

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

COMETRIQ 20 mg tvrde kapsule

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži kabozantinib (*S*)-malat u količini koja odgovara 20 mg kabozantiniba. Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

Tvrde kapsule su sive s crno otisnutom oznakom "XL184 20mg" na tijelu kapsule. Kapsula sadrži gotovo bijeli do bijeli prašak.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

COMETRIQ je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s progresivnim, inoperabilnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim medularnim karcinomom štitnjače.

Za bolesnike u kojih je status mutacije RET (skrać. Rearranged during Transfection) protoonkogeno nepoznat ili negativan, mora se uzeti u obzir mogućnost smanjene koristi prije donošenja pojedinačne odluke o liječenju (vidjeti bitne informacije u dijelovima 4.4. i 5.1).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju lijekom COMETRIQ mora započeti liječnik koji ima iskustva s primjenom citotoksičnih lijekova.

#### Doziranje

Preporučena doza lijeka COMETRIQ iznosi 140 mg jedanput dnevno, a uzima se kao jedna narančasta kapsula od 80 mg i tri sive kapsule od 20 mg. Liječenje mora trajati sve dok bolesnik ima kliničku korist od terapije ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Mora se očekivati da će u većine bolesnika koji se liječe lijekom COMETRIQ biti potrebno jedno ili više prilagođavanja doze (smanjenje i/ili prekid) zbog toksičnosti. Stoga se mora pažljivo pratiti bolesnike tijekom prvih osam tjedana terapije (vidjeti dio 4.4).

Zbrinjavanje mogućih nuspojava na lijek može zahtijevati privremeni prekid i/ili smanjenje doze terapije lijekom COMETRIQ. Kada je smanjenje doze neophodno, preporučuje se smanjiti dozu na 100 mg dnevno, pri čemu se doza uzima kao jedna narančasta kapsula od 80 mg i jedna siva kapsula od 20 mg te zatim smanjiti dozu na 60 mg dnevno, pri čemu se doza uzima kao tri sive kapsule od 20 mg.

Prekid uzimanja doza se preporučuje u slučaju zbrinjavanja toksičnosti stupnja 3 ili većeg po CTCAE-u ili nepodnošljivih toksičnosti stupnja 2.

Smanjenje doze se preporučuje u događajima koji, ako potraju, mogu postati ozbiljni ili nepodnošljivi.

Obzirom da se većina događaja može razviti u ranoj fazi liječenja, liječnik mora pažljivo pratiti bolesnika tijekom prvih osam tjedana liječenja kako bi odredio jesu li potrebne prilagodbe doze. Događaji koji se većinom javljaju rano uključuju hipokalcemiju, hipokalemiju, trombocitopeniju, hipertenziju, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (PPES) i gastrointestinalne (GI) događaje (bol u abdomenu ili ustima, upala sluznice, konstipacija, proljev, povraćanje).

Pojava nekih ozbiljnih nuspojava (kao što je gastrointestinalna fistula) može zavisiti od kumulativne doze te se može javiti u kasnijoj fazi liječenja.

U slučaju da bolesnik propusti uzeti dozu, propuštenu dozu ne smije uzeti ako do sljedeće doze ima manje od 12 sati.

#### Lijekovi koji se uzimaju istodobno

Lijekove koji se uzimaju istodobno, a spadaju u skupinu jakih inhibitora CYP3A4 mora se koristiti s oprezom, a kroničnu primjenu lijekova koji se uzimaju istodobno, a spadaju u skupinu jakih induktora CYP3A4 mora se izbjegavati (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Mora se razmotriti odabir alternativnog lijeka koji se uzima istodobno, a koji je bez ili s minimalnom mogućnosti induciranja ili inhibiranja CYP3A4.

#### Stariji bolesnici

Nije preporučena specifična prilagodba doze prilikom uporabe kabozantiniba u starijih osoba ( $\geq 65$  godina). Međutim, primijećen je povećan broj ozbiljnih nuspojava u osoba u dobi od 75 ili više godina.

#### Rasa

Podaci o djelovanju kabozantiniba u bolesnika drugih rasnih skupina osim bijelaca su vrlo ograničeni.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Kabozantinib se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega.

Ne preporučuje se primjena kabozantiniba u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega jer sigurnost i djelotvornost lijeka nije utvrđena u ovoj populaciji.

#### Oštećenje funkcije jetre

Preporučena doza kabozantiniba u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre iznosi 60 mg jedanput dnevno. Potrebno je pratiti nuspojave te prilagoditi dozu ili prekinuti primjenu lijeka po potrebi (vidjeti dio 4.2). Ne preporučuje se primjena kabozantiniba u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre jer sigurnost i djelotvornost lijeka nije utvrđena u ovoj populaciji.

#### Bolesnici s oštećenjem srčane funkcije

Postoje ograničeni podaci o bolesnicima s oštećenjem srčane funkcije. Nije moguće dati specifične preporuke o doziranju.

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost kabozantiniba u djece mlađe od 18 godina nije utvrđena. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Kapsule se mora progutati cijele i neotvorene. Bolesnike se mora uputiti da ne jedu ništa najmanje 2 sata prije i 1 sat nakon uzimanja lijeka COMETRIQ.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Smanjenje doze i prekidi doza su se javili u 79%, odnosno 72% bolesnika koji su liječeni kabozantinibom tijekom ključnog kliničkog ispitivanja. U 41% bolesnika bila su potrebna dva smanjenja doze. Medijan vremena do prvog smanjenja doze iznosio je 43 dana, a do prvog prekida doze 33 dana. Stoga se preporučuje pažljivo praćenje bolesnika tijekom prvih osam tjedana terapije (vidjeti dio 4.2).

##### Perforacije, fistule i intraabdominalni apscesi

Prilikom primjene kabozantiniba zabilježene su ozbiljne, u nekim slučajevima i smrtonosne, gastrointestinalne perforacije i fistule te intraabdominalni apscesi. U bolesnika koji su u skorije vrijeme bili podvrgnuti radioterapiji, imaju upalnu bolest crijeva (npr. Chronovu bolest, ulcerozni kolitis, peritonitis ili divertikulitis), imaju infiltraciju dušnika, bronha ili jednjaka tumorom, koji su pretrpjeli komplikacije od prethodne gastrointestinalne operacije (naročito komplikacije koje su povezane s usporenim ili nepotpunim cijeljenjem) ili imaju komplikacije od prethodne radioterapije prsnog koša (uključujući mediastinum) mora se napraviti pažljiva procjena prije početka terapije kabozantinibom te slijedom navedenog njih se mora pažljivo pratiti hoće li se pojaviti simptomi perforacija i fistula. Fistule izvan gastrointestinalnog sustava se moraju isključiti u slučaju pojave mukozitisa nakon početka terapije. Mora se prestati s primjenom kabozantiniba u bolesnika u kojih se pojavi gastrointestinalna perforacija ili pak gastrointestinalna ili fistula izvan gastrointestinalnog sustava.

##### Tromboembolijski događaji

Prilikom primjene kabozantiniba zabilježeni su događaji venske tromboembolije i arterijske tromboembolije. Kabozantinib se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji spadaju u rizičnu skupinu ili imaju anamnezu ovakvih slučajeva. Mora se prestati s primjenom kabozantiniba u bolesnika u kojih se pojavi akutni infarkt miokarda ili bilo koja druga klinički značajna arterijska tromboembolijska komplikacija.

##### Krvarenje

Prilikom primjene kabozantiniba zabilježeno je krvarenje. U bolesnika u kojih postoji dokaz o tumoru koji obuhvaća dušnik ili bronhe ili koji imaju anamnezu hemoptize mora se napraviti pažljiva procjena prije početka liječenja kabozantinibom. Kabozantinib se ne smije primjenjivati u bolesnika s ozbiljnim krvarenjem ili nedavnom hemoptizom.

##### Komplikacije s ranama

Prilikom primjene kabozantiniba zabilježene su komplikacije s ranama. Ako je moguće, mora se prekinuti liječenje kabozantinibom najmanje 28 dana prije zakazane operacije. Odluku o nastavku terapije kabozantinibom nakon operacije mora se donijeti na osnovu kliničke procjene o adekvatnom zacjeljivanju rane. Primjena kabozantiniba se mora prekinuti u bolesnika u kojih se jave komplikacije sa cijeljenjem rana koje zahtijevaju medicinsku intervenciju.

##### Hipertenzija

Prilikom primjene kabozantiniba zabilježena je hipertenzija. Sve bolesnike mora se kontrolirati na hipertenziju i liječiti po potrebi standardnom antihipertenzivnom terapijom. U slučaju trajne hipertenzije unatoč primjeni antihipertenziva, mora se smanjiti dozu kabozantiniba. Mora se prekinuti s primjenom kabozantiniba ako je hipertenzija teška i trajna unatoč primjeni antihipertenzivne terapije i smanjenju doze kabozantiniba. Ako se javi hipertenzivna kriza, mora se prekinuti s primjenom kabozantiniba.

##### Osteonekroza

Prilikom primjene kabozantiniba zabilježena je pojava osteonekroze čeljusti. Prije početka primjene kabozantiniba mora se napraviti oralni pregled te potom periodično tijekom terapije kabozantinibom. Bolesnike se mora savjetovati o održavanju oralne higijene. U slučaju invazivnih stomatoloških zahvata, mora se prekinuti liječenje kabozantinibom najmanje 28 dana prije zakazane operacije, ako je

moгуće. Lijekove povezane s osteonekrozom čeljusti kao što su bisfosfonati, mora se koristiti oprezno. Kabozantinib se mora prekinuti u bolesnika u kojih se pojavi osteonekroza čeljusti.

#### Sindrom palmarno-plantarne eritrodizesteziје

Prilikom primjene kabozantiniba zabilježen je sindrom palmarno-plantarne eritrodizesteziје. U teškim slučajevima sindroma palmarno-plantarne eritrodizesteziје mora se razmotriti prekid liječenja kabozantinibom. Kabozantinib se mora nastaviti u smanjenoj dozi kada se sindrom palmarno-plantarne eritrodizesteziје smanji do 1. stupnja.

#### Proteinurija

Prilikom primjene kabozantiniba zabilježen je proteinurija. Tijekom liječenja kabozantinibom mora se redovito kontrolirati proteine u urinu. Mora se prekinuti s primjenom kabozantiniba u bolesnika u kojih se pojavi nefrotski sindrom.

#### Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije

Prilikom primjene kabozantiniba zabilježen je sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS), također poznat kao sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES). Mora se prekinuti liječenje s kabozantinibom u bolesnika s RPLS-om.

#### Produljenje QT intervala

Kabozantinib se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s anamnezom produljenja QT intervala, u bolesnika koji uzimaju antiaritmike ili u bolesnika s relevantnom postojećom srčanom bolesti, bradikardijom ili poremećajima elektrolita. Prilikom primjene kabozantiniba, moraju se razmotriti povremene kontrole s praćenjem EKG-a i elektrolita (serumski kalcij, kalij i magnezij). Istodobno liječenje lijekovima koji spadaju u skupinu jakih inhibitora CYP3A4, koji mogu povećati koncentracije kabozantiniba u plazmi, mora se primjenjivati s oprezom.

#### Induktori i inhibitori CYP3A4

Kabozantinib je supstrat CYP3A4. Istodobna primjena kabozantiniba s jakim inhibitorom CYP3A4 ketokonazolom dovela je do porasta ekspozicije kabozantiniba u plazmi. Potreban je oprez prilikom primjene kabozantiniba s lijekovima koji spadaju u jake inhibitore CYP3A4. Istodobna primjena kabozantiniba s jakim induktorom CYP3A4 rifampicinom dovela je do smanjenja ekspozicije kabozantiniba u plazmi. Prema tome, mora se izbjegavati kroničnu primjenu lijekova koji spadaju u jake induktore CYP3A4 s kabozantinibom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

#### Supstrati P-glikoproteina

Kabozantinib je bio inhibitor ( $IC_{50} = 7,0 \mu M$ ), ali ne i supstrat, transportnih djelovanja P-glikoproteina (P-gp) u dvosmjernom sustavu testa uz uporabu MDCK-MDR1 stanica. Prema tome, moguće je da kabozantinib može povećati koncentracije u plazmi supstrata P-gp-a koji se primjenjuje istodobno s njim. Potrebno je upozoriti bolesnike na primjenu supstrata P-gp-a (npr. feksofenadin, aliskiren, ambrisentan, dabigatran eteksilat, digoksin, kolhicin, maravirok, posakonazol, ranolazin, saksagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan) za vrijeme primjene kabozantiniba.

#### Inhibitori MRP2

Primjena inhibitora MRP2 može dovesti do povećanja koncentracija kabozantiniba u plazmi. Stoga je neophodan oprez prilikom istodobne primjene inhibitora MRP2 (npr. ciklosporina, efavirenza, emtricitabina).

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

### Učinak drugih lijekova na kabozantinib

#### *Inhibitori i induktori CYP3A4*

Primjenom jakog inhibitora CYP3A4 ketokonazola (400 mg dnevno tijekom 27 dana) u zdravih dobrovoljaca se smanjio klirens kabozantiniba (za 29%) te povećala jednokratna ekspozicija kabozantiniba u plazmi (AUC) za 38%. Stoga se moraju oprezno istodobno primjenjivati jaki

inhibitori CYP3A4 (npr. ritonavir, itrakonazol, eritromicin, klaritromicin, sok od grejpa) i kabozantinib.

Primjenom jakog induktora CYP3A4 rifampicina (600 mg dnevno tijekom 31 dana) u zdravih dobrovoljaca se povećao klirens kabozantiniba (za 4,3 puta) te smanjila jednokratna ekspozicija kabozantiniba u plazmi (AUC) za 77%. Stoga se mora izbjegavati istodobna kronična primjena jakih induktora CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital ili biljni preparati koji sadrže gospinu travu [*Hypericum perforatum*]) s kabozantinibom.

#### *Lijekovi koji mijenjaju pH želuca*

Istodobna primjena inhibitora protonske pumpe (IPP) esomeprazola (40 mg dnevno tijekom 6 dana) s jednokratnom dozom od 100 mg kabozantiniba u zdravih dobrovoljaca nije imala klinički značajan učinak na izloženost kabozantinibu u plazmi (AUC). Nije potrebno prilagođavanje doze kada se lijekovi koji mijenjaju pH želuca (tj. inhibitori protonske pumpe, antagonisti H<sub>2</sub> receptora i antacidi) primjenjuju istodobno s kabozantinibom.

#### *Inhibitori MRP2*

*In vitro* podaci pokazuju da je kabozantinib supstrat MRP2. Stoga primjena inhibitora MRP2 može dovesti do povećanja koncentracija kabozantiniba u plazmi.

#### *Sekvestranti žučne kiseline*

Sekvestranti žučne kiseline poput kolestiramina i lijeka Cholestagel mogu ući u interakciju s kabozantinibom i utjecati na apsorpciju (ili reapsorpciju) te dovesti do mogućeg smanjenja izloženosti (vidjeti dio 5.2). Nije poznat klinički značaj ovih mogućih interakcija.

#### Učinak kabozantiniba na druge lijekove

Učinak kabozantiniba na farmakokinetiku kontracepcijskih steroida nije ispitan. Budući da nije sigurno da se kontracepcijski učinak neće promijeniti, preporučuje se korištenje dodatne metode kontracepcije, kao što su mehanička sredstva kontracepcije.

Zbog visokih razina vezanja kabozantiniba za proteine plazme (dio 5.2) pri istodobnoj primjeni s varfarinom moguće su interakcije istiskivanja sa proteina plazme. U slučaju takve kombinacije, potrebno je pratiti INR vrijednosti.

