

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

COMETRIQ 20 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Én hård kapsel indeholder cabozantinib (*S*)-malat svarende til 20 mg cabozantinib. Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel.

De hårde kapsler er grå med "XL184 20mg" trykt i sort på kapslens krop. Kapslen indeholder et elfenbenshvidt til hvidt pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

COMETRIQ er indiceret til behandling af voksne patienter med progressiv, inoperable, lokal fremskreden eller metastatisk thyroideacarcinom.

For patienter, hos hvem Rearranged during Transfection (*RET*) mutationsstatus ikke er kendt eller negativ, bør en mulig nedsat virkning af behandlingen tages i betragtning, inden der tages beslutning om individuel behandling (se vigtige oplysninger i pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling med COMETRIQ bør indledes af en læge med erfaring i administrationen af anticancer lægemidler.

Dosering

Den anbefalede dosis COMETRIQ er 140 mg én gang daglig, taget som én 80 mg orange kapsel og tre 20 mg grå kapsler. Behandlingen bør fortsættes, indtil patienten ikke længere har klinisk fordel af behandlingen, eller indtil der forekommer uacceptabel toksicitet.

Der bør forventes, at hos et flertal af patienter behandlet med COMETRIQ vil en eller flere dosisjusteringer (reduktion og/eller seponering) blive nødvendige på grund af toksicitet. Patienterne bør derfor overvåges nøje under de første otte ugers behandling (se pkt. 4.4)

Kontrol af formodede lægemiddelbivirkninger kan betyde midlertidig seponering og/eller dosisreduktion ved behandlingen med COMETRIQ. Når dosisreduktion er nødvendig, anbefales det at reducere til 100 mg daglig, administreret som én 80 mg orange kapsel og én 20 mg grå kapsel, og derefter til 60 mg daglig, administreret som tre 20 mg grå kapsler.

Seponeringer af dosering anbefales til kontrol af CTCAE grad 3 eller højere toksiciteter eller uudholdelige grad 2 toksiciteter.

Dosisreduktioner anbefales ved bivirkninger som, hvis de er vedvarende, kunne blive alvorlige eller intolerable.

Da de fleste bivirkninger kan forekomme tidligt i behandlingsforløbet, bør lægen nøje evaluere behandlingen af patienten i de første 8 uger af behandlingen for at afgøre, om dosismodifikationer er nødvendige. Bivirkninger, der generelt opstår tidligt, omfatter hypokalcæmi, hypokaliæmi, thrombocytopeni, hypertension, palmoplantar erythrodysæsthesi-syndrom (PPES), og gastrointestinale (GI) bivirkninger (abdominal- og mundsmerter, slimhindeinflammation, konstipation, diaré, opkastning.

Forekomsten af visse alvorlige bivirkninger (såsom GI-fistel) kan være afhængige af den kumulative dosis og kan fremkomme på et senere trin i behandlingen.

Hvis patienten glemmer at tage en dosis, bør den manglende dosis ikke tages, hvis der er mindre end 12 timer til den næste dosis.

Samtidige administreret lægemidler

Samtidige administreret lægemidler der er potente hæmmere af CYP3A4, bør anvendes med forsigtighed, og kronisk administration af lægemidler, der er potente induktorer af CYP3A4, bør undgås (se pkt. 4.4 og 4.5).

Valg af et alternativt samtidigt administreret lægemiddel uden eller med minimalt potentiale til at inducere eller hæmme CYP3A4 bør overvejes.

Ældre patienter

Der anbefales ikke nogen specifik dosisjustering ved brugen af cabozantinib til ældre mennesker (≥ 65 år). En tendens til øget ratio af SAE'er er imidlertid blevet observeret hos forsøgspersoner i alderen 75 år og ældre.

Race

Der er kun lille erfaring med cabozantinib hos ikke-kaukasiske patienter.

Nedsat nyrefunktion

Cabozantinib bør anvendes med forsigtighed hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Cabozantinib anbefales ikke til patienter med svært nedsat nyrefunktion, da sikkerheden og virkningen ikke er blevet fastslået hos denne population.

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion er den anbefalede dosis cabozantinib 60 mg én gang daglig. Monitorér for bivirkninger og justér dosis eller anvend dosisafbrydelse efter behov (se pkt. 4.2). Cabozantinib anbefales ikke til patienter med svært nedsat leverfunktion, da sikkerheden og virkningen ikke er blevet fastslået hos denne population.

Patienter med nedsat hjertefunktion

Der er begrænsede data for patienter med nedsat hjertefunktion. Der kan ikke gives specifikke anbefalinger for dosering.

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen ved cabozantinib hos børn i alderen < 18 år er endnu ikke blevet fastslået. Der foreligger ingen data.

Administration

Kapslerne skal synkes hele og må ikke åbnes. Patienterne bør instrueres i ikke at spise noget i mindst 2 timer før og til og med 1 time efter at have taget COMETRIQ.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Reduktioner af dosis og seponering forekom hos henholdsvis 79 % og 72 % af patienter behandlet med cabozantinib i det pivotale kliniske studie. To dosisreduktioner var påkrævet hos 41 % af patienterne. Mediantiden til første dosisreduktion var 43 dage og var til første dosisseponering 33 dage. Tæt monitorering af patienterne anbefales derfor under de første 8 ugers behandling (se pkt. 4.2).

Perforationer, fistler og intra-abdominale abscesser

Alvorlige GI perforationer og fistler, af og til med dødelig udgang, og intra-abdominale abscesser er blevet observeret med cabozantinib. Patienter, som for nylig har fået strålebehandling, har inflammatorisk tarmsygdom (f.eks. Crohn's sygdom, ulcerativ colitis, peritonitis eller diverticulitis), har tumorinfiltration af trachea, bronkierne eller øsophagus, har komplikationer fra tidligere GI-kirurgi (især i forbindelse med forsinket eller ufuldstændig opheling) eller har komplikationer fra tidligere strålebehandling af thorakshulen (inklusive mediastinum), bør omhyggeligt evalueres inden indledning af behandling med cabozantinib, og de bør efterfølgende monitoreres tæt for symptomer på perforationer og fistler. Ikke-GI fistler bør udelukkes i tilfælde med indtræden af mucositis efter behandlingens start. Cabozantinib bør seponeres hos patienter, der oplever en GI perforation eller en GI eller ikke-GI fistel.

Thromboemboliske bivirkninger

Bivirkninger i form af venøs thromboemboli og arteriel thromboemboli er blevet observeret med cabozantinib. Cabozantinib bør anvendes med forsigtighed hos patienter med risiko for, eller som har en anamnese, for disse bivirkninger. Cabozantinib bør seponeres hos patienter, som udvikler et akut myokardieinfarkt eller nogen anden klinisk signifikant arteriel thromboembolisk komplikation.

Hæmoragi

Hæmoragi er blevet observeret med cabozantinib. Patienter, der har bevis for involvering af trachea eller bronkierne af tumor eller en anamnese med hæmoptyse forud for indledning af behandlingen, bør evalueres omhyggeligt inden indledning af behandling med cabozantinib. Cabozantinib bør ikke gives til patienter med alvorlig hæmoragi eller nylig hæmoptyse.

Sårkomplikationer

Sårkomplikationer er blevet observeret med cabozantinib. Behandling med cabozantinib bør om muligt stoppes mindst 28 dage forud for planlagt operation. Beslutningen om at genoptage behandling med cabozantinib efter operation bør baseres på klinisk bedømmelse af tilstrækkelig sårheling. Cabozantinib bør seponeres hos patienter med sårhelingskomplikationer, der kræver medicinsk intervention.

Hypertension

Hypertension er blevet observeret med cabozantinib. Alle patienter bør monitoreres for hypertension og om nødvendigt behandles med standard anti-hypertensiv terapi. I tilfælde af vedvarende hypertension på trods af anti-hypertensiver, bør dosis af cabozantinib reduceres. Cabozantinib bør seponeres, hvis hypertension er svær og vedvarende på trods af anti-hypertensiv terapi og dosisreduktion af cabozantinib. I tilfælde af hypertensiv krise, bør cabozantinib seponeres.

Osteonekrose

Bivirkninger med osteonekrose af kæben (ONJ) er blevet observeret med cabozantinib. En oral undersøgelse bør foretages forud for start med cabozantinib og periodisk under behandlingen med cabozantinib. Patienterne bør rådgives med henblik på praktisering af oral hygiejne. Ved invasive dentale indgreb bør behandling med cabozantinib om muligt stoppes mindst 28 dage forud for den

planlagte operation. Der bør udvises forsigtighed hos patienter, der får midler forbundet med ONJ, såsom bisfosfonater. Cabozantinib skal seponeres hos patienter, der oplever ONJ.

Palmoplantar erythrodysestesi-syndrom

Palmoplantar erythrodysestesi-syndrom (PPES) er blevet observeret med cabozantinib. Når PPES er alvorlig, bør seponering af behandling med cabozantinib overvejes. Cabonazinib bør genstartes med en lavere dosis, når PPES er reduceret til grad 1.

Proteinuri

Proteinuri er blevet observeret med cabozantinib. Protein i urinen bør monitoreres regelmæssigt under behandling med cabozantinib. Cabozantinib bør seponeres hos patienter, der udvikler nefrotisk syndrom.

Reversibelt posterior leukoencephalopatisyndrom

Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS), også kendt som Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) er blevet observeret med cabozantinib. Behandling med cabozantinib bør seponeres hos patienter med RPLS.

Forlængelse af QT-interval

Cabozantinib bør anvendes med forsigtighed til patienter med en anamnese for forlængelse af QT-interval, patienter, der tager anti-arytmika, eller patienter med præ-eksisterende hjertelidelse, bradykardi eller elektrolytforstyrrelser. Ved brug af cabozantinib bør man overveje periodisk monitorering med EKG'er under behandlingen og elektrolytter (serum calcium, kalium og magnesium). Samtidig behandling med potente CYP3A4-hæmmere, der kan øge plasmakoncentrationerne af cabozantinib, bør anvendes med forsigtighed.

CYP3A4-inducere og -hæmmere

Cabozantinib er et CYP3A4-substrat. Samtidig administration af cabozantinib med den stærke CYP3A4-hæmmer ketoconazol resulterede i en øgning i cabozantinib plasmaeksposering. Der kræves forsigtighed ved administration af cabozantinib med midler, der er stærke CYP3A4-hæmmere. Samtidig administration af cabozantinib med den stærke CYP3A4-inducer rifampicin resulterede i et fald i cabozantinib plasmaeksposering. Derfor bør kronisk administration af midler, der er stærke CYP3A4-inducere, med cabozantinib undgås. (se pkt. 4.2 og 4.5)

P-glykoprotein-substrater

Cabozantinib var en hæmmer ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), men ikke et substrat, af P-glykoprotein (P-gp) transportaktiviteter i et to-rettet assay-system, der anvender MDCK-MDR1 celler. Cabozantinib kan derfor have potentialet til at øge plasmakoncentrationerne af co-administrerede substrater P-gp. Patienter bør advares mod at tage et P-gp substrat (f.eks. fexofenadin, aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilat, digoxin, colchicin, maraviroc, posaconazol, ranolazin, saxagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan), mens de får cabozantinib.

MRP2-hæmmere

Administration af MRP2-hæmmere kan resultere i øget cabozantinib-plasmakoncentration. Derfor skal samtidig anvendelse af MRP2-hæmmere (f.eks. ciclosporin, efavirenz, emtricitabin) ske med forsigtighed.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Virningen af andre lægemidler på cabozantinib

CYP3A4-hæmmere og -inducere

Administration af den potente CYP3A4-hæmmer ketoconazol (400 mg daglig i 27 dage) til raske frivillige sænkede cabozantinib clearance (med 29 %) og øgede enkelt-dosis plasma cabozantinib eksponering (AUC) med 38 %. Derfor bør co-administration af potente CYP3A4-hæmmere (f.eks. ritonavir, itraconazol, erythromycin, clarithromycin, grapefrugtjuice) med cabozantinib foretages med forsigtighed.

Administration af den potente CYP3A4-inducer rifampicin (600 mg daglig i 31 dage) til raske frivillige øgede cabozantinib-clearance (4,3 gange) og reducerede eksponeringen af cabozantinib i plasma (AUC) efter en enkelt dosis med 77 %. Kronisk co-administration af potente CYP3A4-inducere (f.eks. phenytoin, carbamazepin, rifampicin, phenobarbital eller naturlægemidler indeholdende perikon [*Hypericum perforatum*]) med cabozantinib bør derfor undgås.

Midler til modificering af gastrisk pH

Administration af protonpumpe-hæmmeren (PPI) esomeprazol (40 mg daglig i 6 dage) sammen med en enkelt dosis 100 mg cabozantinib til raske frivillige resulterede ikke i nogen klinisk signifikant effekt på cabozantinibs plasmaeksponering (AUC). Dosisjustering er ikke nødvendig, når midler til modificering af gastrisk pH (dvs. PPI'er, H2-receptorantagonister og antacida) administreres sammen med cabozantinib.

MRP2-hæmmere

In vitro data viser, at cabozantinib er substrat for MRP2. Administration af MRP2-hæmmere kan derfor resultere i øget cabozantinib-plasmakoncentration.

Galdesyrebindende midler

Galdesyrebindende midler såsom colestyramin og colesevelam kan interagere med cabozantinib og kan påvirke absorptionen (eller reabsorptionen) resulterende i potentielt nedsat eksponering (se pkt. 5.2). Den kliniske relevans af disse potentielle interaktioner er ukendt.

Virkning af cabozantinib på andre lægemidler

Virningen af cabozantinib på farmakokinetikken for antikonceptionssteroider er ikke blevet undersøgt. Da uændret kontraceptiv virkning ikke kan garanteres, anbefales yderligere en antikonceptionsmetode, såsom en barrieremetode.

På grund af høje plasmaproteinbindingsniveauer af cabozantinib (se pkt. 5.2), kan plasmaprotein fortrænges, som en mulig interaktion med warfarin. INR værdier skal monitoreres i tilfælde af en sådan kombination.

