инхибитори на MRP2

Прилагането на инхибитори на MRP2 може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на кабозантиниб. Поради това трябва да се обърща особено внимание при едновременната употреба на MRP2 инхибитори (напр. циклоспорин, ефавиренц, емтрицитабин).

Помощно вещество

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на други лекарствени продукти върху кабозантиниб

Инхибитори и индуктори на CYP3A4

Прилагането на силния инхибитор на CYP3A4 кетоконазол (400 mg дневно за 27 дни) на здрави доброволци намалява клирънса на кабозантиниб (с 29%) и увеличава плазмена експозиция при единична доза кабозантиниб (AUC) с 38%. Поради това към едновременното приложение на силни инхибитори на CYP3A4 (напр. ритонавир, итраконазол, еритромицин, кларитромицин, сок от грейпфрут) с кабозантиниб трябва да се подхожда с повишено внимание.

Прилагането на силния индуктор на CYP3A4 рифампицин (600 mg дневно за 31 дни) на здрави доброволци увеличава клирънса на кабозантиниб (4,3-кратно) и намалява плазмена експозиция при единична доза кабозантиниб (AUC) със 77%. Продължителното едновременно приложение на силни индуктори на CYP3A4 (напр. фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал или билкови препарати, съдържащи жълт кантарион [*Hypericum perforatum*]) с кабозантиниб трябва да се избягва.

Средства, променящи стомашното рН

Едновременното приложение на инхибитора на протонната помпа (ИПП) езомепразол (40 mg дневно в продължение на 6 дни) с единична доза кабозантиниб от 100 mg при здрави доброволци не оказва клинично значим ефект върху плазмената експозиция на кабозантиниб (AUC). Не е необходима корекция на дозата при едновременно приложение на средствата, променящи стомашното рН (напр. ИПП, H₂-рецепторни антагонисти и антиацидни средства), и кабозантиниб.

Инхибитори на MRP2

In vitro данните показват, че кабозантиниб е субстрат на MRP2. Поради това прилагането на инхибитори на MRP2 може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на кабозантиниб.

Секвестранти на жлъчните киселини

Секвестрантите на жлъчните киселини, като холестирамин и холестагел, може да взаимодействат с кабозантиниб и да повлияват абсорбцията (или реабсорбцията) и по този начин да доведат до потенциално намалена експозиция (вж. точка 5.2). Клиничното значение на тези потенциални взаимодействия не е известно.

Ефекти на кабозантиниб върху други лекарствени продукти

Ефектът на кабозантиниб върху фармакокинетиката на контрацептивните стероиди не е проучван. Тъй като не може да се гарантира непроменен контрацептивен ефект, се препоръчва допълнителен контрацептивен метод, като бариерен метод.

Поради високите нива на свързване на cabozantinib (точка 5.2) с плазмените протеини при взаимодействие с варфарин е възможно изместването му от плазмените протеини. В случай на такава комбинация, INR стойности трябва да се наблюдават.

Субстрати на P-гликопротеина

Кабозантиниб е инхибитор ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), но не е субстрат на транспортната активност на P-гликопротеина (P-gp) в двупосочна тестова система с използване на MDCK-MDR1 клетки. Следователно, кабозантиниб може да притежава потенциал за увеличаване на плазмените концентрации на едновременно приложени субстрати на P-gp. Участниците трябва да бъдат предупредени относно приема на P-gp субстрат (напр. фексофенадин, алискирен, амбрисентан, дабигатран етексилат, дигоксин, колхицин, маравирок, позаконазол, ранолазин, саксаглиптин, ситаглиптин, талинолол, толваптан), докато получават кабозантиниб.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

На жените с детероден потенциал трябва да се даде съвет да избягват бременност, докато приемат кабозантиниб. Партньорките на пациенти от мъжки пол, които приемат кабозантиниб, също трябва да избягват бременност. Трябва да се използват ефективни методи на контрацепция от пациентите от мъжки и женски пол, както и от техните партньори по време на лечението и за най-малко 4 месеца след завършване на лечението. Тъй като пероралните контрацептиви вероятно не могат да бъдат считани за „ефективни методи за контрацепция”, те трябва да се използват заедно с друг метод, като бариерен метод (вж. точка 4.5).

Бременност

Не са провеждани проучвания с кабозантиниб при бременни жени. Проучванията при животни показват ембриофетални и тератогенни ефекти (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Кабозантиниб не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената изисква лечение с кабозантиниб.

Кърмене

Не е известно дали кабозантиниб и/или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Поради възможните вредни ефекти върху кърмачето, майките трябва да прекратят кърменето по време на лечението с кабозантиниб, както и за най-малко 4 месеца след завършване на лечението.

Фертилитет

Няма данни относно фертилитета при хора. Въз основа на неклиничните данни за безопасност фертилитетът при мъжете и жените може да се компрометира от лечението с кабозантиниб (вж. точка 5.3). Както на мъжете, така и на жените трябва да се даде съвет да се консултират и да обмислят запазване на фертилитета преди лечението.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Кабозантиниб повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Нежелани лекарствени реакции, като умора и слабост, се свързват с кабозантиниб. Поради това трябва да се препоръча обръщане на особено внимание при шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила за безопасност

Най-честите сериозни нежелани лекарствени реакции, свързани с кабозантиниб, са пневмония, възпаление на лигавиците, хипокалцемиа, дисфагия, дехидратация, белодробен емболизъм и хипертония. Най-честите нежелани реакции от която и да е степен (наблюдавани при поне 20% пациентите) включват диария, RPES, намаляване на теглото, намален апетит, гадене, умора, дизгеузия, промяна на цвета на косата, хипертония, стоматит, запек, повръщане, възпаление на лигавиците, астения и дисфония.

Най-честите лабораторни отклонения са повишена аспартат аминотрансфераза (AST), повишена аланин аминотрансфераза (ALT), повишена алкална фосфатаза (ALP), лимфопения, хипокалциемиа, неутропения, тромбоцитопения, хипофосфатемиа, хипербилирубинемия, хипомагниеземия и хипокалемия.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите лекарствени реакции са изброени в Таблица 1 по системо-органи класове и категория честота по MedDRA. Честотите са базирани на всички степени и се дефинират като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции, съобщени с кабозантиниб

Инфекции и инфестации	
Чести	абсцес* (включително висцерален, кожа, зъб), пневмония, фоликулит, гъбична инфекция (включително кожна, орална, генитална)
Нечести	Аспергилом
Нарушения на ендокринната система	
Чести	Хипотирозидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести	намален апетит, хипокалцемиа ^В , хипокалиемиа ^В , хипомагнезиемиа ^В
Чести	дехидратация*, хипоалбуминемиа ^В , хипербилирубинемия ^Г , хипофосфатемиа ^В
Психични нарушения	
Чести	безпокойство, депресия, състояние на обърканост
Нечести	необичайни сънища, делириум
Нарушения на нервната система	
Много чести	дизгеузия, главоболие, замаяност
Чести	цереброваскуларен инцидент*, периферна невропатия, парестезия, агеузия, тремор
Нечести	атаксия, нарушено внимание, хепатална енцефалопатия, загуба на съзнание, нарушение на говора, синдром на постериорна обратима енцефалопатия*
Нарушения на очите	
Чести	замъглено зрение
Нечести	катаракта, конюнктивит
Нарушения на ухото и лабиринта	
Чести	болка в ухото, тинитус
Нечести	Хипоакузия
Сърдечни нарушения	
Чести	атриална фибрилация
Нечести	ангина пекторис, суправентрикуларна тахикардия
С неизвестна честота	инфаркт на миокарда
Съдови нарушения	
Много чести	хипертония ^С
Чести	Хипотония ^Ж , дълбока венозна тромбоза*, венозна тромбоза*, артериална тромбоза*, бледност, периферна студенина
Нечести	хипертонична криза ^З
С неизвестна честота	аневризми и артериални дисекации
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Много чести	дисфония, орофарингеална болка
Чести	фистула извън стомашно-чревния тракт* (включително трахеална, пневмомедиастинална, трахеоезофагеална), белодробен емболизъм*, кървене от дихателните пътища* (включително белодробно, бронхиално, трахеално), аспирационна пневмония
Нечести	ателектаза, фарингеален оток, пневмонит, пневмоторакс
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	диария*, гадене*, стоматит, запек, повръщане*, коремна болка ^Л , диспепсия, дисфагия, глосодиния
Чести	стомашно-чревна перфорация, стомашно-чревна фистула*, стомашно-чревно кървене, панкреатит, хемороиди, анална фисура, възпаление на ануса, хеилит
Нечести	Езофагит
Хепатобилиарни нарушения	
Чести	Холелитиаза

Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия*, промяна на цвета на косата, обрив, суха кожа, алоpecia, еритем
Чести	хиперкератоза, акне, мехури, абнормен растеж на коса, ексфолиация на кожата, хипопигментация на кожата
Нечести	кожни язви, телеангеиктазия
С неизвестна честота	кожен васкулит
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести	артралгия, мускулни спазми, болка в крайник
Чести	мускулно-скелетна болка в областта на гръдния кош, остеонекроза на челюстта*
Нечести	Рабдомиолиза
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести	протеинурия*, дизурия, хематурия
Нечести	остра бъбречна недостатъчност
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Нечести	аменорея, вагинално кървене
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	умора, възпаление на лигавиците, астения
Чести	нарушено заздравяване на рана*, втрисане, оток на лицето
Нечести	киста, лицева болка, локализиран оток
Изследвания	
Много чести	понижено тегло, повишени серумни ALT, AST и ALP, повишен LDH в кръвта, повишен TSH в кръвта* ^г , тромбоцитопения ^а
Чести	повишен креатин в кръвта, лимфопения ^а , неутропения ^а , повишена липаза
Нечести	съкратено активирано парциално тромбопластиново време, повишен брой на еозинофилите ^б , увеличаване на тромбоцитите ^б

* Вижте точка 4.8 Описание на избрани нежелани реакции за повече информация.

Следните термини са комбинирани, за да се получи подходяща категоризация според честотата:

^а Понижени хематологични показатели: Лимфопения и намален брой на лимфоцитите; Неутропения и намален брой на неутрофилите; Тромбоцитопения и намален брой на тромбоцитите.

^б Повишени хематологични параметри: Повишен брой на еозинофилите и еозинофилия; Повишен брой на тромбоцитите и тромбоцитоза;

^в Понижени биохимични параметри: Хипоалбуминемия и намален албумин в кръвта; Хипокалциемия и намален калций в кръвта; Хипокалиемия и намален калий в кръвта; Хипомагнезиемия и намален магнезий в кръвта; Хипофосфатемия и намален фосфор в кръвта.

^г Повишени биохимични параметри: Хипербилирубинемия и повишен билирубин в кръвта;

Хипотироидизъм и увеличен тиреоид стимулиращ хормон в кръвта;

^д Коремна болка, коремен дискомфорт, болка в горната част на корема и болка в долната част на корема.

^е Хипертония и повишено кръвно налягане.

* Хипотония и понижено кръвно налягане.

^з В клиничните проучвания на Cometriq не се съобщава за хипертонична криза; честотата се основава на сборни данни за кабозантиниб (включително данни за таблетки Cabometyx 60 mg).

Описание на избрани нежелани реакции

Наблюдавана е стойност на тиреоид-стимулиращия хормон (TSH) над нормата след първата доза при 57% от пациентите, приемащи кабозантиниб, спрямо 19% от пациентите, приемащи плацебо (независимо от изходните стойности). Деветдесет и два процента от пациентите в рамото с прием на кабозантиниб са с предходна тиреоидектомия, а 89% са приемали тиреоидни хормони преди получаване на първата доза.

Повишение от изходното ниво на коригирания QT интервал по Fridericia (QTcF) от 10-15 ms на ден 29 (но не на ден 1) след започване на лечението с кабозантиниб (с доза от 140 mg веднъж дневно) е наблюдавано в контролирано клинично проучване при ракови пациенти (вж. точка 4.4). Този ефект не се свързва с промяна на морфологията на сърдечната вълна или нови аритмии. При никой от лекуваните с кабозантиниб участници не е наблюдаван QTcF >500 ms.

За препоръки относно наблюдението и лечението на следните нежелани реакции, вижте точка 4.4: перфорации, фистули и интраабдоминални абсцеси; тромбоемболични събития; кървене; аневризми и артериални дисекции; стомашно-чревни нарушения; раневи усложнения; хипертония; остеонекроза; синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия; протеинурия; синдром на постериорна обратима енцефалопатия.

Съобщаване на подозирани нежелани лекарствени реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма специфично лечение за предозиране с кабозантиниб и възможните симптоми на предозиране не са установени.

В случай на подозирано предозиране кабозантиниб трябва да се спре и да се приложат поддържащи грижи. Трябва да се следят клинично-лабораторните показатели на метаболитите поне веднъж седмично или според клиничната необходимост, за да се оценят възможните тенденции за промяна. Нежеланите реакции, свързани с предозиране, трябва да се лекуват симптоматично.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, протеинкиназни инхибитори, АТС код: L01EX07

Механизъм на действие

Кабозантиниб е малка молекула, която инхибира множество рецепторни тирозин кинази (RTK), за които се счита че участват в растежа на туморите и ангиогенезата, патологичното костно ремоделиране и метастатичната прогресия на рака. Кабозантиниб е оценен за инхибиторно действие спрямо различни кинази и е установено, че е инхибитор на рецепторите на MET (рецепторен протеин на хепатоцитен растежен фактор) и VEGF (васкуларен ендотелен растежен фактор). В допълнение на това, кабозантиниб инхибира други тирозинкинази, включително RET, GAS6 рецептора (AXL), рецептора на стволово-клетъчния фактор (KIT) и Fms-подобна тирозинкиназа-3 (FLT3).

Фармакодинамични ефекти

Кабозантиниб показва дозозависимо инхибиране на туморния растеж, регресия на тумора и/или инхибиране на метастазата при множество предклинични туморни модели.

Ефикасност на кабозантиниб е наблюдавана при пациенти с медуларен рак на щитовидната жлеза див тип или с RET мутация.

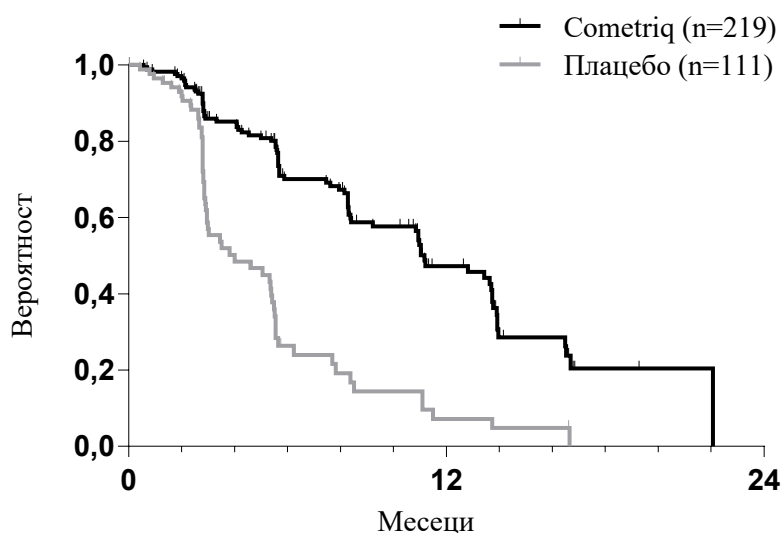
Клинични данни при медуларен рак на щитовидната жлеза

Проведено е многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо проучване за сравнение на кабозантиниб (N = 219) с плацебо (N = 111) при пациенти с нерезектабилен локално авансирал или метастатичен МТС и документирана рентгенологична прогресия на заболяване в рамките на 14 месеца преди включване в проучването. Основната цел е да се сравни преживяемостта без прогресия (ПБП) при пациентите, приемащи кабозантиниб, спрямо пациентите на плацебо. Вторичните цели са да се сравнят честотата на общ отговор (ЧОО) и общата преживяемост (ОП). При оценката на ПБП и ЧОО е използван централизиран, независим, заслепен преглед на данните от образните изследвания. Пациентите са лекувани до прогрес на заболяването или неприемлива токсичност.

Резултатът от анализа на ПБП, базиран на централния преглед по критериите за оценка на отговора при солидни тумори RECIST, показва статистически значима разлика в продължителността на ПБП с кабозантиниб спрямо плацебо: медианата на продължителност е 11,2 месеца за участниците в рамото с кабозантиниб спрямо 4,0 месеца за участниците в рамото с плацебо (стратифициран коефициент на риск [HR] = 0,28; 95% CI: 0,19, 0,40; $p < 0,0001$; Фигура 1). Резултатите за ПБП си съответстват при всички оценени изходни и демографски подгрупи, включващи предходна терапия с тирозинкиназни инхибитори (която може да е включвала средства, насочени срещу пътищата, свързани с анти-ангиогенеза), RET мутационен статус (включително участници с документирана липса на RET мутации), статус по отношение на предходна противоракова терапия или лъчетерапия, или наличие на костни метастази.

