

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

COMETRIQ 20 mg kõvakapslid

COMETRIQ 80 mg kõvakapslid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab kabosantiniib-(S)-maleaati, mis vastab 20 mg või 80 mg kabosantiniibile. Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Kõvakapslid on hallid ning nende pinnale on musta ga trükitud „XL184 20mg”. Kapsel sisaldab valkjat kuni valget pulbrit.

Kõvakapslid on hallid ning nende pinnale on musta ga trükitud „XL184 80mg”. Kapsel sisaldab valkjat kuni valget pulbrit.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

COMETRIQ on näidustatud progressiivse mitteresetseeritava lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise medullaarse kilpnäärmevähi raviks täiskasvanutel.

Patsientidel, kelle RET- (*Rearranged during Transfection*) mutatsiooni staatus ei ole teada või kellel mutatsiooni ei ole, võib ravist saadav kasu olla väiksem ja seda tuleb konkreetse raviotsuse langetamisel arvesse võtta (oluline teave vt lõik 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi COMETRIQ'iga peab alustama kasvajakavastaste ravimite manustamise alal kogunud arst.

#### Annustamine

COMETRIQ (kabosantiniib) kapslid ja CABOMETYX (kabosantiniib) tabletid ei ole bioekvivalentsed, mistõttu neid ei tohi kasutada vaheldumisi (vt lõik 5.2).

COMETRIQ'i soovitatav annus on 140 mg üks kord ööpäevas, võttes ühe 80 mg oranži kapsli ja kolm 20 mg halli kapslit. Ravi tuleks jätkata seni, kuni patsient saab ravist kliinilist kasu või kuni ilmneb vastuvõetamatu toksilisus.

On ootuspärane, et enamiku COMETRIQ'iga ravitud patsientide annust tuleb vähemalt ühel korral toksilisuse tõttu korrigeerida (vähendada ja/või annustamine katkestada). Seetõttu tuleb patsiente esimese kaheksa ravinädala jooksul teraselt jälgida (vt lõik 4.4).

Ravi kõrvaltoimete esinemise kahtlusel võib vajalikuks osutuda COMETRIQ'i ravi ajutine katkestamine ja/või annuse vähendamine. Kui on vajalik annuse vähendamine, on soovitatav alandada annuseni 100 mg ööpäevas, võttes ühe 80 mg oranži kapsli ja ühe 20 mg halli kapsli, ning seejärel annuseni 60 mg ööpäevas, võttes kolm 20 mg halli kapslit.

Raviannuste katkestamine on soovituslik CTCAE 3. või kõrgema astme mürgistuste või talumatute 2. astme mürgistuste korral.

Annuste vähendamine on soovituslik kõrvaltoimete puhul, mis püsima jäädes võivad kujuneda raskeks või talumatuks.

Kuna enamik kõrvaltoimeid võib esineda ravi varajases etapis, peab arst patsienti esimese kaheksa ravinädala jooksul teraselt jälgima, et otsustada, kas annuse korrigeerimine on vajalik. Üldiselt varakult ilmnevate kõrvaltoimete hulka kuuluvad hüpokaltseemia, hüpokaleemia, trombotsütopeenia, hüpertensioon, palmoplantaarse erütrodüesteesia sündroom (PPES) ja gastrointestinaalsed (GI) kõrvaltoimed (kõhu- või suuvalu, limaskestapõletik, kõhukinnisus, kõhulahtisus, oksendamine).

Mõne raske kõrvaltoime (nagu GI fistul) esinemine võib oleneda kumulatiivsest annusest ja väljenduda ravi hilisemas etapis.

Kui patsiendil jääb annuse võtmine vahele, ei tohi vahelejäänud annust võtta, kui järgmise annuse võtmiseni on aega vähem kui 12 tundi.

#### Kooskasutatavad ravimid

Samaaegselt kasutatavaid ravimeid, mis on tugevad CYP3A4 inhibiitorid, tuleb kasutada ettevaatusega ning vältida tuleb ravimeid, mis on tugevad CYP3A4 indutseerijad, kestvat kooskasutamist (vt lõik 4.4 ja 4.5).

Kaaluda tuleks minimaalse või puuduva CYP3A4 indutseerimise või inhibeerimise potentsiaaliga alternatiivse kooskasutatava ravimi valimist.

#### Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel ( $\geq 65$  aastat) ei ole vaja kabosantiniibi annust korrigeerida. Sellegipoolest võib 75-aastaste ja vanemate hulgas täheldada raskete kõrvaltoimete esinemissageduse tõusu.

#### Rass

Kabosantiniibi kasutamisega valgesse rassi mittekuuluvatel patsientidel on vähe kogemusi.

#### Neerufunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb kabosantiniibi kasutada ettevaatusega.

Kabosantiniibi ei soovitata kasutada raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel, kuna ohutus ja efektiivsus ei ole selles grupis tõestatud.

#### Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on kabosantiniibi soovitatav annus 60 mg üks kord ööpäevas. Neid patsiente tuleb üldise ohutuse osas hoolikalt jälgida (vt lõik 5.2), kuna vajalik võib olla annuse kohandamine või ravi katkestamine. Kabosantiniibi ei soovitata kasutada raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel, kuna ohutus ja efektiivsus ei ole selles grupis tõestatud.

#### Südamefunktsiooni kahjustusega patsiendid

Südamefunktsiooni kahjustusega patsientide kohta on piiratud hulk andmeid. Spetsiifilisi soovitusi annustamise osas ei ole võimalik anda.

#### Lapsed

Kabosantiniibi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses  $<18$  aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

#### Manustamisviis

COMETRIQ on suukaudseks kasutamiseks. Kapslid tuleb tervena alla neelata ja neid mitte avada. Patsiente tuleb juhendada mitte süüa vähemalt 2 tundi enne kuni 1 tund pärast COMERTIQ'i võtmist.

### 4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Olulise tähtsusega kliinilises uuringus esines annuse vähendamist ja annustamise katkestamist vastavalt 79% ja 72% kabosantiniibiga ravitud patsientidest. 41% patsientidest vajab annuse vähendamist kahel korral. Esimakordse annuse vähendamiseni kulunud aja mediaan oli 43 päeva ja esmakordse annustamise katkestamiseni kulunud aja mediaan oli 33 päeva. Esimese kaheksa ravinäda jooksul on seega soovituslik patsiente teraselt jälgida (vt lõik 4.2).

#### Hepatotoksilisus

Kabosantiniibiga ravi saavatel patsientidel on sageli täheldatud kõrvalekaldeid maksafunktsiooni näitajates (alaniinaminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine, aspartaaminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine). Enne ravi alustamist kabosantiniibiga on soovitatav teha maksafunktsiooni analüüsid (ALAT, ASAT, bilirubiin) ning jälgida neid pidevalt ravi ajal. Patsientidel, kelle maksafunktsiooninäitajad halvenevad seoses kabosantiniibiga (nt teisi ilmseid põhjuseid ei ole), tuleb annust vähendada või ravi katkestada vastavalt lõigus 4.2 toodud juhistele.

#### Perforatsioonid, fistulid ja intraabdominaalsed abstsessid

Kabosantiniibi kasutamisel on täheldatud raskeid, vahel surmavaid, seedetrakti (GI) perforatsioone ja fistuleid ning intraabdominaalseid abstsesse. Patsiente, kes on hiljuti saanud kiiritusravi, kellel on põletikuline soolehaigus (nt Crohni tõbi, haavandiline koliit, peritoniit või divertikuliit), kellel on trahheas või bronhides või söögitorus kasvaja infiltratsioonid, kellel esineb tüsistusi eelnevast GI operatsioonist (eriti seoses hilinevad või mittetäieliku paranemisega) või kellel esineb tüsistusi eelnevast rinnaõõne (sealhulgas mediastiinum) kiiritusravist, tuleb enne ravi alustamist kabosantiniibiga hoolikalt hinnata ning järgnevalt tuleb neid teraselt jälgida perforatsioonide ja fistulite sümptomite osas. Pärast ravi alustamist kujuneva mukosiidi korral tuleb olukorda arvestades välistada mitte-GI fistul. Patsientidel, kellel esineb GI perforatsioon või GI või mitte-GI fistul, tuleb ravi kabosantiniibiga katkestada.

#### Trombemboolilised nähud

Kabosantiniibi kasutamisel on täheldatud venoosse, sh kopsuemboolia, ja arteriaalse trombemboolia, mis võib mõnel juhul olla surmav, nähte. Patsientidel, kellel on risk nende nähtude tekkeks või kellel on neid esinenud, tuleb kabosantiniibi kasutada ettevaatusega. Patsientidel, kellel esineb müokardiinfarkt või mõni muu kliiniliselt oluline arteriaalne trombembooliline tüsistus, tuleb ravi kabosantiniibiga katkestada.

#### Hemorraagia

Kabosantiniibi kasutamisel on täheldatud rasket hemorraagiat, mis võib mõnel juhul olla surmav. Patsiente, kellel on tõestatud trahhea või bronhide haaratus tuumori poolt või kellel on enne ravi alustamist esinenud hemoptüüsi, tuleb enne kabosantiniibravi alustamist hoolikalt hinnata. Raske hemorraagia või hiljutise hemoptüüsiga patsientidele ei tohi kabosantiniibi manustada.

#### Aneurüsmid ja arteridissektsioonid

VEGF-rajaja inhibiitorite kasutamine hüpertensiooniga või hüpertensioonita patsientidel võib soodustada aneurüsmide ja/või arteridissektsioonide teket. Enne Cometriq'i kasutamist, tuleb riskiteguritega patsientidel (nt hüpertensioon või anamneesis aneurüsm) seda riski hoolikalt hinnata.

#### Seedetrakti häired

Kõhulahtisus, iiveldus/oksendamine, söögiisu vähenemine ja stomatiit/valulik suu on osa kõige sagedamini teatatud seedetrakti kõrvaltoimetest (vt lõik 4.8). Dehüdratsiooni, elektrolüütide tasakaalu häirete ja kaalulanguse vältimiseks tuleb tagada kiire meditsiiniline abi, sealhulgas alustada toetavat ravi antiemeetikumidega, kõhulahtisusevastaste ravimitega või antatsiididega. Kui tõsised seedetrakti kõrvaltoimed esinevad püsivalt või korduvalt, tuleb kaaluda kabosantiniibi annuse katkestamist või vähendamist või püsivalt ravi lõpetamist (vt lõik 4.2).

### Haava tüsistused

Kabosantiniibi kasutamisel on täheldatud haavatüsistusi. Võimaluse korral tuleb ravi kabosantiniibiga lõpetada vähemalt 28 päeva enne plaanilist operatsiooni, sh stomatoloogilist operatsiooni või invasiivset stomatoloogilist protseduuri. Kabosantiniibravi operatsioonijärgse jätkamise otsus peaks tuginema haava paranemise kliinilisele hindamisele. Haava paranemise meditsiinilist vahelesekkumist nõudvate tüsistuse korral tuleb ravi kabosantiniibiga katkestada.

### Hüpertensioon

Kabosantiniibi kasutamisel on täheldatud hüpertensiooni, sh hüpertensiivset kriisi. Enne kabosantiniibiga ravi alustamist, peab vererõhk olema kontrolli all. Pärast kabosantiniibiga ravi alustamist tuleb regulaarselt jälgida vererõhku ja vastavalt vajadusele ravida sobiliku antihüpertensiivse raviga. Kui hüpertensioon püsib vaatamata antihüpertensiivsele ravile, tuleb ravi kabosantiniibiga katkestada kuni vererõhk saadakse kontrolli alla ning seejärel võib ravi kabosantiniibiga jätkata vähendatud annuses. Kui hüpertensioon on raske ning jääb püsima vaatamata antihüpertensiivsele ravile ja kabosantiniibi annuse vähendamisele, tuleb ravi kabosantiniibiga katkestada. Hüpertensiivse kriisi korral tuleb ravi kabosantiniibiga katkestada.