#### *Supstrati P-glikoproteina*

Kabozantinib je bio inhibitor (IC<sub>50</sub> = 7,0 μM), ali ne i supstrat, transportnih djelovanja P-glikoproteina (P-gp) u dvosmjernom sustavu testa uz uporabu MDCK-MDR1 stanica. Prema tome, moguće je da kabozantinib može povećati koncentracije u plazmi supstrata P-gp-a koji se primjenjuju istodobno s njim. Ispitanike se mora upozoriti na primjenu supstrata P-gp-a (npr. feksofenadin, aliskiren, ambrisentan, dabigatran eteksilat, digoksin, kolhicin, maravirok, posakonazol, ranolazin, saksagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan) za vrijeme primjene kabozantiniba.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene reproduktivne dobi/Kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi moraju biti savjetovane da izbjegavaju trudnoću dok primaju kabozantinib. Ženske partnerice muških bolesnika koji primaju kabozantinib također moraju izbjegavati trudnoću. Muški i ženski bolesnici te njihovi partneri moraju koristiti djelotvorne metode kontracepcije tijekom terapije i najmanje 4 mjeseca nakon završetka primanja terapije. Budući da postoji mogućnost da oralni kontraceptivi ne predstavljaju „učinkovitu metodu kontracepcije“, moraju se koristiti uz dodatnu metodu, kao što su mehanička sredstva kontracepcije (vidjeti dio 4.5).

### Trudnoća

Nisu provedena ispitivanja s primjenom kabozantiniba u trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala embriofetalne i teratogene učinke (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. Kabozantinib se mora izbjegavati tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene zahtijeva liječenje kabozantinibom.

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se kabozantinib i/ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. S obzirom da postoji mogućnost da naškodi djetetu, majke moraju prekinuti dojenje tijekom liječenja kabozantinibom te najmanje 4 mjeseca nakon završetka terapije.

### Plodnost

Nema podataka o učinku na ljudsku plodnost. Na temelju pretkliničkih podataka o sigurnosti primjene, plodnost u muškaraca i žena može biti ugrožena liječenjem kabozantinibom (vidjeti dio 5.3). Muškarce i žene mora se savjetovati da potraže savjet i razmisle o očuvanju plodnosti prije liječenja.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Kabozantinib malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nuspojave kao što su umor i slabost se povezuju s kabozantinibom. Stoga se mora savjetovati oprez prilikom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće ozbiljne nuspojave povezane s kabozantinibom su pneumonija, upala sluznice, hipokalcemija, disfagija, dehidracija, plućna embolija i hipertenzija. Najčešće nuspojave bilo kojeg stupnja (nuspojave koje su se javile u najmanje 20% bolesnika) uključuju proljev, PPES, gubitak na tjelesnoj težini, smanjen apetit, mučninu, umor, disgeuziju, promjenu boje kose, hipertenziju, stomatitis, konstipaciju, povraćanje, upalu sluznice, asteniju i disfoniju.

Najčešći laboratorijski poremećaji bili su povećanje aspartat aminotransferaze (AST), povećanje alanin aminotransferaze (ALT), povećanje alkalne fosfataze (ALP), limfopenija, hipokalcemija, neutropenija, trombocitopenija, hipofosfatemija, hiperbilirubinemija, hipomagnezemija i hipokalemija.

### Tablični sažetak nuspojava

U tablici 1 navedene su nuspojave prema MedRA klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti. Učestalost se temelji na svim stupnjevima i definira se kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

**Tablica 1: Nuspojave prijavljene kod primjene kabozantiniba**

<b>MedDRA klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Vrlo često (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Često (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Manje često (<math>\geq 1/1000</math> do <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Nepoznato</b>
Infekcije i infestacije		apscesi (uključujući apscese visceralnih organa, kože, zuba), pneumonija, folikulitis, gljivične infekcije (uključujući kožne, oralne, genitalne)	aspergilom	
Endokrini poremećaji		hipotireoza		

<b>MedDRA klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Vrlo često (≥1/10)</b>	<b>Često (≥1/100 do&lt;1/10)</b>	<b>Manje često (≥1/1000 do&lt;1/100)</b>	<b>Nepoznato</b>
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjen apetit, hipokalcemija, hipofosfatemija, hiperbilirubinemija, hipokalemija, hipomagnezemija	dehidracija, hipoalbuminemija		
Psihijatrijski poremećaji		anksioznost, depresija, konfuzno stanje	abnormalni snovi, delirij	
Poremećaji živčanog sustava	disgeuzija, glavobolja, omaglica	cerebrovaskularni inzult, periferna neuropatija, parestezija, ageuzija, tremor	ataksija, poremećaj pažnje, hepatalna encefalopatija, gubitak svijesti, poremećaj govora, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije	
Poremećaji oka		zamagljen vid	katarakta, konjuktivitis	
Poremećaji uha i labirinta		bol u uhu, tinitus	hipoakuzija	
Srčani poremećaji		fibrilacija atriya	angina pektoris, supraventikularna tahikardija	infarkt miokarda
Krvožilni poremećaji	hipertenzija	hipotenzija, venska tromboza, bljedilo, periferna hladnoća	arterijska tromboza	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	disfonija, orofaringealna bol	fistula izvan gastrointestinalnog sustava (uključujući trahealne, pneumomediastinalne, traheozofagealne), plućna embolija, krvarenje iz respiratornog trakta (uključujući plućno, bronhalno, trahealno), aspiracijska pneumonija	atelektaza, faringealni edem, pneumonitis	
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje, mučnina, stomatitis, konstipacija, povraćanje, bol u abdomenu, dispepsija, disfagija, glosodinitis	gastrointestinalna perforacija, gastrointestinalno krvarenje, pankreatitis, hemoroidi, analna fisura, analna upala, heilitis	gastrointestinalna fistula, ezofagitis	
Poremećaji jetre i žuči		kolelitijaza		



MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 do<1/10)	Manje često (≥1/1000 do<1/100)	Nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije, promjena boje kose, osip, suha koža, alopecija, eritem	hiperkeratoza, akne, mjehurići, abnormalan rast dlaka, ekfolijacija kože, hipopigmentacija kože	ulceracija kože, telangiektazija	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija, spazmi mišića	muskuloskeletna bol u prsima, osteonekroza čeljusti	rabdomioliza	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		proteinurija, dizurija, hematurija	akutno zatajenje bubrega	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			amenoreja, vaginalno krvarenje	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor, upala sluznice, astenija	usporeno cijeljenje rana, zimica, edem lica	cista, bol u licu, lokalizirani edem	
Pretrage	smanjenje težine, povišen ALT, AST i ALP u serumu, povišen LDH u krvi, povišen TSH u krvi, limfopenija, neutropenija, trombocitopenija	povišena kreatinin fosfokinaza u krvi	skraćanje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena, povećanje broja eozinofila, povećanje broja trombocita	

#### Opis odabranih nuspojava

Vrijednost tireoidnog stimulirajućeg hormona (TSH) iznad normalne vrijednosti je zabilježena nakon prve doze u 57% bolesnika na kabozantinibu, naspram 19% bolesnika na placebo (bez obzira na početne vrijednosti). 92% bolesnika na kabozantinibu su prethodno imali tireoidektomiju, a 89% je uzimalo hormone štitnjače prije uzimanja prve doze kabozantiniba.

U kontroliranoj kliničkoj studiji kod bolesnika s rakom zabilježeno je povećanje u odnosu na početne vrijednosti QT intervala korigiranog po Fridericia formuli (QTcF) od 10 - 15 ms na dan 29 (ali ne na dan 1) nakon početka liječenja kabozantinibom (pri dozi od 140 mg jednom dnevno). Ovaj učinak nije bio povezan s promjenom oblika srčane krivulje ili promjenom ritma. Nitko od bolesnika koji su primali kabozantinib nije imao QTcF >500 ms.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## 4.9 Predoziranje

Ne postoji posebno liječenje za predoziranje kabozantinibom, a mogući simptomi predoziranja nisu utvrđeni.

U slučaju sumnje na predoziranje, mora se prestati s primjenom kabozantiniba te uvesti potpurnu njegu. Metaboličke kliničke laboratorijske parametre mora se pratiti barem jednom tjedno ili kako se klinički smatra potrebnim za procjenu bilo kojih mogućih promjena. Nuspojave povezane s predoziranjem treba liječiti simptomatski.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastička sredstva, inhibitor protein kinaze, ATK oznaka: L01XE26

#### Mehanizam djelovanja

Kabozantinib je mala molekula koja inhibira višestruke receptore tirozinskih kinaza (RTK) povezane s rastom tumora i angiogenezom, patološkom pregradnjom kostiju te metastatskom progresijom raka. Ispitivano je inhibitorско djelovanje kabozantiniba na razne kinaze te se ustanovilo da je kabozantinib inhibitor MET (receptor faktora rasta hepatocita) i VEGF (krvožilni endotelni faktor rasta) receptora. Pored toga, kabozantinib inhibira druge tirozin kinaze, uključujući RET, receptor GAS6 (AXL), receptor faktora matičnih stanica (KIT) te Fms-sličnu tirozinsku kinazu 3 (FLT3).

#### Farmakodinamički učinci

Kabozantinib je pokazao inhibiciju rasta tumora ovisnu o dozi, utjecao na regresiju tumora i/ili inhibirao metastaze u širokom spektru prekliničkih modela tumora.

Djelotvornost kabozantiniba je zabilježena u bolesnika koji boluju od medularnog raka štitnjače s RET-om divljeg tipa ili mutiranim.

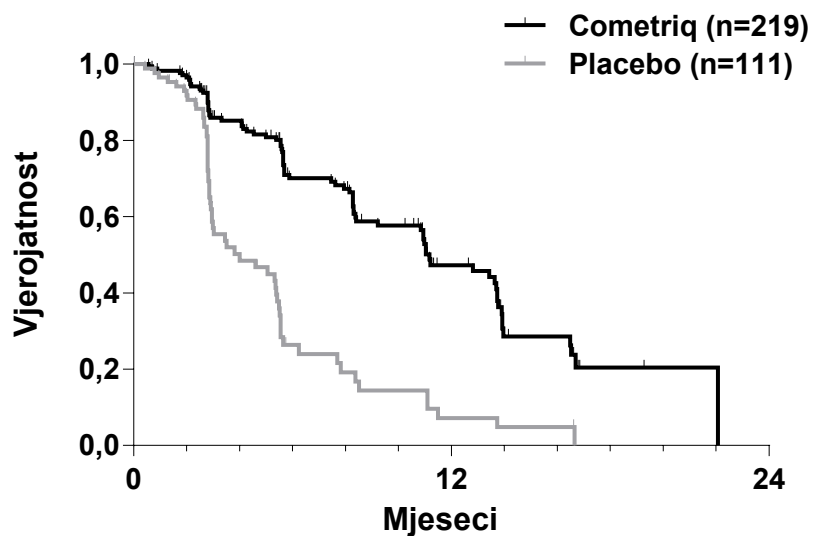
#### Klinički podaci u bolesnika s medularnim rakom štitnjače

Provedeno je multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje kojim se usporedio kabozantinib (N = 219) s placebom (N = 111) u bolesnika s inoperabilnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim medularnim karcinomom štitnjače i dokumentiranom radiografskom progresijom bolesti unutar 14 mjeseci prije početka ispitivanja. Primarni cilj ispitivanja bio je usporediti preživljenje bez progresije bolesti (PFS) u bolesnika koji primaju kabozantinib s bolesnicima koji primaju placebo. Sekundarni ciljevi su bili usporediti ukupnu stopu odgovora (ORR) i ukupno preživljenje (OS). U procjeni PFS-a i ORR-a korištena je centralizirana, neovisna, slijepa analiza slikovnih podataka. Bolesnici su liječeni dok se nije javila progresija bolesti ili neprihvatljiva toksičnost.

Rezultati PFS analize, temeljeni na centralnoj procjeni RECIST-a, su pokazali statistički značajnu razliku u trajanju PFS-a s kabozantinibom naspram placeba: medijan je bio 11,2 mjeseca u skupini ispitanika kod kojih je primjenjivan kabozantinib nasuprot 4,0 mjeseca u skupini ispitanika kod kojih je primjenjivan placebo (stratificirani omjer rizika [HR] = 0,28; 95% CI: 0,19, 0,40;  $p < 0,0001$ ; Slika 1). PFS rezultati su se pokazali konzistentnim u svim početnim i demografskim podskupinama koje su ispitivane, uključujući ispitanike s prethodnom terapijom inhibitorima tirozinskih kinaza (koje su se mogle sastojati od agensa koji ciljaju puteve povezane s anti-angiogenezom), RET mutacijski status (uključujući ispitanike koji dokumentirano nemaju mutacije RET-a), raniji antikancerogeni ili radioterapijski status ili postojanje metastaza u kostima.

ORR je iznosio 27,9% za skupinu ispitanika u kojih je primjenjivan kabozantinib i 0% za skupinu ispitanika u kojih je primjenjivan placebo ( $p < 0,0001$ ; Tablica 2). Medijan trajanja objektivnog terapijskog odgovora bio je 14,6 mjeseci (95% CI: 11,1; 17,5) za skupinu ispitanika u kojih je primjenjivan kabozantinib.

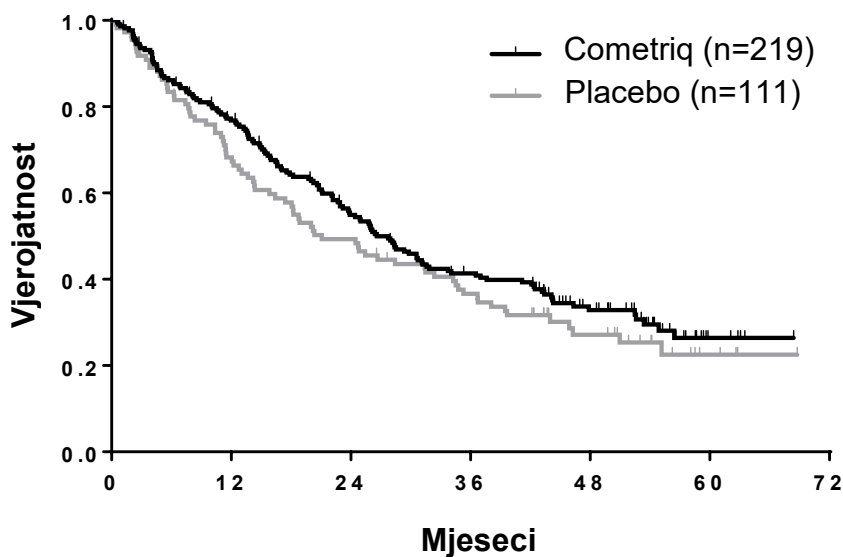
**Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti**



Broj ispitanika pod rizikom								
Mjesec	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

Konačna analiza OS-a provedena je nakon 218 događaja (smrtnih slučajeva) i pokazuje tendenciju povećanja medijana preživljenja od 5,5 mjeseci u kabozantinib skupini: medijan (mjeseci) 26,6 za kabozantinib naspram 21,1 za placebo (HR = 0,85 [95% CI: 0,64; 1,12], p = 0,2409).