ЧОО е съответно 27,9% и 0% за участниците в рамото с кабозантиниб и рамото с плацебо ($p < 0,0001$; Таблица 2). Медианата на продължителност на обективните отговори е 14,6 месеца (95% CI: 11,1, 17,5) за участниците в рамото с кабозантиниб.

Фигура 1: Крива на Kaplan Meier за преживяемостта без прогресия



Брой участници с риск								
Месец	0	3	6	9	12	15	18	21
Cometriq	219	121	78	55	31	12	2	1
Плацебо	111	35	11	6	3	2	0	0

Крайният анализ на ОП е извършен след възникване на 218 събития (смъртни случаи) и показва тенденция за удължаване на медианата на преживяемост 5,5 месеца в рамото с кабозантиниб:

медиана (месеци) 26,6 кабозантиниб спрямо 21,1 плацебо (HR = 0,85 [95% CI: 0,64, 1,12], p = 0,2409).

Фигура 2: Крива на Kaplan-Meier за общата преживяемост

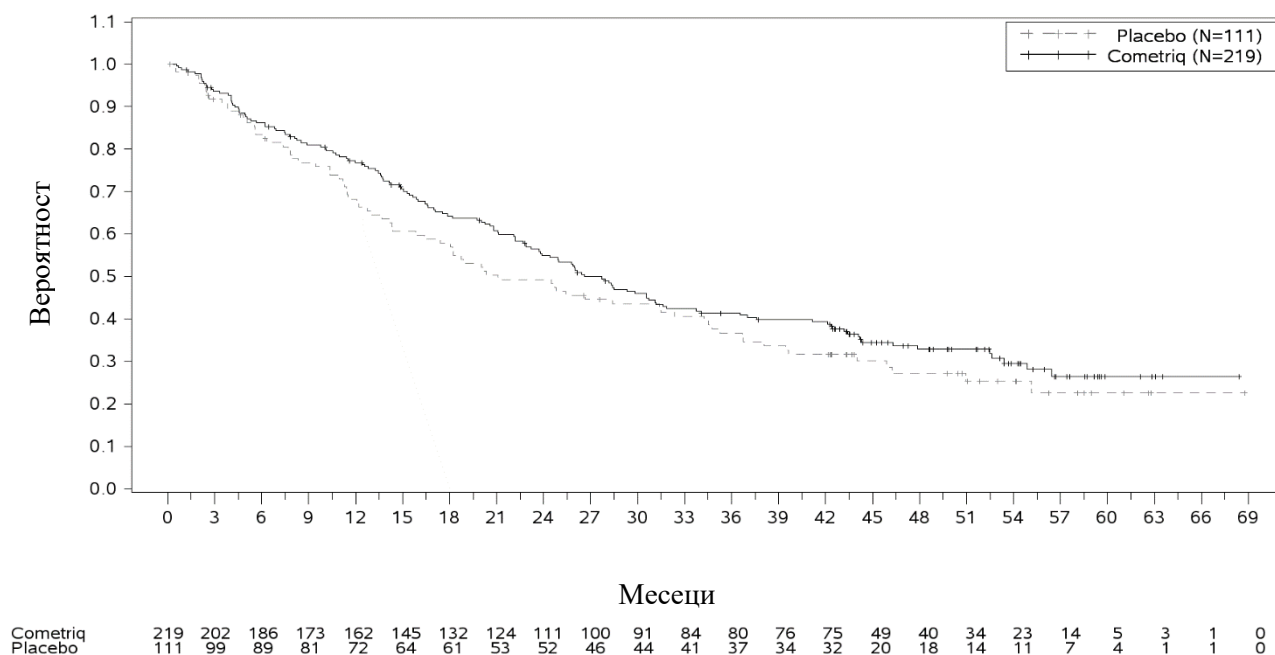


Таблица 2: Резюме на основните находки за ефикасност

	Кабозантиниб	Плацебо
Медиана на преживяемостта без прогресия	11,2 месеца	4,0 месеца
	HR: 0,28 (0,19, 0,40) p <0,0001	
Медиана на общата преживяемост	26,6 месеца	21,1 месеца
	HR: 0,85 (0,64, 1,12) p=0,2409	
Честота на общ отговор^a (95% CI)	27,9% (21,9%, 34,5%)	0%
	p <0,0001	
Продължителност на отговора; медиана (95% CI)	14,6 месеца (11,1, 17,5)	N/A
Степен на контрол на заболяването^б (95% CI)	55,3% (48,3%, 62,2%)	13,5% (7,6%, 21,6%)
Отговор на калцитонин^а	47% (49/104) ^б	3% (1/40) ^б
Отговор на СЕА^а	33% (47/143) ^б	2% (1/55) ^б

^a Отговор = CR + PR

^б Степен на контрол на заболяването = SD+ ЧОО

^в Включва пациентите, оценяеми за отговор

RET мутационен статус

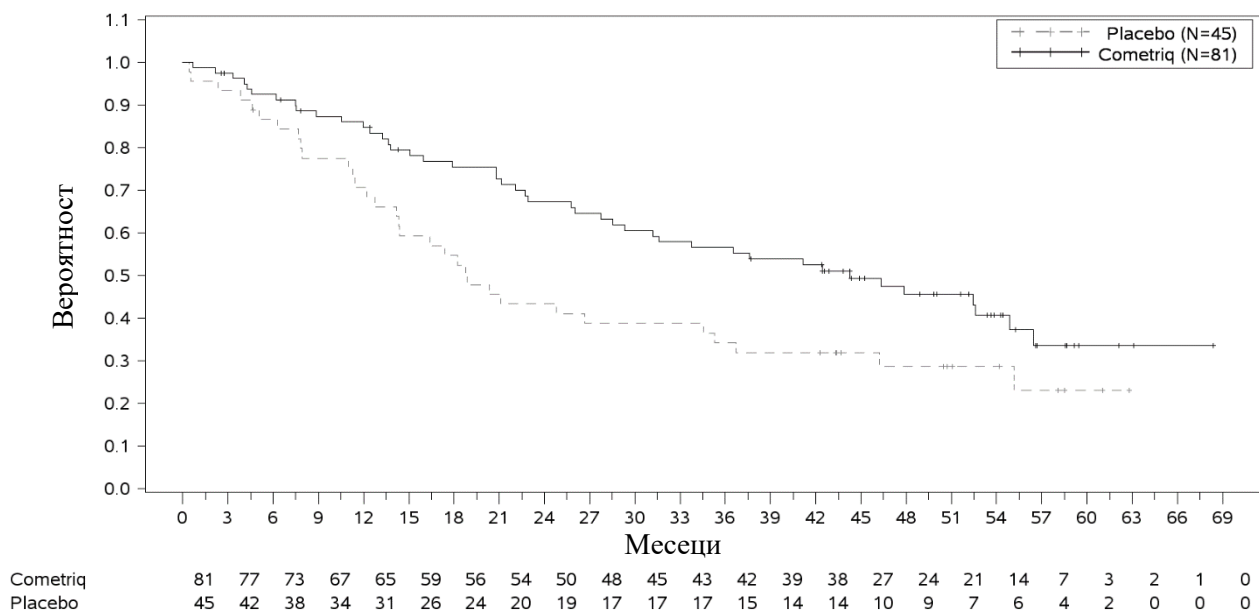
От 215 участници с достатъчно данни за определяне на мутационния статус 78,6% (n=169) са класифицирани като положителни за *RET* мутация (от които 126 са положителни за M918T мутация), а 21,4% (n=46) – като отрицателни за *RET* мутация. При допълнителни 115 участници не е било възможно определянето на *RET* мутационния статус и той е останал неизяснен. Всичките три подгрупи показват увеличена ПБП в рамките на кабозантиниб спрямо рамките на

плацебо (HR 0,23, 0,53 и 0,30 съответно за подгрупите на положителните за *RET* мутация, отрицателните и с неизвестен статус). Измерената честота на обективен отговор в тези подгрупи в повечето случаи съответства на резултатите за ПБП като в подгрупите с положителен, отрицателен и неизвестен *RET* мутационен статус се наблюдава честота на отговор на тумора съответно 32%, 22% и 25%.

