

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

COMETRIQ 20 mg tvrdé tobolky
COMETRIQ 80 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tvrdá tobolka obsahuje cabozantinibi malas, který je ekvivalentní s cabozantinibum 20 mg nebo 80 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Tvrdé tobolky jsou šedé s černým vytištěným nápisem „XL184 20mg“ na těle tobolky. Tobolka obsahuje bílý až téměř bílý prášek.

Tvrdé tobolky jsou oranžové s černým vytištěným nápisem „XL184 80mg“ na těle tobolky. Tobolka obsahuje bílý až téměř bílý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

COMETRIQ je indikován k léčbě dospělých pacientů s progresivním, inoperabilním lokálně pokročilým nebo metastazujícím medulárním karcinomem štítné žlázy.

U pacientů, u kterých není znám stav mutace RET (rearranged during transfection) nebo je negativní, se před individuálním rozhodnutím o léčbě musí zohlednit možnost nižšího přínosu (viz důležité informace v bodě 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem COMETRIQ by měl zahájit lékař, který má zkušenosti s podáváním protinádorových léčivých přípravků.

Dávkování

Tobolky COMETRIQ (kabozantinib) a tablety CABOMETYX (kabozantinib) nejsou bioekvivalentní a nelze je vzájemně zaměňovat (viz bod 5.2).

Doporučená dávka přípravku COMETRIQ je 140 mg jednou denně užitá jako jedna 80mg oranžová tobolka a tři 20mg šedé tobolky. Léčba má trvat, dokud pacient nepřestane vykazovat klinický přínos z léčby nebo se nevyskytne nepřijatelná toxicita.

Je potřebné očekávat, že většina pacientů léčených přípravkem COMETRIQ bude z důvodu toxicity vyžadovat jednu nebo více úprav dávky (snížení a/nebo přerušení). Proto mají být pacienti během prvních osmi týdnů léčby pečlivě sledováni (viz bod 4.4).

Léčba suspektních nežádoucích účinků si může vyžádat dočasné přerušení léčby přípravkem COMETRIQ a/nebo snížení jeho dávky. Pokud je snížení dávky nevyhnutelné, doporučuje se ji nejdříve snížit na 100 mg denně užitých ve formě jedné 80mg oranžové tobolky a jedné 20mg šedé tobolky, a potom na 60 mg denně, užitých ve formě tří 20mg šedých tobolek.

Přerušení dávkování se doporučuje při léčbě toxicity 3. nebo vyššího stupně podle CTCAE nebo nevladatelné toxicity 2. stupně.

Snížit dávku se doporučuje při takových příhodách, které by se v případě přetrvávání mohly stát závažnými nebo neúnosnými.

Kvůli možnému výskytu většiny příhod na začátku léčby je důležité, aby lékař během prvních osmi týdnů léčby pozorně sledoval stav pacienta s cílem stanovit, zda je potřebné dávku upravit. Příhody, které se obvykle projeví na začátku léčby, zahrnují hypokalcémii, hypokalémii, trombocytopenii, hypertenzi, syndrom palmoplantární erytrodysestázie (PPES) a gastrointestinální (GI) příhody (bolest břicha a ústní dutiny, zánět sliznic, zácpa, průjem, zvracení).

Výskyt některých závažných nežádoucích účinků (jako například gastrointestinální fistuly) může záviset na kumulativní dávce a mohou se vyskytnout v pozdější fázi léčby.

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

Konkomitantní léčivé přípravky

Konkomitantní léčivé přípravky, které jsou silnými inhibitory CYP3A4, mají být užívány s opatrností, a je potřeba se vyhnout chronickému používání konkomitantních léčivých přípravků, které jsou silnými induktory CYP3A4 (viz body 4.4 a 4.5).

Je potřebné zvážit výběr alternativních konkomitantních léčivých přípravků, které nemají žádný nebo jen minimální potenciál indukovat či inhibovat CYP3A4.

Starší pacienti

Při použití kabozantinibu u starších pacientů (≥ 65 let) se nedoporučuje žádná specifická úprava dávky. Avšak u pacientů ve věku 75 let a starších byla pozorována tendence vyššího výskytu závažných nežádoucích příhod (SAE).

Rasa

Zkušenosti s kabozantinibem u jiných než bělošských pacientů jsou malé.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin se má kabozantinib používat s opatrností.

Kabozantinib se nedoporučuje používat u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, protože u této populace nebyly dosud stanoveny bezpečnost a účinnost.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je doporučená dávka kabozantinibu 60 mg jednou denně. U těchto pacientů se doporučuje pečlivé sledování celkové bezpečnosti (viz bod 5.2), protože může být nutná úprava dávky nebo přerušení užívání léku. Kabozantinib se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce jater, protože u této populace nebyly dosud stanoveny bezpečnost a účinnost.

Pacienti se srdečními poruchami

O pacientech se srdečními poruchami jsou jen omezené údaje. K dávkování není možné dát žádná specifická doporučení.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost kabozantinibu u dětí ve věku < 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek COMETRIQ je určen k perorálnímu podání. Tobolky se mají spolknout celé a neotevřené. Pacienti mají být poučeni, aby nic nejedli alespoň 2 hodiny před a hodinu po užití přípravku COMETRIQ.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

V pivotalní klinické studii se u pacientů léčených kabozantinibem vyskytlo snížení dávky u 79 % a přerušení podávání dávky u 72 % pacientů. U 41 % pacientů bylo potřebné dávku snížit dvakrát. Střední čas do prvního snížení dávky byl 43 dní a do prvního přerušení dávky 33 dní. Proto mají být pacienti během prvních osmi týdnů léčby pečlivě sledováni (viz bod 4.2).

Hepatotoxicita

U pacientů léčených kabozantinibem byly často pozorovány abnormality testů jaterních funkcí (zvýšení alaninaminotransferázy [ALT], aspartátaminotransferázy [AST] a bilirubinu). Před zahájením léčby kabozantinibem se doporučuje provést jaterní testy (ALT, AST a bilirubin) a v průběhu léčby se doporučuje pečlivě sledování. U pacientů se zhoršováním testů jaterních funkcí, u něž se má za to, že souvisí s léčbou kabozantinibem (tj. kde není zřejmá žádná jiná příčina), je třeba snížit dávku nebo přerušit léčbu podle doporučení uvedených v bodě 4.2.

Perforace, fistuly a intraabdominální abscesy

Při používání kabozantinibu byly pozorovány závažné, v některých případech fatální perforace gastrointestinálního (GI) traktu a fistuly a intrabdominální abscesy. Před začátkem léčby kabozantinibem je potřeba pečlivě zhodnotit a následně pozorně sledovat zdravotní stav pacientů, kteří v nedávné době podstoupili radioterapii, mají zánětlivé onemocnění střev (např. Crohnovu chorobu, ulcerózní kolitidu, peritonitidu nebo divertikulitidu), mají infiltrace tumoru do trachey, bronchů nebo jícnu, kteří mají komplikace z předcházejícího chirurgického zákroku v GIT (zejména pokud jsou spojeny s prodlouženým nebo neúplným hojením) nebo mají komplikace způsobené předcházející radiační terapií v oblasti hrudníku (včetně mediastina). Je potřebné sledovat, zda se u nich nevyskytnou příznaky perforací a fistul. Pokud se po začátku léčby vyskytne mukozitida, musí se dle potřeby vyloučit jiné než GI fistuly. Kabozantinib se musí vysadit u pacientů s GI perforací nebo fistulí v GI traktu nebo mimo něj.

Tromboembolické příhody

Při používání kabozantinibu byly pozorovány příhody venózního tromboembolizmu, včetně plicní embolie, a příhody arteriálního tromboembolizmu, v některých případech fatální. Kabozantinib se má používat s opatrností u pacientů s rizikem těchto příhod nebo u pacientů, kteří mají takové příhody v anamnéze. Podávání kabozantinibu se má přerušit u pacientů, u kterých došlo k akutnímu infarktu myokardu nebo k jiné klinicky signifikantní arteriální tromboembolické komplikaci.

Hemoragie

Při používání kabozantinibu byla pozorována těžká hemoragie, v některých případech fatální. Před začátkem léčby kabozantinibem je potřeba pečlivě posoudit zdravotní stav pacientů s prokázaným postižením trachey a bronchů tumorem nebo s hemoptýzou v anamnéze. Kabozantinib se nesmí podávat pacientům se závažnou hemoragií nebo nedávnou hemoptýzou.

Aneurysmata a arteriální disekce

Používání inhibitorů dráhy VEGF u pacientů s hypertenzí nebo bez hypertenze může přispět k tvorbě aneurysmat a/nebo arteriálních disekcí. U pacientů s rizikovými faktory, jako jsou hypertenze nebo aneurysma v anamnéze, se má před zahájením užívání kabozantinibu toto riziko pečlivě zvážit.

Gastrointestinální (GI) poruchy

Některými z nejčastěji hlášených gastrointestinálních nežádoucích účinků byly průjem, nauzea/zvracení, snížení chuti k jídlu a stomatitida/bolest v dutině ústní (viz bod 4.8). K zabránění dehydratace, poruch elektrolytové rovnováhy a úbytku tělesné hmotnosti je nutná okamžitá lékařská péče, včetně podpůrné léčby antiemetiky, antidiaroiiky nebo antacidy. Při přetrvávajících nebo recidivujících závažných gastrointestinálních nežádoucích účincích je nutno zvážit přerušení podávání nebo snížení dávky nebo trvalé vysazení kabozantinibu (viz bod 4.2).

Komplikace s hojením ran

Při používání kabozantinibu byly pozorovány komplikace s hojením ran. Pokud je to možné, má se léčba kabozantinibem přerušit alespoň na 28 dní před plánovanou operací včetně stomatochirurgie nebo invazivních stomatologických výkonů. Rozhodnutí o pokračování v léčbě kabozantinibem se má učinit na základě klinického posouzení adekvátnosti hojení rány. Kabozantinib se má přestat podávat pacientům s komplikacemi hojení rány, které si vyžadují lékařský zásah.