**Slika 2: Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja**



**Tablica 2: Sažetak ključnih nalaza o djelotvornosti**

	<b>Kabozantinib</b>	<b>Placebo</b>
<b>Medijan preživljenja bez progresije bolesti</b>	11,2 mjeseca	4,0 mjeseci
	HR: 0,28 (0,19; 0,40) p < 0,0001	
<b>Medijan ukupnog preživljenja</b>	26,6 mjeseci	21,1 mjeseci
	HR: 0,85 (0,64; 1,12) P = 0,2409	
<b>Ukupna stopa odgovora<sup>a</sup> (95% CI)</b>	27,9% (21,9%, 34,5%)	0%
	p < 0,0001	
<b>Trajanje odgovora; Medijan (95% CI)</b>	14,6 mjeseci (11,1, 17,5)	nije dostupno
<b>Stopa kontrole bolesti<sup>b</sup> (95% CI)</b>	55,3% (48,3%, 62,2%)	13,5% (7,6%, 21,6%)
<b>Odgovor kalcitonina<sup>a</sup></b>	47% (49/104) <sup>c</sup>	3% (1/40) <sup>c</sup>
<b>Odgovor CEA<sup>a</sup></b>	33% (47/143) <sup>c</sup>	2% (1/55) <sup>c</sup>

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

<sup>b</sup> Stopa kontrole bolesti = SD+ ORR

<sup>c</sup> Uključuje bolesnike koji su bili podobni za odgovor

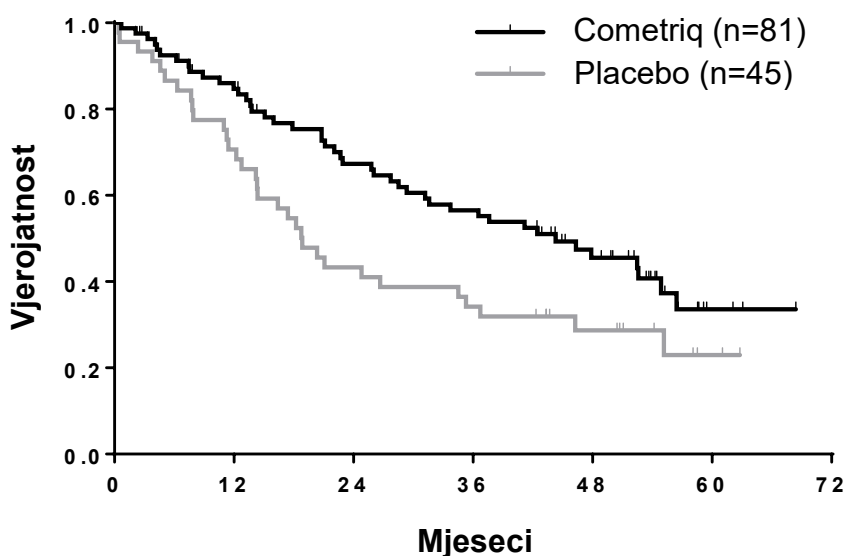
#### Status mutacije RET-a

Od 215 ispitanika za koje je postojalo dovoljno podataka za određivanje mutacijskog statusa, njih 78,6% (n=169) su klasificirani kao pozitivni na mutaciju *RET*-a (od čega je 126 ispitanika bilo pozitivno na mutaciju M918T), a 21,4% (n=46) su klasificirani kao negativni na mutaciju *RET*-a. Kod preostalih 115 ispitanika *RET* mutacijski status se nije mogao odrediti ili nije bio dovoljno jasan. Sve tri podskupine su pokazale povećan PFS u kabozantinib skupini u usporedbi s placebo skupinom (HR od 0,23; 0,53 i 0,30 za skupine pozitivne na mutaciju *RET*-a, odnosno negativne, odnosno nepoznate). Stope objektivnog odgovora izmjerene u ovim podskupinama su se pokazale većinom konzistentnim s PFS rezultatima, pri čemu su skupine pozitivne na mutaciju *RET*-a, negativne i nepoznate pokazale stopu odgovora tumora od 32%, odnosno 22%, odnosno 25%.

Daljnja genetska analiza pokazala je da je mali udio bolesnika posjedovao somatske mutacije tumora u *HRAS-u*, *KRAS-u* ili *NRAS-u*. Ovi bolesnici (n=16) su pokazali značajno produženje PFS-a (HR od 0,15) te stopu objektivnog odgovora od 31%. Bolesnici negativni na mutaciju *RET*-a kod kojih ne postoje dokazi o mutaciji RAS-a (n=33) su pokazali smanjenje PFS koristeći kabozantinib (HR od 0,87) te nižu stopu terapijskog odgovora od 18% u usporedbi s ostalim mutacijskim podskupinama.

Značajno poboljšanje ukupnog preživljenja primijećeno je u podskupini bolesnika koji su bili pozitivni na mutaciju *RET* M918T (n=81/219 u kabozantinib skupini): 44,3 mjeseca u kabozantinib skupini naspram 18,9 mjeseci u placebo skupini (HR = 0,60, p = 0,0255). Nije bilo poboljšanja OS-a u podskupinama negativnim na mutaciju *RET* M918T i s nepoznatim statusom mutacije.

Slika 3: Kaplan-Meierova analiza ukupnog preživljenja u ispitanika s mutacijom *RET* M918T



#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka kabozantinib u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju malignih solidnih tumora (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja“. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene kabozantiniba, vršne koncentracije kabozantiniba u plazmi su postignute od 2 do 5 sati nakon uzimanja doze. Profil ovisnosti koncentracije u plazmi o vremenu pokazuju drugu vršnu vrijednost apsorpcije otprilike 24 sata nakon primjene, što ukazuje na mogućnost da kabozantinib podliježe enterohepatičkoj recirkulaciji.

Ponavljanje dnevne doze kabozantiniba od 140 mg tijekom 19 dana rezultiralo je otprilike četverostruko do peterostruko većom srednjom vrijednosti akumulacije kabozantiniba (na osnovu AUC) u usporedbi s primjenom jedne doze; stanje dinamičke ravnoteže je postignuto otprilike 15.-og dana.

Obrok s visokom količinom masti je umjereno povećao  $C_{max}$  i AUC vrijednosti (41%, odnosno 57%) u odnosu na stanje natašte u zdravih dobrovoljaca kad se primjenjuje jedna peroralna doza kabozantiniba od 140 mg. Ne postoje podaci o preciznom učinku hrane uzete 1 sat nakon primjene kabozantiniba.

### Distribucija

Kabozantinib se *in vitro* izrazito veže za proteine u ljudskoj plazmi ( $\geq 99,7\%$ ). Na osnovu populacijsko-farmakokinetičkog (PK) modela, volumen distribucije (V/F) iznosi otprilike 349 L (SE:  $\pm 2,73\%$ ). Vezivanje za proteine nije bilo izmijenjeno u ispitanika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre.

### Biotransformacija

Kabozantinib se metabolizirao *in vivo*. Četiri metabolita su bila prisutna pri ekspoziciji u plazmi (AUC) većoj od 10% u odnosu na ishodišnu tvar, a to su: XL184-N-oksidi, XL184 produkt cijepanja amida, XL184 monohidroksi sulfat i 6-dezmetil produkt cijepanja amid sulfata. Dva nekonjugirana metabolita (XL184-N-oksidi i XL184 produkt cijepanja amida), koji posjeduju <1% sposobnost inhibicije ciljne kinaze ishodišnog kabozantiniba, pri čemu svaki predstavlja <10% ukupne ekspozicije vezane za lijek u plazmi.

Kabozantinib je supstrat za metabolizam CYP3A4 *in vitro*; kao neutralizirajuće antitijelo CYP3A4 inhibirao je formaciju metabolita XL184 N-oksida za >80% u mikrosomalnoj inkubaciji ljudske jetre (HLM) kataliziranoj NADP-om; za razliku od toga, neutralizirajuća antitijela CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 i CYP2E1 nisu imala učinak na formaciju metabolita kabozantiniba. Neutralizirajuće antitijelo CYP2C9 pokazalo je minimalni učinak na formaciju metabolita kabozantiniba (tj. smanjenje <20%).

### Eliminacija

Terminalno poluvrijeme kabozantiniba u plazmi u ispitivanjima s jednom dozom u zdravih dobrovoljaca iznosi otprilike 120 sati. Srednja vrijednost klirensa (CL/F) u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s rakom je procijenjena na 4,4 L/h u populacijskoj PK analizi. Unutar perioda prikupljanja od 48 dana nakon primjene jedne doze <sup>14</sup>C-kabozantiniba u zdravih dobrovoljaca, otprilike 81% od ukupne primijenjene radioaktivnosti je izlučeno, od čega 54% u fecesu i 27% u urinu.

### Farmakokinetika u posebnim populacijama bolesnika

#### Oštećenje funkcije bubrega

Rezultati ispitivanja kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ukazuju na to da su omjeri geometrijskih srednjih vrijednosti dobivenih metodom najmanjih kvadrata za kabozantinib u plazmi, C<sub>max</sub> i AUC<sub>0-inf</sub> bili 19 % i 30 % viši, za ispitanike s blagim oštećenjem funkcije bubrega (90% CI za C<sub>max</sub> 91,60 % do 155,51 %; AUC<sub>0-inf</sub> 98,79 % do 171,26 %) te 2 % i 6-7 % viši (90% CI za C<sub>max</sub> 78,64 % do 133,52 %; AUC<sub>0-inf</sub> 79,61 % do 140,11 %), za ispitanike s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega. Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega nisu ispitivani.

#### Oštećenje funkcije jetre

Rezultati ispitivanja kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ukazuju na to da se izloženost (AUC<sub>0-inf</sub>) povećala za 81 % i 63 % u ispitanika s blagim, odnosno umjerenim oštećenjem funkcije jetre (90% CI za AUC<sub>0-inf</sub>: 121,44 % do 270,34 % za blago i 107,37 % do 246,67 % za umjereno oštećenje). Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre nisu ispitivani.

#### Rasa

Nisu dostupni podaci pomoću kojih bi se odredila razlika u PK-u na osnovu rase.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nuspojave koje nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima, ali su zapažene u životinja pri razinama ekspozicije sličnim razinama kliničke ekspozicije u ljudi i s mogućom važnošću za kliničku primjenu, bile su sljedeće:

Ispitivanja toksičnosti ponavljajućih doza u štakora i pasa u trajanju do 6 mjeseci, ciljni organi za toksičnost su bili gastrointestinalni trakt, koštana srž, limfatično tkivo, bubreg te nadbubrežno tkivo i tkivo reproduktivnog trakta. Razina bez primijećenih štetnih učinaka (NOAEL) za ove rezultate je bila ispod razina kliničke ekspozicije u ljudi koje odgovaraju predviđenoj terapijskoj dozi.

Kabozantinib nije pokazao mutageni ili klastogeni potencijal u standardnom skupu testova genotoksičnosti.

Kancerogeni potencijal kabozantiniba procijenjen je u dvije vrste: u rasH2 transgeničnih miševa i Sprague-Dawley štakora. U ispitivanju kancerogenosti u štakora u trajanju od 2 godine, neoplastični

nalazi povezani s kabozantinibom sastojali su se od povećane incidencije benignog feokromocitoma, samog ili u kombinaciji s malignim feokromocitomom/kompleksnim malignim feokromocitomom srži nadbubrežne žlijezde u oba spola pri izloženostima daleko nižima od predviđene izloženosti u ljudi. Klinički značaj uočenih neoplastičnih lezija u štakora nije izvjestan, ali je vjerojatno nizak. Kabozantinib nije bio kancerogen u mišjem modelu rasH2 pri nešto većoj izloženosti od predviđene terapijske izloženosti u ljudi.

Ispitivanja plodnosti u štakora su pokazala smanjenju plodnost kod mužjaka i ženki. Pored toga, zabilježena je hipospermatogeneza u mužjaka pasa pri razinama ekspozicije ispod razina kliničke ekspozicije u ljudi koje odgovaraju predviđenoj terapijskoj dozi.

Provedena su ispitivanja embrio-fetalnog razvoja u štakora i kunića. Kabozantinib je u štakora uzrokovao postimplantacijski gubitak embrija, fetalni edem, rascjep nepca/usne, aplaziju kože te savijen ili rudimentarni rep. U kunića je kabozantinib uzrokovao promjene u mekom tkivu fetusa (smanjena veličina slezene, smanjenje ili gubitak srednjeg plućnog krila) te povećanu incidenciju ukupnih deformacija u fetusa. NOAEL za embrio-fetalnu toksičnost i teratogene nalaze su bili ispod razina kliničke ekspozicije u ljudi koje odgovaraju predviđenoj terapijskoj dozi.

U mladih štakora (koji su usporedivi s pedijatrijskom populacijom starosti >2 godine) u kojih je primjenjen kabozantinib došlo je do povećanja parametara leukocita, smanjenja hematopoeze, pubescentnog/nezrelog ženskog spolnog sustava (bez odgođenog vaginalnog otvaranja), abnormalnosti zuba, smanjenog mineralnog sadržaja i gustoće kostiju, pigmentacije jetre i hiperplazije žučovoda. Promjene na maternici/jajnicima te smanjena hematopoeza su se pokazale prolaznim, dok su učinci na parametre kostiju i pigmentaciju jetre bili dugoročni. Ispitivanja na mladim štakorima (koji su usporedivi s pedijatrijskom populacijom starosti <2 godine) nisu provedena.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Sadržaj kapsule

celuloza, mikrokristalična  
karmelozanatrij, umrežena  
natrijev škroboglikolat  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
stearatna kiselina

#### Ovojnica kapsule

želatina  
željezov oksid, crni (E172)  
titanijev dioksid (E171)

#### Tinta za označavanje

šelak  
željezov oksid, crni (E172)  
propilenglikol

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

PVC/PE/PCTFE-Al blisteri s pokrovnom folijom, toplinom zalijepljeni u sekundarno kartično pakiranje.

Blister kartice sadrže:

21 kapsulu od 20 mg (dnevna doza od 60 mg za primjenu tijekom 7 dana)

Pakiranje za 28 dana sadržava:

84 kapsule (4 blister kartice od 21 x 20 mg) (dnevna doza od 60 mg za primjenu tijekom 28 dana)

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francuska

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/13/890/001	21 kapsula od 20 mg (dnevna doza od 60 mg za primjenu tijekom 7 dana)
EU/1/13/890/004	84 kapsule (4 blister kartice od 21 x 20 mg) (dnevna doza od 60 mg za primjenu tijekom 28 dana)

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 21. ožujka 2014.

Datum posljednje obnove odobrenja: 08. siječnja 2018.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.



▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

COMETRIQ 20 mg tvrde kapsule  
COMETRIQ 80 mg tvrde kapsule

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda kapsula sadrži kabozantinib (*S*)-malat u količini koja odgovara 20 mg ili 80 mg kabozantiniba.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

Tvrde kapsule su sive s crno otisnutom oznakom “XL184 20mg” na tijelu kapsule. Kapsula sadrži gotovo bijeli do bijeli prašak.

Tvrde kapsule su narančaste s crno otisnutom oznakom “XL184 80mg” na tijelu kapsule. Kapsula sadrži gotovo bijeli do bijeli prašak.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

COMETRIQ je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s progresivnim, inoperabilnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim medularnim karcinomom štitnjače.

Za bolesnike u kojih je status mutacije RET (skrać. Rearranged during Transfection) protoonkogeno nepoznat ili negativan, mora se uzeti u obzir mogućnost smanjene koristi prije donošenja pojedinačne odluke o liječenju (vidjeti bitne informacije u dijelovima 4.4. i 5.1).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju lijekom COMETRIQ mora započeti liječnik koji ima iskustva s primjenom citotoksičnih lijekova.

#### Doziranje

Preporučena doza lijeka COMETRIQ iznosi 140 mg jedanput dnevno, a uzima se kao jedna narančasta kapsula od 80 mg i tri sive kapsule od 20 mg. Liječenje mora trajati sve dok bolesnik ima kliničku korist od terapije ili do pojave neprihvatljive toksičnosti.

Mora se očekivati da će u većine bolesnika koji se liječe lijekom COMETRIQ biti potrebno jedno ili više prilagođavanja doze (smanjenje i/ili prekid) zbog toksičnosti. Stoga se mora pažljivo pratiti bolesnike tijekom prvih osam tjedana terapije (vidjeti dio 4.4).

Zbrinjavanje mogućih nuspojava na lijek može zahtijevati privremeni prekid i/ili smanjenje doze terapije lijekom COMETRIQ. Kada je smanjenje doze neophodno, preporučuje se smanjiti dozu na

100 mg dnevno, pri čemu se doza uzima kao jedna narančasta kapsula od 80 mg i jedna siva kapsula od 20 mg te zatim smanjiti dozu na 60 mg dnevno, pri čemu se doza uzima kao tri sive kapsule od 20 mg.