### Osteonekroos

Kabosantiniibi kasutamisel on täheldatud lõualuu ostenekroosi (LON). Enne ravi alustamist kabosantiniibiga ning perioodiliselt ravi kestel tuleb teostada suuõõne uuring. Patsientidele tuleks jagada soovitusi suuhügieeni osas. Võimalusel tuleb ravi kabosantiniibiga peatada vähemalt 28 päeva enne plaanilist stomatoloogilist operatsiooni või invasiivset stomatoloogilist protseduuri. LON-iga seostatavaid aineid, nagu näiteks bifosfonaate, saavate patsientide puhul tuleb olla ettevaatlik. Katkestage ravi kabosantiniibiga patsientidel, kellel esineb LON-i.

### Palmoplantaarse erütrodüsesteesia sündroom

Kabosantiniibi kasutamisel on täheldatud palmoplantaarse erütrodüsesteesia sündroomi (PPES). Kui PPES on raske, tuleb kaaluda kabosantiniibravi katkestamist. , Kui PPES on taandunud 1. astmeni, tuleks jätkata kabosantiniibi väiksema annusega.

### Proteinuuria

Kabosantiniibi kasutamisel on täheldatud proteinuuriat. Valgusisaldust uriinis tuleb kabosantiniibravi ajal regulaarselt jälgida. Patsientidel, kellel kujuneb nefrootiline sündroom, tuleb ravi kabosantiniibiga katkestada.

### Posterioorse pöörduva leukoentsefalopaatia sündroom

Kabosantiniibi kasutamisel on täheldatud posterioorset pöörduva entsefalopaatia sündroomi (PRES). Selle sündroomi olemasolu tuleb kaaluda kõigil patsientidel, kellel esinevad mitmed sümptomid, sh krambid, peavalu, nägemishäired, segasusseisund või muutunud vaimne seisund. Kabosantiniibiga ravi tuleb katkestada PRES-tunnustega patsientidel.

### QT-intervalli pikendamine

Patsientidel, kellel on esinenud QT-intervalli pikendamist, kes võtavad antiarütmikume või kellel esineb juba varasemast mõni oluline südamehaigus, bradükardia või elektrolütide häired, tuleb kabosantiniibi kasutada ettevaatusega. Kabosantiniibi kasutamisel tuleb kaaluda perioodilist EKG tegemist ja elektrolütide (seerumi kaltsium, kaalium ja magneesium) jälgimist ravi ajal. Kaasuvat ravi tugevate CYP3A4 inhibiitoritega, mis võivad tõsta kabosantiniibi plasmakontsentratsioone, tuleb rakendada ettevaatusega.

### CYP3A4 indutseerijad ja inhibiitorid

Kabosantiniib on CYP3A4 substraat. Kabosantiniibi manustamine samaaegselt tugeva CYP3A4 inhibiitori ketokonasooliga viis kabosantiniibi plasmataseme suurenemisele. Kabosantiniibi manustamisel ainetega, mis on tugevad CYP3A4 inhibiitorid, on vajalik ettevaatus. Kabosantiniibi manustamine samaaegselt tugeva CYP3A4 indutseerija rifampitsiiniga viis kabosantiniibi plasmataseme vähenemisele. Seetõttu tuleb ainete, mis on tugevad CYP3A4 indutseerijad, kehtvat manustamist koos kabosantiniibiga vältida (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

### P-glükoproteiini substraadid

Kahesuunalises analüüsisüsteemis, kus kasutati MDCK-MDR1 rakke, oli kabosantiniib P-glükoproteiini (P-gp) transpordi aktiivsuse inhibiitor ( $IC_{50} = 7,0 \mu M$ ), aga mitte substraat. Seega võib kabosantiniibil olla koos manustamisel P-gp substraatide plasmakontsentratsioon suurendav potentsiaal. Patsiente tuleb hoiatada P-gp substraatide (nt feksofenadiin, aliskireen, ambrisentaan, dabigatraaneteksilaat, digoksiin, kolhitsiin, maravirok, posakonasool, ranolasiin, saksagliptiin, sitagliptiin, talinolool, tolvaptaan) võtmise suhtes kabosantiniibi saamise ajal.

### MRP2 inhibiitorid

MRP2 inhibiitorite manustamine võib põhjustada kabosantiniibi plasmakontsentratsiooni tõusu. Seega peab olema ettevaatlik kasutamisel koos MRP2 inhibiitoritega (nt tsüklosporiin, efavirens, emtritsitabiin).

### Abiaine

#### *Natrium*

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes kapslis, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Teiste ravimite toime kabosantiniibile

#### *CYP3A4 inhibiitorid ja indutseerijad*

Tugeva CYP3A4 inhibiitori ketokonasooli (400 mg ööpäevas 27 päeva jooksul) manustamine tervetele vabatahtlikele vähendas kabosantiniibi kliirensit (29% võrra) ning suurendas ühekordse annuse järgset kabosantiniibi plasmataset (AUC) 38% võrra. Seega tuleb tugevate CYP3A4 inhibiitorite (nt ritonaviir, itrakonasool, erütromütsiin, klaritromütsiin, greipfruudi mahl) manustamisele koos kabosantiniibiga läheneda ettevaatusega.

Tugeva CYP3A4 indutseerija, rifampitsiini (600 mg ööpäevas 31 päeva jooksul) manustamine tervetele vabatahtlikele suurendas kabosantiniibi kliirensit (4,3 korda) ning vähendas ühekordse annuse järgset kabosantiniibi plasmataset (AUC) 77% võrra. Tugevate CYP3A4 indutseerijate [nt fenütoiin, karbamasepiin, rifampitsiin, fenobarbitaal ja liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*)] kestvat manustamist koos kabosantiniibiga tuleb seega vältida.

#### *Mao pH-d mõjutavad ravimid*

Prootonpumba inhibiitori (PPI) esomeprasooli (40 mg päevas 6 päeva jooksul) samaaegne manustamine kabosantiniibi ühekordse annusega 100 mg tervetele vabatahtlikele ei toonud kaasa kliiniliselt olulist mõju kabosantiniibi plasmatasetele (AUC). Mao pH-d mõjutavate ravimite (nt PPI-d, H<sub>2</sub> retseptori antagonistid ja antatsiidid) samaaegsel manustamisel koos kabosantiniibiga ei ole annuse korrigeerimine näidustatud.

#### *MRP2 inhibiitorid*

*In vitro* saadud andmed näitavad, et kabosantiniib on MRP2 substraat. Seega võib MRP2 inhibiitorite manustamine põhjustada kabosantiniibi plasmakontsentratsiooni tõusu.

#### *Sapisoolade sekvestrandid*

Sapisoolade sekvestrandid, nagu näiteks kolestüramiin ja kolestageel, võivad omada koostoimet kabosantiniibiga ja mõjustada imendumist (või tagasiimendumist), mis viib potentsiaalselt vähenenud plasmakontsentratsioonini (vt lõik 5.2). Nende võimalike koostoimete kliiniline olulisus on teadmata.

### Kabosantiniibi toime teistele ravimitele

Kabosantiniibi toimet kontratseptiivsete steroidide farmakokineetikale ei ole uuritud. Kuna kontratseptiivide toime ei pruugi samasuguseks jääda, on soovitatav kasutada lisakontratseptiooni, näiteks barjääri meetodit.

Kuna kabosantiniibi seondub plasmavalkudega suurel määral (lõik 5.2), on võimalik koostoime varfariiniga plasmavalkudega seondumise kaudu. Kabosantiniibi ja varfariini kooskasutamisel tuleb jälgida INR väärtusi.

#### *P-glükoproteiini substraadid*

Kahesuunalises analüüsisüsteemis, kus kasutati MDCK-MDR1 rakke, oli kabosantiniib P-glükoproteiini (P-gp) transpordi aktiivsuse inhibiitor ( $IC_{50} = 7,0 \mu M$ ), aga mitte substraat. Seega võib kabosantiniibil olla koosmanustamisel P-gp substraatide plasmakontsentratsioone suurendav potentsiaal. Patsiente tuleb hoiatada P-gp substraatide (nt feksofenadiin, aliskireen, ambrisentaan, dabigatraaneteksilaat, digoksiin, kolhitsiin, maravirok, posakonasool, ranolasiin, saksagliptiin, sitagliptiin, talinolool, tolvaptaan) võtmise suhtes kabosantiniibi saamise ajal.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasestuda võivad naised/Kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasestuda võivatele naistele tuleb soovitada kabosantiniibravi ajal rasestumist vältida. Rasestumist peavad vältima ka kabosantiniibi võtvate meespatsientide naispartnerid. Nii mees- ja naispatsiendid kui nende partnerid peaksid ravi ajal ja vähemalt 4 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivseid kontratseptsiooni meetodeid. Kuna suukaudsed kontratseptiivid ei pruugi kuuluda „efektiivsete kontratseptsiooni meetodite” hulka, tuleks nende kasutamist kombineerida teise meetodiga, näiteks barjääri meetodiga (vt lõik 4.5).

### Rasedus

Kabosantiniibi kasutamise kohta rasedatel naistel ei ole uuringuid läbi viidud. Loomuuringutega on näidatud embrüofetaalset ja teratogeenset toimet (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimestele ei ole teada. Kabosantiniibi ei tohi raseduse korral kasutada, välja arvatud siis, kui naise kliiniline seisund vajab ravi kabosantiniibiga.

### Imetamine

Ei ole teada, kas kabosantiniibi ja/või selle metaboliite eritatakse rinnapiimaga. Võimaliku kahju tõttu imikule peaksid emad kabosantiniibravi ajaks ja vähemalt 4 kuuks pärast selle lõpetamist imetamise katkestama.

### Fertiilsus

Puuduvad andmed inimeste fertiilsuse kohta. Mittekliiniste ohutust puudutavate leidude alusel võib ravi kabosantiniibiga ohustada nii meeste kui naiste fertiilsust (vt lõik 5.3). Nii meestele kui naistele tuleb soovitada enne ravi algust küsida nõu ning kaaluda fertiilsuse säilitamist.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Kabosantiniibil on kerge toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Kabosantiniibiga on seostatud kõrvaltoimeid, nagu näiteks väsimus ja nõrkus. Seega tuleb autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel soovitada ettevaatlikkust.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedasemad kabosantiniibiga seotud rasked kõrvaltoimed on kopsupõletik, limaskestapõletik, hüpokaltseemia, düsfaagia, dehüdratatsioon, kopsuemboolia ja hüpertensioon. Kõige sagedasemad mis tahes raskusastme kõrvaltoimed (kogetud vähemalt 20% patsientide poolt) sisaldasid kõhulahtisust, PPES-i, kaalulangust, söögiisu vähenemist, iiveldust, väsimust, düsgeusiat, juuksevärvi muutust, hüpertensiooni, stomatiiti, kõhukinnisust, oksendamist, limaskestapõletikku, asteeniat ja düsfooniati.

Kõige sagedasemateks laboratoorseteks kõrvalekalleteks olid kõrgeenenud aspartaadi aminotransferaas (ASAT), kõrgeenenudalaniini aminotransferaas (ALAT), kõrgeenenud aluseline fosfataas (ALP), lümfopeenia, hüpokaltseemia, neutropeenia, trombotsütopeenia, hüpofosfateemia, hüperbilirubineemia, hüpomagneseemia ja hüpokaleemia.

### Kõrvaltoimete nimekiri tabeli kujul

Tabelis 1 on kõrvaltoimed esitatud MedDRA organsüsteemide klasside ja esinemissageduste järgi. Sagedused põhinevad kõigil astmetel ning on määratletud kui väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ). Iga esinemissageduse grupi piires on kõrvaltoimed esitatud raskuse vähenemise järjekorras.