Hypertenze

Při používání kabozantinibu byla pozorována hypertenze, včetně hypertenzní krize. Před zahájením léčby kabozantinibem má být krevní tlak stabilizován. Po zahájení léčby kabozantinibem je třeba krevní tlak často a pravidelně monitorovat a podle potřeby léčit antihypertenzní terapií. Pokud hypertenze přetrvává i přes použití antihypertenziv, má se léčba kabozantinibem přerušit, dokud se krevní tlak nedostane pod kontrolu, a poté lze podávání kabozantinibu obnovit se sníženou dávkou. Pokud je hypertenze závažná a přetrvává i přes nasazení antihypertenzní léčby a snížení dávky kabozantinibu, má se kabozantinib vysadit. V případě hypertenzní krize se má kabozantinib vysadit.

Osteonekróza

Při použití kabozantinibu byly pozorovány případy osteonekrózy čelisti (osteonecrosis of the jaw, ONJ). Před začátkem léčby kabozantinibem a pravidelně během léčby se má vyšetřovat ústní dutina. Pacienti mají být poučeni o postupech při vykonávání ústní hygieny. Pokud je to možné, má se kabozantinib vysadit alespoň na 28 dní před plánovanou stomatologickou operací nebo invazivním stomatologickým výkonem. U pacientů, kteří užívají léčiva spojená s ONJ jako například bisfosfonáty, je potřebná opatrnost. U pacientů s ONJ se má užívání kabozantinibu přerušit.

Syndrom palmoplantární erytrodysestézie

Při používání kabozantinibu byl pozorován syndrom palmoplantární erytrodysestézie (PPES). V případě závažného PPES by se mělo zvážit přerušení léčby kabozantinibem. Léčba s nižší dávkou kabozantinibu by měla být znovu zahájena až po zlepšení PPES na stupeň 1.

Proteinurie

Při používání kabozantinibu byla pozorována proteinurie. Během léčby kabozantinibem se mají pravidelně sledovat proteiny v moči. Pokud se u pacienta vyvine nefrotický syndrom, kabozantinib se musí přestat podávat.

Syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie

Při používání kabozantinibu byl pozorován syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (posterior reversible encephalopathy syndrome - PRES). O PRES se má uvažovat u každého pacienta, který má příznaky naznačující tuto diagnózu, včetně epileptických záchvatů, bolesti hlavy, poruch zraku, zmatenosti nebo narušené duševní funkce. Pacientům s PRES se má kabozantinib přestat podávat.

Prodloužení QT intervalu

Kabozantinib se má používat s opatrností u pacientů s prodloužením QT intervalu v anamnéze, u pacientů užívajících antiarytmika nebo u pacientů s relevantním preexistujícím srdečním onemocněním, bradykardií nebo výkyvy hladin elektrolytů. Během používání kabozantinibu se má zvážit pravidelné sledování EKG a elektrolytů (sérového vápníku, draslíku a hořčíku). Konkomitantní léčbu silnými inhibitory CYP3A4, které mohou zvýšit plazmatické koncentrace kabozantinibu, je nutné používat opatrně.

Induktory a inhibitory CYP3A4

Kabozantinib je substrátem CYP3A4. Souběžné podávání kabozantinibu se silným inhibitorem CYP3A4 ketokonazolem vedlo ke zvýšení plazmatické expozice kabozantinibu. Vyžaduje se opatrnost při podávání kabozantinibu spolu se silnými inhibitory CYP3A4. Souběžné podávání kabozantinibu se silným induktorem CYP3A4 rifampicinem vedlo ke snížení plazmatické expozice kabozantinibu. Proto je nutné se vyhnout dlouhodobému podávání léčiv, které jsou silnými induktory CYP3A4 (viz body 4.2 a 4.5).

Substráty P-glykoproteinu

Kabozantinib byl inhibitorem ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), ale ne substrátem, P-glykoproteinových (P-gp) transportních aktivit v dvousměrném testovacím systému, který používal MDCK-MDR1 buňky. Kabozantinib proto může mít potenciál zvýšit plazmatické koncentrace souběžně podaných substrátů P-gp. Při užívání kabozantinibu musejí být pacienti upozorněni na užívání substrátů P-gp (např. fexofenadin, aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilát, digoxin, kolchicin, maravirok, posakonazol, ranolazin, saxagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan).

Inhibitory MRP2

Podávání inhibitorů MRP2 může způsobit zvýšení plazmatických koncentrací kabozantinibu. Proto se má k souběžnému podávání inhibitorů MRP2 (napr. cyklosporin, efavirenz, emtricitabin) přistupovat s opatrností.

Pomocná látka

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek jiných léčivých přípravků na kabozantinib

Inhibitory a induktory CYP3A4

Podávání silného inhibitoru CYP3A4 ketokonazolu (400 mg denně po dobu 27 dní) zdravým dobrovolníkům snížilo hodnotu clearance kabozantinibu (o 29 %) a zvýšilo plazmatickou expozici kabozantinibu po jednorázové dávce (AUC) o 38 %. Proto se má k souběžnému podávání silných inhibitorů CYP3A4 (např. ritonavir, itraconazol, erythromycin, klarithromycin, grapefruitový džus) s kabozantinibem přistupovat opatrně.

Podávání silného induktoru CYP3A4 rifampicinu (600 mg denně po dobu 31 dní) zdravým dobrovolníkům zvýšilo hodnotu clearance kabozantinibu (4,3krát) a snížilo plazmatickou expozici kabozantinibu (AUC) o 77 %. Je potřeba se vyhnout chronickému souběžnému podávání induktorů CYP3A4 (např. fenytoinu, karbamazepinu, rifampicinu, fenobarbitalu nebo rostlinným přípravkům obsahujícím třezalku tečkovanou [*Hypericum perforatum*]) s kabozantinibem.

Látky měnící žaludeční pH

Souběžné podání inhibitoru protonové pumpy (PPI) esomeprazolu (40 mg denně po dobu 6 dní) spolu s jednou dávkou kabozantinibu 100 mg zdravým dobrovolníkům nevedlo ke klinicky signifikantním účinkům na plazmatickou expozici kabozantinibu (AUC). Při podávání látek měnících žaludeční pH (t.j. PPI, antagonistů H₂ receptorů a antacid) souběžně s kabozantinibem není indikována úprava dávky.

Inhibitory MRP2

Data *in vitro* prokázala, že kabozantinib je substrátem MRP2. Podávání inhibitorů MRP2 proto může způsobit zvýšení plazmatických koncentrací kabozantinibu.

Sekvestranty žlučových kyselin

Sekvestranty žlučových kyselin, jako například cholestyramin a cholestagel, mohou interagovat s kabozantinibem a mohou ovlivnit absorpci (nebo reabsorpci), což může vést ke snížené expozici (viz bod 5.2). Klinický význam těchto potenciálních interakcí není znám.

Účinek kabozantinibu na jiné léčivé přípravky

Účinek kabozantinibu na farmakokinetiku antikoncepčních steroidů se nezjišťoval. Protože není možné garantovat nezměněný antikoncepční účinek, doporučuje se používat další antikoncepční metodu, jako například bariérovou.

Vzhledem k vysoké vazbě kabozantinibu na plazmatické bílkoviny (viz bod 5.2) může být možná interakce s warfarinem jeho vytěsněním z vazby. V případě používání takové kombinace mají být monitorovány hodnoty INR.

Substráty P-glykoproteinu

Kabozantinib byl inhibitorem ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), ale ne substrátem, P-gp transportních aktivit v dvousměrném testovacím systému, který používal buňky MDCK-MDR1. Proto může mít kabozantinib potenciál zvýšit plazmatické koncentrace souběžně podaných substrátů P-gp. Při užívání kabozantinibu musí být pacienti upozorněni na užívání substrátů P-gp (např. fexofenadin, aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilát, digoxin, kolchicin, maravirok, posakonazol, ranolazin, saxagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/Antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku musejí být poučeny, aby předcházely těhotenství, dokud užívají kabozantinib. Partnerky pacientů užívajících kabozantinib se musejí také vyhnout těhotenství. Účinné metody antikoncepce musejí používat pacienti i pacientky a jejich partnerky/partneři během léčby a alespoň po dobu 4 měsíců po ukončení léčby. Protože není možné považovat perorální antikoncepci za „účinnou metodu antikoncepce“, je nutné ji používat současně s další metodou, jako například bariérovou (viz bod 4.5).

Těhotenství

Studie s těhotnými ženami užívajícími kabozantinib nebyly provedeny. Studie na zvířatech ukázaly embryofetální a teratogenní účinky (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známé. Kabozantinib se nesmí používat během těhotenství kromě případů, kdy klinický stav ženy vyžaduje léčbu kabozantinibem.

Kojení

Není známo, zda se kabozantinib a/nebo jeho metabolity vylučují do mateřského mléka. Kvůli možnému poškození dítěte musí matka kojení přerušit během léčby kabozantinibem a alespoň po dobu 4 měsíců po ukončení léčby.

Fertilita

Nejsou údaje o fertilitě u člověka. Při neklinických bezpečnostních hodnoceních se zjistilo, že fertilita mužů i žen může být zhoršená léčbou kabozantinibem (viz bod 5.3). Muži i ženy musejí být poučeni, aby vyhledali odborníka a před léčbou zvážili zachování fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Kabozantinib má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. S kabozantinibem se však poji nežádoucí účinky jako únava a slabost. Proto se doporučuje opatrnost při řízení a obsluze strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky spojenými s kabozantinibem jsou pneumonie, zánět sliznic, hypokalcémie, dysfagie, dehydratace, plicní embolie a hypertenze. Nejčastější nežádoucí

účinky všech stupňů (postihující alespoň 20 % pacientů) zahrnují průjem, PPES, úbytek tělesné hmotnosti, snížení chuti k jídlu, nauzeu, únavu, dysgeuzii, změny barvy vlasů, hypertenzi, stomatitidu, zácpu, zvracení, zánět sliznic, astenii a dysfonii.