P-glykoprotein-substrater

Cabozantinib var en hæmmer ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), men ikke et substrat, af P-gp transportaktiviteter i et torettet assay-system, der anvender MDCK-MDR1 celler. Cabozantinib kan derfor have potentialet til at øge plasmakoncentrationerne af co-administrerede substrater af P-gp. Patienter bør advares mod at tage et P-gp substrat (f.eks. fexofenadin, aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilat, digoxin, colchicin, maraviroc, posaconazol, ranolazin, saxagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan), mens de får cabozantinib.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/antikonception hos mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal tilrådes at undgå graviditet, mens de får cabozantinib. Kvindelige partnere til mandlige patienter, der tager cabozantinib, skal også undgå graviditet. Effektive antikonceptionsmetoder bør anvendes af mandlige og kvindelige patienter og deres partnere under behandlingen og i mindst 4 måneder efter fuldførelsen af behandlingen. Da oral antikonception muligvis ikke kan betragtes som "effektive metoder for antikonception", bør de anvendes sammen med en anden metode, såsom en barrieremetode (se pkt. 4.5).

Graviditet

Der findes ingen studier med gravide kvinder, der bruger cabozantinib. Studier af dyr har vist embryo-føtale og teratogene virkninger (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Cabozantinib bør ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med cabozantinib.

Amning

Det vides ikke, om cabozantinib og/eller dets metaboliter udskilles i humant mælk. På grund af den potentielle skade for spædbarnet, bør mødre stoppe med at amme under behandling med cabozantinib og i mindst 4 måneder efter fuldførelsen af behandlingen.

Fertilitet

Der er ingen data om human fertilitet. Baseret på ikke-kliniske sikkerhedsfund, kan mandlig og kvindelig fertilitet blive kompromitteret af behandling med cabozantinib (se pkt. 5.3). Både mænd og kvinder bør tilrådes at søge rådgivning og overveje fertilitetspræservering inden behandling.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Cabozantinib påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Bivirkninger såsom træthed og svaghed er blevet forbundet med cabozantinib. Der bør derfor anbefales forsigtighed, når der køres eller betjenes maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

De mest almindelige alvorlige bivirkninger forbundet med cabozantinib er pneumoni, slimhindeinflammation, hypokalcæmi, dysfagi, dehydrering, lungeemboli og hypertension. De hyppigste bivirkninger af en hvilken som helst grad (oplevet af mindst 20 % af patienterne) omfatter diaré, PPES, vægttab, nedsat appetit, kvalme, træthed, dysgeusi, ændringer i hårfarve, hypertension, stomatitis, konstipation, opkastning, slimhindeinflammation, asteni og dysphoni.

De mest almindelige laboratorieabnormaliteter var øget aspartat aminotransferase (ASAT), øget alanin aminotransferase (ALAT), øget alkalisk fosfatase (ALP), lymfopeni, hypokalcæmi, neutropeni, thrombocytopeni, hypofosfatæmi, hyperbilirubinæmi, hypomagnesiæmi og hypokaliæmi.

Resumé af bivirkninger i tabelformat

Bivirkninger er angivet i Tabel 1 i henhold til MedDRA systemets organklasse- og hyppighedskategorier. Hyppigheder er baseret på alle grader og defineret som: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppering præsenteres bivirkningerne i rækkefølge af faldende alvorlighed.

Tabel 1: Bivirkninger rapporteret med cabozantinib

MedDRA-system-organklasse	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme		absces (inklusive visceral, hud, tand), pneumoni, folliculitis, svampeinfektion (inklusive hud, oral, genital)	aspergilloma	
Det endokrine system		hypothyroidisme		
Metabolisme og ernæring	nedsat appetit, hypokalcæmi, hypofosfatæmi, hyperbilirubinæmi, hypokaliæmi, hypomagnesiæmi	dehydrering, hypoalbuminæmi		

MedDRA-system- organklasse	Meget almindelig (≥1/10)	Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)	Ikke kendt
Psykiske forstyrrelser		angst, depression, konfus tilstand	abnorme drømme, delirium	
Nervesystemet	dysgeusi, hovedpine, svimmelhed	cerebrovaskulær hændelse, perifer neuropati, paræstesi, ageusi, tremor	ataksi, opmærksomheds- forstyrrelse, hepatisk encefalopati, bevidsthedstab, talebesvær, posterior reversibelt encefalopatisyndr om	
Øjne		sløret syn	grå stær, konjunktivitis	
Øre og labyrint		ørepine, tinnitus	hypoacusis	
Hjerte		atrieflimmer	angina pectoris, supraventrikulær takykardi	myokardieinfarkt
Vaskulære sygdomme	hypertension	hypotension, venøs trombose, bleghed, perifer kølighed	arteriel trombose	
Luftveje, thorax og mediastinum	dysfoni, orofaryngeale smerter	ikke- gastrointestinal fistel (inklusive trakeal, pneumomediastin um, trakeo- øsofageal), lungeemboli, blødning i luftvejene (inklusive pulmonær, bronchial, trakeal), aspirationspneum oni	atelektase, faryngealt ødem, pneumonitis	
Mave-tarm- kanalen	diaré, kvalme, stomatitis, konstipation, opkastning, abdominalsmerter, dyspepsi, dysfagi, glossodyni	gastrointestinal perforation, gastrointestinal hæmoragi, pancreatitis, hæmorrider, analfissurer, analinflammation, cheilitis	gastrointestinal fistel, øsofagitis	

MedDRA-system- organklasse	Meget almindelig (≥1/10)	Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)	Ikke kendt
Lever og galdeveje		cholelithiasis		
Hud og subkutane væv	palmoplantar erythrodysestesi-syndrom, ændringer i hårfarve, udslæt, tør hud, alopeci, erytem	hyperkeratose, akne, blister, unormal hårvækst, hudafskalning, hypopigmentation af huden	hudsår, telangiectasi	
Knogler, led, muskler og bindevæv	artralgi, muskelspasmer	Muskuloskeletale brystsmerter, osteonekrose af kæben	rabdomyolyse	
Nyrer og urinveje		proteinuri, dysuri, hæmaturi	akut nyreinsufficiens	
Graviditet, puerperium og den perinatale periode			amenorré, vaginalblødning	
Almene symptomer og reaktioner på administrationssedet	træthed, slimhindeinflammation, asteni	forringet sårheling, kulderystelser, ansigtsødem,	cyster, ansigtssmerter, lokaliseret ødem	
Undersøgelser	vægttab, ALAT, ASAT og alkalisk fosfatase i serum forhøjet, blod-LDH forhøjet, blod-TSH forhøjet, lymfopeni, neutropeni, trombocytopeni	blod-kreatinkinase forhøjet	aktiveret partiel tromboplastintid forkortet, eosinofiltælling forhøjet, trombocytælling forhøjet	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

En værdi for thyroideastimulerende hormon (TSH) over normalen efter den første dosis blev observeret hos 57 % af patienterne på cabozantinib versus 19 % af patienterne på placebo (uanset baseline værdier). Tooghalvfems procent af patienterne i cabozantinib armen havde en forudgående thyroidektomi, og 89 % tog thyroideahormoner forud for den første dosis.

En øgning fra baseline i korrigeret QT-interval efter Fridericia (QTcF) på 10 - 15 ms på dag 29 (men ikke på dag 1) efter indledning af behandling med cabozantinib (ved en dosis på 140 mg qd) blev observeret i et kontrolleret klinisk studie med cancerpatienter. Denne effekt var ikke forbundet med en ændring i morfologien i hjertekurveformen eller nye rytmer. Ingen cabozantinib-behandlede patienter havde en QTcF >500 ms.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**.

4.9 Overdosering

Der er ingen specific behandling for overdosering med cabozantinib og mulige symptomer på overdosering er ikke blevet fastslået.

I tilfælde af mistanke om overdosering bør cabozantinib seponeres og understøttende behandling skal indledes. Metaboliske, kliniske laboratorieparametre bør monitoreres mindst ugentlig eller hvad der anses for klinisk passende for at vurdere mulige ændringstendenser. Bivirkninger forbundet med overdosering skal behandles symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastisk middel, proteinkinase-hæmmer, ATC-kode: L01XE26

Virkningsmekanisme

Cabozantinib er et lille molekyle, der hæmmer multiple receptortyrosinkinaser (RTK'er) impliceret i tumurvækst og angiogenese, patologisk knogle genmodellering og metastatisk progression af cancer. Cabozantinib blev evalueret for dets hæmmende aktivitet mod en række kinaser og blev identificeret som en hæmmer af MET (hepatocyt vækstfaktor receptorprotein) og VEGF (vaskulær endothelial vækstfaktor) receptorer. Derudover hæmmer cabozantinib andre tyrosinkinaser inklusive *RET*, GAS6-receptoren (AXL), stamcellefaktor receptoren (KIT) og Fms-lignende tyrosinkinase-3 (FLT3).

Farmakodynamisk virkning

Cabozantinib udviste dosis-relateret hæmning af tumurvækst, tumor regression og/eller hæmmede metastase i en lang række præ-kliniske tumormodeller.

Virkning med cabozantinib blev observeret hos patienter med medullær thyroideacancer med vildt-type eller mutant *RET*.

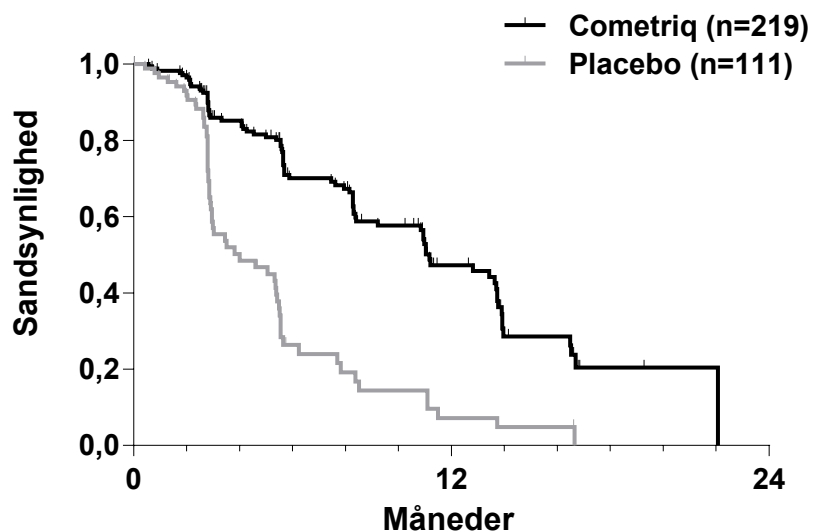
Kliniske data i medullær thyroideacancer

Et multi-center, randomiseret dobbelt-blindet studie sammenlignende cabozantinib (N = 219) med placebo (N = 111) blev gennemført hos patienter med inoperable, lokalt fremskreden eller metastatisk MTC og dokumenteret radiografisk sygdomsprogression inden for 14 måneder forud for indtræden i studie. Et primært mål var at sammenligne progressions-fri overlevelse (PFS) hos patienter, der fik cabozantinib versus patienter, der fik placebo. De sekundære mål var at sammenligne samlet responsrate (ORR) og samlet overlevelse (OS). Centraliseret, uafhængig, blindet gennemgang af data blev brugt ved vurderingen af PFS og ORR. Patienterne blev behandlet indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Resultatet af PFS-analysen, baseret på den centrale gennemgang RECIST vurdering, påviste en statistisk signifikant forskel i varigheden af PFS med cabozantinib versus placebo: Median varigheden var 11,2 måneder for forsøgspersoner i cabozantinib-armen versus 4,0 måneder for forsøgspersoner i placebo-armen (stratificeret fareratio [HR] = 0,28; 95 % CI: 0,19, 0,40; $p < 0,0001$; [Figur 1](#)). PFS-resultaterne var konsistente på tværs af alle evaluerede baseline og demografiske undergrupper, inklusive forudgående behandling med tyrosinkinase-hæmmere (der kan have bestået af midler målrettet mod veje forbundet med anti-angiogenese), *RET*-mutationsstatus (inklusive forsøgspersoner dokumenteret ikke at have *RET*-mutationer), forudgående anticancer- eller strålebehandlingsstatus eller eksistensen af knoglemetastaser.

ORR var henholdsvis 27,9 % og 0 % for forsøgspersoner i cabozantinib-armen og placebo-armen ($p < 0,0001$; Tabel 2). Median varigheden af objektivi respons var 14,6 måneder (95 % CI: 11,1-17,5) for forsøgspersoner i cabozantinib-armen.

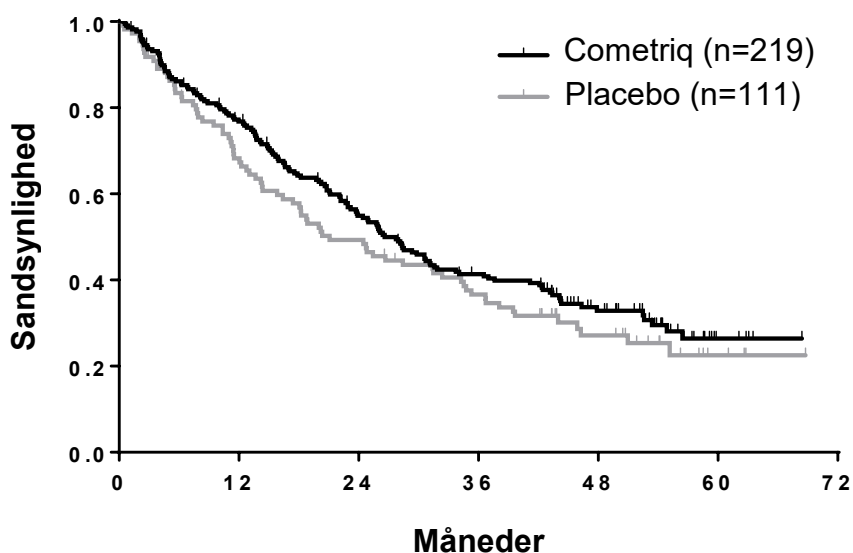
Figur 1: Kaplan Meier kurve for progressionfri overlevelse



Antal forsøgspersoner med risiko								
Måned	0	3	6	9	12	15	18	21
Cometriq	219	121	78	55	31	12	2	1
Placebo	111	35	11	6	3	2	0	0

Den endelige analyse af OS blev gennemført, efter at 218 hændelser (dødsfald) var forekommet og viser en tendens til en øgning i median overlevelse på 5,5 måneder i cabozantinib-armen: Median (måneder) 26,6 for cabozantinib vs. 21,1 for placebo (HR = 0,85 [95 % CI: 0,64-1,12], p = 0,2409).