Допълнителният генетичен анализ показва, че малка част от пациентите са със соматични туморни мутации в *HRAS*, *KRAS* или *NRAS*. При тези пациенти (n=16) се наблюдава значимо удължаване на ПБП (HR 0,15) и честота на обективен отговор 31%. При пациентите с отрицателен *RET* мутационен статус без доказателства за RAS мутация (n=33) се наблюдава намаляване на ползата от кабозантиниб по отношение на ПБП (HR 0,87) и по-ниска честота на отговор 18% в сравнение с другите мутационни подгрупи.

Наблюдавано е значително подобрение на ОП в подгрупата на пациентите, положителни за *RET* M918T мутация (n=81/219 рамото с кабозантиниб): 44,3 месеца в рамото с кабозантиниб спрямо 18,9 месеца в рамото с плацебо (HR = 0,60, p = 0,0255). Не е наблюдавано подобрение на ОП за подгрупите на пациентите, отрицателни за *RET* M918T и с неизвестен мутационен статус.

Фигура 3: Анализ по метода на Kaplan-Meier на ОП при участници с *RET* M918T мутация



Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с кабозантиниб в една или повече подгрупи на педиатричната популация за лечение на злокачествени солидни тумори (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на кабозантиниб пиковите плазмени концентрации на кабозантиниб се достигат 2 до 5 часа след приема. Профилите плазмена концентрация-време показват втори пик на абсорбцията около 24 часа след прилагане, което предполага, че кабозантиниб може да претърпява ентерохепатална рециркулация.

Многократното приложение на кабозантиниб 140 mg веднъж дневно в продължение на 19 дни води до около 4- до 5-кратно средно кумулиране на кабозантиниб (на базата на AUC) в сравнение с прилагането на единична доза; стационарно състояние се постига около ден 15.

Храните с високо съдържание на мазнини увеличават умерено стойностите на C_{max} и AUC (съответно 41% и 57%) спрямо приема на гладно при здрави доброволци, на които е приложена единична перорална доза от 140 mg кабозантиниб. Няма информация за точния ефект на храната, когато се приема 1 час след прилагането на кабозантиниб.

Не е доказана биоеквивалентност между кабозантиниб под формата на капсули и под формата на таблетки след единична доза 140 mg при здрави доброволци. Наблюдава се 19% повишение на C_{max} при таблетната форма (CABOMETYX) в сравнение с капсулите (COMETRIQ). AUC е сходна при кабозантиниб под формата на таблетки (CABOMETYX) и под формата на капсули (COMETRIQ) (<10% разлика).

Разпределение

Кабозантиниб се свързва във висока степен с протеините *in vitro* в човешка плазма ($\geq 99,7\%$). Въз основа на популяционен фармакокинетичен (ФК) модел, обемът на разпределение (V/F) е около 349 l (SE: $\pm 2,73\%$). Свързването с протеините не се променя при участниците с леко или умерено нарушение на бъбречната или чернодробната функция.

Биотрансформация

Кабозантиниб се метаболизира *in vivo*. В плазмата са налични четири метаболита при експозиции (AUC) над 10% от основното вещество: XL184- N-оксид, продукт от разцепването на XL184 амид, XL184 монохидрокси сулфат и сулфат на продукт от разцепване на 6-десметил амид. От двата неконюгирани метаболита (XL184- N-оксид и продуктът от разцепването на XL184 амид), които имат <1% от целевата активност за инхибиране на киназа на основното вещество кабозантиниб, всеки представлява <10% от общата, свързана с лекарството, плазмена експозиция.

Кабозантиниб е субстрат на CYP3A4 метаболизма *in vitro* като неутрализиращо антияло срещу CYP3A4 инхибира образуването на метаболита XL184-N-оксид с >80% при NADPH-катализирана инкубация в човешки чернодробни микросоми (HLM), за разлика от това, неутрализиращите антитела срещу CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 и CYP2E1 не оказват влияние върху образуването на метаболитите на кабозантиниб. Неутрализиращите антитела срещу CYP2C9 показват минимален ефект върху образуването на метаболитите на кабозантиниб (т.е. намаление от <20%).

Елиминиране

Плазменият терминален полуживот на кабозантиниб в проучвания с единична доза при здрави доброволци е около 120 часа. Средният клирънс (CL/F) в стационарно състояние при ракови пациенти е приблизително оценен на 4,4 l/h в популяционен ФК анализ. В рамките на 48-дневен период на вземане на проби след единична доза ¹⁴C-кабозантиниб при здрави доброволци около 81% от общо приложена радиоактивност е възстановена - 54% в изпражненията и 27% в урината.

Фармакокинетични свойства при специални популации пациенти

Бъбречно увреждане

Резултатите от проучване при пациенти с бъбречно увреждане сочат, че отношенията на най-малките квадрати на средните геометрични на кабозантиниб в плазма, C_{max} и AUC_{0-inf} са 19% и 30% по-високи при участниците с леко бъбречно увреждане (90% CI за C_{max} 91,60% до 155,51%; AUC_{0-inf} 98,79% до 171,26%), както и 2% и 6-7% по-високи (90% CI за C_{max} 78,64% до 133,52%; AUC_{0-inf} 79,61% до 140,11%) при участниците с умерено бъбречно увреждане в сравнение с участниците с нормална бъбречна функция. Пациенти с тежко бъбречно увреждане не са проучвани.

Чернодробно увреждане

Резултатите от проучване при пациенти с чернодробно увреждане сочат, че експозицията (AUC_{0-inf}) се увеличава съответно с 81% и 63% при участниците с леко и умерено чернодробно увреждане (90% CI за AUC_{0-inf} : 121,44% до 270,34% за леко и 107,37% до 246,67% за умерено увреждане). Пациенти с тежко чернодробно увреждане не са проучвани.

Раса

Липсват данни за определяне на разлика във ФК въз основа на расата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Нежеланите реакции, които не се наблюдават при клиничните проучвания, но се наблюдават при животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция и е възможно да имат значение за клиничната употреба, са както следва:

В токсикологични проучвания с многократно прилагане при плъхове и кучета с продължителност до 6 месеца, целевите органи за токсичност са СЧ тракт, костният мозък, лимфоидните тъкани, бъбреците, тъканите на надбъбречните жлези и възпроизводителната система. Нивото, при което не се наблюдават нежелани реакции (NOAEL) за тези находки, е под нивата на клинична експозиция при хора при предвидената терапевтична доза.

Кабозантиниб не показва мутагенен или кластогенен потенциал при стандартна батерия от тестове за генотоксичност.

Канцерогенният потенциал на кабозантиниб е оценен при два вида: $gasH2$ трансгенни мишки и Sprague-Dawley плъхове. В 2-годишно проучване за канцерогенност при плъхове, свързани с кабозантиниб неопластични находки се състоят от повишена честота на доброкачествен феохромоцитом, самостоятелно или в комбинация с малигнен феохромоцитом/комплексен малигнен феохромоцитом на надбъбречната медула и при двата пола, при експозиции доста под експозицията предназначен за хора. Клиничната значимост на наблюдаваните неопластични лезии при плъхове не е сигурна, но вероятно е ниска. Кабозантиниб не е карциногенен в $gasH2$ миши модел при малко по-висока експозиция, отколкото предвидената терапевтична експозиция при хора.

Проучванията за фертилитета при плъхове показват намаляване на фертилитета при мъжките и женските индивиди. Освен това, наблюдава се хипосперматогенеза при мъжки кучета при нива на експозиция под нивата на клинична експозиция при хора при предвидената терапевтична доза.

Проучвания за ембрио-феталното развитие са проведени при плъхове и зайци. При плъхове кабозантиниб предизвиква постимплантационна загуба, едем на фетуса, цепнато небце/устни, дермална аплазия и пречупена или рудиментарна опашка. При зайци кабозантиниб предизвиква промени на меките тъкани на плода (намален размер на далака, малък или липсващ среден дял на белия дроб) и увеличаване на честотата на общите малформации при фетусите. NOAEL за ембрио-феталната токсичност и тератогенните находки са под клиничните нива на експозиция при хора при предвидена терапевтична доза.