Nejčastějšími laboratorními abnormalitami byla zvýšená aspartátaminotransferáza (AST), zvýšená alaninaminotransferáza (ALT), zvýšená alkalická fosfatáza (ALP), lymfopenie, hypokalcémie, neutropenie, trombocytopenie, hypofosfatémie, hyperbilirubinémie, hypomagnezémie a hypokalémie.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky jsou uvedeny v Tabulce 1 podle MedDRA tříd orgánových systémů a frekvence výskytu. Frekvence jsou založeny na všech stupních a jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky řazeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky hlášené při užívání kabozantinibu

Infekce a infestace	
Časté	abscesy* (včetně viscerálních, kožních, zubních), pneumonie, folikulitida, mykotické infekce (včetně kožní, orální a genitální)
Méně časté	aspergilom
Endokrinní poruchy	
Časté	hypotyreóza
Poruchy metabolismu a výživy	
Velmi časté	snížená chuť k jídlu, hypokalcemie ^c , hypokalemie ^c , hypomagnezémie ^c
Časté	dehydratace*, hypalbuminemie ^c , hyperbilirubinemie ^d , hypofosfatemie ^c
Psychiatrické poruchy	
Časté	úzkost, deprese, stavy zmatenosti
Méně časté	abnormální sny, delirium
Poruchy nervového systému	
Velmi časté	dysgeuzie, bolest hlavy, závratě
Časté	cévní mozková příhoda*, periferní neuropatie, parestezie, ageuzie, třes
Méně časté	ataxie, poruchy pozornosti, hepatální encefalopatie, ztráta vědomí, poruchy řeči, syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie*
Poruchy oka	
Časté	rozmazané vidění
Méně časté	katarakta, konjunktivitida
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté	bolest ucha, tinitus
Méně časté	hypakuze
Srdeční poruchy	
Velmi časté	atriální fibrilace
Časté	angina pectoris, supraventrikulární tachykardie
Není známo	infarkt myokardu
Cévní poruchy	
Velmi časté	hypertenze ^{*f}
Časté	hypotenze ^g , hluboká žilní trombóza*, žilní trombóza*, arteriální trombóza*, bledost, chladné končetiny
Méně časté	hypertenzní krize ^h
Není známo	aneurysmata a arteriální disekce
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi časté	dysfonie, orofaryngeální bolest

Časté	píštěl mimo gastrointestinálního traktu* (včetně tracheální, pneumomediastinální, tracheo-ezofageální), plicní embolie*, krvácení do dýchacích cest* (včetně pulmonárních, bronchiálních, tracheálních), plicní aspirace
Méně časté	atektáze, faryngeální edém, pneumonitida, pneumotorax
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté	průjem*, nauzea*, stomatitida, zácpa, zvracení*, bolest břicha ^e , dyspepsie, dysfagie, glosodynie
Časté	gastrointestinální perforace*, gastrointestinální píštěl*, gastrointestinální krvácení*, pankreatitida, hemeroidy, anální fisura, zánět konečníku, cheilitida
Méně časté	ezofagitida
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté	cholelitiáza
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Velmi časté	palmoplantární erytrodysestázie*, změny barvy vlasů, vyrážka, suchá pokožka, alopecie, erytém
Časté	hyperkeratóza, akné, puchýř, abnormální růst vlasů, exfoliace kůže, snížení pigmentace kůže
Méně časté	kožní vřed, telangiektázie
Není známo	kožní vaskulitida
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Velmi časté	artralgie, svalové křeče, bolest v končetinách
Časté	muskuloskeletální bolest hrudníku, osteonekróza čelistí*
Méně časté	rhabdomyolýza
Poruchy ledvin a močových cest	
Časté	proteinurie*, dysurie, hematurie
Méně časté	akutní selhání funkce ledvin
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Méně časté	amenorea, vaginální krvácení
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté	únava, zánět sliznic, astenie
Časté	zhoršené hojení ran*, zimnice, otok tváře
Méně časté	cysta, bolest v tváři, lokalizovaný otok
Vyšetření	
Velmi časté	snížená tělesná hmotnost, zvýšená hladina ALT, AST a ALP v séru, zvýšená hladina LDH v krvi, zvýšená hladina TSH v krvi ^{*d} , trombocytopenie
Časté	zvýšení kreatininu v krvi, lymfopenie ^a , neutropenie ^a , zvýšená hladina lipázy
Méně časté	zkrácení aktivovaného parciálního tromboplastinového času, zvýšený počet eozinofilů ^b , zvýšený počet trombocytů ^b

* Další charakterizace viz bod 4.8 Popis vybraných nežádoucích reakcí

Následující termíny byly kombinovány za účelem odvození vhodné kategorie frekvencí:

^a Snížené hematologické parametry: lymfopenie a snížený počet lymfocytů; neutropenie a snížený počet neutrofilů; trombocytopenie a snížený počet trombocytů.

^b Zvýšené hematologické parametry: zvýšený počet eozinofilů a eozinofilie; zvýšený počet krevních destiček a trombocytóza.

^c Snížené biochemické parametry: hypalbuminémie a snížený albumin v krvi; hypokalcémie a snížení hladiny vápníku v krvi; hypokalemie a snížení hladiny draslíku v krvi; hypomagnezémie a snížení hladiny hořčíku v krvi; hypofosfatémie a snížení hladiny fosforu v krvi.

^d Zvýšené biochemické parametry: hyperbilirubinémie a zvýšení bilirubinu v krvi; hypotyreóza a zvýšení tyreotropního hormonu.

^e Bolest břicha, abdominální diskomfort, bolest v epigastriu a bolest v hypogastriu.

^f Hypertenze a zvýšení krevního tlaku.

^g Hypotenze a snížení krevního tlaku

^h V klinických studiích s přípravkem Cometriq nebyl hlášen žádný případ hypertenzní krize; frekvence je založena na sdružených datech pro kabozantinib (včetně dat týkajících se přípravku Cabometyx 60 mg tablety).

Popis vybraných nežádoucích reakcí

Zvýšená hodnota tyreotropního hormonu (TSH) po první dávce byla pozorována u 57 % pacientů na kabozantinibu versus 19 % pacientů na placebo (bez ohledu na výchozí hodnoty). Devadesát dva procent pacientů v ramenu s kabozantinibem předtím podstoupilo tyreoidektomii a 89 % užívalo hormony štítné žlázy před první dávkou.

Dvacátý devátý den (nikoli první den) po zahájení léčby kabozantinibem (dávkou 140 mg jednou denně) bylo v kontrolované klinické studii s pacienty s nádorovým onemocněním pozorováno zvýšení o 10-15 ms v porovnání s výchozím stavem v korigovaném QT intervalu podle Fridericia (QTcF) (viz bod 4.4). Tento účinek nebyl spojen se změnou morfologie tvaru srdeční křivky nebo s novým rytmem. Žádný subjekt léčený kabozantinibem neměl QTcF > 500 ms.

Doporučení ohledně monitorování a léčby následujících nežádoucích účinků: perforace, píštěle a nitrobrášní abscesy; tromboembolické příhody; krvácení; aneuryzmata a arteriální disekce; gastrointestinální poruchy; komplikace hojení ran; hypertenze; osteonekróza; syndrom palmoplantární erytrodyzestézie; proteinurie; a syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie, viz bod 4.4.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

4.9 Předávkování

Neexistuje specifická léčba předávkování kabozantinibem a nebyly stanoveny možné příznaky předávkování.

V případě podezření na předávkování se musí kabozantinib vysadit a začít s podpurnou léčbou. Metabolické klinické laboratorní parametry je třeba monitorovat alespoň v týdenních intervalech, nebo na základě klinických požadavků, aby bylo možné hodnotit jejich případný vývoj. Nežádoucí účinky spojené s předávkováním se mají léčit symptomaticky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EX07

Mechanismus účinku

Kabozantinib je malá molekula, která inhibuje víc receptorových tyrozinkináz (RTKs) zapojených do růstu tumoru a angiogeneze, patologického remodelování kostí a metastatické progresse nádorového onemocnění. U kabozantinibu se hodnotila jeho inhibiční aktivita proti různým kinázám a byl identifikovaný jako inhibitor MET (receptorový protein růstového faktoru hepatocytů) a VEGF (růstový faktor vaskulárního endotelu) receptorů. Kabozantinib navíc inhibuje jiné tyrozinkinázy včetně RET, receptoru GAS6 (AXL), receptoru pro faktor kmenových buněk (KIT) a FLT3 (Fms-like tyrosine kinase-3).

Farmakodynamické účinky

Kabozantinib vykazuje na dávce závislou inhibici růstu tumoru, regresi tumoru a/nebo inhibuje metastázy v širokém spektru předklinických modelů tumorů.

Účinnost kabozantinibu byla pozorována u pacientů s medulárním karcinomem štítné žlázy bez mutací (divokého typu) nebo s mutací RET.

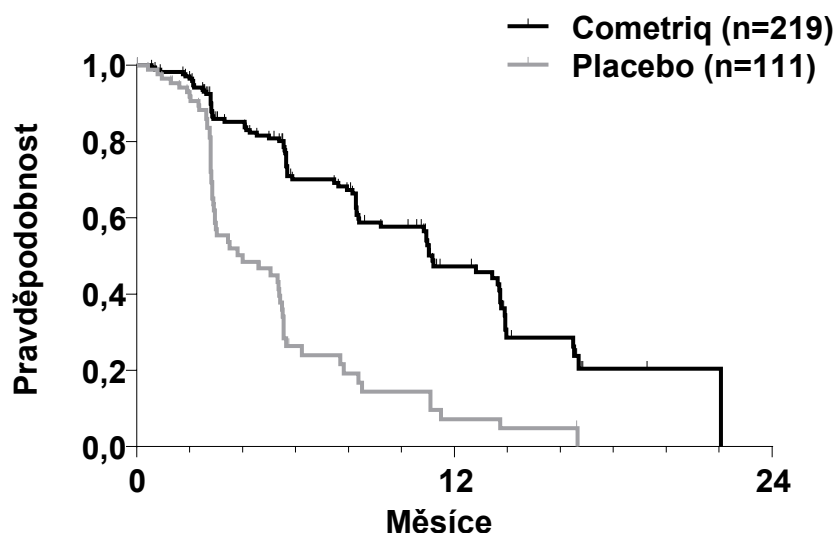
Klinické údaje o medulárním karcinomu štítné žlázy

Multicentrická randomizovaná dvojitě zaslepená studie porovnávající kabozantinib (n = 219) s placebem (n = 111) byla provedena s pacienty s inoperabilním lokálně pokročilým nebo metastazujícím MTC (medulárním karcinomem štítné žlázy) a zdokumentovanou radiograficky prokázanou progresí choroby během 14 měsíců před zařazením do studie. Primárním cílem bylo porovnat přežívání bez progresse (PFS) u pacientů užívajících kabozantinib v porovnání s pacienty užívajícími placebo. Sekundárními cíli bylo porovnání výskytu celkové odpovědi (ORR) a celkového přežití (OS). Centralizované, zaslepené, nezávislé hodnocení údajů ze zobrazovacích postupů bylo použito při hodnocení PFS a ORR. Pacienti byli léčeni, dokud nedošlo k progresi choroby nebo k nepřijatelné toxicitě.