Prekid uzimanja doza se preporučuje u slučaju zbrinjavanja toksičnosti stupnja 3 ili većeg po CTCAE-u ili nepodnošljivih toksičnosti stupnja 2.

Smanjenje doze se preporučuje u događajima koji, ako potraju, mogu postati ozbiljni ili nepodnošljivi.

Obzirom da se većina događaja može razviti u ranoj fazi liječenja, liječnik mora pažljivo pratiti bolesnika tijekom prvih osam tjedana liječenja kako bi odredio jesu li potrebne prilagodbe doze. Događaj koji se većinom javljaju rano uključuju hipokalcemiju, hipokalemiju, trombocitopeniju, hipertenziju, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (PPES) i gastrointestinalne (GI) događaje (bol u abdomenu ili ustima, upala sluznice, konstipacija, proljev, povraćanje).

Pojava nekih ozbiljnih nuspojava (kao što je gastrointestinalna fistula) može zavisiti od kumulativne doze te se može javiti u kasnijoj fazi liječenja.

U slučaju da bolesnik propusti uzeti dozu, propuštenu dozu ne smije uzeti ako do sljedeće doze ima manje od 12 sati.

#### Lijekovi koji se uzimaju istodobno

Lijekove koji se uzimaju istodobno, a spadaju u skupinu jakih inhibitora CYP3A4 mora se koristiti s oprezom, a kroničnu primjenu lijekova koji se uzimaju istodobno, a spadaju u skupinu jakih induktora CYP3A4 mora se izbjegavati (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Mora se razmotriti odabir alternativnog lijeka koji se uzima istodobno, a koji je bez ili s minimalnom mogućnosti induciranja ili inhibiranja CYP3A4.

#### Stariji bolesnici

Nije preporučena specifična prilagodba doze prilikom uporabe kabozantiniba u starijih osoba ( $\geq 65$  godina). Međutim, primijećen je povećan broj ozbiljnih nuspojava u osoba u dobi od 75 ili više godina.

#### Rasa

Podaci o djelovanju kabozantiniba u bolesnika drugih rasnih skupina osim bijelaca su vrlo ograničeni.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Kabozantinib se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega.

Ne preporučuje se primjena kabozantiniba u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega jer sigurnost i djelotvornost lijeka nije utvrđena u ovoj populaciji.

#### Oštećenje funkcije jetre

Preporučena doza kabozantiniba u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre iznosi 60 mg jedanput dnevno. Potrebno je pratiti nuspojave te prilagoditi dozu ili prekinuti primjenu lijeka po potrebi (vidjeti dio 4.2). Ne preporučuje se primjena kabozantiniba u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre jer sigurnost i djelotvornost lijeka nije utvrđena u ovoj populaciji.

#### Bolesnici s oštećenjem srčane funkcije

Postoje ograničeni podaci o bolesnicima s oštećenjem srčane funkcije. Nije moguće dati specifične preporuke o doziranju.

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost kabozantiniba u djece mlađe od 18 godina nije utvrđena. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Kapsule se mora progutati cijele i neotvorene. Bolesnike se mora uputiti da ne jedu ništa najmanje 2 sata prije i 1 sat nakon uzimanja lijeka COMETRIQ.

#### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Smanjenje doze i prekidi doza su se javili u 79%, odnosno 72 % bolesnika koji su liječeni kabozantinibom tijekom ključnog kliničkog ispitivanja. U 41% bolesnika bila su potrebna dva smanjenja doze. Medijan vremena do prvog smanjenja doze iznosio je 43 dana, a do prvog prekida doze 33 dana. Stoga se preporučuje pažljivo praćenje bolesnika tijekom prvih osam tjedana terapije (vidjeti dio 4.2).

#### Perforacije, fistule i intraabdominalni apscesi

Prilikom primjene kabozantiniba zabilježene su ozbiljne, u nekim slučajevima i smrtonosne, gastrointestinalne perforacije i fistule te intraabdominalni apscesi. U bolesnika koji su u skorije vrijeme bili podvrgnuti radioterapiji, imaju upalnu bolest crijeva (npr. Chronovu bolest, ulcerozni kolitis, peritonitis ili divertikulitis), imaju infiltraciju dušnika, bronha ili jednjaka tumorom, koji su pretrpjeli komplikacije od prethodne gastrointestinalne operacije (naročito komplikacije koje su povezane s usporenim ili nepotpunim cijeljenjem) ili imaju komplikacije od prethodne radioterapije prsnog koša (uključujući medijastinum) mora se napraviti pažljiva procjena prije početka terapije kabozantinibom te slijedom navedenog njih se mora pažljivo pratiti hoće li se pojaviti simptomi perforacija i fistula. Fistule izvan gastrointestinalnog sustava se moraju isključiti u slučaju pojave mukozitisa nakon početka terapije. Mora se prestati s primjenom kabozantiniba u bolesnika u kojih se pojavi gastrointestinalna perforacija ili pak gastrointestinalna ili fistula izvan gastrointestinalnog sustava.

#### Tromboembolijski događaji

Prilikom primjene kabozantiniba zabilježeni su događaji venske tromboembolije i arterijske tromboembolije. Kabozantinib se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika koji spadaju u rizičnu skupinu ili imaju anamnezu ovakvih slučajeva. Mora se prestati s primjenom kabozantiniba u bolesnika u kojih se pojavi akutni infarkt miokarda ili bilo koja druga klinički značajna arterijska tromboembolijska komplikacija.

#### Krvarenje

Prilikom primjene kabozantiniba zabilježeno je krvarenje. U bolesnika u kojih postoji dokaz o tumoru koji obuhvaća dušnik ili bronhe ili koji imaju anamnezu hemoptize mora se napraviti pažljiva procjena prije početka liječenja kabozantinibom. Kabozantinib se ne smije primjenjivati u bolesnika s ozbiljnim krvarenjem ili nedavnom hemoptizom.

#### Komplikacije s ranama

Prilikom primjene kabozantiniba zabilježene su komplikacije s ranama. Ako je moguće, mora se prekinuti liječenje kabozantinibom najmanje 28 dana prije zakazane operacije. Odluku o nastavku terapije kabozantinibom nakon operacije mora sedonijeti na osnovu kliničke procjene o adekvatnom zacjeljivanju rane. Primjena kabozantiniba se mora prekinuti u bolesnika u kojih se jave komplikacije sa cijeljenjem rana koje zahtijevaju medicinsku intervenciju.

#### Hipertenzija

Prilikom primjene kabozantiniba zabilježena je hipertenzija. Sve bolesnike mora se kontrolirati na hipertenziju i liječiti po potrebi standardnom antihipertenzivnom terapijom. U slučaju trajne hipertenzije unatoč primjeni antihipertenziva, mora se smanjiti dozu kabozantiniba. Mora se prekinuti s primjenom kabozantiniba ako je hipertenzija teška i trajna unatoč primjeni antihipertenzivne terapije i smanjenju doze kabozantiniba. Ako se javi hipertenzivna kriza, mora se prekinuti s primjenom kabozantiniba.

### Osteonekroza

Prilikom primjene kabozantiniba zabilježena je pojava osteonekroze čeljusti. Prije početka primjene kabozantiniba mora se napraviti oralni pregled te potom periodično tijekom terapije kabozantinibom. Bolesnike se mora savjetovati o održavanju oralne higijene. U slučaju invazivnih stomatoloških zahvata, mora se prekinuti liječenje kabozantinibom najmanje 28 dana prije zakazane operacije, ako je moguće. Lijekove povezane s osteonekrozom čeljusti kao što su bisfosfonati, mora se koristiti oprezno. Kabozantinib se mora prekinuti u bolesnika u kojih se pojavi osteonekroza čeljusti.

### Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske

Prilikom primjene kabozantiniba zabilježen je sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske. U teškim slučajevima sindroma palmarno-plantarne eritrodizestezijske mora se razmotriti prekid liječenja kabozantinibom. Kabozantinib se mora nastaviti u smanjenoj dozi kada se sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske smanji do 1. stupnja.

### Proteinurija

Prilikom primjene kabozantiniba zabilježena je proteinurija. Tijekom liječenja kabozantinibom mora se redovito kontrolirati proteine u urinu. Mora se prekinuti s primjenom kabozantiniba u bolesnika u kojih se pojavi nefrotski sindrom.

### Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije

Prilikom primjene kabozantiniba zabilježen je sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS), također poznat kao sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES). Mora se prekinuti liječenje s kabozantinibom u bolesnika s RPLS-om.

### Produljenje QT intervala

Kabozantinib se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s anamnezom produljenja QT intervala, u bolesnika koji uzimaju antiaritmike ili u bolesnika s relevantnom postojećom srčanom bolesti, bradikardijom ili poremećajima elektrolita. Prilikom primjene kabozantiniba, moraju se razmotriti povremene kontrole s praćenjem EKG-a i elektrolita (serumski kalcij, kalij i magnezij). Istodobno liječenje lijekovima koji spadaju u skupinu jakih inhibitora CYP3A4, koji mogu povećati koncentracije kabozantiniba u plazmi, mora se primjenjivati s oprezom.

### Induktori i inhibitori CYP3A4

Kabozantinib je supstrat CYP3A4. Istodobna primjena kabozantiniba s jakim inhibitorom CYP3A4 ketokonazolom dovela je do porasta ekspozicije kabozantiniba u plazmi. Potreban je oprez prilikom primjene kabozantiniba s lijekovima koji spadaju u jake inhibitore CYP3A4. Istodobna primjena kabozantiniba s jakim induktorom CYP3A4 rifampicinom dovela je do smanjenja ekspozicije kabozantiniba u plazmi. Prema tome, mora se izbjegavati kroničnu primjenu lijekova koji spadaju u jake induktore CYP3A4 s kabozantinibom (vidjeti dijelove 4.2 i 4.5).

### Supstrati P-glikoproteina

Kabozantinib je bio inhibitor ( $IC_{50} = 7,0 \mu M$ ), ali ne i supstrat, transportnih djelovanja P-glikoproteina (P-gp) u dvosmjernom sustavu testa uz uporabu MDCK-MDR1 stanica. Prema tome, moguće je da kabozantinib može povećati koncentracije u plazmi supstrata P-gp-a koji se primjenjuje istodobno s njim. Potrebno je upozoriti bolesnike na primjenu supstrata P-gp-a (npr. feksofenadin, aliskiren, ambrisentan, dabigatran eteksilat, digoksin, kolhicin, maravirok, posakonazol, ranolazin, saksagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan) za vrijeme primjene kabozantiniba.

### Inhibitori MRP2

Primjena inhibitora MRP2 može dovesti do povećanja koncentracija kabozantiniba u plazmi. Stoga je neophodan oprez prilikom istodobne primjene inhibitora MRP2 (npr. ciklosporina, efavirenza, emtricitabina).

## 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

### Učinak drugih lijekova na kabozantinib

#### *Inhibitori i induktori CYP3A4*

Primjenom jakog inhibitora CYP3A4 ketokonazola (400 mg dnevno tijekom 27 dana) u zdravih dobrovoljaca se smanjio klirens kabozantiniba (za 29%) te povećala jednokratna ekspozicija kabozantiniba u plazmi (AUC) za 38%. Stoga se moraju oprezno istodobno primjenjivati jaki inhibitori CYP3A4 (npr. ritonavir, itraconazol, eritromicin, klaritromicin, sok od grejpa) i kabozantinib.

Primjenom jakog induktora CYP3A4 rifampicina (600 mg dnevno tijekom 31 dana) u zdravih dobrovoljaca se povećao klirens kabozantiniba (za 4,3 puta) te smanjila jednokratna ekspozicija kabozantiniba u plazmi (AUC) za 77%. Stoga se moraje izbjegavati istodobna kronična primjena jakih induktora CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital ili biljni preparati koji sadrže gospinu travu [*Hypericum perforatum*]) s kabozantinibom.

#### *Lijekovi koji mijenjaju pH želuca*

Istodobna primjena inhibitora protonske pumpe (IPP) esomeprazola (40 mg dnevno tijekom 6 dana) s jednokratnom dozom od 100 mg kabozantiniba u zdravih dobrovoljaca nije imala klinički značajan učinak na izloženost kabozantinibu u plazmi (AUC). Nije potrebno prilagođavanje doze kada se lijekovi koji mijenjaju pH želuca (tj. inhibitori protonske pumpe, antagonisti H<sub>2</sub> receptora i antacidi) primjenjuju istodobno s kabozantinibom.

#### *Inhibitori MRP2*

*In vitro* podaci pokazuju da je kabozantinib supstrat MRP2. Stoga primjena inhibitora MRP2 može dovesti do povećanja koncentracija kabozantiniba u plazmi.

#### *Sekvestranti žučne kiseline*

Sekvestranti žučne kiseline poput kolestiramina i lijeka Cholestagel mogu ući u interakciju s kabozantinibom i utjecati na apsorpciju (ili reapsorpciju) te dovesti do mogućeg smanjenja izloženosti (vidjeti dio 5.2). Nije poznat klinički značaj ovih mogućih interakcija.

### Učinak kabozantiniba na druge lijekove

Učinak kabozantiniba na farmakokinetiku kontracepcijskih steroida nije ispitan. Budući da nije sigurno da se kontracepcijski učinak neće promijeniti, preporučuje se korištenje dodatne metode kontracepcije, kao što su mehanička sredstva kontracepcije.

Zbog visokih razina vezanja kabozantiniba za proteine plazme (dio 5.2) pri istodobnoj primjeni s varfarinom moguće su interakcije istiskivanja sa proteina plazme. U slučaju takve kombinacije, potrebno je pratiti INR vrijednosti.

#### *Supstrati P-glikoproteina*

Kabozantinib je bio inhibitor ( $IC_{50} = 7,0 \mu M$ ), ali ne i supstrat, transportnih djelovanja P-glikoproteina (P-gp) u dvosmjernom sustavu testa uz uporabu MDCK-MDR1 stanica. Prema tome, moguće je da kabozantinib može povećati koncentracije u plazmi supstrata P-gp-a koji se primjenjuju istodobno s njim. Ispitanike se mora upozoriti na primjenu supstrata P-gp-a (npr. feksofenadin, aliskiren, ambrisentan, dabigatran eteksilat, digoksin, kolhicin, maravirok, posakonazol, ranolazin, saksagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan) za vrijeme primjene kabozantiniba.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Žene reproduktivne dobi/Kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi moraju biti savjetovane da izbjegavaju trudnoću dok primaju kabozantinib. Ženske partnerice muških bolesnika koji primaju kabozantinib također moraju izbjegavati trudnoću. Muški i ženski bolesnici te njihovi partneri moraju koristiti djelotvorne metode kontracepcije tijekom terapije i najmanje 4 mjeseca nakon završetka primanja terapije. Budući da postoji mogućnost da

oralni kontraceptivi ne predstavljaju „učinkovitu metodu kontracepcije“, moraju se koristiti uz dodatnu metodu, kao što su mehanička sredstva kontracepcije (vidjeti dio 4.5).

#### Trudnoća

Nisu provedena ispitivanja s primjenom kabozantiniba u trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala embriofetalne i teratogene učinke (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat. Kabozantinib se mora izbjegavati tijekom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene zahtijeva liječenje kabozantinibom.

#### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se kabozantinib i/ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. S obzirom da postoji mogućnost da naškodi djetetu, majke moraju prekinuti dojenje tijekom liječenja kabozantinibom te najmanje 4 mjeseca nakon završetka terapije.