При млади плъхове (сравнимо с педиатрична популация >2-годишна възраст), на които е приложен кабозантиниб, се наблюдава повишаване на параметрите на левкоцитите, намалена хематопоеза, съзряваща/незряла женска възпроизводителна система (без забавено вагинално отваряне), аномалии на зъбите, понижено костно минерално съдържание и плътност, чернодробна пигментация и хиперплазия на жлъчния канал. Находките в матката/яйчниците и намалената хематопоеза изглежда са преходни, докато ефектите върху костните параметри и чернодробната пигментация са трайни. Оценки при млади плъхове (сравнимо с педиатричната популация <2-годишна възраст) не са извършвани.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Микрокристална целулоза
Кроскармелоза натрий
Натриев нишестен гликолат
Силициев диоксид, колоиден безводен
Стеаринова киселина

Състав на капсулата

Желатин
Черен железен оксид (E172) (само за капсулата от 20 mg)
Червен железен оксид (E172) (само за капсулата от 80 mg)
Титанов диоксид (E171)

Печатно мастило

Шелак
Черен железен оксид (E172)
Пропиленгликол

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери от PVC/PE/PCTFE-Al фолио във вторична топлинно запечатана опаковка карта.

Блистерната карта съдържа или:

21 x 20 mg капсули (доза 60 mg/ден за 7 дни)
7 x 20 mg и 7 x 80 mg капсули (доза 100 mg/ден за 7 дни)
21 x 20 mg и 7 x 80 mg капсули (доза 140 mg/ден за 7 дни)

Опаковка за 28 дни, съдържаща:

84 капсули (4 блистерни карти с 21 x 20 mg) (доза 60 mg/ден за 28 дни)
56 капсули (4 блистерни карти с 7 x 20 mg и 7 x 80 mg) (доза 100 mg/ден за 28 дни)
112 капсули (4 блистерни карти с 21 x 20 mg и 7 x 80 mg) (доза 140 mg/ден за 28 дни)

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ipsen Pharma
65, quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/890/001	21 x 20 mg капсули (доза 60 mg/ден за 7 дни)
EU/1/13/890/002	7 x 20 mg и 7 x 80 mg капсули (доза 100 mg/ден за 7 дни)
EU/1/13/890/003	21 x 20 mg и 7 x 80 mg капсули (доза 140 mg/ден за 7 дни)
EU/1/13/890/004	84 капсули (4 блистерни карти с 21 x 20 mg) (доза 60 mg/ден за 28 дни)
EU/1/13/890/005	56 капсули (4 блистерни карти с 7 x 20 mg и 7 x 80 mg) (доза 100 mg/ден за 28 дни)
EU/1/13/890/006	112 капсули (4 блистерни карти с 21 x 20 mg и 7 x 80 mg) (доза 140 mg/ден за 28 дни)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 март 2014 г.

Дата на последно подновяване: 11 февруари 2021 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstr. 1 und 2
73614 Schorndorf
Германия

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

БЛИСТЕРНА КАРТА, доза 60 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

СОМЕТРИQ 20 mg твърди капсули
кабозантиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа кабозантиниб (*S*)-малат, еквивалентно на 20 mg кабозантиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърди капсули
20 mg
доза 60 mg

Опаковка за доза 60 mg на ден
21 x 1 капсула от 20 mg (доза 60 mg/ден за 7 дни)
Всяка доза от 60 mg на ден се състои от три сиви капсули от 20 mg.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.
Листовката е вътре в торбичката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Указания при отпускане
Приемайте всичките капсули от един ред всеки ден без храна (пациентите не трябва да приемат храна поне 2 часа преди до 1 час след приемане на капсулите). Запишете датата на първата доза.

1. Натиснете навътре езичето.



2. Отлепете хартиеното покритие.



3. Извадете капсулата през фолиото.



8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.
Да не се съхранява над 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ipsen Pharma
65, quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/890/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

COMETRIQ 20 mg

доза 60 mg/ден

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ОПАКОВКА ЗА 28 ДНИ, ДОЗА 60 mg (СЪС СИНЬО ПОЛЕ)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

СОМЕТРИQ 20 mg твърди капсули
кабозантиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа кабозантиниб (*S*)-малат, еквивалентно на 20 mg кабозантиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

доза 60 mg

Опаковка за 28 дни: 84 капсули (4 блистерни карти с: 21 x 20 mg капсули) за дневна доза от 60 mg за 28 дни.

Всяка доза от 60 mg на ден се състои от три сиви капсули от 20 mg.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Вижте отделните блистерни карти за указанията при отпускане.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Да не се съхранява над 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ipsen Pharma
65, quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/890/004 84 капсули (4 блистерни карти с 21 x 20 mg) (доза 60 mg/ден за 28 дни)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

COMETRIQ 20 mg

доза 60 mg/ден

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

БЛИСТЕРНА КАРТА НА ОПАКОВКА ЗА 28 ДНИ, ДОЗА 60 mg (БЕЗ СИНЬО ПОЛЕ)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

СОМЕТРИQ 20 mg твърди капсули
кабозантиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа кабозантиниб (*S*)-малат, еквивалентно на 20 mg кабозантиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърди капсули
20 mg
доза 60 mg

21 x 1 капсула от 20 mg (доза 60 mg/ден за 7 дни). Компонент от опаковка за 28 дни, който не може да се продава отделно.

Опаковка за доза 60 mg на ден
Всяка доза от 60 mg на ден се състои от три сиви капсули от 20 mg.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.
Листовката е вътре в торбичката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

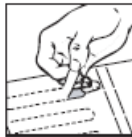
7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Указания при отпускане
Приемайте всичките капсули от един ред всеки ден без храна (пациентите не трябва да приемат храна поне 2 часа преди до 1 час след приемане на капсулите). Запишете датата на първата доза.

1. Натиснете навътре езичето.



2. Отлепете хартиеното покритие.



3. Извадете капсулата през фолиото.



8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.
Да не се съхранява над 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ipsen Pharma
65, quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/890/004 84 капсули (4 блистерни карти с 21 x 20 mg) (доза 60 mg/ден за 28 дни)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА****17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

БЛИСТЕРНА КАРТА, доза 100 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

COMETRIQ 20 mg твърди капсули
COMETRIQ 80 mg твърди капсули
кабозантиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа кабозантиниб (*S*)-малат, еквивалентно на 20 mg кабозантиниб или 80 mg кабозантиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърди капсули
20 mg и 80 mg
доза 100 mg

Опаковка за доза 100 mg на ден
7 x 1 капсула от 20 mg и 7 x 1 капсула от 80 mg (доза 100 mg/ден за 7 дни).
Всяка доза от 100 mg на ден се състои от комбинация от една сива капсула от 20 mg и една оранжева капсула от 80 mg.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.
Листовката е вътре в торбичката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Указания при отпускане
Приемайте всичките капсули от един ред всеки ден без храна (пациентите не трябва да приемат храна поне 2 часа преди до 1 час след приемане на капсулите). Запишете датата на първата доза.

1. Натиснете навътре езичето.



2. Отлепете хартиеното покритие.



3. Извадете капсулата през фолиото.



8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.
Да не се съхранява над 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ipsen Pharma
65, quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/890/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg

доза 100 mg/ден

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ОПАКОВКА ЗА 28 ДНИ, ДОЗА 100 mg (СЪС СИНЬО ПОЛЕ)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

COMETRIQ 20 mg твърди капсули
COMETRIQ 80 mg твърди капсули
кабозантиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа кабозантиниб (*S*)-малат, еквивалентно на 20 mg кабозантиниб или 80 mg кабозантиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

доза 100 mg

Опаковка за 28 дни: 56 капсули (4 блистерни карти с: 7 x 20 mg капсули и 7 x 80 mg капсули) за дневна доза от 100 mg за 28 дни.

Всяка доза от 100 mg на ден се състои от комбинация от една сива капсула от 20 mg и една оранжева капсула от 80 mg.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Вижте отделните блистерни карти за указания при отпускане.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.
Да не се съхранява над 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ipsen Pharma
65, quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/890/005 56 капсули (4 блистерни карти с 7 x 20 mg и 7 x 80 mg) (доза 100 mg/ден за 28 дни)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg

доза 100 mg/ден

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

БЛИСТЕРНА КАРТА НА ОПАКОВКА ЗА 28 ДНИ, доза 100 mg (БЕЗ СИНЬО ПОЛЕ)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

СОМЕТРИQ 20 mg твърди капсули
СОМЕТРИQ 80 mg твърди капсули
кабозантиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа кабозантиниб (*S*)-малат, еквивалентно на 20 mg кабозантиниб или 80 mg кабозантиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърди капсули
20 mg и 80 mg
доза 100 mg

7 x 1 капсула от 20 mg и 7 x 1 капсула от 80 mg (доза 100 mg/ден за 7 дни). Компонент от опаковка за 28 дни, който не може да се продава отделно.