Výsledky PFS analýzy, které vycházejí z hodnocení RECIST, vykazaly statisticky signifikantní rozdíl v době PFS s kabozantinibem v porovnání s placebem: medián této doby byl 11,2 měsíce u pacientů v rameni s kabozantinibem v porovnání se 4,0 měsíce u pacientů v rameni s placebem (stratifikovaný poměr rizik [HR] = 0,28; 95% IS: 0,19, 0,40; $p < 0,0001$; obrázek 1). Výsledky PFS byly konzistentní napříč všemi hodnocenými podskupinami podle výchozího stavu a demografických kritérií včetně podskupiny s předcházející terapií inhibitory tyrozinkinázy (která mohla zahrnovat léčiva působící na dráhy související s anti-angiogenezí), podskupin podle stavu RET mutací (včetně subjektů se zdokumentovanou absencí RET mutací), podskupin podle předcházející protinádorové léčby nebo radioterapie nebo existence kostních metastáz.

ORR byl 27,9 % a 0 % u pacientů v rameni s kabozantinibem a rameni s placebem ($p < 0,0001$; Tabulka 2). Medián trvání objektivních odpovědí byl 14,6 měsíce (95% IS: 11,1; 17,5) u pacientů v rameni s kabozantinibem.

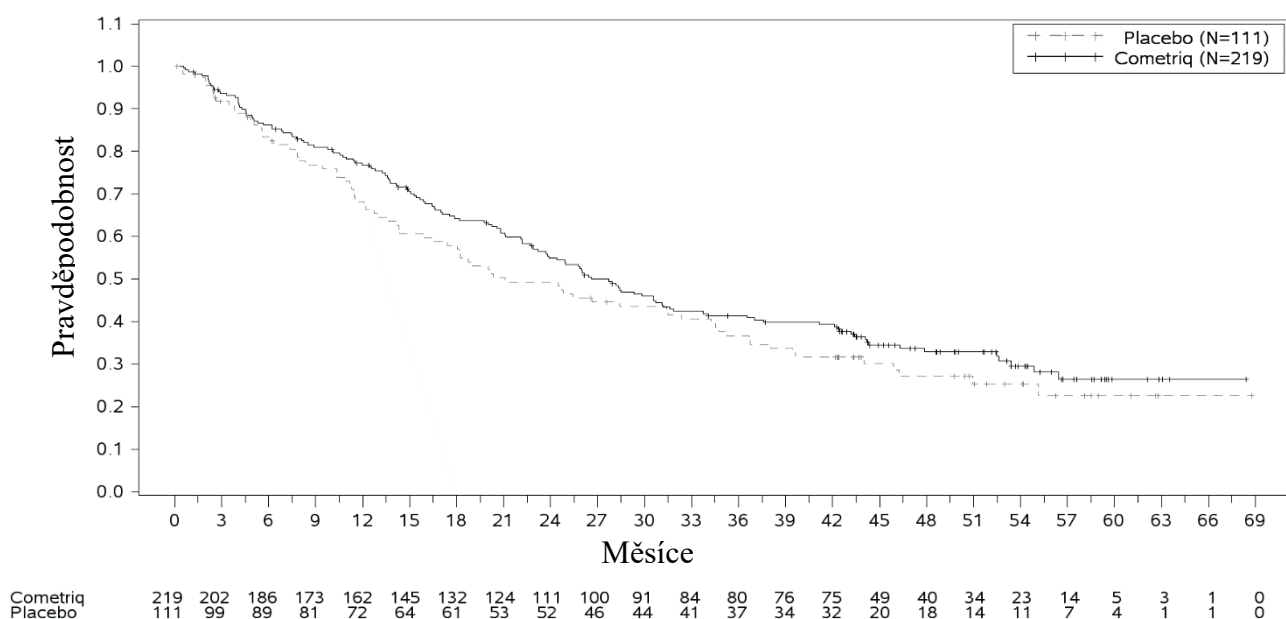
Obrázek 1: Kaplan-Meierova křivka přežití bez progresse



Počet pacientů s rizikem								
Měsíc	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

Závěrečná analýza OS vykonaná potom, čo nastalo 218 príhod (úmrtí), ukázala tendenci k zvýšení v mediánu prežití o 5,5 měsíce v rameni s kabozantinibem: medián (mesíce) 26,6 kabozantinib versus 21,1 placebo (HR = 0,85 [95% IS: 0,64, 1,12], p = 0,2409).

Obrázek 2: Kaplan-Mayerova křivka celkového přežití



Tabulka 2: Shrnutí klíčových zjištění účinnosti

	Kabozantinib	Placebo
Medián přežití bez progresu	11,2 měsíce	4,0 měsíce
	HR: 0,28 (0,19; 0,40) p < 0,0001	
Medián celkového přežití	26,6 měsíce	21,1 měsíce
	HR: 0,85 (0,64; 1,12) p = 0,2409	
Výskyt celkové odpovědi^a (95% IS)	27,9 % (21,9 %, 34,5 %)	0 %
	p < 0,0001	
Trvání odpovědi; medián (95% IS)	14,6 měsíce (11,1; 17,5)	N/A
Výskyt kontroly onemocnění^b (95% IS)	55,3 % (48,3 %; 62,2 %)	13,5 % (7,6 %; 21,6 %)
Kalcitoninová odpověď^a	47 % (49/104) ^c	3 % (1/40) ^c
CEA odpověď^a	33 % (47/143) ^c	2 % (1/55) ^c

^a Odpověď = CR + PR

^b Výskyt kontroly onemocnění = SD+ ORR

^c Zahrnuje pacienty, u kterých byla odpověď hodnotitelná

Stav mutací RET

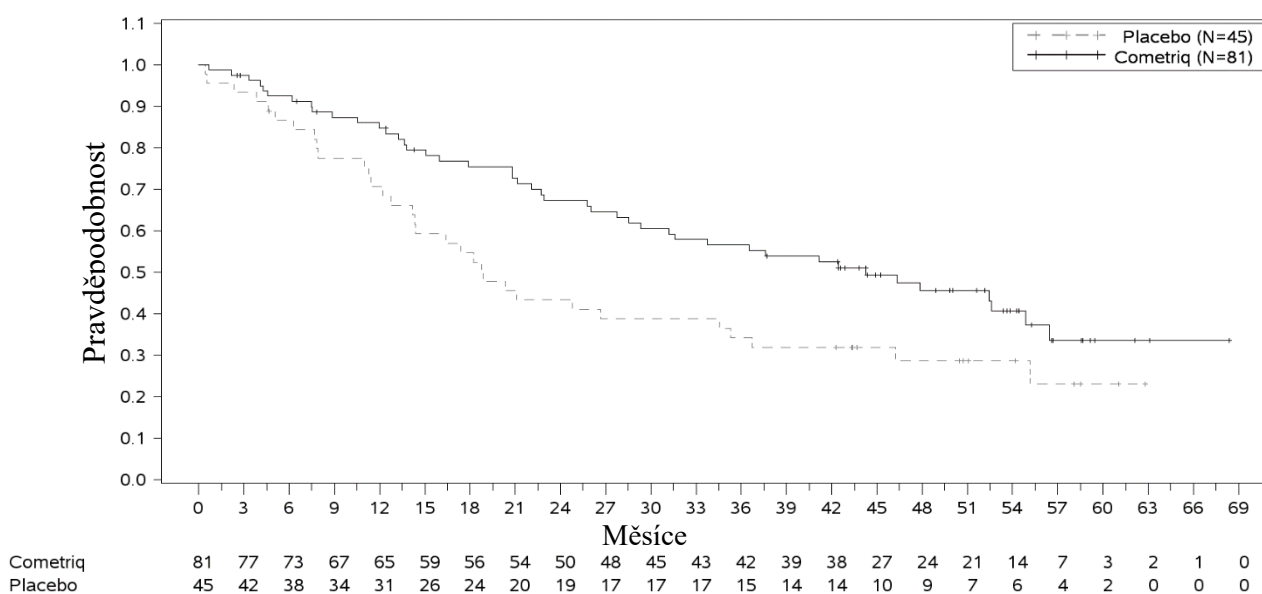
Z 215 subjektů s dostatečnými údaji na určení stavu mutace bylo 78,6 % (n = 169) klasifikováno jako pozitivní na mutaci *RET* (z kterých bylo 126 pozitivních na mutaci M918T) a 21,4 % (n = 46) bylo klasifikováno jako negativní na mutaci *RET*. U dalších 115 subjektů nebylo možno určit stav mutací *RET* nebo byl tento stav nejasný. Všechny tři podskupiny vykazovaly zvýšení PFS v rameni s kabozantinibem v porovnání s ramenem s placebem (HR byl v podskupině s pozitivní *RET* mutací

0,23, v podskupině s negativní *RET* mutací 0,53 a v podskupině s neznámým stavem *RET* mutací 0,30). Výskyt objektivní odpovědi měřený v těchto podskupinách byl obvykle konzistentní s PFS výsledky, přičemž výskyt reakce nádoru byl 32 % v podskupině s pozitivní mutací *RET*, 22 % v podskupině s negativní *RET* mutací a 25 % v podskupině s neznámým stavem této mutace.

Další genetické analýzy ukázaly, že malý podíl pacientů nese somatické mutace tumoru v *HRAS*, *KRAS* nebo *NRAS*. Tito pacienti (n = 16) vykazovali signifikantní prodloužení PFS (HR 0,15) a výskyt objektivní odpovědi 31 %. Pacienti s negativními *RET* mutacemi bez důkazu mutace RAS (n = 33) ukázali při užívání kabozantinibu snížený přínos v PFS (HR 0,87) a nižší výskyt odpovědi, 18 %, v porovnání s podskupinami s jinými mutacemi.