#### Plodnost

Nema podataka o učinku na ljudsku plodnost. Na temelju pretkliničkih podataka o sigurnosti primjene, plodnost u muškaraca i žena može biti ugrožena liječenjem kabozantinibom (vidjeti dio 5.3). Muškarce i žene mora se savjetovati da potraže savjet i razmisle o očuvanju plodnosti prije liječenja.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Kabozantinib malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nuspojave kao što su umor i slabost se povezuju s kabozantinibom. Stoga se mora savjetovati oprez prilikom upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće ozbiljne nuspojave povezane s kabozantinibom su pneumonija, upala sluznice, hipokalcemija, disfagija, dehidracija, plućna embolija i hipertenzija. Najčešće nuspojave bilo kojeg stupnja (nuspojave koje su se javile u najmanje 20% bolesnika) uključuju proljev, PPES, gubitak na tjelesnoj težini, smanjen apetit, mučninu, umor, disgeuziju, promjenu boje kose, hipertenziju, stomatitis, konstipaciju, povraćanje, upalu sluznice, asteniju i disfoniju.

Najčešći laboratorijski poremećaji bili su povećanje aspartat aminotransferaze (AST), povećanje alanin aminotransferaze (ALT), povećanje alkalne fosfataze (ALP), limfopenija, hipokalcemija, neutropenija, trombocitopenija, hipofosfatemija, hiperbilirubinemija, hipomagnezemija i hipokalemija.

#### Tablični sažetak nuspojava

U tablici 1 navedene su nuspojave prema MedRA klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti. Učestalost se temelji na svim stupnjevima i definira se kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

**Tablica 1: Nuspojave prijavljene kod primjene kabozantiniba**

<b>MedDRA klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Vrlo često (≥1/10)</b>	<b>Često (≥1/100 do&lt;1/10)</b>	<b>Manje često (≥1/1000 do&lt;1/100)</b>	<b>Nepoznato</b>
Infekcije i infestacije		apscesi (uključujući apscese visceralnih organa, kože, zuba), pneumonija, folikulitis, gljivične infekcije (uključujući kožne, oralne, genitalne)	aspergilom	
Endokrini poremećaji		hipotireoza		
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjen apetit, hipokalcemija, hipofosfatemija, hiperbilirubinemija, hipokalemija, hipomagnezemija	dehidracija, hipoalbuminemija		
Psihijatrijski poremećaji		anksioznost, depresija, konfuzno stanje	abnormalni snovi, delirij	
Poremećaji živčanog sustava	disgeuzija, glavobolja, omaglica	cerebrovaskularni infarkt, periferna neuropatija, parestezija, ageuzija, tremor	ataksija, poremećaj pažnje, hepatalna encefalopatija, gubitak svijesti, poremećaj govora, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije	
Poremećaji oka		zamagljen vid	katarakta, konjuktivitis	
Poremećaji uha i labirinta		bol u uhu, tinitus	hipoakuzija	
Srčani poremećaji		fibrilacija atriya	angina pektoris, supraventikularna tahikardija	infarkt miokarda
Krvožilni poremećaji	hipertenzija	hipotenzija, venska tromboza, bljedilo, periferna hladnoća	arterijska tromboza	

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često (≥1/10)	Često (≥1/100 do<1/10)	Manje često (≥1/1000 do<1/100)	Nepoznato
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	disfonija, orofaringealna bol	fistula izvan gastrointestinalnog sustava (uključujući trahealne, pneumomedijastinalne, traheo- ezofagealne), plućna embolija, krvarenje iz respiratornog trakta (uključujući plućno, bronhalno, trahealno), aspiracijska pneumonija	atelektaza, faringealni edem, pneumonitis	
Poremećaji probavnog sustava	proljevanje, mučnina, stomatitis, konstipacija, povraćanje, bol u abdomenu, dispepsija, disfagija, glosodinija	gastrointestinalna perforacija, gastrointestinalno krvarenje, pankreatitis, hemoroidi, analna fisura, analna upala, heilitis	gastrointestinalna fistula, ezofagitis	
Poremećaji jetre i žuči		kolelitijaza		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije, promjena boje kose, osip, suha koža, alopecija, eritem	hiperkeratoza, akne, mjehurići, abnormalan rast dlaka, ekfolijacija kože, hipopigmentacija kože	ulceracijakože, telangiektazija	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	artralgija, spazmi mišića	muskuloskeletna bol u prsima, osteonekroza čeljusti	rabdomioliza	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		proteinurija, dizurija, hematurija	akutno zatajenje bubrega	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			amenoreja, vaginalno krvarenje	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor, upala sluznice, astenija	usporeno cijeljenje rana, zimica, edem lica	cista, bol u licu, lokalizirani edem	
Pretrage	smanjenje težine, povišen ALT, AST i ALP u serumu, povišen LDH u krvi, povišen TSH u krvi, limfopenija, neutropenija, trombocitopenija	povišena kreatinin fosfokinaza u krvi	skraćanje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena, povećanje broja eozinofila, povećanje broja trombocita	



### Opis odabranih nuspojava

Vrijednost tireoidnog stimulirajućeg hormona (TSH) iznad normalne vrijednosti je zabilježena nakon prve doze u 57% bolesnika na kabozantinibu, naspram 19% bolesnika na placebo (bez obzira na početnevrijednosti). 92% bolesnika na kabozantinibu su prethodno imali tireoidektomiju, a 89% je uzimalo hormone štitnjače prije uzimanja prve doze kabozantiniba.

U kontroliranoj kliničkoj studiji kod bolesnika s rakom zabilježeno je povećanje u odnosu na početne vrijednosti QT intervala korigiranog po Fridericia formuli (QTcF) od 10 - 15 ms na dan 29 (ali ne na dani 1) nakon početka liječenja kabozantinibom (pri dozi od 140 mg jednom dnevno). Ovaj učinak nije bio povezan s promjenom oblika srčane krivulje ili promjenom ritma. Nitko od bolesnika koji su primali kabozantinib nije imao QTcF >500 ms.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Ne postoji posebno liječenje za predoziranje kabozantinibom, a mogući simptomi predoziranja nisu utvrđeni.

U slučaju sumnje na predoziranje, mora se prestati s primjenom kabozantiniba te uvesti potpurnu njegu. Metaboličke kliničke laboratorijske parametre mora se pratiti barem jednom tjedno ili kako se klinički smatra potrebnim za procjenju bilo kojih mogućih promjena. Nuspojave povezane s predoziranjem treba liječiti simptomatski.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antineoplastička sredstva, inhibitor protein kinaze, ATK oznaka: L01XE26

#### Mehanizam djelovanja

Kabozantinib je mala molekula koja inhibira višestruke receptore tirozinskih kinaza (RTK) povezane s rastom tumora i angiogenezom, patološkom pregradnjom kostiju te metastatskom progresijom raka. Ispitivano je inhibitorско djelovanje kabozantiniba na razne kinaze te se ustanovilo da je kabozantinib inhibitor MET (receptor faktora rasta hepatocita) i VEGF (krvožilni endotelni faktor rasta) receptora. Pored toga, kabozantinib inhibira druge tirozine kinaze, uključujući RET, receptor GAS6 (AXL), receptor faktora matičnih stanica (KIT) te Fms-sličnu tirozinsku kinazu 3 (FLT3).

#### Farmakodinamički učinci

Kabozantinib je pokazao inhibiciju rasta tumora ovisnu o dozi, utjecao na regresiju tumora i/ili inhibirao metastaze u širokom spektru prekliničkih modela tumora.

Djelotvornost kabozantiniba je zabilježena u bolesnika koji boluju od medularnog raka štitnjače s RET-om divljeg tipa ili mutiranim.

#### Klinički podaci u bolesnika s medularnim rakom štitnjače

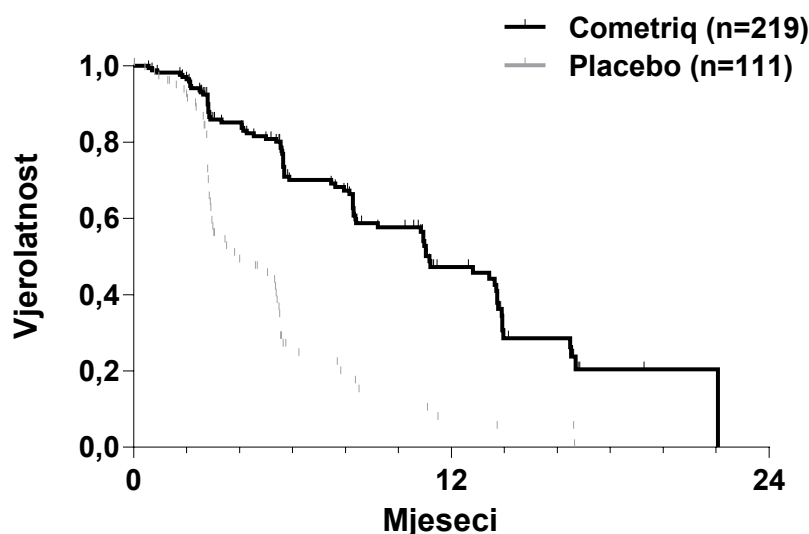
Provedeno je multicentrično, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje kojim se usporedio kabozantinib (N = 219) s placebom (N = 111) u bolesnika s inoperabilnim lokalno uznapredovalim ili metastatskim medularnim karcinomom štitnjače i dokumentiranom radiografskom progresijom bolesti unutar 14 mjeseci prije početka ispitivanja. Primarni cilj ispitivanja bio je uporediti preživljenje bez

progresije bolesti (PFS) u bolesnika koji primaju kabozantinib s bolesnicima koji primaju placebo. Sekundarni ciljevi su bili usporediti ukupnu stopu odgovora (ORR) i ukupno preživljenje (OS). U procjeni PFS-a i ORR-a korištena je centralizirana, neovisna, slijepa analiza slikovnih podataka. Bolesnici su liječeni dok se nije javila progresija bolesti ili neprihvatljiva toksičnost.

Rezultati PFS analize, temeljeni na centralnoj procjeni RECIST-a, su pokazali statistički značajnu razliku u trajanju PFS-a s kabozantinibom naspram placeba: medijan je bio 11,2 mjeseca u skupini ispitanika kod kojih je primjenjivan kabozantinib nasuprot 4,0 mjeseca u skupini ispitanika kod kojih je primjenjivan placebo (stratificirani omjer rizika [HR] = 0,28; 95% CI: 0,19, 0,40;  $p < 0,0001$ ; Slika 1). PFS rezultati su se pokazali konzistentnim u svim početnim i demografskim podskupinama koje su ispitivane, uključujući ispitanike s prethodnom terapijom inhibitorima tirozinskih kinaza (koje su se mogle sastojati od agensa koji ciljaju puteve povezane s anti-angiogenezom), RET mutacijski status (uključujući ispitanika koji dokumentirano nemaju mutacije RET-a), raniji antikancerogeni ili radioterapijski status ili postojanje metastaza u kostima.

ORR je iznosio 27,9% za skupinu ispitanika u kojih je primjenjivan kabozantinib i 0% za skupinu ispitanika u kojih je primjenjivan placebo ( $p < 0,0001$ ; Tablica 2). Medijan trajanja objektivnog terapijskog odgovora bio je 14,6 mjeseci (95% CI: 11,1; 17,5) za skupinu ispitanika u kojih je primjenjivan kabozantinib.

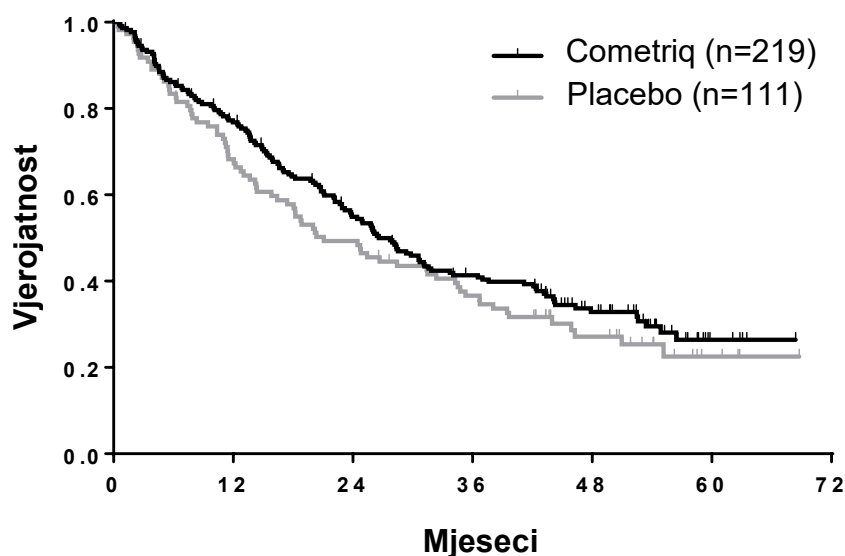
**Slika 1: Kaplan Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti**



Broj ispitanika pod rizikom								
Mjesec	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

Konačna analiza OS-a provedena je nakon 218 događaja (smrtnih slučajeva) i pokazuje tendenciju povećanja medijana preživljenja od 5,5 mjeseci u kabozantinib skupini: medijan (mjeseci) 26,6 za kabozantinib naspram 21,1 za placebo (HR = 0,85 [95% CI: 0,64; 1,12],  $p = 0,2409$ ).

Slika 2: Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja



Tablica 2: Sažetak ključnih nalaza o djelotvornosti

	Kabozantinib	Placebo
Medijan preživljenja bez progresije bolesti	11,2 mjeseca	4,0 mjeseci
	HR: 0,28 (0,19; 0,40) p <0,0001	
Medijan ukupnog preživljenja	26,6 mjeseci	21,1 mjeseca
	HR: 0,85 (0,64; 1,12) p = 0,2409	
Ukupna stopa odgovora <sup>a</sup> (95% CI)	27,9% (21,9%, 34,5%)	0%
	p <0,0001	
Trajanje odgovora; Medijan (95% CI)	14,6 mjeseci (11,1, 17,5)	nije dostupno
Stopa kontrole bolesti <sup>b</sup> (95% CI)	55,3% (48,3%, 62,2%)	13,5% (7,6%, 21,6%)
Odgovor kalcitonina <sup>a</sup>	47% (49/104) <sup>c</sup>	3% (1/40) <sup>c</sup>
Odgovor CEA <sup>a</sup>	33% (47/143) <sup>c</sup>	2% (1/55) <sup>c</sup>

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

<sup>b</sup> Stopa kontrole bolesti = SD+ ORR

<sup>c</sup> Uključuje bolesnike koji su bili podobni za odgovor

#### Status mutacije RET-a

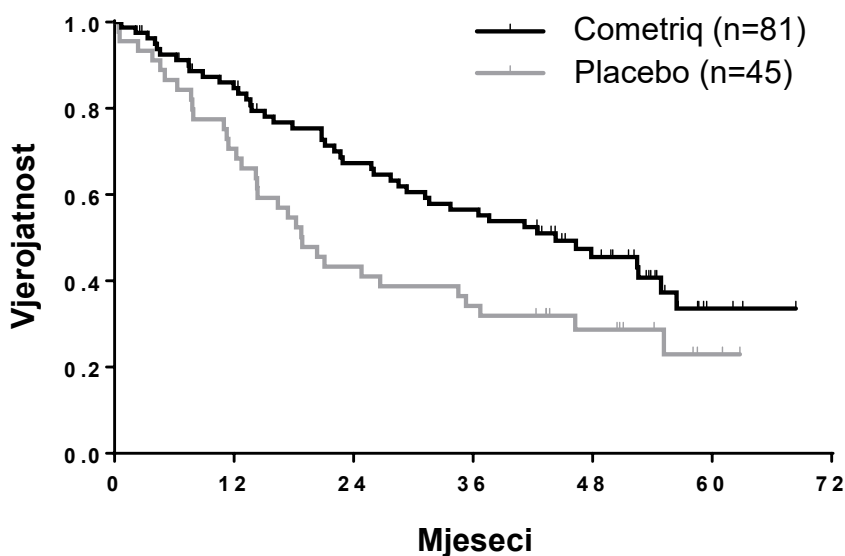
Od 215 ispitanikaza koje je postojalo dovoljno podataka za određivanje mutacijskog statusa, njih 78,6% (n=169) su klasificirani kao pozitivni na mutaciju *RET*-a (od čega je 126 ispitanika bilo pozitivno na mutaciju M918T), a 21,4% (n=46) su klasificirani kao negativni na mutaciju *RET*-a. Kod preostalih 115 ispitanika *RET* mutacijski status se nije mogao odrediti ili nije bio dovoljno jasan. Sve tri podskupine su pokazale povećan PFS u kabozantinib skupini u usporedbi s placebo skupinom (HR od 0,23; 0,53 i 0,30 za skupine pozitivne na mutaciju *RET*-a, odnosno negativne, odnosno nepoznate). Stope objektivnog odgovora izmjerene u ovim podskupinama su se pokazale većinom konzistentnim s PFS rezultatima, pri čemu su skupine pozitivne na mutaciju *RET*-a, negativne i nepoznate pokazale stopu odgovora tumora od 32%, odnosno 22%, odnosno 25%.