Опаковка за доза 100 mg на ден
Всяка доза от 100 mg на ден се състои от комбинация от една сива капсула от 20 mg и една оранжева капсула от 80 mg.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.
Листовката е вътре в торбичката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Указания при отпускане
Приемайте всичките капсули от един ред всеки ден без храна (пациентите не трябва да приемат храна поне 2 часа преди до 1 час след приемане на капсулите). Запишете датата на първата доза.

1. Натиснете навътре езичето.



2. Отлепете хартиеното покритие.



3. Извадете капсулата през фолиото.



8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.
Да не се съхранява над 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ipsen Pharma
65, quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/890/005 56 капсули (4 блистерни карти с 7 x 20 mg и 7 x 80 mg) (доза 100 mg/ден за 28 дни)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

БЛИСТЕРНА КАРТА, доза 140 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

COMETRIQ 20 mg твърди капсули
COMETRIQ 80 mg твърди капсули
кабозантиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа кабозантиниб (*S*)-малат, еквивалентно на 20 mg кабозантиниб или 80 mg кабозантиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърди капсули
20 mg и 80 mg
доза 140 mg

Опаковка за доза 140 mg на ден
21 x 1 капсула от 20 mg и 7 x 1 капсула от 80 mg (доза 140 mg/ден за 7 дни)
Всяка доза от 140 mg на ден се състои от комбинация от три сиви капсули от 20 mg и една оранжева капсула от 80 mg.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.
Листовката е вътре в торбичката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Указания при отпускане
Приемайте всичките капсули от един ред всеки ден без храна (пациентите не трябва да приемат храна поне 2 часа преди до 1 час след приемане на капсулите). Запишете датата на първата доза.

1. Натиснете навътре езичето.



2. Отлепете хартиеното покритие.



3. Извадете капсулата през фолиото.



8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.
Да не се съхранява над 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ipsen Pharma
65, quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/890/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg

доза 140 mg/ден

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ОПАКОВКА ЗА 28 ДНИ, ДОЗА 140 mg (СЪС СИНЬО ПОЛЕ)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

COMETRIQ 20 mg твърди капсули
COMETRIQ 80 mg твърди капсули
кабозантиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа кабозантиниб (*S*)-малат, еквивалентно на 20 mg кабозантиниб или 80 mg кабозантиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

доза 140 mg

Опаковка за 28 дни: 112 капсули (4 блистерни карти с: 21 x 20 mg катри и 7 x 80 mg капсули) за дневна доза от 140 mg за 28 дни.

Всяка доза от 140 mg на ден се състои от комбинация от три сиви капсули от 20 mg и една оранжева капсула от 80 mg.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Вижте отделните блистерни карти за указанията при отпускане.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.
Да не се съхранява над 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ipsen Pharma
65, quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/890/006 112 капсули (4 блистерни карти с 21 x 20 mg и 7 x 80 mg) (доза 140 mg/ден за 28 дни)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg

доза 140 mg/ден

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАНИИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

БЛИСТЕРНА КАРТА НА ОПАКОВКА ЗА 28 ДНИ, доза 140 mg (БЕЗ СИНЬО ПОЛЕ)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

COMETRIQ 20 mg твърди капсули
COMETRIQ 80 mg твърди капсули
кабозантиниб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка твърда капсула съдържа кабозантиниб (*S*)-малат, еквивалентно на 20 mg кабозантиниб или 80 mg кабозантиниб.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Твърди капсули
20 mg и 80 mg
доза 140 mg

21 x 1 капсула от 20 mg и 7 x 1 капсула от 80 mg (доза 140 mg/ден за 7 дни). Компонент от опаковка за 28 дни, който не може да се продава отделно.

Опаковка за доза 140 mg на ден

Всяка доза от 140 mg на ден се състои от комбинация от три сиви капсули от 20 mg и една оранжева капсула от 80 mg.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Преди употреба прочетете листовката.
Листовката е вътре в торбичката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Указания при отпускане

Приемайте всичките капсули от един ред всеки ден без храна (пациентите не трябва да приемат храна поне 2 часа преди до 1 час след приемане на капсулите). Запишете датата на първата доза.

1. Натиснете навътре езичето.



2. Отлепете хартиеното покритие.



3. Извадете капсулата през фолиото.



8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.
Да не се съхранява над 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ipsen Pharma
65, quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/13/890/006 112 капсули (4 блистерни карти с 21 x 20 mg и 7 x 80 mg) (доза 140 mg/ден за 28 дни)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

COMETRIQ 20 mg твърди капсули COMETRIQ 80 mg твърди капсули кабозантиниб (cabozantinib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява COMETRIQ и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете COMETRIQ
3. Как да приемате COMETRIQ
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате COMETRIQ
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява COMETRIQ и за какво се използва

Какво представлява COMETRIQ

COMETRIQ е противораково лекарство, което съдържа активното вещество кабозантиниб (S)-малат.

Това е лекарство, което се използва за лечение на медуларен рак на щитовидната жлеза - рядка форма на рак на щитовидната жлеза, който не може да се отстрани по хирургичен път или се е разпространил до други части на тялото.

Как действа COMETRIQ

COMETRIQ блокира действието на протеини, наречени рецепторни тирозинкинази, които участват в растежа на клетките и развитието на нови кръвоносни съдове, които ги хранят. Тези протеини може да са налични в големи количества в раковите клетки и чрез блокиране на тяхното действие COMETRIQ може да забави скоростта на растеж на тумора и да подпомогне прекъсването на кръвоснабдяването, от което се нуждаят раковите клетки.

COMETRIQ може да забави или спре растежа на медуларния рак на щитовидната жлеза. Той може да помогне за свиване на туморите, свързани с този вид рак.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете COMETRIQ

Не приемайте COMETRIQ

- ако сте алергични към кабозантиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете COMETRIQ, ако:

- имате високо кръвно налягане
- имате или сте имали аневризма (разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд) или разкъсване на стена на кръвоносен съд
- имате диария
- имате скорошна анамнеза за изкашляне на кръв или значимо кървене
- сте имали операция в рамките на последния месец (или имате планирани хирургични процедури), включително дентални процедури
- сте имали лъчетерапия през последните 3 месеца
- имате възпалително заболяване на червата (например болест на Крон или улцерозен колит или дивертикулит)
- Ви е казано, че ракът Ви се е разпространил в дихателните пътища и хранопровода
- имате скорошна анамнеза за кръвен съсирек в крака, удар или сърдечен инфаркт
- приемате лекарства за контролиране на сърдечния ритъм, имате забавена сърдечна честота, имате проблеми със сърцето или нивата на калция, калия или магнезия в кръвта
- имате чернодробно или бъбречно заболяване.

Информирайте Вашия лекар, ако нещо от изброените се отнася за Вас. Може да се нуждаете от лечение за тези заболявания или Вашият лекар може да реши да промени дозата COMETRIQ или да спре изцяло лечението. Вижте също точка 4 “*Възможни нежелани реакции*”.

Също така, трябва да информирате Вашия зъболекар, че приемате COMETRIQ. От важно значение е да спазвате добра устна хигиена по време на лечението с COMETRIQ.

Деца и юноши

Не се препоръчва употребата на COMETRIQ при деца или юноши. Ефектите на COMETRIQ при лица под 18 години не са известни.

Други лекарства и COMETRIQ

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта. Това е така, тъй като COMETRIQ може да окаже влияние върху начина, по който действат някои други лекарства. Също така, някои лекарства могат да повлияят начина, по който действа COMETRIQ. Това може да означава, че Вашият лекар трябва да промени дозата(ите), които приемате.