Signifikantní zlepšení v OS bylo pozorováno v podskupině pacientů s pozitivním stavem mutace *RET* M918T (n=81/219 rameno s kabozantinibem): 44,3 měsíců v rameni s kabozantinibem versus 18,9 měsíců v rameni s placebem (HR = 0,60, p = 0,0255). Nebylo zjištěno žádné zlepšení v OS v podskupinách s negativním a neznámým stavem mutace *RET* M918T.

Obrázek 3: Kaplan-Meierova analýza OS mezi subjekty s mutací *RET* M918T



Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání kabozantinibu se jeho maximální koncentrace v plazmě dosáhne 2 až 5 hodin po podání dávky. Profily plazmatické koncentrace v čase ukázaly druhou maximální absorpci přibližně 24 hodin po podání, což naznačuje možnost, že kabozantinib podstupuje enterohepatální recirkulaci.

Podávání opakované denní dávky kabozantinibu 140 mg po dobu 19 dní vedlo k přibližně 4- až 5násobné průměrné akumulaci kabozantinibu (založené na hodnotách AUC) v porovnání s podáním jednorázové dávky; rovnovážný stav byl dosažen přibližně 15. den.

Jídlo bohaté na tuky mírně zvýšilo hodnoty C_{max} a AUC (41 % a 57 %) v porovnání se stavem na lačno u zdravých dobrovolníků, kterým byl kabozantinib podán v jednorázové perorální dávce 140 mg. Informace o přesném účinku jídla požitého hodinu po podání kabozantinibu nejsou k dispozici.

Bioekvivalenci mezi tobolkami a tabletami s obsahem kabozantinibu po jednotlivé dávce 140 mg u zdravých dobrovolníků nebylo možné prokázat. U tablet (CABOMETYX) byla pozorována o 19 % vyšší hodnota C_{max} než u tobolek (COMETRIQ). Hodnoty AUC byly u tablet (CABOMETYX) a tobolek (COMETRIQ) podobné (<10% rozdíl).

Distribuce

Kabozantinib je *in vitro* v lidské plazmě vysoce vázaný na proteiny ($\geq 99,7\%$). Na základě farmakokinetického (FK) populačního modelu byl stanoven distribuční objem (V/F) přibližně 349 l (SE: $\pm 2,73\%$). U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater nebyla změněna vazba na proteiny.

Biotransformace

Kabozantinib byl metabolizován *in vivo*. V plazmě byly přítomny čtyři metabolity s expozicí (AUC) vyšší než 10 % AUC mateřské látky: XL184-N-oxid, rozkladný produkt XL184-amid, hydroxosíran XL184 a rozkladný produkt 6-desmethyl-amid síran. Oba nekonjugované metabolity (XL184-N-oxid a rozkladný produkt XL184-amid), které mají < 1 % schopnosti inhibice cílové kinázy v porovnání s mateřským kabozantinibem, představují < 10 % celkové plazmatické expozice spojené s léčivem.

Kabozantinib je *in vitro* substrátem CYP3A4 metabolismu jako neutralizační protilátka CYP3A4 inhibující tvorbu metabolitu XL184 N-oxidu o > 80 % při inkubaci katalyzované NADPH v lidských jaterních mikrozomech; naproti tomu neutralizační protilátky CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 a CYP2E1 nemají žádný účinek na tvorbu metabolitů kabozantinibu.

Neutralizační protilátka CYP2C9 vykazovaly minimální účinek na tvorbu metabolitů kabozantinibu (tj. < 20% snížení).

Eliminace

Terminální plazmatický eliminační poločas kabozantinibu ve studiích s jednorázovým podáním zdravým dobrovolníkům byl přibližně 120 hodin. Průměrná hodnota clearance (CL/F) v rovnovážném stavu u pacientů s nádorovým onemocněním byla v populační FK analýze odhadnuta na 4,4 l/hod. Během 48denního období sběru po jednorázové dávce ^{14}C -kabozantinibu zdravým dobrovolníkům bylo zachyceno přibližně 81 % celkové podané radioaktivity, přičemž 54 % v stolici a 27 % v moči.

Farmakokinetika u zvláštních populací pacientů

Porucha funkce ledvin

Výsledky studie s pacienty s poruchou funkce ledvin ukazují, že poměry geometrického průměru kabozantinibu v plazmě metodou nejmenších čtverců, C_{max} a AUC_{0-inf} byly o 19 % a 30 % vyšší u pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (90% IS pro C_{max} od 91,60 % do 155,51 %; AUC_{0-inf} 98,79 % do 171,26 %) a o 2 % a 6-7 % vyšší pacientů se středně závažnou poruchou funkce ledvin (90% IS pro C_{max} 78,64 % do 133,52 %; AUC_{0-inf} 79,61 % až 140,11 %) než u pacientů s normální funkcí ledvin. Pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin nebyli předmětem zkoumání.

Porucha funkce jater

Výsledky studie s pacienty s poruchou funkce jater ukazují, že expozice (AUC_{0-inf}) se zvyšuje o 81 % u pacientů s mírnou poruchou funkce jater a o 63 % u pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater (90% IS pro AUC_{0-inf} : 121,44 % až 270,34 % pro mírné a 107,37 % až 246,67 % pro středně závažné poruchy). Pacienti se závažnou poruchou funkce jater nebyli předmětem zkoumání.

Rasa

Nejsou k dispozici žádné údaje na určení rozdílů ve FK podmíněné rasou.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, avšak vyskytly se ve studiích na zvířatech při systémové expozici podobné expozici při klinickém podávání, a které mohou být důležité pro klinické použití:

Ve studiích toxicity po opakované dávce u potkanů a psů v délce trvání až 6 měsíců byly cílovými orgány toxicity gastrointestinální trakt, kostní dřev, lymfoidní tkáň, ledviny, tkáň nadledvin a reprodukčního systému. Hodnota, po které nebyly pozorovány žádné nepříznivé účinky (NOAEL), byla při těchto zjištěních nižší než hladiny klinické expozice u člověka při zamýšlené terapeutické dávce.

Ve standardní sadě genotoxických testů nevykazoval kabozantinib žádný mutagenní nebo klastogenní potenciál. Kancerogenní potenciál kabozantinibu byl hodnocen u dvou druhů: u transgenních myši rasH2 a u potkanů Sprague-Dawley. Ve dvouleté studii kancerogenity u myši představovaly neoplastické nálezy vztahující se ke kabozantinibu zvýšený výskyt benigního feochromocytomu, samotného nebo v kombinaci s maligním feochromocytomem/komplexním maligním feochromocytomem dřevě nadledvin u obou pohlaví při expozicích výrazně nižších, než je zamýšlená expozice u člověka. Klinický význam pozorovaných neoplastických lézí u potkanů je nejistý, ale pravděpodobně je nízký. Kabozantinib nebyl kancerogenní na myším rasH2 modelu při mírně vyšší expozici, než je zamýšlená terapeutická expozice u člověka.

Studie fertility u potkanů ukázaly sníženou samčí i samičí plodnost. Navíc po expozicích nižších než hladiny klinické expozice u člověka při určené terapeutické dávce byla u samců psů pozorována hypospermatogeneze.

Studie embryofetálního vývoje byly provedeny u potkanů a králíků. U potkanů kabozantinib způsoboval postimplantační ztráty, fetální edém, rozštěp patra/rtů, dermální aplazii a deformovaný nebo rudimentární chvost. U králíků kabozantinib způsoboval změny fetálních měkkých tkání (zmenšená velikost sleziny, malé nebo chybějící střední laloky plic) a zvýšenou fetální incidenci celkových malformací. NOAEL při embryo-fetální toxicitě a teratogenních zjištěních byly nižší než hladiny klinické expozice u člověka při zamýšlené terapeutické dávce.

Mláďata potkanů (porovnatelné s pediatrickou populací >2 roky), kterým byl podán kabozantinib, vykazovala zvýšené hodnoty leukocytů, sníženou hematopoézu, pubescentní/nevyzrálý samičí reprodukční systém (bez opožděného vaginálního otevírání), abnormality zubů, snížený obsah minerálů v kostech a sníženou kostní densitu, pigmentaci jater a hyperplazii žlučového. Nálezy na děloze/vaječnicích a snížení hematopoézy se zdály být přechodné, zatímco účinky na kostní parametry a pigmentaci jater byly trvalé. Hodnocení mláďat potkanů (porovnatelné s pediatrickou populací <2 roky) nebylo provedeno.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMACE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

mikrokrytalická celulóza
sodná sůl kroskarmelózy
sodná sůl karboxymethylškrobu
koloidní bezvodý oxid křemičitý
kyselina stearová

Tobolka

želatina
černý oxid železitý (E 172) (jen 20mg tobolky)
červený oxid železitý (E 172) (jen 80mg tobolky)
oxid titaničitý (E 171)

Potiskový inkoust

šelak
černý oxid železitý (E 172)

propylenglykol

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PE/PCTFE-Al blistry s fólií na zadní straně, zatavené do sekundárního kartového obalu uzavřeného teplem.

Blistrové karty obsahují buď:

21 x 20 mg tobolek (při dávce 60 mg/den je to zásoba na 7 dní)

7 x 20 mg a 7 x 80 mg tobolek (při dávce 100 mg/den je to zásoba na 7 dní)

21 x 20 mg a 7 x 80 mg tobolek (při dávce 140 mg/den je to zásoba na 7 dní)

Balení na 28 dní obsahuje:

84 tobolek (4 blisterové karty 21 x 20 mg) (při dávce 60 mg/den je to zásoba na 28 dní)

56 tobolek (4 blisterové karty: 7 x 20 mg a 7 x 80 mg) (při dávce 100 mg/den je to zásoba na 28 dní)

112 tobolek (4 blisterové karty: 21 x 20 mg a 7 x 80 mg) (při dávce 140 mg/den je to zásoba na 28 dní)

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/13/890/001	21 x 20 mg tobolek (při dávce 60 mg/den je to zásoba na 7 dní)
EU/1/13/890/002	7 x 20 mg a 7 x 80 mg tobolek (při dávce 100 mg/den je to zásoba na 7 dní)
EU/1/13/890/003	21 x 20 mg a 7 x 80 mg tobolek (při dávce 140 mg/den je to zásoba na 7 dní)
EU/1/13/890/004	84 tobolek (4 blisterové karty 21 x 20 mg) (při dávce 60 mg/den je to zásoba na 28 dní)
EU/1/13/890/005	56 tobolek (4 blisterové karty: 7 x 20 mg a 7 x 80 mg) (při dávce 100 mg/den je to zásoba na 28 dní)
EU/1/13/890/006	112 tobolek (4 blisterové karty: 21 x 20 mg a 7 x 80 mg) (při dávce 140 mg/den je to zásoba na 28 dní)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. března 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 11. února 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

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

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

BLISTROVÁ KARTA, 60mg dávka

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

COMETRIQ 20 mg tvrdé tobolky
cabozantinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje cabozantinibi malas ekvivalentní cabozantinibum 20 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdé tobolky
20 mg
Dávka 60 mg

Balení pro denní dávku 60 mg
21 x 20mg tobolka (při dávce 60 mg/den je to zásoba na 7 dní)
Každá 60 mg denní dávka obsahuje tři šedé 20 mg tobolky.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Příbalová informace pro pacienta uvnitř sáčku.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pokyny při výdeji
Každý den užívejte všechny tobolky v jedné řadě bez jídla (pacienti nesmí jíst alespoň 2 hodiny před a hodinu po užití tobolek). Vyznačte datum první dávky.