Daljnja genetska analiza pokazala je da je maliudio bolesnika posjedovao somatske mutacije tumora u *HRAS*-u, *KRAS*-u ili *NRAS*-u. Ovi bolesnici (n=16) su pokazali značajno produženje PFS-a (HR od 0,15) te stopu objektivnog odgovora od 31%. Bolesnici negativni na mutaciju *RET*-a kod kojih ne

postoje dokazi o mutaciji RAS-a (n=33) su pokazali smanjenju PFS korist od kabozantiniba (HR od 0,87) te niži stopu terapijskog odgovora od 18% u usporedbi s ostalim mutacijskim podskupinama.

Značajno poboljšanje ukupnog preživljenja primijećeno je u podskupini bolesnika koji su bili pozitivni na mutaciju *RET* M918T (n=81/219 u kabozantinib skupini): 44,3 mjeseca u kabozantinib skupini naspram 18,9 mjeseci u placebo skupini (HR = 0,60, p = 0,0255). Nije bilo poboljšanja OS-a u podskupinama negativnim na mutaciju *RET* M918T i s nepoznatim statusom mutacije.

**Slika 3: Kaplan Meierova analiza ukupnog preživljenja u ispitanika s mutacijom *RET* M918T**



#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka kabozantinib u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju malignih solidnih tumora (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja“. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

Nakon peroralne primjene kabozantiniba, vršne koncentracije kabozantiniba u plazmi su postignute od 2 do 5 sati nakon uzimanja doze. Profil ovisnosti koncentracije u plazmi o vremenu pokazuju drugu vršnu vrijednost apsorpcije otprilike 24 sata nakon primjene, što ukazuje na mogućnost da kabozantinib podliježe enterohepatičkoj recirkulaciji.

Ponavljanje dnevne doze kabozantiniba od 140 mg tijekom 19 dana rezultiralo je otprilike četverostruko do peterostruko većom srednjom vrijednosti akumulacije kabozantiniba (na osnovu AUC) u usporedbi s primjenom jedne doze; stanje dinamičke ravnoteže je postignuto otprilike 15.-og dana.

Obrok s visokom količinom masti je umjereno povećao  $C_{max}$  i AUC vrijednosti (41%, odnosno 57%) u odnosu na stanje natašte u zdravih dobrovoljaca kad se primjenjuje jedna peroralna doza kabozantiniba od 140 mg. Ne postoje podaci o preciznom učinku hrane uzete 1 sat nakon primjenekabozantiniba.

### Distribucija

Kabozantinib se *in vitro* izrazito veže za proteine u ljudskoj plazmi ( $\geq 99,7\%$ ). Na osnovu populacijsko-farmakokinetičkog (PK) modela, volumen distribucije (V/F) iznosi otprilike 349 L (SE:  $\pm 2,73\%$ ). Vezivanje za proteine nije bilo izmijenjeno u ispitanika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre.

### Biotransformacija

Kabozantinib se metabolizirao *in vivo*. Četiri metabolita su bila prisutna pri ekspoziciji u plazmi (AUC) većoj od 10% u odnosu naishodišnu tvar, a to su: XL184-N-oksida, XL184 produkt cijepanja amida, XL184 monohidroksi sulfat i 6-dezmetil produkt cijepanja amid sulfata. Dva nekonjugirana metabolita (XL184-N-oksida i XL184 produkt cijepanja amida), koji posjeduju <1% sposobnost inhibicije ciljne kinaze ishodišnog kabozantiniba, pri čemu svaki predstavlja <10% ukupne ekspozicije vezane za lijek u plazmi.

Kabozantinib je supstrat za metabolizam CYP3A4 *in vitro*; kao neutralizirajuće antitijelo CYP3A4 inhibirao je formaciju metabolita XL184 N-oksida za >80% u mikrosomalnoj inkubaciji ljudske jetre (HLM) kataliziranoj NADP-om; za razliku od toga, neutralizirajuća antitijela CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 i CYP2E1 nisu imala učinak na formaciju metabolita kabozantiniba. Neutralizirajuće antitijelo CYP2C9 pokazalo je minimalni učinak na formaciju metabolita kabozantiniba (tj. smanjenje <20%).

### Eliminacija

Terminalno poluvrijeme kabozantiniba u plazmi u ispitivanjima s jednom dozom u zdravih dobrovoljaca iznosi otprilike 120 sati. Srednja vrijednost klirensa (CL/F) u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s rakom je procijenjen na 4,4 L/h u populacijskoj PK analizi. Unutar perioda prikupljanja od 48 dana nakon primjenejedne doze <sup>14</sup>C-kabozantiniba u zdravih dobrovoljaca, otprilike 81% od ukupne primjenjene radioaktivnosti je izlučeno, od čega 54% u izmetu i 27% u urinu.

### Farmakokinetika u posebnim populacijama bolesnika

#### Oštećenje funkcije bubrega

Rezultati ispitivanja kod bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ukazuju na to da su omjeri geometrijskih srednjih vrijednosti dobivenih metodom najmanjih kvadrata za kabozantinib u plazmi, C<sub>max</sub> i AUC<sub>0-inf</sub> bili 19 % i 30 % viši, za ispitanike s blagim oštećenjem funkcije bubrega (90% CI za C<sub>max</sub> 91,60 % do 155,51 %; AUC<sub>0-inf</sub> 98,79 % do 171,26 %) te 2 % i 6-7 % viši (90% CI za C<sub>max</sub> 78,64 % do 133,52 %; AUC<sub>0-inf</sub> 79,61 % do 140,11 %), za ispitanike s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega. Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega nisu ispitivani.

#### Oštećenje funkcije jetre

Rezultati ispitivanja kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ukazuju na to da se izloženost (AUC<sub>0-inf</sub>) povećala za 81 % i 63 % u ispitanika s blagim, odnosno umjerenim oštećenjem funkcije jetre (90% CI za AUC<sub>0-inf</sub>: 121,44 % do 270,34 % za blago i 107,37 % do 246,67 % za umjereno oštećenje). Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre nisu ispitivani.

### Rasa

Nisu dostupni podaci pomoću kojih bi se odredila razlika u PK-u na osnovu rase.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nuspojave koje nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima, ali su zapažene u životinja pri razinama ekspozicije sličnim razinama kliničke ekspozicije u ljudi i s mogućom važnošću za kliničku primjenu, bile su sljedeće:

Ispitivanja toksičnosti ponavljajućih doza u štakora i pasa u trajanju do 6 mjeseci, ciljni organi za toksičnost su bili gastrointestinalni trakt, koštana srž, limfatično tkivo, bubreg te nadbubrežnotkivo i

tkivo reproduktivnog trakta. Razina bez primijećenih štetnih učinaka (NOAEL) za ove rezultate je bila ispod razina kliničke ekspozicije u ljudi koje odgovaraju predviđenoj terapijskoj dozi.

Kabozantinib nije pokazao mutageni ili klastogeni potencijal u standardnom skupu testova genotoksičnosti.

Kancerogeni potencijal kabozantiniba procijenjen je u dvije vrste: u rasH2 transgeničnih miševa i Sprague-Dawley štakora. U ispitivanju kancerogenosti u štakora u trajanju od 2 godine, neoplastični nalazi povezani s kabozantinibom sastojali su se od povećane incidencije benignog feokromocitoma, samog ili u kombinaciji s malignim feokromocitomom/kompleksnim malignim feokromocitomom srži nadbubrežne žlijezde u oba spola pri izloženostima daleko nižima od predviđene izloženosti u ljudi. Klinički značaj uočenih neoplastičnih lezija u štakora nije izvjestan, ali je vjerojatno nizak. Kabozantinib nije bio kancerogen u mišjem modelu rasH2 pri nešto većoj izloženosti od predviđene terapijske izloženosti u ljudi.

Ispitivanja plodnosti u štakora su pokazala smanjenju plodnost kod mužjaka i ženki. Pored toga, zabilježena je hipospermatogeneza u mužjaka pasa pri razinama ekspozicije ispod razina kliničke ekspozicije u ljudi koje odgovaraju predviđenoj terapijskoj dozi.

Provedena su ispitivanja embrio-fetalnog razvoja u štakora i kunića. Kabozantinib je u štakora uzrokovao postimplantacijski gubitak embrija, fetalni edem, rascjep nepca/usne, aplaziju kože te /savijen ili rudimentarni rep. U kunića je kabozantinib uzrokovao promjene u mekom tkivu fetusa (smanjena veličina slezene, smanjenje ili gubitak srednjeg plućnog krila) te povećanu incidenciju ukupnih deformacija u fetusa. NOAEL za embrio-fetalnu toksičnost i teratogene nalaze su bili ispod razina kliničke ekspozicije u ljudi koje odgovaraju predviđenoj terapijskoj dozi.

U mladih štakora (koji su usporedivi s pedijatrijskom populacijom starosti >2 godine) u kojih je primjenjen kabozantinib došlo je do povećanja parametara leukocita, smanjenja hematopoeze, pubescentnog/nezrelog ženskog spolnog sustava (bez odgođenog vaginalnog otvaranja), abnormalnosti zuba, smanjenog mineralnog sadržaja i gustoće kostiju, pigmentacije jetre i hiperplazije žučovoda. Promjene na maternici/jajnicima te smanjena hematopoeza su se pokazale prolaznim, dok su učinci na parametare kostiju i pigmentaciju jetre bili dugoročni. Ispitivanja na mladim štakorima (koji su usporedivi s pedijatrijskom populacijom starosti <2 godine) nisu provedena.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Sadržaj kapsule

celuloza, mikrokristalična  
karmelozanatrij, umrežena  
natrijev škroboglikolat  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
stearatna kiselina

#### Ovojnica kapsule

želatina  
željezov oksid, crni (E172) (samo kapsule od 20 mg)  
željezov oksid, crveni (E172) (samo kapsule od 80 mg)  
titanijev dioksid (E171)

#### Tinta za označavanje

šelak  
željezov oksid, crni (E172)  
propilen glikol

## 6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

## 6.3 Rok valjanosti

3 godine.

## 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PE/PCTFE-Al blisteri s pokrovnom folijom, toplinom zalijepljeni u sekundarno kartično pakiranje.

Blister kartice sadrže jednu od sljedećih kombinacija:

7 kapsulu od 20 mg i 7 kapsulu od 80 mg (dnevna doza od 100 mg za primjenu tijekom 7 dana)

21 kapsulu od 20 mg i 7 kapsulu od 80 mg (dnevna doza od 140 mg za primjenu tijekom 7 dana)

Pakiranje za 28 dana sadržava:

56 kapsula (4 blister kartice od: 7 x 20 mg i 7 x 80 mg) (dnevna doza od 100 mg za primjenu tijekom 28 dana)

112 kapsula (4 blister kartice od: 21 x 20 mg i 7 x 80 mg) (dnevna doza od 140 mg za primjenu tijekom 28 dana)

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## 7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francuska

## 8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/890/002	7 kapsula od 20 mg i 7 kapsula od 80 mg (dnevna doza od 100 mg za primjenu tijekom 7 dana)
EU/1/13/890/003	21 kapsula od 20 mg i 7 kapsula od 80 mg (dnevna doza od 140 mg za primjenu tijekom 7 dana)
EU/1/13/890/005	56 kapsula (4 blister kartice od: 7 x 20 mg i 7 x 80 mg) (dnevna doza od 100 mg za primjenu tijekom 28 dana)
EU/1/13/890/006	112 kapsula (4 blister kartice od: 21 x 20 mg i 7 x 80 mg) (dnevna doza od 140 mg za primjenu tijekom 28 dana)

## 9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. ožujka 2014.

Datum posljednje obnove odobrenja: 08. siječnja 2018.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.



## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

## **E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Budući je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14. stavku 7. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
<p>Ispitivanje usporedbe doza (XL-184-401) (140 mg u usporedbi sa 60 mg) u 112 bolesnika s nasljednim ili sporadičnim medularnim karcinomom štitnjače.</p> <p>Bolesnici koji imaju i sporadični i nasljedni oblik medularnog karcinoma štitnjače će biti podobni za ispitivanje. Za genetsku analizu tumora se mora uzeti svježe uzorke tumora s najnovijeg mjesta pojave metastaza u bolesnika koji su uključeni u ispitivanje usporedbe doza.</p> <p>Uzorci će biti podvrgnuti temeljitom ispitivanju na postojanje mutacija RET-a i RAS-a. Uzorci tumorskog tkiva će prvo biti podvrgnuti histološkom ispitivanju, ručnom obogaćivanju stanica tumora te izolaciji DNK. Kvaliteta dobivenih uzorci DNK će se ispitivati testom amplifikacije zasnovanom na lančanoj reakciji polimeraze te Sanger sekvenciranjem na RET M918T. Zamjenski uzorak će se zatražiti ako originalni uzorak ne prođe testove kvalitete zasnovane na lančanoj reakciji polimeraze ili testove Sanger sekvenciranja. Provest će se sekvenciranje nove generacije RET egzona 10, 11 i 13-16, koje pokriva veliku većinu poznatih mutacija RET-a. Pored toga, uzorci će biti ispitani na mutacije vrućih točaka RAS gena (HRAS, KRAS i NRAS geni).</p> <p>Farmakokinetičke procjene će biti nužne za sve ispitanike (za obje dozne skupine). Rezultati će se koristiti za procjenu ekspozicije kabozantiniba pri dozama od 60 i 140 mg, kao i za daljnje karakteriziranje farmakokinetičkih modela populacije i veze odgovora ekspozicije između kabozantiniba i potencijalnih metabolita u ovoj populaciji.</p>	<p>30 rujna 2020</p>

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****BLISTER KARTICA, doza od 60 mg****1. NAZIV LIJEKA**

COMETRIQ 20 mg tvrde kapsule  
kabozantinib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svaka tvrda kapsula sadrži kabozantinib (S)-malat u količini koja odgovara 20 mg kabozantiniba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI****4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tvrde kapsule  
20 mg  
Doza od 60 mg

Pakiranje za dnevnu dozu od 60 mg  
21 kapsula od 20 mg (dnevna doza od 60 mg za primjenu tijekom 7 dana)  
Svaka dnevna doza od 60 mg sadrži tri sive kapsule od 20 mg.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Primjena kroz usta.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Uputa o lijeku nalazi se unutar vrećice.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Upute za uzimanje  
Uzimajte sve kapsule odjednom svakodnevno bez hrane (bolesnici moraju biti natašte najmanje 2 sata prije uzimanja i 1 sat nakon uzimanja kapsula). Zabilježite datum uzimanja prve doze.