Figur 2: Kaplan-Meier kurve for samlet overlevelse



Tabel 2: Resumé af nøgle virkningsfund

	Cabozantinib	Placebo
	11,2 måneder	4,0 måneder
Median for progressionsfri overlevelse	HR: 0,28 (0,19-0,40) p < 0,0001	
	26,6 måneder	21,1 måneder
Median for samlet overlevelse	HR: 0,85 (0,64-1,12) p = 0,2409	
Samlet responsrate^a (95 % CI)	27,9 % (21,9-34,5 %)	0 %
	p < 0,0001	
Varighed af respons; median (95 % CI)	14,6 måneder (11,1-17,5)	N/A
Sygdoms kontrolrate^b (95 % CI)	55,3 % (48,3-62,2 %)	13,5 % (7,6-21,6 %)
Calcitonin respons^a	47 % (49/104) ^c	3 % (1/40) ^c
CEA respons^a	33 % (47/143) ^c	2 % (1/55) ^c

^a Respons = CR + PR

^b Sygdoms kontrolrate = SD + ORR

^c Omfatter patienter, der kunne evalueres for respons

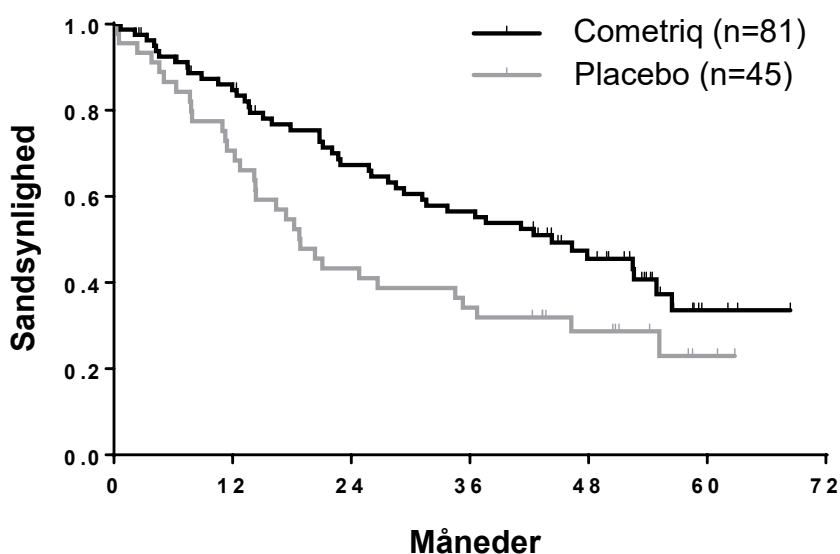
RET-mutationsstatus

Af de 215 forsøgspersoner med tilstrækkelige data til bestemmelse af mutationsstatus blev 78,6 % (n=169) klassificeret som *RET*-mutationspositive (hvoraf 126 var positive for M918T-mutationen), og 21,4 % (n=46) blev klassificeret som *RET*-mutationsnegative. For yderligere 115 forsøgspersoner kunne *RET*-mutationsstatus ikke bestemmes eller var uklar. Alle tre undergrupper viste øget PFS i cabozantinib-armen sammenlignet med placebo-armen (HR'er på henholdsvis 0,23, 0,53, og 0,30 for *RET*-mutationspositive, -negative og ukendte undergrupper). De objektive responsrater målt i disse undergrupper var generelt konsistente med PFS-resultaterne, med *RET*-mutationspositive, -negative og ukendte undergrupper udvisende tumorresponsrater på henholdsvis 32 %, 22 % og 25 %.

Yderligere genetisk analyse viste, at en lille del af patienterne husede somatiske tumormutationer i *HRAS*, *KRAS* eller *NRAS*. Disse patienter (n=16) udviste signifikant forlængelse af PFS (HR på 0,15) og en objektiv responsrate på 31 %. *RET*-mutation negative patienter uden bevis for RAS mutation (n=33) udviste en nedsat PFS-fordel på cabozantinib (HR på 0,87) og en lavere responsrate på 18 % sammenlignet med andre mutationsundergrupper.

En signifikant forbedring i OS blev observeret i undergruppen af *RET*-M918T-mutationspositive patienter (n=81/219 i cabozantinib-armen): 44,3 måneder i cabozantinib-armen vs. 18,9 måneder i placebo-armen (HR = 0,60; p = 0,0255). Der var ingen forbedring i de *RET*-M918T-negative og ukendte undersgrupper.

Figur 3: Kaplan-Meier analyse af OS blandt forsøgspersoner med en *RET*-M918T-mutation



Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udskudt forpligtelsen at indsende resultaterne af studier med cabozantinib i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandlingen af maligne, faste tumorer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”.

Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration af cabozantinib opnås cabozantinib-peak-plasmakoncentrationer 2 til 5 timer efter dosering. Plasmakoncentrations-tids-profiler viser endnu en absorptionstop cirka 24 timer efter administration, hvilket antyder, at cabozantinib kan gennemgå enterohepatisk recirkulation.

Gentagen daglig dosering af cabozantinib på 140 mg i 19 dage resulterede i cirka en 4- til 5-dobbelt middel cabozantinib akkumulation (baseret på AUC) sammenlignet med administration af en enkelt dosis; steady state opnås på cirka dag 15.

Et måltid med højt fedtindhold øgede moderat C_{max} - og AUC-værdier (henholdsvis 41 % og 57 %) relativt til fastende tilstande hos raske frivillige, der fik en enkelt 140 mg oral cabozantinib dosis. Der er ingen oplysninger om den nøjagtige virkning af føde taget 1 time efter administration af cabozantinib.

Fordeling

Cabozantinib er yderst proteinbundet *in vitro* i humant plasma ($\geq 99,7\%$). Baseret på den populationsfarmakokinetiske (PK) model, er fordelingsvolumen (V/F) cirka 349 liter (SE: $\pm 2,73\%$).

Proteinbindingen var ikke ændret hos forsøgspersoner med let til moderat nedsat nyre- eller leverfunktion.

Biotransformation

Cabozantinib blev metaboliseret *in vivo*. Der var fire metaboliter tilstede i plasma ved eksponeringer (AUC) større end 10 % af moderstoffet XL184-N-oxid, XL184 amid spaltningsprodukt, XL184 monohydroxysulfat og 6-desmethylamid spaltningsprodukt sulfat. To ikke-konjugerede metaboliter

(XL184-N-oxid og XL184 amid spaltningsprodukt), der besidder <1 % af on-target kinasehæmningspotentialitet af moderstoffet cabozantinib, hver repræsenterende <10 % af total lægemiddelrelateret plasmaeksposering.

Cabozantinib er et substrat for CYP3A4-metabolisme *in vitro*, som et neutraliserende antistof til CYP3A4-hæmmede dannelsen af metabolit XL184 N-oxid med >80 % i en NADPH-katalyseret human lever mikrosomal (HLM) inkubation; som en kontrast havde neutraliserende antistoffer over for CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 og CYP2E1 ingen effekt på dannelsen af cabozantinib metabolit. Et neutraliserende antistof over for CYP2C9 viste en minimal effekt på dannelsen af cabozantinib metabolit (dvs. en <20 % reduktion).

Elimination

Plasma terminal halveringstid for cabozantinib i studier med enkeltdosis hos raske frivillige er cirka 120 timer. Mean clearance (CL/F) ved steady-state hos cancerpatienter blev estimeret til at være 4,4 l/t i en PK-analyse af populationen. Inden for en 48-dages indsamlingsperiode efter en enkelt dosis ¹⁴C-cabozantinib hos raske frivillige, blev cirka 81 % af den totalt administrerede radioaktivitet genfundet med 54 % i fæces og 27 % i urin.

Farmakokinetik i specielle patientpopulationer

Nedsat nyrefunktion

Resultater fra et studie hos patienter med nedsat nyrefunktion indikerer, at ratioerne af middelværdierne beregnet ved mindste kvadraters metode for plasme-cabozantinib, C_{max} og AUC_{0-inf} var 19 % og 30 % højere hos forsøgspersoner med let nedsat nyrefunktion (90 % CI for C_{max} 91,60 % til 155,51 %; AUC_{0-inf} 98,79 % til 171,26 %) og 2 % og 6-7 % højere (90 % CI for C_{max} 78,64 % til 133,52 %; AUC_{0-inf} 79,61 % til 140,11 %) hos forsøgspersoner med moderat nedsat nyrefunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Patienter med svært nedsat nyrefunktion er ikke blevet undersøgt.

Nedsat leverfunktion

Resultater fra et studie med patienter med nedsat leverfunktion indikerer, at eksponeringen (AUC_{0-inf}) øgedes med henholdsvis 81 % og 63 % hos forsøgspersoner med let og moderat nedsat leverfunktion (90 % CI for AUC_{0-inf} : 121,44 % til 270,34 % ved let og 107,37 % til 246,67 % ved moderat nedsat leverfunktion). Patienter med svært nedsat leverfunktion er ikke blevet undersøgt.

Race

Ingen data er tilgængelige for at kunne bestemme en forskel i farmakokinetikken baseret på race.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Følgende bivirkninger er set i dyrestudier efter eksponering for plasmakoncentrationer, der svarer til human-terapeutiske doser. Disse bivirkninger er ikke observeret i kliniske studier, men anses for at være klinisk relevante:

Hos rotte og hund i gentaget-dosis toksicitetsstudier op til 6 måneders varighed, var målorganer for toksicitet mave-tarmkanalen, lymfevæv, nyre-, binyre- og reproduktionsvejs-væv. Niveauer uden observerede bivirkninger (NOAEL) for disse fund var under humane kliniske eksponeringsniveauer ved den tilsligtede terapeutiske dosis.

Cabozantinib har ikke udvist mutagent eller klastogent potentiale i et standardbatteri af analyser til bestemmelse af genotoksicitet. Cabozantinibs karcinogene potentiale er blevet evalueret hos to arter: rasH2-transgene mus og Sprague-Dawley-rotter. I det 2-årige karcinogenicitetsstudie med rotter bestod de cabozantinib-relaterede neoplastiske fund af en øget forekomst af benignt fæokromocytom, alene eller i kombination med malignt fæokromocytom/komplekst malignt fæokromocytom i binyremarven hos begge køn ved eksponering et stykke under den tilsligtede eksponering hos mennesker. Den kliniske relevans af de observerede neoplastiske læsioner hos rotter er uvis, men vil

sandsynligvis være lille. Cabozantinib var ikke karcinogent i rasH2-musemodellen ved en eksponering, der var anelse højere end den tilsigtede terapeutiske eksponering hos mennesker.

Fertilitetsstudier hos rotter har vist reduceret fertilitet hos hanner og hunner. Ydermere blev der observeret hypospermatogenese hos hanhunde ved eksponeringsniveauer under det kliniske eksponeringsniveau ved den tilsigtede terapeutiske dosis til mennesker.

Embryo-føtale udviklingsstudier blev udført på rotter og kaniner. Hos rotter medførte cabozantinib postimplantationstab, føtalt ødem, hareskår/ganespalte, dermal aplasi og knækket eller rudimentær hale. Hos kaniner producerede cabozantinib ændringer i føtalt bløddelsvæv (reduceret størrelse på milten, lille eller manglende intermediaer lunge-del) og øget føtal incidens af totale misdannelser. NOAEL for embryo-føtal toksicitet og teratogene fund var under humane kliniske eksponeringsniveauer ved den tilsigtede terapeutiske dosis.

Juvenile rotter (sammenlignelig med en >2 år gammel pædiatrisk population), der fik cabozantinib, udviste øgede WBC-parametre, nedsat hæmatopoiese, pubertetsalder/umodent kvindeligt reproduktionssystem (uden forsinket vaginal åbning), abnormaliteter af tænderne, reduceret mineralindhold og densitet af knoglerne, leverpigmentering og hyperplasi af galdeveje. Fund i uterus/ovarier og nedsat hæmatopoiese syntes at være forbigående, mens virkninger på knogleparametre og leverpigmentering var vedblivende. Evalueringer hos juvenile rotter (sammenlignelig med <2 år gammel pædiatrisk population) er ikke udført.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Kapslens indhold

Mikrokrystallinsk cellulose
Croscarmellosenatrium
Natriumstivelsesglycolat
Kolloid vandfri silica
Stearinsyre

Kapselskal

Gelatine
Sort jernoxid (E172)
Titandioxid (E171)

Prægeblæk

Shellac
Sort jernoxid (E172)
Propylenglycol

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

Opbevares i den originale emballage for beskyttelse mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/PE/PCTFE-Al blisterpakninger med folie bagside, forseget på en sekundær, varmeforseget kortpakning.

Blisterkort indeholdende :

21 x 20 mg kapsler (60 mg/dag dosis som forsyning til 7 dage)

28-dages pakning indeholdende:

84 kapsler (4 blisterkort med 21 x 20 mg) (60 mg/dag dosis som forsyning til 28 dage)

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/890/001 21 x 20 mg kapsler (60 mg/dag dosis som forsyning til 7 dage)

EU/1/13/890/004 84 kapsler (4 blisterkort med 21 x 20 mg) (60 mg/dag dosis som forsyning til 28 dage)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. marts 2014

Dato for seneste fornyelse: 08. januar 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs <http://www.ema.europa.eu> hjemmeside og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside www.dkma.dk.

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle mistænkte bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

COMETRIQ 20 mg hårde kapsler
COMETRIO 80 mg hårde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Én hård kapsel indeholder cabozantinib (*S*)-malat svarende til 20 mg eller 80 mg cabozantinib. Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hård kapsel.

De hårde kapsler er grå med "XL184 20mg" trykt i sort på kapslens krop. Kapslen indeholder et elfenbenshvidt til hvidt pulver.

De hårde kapsler er orange med "XL184 80mg" trykt i sort på kapslens krop. Kapslen indeholder et elfenbenshvidt til hvidt pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

COMETRIQ er indiceret til behandling af voksne patienter med progressiv, inoperabel, lokal fremskreden eller metastatisk thyroideacarcinom.

For patienter, hos hvem Rearranged during Transfection (*RET*) mutationsstatus ikke er kendt eller negativ, bør en mulig nedsat virkning af behandlingen tages i betragtning, inden der tages beslutning om individuel behandling (se vigtige oplysninger i pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling med COMETRIQ bør indledes af en læge med erfaring i administrationen af anticancer lægemidler.

Dosering

Den anbefalede dosis COMETRIQ er 140 mg én gang daglig, taget som én 80 mg orange kapsel og tre 20 mg grå kapsler. Behandlingen bør fortsættes, indtil patienten ikke længere har klinisk fordel af behandlingen, eller indtil der forekommer uacceptabel toksicitet.