1. Vtlačte záložku



2. Odstraňte zadní papírový kryt



3. Vytlačte tobolku přes folii



8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/890/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

COMETRIQ 20 mg
Dávka 60 mg/den

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABICE S BALENÍM NA 28 DNÍ, 60 mg dávka (S BLUE BOXEM)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

COMETRIQ 20 mg tvrdé tobolky
cabozantinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje cabozantinibi malas ekvivalentní cabozantinibum 20 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Dávka 60 mg

Balení na 28 dní: 84 tobolek (4 blistrové karty: 21 x 20 mg tobolky) při denní dávce 60 mg je to zásoba na 28 dní).

Každá 60 mg denní dávka obsahuje tři šedé 20 mg tobolky.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Dispenzační pokyny najdete na jednotlivých blistrových kartách.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/890/004 84 tobolek (4 blistrové karty 21 x 20 mg) (při dávce 60 mg/den je to zásoba na 28 dní)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

COMETRIQ 20 mg
Dávka 60 mg/den

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

BLISTROVÁ KARTA VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ, 60 mg dávka (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

COMETRIQ 20 mg tvrdé tobolky
cabozantinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje cabozantinibi malas ekvivalentní cabozantinibum 20 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdé tobolky
20 mg
Dávka 60 mg

21 x 20 mg tobolka (při dávce 60 mg/den je to zásoba na 7 dní). Součástí balení na 28 dní není možné prodávat samostatně.

Balení pro denní dávku 60 mg
Každá 60 mg denní dávka obsahuje tři šedé 20 mg tobolky.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Příbalová informace pro pacienta uvnitř sáčku.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pokyny při výdeji
Každý den užíjte všechny tobolky v jedné řadě bez jídla (pacienti nesmí jíst alespoň 2 hodiny před a hodinu po užití tobolek). Vyznačte datum první dávky.

1. Vtlačte záložku



2. Odstraňte zadní papírový kryt



3. Vytlačte tobolku přes folii



8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/890/004

84 tobolek (4 blistrové karty 21 x 20 mg) (při dávce 60 mg/den je to zásoba na 28 dní)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

BLISTROVÁ KARTA, 100 mg dávka

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

COMETRIQ 20 mg tvrdé tobolky
COMETRIQ 80 mg tvrdé tobolky
cabozantinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje cabozantinibi malas ekvivalentní cabozantinibum 20 mg nebo 80 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdé tobolky
20 mg a 80 mg
Dávka 100 mg

Balení pro denní dávku 100 mg
7 x 20 mg tobolka a 7 x 80 mg tobolka (při dávce 100 mg/den je to zásoba na 7 dní)
Každá 100 mg denní dávka obsahuje kombinaci jedné šedé 20 mg tobolky a jedné oranžové 80 mg tobolky.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Příbalová informace pro pacienta uvnitř sáčku.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pokyny při výdeji
Každý den užíjte všechny tobolky v jedné řadě bez jídla (pacienti nesmí jíst alespoň 2 hodiny před a hodinu po užití tobolek). Vyznačte datum první dávky.

1. Vtlačte záložku



2. Odstraňte zadní papírový kryt



3. Vytlačte tobolku přes folii



8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/890/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
Dávka 100 mg/den

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABICE S BALENÍ NA 28 DNÍ, 100mg dávka (S BLUE BOXEM)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

COMETRIQ 20 mg tvrdé tobolky
COMETRIQ 80 mg tvrdé tobolky
cabozantinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje cabozantinibi malas ekvivalentní cabozantinibum 20 mg nebo 80 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Dávka 100 mg

Balení na 28 dní obsahuje: 56 tobolek (4 blistrové karty: 7 x 20 mg tobolky a 7 x 80 mg tobolky) při denní dávce 100 mg je to zásoba na 28 dní.

Každá 100 mg denní dávka obsahuje kombinaci jedné šedé 20 mg tobolky a jedné oranžové 80 mg tobolky.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Dispenzační pokyny najdete na jednotlivých blistrových kartách.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/890/005 56 tobolek (4 blistrové karty: 7 x 20 mg a 7 x 80 mg) (při dávce 100 mg/den je to zásoba na 28 dní)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
Dávka 100 mg/den

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

BLISTROVÁ KARTA VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ, 100 mg dávka (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

COMETRIQ 20 mg tvrdé tobolky
COMETRIQ 80 mg tvrdé tobolky
cabozantinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje cabozantinibi malas ekvivalentní cabozantinibum 20 mg nebo 80 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdé tobolky
20 mg a 80 mg
Dávka 100 mg

7 x 20 mg tobolka a 7 x 80 mg tobolka (při dávce 100 mg/den je to zásoba na 7 dní). Součástí balení na 28 dní není možné prodávat samostatně.

Balení pro denní dávku 100 mg
Každá 100 mg denní dávka obsahuje kombinaci jedné šedé 20 mg tobolky a jedné oranžové 80 mg tobolky.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Příbalová informace pro pacienta uvnitř sáčku.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pokyny při výdeji
Každý den užíjte všechny tobolky v jedné řadě bez jídla (pacienti nesmí jíst alespoň 2 hodiny před a hodinu po užití tobolek). Vyznačte datum první dávky.

1. Vtlačte záložku



2. Odstraňte zadní papírový kryt



3. Vytlačte tobolku přes folii



8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/890/005

56 tobolek (4 blistrové karty: 7 x 20 mg a 7 x 80 mg) (při dávce 100 mg/den je to zásoba na 28 dní)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

BLISTROVÁ KARTA, 140 mg dávka

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

COMETRIQ 20 mg tvrdé tobolky
COMETRIQ 80 mg tvrdé tobolky
cabozantinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje cabozantinibi malas ekvivalentní cabozantinibum 20 mg nebo 80 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdé tobolky
20 mg a 80 mg
Dávka 140 mg

Balení pro denní dávku 140 mg
21 x 20 mg tobolka a 7 x 80 mg tobolka (při dávce 140 mg/den je to zásoba na 7 dní)
Každá 140mg denní dávka obsahuje kombinaci třech šedých 20 mg tobolek a jedné oranžové 80 mg tobolky.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Příbalová informace pro pacienta uvnitř sáčku.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pokyny při výdeji
Každý den užíjte všechny tobolky v jedné řadě bez jídla (pacienti nesmí jíst alespoň 2 hodiny před a hodinu po užití tobolek). Vyznačte datum první dávky.

1. Vtlačte záložku



2. Odstraňte zadní papírový kryt



3. Vytlačte tobolku přes folii



8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/890/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
Dávka 140 mg/den

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABICE S BALENÍM NA 28 DNÍ, 140 mg dávka (S BLUE BOXEM)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

COMETRIQ 20 mg tvrdé tobolky
COMETRIQ 80 mg tvrdé tobolky
cabozantinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje cabozantinibi malas ekvivalentní cabozantinibum 20 mg nebo 80 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Dávka 140 mg

Balení na 28 dní: 112 tobolek (4 blistrové karty: 21 x 20 mg tobolky a 7 x 80 mg tobolky) při denní dávce 140 mg je to zásoba na 28 dní.

Každá 140 mg denní dávka obsahuje kombinaci třech šedých 20 mg tobolek a jedné oranžové 80 mg tobolky.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Dispenzační pokyny najdete na jednotlivých blistrových kartách.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/890/006 112 tobolek (4 blistrové karty: 21 x 20 mg a 7 x 80 mg) (při dávce 140 mg/den je to zásoba na 28 dní)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
Dávka 140 mg/den

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

BLISTROVÁ KARTA VÍCENÁSOBNÉHO BALENÍ, 140 mg dávka (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

COMETRIQ 20 mg tvrdé tobolky
COMETRIQ 80 mg tvrdé tobolky
cabozantinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje cabozantinibi malas ekvivalentní cabozantinibum 20 mg nebo 80 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Tvrdé tobolky
20 mg a 80 mg
Dávka 140 mg

21 x 20 mg tobolka a 7 x 80 mg tobolka (při dávce 140 mg/den je to zásoba na 7 dní). Součástí balení na 28 dní není možné prodávat samostatně.

Balení pro denní dávku 140 mg
Každá 140 mg denní dávka obsahuje kombinaci třech šedých 20 mg tobolek a jedné oranžové 80 mg tobolky.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Příbalová informace pro pacienta uvnitř sáčku.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pokyny při výdeji
Každý den užíjte všechny tobolky v jedné řadě bez jídla (pacienti nesmí jíst alespoň 2 hodiny před a hodinu po užití tobolek). Vyznačte datum první dávky.

1. Vtlačte záložku



2. Odstraňte zadní papírový kryt



3. Vytlačte tobolku přes folii



8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/13/890/006

112 tobolek (4 blistrové karty: 21 x 20 mg a 7 x 80 mg) (při dávce 140 mg/den je to zásoba na 28 dní)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

COMETRIQ 20 mg tvrdé tobolky

COMETRIQ 80 mg tvrdé tobolky

cabozantinibum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek COMETRIQ a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek COMETRIQ užívat
3. Jak se přípravek COMETRIQ užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek COMETRIQ uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek COMETRIQ a k čemu se používá

Co je přípravek COMETRIQ

COMETRIQ je lék proti rakovině, který obsahuje léčivou látku kabozantinib-malát.