1. Ugurajte jezičac



2. Odljepite papirnatu pozadinu



3. Gurnite kapsulu kroz foliju



## 8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

## 9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.  
Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

## 10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## 11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francuska

## 12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/890/001

## 13. BROJ SERIJE

Serijski broj

## 14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

## 15. UPUTE ZA UPORABU

## 16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

COMETRIQ 20 mg

60 mg/dnevna doza

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:

SN:

NN:



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKE KUTIJE ZA PAKIRANJE ZA 28 DANA, doza od 60 mg (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)**

**1. NAZIV LIJEKA**

COMETRIQ 20 mg tvrde kapsule  
kabožantinib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svaka tvrda kapsula sadrži kabožantinib (S)-malat u količini koja odgovara 20 mg kabožantiniba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Doza od 60 mg

Pakiranje za 28 dana: 84 kapsule (4 blister kartice od: 21 x kapsula od 20 mg) za dnevnu dozu od 60 mg za primjenu tijekom 28 dana.

Svaka dnevna doza od 60 mg sadrži tri sive kapsule od 20 mg.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Primjena kroz usta.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Za upute za uzimanje pogledajte pojedinačne blister kartice.

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.  
Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francuska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/13/890/004      84 kapsule (4 blister kartice od 21 x 20 mg) (dnevna doza od 60 mg za primjenu tijekom 28 dana)

**13. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

COMETRIQ 20 mg  
60 mg/dnevna doza

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**BLISTER KARTICA ZA 28 DANA PAKIRANJE, doza od 60 mg (BEZ PLAVOG OKVIRA)**

**1. NAZIV LIJEKA**

COMETRIQ 20 mg tvrde kapsule  
kabozantinib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svaka tvrda kapsula sadrži kabozantinib (S)-malat u količini koja odgovara 20 mg kabozantiniba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tvrde kapsule  
20 mg  
Doza od 60 mg

21 kapsula od 20 mg (dnevna doza od 60 mg za primjenu tijekom 7 dana). Sastojci pakiranja za 28 dana ne mogu se prodavati odvojeno.

Pakiranje za dnevnu dozu od 60 mg  
Svaka dnevna doza od 60 mg sadrži tri sive kapsule od 20 mg.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Primjena kroz usta.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Uputa o lijeku nalazi se unutar vrećice.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Upute za uzimanje  
Uzimajte sve kapsule odjednom svakodnevno bez hrane (bolesnici moraju biti natašte najmanje 2 sata prije uzimanja i 1 sat nakon uzimanja kapsula). Zabilježite datum uzimanja prve doze.

1. Ugurajte jezičac



2. Odljepite papirnatu pozadinu



3. Gurnite kapsulu kroz foliju



## 8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

## 9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.  
Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

## 10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## 11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francuska

## 12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/890/004      84 kapsule (4 blister kartice od 21 x 20 mg) (dnevna doza od 60 mg za primjenu tijekom 28 dana)

## 13. BROJ SERIJE

Serijski broj

## 14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

## 15. UPUTE ZA UPORABU

## 16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**BLISTER KARTICA, doza od 100 mg**

### 1. NAZIV LIJEKA

COMETRIQ 20 mg tvrde kapsule  
COMETRIQ 80 mg tvrde kapsule  
kabozantinib

### 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tvrda kapsula sadrži kabozantinib (S)-malat u količini koja odgovara 20 mg ili 80 mg kabozantiniba.

### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrde kapsule  
20 mg i 80 mg  
Doza od 100 mg

Pakiranje za dnevnu dozu od 100 mg  
7 kapsula od 20 mg i 7 kapsula od 80 mg (dnevna doza od 100 mg za primjenu tijekom 7 dana).  
Svaka dnevna doza od 100 mg sadrži jednu sivu kapsulu od 20 mg i jednu narančastu kapsulu od 80 mg.

### 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Uputa o lijeku nalazi se unutar vrećice.

### 6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

### 7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Upute za uzimanje  
Uzimajte sve kapsule odjednom svakodnevno bez hrane (bolesnici moraju biti natašte najmanje 2 sata prije uzimanja i 1 sat nakon uzimanja kapsula). Zabilježite datum uzimanja prve doze.

1. Ugurajte jezičac



2. Odljepite papirnatu pozadinu



3. Gurnite kapsulu kroz foliju



## 8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

## 9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.  
Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

## 10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## 11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francuska

## 12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/890/002

## 13. BROJ SERIJE

Serijski broj

## 14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

## 15. UPUTE ZA UPORABU

## 16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

COMETRIQ 20 mg

COMETRIQ 80 mg  
100 mg/dnevna doza

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKE KUTIJE ZA PAKIRANJE ZA 28 DANA, doza od 100 mg (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)**

**1. NAZIV LIJEKA**

COMETRIQ 20 mg tvrde kapsule  
COMETRIQ 80 mg tvrde kapsule  
kabozantinib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svaka tvrda kapsula sadrži kabozantinib (*S*)-malat u količini koja odgovara 20 mg ili 80 mg kabozantiniba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Doza od 100 mg

Pakiranje za 28 dana: 56 kapsula (4 blister kartice od: 7 x 20 mg i 7 x 80 mg) za dnevnu dozu od 100 mg za primjenu tijekom 28 dana.

Svaka dnevna doza od 100 mg sadrži jednu sivu kapsulu od 20 mg i jednu narančastu kapsulu od 80 mg.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Primjena kroz usta.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Za upute za uzimanje pogledajte pojedinačne blister kartice.

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.  
Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.



**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francuska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/13/890/005      56 kapsula (4 blister kartice od: 7 x 20 mg i 7 x 80 mg) (dnevna doza od 100 mg  
za primjenu tijekom 28 dana)

**13. BROJ SERIJE**

Serijski

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

COMETRIQ 20 mg  
COMETRIQ 80 mg  
100 mg/dnevna doza

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**BLISTER KARTICA ZA 28 DANA PAKIRANJE, doza od 100 mg (BEZ PLAVOG OKVIRA)**

**1. NAZIV LIJEKA**

COMETRIQ 20 mg tvrde kapsule  
COMETRIQ 80 mg tvrde kapsule  
kabozantinib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svaka tvrda kapsula sadrži kabozantinib (S)-malat u količini koja odgovara 20 mg ili 80 mg kabozantiniba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tvrde kapsule  
20 mg i 80 mg  
Doza od 100 mg

7 kapsula od 20 mg i 7 kapsula od 80 mg (dnevna doza od 100 mg za primjenu tijekom 7 dana).  
Sastojci pakiranja za 28 dana ne mogu se prodavati odvojeno.

Pakiranje za dnevnu dozu od 100 mg  
Svaka dnevna doza od 100 mg sadrži jednu sivu kapsulu od 20 mg i jednu narančastu kapsulu od 80 mg.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Primjena kroz usta.  
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.  
Uputa o lijeku nalazi se unutar vrećice.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Upute za uzimanje  
Uzimajte sve kapsule odjednom svakodnevno bez hrane (bolesnici moraju biti natašte najmanje 2 sata prije uzimanja i 1 sat nakon uzimanja kapsula). Zabilježite datum uzimanja prve doze.

1. Ugurajte jezičac



2. Odljepite papirnatu pozadinu



3. Gurnite kapsulu kroz foliju



## 8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

## 9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.  
Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

## 10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## 11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francuska

## 12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/890/005      56 kapsula (4 blister kartice od: 7 x 20 mg i 7 x 80 mg) (dnevna doza od 100 mg za primjenu tijekom 28 dana)

## 13. BROJ SERIJE

Serija

## 14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

## 15. UPUTE ZA UPORABU

## 16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**BLISTER KARTICA, doza od 140 mg**

### 1. NAZIV LIJEKA

COMETRIQ 20 mg tvrde kapsule  
COMETRIQ 80 mg tvrde kapsule  
kabozantinib

### 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tvrda kapsula sadrži količinu kabozantinib (*S*)-malata koja odgovara 20 mg ili 80 mg kabozantiniba.

### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Tvrda kapsula  
20 mg i 80 mg  
Doza od 140 mg

Pakiranje za dnevnu dozu od 140 mg  
21 kapsula od 20 mg i 7 kapsula od 80 mg (dnevna doza od 140 mg za primjenu tijekom 7 dana).  
Svaka dnevna doza od 140 mg sadrži tri sive kapsule od 20 mg i jednu narančastu kapsulu od 80 mg.

### 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Uputa o lijeku nalazi se unutar vrećice.

### 6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

### 7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Upute za uzimanje  
Uzimajte sve kapsule odjednom svakodnevno bez hrane (bolesnici moraju biti natašte najmanje 2 sata prije uzimanja i 1 sat nakon uzimanja kapsula). Zabilježite datum uzimanja prve doze.

1. Ugurajte jezičac



2. Odljepite papirnatu pozadinu



3. Gurnite kapsulu kroz foliju



## 8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

## 9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.  
Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

## 10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## 11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francuska

## 12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/890/003

## 13. BROJ SERIJE

Serijski broj

## 14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

## 15. UPUTE ZA UPORABU

## 16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

COMETRIQ 20 mg

COMETRIQ 80 mg  
140 mg/dnevna doza

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKE KUTIJE ZA PAKIRANJE ZA 28 DANA, doza od 140 mg (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)**

**1. NAZIV LIJEKA**

COMETRIQ 20 mg tvrde kapsule  
COMETRIQ 80 mg tvrde kapsule  
kabozantinib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svaka tvrda kapsula sadrži količinu kabozantinib (*S*)-malata koja odgovara 20 mg ili 80 mg kabozantiniba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Doza od 140 mg

Pakiranje za 28 dana: 112 kapsula (4 blister kartice od: 21 x 20 mg i 7 x 80 mg) za dnevnu dozu od 140 mg za primjenu tijekom 28 dana.

Svaka dnevna doza od 140 mg sadrži tri sive kapsule od 20 mg i jednu narančastu kapsulu od 80 mg.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Primjena kroz usta.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Za upute za uzimanje pogledajte pojedinačne blister kartice.

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.  
Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francuska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/13/890/006      112 kapsula (4 blister kartice od: 21 x 20 mg i 7 x 80 mg) (dnevna doza od  
140 mg za primjenu tijekom 28 dana)

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

COMETRIQ 20 mg  
COMETRIQ 80 mg  
140 mg/dnevna doza

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:



**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**BLISTER KARTICA ZA 28 DANA PAKIRANJE, doza od 140 mg (BEZ PLAVOG OKVIRA)**

**1. NAZIV LIJEKA**

COMETRIQ 20 mg tvrde kapsule  
COMETRIQ 80 mg tvrde kapsule  
kabozantinib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svaka tvrda kapsula sadrži količinu kabozantinib (*S*)-malata koja odgovara 20 mg ili 80 mg kabozantiniba.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Tvrda kapsula  
20 mg i 80 mg  
Doza od 140 mg

21 kapsula od 20 mg i 7 kapsula od 80 mg (dnevna doza od 140 mg za primjenu tijekom 7 dana).  
Sastojci pakiranja za 28 dana ne mogu se prodavati odvojeno.

Pakiranje za dnevnu dozu od 140 mg  
Svaka dnevna doza od 140 mg sadrži tri sive kapsule od 20 mg i jednu narančastu kapsulu od 80 mg.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Primjena kroz usta.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Uputa o lijeku nalazi se unutar vrećice.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Upute za uzimanje

Uzimajte sve kapsule odjednom svakodnevno bez hrane (bolesnici moraju biti natašte najmanje 2 sata prije uzimanja i 1 sat nakon uzimanja kapsula). Zabilježite datum uzimanja prve doze.

1. Ugurajte jezičac



2. Odljepite papirnatu pozadinu



3. Gurnite kapsulu kroz foliju



## 8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

## 9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.  
Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

## 10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## 11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francuska

## 12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/13/890/006      112 kapsula (4 blister kartice od: 21 x 20 mg i 7 x 80 mg) (dnevna doza od 140 mg za primjenu tijekom 28 dana)

## 13. BROJ SERIJE

Serija

## 14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

## 15. UPUTE ZA UPORABU

## 16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

**COMETRIQ 20 mg tvrde kapsule**

**COMETRIQ 80 mg tvrde kapsule**

kabozantinib (S)-malat

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

**Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je COMETRIQ i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati COMETRIQ
3. Kako uzimati COMETRIQ
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati COMETRIQ
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### **1. Što je COMETRIQ i za što se koristi**

COMETRIQ je lijek koji se koristi za liječenje medularnog raka štitnjače, rijetke vrste raka štitnjače koji se ne može ukloniti kirurškim zahvatom ili se proširio na druge dijelove tijela.

COMETRIQ može usporiti ili zaustaviti rast medularnog raka štitnjače. Može pomoći smanjiti tumore povezane s ovom vrstom raka.

### **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati COMETRIQ**

**Nemojte uzimati COMETRIQ**

- ako ste alergični na kabozantinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

**Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete COMETRIQ ako:

- imate visok krvni tlak
- imate proljev
- ste nedavno iskašljavali krv ili ste imali značajno krvarenje
- ste se imali kirurški zahvat unutar prošlog mjeseca (ili se planira kirurški zahvat), uključujući stomatološke zahvate
- ste bili na radioterapiji u zadnja 3 mjeseca
- imate upalnu bolest crijeva (na primjer Crohnovu bolest, ulcerozni kolitis ili divertikulitis)
- Vam je rečeno da Vam se rak proširio na dišni put ili jednjak
- ste nedavno imali krvni ugrušak u nozi, moždani ili srčani udar

- uzimate lijekove za kontroliranje srčanog ritma, imate usporen srčani ritam, imate probleme sa srcem ili probleme s razinom kalcija, kalija ili magnezija u krvi
- imate tešku bolest jetre ili bubrega.

**Obavijestite svog liječnika ako se bilo što od ovoga odnosi na Vas.** Možda ćete ih morati liječiti, ili će Vaš liječnik promijeniti dozu lijeka COMETRIQ ili pak potpuno prestati s liječenjem. Također pogledajte dio 4 “*Moguće nuspojave*”.

Također morate obavijestiti svog stomatologa ako uzimate COMETRIQ. Važno je održavati dobru higijenu usta tijekom liječenja lijekom COMETRIQ.

### **Djeca i adolescenti**

COMETRIQ se ne preporučuje za djecu i adolescente. Nisu poznati učinci lijeka COMETRIQ na osobe mlađe od 18 godina.

### **Drugi lijekovi i COMETRIQ**

Molimo obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove, uključujući lijekove koje ste nabavili bez recepta. To je bitno zato što COMETRIQ može utjecati na način djelovanja nekih drugih lijekova. Isto tako, neki lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka COMETRIQ. Vaš liječnik bi prema tome trebao promijeniti dozu(e) koju uzimate.

- Lijekovi koji liječe gljivične infekcije, kao što su itrakonazol, ketokonazol i posakonazol
- Lijekovi koji se koriste za liječenje bakterijskih infekcija (antibiotici) kao što su eritromicin, klaritromicin i rifampicin
- Lijekovi protiv alergija kao što su feksofenadin i ranolazin
- Steroidi koji se koriste za smanjenje upale ili liječenje niza različitih bolesti imunološkog sustava
- Lijekovi koji se koriste za liječenje epilepsije ili napadaja kao što su fenitoin, karbamazepin i fenobarbital
- Biljni preparati koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*), koja se ponekad koristi za liječenje depresije ili stanja povezanih s depresijom kao što je tjeskoba
- Lijekovi koji razrjeđuju krv, kao što je varfarin
- Lijekovi koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka ili drugih srčanih stanja, kao što su aliskiren, ambrisentan, dabigatran eteksilat, digoksin, talinolol i tolvaptan
- Lijekovi za dijabetes, kao što su saksagliptin i sitagliptin
- Lijekovi koji se koriste za liječenje gihta, kao što je kolhicin
- Lijekovi koji se koriste za liječenje HIV-a ili AIDS-a, kao što su ritonavir, maravirok i emtricitabin
- Lijekovi koji se koriste za liječenje virusnih infekcija, kao što je efavirenz
- Lijekovi koji se koriste za sprječavanje odbacivanja transplantata (ciklosporin) te režimi na bazi ciklosporina kod reumatoidnog artritisa i psorijaze

### **Oralni kontraceptivi**

Ako uzimate COMETRIQ tijekom korištenja oralnih kontraceptiva, može se dogoditi da oralni kontraceptivi ne budu učinkoviti. Morate također koristiti mehanička sredstva kontracepcije (npr. kondom ili dijafragmu) tijekom uzimanja lijeka COMETRIQ te najmanje 4 mjeseca nakon završetka liječenja.