Der bør forventes, at hos et flertal af patienter behandlet med COMETRIQ vil en eller flere dosisjusteringer (reduktion og/eller seponering) blive nødvendige på grund af toksicitet. Patienterne bør derfor overvåges nøje under de første otte ugers behandling (se pkt. 4.4)

Kontrol af formodede lægemiddelbivirkninger kan betyde midlertidig seponering og/eller dosisreduktion ved behandlingen med COMETRIQ. Når dosisreduktion er nødvendig, anbefales det at reducere til 100 mg daglig, administreret som én 80 mg orange kapsel og én 20 mg grå kapsel, og derefter til 60 mg daglig, administreret som tre 20 mg grå kapsler.

Seponeringer af dosering anbefales til kontrol af CTCAE grad 3 eller højere toksiciteter eller uudholdelige grad 2 toksiciteter.

Dosisreduktioner anbefales ved bivirkninger som, hvis de er vedvarende, kunne blive alvorlige eller intolerable.

Da de fleste bivirkninger kan forekomme tidligt i behandlingsforløbet, bør lægen nøje evaluere behandlingen af patienten i de første 8 uger af behandlingen for at afgøre, om dosismodifikationer er nødvendige. Bivirkninger, der generelt opstår tidligt, omfatter hypokalcæmi, hypokaliæmi, thrombocytopeni, hypertension, palmoplantar erythrodysesthesi-syndrom (PPES), og gastrointestinale (GI) bivirkninger (abdominal- og mundsmerter, slimhindeinflammation, konstipation, diaré, opkastning).

Forekomsten af visse alvorlige bivirkninger (såsom GI-fistel) kan være afhængige af den kumulative dosis og kan fremkomme på et senere trin i behandlingen.

Hvis patienten glemmer at tage en dosis, bør den manglende dosis ikke tages, hvis der er mindre end 12 timer til den næste dosis.

Samtidige administreret lægemidler

Samtidige administreret lægemidler, der er potente hæmmere af CYP3A4, bør anvendes med forsigtighed, og kronisk administration af lægemidler, der er potente induktorer af CYP3A4, bør undgås (se pkt. 4.4 og 4.5).

Valg af et alternativt samtidigt administreret lægemiddel uden eller med minimalt potentiale til at inducere eller hæmme CYP3A4 bør overvejes.

Ældre patienter

Der anbefales ikke nogen specifik dosisjustering ved brugen af cabozantinib til ældre mennesker (≥ 65 år). En tendens til øget ratio af SAE'er er imidlertid blevet observeret hos forsøgspersoner i alderen 75 år og ældre.

Race

Der er kun lille erfaring med cabozantinib hos ikke-kaukasiske patienter.

Nedsat nyrefunktion

Cabozantinib bør anvendes med forsigtighed hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Cabozantinib anbefales ikke til patienter med svært nedsat nyrefunktion, da sikkerheden og virkningen ikke er blevet fastslået hos denne population.

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med let eller moderat nedsat leverfunktion er den anbefalede dosis cabozantinib 60 mg én gang daglig. Monitorér for bivirkninger og justér dosis eller anvend dosisafbrydelse efter behov (se pkt. 4.2). Cabozantinib anbefales ikke til patienter med svært nedsat leverfunktion, da sikkerheden og virkningen ikke er blevet fastslået hos denne population.

Patienter med nedsat hjertefunktion

Der er begrænsede data for patienter med nedsat hjertefunktion. Der kan ikke gives specifikke anbefalinger for dosering.

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen ved cabozantinib hos børn i alderen < 18 år er endnu ikke blevet fastslået. Der foreligger ingen data.

Administration

Kapslerne skal synkes hele og må ikke åbnes. Patienterne bør instrueres i ikke at spise noget i mindst 2 timer før og til og med 1 time efter at have taget COMETRIQ.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Reduktioner af dosis og seponering forekom hos henholdsvis 79 % og 72 % af patienter behandlet med cabozantinib i det pivotale kliniske studie. To dosisreduktioner var påkrævet hos 41 % af patienterne. Mediantiden til første dosisreduktion var 43 dage og var til første dosisseponering 33 dage. Tæt monitorering af patienterne anbefales derfor under de første 8 ugers behandling (se pkt. 4.2).

Perforationer, fistler og intra-abdominale abscesser

Alvorlige GI perforationer og fistler, af og til med dødelig udgang, og intra-abdominale abscesser er blevet observeret med cabozantinib. Patienter, som for nylig har fået strålebehandling, har inflammatorisk tarmsygdom (f.eks. Crohn's sygdom, ulcerativ colitis, peritonitis eller diverticulitis), har tumorinfiltration af trachea, bronkierne eller øsofagus, har komplikationer fra tidligere GI-kirurgi (især i forbindelse med forsinket eller ufuldstændig ophealing) eller har komplikationer fra tidligere strålebehandling af thorakshulen (inklusive mediastinum), bør omhyggeligt evalueres inden indledning af behandling med cabozantinib, og de bør efterfølgende monitoreres tæt for symptomer på perforationer og fistler. Ikke-GI fistler bør udelukkes i tilfælde med indtræden af mucositis efter behandlingens start. Cabozantinib bør seponeres hos patienter, der oplever en GI perforation eller en GI eller ikke-GI fistel.

Thromboemboliske bivirkninger

Bivirkninger i form af venøs thromboemboli og arteriel thromboemboli er blevet observeret med cabozantinib. Cabozantinib bør anvendes med forsigtighed hos patienter med risiko for, eller som har en anamnese, for disse bivirkninger. Cabozantinib bør seponeres hos patienter, som udvikler et akut myokardieinfarkt eller nogen anden klinisk signifikant arteriel thromboembolisk komplikation.

Hæmoragi

Hæmoragi er blevet observeret med cabozantinib. Patienter, der har bevis for involvering af trachea eller bronkierne af tumor eller en anamnese med hæmoptyse forud for indledning af behandlingen, bør evalueres omhyggeligt inden indledning af behandling med cabozantinib. Cabozantinib bør ikke gives til patienter med alvorlig hæmoragi eller nylig hæmoptyse.

Sårkomplikationer

Sårkomplikationer er blevet observeret med cabozantinib. Behandling med cabozantinib bør om muligt stoppes mindst 28 dage forud for planlagt operation. Beslutningen om at genoptage behandling med cabozantinib efter operation bør baseres på klinisk bedømmelse af tilstrækkelig sårheling. Cabozantinib bør seponeres hos patienter med sårhelingskomplikationer, der kræver medicinsk intervention.

Hypertension

Hypertension er blevet observeret med cabozantinib. Alle patienter bør monitoreres for hypertension og om nødvendigt behandles med standard anti-hypertensiv terapi. I tilfælde af vedvarende hypertension på trods af anti-hypertensiver, bør dosis af cabozantinib reduceres. Cabozantinib bør seponeres, hvis hypertension er svær og vedvarende på trods af anti-hypertensiv terapi og dosisreduktion af cabozantinib. I tilfælde af hypertensiv krise, bør cabozantinib seponeres.

Osteonekrose

Bivirkninger med osteonekrose af kæben (ONJ) er blevet observeret med cabozantinib. En oral undersøgelse bør foretages forud for start med cabozantinib og periodisk under behandlingen med

cabozantinib. Patienterne bør rådgives med henblik på praktisering af oral hygiejne. Ved invasive dentale indgreb bør behandling med cabozantinib om muligt stoppes mindst 28 dage forud for den planlagte operation. Der bør udvises forsigtighed hos patienter, der får midler forbundet med ONJ, såsom bisfosfonater. Cabozantinib skal seponeres hos patienter, der oplever ONJ.

Palmoplantar erythrodysestesi-syndrom

Palmoplantar erythrodysestesi-syndrom (PPES) er blevet observeret med cabozantinib. Når PPES er alvorlig, bør seponering af behandling med cabozantinib overvejes. Cabozantinib bør genstartes med en lavere dosis, når PPES er reduceret til grad 1.

Proteinuri

Proteinuri er blevet observeret med cabozantinib. Protein i urinen bør monitoreres regelmæssigt under behandling med cabozantinib. Cabozantinib bør seponeres hos patienter, der udvikler nefrotisk syndrom.

Reversibelt posterior leukoencephalopatisyndrom

Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS), også kendt som Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES) er blevet observeret med cabozantinib. Behandling med cabozantinib bør seponeres hos patienter med RPLS.

Forlængelse af QT-interval

Cabozantinib bør anvendes med forsigtighed til patienter med en anamnese for forlængelse af QT-interval, patienter, der tager anti-arytmika, eller patienter med præ-eksisterende hjertelidelse, bradykardi eller elektrolytforstyrrelser. Ved brug af cabozantinib bør man overveje periodisk monitorering med EKG'er under behandlingen og elektrolytter (serum calcium, kalium og magnesium). Samtidig behandling med potente CYP3A4-hæmmere, der kan øge plasmakoncentrationerne af cabozantinib, bør anvendes med forsigtighed.

CYP3A4-inducere og -hæmmere

Cabozantinib er et CYP3A4-substrat. Samtidig administration af cabozantinib med den stærke CYP3A4-hæmmer ketoconazol resulterede i en øgning i cabozantinib plasmaeksposering. Der kræves forsigtighed ved administration af cabozantinib med midler, der er stærke CYP3A4-hæmmere. Samtidig administration af cabozantinib med den stærke CYP3A4-inducer rifampicin resulterede i et fald i cabozantinib plasmaeksposering. Derfor bør kronisk administration af midler, der er stærke CYP3A4-inducere, med cabozantinib undgås. (se pkt. 4.2 og 4.5)

P-glykoprotein-substrater

Cabozantinib var en hæmmer ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), men ikke et substrat, af P-glykoprotein (P-gp) transportaktiviteter i et to-rettet assay-system, der anvender MDCK-MDR1 celler. Cabozantinib kan derfor have potentialet til at øge plasmakoncentrationerne af co-administrerede substrater P-gp. Patienter bør advares mod at tage et P-gp substrat (f.eks. fexofenadin, aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilat, digoxin, colchicin, maraviroc, posaconazol, ranolazin, saxagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan), mens de får cabozantinib.

MRP2-hæmmere

Administration af MRP2-hæmmere kan resultere i øget cabozantinib-plasmakoncentration. Derfor skal samtidig anvendelse af MRP2-hæmmere (f.eks. ciclosporin, efavirenz, emtricitabin) ske med forsigtighed.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Virningen af andre lægemidler på cabozantinib

CYP3A4-hæmmere og -inducere

Administration af den potente CYP3A4-hæmmer ketoconazol (400 mg daglig i 27 dage) til raske frivillige sænkede cabozantinib clearance (med 29 %) og øgede enkelt-dosis plasma cabozantinib eksponering (AUC) med 38 %. Derfor bør co-administration af potente CYP3A4-hæmmere

(f.eks. ritonavir, itraconazol, erythromycin, clarithromycin, grapefrugtjuice) med cabozantinib foretages med forsigtighed.

Administration af den potente CYP3A4-inducer rifampicin (600 mg daglig i 31 dage) til raske frivillige øgede cabozantinib-clearance (4,3 gange) og reducerede eksponeringen af cabozantinib i plasma (AUC) efter en enkelt dosis med 77 %. Kronisk co-administration af potente CYP3A4-inducere (f.eks. phenytoin, carbamazepin, rifampicin, phenobarbital eller naturlægemidler indeholdende perikon [*Hypericum perforatum*]) med cabozantinib bør derfor undgås.

Midler til modificering af gastrisk pH

Administration af protonpumpe-hæmmeren (PPI) esomeprazol (40 mg daglig i 6 dage) sammen med en enkelt dosis 100 mg cabozantinib til raske frivillige resulterede ikke i nogen klinisk signifikant effekt på cabozantinibs plasmaeksponering (AUC). Dosisjustering er ikke nødvendig, når midler til modificering af gastrisk pH (dvs. PPI'er, H₂-receptorantagonister og antacida) administreres sammen med cabozantinib.

MRP2-hæmmere

In vitro data viser, at cabozantinib er substrat for MRP2. Administration af MRP2-hæmmere kan derfor resultere i øget cabozantinib-plasmakoncentration.

Galdesyrebindende midler

Galdesyrebindende midler såsom colestyramin og colesevelam kan interagere med cabozantinib og kan påvirke absorptionen (eller reabsorptionen) resulterende i potentielt nedsat eksponering (se pkt. 5.2). Den kliniske relevans af disse potentielle interaktioner er ukendt.

Virkning af cabozantinib på andre lægemidler

Virkningen af cabozantinib på farmakokinetikken for antikonceptionssteroider er ikke blevet undersøgt. Da uændret kontraceptiv virkning ikke kan garanteres, anbefales yderligere en antikonceptionsmetode, såsom en barrieremetode.

På grund af høje plasmaproteinbindingsniveauer af cabozantinib (se pkt. 5.2), kan plasmaprotein fortrænges, som en mulig interaktion med warfarin. INR værdier skal monitoreres i tilfælde af en sådan kombination.

P-glykoprotein-substrater

Cabozantinib var en hæmmer (IC₅₀ = 7,0 µM), men ikke et substrat, af P-gp transportaktiviteter i et torettet assay-system, der anvender MDCK-MDR1 celler. Cabozantinib kan derfor have potentialet til at øge plasmakoncentrationerne af co-administrerede substrater af P-gp. Patienter bør advares mod at tage et P-gp substrat (f.eks. fexofenadin, aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilat, digoxin, colchicin, maraviroc, posaconazol, ranolazin, saxagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan), mens de får cabozantinib.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/antikonception hos mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal tilrådes at undgå graviditet, mens de får cabozantinib. Kvindelige partnere til mandlige patienter, der tager cabozantinib, skal også undgå graviditet. Effektive antikonceptionsmetoder bør anvendes af mandlige og kvindelige patienter og deres partnere under behandlingen og i mindst 4 måneder efter fuldførelsen af behandlingen. Da oral antikonception muligvis ikke kan betragtes som "effektive metoder for antikonception", bør de anvendes sammen med en anden metode, såsom en barrieremetode (se pkt. 4.5).

Graviditet

Der findes ingen studier med gravide kvinder, der bruger cabozantinib. Studier af dyr har vist embryo-føtale og teratogene virkninger (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Cabozantinib bør ikke anvendes under graviditet, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling med cabozantinib.