**Tabel 1. Kabosantiniibi kasutamisel teatatud kõrvaltoimed**

<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	
Sage	abstsess (sealhulgas vistseraalne, naha-, hamba-), kopsupõletik, follikuliit, seeninfektsioon (sealhulgas naha-, suu-, genitaal-)
Aeg-ajalt	Aspergilloom
<b>Endokriinsüsteemi häired</b>	
Sage	Hüpotüreoidism
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
Väga sage	vähenenud söögiisu, hüpokaltseemia <sup>c</sup> , hüpokaleemia <sup>c</sup> , hüpomagneseemia <sup>c</sup>
Sage	dehüdratatsioon, hüpoalbumineemia <sup>c</sup> , hüperbilirubineemia <sup>d</sup> , hüpofosfateemia <sup>c</sup>
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	
Sage	ärevus, depressioon, segasusseisund
Aeg-ajalt	ebanormaalsed unenäod, deliirium
<b>Närvisüsteemi häired</b>	
Väga sage	düsgeusia, peavalu, peapööritus
Sage	tserebrovaskulaarne sündmus, perifeerne neuropaatia, paresteesia, ageusia, treemor
Aeg-ajalt	ataksia, tähelepanuhäire, hepaatiline entsefalopaatia, teadvusekadu, kõnehäire, posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom
<b>Silma kahjustused</b>	
Sage	hägus nägemine
Aeg-ajalt	katarakt, konjunktiviit
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>	
Sage	kõrvalvalu, tinnitus
Aeg-ajalt	Hüpoakuusia
<b>Südame häired</b>	
Sage	kodade virvendus
Aeg-ajalt	rinnaangiin supraventrikulaarne tahhükardia
Teadmata	Müokardiinfarkt
<b>Vaskulaarsed häired</b>	
Väga sage	hüpertensioon <sup>f</sup>
Sage	hüpotensioon <sup>g</sup> , süvaveenitromboos, venoosne tromboos, arteriaalne tromboos, kahvatus, perifeerne külmus



Aeg-ajalt	hüpertensiivne kriis <sup>h</sup>
Teadmata	aneürüsmid ja arteridissektsioonid
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Väga sage	düsfoonia, suu-neelu valu
Sage	mittegastrointestinaalne fistul (sealhulgas trahheaalne, pneumomediastiinumi, trahheoösofageaalne), kopsuemboolia, hingamisteede verejooks (sealhulgas kopsu-, bronhiaal-, trahheaal-, kopsupõletikuga seotud aspiratsioon)
Aeg-ajalt	ateleaktaas, farüngeaalõdem, pneumoniit, pneumotooraks
<b>Seedetrakti häired</b>	
Väga sage	kõhulahtisus, iiveldus, stomatiit, kõhukinnisus, oksendamine, kõhuvalu <sup>c</sup> , düspepsia, düsfaagia, glossodüünia
Sage	gastrointestinaalne perforatsioon, gastrointestinaalne fistul, gastrointestinaalne, pankreatiit, hemorroidid, anaalfissuur, anaalne põletik, keeliit
Aeg-ajalt	Ösofagiit
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	
Sage	Kolelitiias
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Väga sage	palmoplantaarse erütrodüsesteesia sündroom, juuksevärvi muutused, lööve, kuiv nahk, alopeetsia, erüteem
Sage	hüperkeratoos, akne, vill, juuksekasvu ebanormaalsus, naha eksfoliatsioon, naha hüpopigmentatsioon
Aeg-ajalt	nahahaavand, telangiiektaasia
Teadmata	kutaanne vaskuliit
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>	
Väga sage	artralgia, lihasspasmid, valu jäsemetes
Sage	muskuloskeletaalne rinnavalgu, lõualuu osteonekroos
Aeg-ajalt	Rabdomüolüüs
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	
Sage	proteinuuria, düsuuria, hematuuria
Aeg-ajalt	äge neerupuudulikkus
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	
Aeg-ajalt	amenorröa, vaginaalne hemorraagia
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	
Väga sage	väsimus, limaskestapõletik, asteenia
Sage	hääritud haava paranemine, külmavärinad, näoõdem
Aeg-ajalt	tsüst, näovalu, lokaalne õdem
<b>Uuringud</b>	
Väga sage	kaalulangus; ALAT, ASAT ja ALP aktiivsuse suurenemine; LDH aktiivsuse suurenemine; TSH <sup>*d</sup> aktiivsuse suurenemine, trombotsütopeenia <sup>a</sup>
Sage	kreatiniini taseme suurenemine veres, lümfopenia <sup>a</sup> , neutropeenia <sup>a</sup> , lipaasi taseme suurenemine
Aeg-ajalt	lühenenud aktiveeritud osalise tromboplastiini aeg, suurenenud eosinofiilide hulk, suurenenud trombotsüütide hulk

\*Lisateabe saamiseks vt lõik 4.8 Valitud kõrvaltoimete kirjeldus.

Sobilikuks sageduse kategoria tuletamiseks on kombineeritud järgmisi termineid:

<sup>a</sup> Verenäitajate langus: lümfopeenia ja lümfotsüütide arvu vähenemine; neutropeenia ja neutrofiilide arvu vähenemine; trombotsütopeenia ja trombotsüütide arvu vähenemine.

<sup>b</sup> Verenäitajate tõus: eosinofiilide arvu suurenemine ja eosinofiilia; trombotsüütide arvu suurenemine ja trombotsütoos.

<sup>c</sup> Biokeemiliste näitajate langus: hüpoalbumineemia ja vere albumiini sisalduse langus; Hüpokaltseemia ja vere kaltsiumitaseme langus; Hüpoglükeemia ja vere glükoositaseme langus; Hüpokaleemia ja vere kaaliumitaseme langus; Hüpomagneseemia ja vere magneesiumitaseme langus; Hüponatreemia ja vere naatriumitaseme langus; Hüpofosfateemia ja vere fosforitaseme langus.

<sup>d</sup> Biokeemiliste näitajate tõus: Kolesteroolitaseme suurenemine veres ja hüperkolesteroleemia; Hüperbilirubineemia ja bilirubiinitaseme suurenemine veres; Hüperglükeemia ja vere glükoositaseme tõus; Hüpotüroidism ja kilpnääret stimuleeriva hormooni taseme suurenemine veres; Hüperkaleemia ja kaaliumitaseme suurenemine veres; Triglütseriidide sisalduse suurenemine ja hüpertriglütseriideemia.

<sup>e</sup> Kõhuvalu, ebamugavustunne kõhus, üla- ja alakõhuvalu.

<sup>f</sup> Hüpertensioon ja vererõhu tõus.

<sup>g</sup> Hüpotensioon ja vererõhu langus.

<sup>h</sup> Cometriq'i kliinilistes uuringutes ei teatud hüpertensiivsest kriisist; sagedus põhineb kabosantiniibi koondandmetel (sh Cabometyx 60 mg tablettide andmed).

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Pärast esimest annust esines 57% kabosantiniibi saanud patsientidest türeortopiini (TSH) normaalsest kõrgemaid väärtuseid 19% platseebot saanud patsientidel (sõltumata algväärtusest). Üheksakümne kahel protsendil kabosantiniibi saanud patsientidest oli varasemalt teostatud türeoidektoomia ning 89% said enne esimest annust kilpnäärme hormoone.

Kasvajaga patsientidel täheldati kontrollitud kliinilises uuringus 29. päeval (aga mitte 1. päeval) pärast kabosantiniibravi alustamist (annusega 140 mg päevas) võrreldes ravi eelsega 10 - 15 ms pikkust Fridericia meetodi järgi korrigeeritud QT-intervalli (QTcF) pikenemist (vt lõik 4.4). Seda toimet ei seostatud morfoloogiast või uutest rütmidest tuleneva südame laine muutusega. Mitte ühelgi kabosantiniibiga ravitud patsientidest ei olnud QTcF >500 ms.

Järgmiste kõrvaltoimete jälgimise ja ravi osas, palun vt lõik 4.4: perforatsioonid, fistulid, intraabdominaalsed abstsessid, trombemboolilised nähud, hemorraagia, aneurüsmid ja arteridissektsioonid, seedetrakti häired, haava komplikatsioonid, hüpertensioon, osteonekroos, palmoplantaarne erütrodüsesteesia sündroom, proteiinuuria ja posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Kabosantiniibi üleannustamise vastu ei ole spetsiifilist ravi ning võimalikke üleannustamise sümptomeid pole tuvastatud.

Üleannustamise kahtlusel tuleb ravi kabosantiniibiga katkestada ning alustada toetava raviga. Iganädalaselt või vastavalt kliinilisele vajadusele tuleb jälgida metaboolseid kliinilisi laboratoorseid parameetreid, et hinnata võimalikke muutusi. Üleannustamisega seotud kõrvaltoimeid ravitakse sümptomaatilisel.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: antineoplastiline aine, proteeinkinaasi inhibiitor, ATC-kood: L01EX07

### Toimemehhanism

Kabosantiniib on väike molekul, mis inhibeerib tuumori kasvu ja angiogeneesi, patoloogilise luu remodelleerimise ja kasvaja metastaatilise progresseerumisega seotud mitmeid retseptor-türosiinkinaase (RTK-d). Kabosantiniibi inhibeerivat aktiivsust hinnati mitmete kinaaside osas ja leiti, et see on MET-i (hepatotsüütide kasvufaktori retseptorvalk) ja VEGF-i (vaskulaarne endotelialne kasvufaktor) retseptorite inhibiitor. Lisaks inhibeerib kabosantiniib teisi türosiinkinaase, sealhulgas RET, GAS6 retseptor (AXL), tüviraku faktori retseptor (KIT) ja Fmsi-sarnane türosiinkinaas-3 (FLT3).

### Farmakodünaamilised toimed

Kabosantiniib ilmutas laia spektriga prekliinilistes tuumorimudelites annusest sõltuvat tuumori kasvu inhibeerimist, tuumori regressiooni ja/või metastaseerumise inhibeerimist.

Kabosantiniibi tõhusust jälgiti medullaarse kilpnäärmevähiga metsikut tüüpi või RET-mutatsiooniga patsientidel.

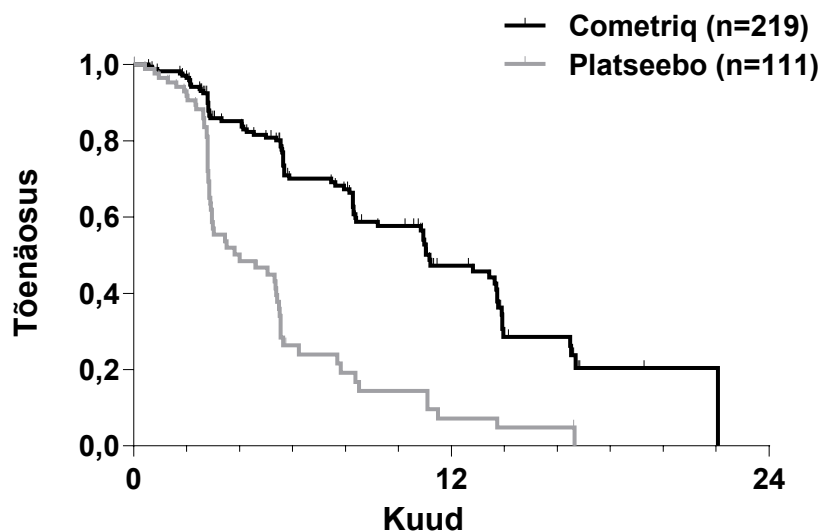
### Kliinilised andmed medullaarse kilpnäärmevähi kohta

Patsientidel, kellel oli mitteresetseeritav lokaalselt kaugelearenenud või metastaatiline MKV ja radioloogiliselt dokumenteeritud haiguse progressioon 14 kuu jooksul enne uuringuga liitumist, viidi läbi mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime uuring, milles võrreldi kabosantiniibi (N = 219) platseeboga (N = 111). Esmane eesmärk oli võrrelda progressioonivaba elulemust (PVE) kabosantiniibi ja platseebot saavatel patsientidel. Teised eesmärgid olid võrrelda üldist ravivastuse määra (ÜRМ) ja üldist elulemust (ÜE). PVE ja ÜRM-i hindamisel kasutati pildiliste andmete tsentraliseeritud sõltumatut pimedatut analüüsimist. Patsiente raviti kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuseni.