- Лекарства за лечение на гъбични инфекции, като итраконазол, кетоконазол и позаконазол
- Лекарства, използвани за лечение на бактериални инфекции (антибиотици), като еритромицин, кларитромицин и рифампицин
- Лекарства против алергия, като фексофенадин
- Лекарства, използвани за лечение на стенокардия (болка в гърдите, резултат от недостатъчно кръвоснабдяване на сърцето), като ранолазин
- Лекарства, използвани за лечение на епилепсия или гърчове, като фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал
- Билкови препарати, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), използвани понякога за лечение на депресия или свързани с депресия състояния, като безпокойство
- Лекарства за разреждане на кръвта, като варфарин и дабигатран етексилат
- Лекарства за лечение на високо кръвно налягане или други сърдечни заболявания, като алискирен, амбризентан, дигоксин, талинолол и толваптан
- Лекарства за диабет, като саксаглиптин и ситаглиптин
- Лекарства за лечение на подагра, като колхицин

- Лекарства за лечение на HIV или СПИН, като ритонавир, маравирук и емтрицитабин
- Лекарства за лечение на вирусни инфекции, като ефавиренц
- Лекарства за предотвратяване на отхвърлянето на транспланти (циклоспорин) и схеми на лечение на база циклоспорин при ревматоиден артрит и псориазис

Перорални противозачатъчни средства

Ако приемате COMETRIQ, докато използвате перорални противозачатъчни средства, те може да са неефективни. Трябва да използвате и бариерно противозачатъчно средство (напр. презерватив или диафрагма), докато приемате COMETRIQ и за поне 4 месеца след завършване на лечението.

COMETRIQ с храна

Избягвайте приемането на продукти, съдържащи грейпфрут, докато използвате това лекарство, тъй като това може да увеличи нивата на COMETRIQ в кръвта Ви.

Бременност, кърмене и фертилитет

Избягвайте забременяване, докато приемате COMETRIQ. Ако може да забременеете или ако сте мъж и Вашата партньорка може да забременее, използвайте подходящи противозачатъчни средства по време на лечението и поне 4 месеца след завършване на лечението. Консултирайте се с Вашия лекар относно това кои противозачатъчни методи са най-подходящи, докато приемате COMETRIQ. Вижте точка 2.

Информирайте Вашия лекар, ако забременеете или ако сте мъж и Вашата партньорка забременее, докато получавате лечение с COMETRIQ.

Посъветвайте се с Вашия лекар, ПРЕДИ да приемете COMETRIQ, ако обмисляте или планирате бременност или ако сте мъж и Вашата партньорка обмисля или планира бременност, след като завърши Вашето лечение. Съществува вероятност фертилитетът Ви да бъде засегнат от лечението с COMETRIQ.

Жени, които приемат COMETRIQ, не трябва да да кърмят по време на лечението и най-малко 4 месеца след завършване на лечението, тъй като кабозантиниб и/или неговите метаболите се отделят в кърмата и може да се вредни за детето.

Шофиране и работа с машини

Бъдете особено внимателни, когато шофирате или работите с машини. Обърнете внимание, че COMETRIQ може да причини умора или слабост.

COMETRIQ съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате COMETRIQ

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Трябва да продължите да приемате това лекарство, докато Вашият лекар реши да спре лечението. Ако получите сериозни нежелани реакции, Вашият лекар може да реши да промени дозата или да спре лечението по-рано, отколкото е първоначално планирано. Вашият лекар ще прецени дали е необходимо коригиране на дозата, особено през първите осем седмици от лечението с COMETRIQ.

COMETRIQ трябва да се приема веднъж дневно. В зависимост от дозата, която Ви е предписана, броят на капсулите, които трябва да приемете, е следният:

- 140 mg (1 оранжева капсула от 80 mg и 3 сиви капсули от 20 mg)
- 100 mg (1 оранжева капсула от 80 mg и 1 сива капсула от 20 mg)
- 60 mg (3 сиви капсули от 20 mg)

Вашият лекар ще определи точната доза за Вас.

Капсулите се предоставят в блистерна карта, организирана по предписната доза. Във всяка блистерна карта има достатъчно капсули за седем дни (една седмица). Капсулите се предлагат и като опаковка за 28 дни, съдържаща достатъчно капсули за 28 дни, които са в 4 блистерни карти с капсули за седем дни на всяка карта.

Всеки ден приемайте всичките капсули от реда. Повече информация за блистерните карти, включително колко капсули ще приемате и колко капсули общо има във всяка блистерна карта, е предоставена по-долу в точка 6. За да не забравяте дозите си, запишете датата, на която сте приели първата доза, на празното място до капсулите. За да извадите капсулите за Вашата доза:

1. Натиснете навътре езичето.



2. Отлепете хартиеното покритие.



3. Извадете капсулата през фолиото.



COMETRIQ **не** трябва да се приема с храна. Не трябва да приемате никаква храна поне 2 часа преди приемане на COMETRIQ и в продължение на 1 час след приемане на лекарството. Гълтайте капсулите една по една с вода. Не ги отваряйте.

Ако сте приели повече от необходимата доза COMETRIQ

Ако сте приели повече от необходимата доза COMETRIQ, за която сте получили указания, веднага разговаряйте с Вашия лекар или отидете в болница, като вземете капсулите и тази листовка.

Ако сте пропуснали да приемете COMETRIQ

- Ако все още има 12 часа или повече преди часа на приемане на следващата Ви доза, тогава приемете пропуснатата доза, веднага след като се сетите. Приемете следващата доза в нормалното време.
- Ако трябва да приемете следващата си доза след по-малко от 12 часа, тогава не приемайте пропуснатата доза. Приемете следващата доза в нормалното време.

Ако сте спрели приема на COMETRIQ

Спирането на лечението може да спре действието на лекарството. Не спирайте лечението с COMETRIQ, освен ако не сте го обсъдили с Вашия лекар. Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, Вашият лекар може да Ви каже да приемате по-ниска доза COMETRIQ. Вашият лекар също така може да предпише други лекарства за контрол на нежеланите реакции.

Веднага информирайте Вашия лекар, ако забележите някоя от следните нежелани реакции – може да Ви е необходимо спешно медицинско лечение:

- Симптоми, включително болка в корема, гадене, повръщане, запек или треска. Те може да са признаци на стомашно-чревна перфорация - отвор, който се получава на стомаха или червата, който може да е животозастрашаващ.
- Подуване, болка в ръцете и краката или недостиг на въздух.
- Рана, която не заздравява.
- Повръщане или изкашляне на кръв, която може да е ярко червена или да изглежда като утайка от кафе.
- Болка в устата, зъбите и/или челюстта, подуване или язви в устата, скованост или чувство на тежест в челюстта, или разклащане на зъб. Това могат да бъдат признаци за костно увреждане на челюстта (остеонекроза).
- Припадъци, главоболие, обърканост или затруднена концентрация. Те може да са признаци на заболяване, наречено синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES). Случаите на PRES са нечести (засяга по-малко от 1 на 100 човека).
- Тежка диария, която не се подобрява.

Другите нежелани реакции включват:

Много чести нежелани реакции (може да засягат повече от 1 на 10 човека)

- Разстроен стомах, включително диария, гадене, повръщане, запек, нарушено храносмилане и болка в корема
- Затруднено преглъщане
- Мехури, болка в ръцете или стъпалата на краката, обрив или зачервяване на кожата, суха кожа
- Намален апетит, загуба на тегло, променен вкус
- Умора, слабост, главоболие, замаяност
- Промени в цвета на косата (изсветляване), косопад
- Хипертония (повишаване на кръвното налягане)
- Зачервяване, подуване или болка в устата или гърлото, затруднен говор, дрезгав глас
- Промени в кръвните изследвания, използвани за проследяване на общото Ви здравословно състояние и черния дроб, ниски нива на електролитите (като магнезий, калций или калий)
- Ниски нива на кръвните плочици
- Ставна болна, мускулни спазми
- Подути лимфни жлези
- Болка в ръцете, дланите, краката или стъпалата

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 човека)

- Безпокойство, депресия, обърканост
- Генерализирана болка, гръдна или мускулна болка, болка в ухото, шум в ушите
- Слабост или намалена чувствителност в крайниците
- Втрисане, треперене
- Дехидратация
- Възпаление на корема или панкреаса
- Възпаление на устните и ъглите на устата

- Възпаление на корените на космите, акне, мехури (в части на тялото, различни от ръцете или краката)
- Подуване на лицето и други части на тялото
- Загуба или промяна на вкуса
- Хипотония (понижаване на кръвното налягане)
- Атриална фибрилация (учестено и неправилно биене на сърцето)
- Изсветляване на кожата, люспи по кожата, необичайно бледа кожа
- Необичаен растеж на коса
- Хемороиди
- Пневмония (инфекция на белите дробове)
- Болка в устата, зъбите и/или челюстта, подуване или язви в устата, скованост или чувство на тежест в челюстта, или разклащане на зъб
- Намалена активност на щитовидната жлеза; симптомите може да включват: умора, повишаване на телото, запек, усещане за студ и суха кожа
- Ниски нива на белите кръвни клетки
- Намалени нива на фосфати в кръвта
- Разкъсване или отвор или кървене в стомаха или червата, възпаление или разкъсване на ануса, кървене в белите дробове или трахеята (дихателната тръба)
- Необичайно свързване на тъканите в храносмилателната система; симптомите може да включват силна или упорита болка в стомаха
- Абнормно свързване на тъканите в трахеята (дихателната тръба), хранопровода или белите дробове
- Абсцес (събиране на гной с подуване и възпаление) в областта на корема или таза или в зъбите/венците
- Кръвни съсиреци в кръвоносните съдове и белите дробове
- Мозъчен удар
- Гъбични инфекции, които може да са по кожата, в устата или гениталиите
- Рани, които трудно заздравяват
- Белтък или кръв в урината, жлъчни камъни, болезнено уриниране
- Замъглено зрение
- Повишаване на нивото на билирубин в кръвта (което може да доведе до жълтеница/оцветяване на кожата или очите в жълто)
- Понижаване на нивата на белтъците в кръвта (албумин)
- Абнормни тестове за бъбречна функция (повишени количества на креатинин в кръвта)
- Повишени нива на серумен протеин, известен като липаза.