Amning

Det vides ikke, om cabozantinib og/eller dets metaboliter udskilles i humant mælk. På grund af den potentielle skade for spædbarnet, bør mødre stoppe med at amme under behandling med cabozantinib og i mindst 4 måneder efter fuldførelsen af behandlingen.

Fertilitet

Der er ingen data om human fertilitet. Baseret på ikke-kliniske sikkerhedsfund, kan mandlig og kvindelig fertilitet blive kompromitteret af behandling med cabozantinib (se pkt. 5.3). Både mænd og kvinder bør tilrådes at søge rådgivning og overveje fertilitetspræservering inden behandling.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Cabozantinib påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Bivirkninger såsom træthed og svaghed er blevet forbundet med cabozantinib. Der bør derfor anbefales forsigtighed, når der køres eller betjenes maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

De mest almindelige alvorlige bivirkninger forbundet med cabozantinib er pneumoni, slimhindeinflammation, hypokalcæmi, dysfagi, dehydrering, lungeemboli og hypertension. De hyppigste bivirkninger af en hvilken som helst grad (oplevet af mindst 20 % af patienterne) omfatter diaré, PPES, vægttab, nedsat appetit, kvalme, træthed, dysgeusi, ændringer i hårfarve, hypertension, stomatitis, konstipation, opkastning, slimhindeinflammation, asteni og dysphoni.

De mest almindelige laboratorieabnormaliteter var øget aspartat aminotransferase (ASAT), øget alanin aminotransferase (ALAT), øget alkalisk fosfatase (ALP), lymfopeni, hypokalcæmi, neutropeni, thrombocytopeni, hypofosfatæmi, hyperbilirubinæmi, hypomagnesiæmi og hypokaliæmi.

Resumé af bivirkninger i tabelformat

Bivirkninger er angivet i Tabel 1 i henhold til MedDRA systemets organklasse- og hyppighedskategorier. Hyppigheder er baseret på alle grader og defineret som: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppering præsenteres bivirkningerne i rækkefølge af faldende alvorlighed.

Tabel 1: Bivirkninger rapporteret med cabozantinib

MedDRA– system- organklasse	Meget almindelig ($\geq 1/10$)	Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme		absces (inklusive visceral, hud, tand), pneumoni, folliculitis, svampeinfektion (inklusive hud, oral, genital)	aspergilloma	
Det endokrine system		hypothyroidisme		
Metabolisme og ernæring	nedsat appetit, hypokalcæmi, hypofosfatæmi, hyperbilirubinæmi, hypokaliæmi, hypomagnesiæmi	dehydrering, hypoalbuminæmi		

MedDRA– system- organklasse	Meget almindelig (≥1/10)	Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)	Ikke kendt
Psykiske forstyrrelser		angst, depression, konfus tilstand	abnorme drømme, delirium	
Nervesystemet	dysgeusi, hovedpine, svimmelhed	cerebrovaskulær hændelse, perifer neuropati, paræstesi, ageusi, tremor	ataksi, opmærksomhedsf orstyrrelse, hepatisk encefalopati, bevidsthedstab, talebesvær, posterior reversibelt encefalopatisyndr om	
Øjne		sløret syn	grå stær, konjunktivitis	
Øre og labyrint		ørepine, tinnitus	hypoacusis	
Hjerte		atrieflimmer	angina pectoris, supraventrikulær takykardi	myokardieinfarkt
Vaskulære sygdomme	hypertension	hypotension, venøs trombose, bleghed, perifer kølighed	arteriel trombose	
Luftveje, thorax og mediastinum	dysfoni, orofaryngeale smerter	ikke- gastrointestinal fistel (inklusive trakeal, pneumomediastin um, trakeo- øsofageal), lungeemboli, blødning i luftvejene (inklusive pulmonær, bronchial, trakeal), aspirationspneum oni	atelektase, faryngealt ødem, pneumonitis	
Mave-tarm- kanalen	diaré, kvalme, stomatitis, konstipation, opkastning, abdominalsmerter, dyspepsi, dysfagi, glossodyni	gastrointestinal perforation, gastrointestinal hæmoragi, pancreatitis, hæmorrider, analfissurer, analinflammation, cheilitis	gastrointestinal fistel, øsofagitis	

MedDRA– system- organklasse	Meget almindelig (≥1/10)	Almindelig (≥1/100 til <1/10)	Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)	Ikke kendt
Lever og galdeveje		cholelithiasis		
Hud og subkutane væv	palmoplantar erytrodysæstesi- syndrom, ændringer i hårfarve, udslæt, tør hud, alopeci, erytem	hyperkeratose, akne, blister, unormal hårvækst, hudafskalning, hypopigmentation af huden	hudsår, telangiectasi	
Knogler, led, muskler og bindevæv	artralgi, muskelspasmer	Muskuloskeletale brystsmerter, osteonekrose af kæben	rabdomyolyse	
Nyrer og urinveje		proteinuri, dysuri, hæmaturi	akut nyreinsufficiens	
Graviditet, puerperium og den perinatale periode			amenorré, vaginalblødning	
Almene symptomer og reaktioner på administrationss- tedet	træthed, slimhindeinflamma- tion, asteni	forringet sårheling, kulderystelser, ansigtsødem,	cyster, ansigtssmerter, lokaliseret ødem	
Undersøgelser	vægttab, ALAT, ASAT og alkalisk fosfatase i serum forhøjet, blod-LDH forhøjet, blod-TSH forhøjet, lymfopeni, neutropeni, trombocytopeni	blod- kreatinkinase forhøjet	aktiveret partiel tromboplastintid forkortet, eosinofiltælling forhøjet, trombocytælling forhøjet	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

En værdi for thyroideastimulerende hormon (TSH) over normalen efter den første dosis blev observeret hos 57 % af patienterne på cabozantinib versus 19 % af patienterne på placebo (uanset baseline værdier). Tooghalvfems procent af patienterne i cabozantinib armen havde en forudgående thyroidektomi, og 89 % tog thyroideahormoner forud for den første dosis.

En øgning fra baseline i korrigeret QT-interval efter Fridericia (QTcF) på 10 - 15 ms på dag 29 (men ikke på dag 1) efter indledning af behandling med cabozantinib (ved en dosis på 140 mg qd) blev observeret i et kontrolleret klinisk studie med cancerpatienter. Denne effekt var ikke forbundet med en ændring i morfologien i hjertekurveformen eller nye rytmer. Ingen cabozantinib-behandlede patienter havde en QTcF >500 ms.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

4.9 Overdosering

Der er ingen specific behandling for overdosering med cabozantinib og mulige symptomer på overdosering er ikke blevet fastslået.

I tilfælde af mistanke om overdosering bør cabozantinib seponeres og understøttende behandling skal indledes. Metaboliske, kliniske laboratorieparametre bør monitoreres mindst ugentlig eller hvad der anses for klinisk passende for at vurdere mulige ændringstendenser. Bivirkninger forbundet med overdosering skal behandles symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastisk middel, proteinkinase-hæmmer, ATC-kode: L01XE26

Virkningsmekanisme

Cabozantinib er et lille molekyle, der hæmmer multiple receptortyrosinkinaser (RTK'er) impliceret i tumurvækst og angiogenese, patologisk knogle genmodellering og metastatisk progression af cancer. Cabozantinib blev evalueret for dets hæmmende aktivitet mod en række kinaser og blev identificeret som en hæmmer af MET (hepatocyt vækstfaktor receptorprotein) og VEGF (vaskulær endothelial vækstfaktor) receptorer. Derudover hæmmer cabozantinib andre tyrosinkinaser inklusive *RET*, GAS6-receptoren (AXL), stamcellefaktor receptoren (KIT) og Fms-lignende tyrosinkinase-3 (FLT3).

Farmakodynamisk virkning

Cabozantinib udviste dosis-relateret hæmning af tumurvækst, tumor regression og/eller hæmmede metastase i en lang række præ-kliniske tumormodeller.

Virkning med cabozantinib blev observeret hos patienter med medullær thyroideacancer med vildt-type eller mutant *RET*.

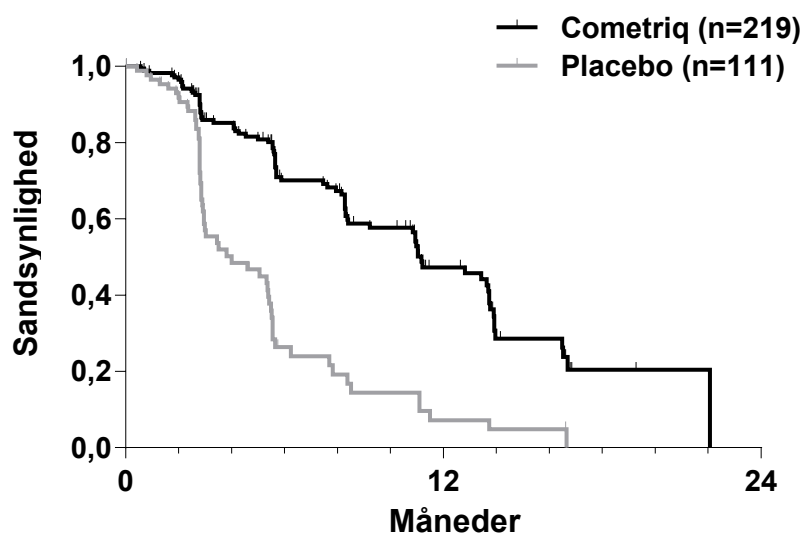
Kliniske data i medullær thyroideacancer

Et multi-center, randomiseret dobbelt-blindet studie sammenlignende cabozantinib (N = 219) med placebo (N = 111) blev gennemført hos patienter med inoperable, lokalt fremskreden eller metastatisk MTC og dokumenteret radiografisk sygdomsprogression inden for 14 måneder forud for indtræden i studie. Et primært mål var at sammenligne progressions-fri overlevelse (PFS) hos patienter, der fik cabozantinib versus patienter, der fik placebo. De sekundære mål var at sammenligne samlet responsrate (ORR) og samlet overlevelse (OS). Centraliseret, uafhængig, blindet gennemgang af data blev brugt ved vurderingen af PFS og ORR. Patienterne blev behandlet indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Resultatet af PFS-analysen, baseret på den centrale gennemgang RECIST vurdering, påviste en statistisk signifikant forskel i varigheden af PFS med cabozantinib versus placebo: Median varigheden var 11,2 måneder for forsøgspersoner i cabozantinib-armen versus 4,0 måneder for forsøgspersoner i placebo-armen (stratificeret fareratio [HR] = 0,28; 95 % CI: 0,19, 0,40; $p < 0,0001$; [Figur 1](#)). PFS-resultaterne var konsistente på tværs af alle evaluerede baseline og demografiske undergrupper, inklusive forudgående behandling med tyrosinkinase-hæmmere (der kan have bestået af midler målrettet mod veje forbundet med anti-angiogenese), *RET*-mutationsstatus (inklusive forsøgspersoner dokumenteret ikke at have *RET*-mutationer), forudgående anticancer- eller strålebehandlingsstatus eller eksistensen af knogle-metastaser.

ORR var henholdsvis 27,9 % og 0 % for forsøgspersoner i cabozantinib-armen og placebo-armen ($p < 0,0001$; [Tabel 2](#)). Median varigheden af objektivi respons var 14,6 måneder (95 % CI: 11,1-17,5) for forsøgspersoner i cabozantinib-armen.

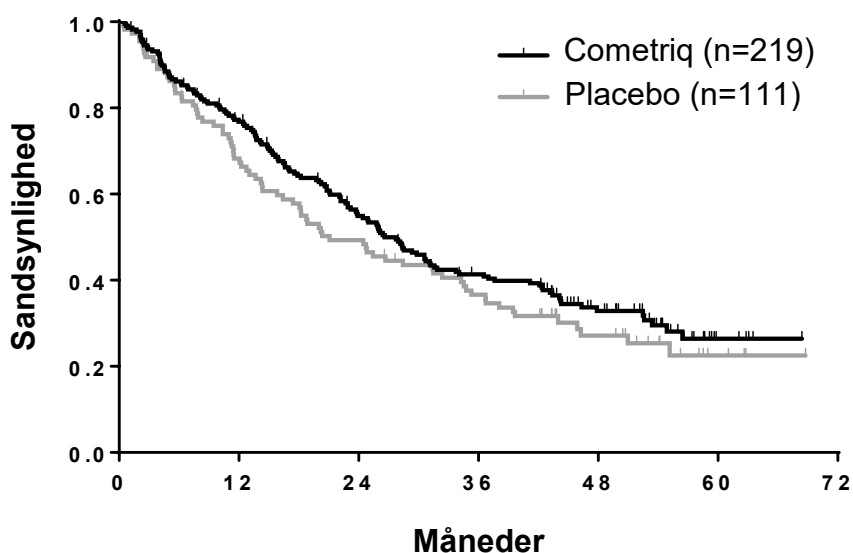
Figur 1: Kaplan Meier kurve for progressionfri overlevelse



Antal forsøgspersoner med risiko								
Måned	0	3	6	9	12	15	18	21
Cometriq	219	121	78	55	31	12	2	1
Placebo	111	35	11	6	3	2	0	0

Den endelige analyse af OS blev gennemført, efter at 218 hændelser (dødsfald) var forekommet og viser en tendens til en øgning i median overlevelse på 5,5 måneder i cabozantinib-armen: Median (måneder) 26,6 for cabozantinib vs. 21,1 for placebo (HR = 0,85 [95 % CI: 0,64-1,12], p = 0,2409).