Tsentraalse analüüsi RECIST hinnangul põhinevast PVE analüüsist nähtus statistiliselt oluline erinevus PVE kestuses kabosantiniibi ja platseebo vahel: kestuse mediaan oli kabosantiniibi saanud uuritavate hulgas 11,2 kuud ja platseebot saanud uuritavate hulgas 4,0 kuud (kihistatud riski suhe [HR] = 0,28; 95% CI: 0,19, 0,40; p<0,0001; Joonis 1). PVE tulemused olid püsivad läbi kõigi hinnatud nulljoone ja demograafiliste alagruppide, sealhulgas eelnev ravi türosiinkinaasi inhibiitoritega (mis võisid koosneda antiangiogeneesiga seotud radasid mõjustavatest ainetest), RET-mutatsiooni staatus (sealhulgas uuritavad, kellel oli dokumenteeritud RET-mutatsioonide puudumine), eelnev kasvavastane või kiiritusravi staatus või luumetastaaside olemasolu.

ÜRМ oli kabosantiniibi ja platseebot saavatel uuritavatel vastavalt 27,9% ja 0% (p<0,0001; Tabel 2). Sihtvastuste kestuse mediaan oli kabosantiniibi saajatel 14,6 kuud (95% CI: 11,1; 17,5).

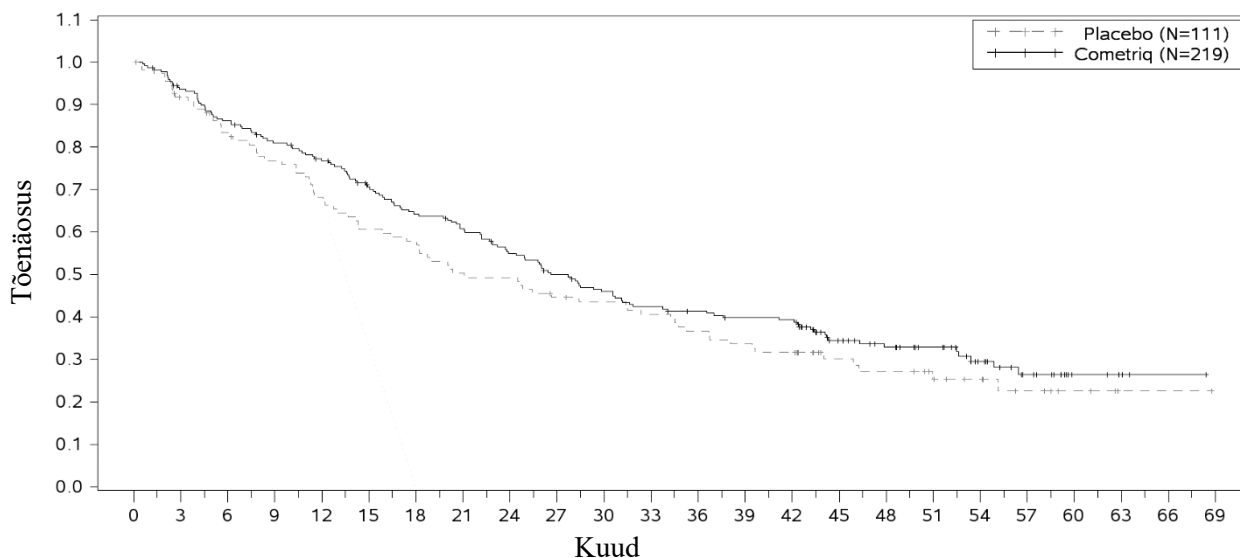
### **Joonis 1. Kaplan-Meieri progressioonivaba elulemuse kõver**



Riskiga uuritavate arv								
Kuu	0	3	6	9	12	15	18	21
Cometriq	219	121	78	55	31	12	2	1
Platseebo	111	35	11	6	3	2	0	0

ÜE lõplik analüüs teostati pärast 218 (surma) juhu esinemist ja see näitab kabosantiniibi saanute hulgas tendentsi elulemuse mediaani suurenemisele 5,5 kuu võrra: mediaan (kuudes) 26,6 kabosantiniibi ja 21,1 platseebot saanute hulgas (HR = 0,85 [95% CI: 0,64, 1,12], p = 0,2409).

**Joonis 2. Kaplan-Meieri üldise elulemuse kõver**



Cometriq	219	202	186	173	162	145	132	124	111	100	91	84	80	76	75	49	40	34	23	14	5	3	1	0
Placebo	111	99	89	81	72	64	61	53	52	46	44	41	37	34	32	20	18	14	11	7	4	1	1	0

**Tabel 2. Võtmetähtsusega tõhusust puudutavate leidude kokkuvõte**

	Kabosantiniib	Platseebo
<b>Progressioonivaba elulemuse mediaan</b>	11,2 kuud	4,0 kuud
	HR: 0,28 (0,19; 0,40) p <0,0001	
<b>Üldise elulemuse mediaan</b>	26,6 kuud	21,1 kuud
	HR: 0,85 (0,64; 1,12) p = 0,2409	
<b>Üldine ravivastuse määr<sup>a</sup> (95% CI)</b>	27,9% (21,9%; 34,5%)	0%
	p <0,0001	
<b>Vastuse kestus; mediaan (95% CI)</b>	14,6 kuud (11,1; 17,5)	ei kohaldata
<b>Haiguse kontrolli määr<sup>b</sup> (95% CI)</b>	55,3% (48,3%; 62,2%)	13,5% (7,6%; 21,6%)
<b>Kaltsitoniini ravivastus<sup>a</sup></b>	47% (49/104) <sup>c</sup>	3% (1/40) <sup>c</sup>
<b>CEA ravivastus<sup>a</sup></b>	33% (47/143) <sup>c</sup>	2% (1/55) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Ravivastus = CR + PR

<sup>b</sup> Haiguse kontrolli määr = SD+ ÜRM

<sup>c</sup> Sisaldab patsiente, kes sobisid ravivastuse hindamiseks

### RET-mutatsiooni staatus

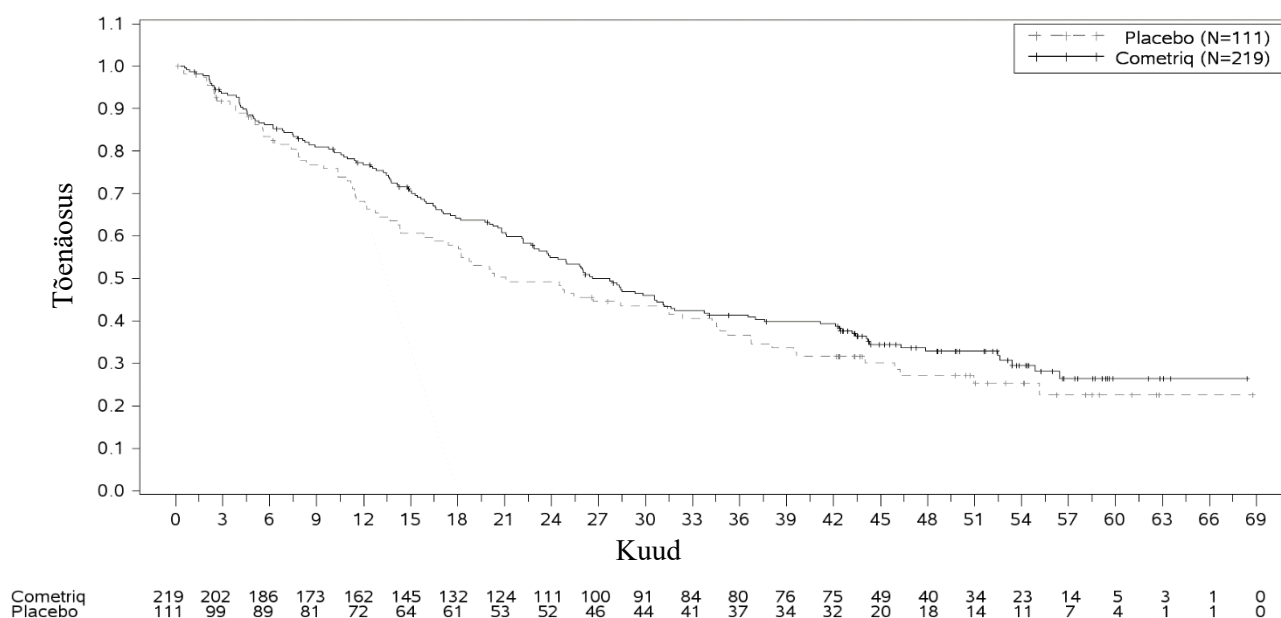
215 uuritavast, kelle kohta oli mutatsiooni staatus üle otsustamiseks piisavalt andmeid, klassifitseeriti 78,6% (n=169) *RET*-mutatsiooni suhtes positiivseks (neist 126 olid positiivsed mutatsiooni M918T suhtes) ja 21,4% (n=46) klassifitseeriti *RET*-mutatsiooni suhtes negatiivseks.

115 uuritava puhul ei olnud võimalik *RET*-mutatsiooni staatuse üle otsustada või oli see ebaselge. Kõigis kolmes alagrupis esines kabosantiniibi saanute hulgas võrreldes platseebot saanute hulgaga suurem PVE (HR-id: 0,23; 0,53 ja 0,30 vastavalt *RET*-mutatsiooni suhtes positiivse, negatiivse ning teadmata staatusega alagruppides). Nendes alagruppide määratud sihtravivastuse määrad sobitusid üldiselt PVE tulemustega: *RET*-mutatsiooni suhtes positiivse, negatiivse ja teadmata staatusega alagrupis olid tuumori ravivastuse määrad vastavalt 32%, 22% ja 25%.

Täiendav geneetiline analüüs näitas, et väiksel osal patsientidest esines *HRAS*, *KRAS* või *NRAS* somaatilisi kasvaja mutatsioone. Neil patsientidel (n=16) esines oluliselt pikem PVE (HR 0,15) ja sihtravivastuse määr 31%. *RET*-mutatsiooni suhtes negatiivsetel patsientidel, kellel puudusid viited RAS-mutatsioonile (n=33), esines kabosantiniivi kasutamisel väiksem kasu PVE-le (HR 0,87) ning teiste mutatsiooni suhtes määratud alagruppidega võrreldes madalam ravivastuse määr 18%.

Täheldati olulist ÜE paranemist *RET* M918T mutatsiooni suhtes positiivsete patsientide alagrupis (n=81/219 kabosantiniibi saanud patsientide hulgas): 44,3 kuud kabosantiniibi ja 18,9 kuud platseebot saanute hulgas (HR = 0,60, p = 0,0255). *RET* M918T mutatsiooni suhtes negatiivse ja teadmata alagrupis ÜE paranemist ei esinenud.

**Joonis 3. Kaplan-Meieri ÜE analüüs *RET* M918T mutatsiooniga uuritavate hulgas**



### Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama kabosantiniibiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Kabosantiniibi suukaudsel manustamisel saavutatakse kabosantiniibi plasmakontsentratsiooni piik 2 kuni 5 tundi pärast manustamist. Plasmakontsentratsiooni ajaprofilis ilmneb teine imendumise piik ligikaudu 24 tundi pärast manustamist, mis viitab sellele, et kabosantiniib võib läbida enterohepaatilise retsirkulatsiooni.