COMETRIQ je lék, který se používá k léčbě medulárního karcinomu štítné žlázy, což je vzácný typ rakoviny štítné žlázy, který není možné chirurgicky odstranit nebo který se rozšířil do jiných částí těla.

Jak přípravek COMETRIQ působí

COMETRIQ blokuje působení určitých bílkovin nazývaných receptorové tyrozinkinázy, které se podílejí na růstu buněk a vzniku nových krevních cév, které je zásobují. Tyto bílkoviny mohou být v nádorových buňkách přítomny ve velkém množství a zablokováním jejich funkce může COMETRIQ zpomalit rychlost růstu nádoru a pomoci přerušit zásobování krví, které nádor potřebuje. COMETRIQ může zpomalit nebo zastavit růst medulárního karcinomu štítné žlázy. Může pomoci zmenšit nádory spojené s tímto typem karcinomu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek COMETRIQ užívat

Neužívejte přípravek COMETRIQ

- jestliže jste alergický(á) na kabozantinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku COMETRIQ se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem,

- jestliže máte vysoký krevní tlak,
- jestliže máte nebo jste měl(a) aneurysma (výduť, rozšíření a oslabení stěny cévy) nebo trhlinu ve stěně cévy,

- jestliže máte průjem,
- jestliže jste v nedávné době vykašlával(a) krev nebo jste měl(a) závažnější krvácení,
- jestliže jste během posledního měsíce podstoupil(a) chirurgický zákrok (nebo jestliže máte chirurgické zákroky naplánované), včetně zubních zákroků,
- jestliže jste během posledních 3 měsíců podstoupil(a) radioterapii,
- jestliže trpíte zánětlivým onemocněním střev (například Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou nebo divertikulitidou),
- jestliže vás informovali, že se u vás rakovina rozšířila do dýchacích cest nebo jícnu,
- jestliže jste v nedávné době prodělal(a) cévní mozkovou příhodu, srdeční infarkt nebo jste měl(a) problém s krevní sraženinou v noze,
- jestliže užíváte léky ke kontrole srdečního rytmu, máte pomalý tep srdce, máte problémy se srdcem nebo s hladinou vápníku, draslíku nebo hořčíku v krvi
- jestliže máte onemocnění jater nebo ledvin.

Informuje svého lékaře, jestliže se Vás něco z výše uvedeného týká. Možná u Vás bude potřebné tyto stavy léčit, nebo lékař rozhodne změnit dávku přípravku COMETRIQ, případně léčbu úplně ukončit. Viz také bod 4 „*Možné nežádoucí účinky*“.

O tom, že užíváte COMETRIQ, byste měl(a) informovat i Vašeho zubaře. Je pro Vás důležité, abyste během léčby přípravkem COMETRIQ dodržoval(a) správnou ústní hygienu.

Děti a dospívající

COMETRIQ není doporučen pro děti nebo dospívající. Účinky léku COMETRIQ u osob mladších než 18 let nejsou známy.

Další léčivé přípravky a přípravek COMETRIQ

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně léků dostupných bez lékařského předpisu. Je to proto, že COMETRIQ může ovlivnit způsob, jak některé léky fungují. Také jiné léky mohou ovlivnit způsob, jak funguje COMETRIQ. Může to znamenat, že lékař bude potřebovat změnit dávku(y), kterou užíváte.

- Léky k léčbě plísnových onemocnění, jako například itrakonazol, ketokonazol a posakonazol
- Léky k léčbě bakteriálních infekcí (antibiotika) jako například erythromycin, klarithromycin a rifampicin
- Léky na alergie jako například fexofenadin
- Léky k léčbě anginy pectoris (bolest na hrudi způsobená nedostatečným zásobením srdce) jako ranolazin
- Léky k léčbě epilepsie nebo záchvatů jako například fenytoin, karbamazepin a fenobarbital
- Rostlinné přípravky s obsahem třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*), někdy používané k léčbě depresí nebo stavů spojených s depresí, jako například úzkosti
- Léky používané na ředění krve jako například warfarin a dabigatran-etexilát
- Léky k léčbě vysokého krevního tlaku nebo jiných srdečních onemocnění jako například aliskiren, ambrisentan, digoxin, talinolol a tolvaptan
- Léky na diabetes jako například saxagliptin a sitagliptin
- Léky používané k léčbě dny jako například kolchicin
- Léky používané k léčbě HIV nebo AIDS, jako například ritonavir, maravirok a emtricitabin
- Léky používané k léčbě virových infekcí jako například efavirenz
- Léky používané k prevenci odmítnutí transplantátu (cyklosporin) a léčebné režimy s cyklosporinem používané při revmatoidní artritidě a psoriáze

Perorální antikoncepce

Jestliže užíváte perorální antikoncepci a přitom užijete COMETRIQ, perorální antikoncepce může být neúčinná. Během užívání přípravku COMETRIQ a alespoň 4 měsíce po skončení léčby byste měl(a) používat i bariérovou antikoncepci (např. kondom nebo pesar).

Přípravek COMETRIQ s jídlem

Během užívání tohoto přípravku se vyhněte konzumaci výrobků s obsahem grepfruitu, protože grepfruit může zvyšovat hladinu přípravku COMETRIQ v krvi.

Těhotenství, kojení a plodnost

Během léčby přípravkem COMETRIQ se vyhněte otěhotnění. Pokud Vy nebo Vaše partnerka můžete otěhotnět, používejte vhodnou antikoncepci během léčby a po dobu alespoň 4 měsíců po skončení léčby. Obráťte se na Vašeho lékaře, aby vám poradil, které metody antikoncepce jsou vhodné při užívání přípravku COMETRIQ. Viz bod 2.

Informujte svého lékaře, jestliže otěhotníte nebo Vaše partnerka otěhotní, nebo jestliže plánujete těhotenství během léčby přípravkem COMETRIQ.

Obráťte se na Vašeho lékaře PŘED TÍM, než budete užívat COMETRIQ, jestliže Vy nebo Vaše partnerka plánujete mít dítě po skončení léčby. Je možné, že vaše plodnost bude léčbou přípravkem COMETRIQ ovlivněná.

Ženy užívající COMETRIQ nesmí během léčby a alespoň 4 měsíce po jejím skončení kojit, protože kabozantinib a/nebo jeho metabolity se mohou vylučovat do mateřského mléka a mohou být škodlivé pro dítě.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Při řízení dopravních prostředků a obsluze strojů buďte opatrní. Mějte na paměti, že léčba přípravkem COMETRIQ může způsobovat, že se budete cítit unavený(á) nebo slabý(á).

Přípravek COMETRIQ obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek COMETRIQ užívá

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

Měl(a) byste pokračovat v užívání tohoto přípravku, až dokud váš lékař nerozhodne Vaši léčbu zastavit. Lékař se může rozhodnout změnit Vám dávku nebo zastavit léčbu dříve, než se původně plánovalo, jestliže se u Vás vyskytnou závažné nežádoucí účinky. Lékař určí, jestli je potřebná úprava dávky, zejména během prvních osmi týdnů léčby přípravkem COMETRIQ.

COMETRIQ se má užívat jedenkrát denně. Podle předepsané dávky bude třeba užívat následující počet tobolek:

- 140 mg (1 oranžová 80 mg tobolka a 3 šedé 20 mg tobolky)
- 100 mg (1 oranžová 80 mg tobolka a 1 šedá 20 mg tobolka)
- 60 mg (3 šedé 20 mg tobolky)

Lékař Vám určí správnou dávku.

Tobolky se dodávají v blistrových kartách a jsou uspořádané podle předepsané dávky. Každá blistrová karta má počet tobolek postačující na sedm dní (jeden týden). Tobolky jsou dostupné také v balení na 28 dní, které obsahuje počet tobolek postačující na 28 dní. Tobolky jsou zde uspořádané ve čtyřech blistrových kartách, přičemž každá karta obsahuje tobolky na sedm dní.

Každý den užíjte všechny tobolky z jedné řady. Další informace o blistrových kartách, včetně informace o tom, kolik tobolek budete užívat a kolik tobolek je v každé blistrové kartě celkem, jsou uvedeny níže v bodě 6. Na lepší zapamatování Vaší dávky si do prostoru vedle tobolek napište datum, kdy jste užil(a) první dávku. Když chcete vybrat tobolku pro Vaši dávku:

1. Vtlačte záložku



2. Odstraňte zadní papírový kryt



3. Vytlačte tobolku přes folii



COMETRIQ se **nesmí** užívat s jídlem. Nesmíte nic jíst alespoň 2 hodiny před užitím přípravku COMETRIQ a 1 hodinu po užití tohoto přípravku. Tobolky spolkněte po jedné a každou zapijte vodou. Neotvírejte je.

Jestliže jste užil(a) více přípravku COMETRIQ, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku COMETRIQ, než vám bylo doporučeno, informujte o tom svého lékaře nebo jeďte přímo do nemocnice a vezměte s sebou tobolky i tuto příbalovou informaci.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek COMETRIQ

- Jestliže zůstává ještě 12 nebo více hodin do užití další dávky, pak vynechanou dávku užíjte ihned, jakmile si vzpomenete. Další dávku užíjte v obvyklou dobu.
- Jestliže vám do užití další dávky zůstává méně než 12 hodin, pak vynechanou dávku neužívejte. Další dávku užíjte v obvyklou dobu.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek COMETRIQ

Ukončení léčby může zastavit účinek přípravku. Neukončujte léčbu přípravkem COMETRIQ pokud jste se o tom neporadil(a) s lékařem. Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Pokud se u Vás vyskytnou nežádoucí účinky, lékař Vám může sdělit, abyste užíval(a) nižší dávku přípravku COMETRIQ. Na zvládnutí nežádoucích účinků Vám lékař možná předepíše jiné léky.

Pokud se u Vás vyskytnou následující nežádoucí účinky, ihned to sdělte svému lékaři – možná budete potřebovat okamžitou lékařskou péči:

- Příznaky zahrnující bolest břicha, pocit na zvracení, zvracení, zácpu nebo horečku. Mohou to být příznaky gastrointestinální perforace – otvoru, který se vytvoří v žaludku nebo ve střevě a který může ohrožovat život.
- Otok, bolest v rukou a v nohou nebo dušnost.
- Rána, která se nehojí.
- Zvracení nebo vykašlávání krve, která může být světlečervená nebo může vypadat jako kávová sedlina.