Figur 2: Kaplan-Meier kurve for samlet overlevelse



Tabel 2: Resumé af nøgle virkningsfund

	Cabozantinib	Placebo
Median for progressionsfri overlevelse	11,2 måneder	4,0 måneder
	HR: 0,28 (0,19-0,40) p < 0,0001	
Median for samlet overlevelse	26,6 måneder	21,1 måneder
	HR: 0,85 (0,64-1,12) p = 0,2409	
Samlet responsrate^a (95 % CI)	27,9 % (21,9-34,5 %)	0 %
	p < 0,0001	
Varighed af respons; median (95 % CI)	14,6 måneder (11,1-17,5)	N/A
Sygdoms kontrolrate^b (95 % CI)	55,3 % (48,3-62,2 %)	13,5 % (7,6-21,6 %)
Calcitonin respons^a	47 % (49/104) ^c	3 % (1/40) ^c
CEA respons^a	33 % (47/143) ^c	2 % (1/55) ^c

^a Respons = CR + PR

^b Sygdoms kontrolrate = SD + ORR

^c Omfatter patienter, der kunne evalueres for respons

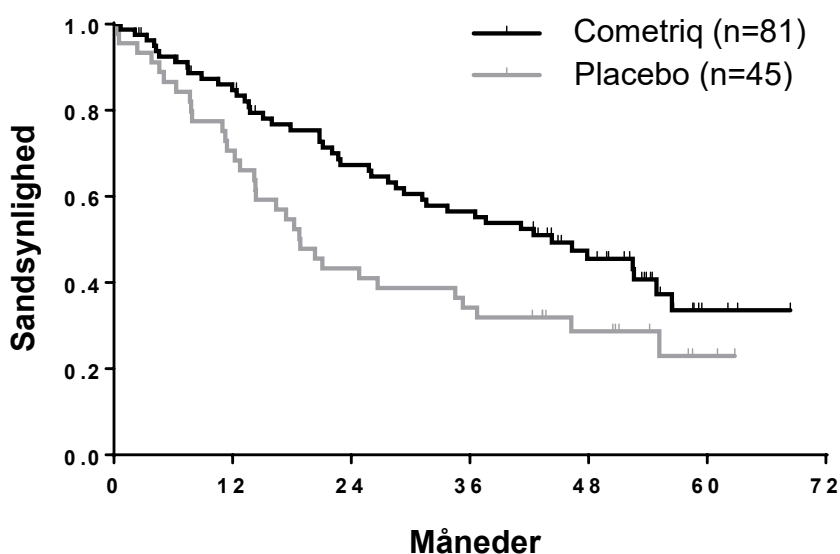
RET-mutationsstatus

Af de 215 forsøgspersoner med tilstrækkelige data til bestemmelse af mutationsstatus blev 78,6 % (n=169) klassificeret som *RET*-mutationspositive (hvoraf 126 var positive for M918T-mutationen), og 21,4 % (n=46) blev klassificeret som *RET*-mutationsnegative. For yderligere 115 forsøgspersoner kunne *RET*-mutationsstatus ikke bestemmes eller var uklar. Alle tre undergrupper viste øget PFS i cabozantinib-armen sammenlignet med placebo-armen (HR'er på henholdsvis 0,23, 0,53, og 0,30 for *RET*-mutationspositive, -negative og ukendte undergrupper). De objektive responsrater målt i disse undergrupper var generelt konsistente med PFS-resultaterne, med *RET*-mutationspositive, -negative og ukendte undergrupper udvisende tumorresponsrater på henholdsvis 32 %, 22 % og 25 %.

Yderligere genetisk analyse viste, at en lille del af patienterne husede somatiske tumormutationer i *HRAS*, *KRAS* eller *NRAS*. Disse patienter (n=16) udviste signifikant forlængelse af PFS (HR på 0,15) og en objektiv responsrate på 31 %. *RET*-mutation negative patienter uden bevis for RAS mutation (n=33) udviste en nedsat PFS-fordel på cabozantinib (HR på 0,87) og en lavere responsrate på 18 % sammenlignet med andre mutationsundergrupper.

En signifikant forbedring i OS blev observeret i undergruppen af *RET*-M918T-mutationspositive patienter (n=81/219 i cabozantinib-armen): 44,3 måneder i cabozantinib-armen vs. 18,9 måneder i placebo-armen (HR = 0,60; p = 0,0255). Der var ingen forbedring i de *RET*-M918T-negative og ukendte undersgrupper.

Figur 3: Kaplan-Meier analyse af OS blandt forsøgspersoner med en *RET*-M918T-mutation



Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udskudt forpligtelsen at indsende resultaterne af studier med cabozantinib i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandlingen af maligne, faste tumorer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”.

Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter oral administration af cabozantinib opnås cabozantinib-peak-plasmakoncentrationer 2 til 5 timer efter dosering. Plasmakoncentrations-tids-profiler viser endnu en absorptionstop cirka 24 timer efter administration, hvilket antyder, at cabozantinib kan gennemgå enterohepatisk recirkulation.

Gentagen daglig dosering af cabozantinib på 140 mg i 19 dage resulterede i cirka en 4- til 5-dobbelt middel cabozantinib akkumulation (baseret på AUC) sammenlignet med administration af en enkelt dosis; steady state opnås på cirka dag 15.

Et måltid med højt fedtindhold øgede moderat C_{max} - og AUC-værdier (henholdsvis 41 % og 57 %) relativt til fastende tilstande hos raske frivillige, der fik en enkelt 140 mg oral cabozantinib dosis. Der er ingen oplysninger om den nøjagtige virkning af føde taget 1 time efter administration af cabozantinib.

Fordeling

Cabozantinib er yderst proteinbundet *in vitro* i humant plasma ($\geq 99,7\%$). Baseret på den populationsfarmakokinetiske (PK) model, er fordelingsvolumen (V/F) cirka 349 liter (SE: $\pm 2,73\%$).

Proteinbindingen var ikke ændret hos forsøgspersoner med let til moderat nedsat nyre- eller leverfunktion.

Biotransformation

Cabozantinib blev metaboliseret *in vivo*. Der var fire metaboliter tilstede i plasma ved eksponeringer (AUC) større end 10 % af moderstoffet: XL184-N-oxid, XL184 amid spaltningsprodukt, XL184 monohydroxysulfat og 6-desmethylamid spaltningsprodukt sulfat. To ikke-konjugerede metaboliter

(XL184-N-oxid og XL184 amid spaltningsprodukt), der besidder <1 % af on-target kinasehæmningspotentialitet af moderstoffet cabozantinib, hver repræsenterende <10 % af total lægemiddelrelateret plasmaeksposering.

Cabozantinib er et substrat for CYP3A4-metabolisme *in vitro*, som et neutraliserende antistof til CYP3A4-hæmmede dannelsen af metabolit XL184 N-oxid med >80 % i en NADPH-katalyseret human lever mikrosomal (HLM) inkubation; som en kontrast havde neutraliserende antistoffer over for CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 og CYP2E1 ingen effekt på dannelsen af cabozantinib metabolit. Et neutraliserende antistof over for CYP2C9 viste en minimal effekt på dannelsen af cabozantinib metabolit (dvs. en <20 % reduktion).

Elimination

Plasma terminal halveringstid for cabozantinib i studier med enkeltdosis hos raske frivillige er cirka 120 timer. Mean clearance (CL/F) ved steady-state hos cancerpatienter blev estimeret til at være 4,4 l/t i en PK-analyse af populationen. Inden for en 48-dages indsamlingsperiode efter en enkelt dosis ¹⁴C-cabozantinib hos raske frivillige, blev cirka 81 % af den totalt administrerede radioaktivitet genfundet med 54 % i fæces og 27 % i urin.

Farmakokinetik i specielle patientpopulationer

Nedsat nyrefunktion

Resultater fra et studie hos patienter med nedsat nyrefunktion indikerer, at ratioerne af middelværdierne beregnet ved mindste kvadraters metode for plasmecabozantinib, C_{max} og AUC_{0-inf} var 19 % og 30 % højere hos forsøgspersoner med let nedsat nyrefunktion (90 % CI for C_{max} 91,60 % til 155,51 %; AUC_{0-inf} 98,79 % til 171,26 %) og 2 % og 6-7 % højere (90 % CI for C_{max} 78,64 % til 133,52 %; AUC_{0-inf} 79,61 % til 140,11 %) hos forsøgspersoner med moderat nedsat nyrefunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Patienter med svært nedsat nyrefunktion er ikke blevet undersøgt.

Nedsat leverfunktion

Resultater fra et studie med patienter med nedsat leverfunktion indikerer, at eksponeringen (AUC_{0-inf}) øgedes med henholdsvis 81 % og 63 % hos forsøgspersoner med let og moderat nedsat leverfunktion (90 % CI for AUC_{0-inf}: 121,44 % til 270,34 % ved let og 107,37 % til 246,67 % ved moderat nedsat leverfunktion). Patienter med svært nedsat leverfunktion er ikke blevet undersøgt.

Race

Ingen data er tilgængelige for at kunne bestemme en forskel i farmakokinetikken baseret på race.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Følgende bivirkninger er set i dyrestudier efter eksponering for plasmakoncentrationer, der svarer til human-terapeutiske doser. Disse bivirkninger er ikke observeret i kliniske studier, men anses for at være klinisk relevante:

Hos rotte og hund i gentaget-dosis toksicitetsstudier op til 6 måneders varighed, var målorganer for toksicitet mave-tarmkanalen, lymfevæv, nyre-, binyre- og reproduktionsvejs-væv. Niveauerne uden observerede bivirkninger (NOAEL) for disse fund var under humane kliniske eksponeringsniveauer ved den tilsigtede terapeutiske dosis.

Cabozantinib har ikke udvist mutagent eller klastogent potentiale i et standardbatteri af analyser til bestemmelse af genotoksicitet. Cabozantinibs karcinogene potentiale er blevet evalueret hos to arter: rasH2-transgene mus og Sprague-Dawley-rotter. I det 2-årige karcinogenicitetsstudie med rotter bestod de cabozantinib-relaterede neoplastiske fund af en øget forekomst af benignt fæokromocytom, alene eller i kombination med malignt fæokromocytom/komplekst malignt fæokromocytom i binyremarven hos begge køn ved eksponering et stykke under den tilsigtede eksponering hos mennesker. Den kliniske relevans af de observerede neoplastiske læsioner hos rotter er uvis, men vil

sandsynligvis være lille. Cabozantinib var ikke karcinogent i rasH2-musemodellen ved en eksponering, der var anelse højere end den tilsigtede terapeutiske eksponering hos mennesker.

Fertilitetsstudier hos rotter har vist reduceret fertilitet hos hanner og hunner. Ydermere blev der observeret hypospermatogenese hos hanhunde ved eksponeringsniveauer under det kliniske eksponeringsniveau ved den tilsigtede terapeutiske dosis til mennesker.

Embryo-føtale udviklingsstudier blev udført på rotter og kaniner. Hos rotter medførte cabozantinib postimplantationstab, føtalt ødem, hareskår/ganespalte, dermal aplasi og knækket eller rudimentær hale. Hos kaniner producerede cabozantinib ændringer i føtalt bløddelsvæv (reduceret størrelse på milten, lille eller manglende intermediaer lunge-del) og øget føtal incidens af totale misdannelser. NOAEL for embryo-føtal toksicitet og teratogene fund var under humane kliniske eksponeringsniveauer ved den tilsigtede terapeutiske dosis.

Juvenile rotter (sammenlignelig med en >2 år gammel pædiatrisk population), der fik cabozantinib, udviste øgede WBC-parametre, nedsat hæmatopoiese, pubertetsalder/umodent kvindeligt reproduktionssystem (uden forsinket vaginal åbning), abnormaliteter af tænderne, reduceret mineralindhold og densitet af knoglerne, leverpigmentering og hyperplasi af galdeveje. Fund i uterus/ovarier og nedsat hæmatopoiese syntes at være forbigående, mens virkninger på knogleparametre og leverpigmentering var vedblivende. Evalueringer hos juvenile rotter (sammenlignelig med <2 år gammel pædiatrisk population) er ikke udført.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Kapslens indhold

Mikrokrystallinsk cellulose
Croscarmelloseatrium
Natriumstivelsesglycolat
Kolloid vandfri silica
Stearinsyre

Kapselskal

Gelatine
Sort jernoxid (E172) (kun 20 mg kapsler)
Rød jernoxid (E172) (kun 80 mg kapsler)
Titandioxid (E171)

Prægeblæk

Shellac
Sort jernoxid (E172)
Propylenglycol

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevares i den originale emballage for beskyttelse mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

PVC/PE/PCTFE-Al blisterpakninger med folie bagside, forseget på en sekundær, varmeforseget kortpakning.

Blisterkort indeholdende enten:

7 x 20 mg og 7 x 80 mg kapsler (100 mg/dag dosis som forsyning til 7 dage) eller
21 x 20 mg og 7 x 80 mg kapsler (140 mg/dag dosis som forsyning til 7 dage)

28-dages pakning indeholdende:

56 kapsler (4 blisterkort med 7 x 20 mg og 7 x 80 mg) (100 mg/dag dosis som forsyning til 28 dage)
112 kapsler (4 blisterkort med 21 x 20 mg og 7 x 80 mg) (140 mg/dag dosis som forsyning til 28 dage)

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/890/002	7 x 20 mg og 7 x 80 mg kapsler (100 mg/dag dosis som forsyning til 7 dage)
EU/1/13/890/003	21 x 20 mg og 7 x 80 mg kapsler (140 mg/dag dosis som forsyning til 7 dage)
EU/1/13/890/005	56 kapsler (4 blisterkort med 7 x 20 mg og 7 x 80 mg) (100 mg/dag dosis som forsyning til 28 dage)
EU/1/13/890/006	112 kapsler (4 blisterkort med 21 x 20 mg og 7 x 80 mg) (140 mg/dag dosis som forsyning til 28 dage)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. marts 2014

Dato for seneste fornyelse: 08. januar 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> hjemmeside og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside www.dkma.dk.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14, stk. 7, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Et dosissammenlignende studie (XL-184-401) (140 mg vs 60 mg) hos 112 patienter med nedarvet eller sporadisk medullær thyroideacancer.	30. september 2020

Beskrivelse	Tidsfrist
<p>Patienter med både sporadiske og nedarvede former for MTC vil være egnede til studie. Friske tumorprøver til tumorgenetisk analyse fra det seneste metastatiske sted bør indsamles hos patienter tilmeldt det dosissammenlignede studie.</p> <p>Prøverne vil gennemgå grundig evaluering for <i>RET</i>- og <i>RAS</i>-mutationer. Vævsprøver fra tumor vil indledningsvis gennemgå histologisk evaluering, manuel tumor opformering og DNA-isolation. De resulterende DNA-prøver vil blive evalueret for kvalitet ved en PCR-baseret forstærkningstest og ved Sanger-sekvensering for <i>RET</i>-M918T. Der vil blive anmodet om en erstatningsprøve, hvis en oprindelig prøve mislykkes under PCR kvalitets- eller Sanger sekvenseringstest. Næste generation af sekvensering af <i>RET</i>-exoner 10, 11 og 13-16 vil blive udført, hvilket dækker det overvejende flertal af kendte <i>RET</i>-mutationer. Derudover vil prøver blive evalueret for mutationer i <i>RAS</i>-gen hotspots (<i>HRAS</i>-, <i>KRAS</i>- og <i>NRAS</i>-gener).</p> <p>PK-vurderinger vil blive krævet for alle forsøgspersoner (begge doseringsgrupper). Resultaterne vil blive anvendt til at evaluere eksponeringen over for cabozantinib ved 60 og 140 mg dosisniveauerne og til yderligere at karakterisere population PK-modellerne og eksponeringsrespons forhold for cabozantinib og mulige metabolitter i denne population.</p>	

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**BLISTERKORT, 60 mg dosis****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

COMETRIQ 20 mg hårde kapsler
Cabozantinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder cabozantinib (S)-malat svarende til 20 mg cabozantinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hårde kapsler
20 mg
60 mg dosis

Pakning til 60 mg daglig dosis
21 x 20 mg kapsler (60 mg/dag dosis til forsyning i 7 dage)
Hver 60 mg daglig dosis består af tre grå 20 mg kapsler.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral brug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Indlægsseddel er inden i posen.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Dispenseringsinstruktioner

Tag alle kapsler i én række hver dag uden mad (patienten bør faste mindst 2 timer inden til og med 1 time efter at have taget kapslen). Registrér datoen for den første dosis.