Korduv igapäevane 140 mg kabosantiniibi manustamine 19 päeva jooksul tingis ligikaudu 4- kuni 5-kordse kabosantiniibi keskmise akumulatsioonimäära (tuginedes AUC-le) võrreldes ühekordse annuse manustamisega; tasakaaluseisund saavutatakse ligikaudu 15. päevaks.

Kabosantiniibi 140 mg ühekordse annuse suukaudsel manustamisel tõstis kõrge rasvasisaldusega eine mõõdukalt  $C_{max}$  ja AUC väärtusi (vastavalt 41% ja 57%) võrreldes paastunud tervete vabatahtlikega. Ei ole teavet toidu täpse toime kohta võetuna 1 tund pärast kabosantiniibi manustamist.

Pärast ühekordset 140 mg annuse manustamist tervetele patsientidele ei õnnestunud näidata bioekvivalentsust kabosantiniibi kõvakapsli ja tableti ravivormide vahel. Täheledatai tableti ravivormi (CABOMETYX) 19%  $C_{max}$  tõusu võrreldes kõvakapsliga (COMETRIQ). Kabosantiniibi tableti (CABOMETYX) ja kõvakapsli (COMETRIQ) ravivormidel täheledatai vähem kui 10% AUC erinevust.

#### Jaotumine

Kabosantiniib seotakse *in vitro* inimese plasmas suurel määral valkudega ( $\geq 99,7\%$ ). Populatsiooni farmakokineetilisele (FK) mudelile tuginedes on jaotusruumala (V/F) ligikaudu 349 l (SE:  $\pm 2,73\%$ ). Valkudega seondumine ei muutunud kerge või mõõduka neeru- või maksafunktsiooni kahjustusega uuritavatel.

#### Biotransformatsioon

Kabosantiniib metaboliseeriti *in vivo*. Suuremas koguses kui 10% algainest esines plasmas neli metaboliiti: XL184-N-oksiid, XL184-amiidi lõhustumisprodukt, XL184-monohüdroksüsulfaat ja 6-desmetüülamiidi lõhustumisprodukti sulfaat. Kahest mittekonjugeeritud metaboliidist (XL184-N-oksiid ja XL184-amiidi lõhustumisprodukt), mille sihtmärkkinaasi inhibeeriv potentsiaal on algsest kabosantiniibi potentsiaalst  $<1\%$ , moodustavad mõlemad  $<10\%$  kogu ravimiga seotud plasmakogusest.

Kabosantiniib on *in vitro* CYP3A4 metabolismi substraat: CYP3A4 neutraliseeriv antikeha inhibeeris metaboliidi, XL184-N-oksiidi moodustumist  $>80\%$  võrra NADPH-katalüüsitud inimese maksa mikrosüümide (IMM) inkubeerimisel; samas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP2E1 neutraliseerivatel antikehadel ei olnud kabosantiniibi metaboliitide moodustumisele toimet. CYP2C9 neutraliseerival antikehal oli kabosantiniibi metaboliitide moodustumisele minimaalne toime (ehk vähenemine oli  $<20\%$ ).

#### Eritumine

Ühekordse annusega tervetel vabatahtlikel läbiviidud uuringutes oli kabosantiniibi plasma terminaalne poolväärtusaeg ligikaudu 120 tundi. Populatsiooni FK uuringus hinnati kasvajaga patsientide keskmiseks tasakaaluseisundi kliirensiks (CL/F) 4,4 l/h. Pärast ühekordse  $^{14}\text{C}$ -kabosantiniibi annuse manustamist tervetele vabatahtlikele saadi 48-nädalase kogumisperioodi jooksul kätte ligikaudu 81% kogu manustatud radioaktiivsusest – 54% roojast ja 27% uriinist.

#### Farmakokineetika patsientide erirühmades

##### Neerufunktsiooni kahjustus

Andmed, mis pärinevad uuringust neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel, viitavad, et plasma kabosantiniibi geomeetrilise vähimruutude keskmise,  $C_{max}$  ja  $AUC_{0-inf}$  suhted olid kerge neerufunktsiooni kahjustusega uuritavatel 19% ja 30% kõrgemad (90% CI  $C_{max}$  jaoks 91,60% kuni 155,51%;  $AUC_{0-inf}$  jaoks 98,79% kuni 171,26%) ja mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega uuritavatel 2% ja 6...7% kõrgemad (90% CI  $C_{max}$  jaoks on 78,64% kuni 133,52%;  $AUC_{0-inf}$  jaoks 79,61% kuni 140,11%) võrreldes normaalse neerufunktsiooniga uuritavatega. Raske neerufunktsiooni kahjustusega patsiente ei ole uuritud.

##### Maksafunktsiooni kahjustus

Andmed, mis pärinevad uuringust maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel, viitavad, et plasmakontsentratsioon ( $AUC_{0-inf}$ ) suurenes kerge ja mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega uuritavatel vastavalt 81% ja 63% (90% CI  $AUC_{0-inf}$  jaoks 121,44% kuni 270,34% kergetel ja 107,37% kuni 246,67% mõõdukatel). Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsiente ei ole uuritud.

#### Rass

Puuduvad andmed, et otsustada rassist tulenevate FK erinevuste üle.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Järgmised kõrvaltoimed ei ilmnunud kliinilistes uuringutes, kuid tekkisid loomkatsetes loomadele raviannustele sarnaste annuste manustamisel ning need võivad olla kliinilisel kasutamisel olulised:

Kuni 6-kuuse kestusega korduv toksilisuse uuringutes rottidel ja koertel olid toksilisusest mõjustatud organiteks gastrointestinaaltrakt, luuüdi, lümfikude, neerud, neerupealise ja reproduktiivtrakti koed. Nende leidude NOAEL (*no observed adverse effect level*) oli alla näidustatud raviannusega inimestel saavutatava kliinilise taseme.

Kabosantiniibil ei ole standardsete genotoksilisuse analüüsidega täheldatud mutageensuse ega klastogeensuse potentsiaali. Kabosantiniibi kartsinogeenset potentsiaali hinnati kahel liigil: rasH2 transgeensetel hiirtel ja Sprague-Dawley rottidel. Rottide kartsinogeensuse 2-aastases uuringus, olid kabosantiniibiga seotud kasvajalised leiud mõlemal sugupoolel healoomulise feokromotsütoomi esinemissageduse suurenemine, üksi või kombinatsioonis pahaloomulise feokromotsütoomiga/ /europealise säsi kompleksse pahaloomulise feokromotsütoomiga. Kasutati annuseid, mis olid tunduvalt väiksemad inimestele kavandatudest. Täheldatud uusmoodustiste kliiniline tähtsus rottidel ei ole kindel, kuid tõenäoliselt on see väike.

Kabosantiib ei olnud kartsinogeenne rasH2 transgeensetel hiirtel ka veidi suuremate annuste korral, kui inimestel raviks kasutatavad annused.

Rottide fertiilsuse uuringutega on näidatud isas- ja emasloomade vähenenud fertiilsust. Lisaks täheldati koertel hüpospermatogeneesi tasemetel, mis olid alla näidustatud raviannusega inimestel saavutatava kliinilise taseme.

Rottidel ja küülikutel teostati embrüofetaalse arengu uuringud. Rottidel põhjustas kabosantiniib implantatsioonijärgset tiinuse katkemist, looteödeemi, suulae-/huulelõhet, naha aplaasiat ja keerdus või rudimentaarse saba. Küülikutel põhjustas kabosantiniib muutusi loote pehmetes kudedes (vähenenud põrna suurus, väike või puuduv kopsu kesksagar) ja suurenenud väärarengute koguhulka. NOAEL oli embrüofetaalse toksilisuse ja teratogeensuse leidude puhul alla näidustatud raviannusega inimestel saavutatava kliinilise taseme.

Noortele rottidele (võrreldavad >2 aastat vanade lastega) esines kabosantiniibi manustamisel leukotsüütide parameetrite suurenemine, hematopoeesi vähenemine, puberteetiline/ebaküps emasloomade suguelundkond (ilma hilinenud tupe avanemiseta), hammaste ebanormaalsused, vähenenud luude mineraalide sisaldus ja tihedus, maksapigmentatsioon ja sapiteede hüperplaasia. Emakaga/munasarjadega seotud leiud ja vähenenud hematopoees osutusid mööduvateks, kuid toimed luulistele parameetritele ja maksapigmentatsioonile jäid püsima. Noorte rottide (võrreldavad <2 aastat vanade lastega) hindamist pole teostatud.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

#### Kapsli sisu

Mikrokristalliline tselluloos

Naatriumkroskarmelloos

Naatriumtärklisglükolaat

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Steariinhape

#### Kapsli kest

Želatiin

Must raudoksiid (E172) (ainult 20 mg kapslid)

Punane raudoksiid (E172) (ainult 80 mg kapslid)

Titaandioksiid (E171)

Trükivärv  
Šellak  
Must raudoksiid (E172)  
Propüleenglükool

## 6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

## 6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

## 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PE/PCTFE-Al toetatud fooliumiga blistrid, suletud teisesesse paberümbrisesse.

Blisterpakendid sisaldavad kas:

21 x 20 mg kapslit (7-päevane varu annustamiseks 60 mg päevas)

7 x 20 mg ja 7 x 80 mg kapslit (7-päevane varu annustamiseks 100 mg päevas) või

21 x 20 mg ja 7 x 80 mg kapslit (7-päevane varu annustamiseks 140 mg päevas)

28 päeva pakend sisaldab:

84 kapslit (4 blisterpakendit 21 x 20 mg kapsliga) (28-päevane varu annustamiseks 60 mg päevas)

56 kapslit (4 blisterpakendit: 7 x 20 mg kapsliga ja 7 x 80 mg kapsliga) (28-päevane varu annustamiseks 100 mg päevas)

112 kapslit (4 blisterpakendit: 21 x 20 mg kapsliga ja 7 x 80 mg kapsliga) (28-päevane varu annustamiseks 140 mg päevas)

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Prantsusmaa

## 8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/890/001 21 x 20 mg kapslit (7-päevane varu annustamiseks 60 mg päevas)

EU/1/13/890/002 7 x 20 mg ja 7 x 80 mg kapslit (7-päevane varu annustamiseks 100 mg päevas)

EU/1/13/890/003 21 x 20 mg ja 7 x 80 mg kapslit (7-päevane varu annustamiseks 140 mg päevas)

EU/1/13/890/004 84 kapslit (4 blisterpakendit 21 x 20 mg kapsliga) (28-päevane varu annustamiseks 60 mg päevas)



EU/1/13/890/005	56 kapslit (4 blisterpakendit: 7 x 20 mg kapsliga ja 7 x 80 mg kapsliga) (28-päevane varu annustamiseks 100 mg päevas)
EU/1/13/890/006	112 kapslit (4 blisterpakendit: 21 x 20 mg kapsliga ja 7 x 80 mg kapsliga) (28-päevane varu annustamiseks 140 mg päevas)

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 21. märts 2014  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 11. veebruar 2021

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim ja eriresepti alusel väljastatav ravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**BLISTERPAKEND, annus 60 mg**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

COMETRIQ 20 mg kõvakapslid  
kabosantiniib

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab kabosantiniib-(S)-maleaati, mis vastab 20 mg kabosantiniibile.

### 3. ABIAINED

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapslid  
20 mg  
60 mg annus

Pakend annustamiseks 60 mg päevas  
21 x 20 mg kapslid (7-päevane varu annustamiseks 60 mg päevas)  
Üks 60 mg päevane annus koosneb kolmest hallist 20 mg kapslist.