### **Uzimanje lijeka COMETRIQ s hranom**

Ne smijete uzimati COMETRIQ s hranom. Ne smijete ništa jesti najmanje 2 sata prije uzimanja lijeka COMETRIQ te 1 sat nakon uzimanja lijeka. Izbjegavajte konzumiranje proizvoda koji sadrže grejp cijelo vrijeme tijekom korištenja ovog lijeka, jer on može povećati razinu lijeka COMETRIQ u krvi.

## Trudnoća, dojenje i plodnost

**Izbjegavajte trudnoću tijekom uzimanja lijeka COMETRIQ.** Ako postoji mogućnost da Vi ili Vaš partner zatrudnite, koristite odgovarajuću kontracepciju tijekom liječenja te najmanje 4 mjeseca nakon završetka liječenja. Posavjetujte se sa svojim liječnikom o odgovarajućim metodama kontracepcije tijekom uzimanja lijeka COMETRIQ. Pogledajte dio 2.

Obavijestite svog liječnika ako Vi ili Vaš partner zatrudnite ili ako planirate trudnoću tijekom liječenja lijekom COMETRIQ.

**Posavjetujte se s Vašim liječnikom PRIJE uzimanja lijeka COMETRIQ** ako Vi ili Vaš partner razmišljate ili planirate imati dijete nakon završetka liječenja. Moguće je da liječenje lijekom COMETRIQ utječe na Vašu plodnost.

Žene koje uzimaju COMETRIQ ne smiju dobiti tijekom liječenja te najmanje 4 mjeseca nakon završetka liječenja, jer se kabozantinib i/ili njegovi metaboliti mogu izlučivati u majčinom mlijeku te naškoditi djetetu.

## Upravljanje vozilima i strojevima

Budite oprezni prilikom upravljanja vozilima i strojevima. Imajte na umu da se od lijeka COMETRIQ možete osjećati umorno ili slabo.

## 3. Kako uzimati COMETRIQ

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Morate uzimati ovaj lijek dok Vaš liječnik ne odluči prekinuti Vaše liječenje. Ako Vam se jave ozbiljne nuspojave, Vaš liječnik može odlučiti promijeniti dozu ili prekinuti liječenje ranije nego što je prethodno predviđeno. Vaš liječnik će odlučiti je li potrebno prilagoditi Vašu dozu, naročito tijekom prvih osam tjedana terapije lijekom COMETRIQ.

COMETRIQ se mora uzimati jednom dnevno. Ovisno o dozi koja vam je propisana, broj kapsula koje trebate uzeti je sljedeći:

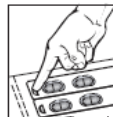
- 140 mg (1 narančasta kapsula od 80 mg i 3 sive kapsule od 20 mg)
- 100 mg (1 narančasta kapsula od 80 mg i 1 siva kapsula od 20 mg)
- 60 mg (3 sive kapsule od 20 mg)

Vaš liječnik će odlučiti koja je odgovarajuća doza za Vas.

Vaše kapsule dolaze u blister kartici raspoređene po propisanoj dozi. Svaka blister kartica sadrži dovoljno kapsula za sedam dana (jedan tjedan). Kapsule su vam također dostupne u pakiranju za 28 dana koje sadržava kapsule za primjenu tijekom 28 dana., raspoređene u 4 blister kartice od kojih svaka sadržava količinu kapsula koja je dovoljna za primjenu tijekom sedam dana.

Svaki dan uzmite sve kapsule iz jednog reda. Više informacija o blister karticama, uključujući i koliko kapsula trebate uzeti te koliko ima ukupno kapsula u svakoj blister kartici, je opisano ispod, u dijelu 6. Kako biste si olakšali pamćenje doza, pored kapsula zapišite datum kad ste uzeli prvu dozu. Da biste izvadili kapsule za svoju dozu:

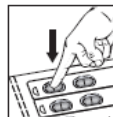
1. Ugurajte jezičac



2. Odlijepite papirnatu pozadinu



3. Gurnite kapsulu kroz foliju



COMETRIQ se **ne** smije uzimati s hranom. Ne smijete ništa jesti najmanje 2 sata prije uzimanja lijeka COMETRIQ te 1 sat nakon uzimanja lijeka. Progutajte kapsule s vodom, jednu po jednu. Nemojte ih otvarati.

#### **Ako uzmete više lijeka COMETRIQ nego što ste trebali**

Ako ste uzeli više lijeka COMETRIQ nego što ste trebali, obratite se liječniku ili odmah otidite u bolnicu i ponesite kapsule i ovu uputu.

#### **Ako ste zaboravili uzeti COMETRIQ**

- Ako ima još 12 ili više sati do iduće doze, uzmite propuštenu dozu čim se sjetite. Iduću dozu uzmite u predviđeno vrijeme.
- Ako ima manje od 12 sati do iduće doze, nemojte uzimati propuštenu dozu. Vašu iduću dozu uzmite u predviđeno vrijeme.

#### **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Ako Vam se jave nuspojave, liječnik Vam može reći da smanjite dozu lijeka COMETRIQ. Liječnik Vam također može propisati druge lijekove koji će pomoći kontrolirati nuspojave.

#### **Odmah se obratite svom liječniku ako primijetite bilo koje od sljedećih nuspojava - možda će Vam biti potrebna hitna medicinska pomoć:**

- Simptomi kao što su bol u trbuhu, mučnina, povraćanje, zatvor ili vrućica. Ovo mogu biti znakovi gastrointestinalne perforacije, puknuća koje se razvija u Vašem želucu ili crijevima, a koja može biti opasno po život.
- Oticanje, bol u šakama i stopalima ili nedostatak zraka.
- Rana koja ne cijeli.
- Povraćanje ili iskašljavanje krvi, koja može biti svijetlocrvena ili izgledati kao talog kave.
- Bol u ustima, zubima i/ili čeljusti, oticanje ili ranice u ustima, utrnulost ili osjećaj težine u čeljusti ili klimanje zuba. Ovo mogu biti znakovi oštećenja kosti u čeljusti (osteonekroza).
- Napadaji, glavobolje, smetenost ili poteškoće s koncentriranjem. Ovo mogu biti simptomi stanja koje se naziva sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS). RPLS nije čest (javlja se u manje od 1 na 100 osoba).

#### **Druge nuspojave uključuju:**

**Vrlo česte nuspojave** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- Nadražen želudac, uključujući proljev, mučninu, povraćanje, zatvor, probavne smetnje te bol u trbuhu
- Mjehurići, bol u šakama ili tabanima, osip ili crvenilo kože, suha koža

- Smanjen apetit, gubitak težine, izmijenjen osjet okusa
- Umor, slabost, glavobolja, omaglica
- Promjene boje kose (posvjetljivanje), gubitak kose
- Hipertenzija (povišen krvni tlak)
- Crvenilo, oticanje ili bol u ustima ili grlu, otežan govor, promuklost
- Promjene krvnih nalaza kojima se prati opće zdravstveno stanje i stanje jetre, niske razine elektrolita (kao što su magnezij, kalcij ili kalij)
- Bol u zglobovima, grčevi mišića
- Otečene limfne žlijezde

#### Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Tjeskoba, depresija, smetenost
- Opća bol, bol u prsima ili mišićima, bol u uhu, zvonjenje u ušima
- Slabost ili smanjen osjet ili trnci u udovima
- Zimica, nevoljno drhtanje
- Dehidracija
- Upala trbuha ili gušterače
- Upala usnica i rubova usta
- Upala korijena kose, akne, mjehurići (na drugim dijelovima tijela osim šaka ili stopala)
- Oticanje lica i drugih dijelova tijela
- Gubitak osjeta okusa
- Hipotenzija (snižen krvni tlak)
- Treperenje pretkljetki (brzi i nasumični otkucaji srca)
- Posvjetljivanje kože, ljuskava koža, neobično blijeda koža
- Abnormalan rast kose
- Hemoroidi
- Upala pluća
- Bol u ustima, zubima i/ili čeljusti, oticanje ili ranice u ustima, utrnulost ili osjećaj težine u čeljusti ili klimanje zuba
- Oslabljen rad štitnjače; simptomi mogu uključivati: umor, dobitak na težini, zatvor, osjećaj hladnoće te suhu kožu
- Razdor, rupa ili krvarenje u želucu ili crijevima, upala ili razdor anusa, krvarenje u plućima ili dušniku (dišnim putovima)
- Abnormalno spajanje tkiva u dušniku (dišnim putovima), jednjaku ili plućima
- Gnojna upala (nakupina gnoja, s oticanjem i upalom) u trbuhu ili području zdjelice te na zubima/desnima
- Krvni ugrušci u venama i plućima
- Moždani udar
- Gljivična infekcija na koži, u ustima ili na spolnim organima
- Rane koje slabo cijele
- Proteini ili krv u mokraći, žučni kamenci, bolno mokrenje
- Zamagljen vid
- Povećana razina bilirubina u krvi (što može dovesti do pojave žutice/žutila kože ili žutih očiju)
- Smanjenja razina proteina u krvi

#### Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- Upala jednjaka; simptomi mogu uključivati žgaravicu, bol u prsima, mučninu, izmijenjen osjet okusa, nadutost, podrigivanje i probavne tegobe
- Razdor ili abnormalno spajanje tkiva u probavnom sustavu; simptomi mogu uključivati tešku ili ustrajnu bol u želucu
- Infekcija i upala pluća, kolaps pluća
- Ulceracije na koži, ciste, crvene točkice na licu ili bedrima
- Bol u licu
- Promjene u rezultatima nalaza koji mjere zgrušavanje krvi ili krvne stanice
- Gubitak koordinacije mišića, oštećenje skeletnih mišića



- Gubitak pažnje, gubitak svijesti, promjene u govoru, delirij, abnormalni snovi
- Krvni ugrušci u arterijama
- Bol u prsnom košu zbog začepljenja arterija, ubrzani otkucaji srca
- Oštećenje jetre, zatajenje bubrega
- Oštećenje sluha
- Upala oka, katarakta
- Izostanak menstruacije, vaginalno krvarenje
- Stanje koje se naziva sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES) ili sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije (RPLS) čiji simptomi uključuju napadaje, glavobolje, smetenost ili poteškoće s koncentriranjem

**Nepoznato** (učestalost nije poznata)

- Srčani udar

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati COMETRIQ**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blister kartici iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nikad nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što COMETRIQ sadrži**

Djelatna tvar je kabozantinib (*S*)-malat.

COMETRIQ kapsule od 20 mg sadrže kabozantinib (*S*)-malat u količini koja odgovara 20 mg kabozantiniba.

COMETRIQ kapsule od 80 mg sadrže kabozantinib (*S*)-malat u količini koja odgovara 80 mg kabozantiniba.

Drugi sastojci su:

- **Sadržaj kapsule:** mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, natrijev škroboglikolat, koloidni bezvodni silicijev dioksid i stearatna kiselina
- **Ovojnica kapsule:** želatina, titanijev dioksid (E171)
  - Kapsule od 20 mg također sadrže crni željezov oksid (E172)
  - Kapsule od 80 mg također sadrže crveni željezov oksid (E172)
- **Tinta za označavanje:** šelak glazura, crni željezov oksid (E172) i propilenglikol

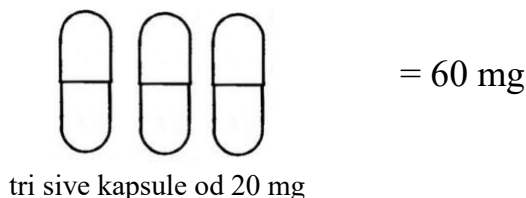
### **Kako COMETRIQ izgleda i sadržaj pakiranja**

COMETRIQ kapsule od 20 mg su sive boje i imaju oznaku “XL184 20mg” utisnutu s jedne strane.

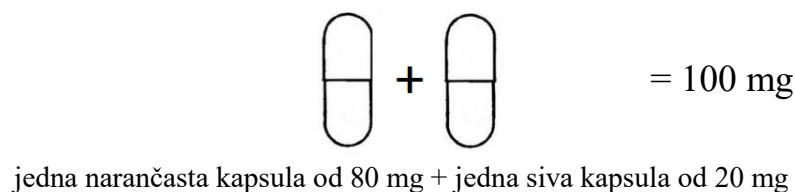
COMETRIQ kapsule od 80 mg su narančaste boje i imaju oznaku "XL184 80mg" utisnutu s jedne strane.

COMETRIQ kapsule su zapakirane u blister kartice uređene prema propisanoj dozi. Svaka blister kartica sadrži količinu lijeka koja je dovoljna za 7 dana. Svaki red u blister kartici sadrži dnevnu dozu.

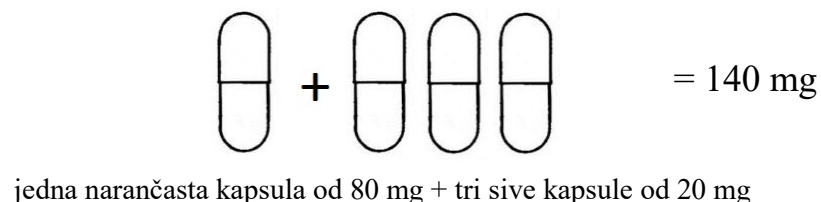
Blister kartica s dnevnom dozom od 60 mg sadržava dvadeset i jednu kapsulu od 20 mg tj. ukupno 7 dnevnih doza. Svaka dnevna doza se nalazi u jednom redu i sadrži tri kapsule od 20 mg:



Blister kartica s dnevnom dozom od 100 mg sadržava sedam kapsula od 80 mg i sedam kapsula od 20 mg tj. ukupno 7 dnevnih doza. Svaka dnevna doza se nalazi u jednom redu i sadrži jednu kapsulu od 80 mg i jednu kapsulu od 20 mg:



Blister kartica s dnevnom dozom od 140 mg sadržava sedam kapsula od 80 mg i 21 kapsulu od 20 mg tj. ukupno 7 dnevnih doza. Svaka dnevna doza se nalazi u jednom redu i sadrži jednu kapsulu od 80 mg i tri kapsule od 20 mg:



COMETRIQ kapsule također su dostupne u pakiranjima za 28 dana:

84 kapsule (4 blister kartice od 21 x 20 mg) (60 mg/dnevna doza)

56 kapsula (4 blister kartice od 7 x 20 mg i 7 x 80 mg) (100 mg/dnevna doza)

112 kapsula (4 blister kartice od 21 x 20 mg i 7 x 80 mg) (140 mg/dnevna doza)

Svako pakiranje za 28 dana sadržava količinu lijeka koja je dovoljna za primjenu tijekom 28 dana.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Francuska

### **Proizvođač**

Catalent UK Packaging Limited  
Lancaster Way

Wingates Industrial Park  
Westhoughton  
Bolton  
Lancashire  
BL5 3XX  
Ujedinjeno Kraljevstvo

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

**België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Polska**

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

**Ελλάδα, Κύπρος, Malta**

Ipsen EΠE

Αγ. Δημητρίουσ 63 Άλιμος  
GR-17456 Αθήνα Ελλάδα

**Portugal**

Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.  
Alameda Fernão Lopes, nº 16-11º  
Miraflores P-1495 - 190 Algés  
Portugal

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

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

### **Ova uputa je zadnji put revidirana u**

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje“. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati sve nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

### **Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.