1. Tryk fligen ind.



2. Træk bagsidepapiret af.



3. Tryk kapslen gennem folien.



8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale emballage til beskyttelse mod fugt.
Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER(-NUMRE)

EU/1/13/890/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

COMETRIQ 20 mg

60 mg/dag dosis

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE
--

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC:

SN:

NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON AF 28 DAGES PAKNING, 60 mg dosis (INKLUSIVE BLÅ RAMME)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

COMETRIQ 20 mg hårde kapsler
Cabozantinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder cabozantinib (S)-malat svarende til 20 mg cabozantinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 mg dosis

28-dages pakning: 84 kapsler (4 blisterkort med 21 x 20 mg kapsler) (60 mg/dag dosis til forsyning i 28 dage).

Hver 60 mg daglig dosis består af tre grå 20 mg kapsler.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral brug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Der henvises til de individuelle blisterkort for dispenseringsinstruktioner.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale emballage til beskyttelse mod fugt.
Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER(-NUMRE)

EU/1/13/890/004 84 kapsler (4 blisterkort med 21 x 20 mg) (60 mg/dag dosis til forsyning i 28 dage)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER <, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

COMETRIQ 20 mg

60 mg/dag dosis

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

BLISTERKORT I EN MULTIPAKNING, 60 mg dosis, (UDEN BLÅ RAMME)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

COMETRIQ 20 mg hårde kapsler
Cabozantinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder cabozantinib (S)-malat svarende til 20 mg cabozantinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hårde kapsler
20 mg
60 mg dosis

21 x 20 mg kapsler (60 mg/dag dosis til forsyning i 7 dage). Komponent af en 28-dages pakning, må ikke sælges separat.

Pakning til 60 mg daglig dosis
Hver 60 mg daglig dosis består af tre grå 20 mg kapsler.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral brug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Indlægsseddel er inden i posen.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Dispenseringsinstruktioner

Tag alle kapsler i én række hver dag uden mad (patienten bør faste mindst 2 timer inden til og med 1 time efter at have taget kapslen). Registrér datoen for den første dosis.

1. Tryk fligen ind.



2. Træk bagsidepapiret af.



3. Tryk kapslen gennem folien.



8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale emballage til beskyttelse mod fugt.
Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER(-NUMRE)

EU/1/13/890/004 84 kapsler(4 blisterkort med 21 x 20 mg) (60 mg dosis til forsyning i 28 dage)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

BLISTERKORT, 100 mg dosis

1. LÆGEMIDLETS NAVN

COMETRIQ 20 mg hårde kapsler
COMETRIQ 80 mg hårde kapsler
Cabozantinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder cabozantinib (S)-malat svarende til 20 mg eller 80 mg cabozantinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hårde kapsler
20 mg og 80 mg
100 mg dosis

Pakning til 100 mg daglig dosis
7 x 20 mg kapsler og 7 x 80 mg kapsler (100 mg/dag dosis til forsyning i 7 dage).
Hver 100 mg daglig dosis består af én grå 20 mg kapsel og én orange 80 mg kapsel.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral brug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Indlægsseddel er inden i posen.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Dispenseringsinstruktioner

Tag alle kapsler i én række hver dag uden mad (patienten bør faste mindst 2 timer inden til og med 1 time efter at have taget kapslen). Registrér datoen for den første dosis.

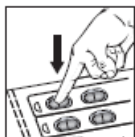
1. Tryk fligen ind.



2. Træk bagsidepapiret af.



3. Tryk kapslen gennem folien.



8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale emballage for beskyttelse mod fugt.
Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/890/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

COMETRIQ 20 mg

COMETRIQ 80 mg

100 mg/dag dosis

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE
--

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC:

SN:

NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON AF 28 DAGES PAKNING, 100 mg dosis (INKLUSIVE BLÅ RAMME)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

COMETRIQ 20 mg hårde kapsler
COMETRIQ 80 mg hårde kapsler
Cabozantinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder cabozantinib (S)-malat svarende til 20 mg eller 80 mg cabozantinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

100 mg dosis

28-dages pakning: 56 kapsler (4 blisterkort med 7 x 20 mg kapsler og 7 x 80 mg kapsler) (100 mg/dag dosis til forsyning i 28 dage).

Hver 100 mg daglig dosis består af én grå 20 mg kapsel og én orange 80 mg kapsel.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral brug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Der henvises til de individuelle blisterkort for dispenseringsinstruktioner.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale emballage for beskyttelse mod fugt.
Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/890/005 56 kapsler (4 blisterkort med 7 x 20 mg og 7 x 80 mg) (100 mg/dag dosis til forsyning i 28 dage)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER <, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg

100 mg/dag dosis

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

BLISTERKORT I EN MULTIPAKNING, 100 mg dosis, (UDEN BLÅ RAMME)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

COMETRIQ 20 mg hårde kapsler
COMETRIQ 80 mg hårde kapsler
Cabozantinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder cabozantinib (S)-malat svarende til 20 mg eller 80 mg cabozantinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hårde kapsler
20 mg og 80 mg
100 mg dosis

7 x 20 mg kapsler og 7 x 80 mg kapsler (100 mg/dag dosis til forsyning i 7 dage). Komponent af en 28-dages pakning, må ikke sælges separat.

Pakning til 100 mg daglig dosis
Hver 100 mg daglig dosis består af én grå 20 mg kapsel og én orange 80 mg kapsel.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral brug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Indlægsseddel er inden i posen.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Dispenseringsinstruktioner

Tag alle kapsler i én række hver dag uden mad (patienten bør faste mindst 2 timer inden til og med 1 time efter at have taget kapslen). Registrér datoen for den første dosis.

1. Tryk fligen ind.



2. Træk bagsidepapiret af.



3. Tryk kapslen gennem folien.



8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale emballage for beskyttelse mod fugt.
Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/890/005 56 kapsler (4 blisterkort med 7 x 20 mg og 7 x 80 mg) (100 mg/dag dosis til forsyning i 28 dage)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

BLISTERKORT 140 mg dosis

1. LÆGEMIDLETS NAVN

COMETRIQ 20 mg hårde kapsler
COMETRIQ 80 mg hårde kapsler
Cabozantinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder cabozantinib (S)-malat svarende til 20 mg eller 80 mg cabozantinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hårde kapsler
20 mg og 80 mg
140 mg dosis

Pakning til 140 mg daglig dosis
21 x 20 mg kapsler og 7 x 80 mg kapsler (140 mg/dag dosis til forsyning i 7 dage).
Hver 140 mg daglig dosis består af en kombination af tre grå 20 mg kapsel og én orange 80 mg kapsel.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral brug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Indlægsseddel er inden i posen.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Dispenseringsinstruktioner
Tag alle kapsler i én række hver dag uden mad (patienten bør faste mindst 2 timer inden til og med 1 time efter at have taget kapslen). Registrér datoen for den første dosis.

1. Tryk fligen ind.



2. Træk bagsidepapiret af.



3. Tryk kapslen gennem folien.



8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale emballage for beskyttelse mod fugt.
Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/890/003

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

COMETRIQ 20 mg

COMETRIQ 80 mg

140 mg/dag dosis

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC:

SN:

NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON AF 28 DAGES PAKNING, 140 mg dosis (INKLUSIVE BLÅ RAMME)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

COMETRIQ 20 mg hårde kapsler
COMETRIQ 80 mg hårde kapsler
Cabozantinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder cabozantinib (S)-malat svarende til 20 mg eller 80 mg cabozantinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

140 mg dosis

28-dages pakning: 112 kapsler (4 blisterkort med 21 x 20 mg kapsler og 7 x 80 mg kapsler (140 mg/dag dosis til forsyning i 28 dage).

Hver 140 mg daglig dosis består af en kombination af tre grå 20 mg kapsel og én orange 80 mg kapsel.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral brug.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Der henvises til de individuelle blisterkort for dispenseringsinstruktioner.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale emballage for beskyttelse mod fugt.
Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/890/006 112 kapsler (4 blisterkort med 21 x 20 mg og 7 x 80 mg (140 mg/dag dosis til forsyning i 28 dage)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER <, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg

140 mg/dag dosis

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**BLISTERKORT I EN MULTIPAKNING, 140 mg dosis, (UDEN BLÅ RAMME)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

COMETRIQ 20 mg hårde kapsler
COMETRIQ 80 mg hårde kapsler
Cabozantinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver hård kapsel indeholder cabozantinib (S)-malat svarende til 20 mg eller 80 mg cabozantinib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Hårde kapsler
20 mg og 80 mg
140 mg dosis

21 x 20 mg kapsler og 7 x 80 mg kapsler (140 mg/dag dosis til forsyning i 7 dage). Komponent af en 28-dages pakning, må ikke sælges separat.

Pakning til 140 mg daglig dosis

Hver 140 mg daglig dosis består af en kombination af tre grå 20 mg kapsel og én orange 80 mg kapsel.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral brug.

Læs indlægssedlen inden brug.

Indlægsseddel er inden i posen.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Dispenseringsinstruktioner

Tag alle kapsler i én række hver dag uden mad (patienten bør faste mindst 2 timer inden til og med 1 time efter at have taget kapslen). Registrér datoen for den første dosis.

1. Tryk fligen ind.



2. Træk bagsidepapiret af.



3. Tryk kapslen gennem folien.



8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale emballage for beskyttelse mod fugt.
Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/890/006 112 kapsler (4 blisterkort med 21 x 20 mg og 7 x 80 mg) (140 mg/dag dosis til forsyning i 28 dage)

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

COMETRIQ 20 mg hårde kapsler

COMETRIQ 80 mg hårde kapsler

Cabozantinib (S)-malat

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage COMETRIQ
3. Sådan skal du tage COMETRIQ
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

COMETRIQ er et lægemiddel, der anvendes til behandling af medullær thyroideacancer, en sjælden type thyroideacancer, der ikke kan fjernes ved operation eller som har spredt sig til andre dele af kroppen.

COMETRIQ kan sinke eller stoppe væksten af medullær thyroideacancer. Det hjælper til med at formindske tumorer, der er forbundet med denne type cancer.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage COMETRIQ

Tag ikke COMETRIQ

- hvis du er allergisk over for cabozantinib eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i pkt. 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager COMETRIQ, hvis du:

- har for højt blodtryk
- har diaré
- har en nylig baggrund med at hoste blod op eller væsentlig blødning
- har gennemgået operation inden for den sidste måned (eller hvis et kirurgisk indgreb er planlagt), inklusive dentale indgreb
- har fået strålebehandling inden for de sidste 3 måneder
- har inflammatorisk tarmsygdom (for eksempel Crohn's sygdom eller ulcerativ colitis eller diverticulitis)

- har fået at vide, at din cancer har spredt sig til dine luftveje eller spiserøret
- har en nylig baggrund med blodprop i benet, hjerneblødning eller hjerteanfald
- tager lægemidler for at kontrollere din hjerterytme, har en langsom hjertefrekvens, har problemer med dit hjerte eller har problemer med niveauerne af calcium, kalium eller magnesium i dit blod
- har svær lever- eller nyresygdom.

Fortæl det til din læge, hvis nogen af disse påvirker dig. Du har måske behov for behandling for dem, eller din læge kan beslutte at ændre din dosis af COMETRIQ eller helt stoppe behandlingen. Se også pkt. 4 “*Bivirkninger*”.

Du bør også fortælle din tandlæge, at du tager COMETRIQ. Der er vigtigt for dig, at du udøver god mundpleje under behandling med COMETRIQ.

Børn og unge

COMETRIQ anbefales ikke til børn eller unge. Virkningerne af COMETRIQ hos mennesker under 18 år er ikke kendte.

Brug af anden medicin sammen med COMETRIQ

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept. Dette er fordi, at COMETRIQ kan påvirke den måde, visse andre lægemidler fungerer. Ligeledes kan visse andre lægemidler påvirke den måde, som COMETRIQ fungerer. Dette kunne betyde, at din læge er nødt til at ændre den dosis, du tager.

- Lægemidler, der behandler svampeinfektioner, såsom itraconazol, ketoconazol og posaconazol
- Lægemidler anvendt til behandling af bakterielle infektioner (antibiotika), såsom erythromycin, clarithromycin og rifampicin
- Allergilægemidler, såsom fexofenadin og ranolazin
- Steroider, anvendt til at reducere inflammation eller behandle et antal forskellige sygdomme i immunsystemet
- Lægemidler anvendt til at behandle epilepsi eller krampeanfald, såsom phenytoin, carbamazepin og phenobarbital
- Naturlægemidler indeholdende perikon (*Hypericum perforatum*), som af og til anvendes til at behandle depression eller depressions-relaterede tilstande, såsom angst
- Lægemidler anvendt til at fortynde blodet, som f.eks. warfarin
- Lægemidler til at behandle for højt blodtryk eller andre hjertetilstande, såsom aliskiren, ambrisentan, dabigatran etexilat, digoxin, talinolol og tolvaptan
- Lægemidler for diabetes, såsom saxagliptin og sitagliptin
- Lægemidler anvendt til at behandle gigt, såsom colchicin
- Lægemidler anvendt til at behandle HIV eller AIDS, såsom ritonavir, maraviroc og emtricitabin
- Lægemidler anvendt til at behandle virus-infektioner, såsom efavirenz
- Lægemidler anvendt til at forhindre afstødning af et transplantat (ciclosporin) og ciclosporin-baserede regimer ved reumatoid arthritis og psoriasis

Oral antikonception

Hvis du tager COMETRIQ samtidig med, at du anvender oral antikonception, er den orale antikonception måske ikke effektiv. Du skal også anvende en barriere antikonception (f.eks. kondom eller pessar), mens du tager COMETRIQ og i mindst 4 måneder efter, at behandlingen er afsluttet.