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Pakendi infoleht on pakendis.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kasutusjuhend  
Võtke iga päev kõik ühes reas olevad kapslid ja ilma söögita (patsiendid peavad olema söömata vähemalt 2 tundi enne kuni 1 tund pärast kapslite võtmist). Märkige üles esimese annuse kuupäev.

1. Vajutage nupp sisse



2. Eemaldage paberist tagumine osa



3. Vajutage kapsel läbi fooliumi



## 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

## 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.  
Hoida temperatuuril kuni 25°C.

## 10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## 11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Prantsusmaa

## 12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/890/001

## 13. PARTII NUMBER

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

COMETRIQ 20 mg  
Annus 60 mg päevas

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood**

Lisatud on 2D- vöökood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN



## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND 28-PÄEVANE, annus 60 mg (BLUE BOX'IGA)

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

COMETRIQ 20 mg kõvakapslid  
kabosantiniib

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab kabosantiniib-(S)-maleaati, mis vastab 20 mg kabosantiniibile.

#### 3. ABIAINED

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 mg annus

28 päeva pakend: 84 kapslit (4 blisterpakendit 21 x 20 mg kapsliga) (28-päevane varu annustamiseks 60 mg päevas).

Üks 60 mg päevane annus koosneb kolmest hallist 20 mg kapslist.

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kasutusjuhendi lugemiseks vaadake blisterpakendit.

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Prantsusmaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/13/890/004 84 kapslit (4 blisterpakendit 21 x 20 mg kapsliga) (28-päevane varu annustamiseks 60 mg päevas)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

COMETRIQ 20 mg  
Annus 60 mg päevas

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D- vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## **SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**BLISTERPAKEND 28-PÄEVANE, annus 60 mg (ILMA BLUE BOX'ITA)**

### **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

COMETRIQ 20 mg kõvakapslid  
kabosantiniib

### **2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks kõvakapsel sisaldab kabosantiniib-(S)-maleaati, mis vastab 20 mg kabosantiniibile.

### **3. ABIAINED**

### **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Kõvakapslid  
20 mg  
60 mg annus

21 x 20 mg kapslid (7-päevane varu annustamiseks 60 mg päevas). 28 päeva pakendi osa, ei müüda eraldi.

Pakend annustamiseks 60 mg päevas  
Üks 60 mg päevane annus koosneb kolmest hallist 20 mg kapslist.

### **5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Pakendi infoleht on pakendis.

### **6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### **7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Kasutusjuhend  
Võtke iga päev kõik ühes reas olevad kapslid ja ilma söögita (patsiendid peavad olema söömata vähemalt 2 tundi enne kuni 1 tund pärast kapslite võtmist). Märkige üles esimese annuse kuupäev.

1. Vajutage nupp sisse



2. Eemaldage paberist tagumine osa



3. Vajutage kapsel läbi fooliumi



## 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

## 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.  
Hoida temperatuuril kuni 25°C.

## 10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## 11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Prantsusmaa

## 12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/890/004 84 kapslit (4 blisterpakendit 21 x 20 mg kapsliga) (28-päevane varu  
annustamiseks 60 mg päevas)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**BLISTERPAKEND, annus 100 mg**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

COMETRIQ 20 mg kõvakapslid  
COMETRIQ 80 mg kõvakapslid  
kabosantiniib

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab kabosantiniib-(S)-maleaati, mis vastab 20 mg või 80 mg kabosantiniibile.

### 3. ABIAINED

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapslid  
20 mg ja 80 mg  
100 mg annus

Pakend annustamiseks 100 mg päevas  
7 x 20 mg kapslid ja 7 x 80 mg kapslid (7-päevane varu annustamiseks 100 mg päevas)  
Üks 100 mg päevane annus koosneb ühe halli 20 mg kapsli ja ühe oranži 80 mg kapsli kombinatsioonist.

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Pakendi infoleht on pakendis.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

KasutusjuhendVõtke iga päev kõik ühes reas olevad kapslid ja ilma söögita (patsiendid peavad olema söömata vähemalt 2 tundi enne kuni 1 tund pärast kapslite võtmist). Märkige üles esimese annuse kuupäev.

1. Vajutage nupp sisse



2. Eemaldage paberist tagumine osa



3. Vajutage kapsel läbi fooliumi



## 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

## 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.  
Hoida temperatuuril kuni 25°C.

## 10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## 11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Prantsusmaa

## 12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/890/002

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

COMETRIQ 20 mg  
COMETRIQ 80 mg  
Annus 100 mg päevas

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D- vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN



## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND 28-PÄEVANE, annus 100 mg (BLUE BOX'IGA)

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

COMETRIQ 20 mg kõvakapslid  
COMETRIQ 80 mg kõvakapslid  
kabosantiniib

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab kabosantiniib-(S)-maleaati, mis vastab 20 mg või 80 mg kabosantiniibile.

#### 3. ABIAINED

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

100 mg annus

28 päeva pakend: 56 kapslit (4 blisterpakendit: 7 x 20 mg kapsliga ja 7 x 80 mg kapsliga) (28-päevane varu annustamiseks 100 mg päevas).

Üks 100 mg päevane annus koosneb ühe halli 20 mg kapsli ja ühe oranži 80 mg kapsli kombinatsioonist.

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kasutusjuhendi lugemiseks vaadake blisterpakendit.

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

## 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.  
Hoida temperatuuril kuni 25°C.

## 10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKkinUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimipreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## 11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Prantsusmaa

## 12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/890/005 56 kapslit (4 blisterpakendit: 7 x 20 mg kapsliga ja 7 x 80 mg kapsliga) (28-päevane varu annustamiseks 100 mg päevas)

## 13. PARTII NUMBER

Lot

## 14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

## 15. KASUTUSJUHEND

## 16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

COMETRIQ 20 mg  
COMETRIQ 80 mg  
Annus 100 mg päevas

## 17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D- vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## **SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**BLISTERPAKEND 28-PÄEVANE, annus 100 mg (ILMA *BLUE BOX*ITA)**

### **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

COMETRIQ 20 mg kõvakapslid  
COMETRIQ 80 mg kõvakapslid  
kabosantiniib

### **2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks kõvakapsel sisaldab kabosantiniib-(S)-maleaati, mis vastab 20 mg või 80 mg kabosantiniibile.

### **3. ABIAINED**

### **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Kõvakapslid  
20 mg ja 80 mg  
100 mg annus

7 x 20 mg kapslid ja 7 x 80 mg kapslid (7-päevane varu annustamiseks 100 mg päevas). 28 päeva pakendi osa, ei müüda eraldi.

Pakend annustamiseks 100 mg päevas  
Üks 100 mg päevane annus koosneb ühe halli 20 mg kapsli ja ühe oranži 80 mg kapsli kombinatsioonist.

### **5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Pakendi infoleht on pakendis.

### **6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### **7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

KasutusjuhendVõtke iga päev kõik ühes reas olevad kapslid ja ilma söögita (patsiendid peavad olema söömata vähemalt 2 tundi enne kuni 1 tund pärast kapslite võtmist). Märkige üles esimese annuse kuupäev.

1. Vajutage nupp sisse



2. Eemaldage paberist tagumine osa



3. Vajutage kapsel läbi fooliumi



## 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

## 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.  
Hoida temperatuuril kuni 25°C.

## 10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## 11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Prantsusmaa

## 12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/890/005 56 kapslit (4 blisterpakendit: 7 x 20 mg kapsliga ja 7 x 80 kapsliga) (28-päevane varu annustamiseks 100 mg päevas)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

**BLISTERPAKEND, annus 140 mg**

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

COMETRIQ 20 mg kõvakapslid  
COMETRIQ 80 mg kõvakapslid  
kabosantiniib

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab kabosantiniib-(S)-maleaati, mis vastab 20 mg või 80 mg kabosantiniibile.

### 3. ABIAINED

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Kõvakapsel  
20 mg ja 80 mg  
140 mg annus

Pakend annustamiseks 140 mg päevas  
21 x 20 mg kapslid ja 7 x 80 mg kapslid (7-päevane varu annustamiseks 140 mg päevas)  
Üks 140 mg päevane annus koosneb kolme halli 20 mg kapsli ja ühe oranži 80 mg kapsli kombinatsioonist.

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Pakendi infoleht on pakendis.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

KasutusjuhendVõtke iga päev kõik ühes reas olevad kapslid ja ilma söögita (patsiendid peavad olema söömata vähemalt 2 tundi enne kuni 1 tund pärast kapslite võtmist). Märkige üles esimese annuse kuupäev.

1. Vajutage nupp sisse



2. Eemaldage paberist tagumine osa



3. Vajutage kapsel läbi fooliumi



## 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

## 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.  
Hoidatemperatuuril kuni 25°C.

## 10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## 11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Prantsusmaa

## 12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/890/003



**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

COMETRIQ 20 mg  
COMETRIQ 80 mg  
Annus 140 mg päevas

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D- vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND 28-PÄEVANE, annus 140 mg (*BLUE BOX*IGA)

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

COMETRIQ 20 mg kõvakapslid  
COMETRIQ 80 mg kõvakapslid  
kabosantiniib

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab kabosantiniib-(S)-maleaati, mis vastab 20 mg või 80 mg kabosantiniibile.

### 3. ABIAINED

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

140 mg annus

28 päeva pakend: 112 kapslit (4 blisterpakendit: 21 x 20 mg kapsliga ja 7 x 80 mg kapsliga) (28-päevane varu annustamiseks 140 mg päevas).

Üks 140 mg päevane annus koosneb kolme halli 20 mg kapsli ja ühe oranži 80 mg kapsli kombinatsioonist.

### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kasutusjuhendi lugemiseks vaadake blisterpakendit.

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

## 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.  
Hoidatemperatuuril kuni 25°C.

## 10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimipreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## 11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Prantsusmaa

## 12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/890/006 112 kapslit (4 blisterpakendit: 21 x 20 mg kapsliga ja 7 x 80 mg kapsliga) (28-päevane varu annustamiseks 140 mg päevas)

## 13. PARTII NUMBER

Lot

## 14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

## 15. KASUTUSJUHEND

## 16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

COMETRIQ 20 mg  
COMETRIQ 80 mg  
Annus 140 mg päevas

## 17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D- vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

## **SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**BLISTERPAKEND 28-PÄEVANE, annus 140 mg (ILMA BLUE BOX'ITA)**

### **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

COMETRIQ 20 mg kõvakapslid  
COMETRIQ 80 mg kõvakapslid  
kabosantiniib

### **2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks kõvakapsel sisaldab kabosantiniib-(S)-maleaati, mis vastab 20 mg või 80 mg kabosantiniibile.

### **3. ABIAINED**

### **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Kõvakapsel  
20 mg ja 80 mg  
140 mg annus

21 x 20 mg kapslid ja 7 x 80 mg kapslid (7-päevane varu annustamiseks 140 mg päevas). 28 päeva pakendi osa, ei müüda eraldi.

Pakend annustamiseks 140 mg päevas  
Üks 140 mg päevane annus koosneb kolme halli 20 mg kapsli ja ühe oranži 80 mg kapsli kombinatsioonist.

### **5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

Suukaudne.  
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Pakendi infoleht on pakendis.

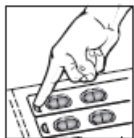
### **6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### **7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

KasutusjuhendVõtke iga päev kõik ühes reas olevad kapslid ja ilma söögita (patsiendid peavad olema söömata vähemalt 2 tundi enne kuni 1 tund pärast kapslite võtmist). Märkige üles esimese annuse kuupäev.