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат 1 на 100 човека)

- Възпаление на хранопровода; симптомите може да включват киселини в стомаха, болка в гърдите, гадене, промяна на вкуса, подуване, оригване и нарушено храносмилане
- Инфекция и възпаление на белия дроб, колабиране на белия дроб
- Кожни язви, кисти, червени петна по лицето или бедрата
- Болка в лицето
- Промени в резултатите от изследвания, които измерват съсирването на кръвта или кръвните клетки
- Загуба на координация на мускулите, увреждане на скелетните мускули
- Загуба на концентрация, загуба на съзнание, промени в говора, делириум, необичайни сънища
- Гръдна болка, дължаща се на блокиране на артериите, учестена сърдечна дейност
- Увреждане на черния дроб, бъбречна недостатъчност
- Нарушен слух
- Възпаление на окото, перде на окото
- Спиране на менструацията, вагинално кървене
- Заболяване, наречено синдром на постериорна обратима енцефалопатия (PRES), което има симптоми, като припадъци, главоболие, обърканост или затруднено концентриране
- Рязко повишаване на кръвното налягане (хипертонична криза)

- Колабиран бял дроб с въздух, задържан в пространството между белия дроб и гръдния кош, често причиняващ задух (пневмоторакс).

С неизвестна честота (нежелани реакции с неизвестна честота)

- Сърдечен инфаркт
- Разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд или разкъсване на стена на кръвоносен съд (аневризми и артериални дисекции)
- Възпаление на кръвоносните съдове по кожата (кожен васкулит)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате COMETRIQ

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистерната карта след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25°C. Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Как съдържа COMETRIQ

Активното вещество е кабозантиниб (S)-малат.

Твърдите капсули COMETRIQ 20 mg съдържат кабозантиниб (S)-малат, еквивалентно на 20 mg кабозантиниб.

Твърдите капсули COMETRIQ 80 mg съдържат кабозантиниб (S)-малат, еквивалентно на 80 mg кабозантиниб.

Другите съставки са:

- **Капсулно съдържимо:** микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, натриев нишестен глюколат, колоиден безводен силициев диоксид, стеаринова киселина
- **Състав на капсулата:** желатин и титанов диоксид (E171)
 - Капсулите от 20 mg съдържат също черен железен оксид (E172)
 - Капсулите от 80 mg съдържат също червен железен оксид (E172)
- **Печатно мастило:** шелак, черен железен оксид (E172) и пропиленгликол

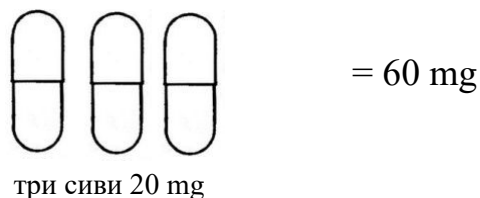
Как изглежда COMETRIQ и какво съдържа опаковката

Твърдите капсули COMETRIQ 20 mg са сиви с отпечатан надпис „XL184 20mg“ от едната страна.

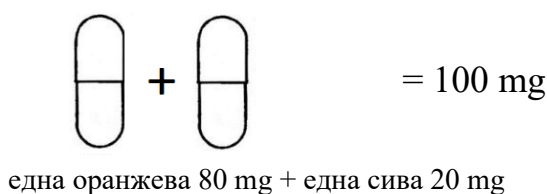
Твърдите капсули COMETRIQ 80 mg са оранжеви с отпечатан надпис „XL184 80mg“ от едната страна.

Твърдите капсули COMETRIQ са опаковани в блистерни карти, организирани по предписаната доза. Всяка блистерна карта съдържа достатъчно лекарство за 7 дни. Всеки ред на блистерната карта съдържа дневната доза.

Блистерната карта с 60 mg дневна доза съдържа двадесет и една капсули от 20 mg като 7 дневни дози общо. Всяка дневна доза се намира на един ред и съдържа три капсули от 20 mg:



Блистерната карта със 100 mg дневна доза съдържа седем капсули от 80 mg и седем капсули от 20 mg като 7 дневни дози общо. Всяка дневна доза се намира на един ред и съдържа една капсула от 80 mg и една капсула от 20 mg:



Блистерната карта със 140 mg дневна доза съдържа седем капсули от 80 mg и двадесет и една капсули от 20 mg като 7 дози общо. Всяка дневна доза се намира на един ред и съдържа една капсула от 80 mg и три капсули от 20 mg:



Твърдите капсули COMETRIQ се предлагат и в опаковки за 28 дни:

84 капсули (4 блистерни карти с 21 x 20 mg) (доза 60 mg/ден)

56 капсули (4 блистерни карти с 7 x 20 mg и 7 x 80 mg) (доза 100 mg/ден)

112 капсули (4 блистерни карти с 21 x 20 mg и 7 x 80 mg) (доза 140 mg/ден)

Всяка опаковка за 28 дни съдържа достатъчно количество от лекарството за 28 дни.

Притежател на разрешението за употреба

Ipsen Pharma
65, quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Франция

Производител

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstr. 1 und 2
73614 Schorndorf
Германия

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

Ipsen NV
België /Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 9 243 96 00

Italia

Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

България, France, Hrvatska, Slovenija

Ipsen Pharma
Франция/France/Francuska/Francija
Tél: + 33 1 58 33 50 00

Latvija

Tel: +371 67622233

Česká republika

Ipsen Pharma, s.r.o.
Tel: + 420 242 481 821

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. + 370 700 33305

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

Magyarország

IPSEN Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36-1 555 5930

Deutschland, Österreich

Ipsen Pharma GmbH
Deutschland
Tel.: +49 89 2620 432 89

Nederland

Ipsen Farmaceutica B.V.
Tel: + 31 (0) 23 554 1600

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Polska

Ipsen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0) 22 653 68 00

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ
Ελλάδα/Greece
Τηλ: + 30 210 984 3324

Portugal

Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.
Tel: + 351 21 412 3550

España

Ipsen Pharma, S.A.
Tel: + 34 936 858 100

România

Ipsen Pharma România SRL
Tel: + 40 21 231 27 20

Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)

Ipsen Pharmaceuticals Limited
Tel: + 44 (0)1753 62 77 77

Slovenská republika

Ipsen Pharma
Tel: + 420 242 481 821

Дата на последно преразглеждане на листовката

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА
НА РАЗРЕШЕНИЕТО(ЯТА) ЗА УПОТРЕБА**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за кабозантиниб, научните заключения на СНМР са, както следва:

С оглед на наличните данни за кожен васкулит от два докладвани случая с положително повторно провокиране и възможен ефект в класа, PRAC заключи, че информацията за лекарствените продукти, съдържащи кабозантиниб (Cabometyx и Cometriq), трябва да бъде съответно изменена.

С оглед на наличните данни за пневмоторакс, а именно дисбаланс между клиничното изпитване и докладван случай в литературата, при който е докладвано положително повторно провокиране, и като се има предвид, че причинно-следствената връзка между кабозантиниб и пневмоторакса е с поне възможна вероятност, PRAC заключи, че продуктовата информация за лекарствените продукти, съдържащи кабозантиниб (Cabometyx и Cometriq), трябва да бъде съответно изменена.

СНМР се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за кабозантиниб СНМР счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и), е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

СНМР препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.