Brug af COMETRIQ sammen med mad

Du må ikke tage COMETRIQ sammen med mad. Du må ikke spise noget mindst 2 timer, før du tager COMETRIQ og i 1 time efter at have taget medicinen. Undgå at indtage produkter, der indeholder grapefrugt, i den periode, hvor du tager dette lægemiddel, da det kan øge niveauerne af COMETRIQ i dit blod.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Undgå at blive gravid under behandlingen med COMETRIQ. Hvis du eller din partner kan blive gravid, så anvend passende antikonception under behandlingen og mindst 4 måneder efter at behandlingen er afsluttet. Tal med din læge om, hvilke antikonceptionsmetoder er passende, mens du tager COMETRIQ. Se pkt. 2.

Fortæl det til lægen, hvis du eller din partner er gravid eller planlægger at blive gravid, mens du tager COMETRIQ.

Tal med din læge INDEN du tager COMETRIQ hvis du eller din partner overvejer eller planlægger at få en baby efter at din behandling er afsluttet. Der er en mulighed for, at din frugtbarhed kunne blive påvirket af behandlingen med COMETRIQ.

Kvinder, der tager COMETRIQ, bør ikke amme under behandlingen og i mindst 4 måneder efter, at behandlingen er afsluttet, da cabozantinib og/eller dets metaboliter kan udskilles i brystmælk og være skadeligt for dit barn.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Udvis forsigtighed under kørsel eller ved brug af maskiner. Husk på, at behandling med COMETRIQ kan få dig til at føle dig træt eller svag.

3. Sådan skal du tage COMETRIQ

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Du bør fortsætte med at tage dette lægemiddel, indtil din læge beslutter at standse din behandling. Hvis du oplever alvorlige bivirkninger, kan din læge beslutte at ændre din dosis eller stoppe behandlingen tidligere end oprindeligt planlagt. Din læge vil afgøre, om du har behov for at få din dosis justeret, især de første otte uger af behandlingen med COMETRIQ.

COMETRIQ bør tages én gang om dagen. Afhængig af den dosis, du har fået ordineret, er antallet af kapsler, der skal tages, som følger:

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

Din læge vil afgøre, hvad der er den rette dosis for dig.

Dine kapsler vil komme i et blisterkort organiseret efter den ordinerede dosis. Hvert blisterkort har nok kapsler til til at vare syv dage (én uge). Dine kapsler findes også som en 28-dages pakning, der indeholder kapsler nok til at vare 28 dage, i 4 blisterkort med kapsler til 7 dage på hvert kort.

Tag hver dag kapslerne på tværs af rækken. Flere oplysninger på blisterkortene omfatter, hvor mange kapsler du skal tage og hvor mange kapsler ialt, der er i hvert blisterkort, er beskrevet nedenfor under pkt. 6. For at hjælpe dig med at huske dine doser, så skriv datoen hvor du tog din første dosis på pladsen ved siden af kapslerne. For at fjerne kapslerne for din dosis:

1. Tryk fligen ind



2. Træk bagpapiret af



3. Tryk kapslen gennem folien



COMETRIQ bør **ikke** tages sammen med mad. Du bør ikke spise noget i mindst 2 timer før, du tager COMETRIQ og i 1 time efter at have taget lægemidlet. Synk kapslerne én ad gangen med vand. Lad være at åbne dem.

Hvis du har taget for mange COMETRIQ

Hvis du har taget flere COMETRIQ, end du har fået besked på, så kontakt en læge eller tag på hospitalet med kapslerne og denne indlægsseddel med det samme.

Hvis du har glemt at tage COMETRIQ

- Hvis der stadig er 12 timer eller mere inden din næste dosis, så tag den glemte dosis lige så snart, du husker det. Tag din næste dosis på det normale tidspunkt.
- Hvis din næste dosis skal tages inden mindre end 12 timer, så lad være at tage den dosis, som du har glemt. Tag din næste dosis på det normale tidspunkt.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Hvis du får bivirkninger, vil din læge måske bede dig om at tage COMETRIQ i en lavere dosis. Din læge kan også ordinere andre lægemidler som hjælp til at kontrollere dine bivirkninger.

Fortæl det straks til din læge, hvis du lægger mærke til nogen af følgende bivirkninger – du kan have behov for hurtig medicinsk behandling:

- Symptomer omfattende smerter i maven, kvalme, opkastning, forstoppelse eller feber. Disse kan være tegn på en perforation af mave-tarm-kanalen, et hul, der udvikler sig i din mave eller tarm, som kunne være livstruende.
- Hævelse, smerter i dine hænder og fødder, eller kortåndethed.
- Et sår, der ikke heler op.
- Opkastning eller hosten blod op, hvilket kan være klart rødt eller ligne kaffegrums.
- Smerter i munden, tænderne og/eller kæben, hævelse eller sår inde i munden, manglende følelse i eller en følelse af tyngde i kæben eller løsningen af en tand. Dette kunne være tegn på knoglebeskadigelse af kæben (osteonekrose).
- Krampeanfald, hovedpiner, konfusion eller problemer med at koncentrere sig. Disse kan være tegn på en tilstand, der kaldes reversibel posterior leukoencefalopati syndrom (RPLS). RPLS er ikke almindelig (påvirker færre end 1 ud af 100 mennesker).

Andre bivirkninger omfatter:

Meget almindelige bivirkninger (kan påvirke flere end 1 ud af 10 mennesker)

- Uro i maven, inklusive diaré, kvalme, opkastning, forstoppelse, fordøjelsesbesvær og mavesmerter
- Blister, smerter i hænderne eller fødderne, udslæt på eller rødmen af huden, tør hud
- Nedsat appetit, vægttab, ændret smagsans
- Træthed, svaghed, hovedpine, svimmelhed
- Ændringer i hårfarve (lysner), hårtab
- Hypertension (øgning i blodtryk)
- Rødmen, hævelse eller smerter i munden eller svælget, taleproblemer, hæshed
- Ændringer i blodtest, der bruges til at overvåge den almene helbredtstilstand og leveren, lave niveauer af elektrolytter (som magnesium, calcium eller kalium)
- Ledsmerter, muskeltrækninger
- Hævede lymfekritler

Almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10 mennesker)

- Angst, depression, konfusion
- Generaliserede smerter, bryst- eller muskelsmerter, ørepine, ringen for ørerne
- Svaghed eller nedsat følelse eller prikken i lemmerne
- Kulderystelser, rysten
- Dehydrering
- Inflammation af abdomen eller bugspytkirtlen
- Inflammation af læberne eller mundvigene
- Inflammation ved hårrødderne, acne, blistere (på dele af kroppen udover hænder og fødder)
- Hævelse i ansigtet og i andre dele af kroppen
- Tab af smagsans
- Hypotension (fald i blodtryk)
- Atrieflimmer (hurtige og uregelmæssige hjerteslag)
- Lysnen af huden, hud i flager, usædvanlig bleg hud
- Abnorm hårvækst
- Hæmorrider
- Lungebetændelse
- Smerter i munden, tænderne og/eller kæben, hævelse eller sår inde i munden, manglende følelse i eller en følelse af tyngde i kæben eller løsningen af en tand. Dette kunne være tegn på knoglebeskadigelse af kæben (osteonekrose)
- Nedsat aktivitet i skjoldbruskkirtlen; symptomer kan omfatte: træthed, vægtøgning, forstoppelse, følelse af kold og tør hud
- Rift eller hul eller blødning i din mave eller tarmene, inflammation eller rift i endetarmsåbningen, blødninger i lungerne eller luftrøret
- Abnorm forbindelse af vævet i dit luftrør, spiserør eller lunger
- Absces (ansamling af pus, med hævelse og inflammation) i abdomen eller underlivsområdet eller i dine tænder/gummer
- Blodpropper i venerne og i lungerne
- Slagtilfælde
- Svampeinfektioner, der kan være i huden, munden eller kønsorganerne
- Sår, der har svært ved at hele op
- Protein eller blod i urinen, galdesten, smertefuld vandladning
- Sløret syn
- Øgning i niveauet af bilirubin i dit blod (hvilket kan resultere i gulsot/gulfarvning af hud og øjne)
- Fald i niveauerne af protein i dit blod

Ikke almindelige bivirkninger (kan påvirke 1 ud af 100 mennesker)

- Inflammation af spiserøret; symptomer kan omfatte halsbrand, brystmerter, følen sig syg, ændret smagsans, oppustethed, bøvsen og fordøjelsesbesvær
- En rift i eller abnorm forbindelse af væv i dit fordøjelsessystem; symptomer kan omfatte kraftig eller vedblivende mavepine
- Infektion og inflammation i lungen, kollaps af lunge
- Hudsår, cyster, røde pletter i ansigtet eller på lårene
- Ansigtsmerter
- Ændringer i testresultater, der måler blodkoagulation eller blodlegemer
- Tab af koordination i dine muskler, skade på skeletmuskulatur
- Tab af opmærksomhed, bevidsthedstab, ændringer i tale, delirium, abnorme drømme
- Blodpropper i arterierne
- Brystmerter, som skyldes blokeringer i arterierne, hurtig hjertefrekvens
- Leverskade, nyresvigt
- Nedsat hørelse
- Inflammation i øjnene, grå stær
- Ophør af menstruation, vaginalblødning
- En tilstand, der kaldes posterior reversibel encefalopati syndrom (PRES) eller reversibel posterior leukoencefalopati syndrom (RPLS), der har symptomer såsom krampeanfald, hovedpine, konfusion, eller besvær med at koncentrere sig

Ikke kendt (ukendt hyppighed)

- Hjerteanfald

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisterkortet efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Opbevares i den originale emballage for beskyttelse mod fugt.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

COMETRIQ indeholder

Aktivt stof: cabozantinib (S)-malat.

COMETRIQ 20 mg kapslerne indeholder cabozantinib (S)-malat svarende til 20 mg cabozantinib.
COMETRIQ 80 mg kapslerne indeholder cabozantinib (S)-malat svarende til 80 mg cabozantinib.

Øvrige indholdsstoffer:

- **Kapsel indhold:** mikrokrystallinsk cellulose, croscarmellose, natriumstivelsesglycolat, kolloid vandfri silica og stearinsyre.
- **Kapselskal:** gelatine og titandioxid (E171)
 - 20 mg kapslerne indeholder også sort jernoxid (E172)
 - 80 mg kapslerne indeholder også rød jernoxid (E172)
- **Prægeblæk:** højglans shellac, sort jernoxid (E172) og propylenglycol

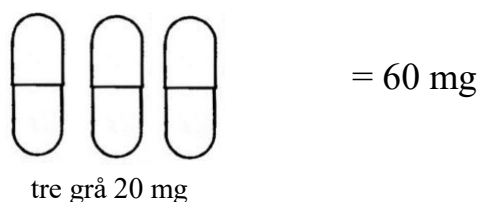
Udseende og pakningsstørrelser

COMETRIQ 20 mg kapsler er grå og har "XL184 20mg" trykt på den ene side.

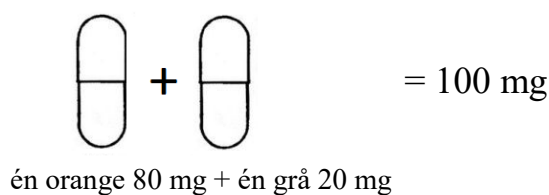
COMETRIQ 80 mg kapsler er orange og har "XL184 80mg" trykt på den ene side.

COMETRIQ kapsler er pakket på blisterkort organiseret efter den ordinerede dosis. Hvert blisterkort indeholder tilstrækkelig medicin til 7 dage. Hver række på blisterkortet indeholder den daglige dosis.

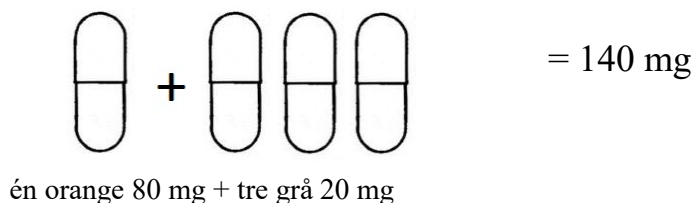
Blisterkortet for 60 mg daglig dosis indeholder énogtyve 20 mg kapsler som 7 daglige doser totalt. Hver daglig dosis gives i én række og indeholder tre 20 mg kapsler:



Blisterkortet for 100 mg daglig dosis indeholder syv 80 mg kapsler og syv 20 mg kapsler som 7 daglige doser totalt. Hver daglig dosis findes i én række og indeholder én 80 mg kapsel og én 20 mg kapsel:



Blisterkortet for 140 mg daglig dosis indeholder syv 80 mg kapsler og énogtyve 20 mg kapsler som 7 doser totalt. Hver daglig dosis findes i én række og indeholder én 80 mg kapsel og tre 20 mg kapsler:



COMETRIQ kapsler findes også i 28-dages pakninger:

84 kapsler (4 blisterkort med 21 x 20 mg) (60 mg/dag dosis)

56 kapsler (4 blisterkort med 7 x 20 mg og 7 x 80 mg) (100 mg/dag dosis)

112 kapsler (4 blisterkort med 21 x 20 mg og 7 x 80 mg) (140 mg/dag dosis)

Hver 28-dages pakning indeholder medicin nok til 28 dage.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrig

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

Italia

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

България, România

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

Latvija

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

Česká republika

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

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
T. Narbuto 5, LT-08105 Vilnius
Tel. + 370 700 33305

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB

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

Magyarország

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

Deutschland, Österreich

Ipsen Pharma GmbH

Nederland

Ipsen Farmaceutica B.V.

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

Eesti

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen EΠE

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

España

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

France, Hrvatska, Slovenija

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

Ireland

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

Taurusavenue 33b
2132 LS Hoofddorp
Tel: + 31 (0) 23 554 1600

Polska

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

Portugal

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

Slovenská republika

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

United Kingdom

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder".
Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.
Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs <http://www.ema.europa.eu/> hjemmeside og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.dkma.dk>.