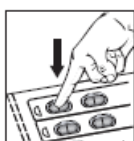
1. Vajutage nupp sisse



2. Eemaldage paberist tagumine osa



3. Vajutage kapsel läbi fooliumi



## 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

## 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.  
Hoidatemperatuuril kuni 25°C.

## 10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## 11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Prantsusmaa

## 12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/890/006

112 kapslit (4 blisterpakendit: 21 x 20 mg kapsliga ja 7 x 80 mg kapsliga) (28-päevane varu annustamiseks 140 mg päevas)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöökood**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**



## **Pakendi infoleht: teave patsiendile**

**COMETRIQ 20 mg kõvakapslid**

**COMETRIQ 80 mg kõvakapslid**

kabosantiniib

**Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on COMETRIQ ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne COMETRIQ'i võtmist
3. Kuidas COMETRIQ'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas COMETRIQ'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on COMETRIQ ja milleks seda kasutatakse**

Mis ravim on COMETRIQ

COMETRIQ on vähiravim, mis sisaldab toimeainena kabosantiniib-(S)-maleaati. See on ravim, mida kasutatakse medullaarse kilpnäärmevähi, haruldast tüüpi kilpnäärmevähi, mida ei saa kirurgiliselt eemaldada või mis on levinud teistesse kehaosadesse, raviks.

Kuidas COMETRIQ toimib

COMETRIQ blokeerib retseptor-türosiinkinaasideks nimetatavate valkude tegevuse, mis on seotud uute rakkude kasvu ja veresoonte arenguga. Need valgud võivad esineda suurel määral kasvaja rakkudes ja blokeerides nende toime, võib COMETRIQ aeglustada kiirust, millega kasvaja kasvab ning aidata katkestada kasvajale vajalikku verevarustust.

COMETRIQ võib medullaarse kilpnäärmevähi kasvu aeglustada või selle peatada. See võib aidata antud tüüpi vähiga seotud tuumoreid kahandada.

#### **2. Mida on vaja teada enne COMETRIQ'i võtmist**

##### **COMETRIQ'i ei tohi võtta**

- kui olete kabosantiniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

## Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne COMETRIQ'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui

- teil on kõrge vererõhk
- teil on praegu või on varem olnud aneurüsm (veresooneina laienemine ja nõrgenemine) või veresooneina rebend;
- teil on kõhulahtisus
- teil on hiljuti esinenud verikõha või olulisi verejookse
- teil on viimase kuu aja jooksul olnud operatsioone (või kui kirurgilised protseduurid on plaanis), sealhulgas stomatoloogilised protseduurid
- te olete viimase 3 kuu jooksul saanud kiiritusravi
- teil on põletikuline soolehaigus (näiteks Crohni tõbi või haavandiline koliit või divertikuliit);
- teile on öeldud, et teie kasvaja on levinud teie hingamisteedesse või söögitorusse
- teil on hiljuti esinenud veretrombe alajäsemetes, insulti või südameinfarkti
- te võtate südamerütmi kontrollivaid ravimeid, teil on aeglane südamelöögisagedus, teil on probleeme südamega või kaltsiumi, kaaliumi või magneesiumi tasemega veres
- teil on maksa- või neeruhaigus.

**Teatage oma arstile, kui milline tahes neist käib teie kohta.** Te võite vajada nende seisundite ravi või teie arst võib otsustada muuta teie COMETRIQ'i annust või ravi üldse katkestada. Vt ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed”.

Te peaksite ka oma hambaarstile ütlema, kui te võtate COMETRIQ'i. On oluline, et hoolitseksite COMETRIQ'i ravi ajal hästi suuhügieeni eest.

## Lapsed ja noorukid

COMETRIQ ei ole lastele ega noorukitele soovitatav. COMETRIQ'i toimed noorematele kui 18-aastastele inimestele ei ole teada.

## Muud ravimid ja COMETRIQ

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud mis tahes muid ravimeid, sealhulgas käsimüügiravimid. Seda seetõttu, et COMETRIQ võib mõjutada mõningate teiste ravimite toimimist. Samuti võivad mõningad teised ravimid mõjutada COMETRIQ'i toimimist. See võib tähendada, et teie arstil on vaja muuta teie poolt võetavaid annuseid.

- Ravimid, millega ravitakse seeninfektsioone, nagu näiteks itrakonasool, ketokonasool ja posakonasool
- Ravimid, millega ravitakse bakteriaalseid infektsioone (antibiootikumid), nagu näiteks erütromütsiin, klaritromütsiin ja rifampitsiin
- Allergiaravimid, nagu näiteks feksofenadiin
- ravimeid, millage ravitakse stenokardiat (valu rinnus, mis tekib ebapiisava südame verevarustuse tõttu), nagu ranolasiin
- Ravimid, millega ravitakse epilepsiat või hooge, nagu näiteks fenütoiin, karbamasepiin ja fenobarbitaal
- Taimsed valmistised, mis sisaldavad liht-naistepuna (*Hypericum perforatum*) ja mida kasutatakse vahel depressiooni või depressioniga seotud seisundite, nagu näiteks ärevus, raviks
- Vere vedeldamiseks kasutatavad ravimid, nagu näiteks varfariin ja dabigatraaneteksilaat
- Kõrge vererõhu või muude südamehaiguste raviks kasutatavad ravimid, nagu näiteks aliskireen, ambrisentaan, digoksiin, talinool ja tolvaptaan
- Diabeediravimid, nagu näiteks saksagliptiin ja sitagliptiin
- Ravimid, mida kasutatakse podagra ravimiseks, nagu näiteks kolhitsiin
- Ravimid, mida kasutatakse HIV-i või AIDS-i raviks, nagu näiteks ritonaviir, maravirok ja emtritsitabiin
- Ravimid, mida kasutatakse viirusinfektsioonide raviks, nagu näiteks efavirens

- Ravimid, mida kasutatakse, et vältida siiriku äratõuget (tsüklosporiin), ja tsüklosporiinil põhinevad raviskeemid reumatoidartriidi ja psoriaasi korral

#### Suukaudsed kontratseptiivid

Kui te võtate COMETRIQ'i, kasutades samal ajal suukaudseid kontratseptiive, võivad suukaudsed kontratseptiivid olla ebatõhusad. Te peaksite COMETRIQ'i võtmise ajal ja vähemalt 4 kuud pärast ravi lõpetamist kasutama ka barjäärkontratseptiivi (nt kondoom või diafragma).

#### COMETRIQ koos toiduga

Vältige selle ravimi kasutamise ajal greipfruuti sisaldavate toodete tarbimist, kuna need võivad tõsta COMETRIQ'i taset teie veres.

#### Rasedus, imetamine ja viljakus

**Vältige COMETRIQ'i ravi ajal rasestumist.** Kui teie või teie partner võib rasestuda, kasutage ravi ajal ja vähemalt 4 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Arutage oma arstiga, millised rasestumisvastased vahendid on teile COMETRIQ'i võtmise ajal sobilikud. Vt lõik 2.

Teavitage oma arsti, kui teie või teie partner rasestub või plaanib rasestuda ajal, mil teid ravitakse COMETRIQ'iga.

**Teavitage oma arsti ENNE COMETRIQ'i võtmist,** kui teie või teie partner kaalub või plaanib enne teie ravi lõppu last saada. On võimalus, et COMETRIQ'i ravi mõjutab teie viljakust.

Naised, kes võtavad COMETRIQ'i, ei tohi ravi ajal ja vähemalt 4 kuu jooksul pärast ravi lõppu imetada, kuna kabosantiniib ja/või selle metaboliidid võivad rinnapiima eritada ja teie last kahjustada.

#### Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Olge auto juhtimisel ja masinatega töötamisel ettevaatlik. Pidage meeles, et ravi COMETRIQ'iga võib teid muuta väsinuks või nõrgaks.

#### COMETRIQ sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes kapslis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

### 3. Kuidas COMETRIQ'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Te peaksite selle ravimi võtmist jätkama, kuni teie arst otsustab ravi lõpetada. Kui te kogete raskeid kõrvaltoimeid, võib teie arst otsustada muuta teie raviannust või lõpetada ravi varem, kui esialgu oli plaanitud. Teie arst otsustab, kas teie raviannus vajab kohendamist, eriti esimese kaheksa COMETRIQ'i ravinädala jooksul.

COMETRIQ'i tuleb võtta üks kord ööpäevas. Olenevalt annusest, mis teile välja kirjutati, on võetavate kapslite arvud järgmised:

- 140 mg (1 oranž 80 mg kapsel ja 3 halli 20 mg kapslit)
- 100 mg (1 oranž 80 mg kapsel ja 1 hall 20 mg kapsel)
- 60 mg (3 halli 20 mg kapslit)

Teie arst otsustab, milline annus on teie jaoks õige.

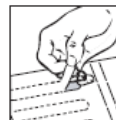
Teie kapslid on pakendatud väljakirjutatud annuse järgi seatud blisterpakendite kujul. Iga blisterpakend sisaldab piisavalt kapsleid seitsme päeva (ühe nädala) jaoks. Teie kapslid on saadaval ka 28 päeva pakendina, mis sisaldab 4 blisterpakendis, igas pakendis seitsme päeva kapslid, piisavalt kapsleid 28 päevaks.

Võtke iga päev kõik ühes reas olevad kapslid. Lisateave blisterkaartide kohta, sealhulgas kui palju kapsleid te võtma peate ning kui palju on igas blisterkaardis kapsleid kokku, on toodud allpool lõigus 6. Et oma annuseid paremini meeles pidada, kirjutage kapslite kõrvale üles oma esimese annuse võtmise kuupäev. Et kapslid oma annuse jaoks kätte saada:

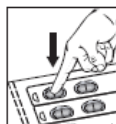
1. Vajutage nupp sisse



2. Eemaldage paberist tagumine osa



3. Vajutage kapsel läbi fooliumi



COMETRIQ'i ei tohi võtta koos toiduga. Te ei tohi midagi süüa vähemalt 2 tundi enne COMETRIQ'i võtmist ja 1 tund pärast ravimi võtmist. Neelake kapslid ükskhaaval veega alla. Ärge avage neid.

#### **Kui te võtate COMETRIQ'i rohkem kui ette nähtud**

Kui te võtate rohkem COMETRIQ'i, kui teile on öeldud, teavitage otsekohe oma arsti või pöörduge kapslite ja selle infolehega haiglasse.

#### **Kui te unustate COMETRIQ'i võtta**

- Kui teie järgmise annuseni on aega 12 tundi või rohkem, siis võtke vahelejäänud annus ära kohe, kui see teile meenub. Järgmine annus võtke tavapärasel ajal.
- Kui teie järgmise annuseni on aega vähem kui 12 tundi, siis ärge võtke vahelejäänud annust. Järgmine annus võtke tavapärasel ajal.

#### **Kui te lõpetate COMETRIQ'i kasutamise**

Ravi lõpetamine võib lõpetada ravimi toime. Ärge lõpetage COMETRIQ kasutamist enne arstiga nõu pidamist. Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kui teil esineb kõrvaltoimeid, võib teie arst lasta teil COMETRIQ'i võtta väiksemas annuses. Teie arst võib teile kõrvaltoimete vastu määrata ka muid ravimeid.

#### **Teavitage oma arsti otsekohe, kui te märkate ükskõik millist järgnevatest kõrvaltoimetest – te võite vajada kiireloomulist ravi:**

- Sümptomid, mille hulka kuuluvad valu kõhus, iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus või palavik. Need võivad olla gastrointestinaalse perforatsiooni, maos või sooltes tekkiva potentsiaalselt eluohtliku augu tunnused.
- Turse, valu kätes või jalgades või õhupuudustunne.
- Haav, mis ei parane.
- Vere oksendamine või kõhimine, kusjuures veri võib olla helepunane või jahvatatud kohvi välimusega.