- Bolest v ústech, zubech a/nebo v čelisti, otok nebo bolest v ústech, necitlivost nebo pocit těžké čelisti, nebo uvolnění zubu. Mohlo by se jednat o příznaky poškození kosti v čelisti (osteonekróza).
- Záchvaty, bolesti hlavy, zmatenost nebo těžkosti se soustředěním. Mohou to být příznaky onemocnění nazývaného syndrom reverzibilní posteriorní encefalopatie (PRES). PRES je málo častý (postihuje méně než 1 osobu ze 100).
- Průjem, který je závažný a nezdá se, že by se zlepšil.

Další nežádoucí účinky zahrnují:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihovat více než 1 osobu z 10)

- Podrážděný žaludek včetně průjmu, pocitu na zvracení, zvracení, zácpy, poruch trávení a bolesti břicha
- Potíže s polykáním
- Puchýř, bolest rukou nebo spodní části nohou, vyrážka nebo zčervenání kůže, suchá kůže
- Snížená chuť k jídlu, ztráta tělesné hmotnosti, změněné vnímání chuti
- Únava, slabost, bolest hlavy, závrať
- Změny zbarvení vlasů (zesvětlení), vypadávání vlasů
- Hypertenze (zvýšení krevního tlaku)
- Zčervenání, otok nebo bolest v ústech nebo v krku, těžkosti při mluvení, chrapt
- Změny v krevních testech používaných na sledování celkového zdravotního stavu a funkce jater, nízké hladiny elektrolytů (jako hořčík, vápník nebo draslík)
- Nízký počet krevních destiček
- Bolest kloubů, svalové křeče
- Otok lymfatických uzlin
- Bolest v pažích, rukách, nohách nebo chodidlech

Časté nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 osobu z 10)

- Úzkost, deprese, zmatenost
- Celková bolest, bolest hrudníku nebo svalů, bolest ucha, zvonění v uších
- Slabost, snížená citlivost nebo mravenčení v končetinách
- Třes, zimnice
- Dehydratace
- Zánět břicha nebo slinivky břišní
- Zánět rtů nebo ústních koutků
- Zánět kořínek vlasů, akné, puchýře (na jiných částech těla než jsou ruce a chodidla)
- Otok tváře a jiných částí těla
- Ztráta nebo změna chuti
- Hypotenze (snížení krevního tlaku)
- Síňová fibrilace (rychlý a nesprávný srdeční tep)
- Zesvětlení kůže, šupinatá kůže, nezvykle bledá kůže
- Nezvyklý růst vlasů
- Hemoroidy
- Pneumonie (plicní infekce)
- Bolest v ústech, zubů a/nebo čelisti, otok nebo bolest v ústech, necitlivost nebo pocit těžké čelisti nebo uvolnění zubu
- Snížení činnosti štítné žlázy; příznaky mohou zahrnovat: únavu, nárůst tělesné hmotnosti, zácpu, pocit studené a suché kůže
- Nízký počet bílých krvinek
- Snížení hladiny fosfátu v krvi
- Natržení, otvor nebo krvácení ze žaludku nebo střev, zánět nebo natržení konečníku, krvácení do plic nebo průdušnice (dýchacích cest)
- Neobvyklé spojení tkání v trávicím systému, příznaky mohou zahrnovat těžké nebo přetrvávající bolesti břicha

- Neobvyklé spojení tkání v průdušnici (dýchacích cestách), jícnu nebo plicích
- Absces (nahromadění hnisu s otokem a zánětem) v oblasti břicha nebo pánve nebo v zubech/dásních
- Krevní sraženiny v krevních cévách a plicích
- Cévní mozková příhoda
- Plísňové infekce, které mohou být na kůži, v ústech nebo na genitáliích
- Rány, které se těžce hojí
- Bílkovina nebo krev v moči, žlučnickové kameny, bolestivé močení
- Rozmazané vidění
- Zvýšená hladina bilirubinu v krvi (což může vést k žloutence/zežloutnutí kůže nebo očí)
- Snížení hladin bílkovin (albuminu) v krvi
- Abnormální výsledky testů funkce ledvin (zvýšené množství kreatininu v krvi)
- Zvýšená hladina sérové bílkoviny zvané lipáza

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 osobu ze 100)

- Zánět jícnu, příznaky mohou zahrnovat pálení žáhy, bolest na hrudníku, pocit na zvracení, změněnou chuť, plynatost, říhání a poruchu trávení
- Infekce a zánět v plicích, splasknutí plic
- Kožní vředy, cysty, červené tečky na tváři nebo na stehnech
- Bolest tváře
- Změny ve výsledcích testů na měření krevní srážlivosti nebo krevních buněk
- Ztráta koordinace svalů, poškození kosterních svalů
- Ztráta pozornosti, ztráta vědomí, změny v řeči, delirium, nezvyklé sny
- Bolest na hrudi způsobená ucpáním tepen, rychlý srdeční tep
- Poškození jater, selhání ledvin
- Poškození sluchu
- Zánět v oku, katarakta
- Zástava menstruace, krvácení z pochvy
- Onemocnění nazývané syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie (PRES), k jehož příznakům patří křeče, bolesti hlavy, zmatenost nebo pocit těžkosti se soustředěním
- Závažné zvýšení krevního tlaku (hypertenzní krize)
- Kolaps plic se vzduchem v prostoru mezi plicemi a hrudní stěnou, což často způsobuje dušnost (pneumotorax)

Není známo (neždoucí účinky s neznámou četností)

- Srdeční příhoda
- Rozšíření a oslabení stěny cévy nebo trhlina ve stěně cévy (aneurysmata a arteriální disekce)
- Zánět krevních cév v kůži (kožní vaskulitida)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek COMETRIQ uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistrové kartě za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co COMETRIQ obsahuje

Léčivou látkou je cabozantinibi malas.

COMETRIQ 20 mg tvrdé tobolky obsahují cabozantinibi malas, který je ekvivalentní cabozantinibum 20 mg.

COMETRIQ 80 mg tvrdé tobolky obsahují cabozantinibi malas, který je ekvivalentní cabozantinibum 80 mg.

Dalšími složkami jsou:

- **Tobolka obsahuje:** mikrokrystalickou celulózu, sodnou sůl kroskarmelózy, sodnou sůl karboxymethylškrobu, koloidní bezvodý oxid křemičitý a kyselinu stearovou
- **Obal tobolky:** želatina a oxid titaničitý (E 171)
 - 20 mg tobolky obsahují také černý oxid železitý (E 172)
 - 80 mg tobolky obsahují také červený oxid železitý (E 172)
- **Barva na potisk:** šelak, černý oxid železitý (E 172) a propylenglykol

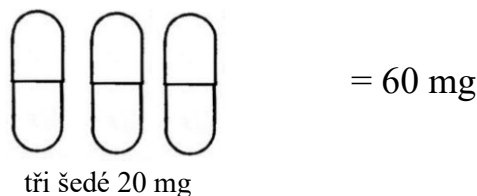
Jako COMETRIQ vypadá a co obsahuje toto balení

COMETRIQ 20 mg tvrdé tobolky jsou šedé a na jedné straně mají vytištěný nápis „XL184 20mg“.

COMETRIQ 80 mg tvrdé tobolky jsou oranžové a na jedné straně mají vytištěný nápis „XL184 80mg“.

COMETRIQ tvrdé tobolky jsou balené v blistrových kartách uspořádaných podle předepsané dávky. Každá blistrová karta obsahuje množství léku postačující na 7 dní. Každý řádek blistrové karty obsahuje denní dávku.

Blistrová karta pro denní dávku 60 mg obsahuje dvacet jedna 20 mg tobolek pro celkem 7 denních dávek. Každá denní dávka je umístěna v jednom řádku a obsahuje tři 20 mg tobolky:



Blistrová karta pro denní dávku 100 mg obsahuje sedm 80 mg tobolek a sedm 20 mg tobolek pro celkem 7 denních dávek. Každá denní dávka je umístěna v jednom řádku a obsahuje jednu 80 mg tobolku a jednu 20 mg tobolku:



jedna oranžová 80 mg + jedna šedá 20 mg

Blistrová karta pro denní dávku 140 mg obsahuje sedm 80 mg tobolek a dvacet jedna 20 mg tobolek pro celkem 7 denních dávek. Každá denní dávka je umístěna v jednom řádku a obsahuje jednu 80 mg toboleku a tři 20 mg toboleky:



jedna oranžová 80 mg + tři šedé 20 mg

COMETRIQ tvrdé toboleky jsou dostupné také v balení na 28 dní:

84 tobolek (4 blistrové karty 21 x 20 mg) (dávka 60 mg/den)

56 tobolek (4 blistrové karty: 7 x 20 mg a 7 x 80 mg) (dávka 100 mg/den)

112 tobolek (4 blistrové karty: 21 x 20 mg a 7 x 80 mg) (dávka 140 mg/den)

Jedno balení na 28 dní obsahuje takové množství léku, které postačuje na 28 dní.

Držitel rozhodnutí o registraci

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francie

Výrobce

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

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

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

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

Ipsen Pharma representative office
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.: +361 555 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
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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA IV

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) kabozantinibu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

S ohledem na dostupné údaje o kožní vaskulitidě ze dvou hlášených případů s opětovným nástupem reakce po opětovném nasazení přípravku a možným účinkem společným pro danou skupinu léčiv dospěl výbor PRAC k závěru, že informace o léčivých přípravcích obsahujících kabozantinib (Cabometyx a Cometriq) mají být odpovídajícím způsobem doplněny.

S ohledem na dostupné údaje o pneumotoraxu, konkrétně nepoměrem v klinické studii a případem z literatury, u kterého byl hlášen opětovný nástup reakce po znovunasazení přípravku, a vzhledem k tomu, že příčinná souvislost mezi kabozantinibem a pneumotoraxem je přinejmenším pravděpodobně možná, dospěl výbor PRAC k závěru, že informace o léčivých přípravcích obsahujících kabozantinib (Cabometyx a Cometriq) mají být odpovídajícím způsobem doplněny.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se kabozantinibu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících kabozantinib zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.