- Valu suus, hammastes ja/või lõuas, tursed või haavandid suus, tuimus või raskuse tunne lõuas või logisema hakkav hammas. Need võivad olla lõuas esineva luukahjustuse (osteonekroos) tunnused.
- Krambihood, peavalud, segasus või keskendumisraskused. Need võivad olla posterioorse pöörduva leukoentsefalopaatia sündroomi (PRES) tunnused. PRES-i esineb harva (vähem kui 1 inimesel 100-st).
- Raske kõhulahtisus, mis ei näi taanduvat.

#### **Muude kõrvaltoimete hulka kuuluvad:**

##### **Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)**

- Maoärritus, sealhulgas kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, seedehäired ja kõhuvalu
- Neelamisraskused
- Vill, käte või jalataldade valu, naha lööve või punetus, kuiv nahk
- Langenud söögiisu, kaalukaotus, muutunud maitsetundlikkus
- Väsimus, nõrkus, peavalu, pearinglus
- Juuksevärvi muutused (helenemine), juuksekaotus
- Hüpertensioon (vererõhu tõusmine)
- Suu või kurgu punetus, turse või valu, rääkimisraskused, kähedus
- Muutused vereanalüüsides, millega jälgitakse üldist tervislikku seisundit ja maksanäitajaid, elektrolüütide (nagu magneesium, kaltsium või kaalium) madal tase
- Trombotsüütide arvu vähenemine
- Liigesevalu, lihasspasmid
- Suurenenud lümfisõlmed
- Valu kätes ja käelabades ning jalgades ning jalalabades

##### **Sagedased kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)**

- Ärevus, depressioon, segasus
- Üldine valu, rinna- või lihasvalu, kõrvavalu, helid kõrvus
- Jäsemete nõrkus või vähenenud tundlikkus või surisemine
- Kül mavärinad, värinad
- Dehüdratatsioon
- Kõhu- või pankreasepõletik
- Huulte ja suunurkade põletik
- Juuksejuurte põletik, akne, villid (muudel kehaosadel kui käed või jalad)
- Tursed näol ja teistel kehaosadel
- Maitsetundlikkuse kadumine või muutus
- Hüpotensioon (vererõhu langemine)
- Kodade virvendus (kiire ja ebakorrapärane südame löömine)
- Naha helendumine, naastuline nahk, ebataavaliselt kahvatu nahk
- Ebanormaalne karvakasv
- Hemorroidid
- Kopsupõletik (kopsupõletik)
- Valu suus, hammastes ja/või lõuas, tursed või haavandid suus, tuimus või raskuse tunne lõuas või logisema hakkav hammas
- Vähenenud kilpnäärme aktiivsus; sümptomid võivad sisaldada väsimust, kaalutõusu, kõhukinnisust, naha tundumist jaheda ja kuivana
- Vere valgeliblede arvu vähenemine
- Fosfaatide sisalduse vähenemine veres
- Rebend või auk maos või sooltes, päraku põletik või rebend, kopsu või trahhea (hingamistee) verejooks
- Seedesüsteemi rebend või ebanormaalne kudede vaheline ühendus; sümptomite hulka võivad kuuluda tugev või püsiv kõhuvalu

- Ebanormaalne kudede vaheline ühendus trahheas (hingamistee), söögitorus või kopsudes
- Abstsess (mäda kogunemine koos turse ja põletikuga) kõhus või vaagnapiirkonnas või hammastes/igemetes.
- Veretrombid veresoontes ja kopsudes
- Ajuinsult
- Naha, suu või suguelundite seeninfektsioon
- Raskesti paranevad haavad
- Valgud või veri uriinis, sapikivid, valulik urineerimine
- Hägustunud nägemine
- Bilirubiini taseme tõus veres (mis võib viia ikteruseni / kollase naha või silmadeni)
- Valkude taseme langus veres (albumiin)
- Muutused neerufunktsioonianalüüsides (vere kreatiniini taseme suurenemine)
- Verevalgu lipaasi taseme suurenemine

#### **Aeg-ajalt kõrvaltoimed** (võivad esineda 1 inimesel 100-st)

- Söögitorupõletik; sümptomite hulka võivad kuuluda kõrvetised, rinnavalgu, iiveldus, muutunud maitsetundlikkus, puhitus, röhitsused ja seedehäired
- Kopsuinfektsioon või põletik, kopsu kollaps
- Nahahaavandid, tsüstid, punased laigud näol või reitel
- Näovalgu
- Muutused analüüsides, millega määratakse vere hüübivust või vererakke
- Lihaste koordinatsiooni kadu, skeletilihaste kahjustus
- Tähelepanu kaotus, teadvuse kaotus, muutused kõnes, deliirium, ebanormaalset unenäod
- Valu rinnus arterite ummistumise tõttu, kiire südame löögisagedus
- Maksakahjustus, neerupuudulikkus
- Halvenenud kuulmine
- Silmapõletik, kataraktid
- Menstruatsiooni peatumine, veritsus tupest
- Seisund, mida nimetatakse posterioorseks pöörduvaks entsefalopaati sündroomiks (PPES), mille sümptomite hulka kuuluvad näiteks krambihood, peavalud, segasus ja keskendumisraskused
- Märkimisväärne vererõhu tõus (hüpertensiivne kriis)
- Kokku kukkunud kops, mille puhul õhk jääb kopsude ja rindkere vahelisse ruumi põhjustades hingeldust (pneumotooraks).

#### **Teadmata** (kõrvaltoimed, mille esinemissagedus on teadmata)

- Südameinfarkt
- Veresooneseina laienemine ja nõrgenemine või rebend (aneürüsmid ja arteridissektsioonid)
- Nahas olevate veresoonte põletik (kutaanne vaskuliit).

#### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas COMETRIQ'i säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blisterkaardil pärast kuupäev PP.KK.AAAA. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsi oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida COMETRIQ sisaldab

Toimeaine on kabosantiniib-(S)-maleaat.

COMETRIQ 20 mg kõvakapslid sisaldavad kabosantiniib-(S)-maleaati, mis vastab 20 mg kabosantiniibile.

COMETRIQ 80 mg kõvakapslid sisaldavad kabosantiniib-(S)-maleaati, mis vastab 80 mg kabosantiniibile.

Teised koostisosad on:

- **Kapsli sisu:** mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos, naatriumtärklisglükolaat, kolloidne veevaba ränidioksiid ja steariinhape
- **Kapsli ümbris:** želatiin ja titaandioksiid (E171)
  - 20 mg kapslid sisaldavad ka musta raudoksiidi (E172)
  - 80 mg kapslid sisaldavad ka punast raudoksiidi (E172)
- **Trükivärv:** šellaki glasuur, must raudoksiid (E172) ja propüleenglükool

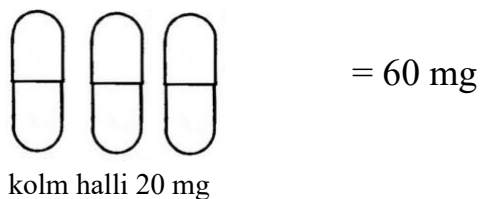
### Kuidas COMETRIQ välja näeb ja pakendi sisu

COMETRIQ 20 mg kõvakapslid on hallid ning nende ühel küljel on märgistus „XL184 20mg”.

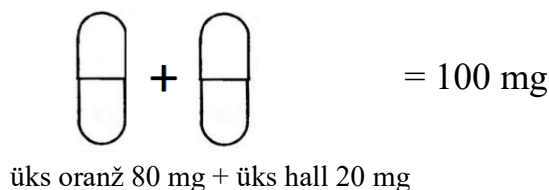
COMETRIQ 80 mg kõvakapslid on oranžid ning nende ühel küljel on märgistus „XL184 80mg”.

COMETRIQ-i kõvakapslid on pakendatud blisterpakenditesse, mis on jaotatud vastavalt väljakirjutatud annusele. Iga blisterpakend sisaldab piisavalt ravimit 7 päevaks. Iga blisterpakendi rida sisaldab päevast annust.

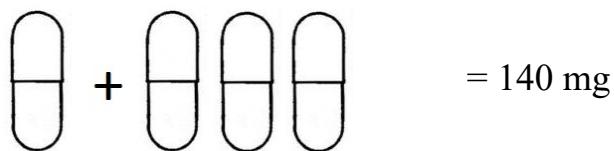
Annusele 60 mg päevas vastav blisterpakend sisaldab kahtekümnet ühte 20 mg kapslit kokku 7 päevaks. Igapäevane annus on paigutatud ühte ritta ning koosneb kolmest 20 mg kapslist:



Annusele 100 mg päevas vastav blisterpakend sisaldab seitset 80 mg kapslit ja seitset 20 mg kapslit kokku 7 päevaks. Igapäevane annus on paigutatud ühte ritta ning koosneb ühest 80 mg kapslist ja ühest 20 mg kapslist:



Annusele 140 mg päevas vastav blisterpakend sisaldab seitset 80 mg kapslit ja kahtekümnet ühte 20 mg kapslit kokku 7 päevaks. Igapäevane annus on paigutatud ühte ritta ning koosneb ühest 80 mg kapslist ja kolmest 20 mg kapslist:



üks oranž 80 mg + kolm halli 20 mg

COMETRIQ-i kõvakapslid on saadaval ka 28 päeva pakenditena:

- 84 kapslit (4 blisterpakendit 21 x 20 mg kapsliga) (annustamiseks 60 mg päevas)
- 56 kapslit (4 blisterpakendit 7 x 20 mg kapsliga ja 7 x 80 mg kapsliga) (annustamiseks 100 mg päevas)
- 112 kapslit (4 blisterpakendit 21 x 20 kapsliga ja 7 x 80 mg kapsliga) (annustamiseks 140 mg päevas)

Kõik 28 päeva pakendid sisaldavad piisavalt ravimit 28 päevaks.

### Müügiloa hoidja

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Prantsusmaa

### Tootja

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

### België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

### Italia

Ipsen SpA  
Tel: + 39 - 02 - 39 22 41

### България, France, Hrvatska, Slovenija

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

### Latvija

Ipsen Pharma representative office

Tel: +371 67622233

### Česká republika

Tel: + 420 242 481 821

### Lietuva

Tel. + 370 700 33305

### Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

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

### Magyarország

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



**Deutschland, Österreich**

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

**Eesti**

Centralpharma Communications OÜ  
Tel: +372 60 15 540

**Ελλάδα, Κύπρος, Malta**

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

**España**

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

**Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Nederland**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenská republika**

Ipsen Pharma  
Tel: + 420 242 481 821

**Infoleht on viimati uuendatud****Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

**IV LISA**

**TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE TINGIMUSTE  
MUUTMISE ALUSED**

## **Teaduslikud järeldused**

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet kabosantiniibi perioodilise ohutusaruande (perioodiliste ohutusaruannete) kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised:

Võttes arvesse kahest teatatud juhust pärinevaid saadaolevaid andmeid kutaanse vaskuliidi kohta, kus kõrvaltoime tekkis uuesti ravimi uuesti manustamisel, ning ravimirühmale iseloomulikke toimeid, jõudis ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldusele, et kabosantiniibi sisaldavate ravimite (Cabometyx ja Cometriq) ravimiteavet tuleb vastavalt täiendada.

Võttes arvesse saadaolevaid andmeid pneumotooraksi kohta, eriti vastuolu kliiniliste uuringute ja teatatud kirjandusallikast pärineva juhu vahel, kus teatati kõrvaltoime uuest tekkimisest ravimi kasutamise taasalustamisel ja arvestades, et põhjuslik seos kabosantiniibi ja pneumotooraksi vahel on vähemalt tõenäoliselt võimalik jõudis ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldusele, et kabosantiniibi sisaldavate ravimite (Cabometyx ja Cometriq) ravimiteavet tuleb vastavalt täiendada.

Inimravimite komitee nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

## **Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused**

Kabosantiniibi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et kabosantiniibi sisaldava(te) ravimpreparaadi (ravimpreparaatide) kasu/riski suhe ei muutu, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.