

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

COMETRIQ 20 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

20 mg kabozantinibbel egyenértékű kabozantinib (*S*)-malát kemény kapszulánként.
A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

A kemény kapszula szürke, a kapszula testén fekete „XL184 20mg” felirattal. A kapszula törtfehér-fehér port tartalmaz.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A COMETRIQ progresszív, nem rezekálható, lokálisan előrehaladott vagy metasztázisos, medulláris pajzsmirigy karcinómában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallt.

Azoknál a betegeknél, akiknél a transzfekció alatti átrendeződés (RET) mutációnak a státusza nem ismert vagy negatív, az egyéni kezelés eldöntése előtt figyelembe kell venni a kisebb előny lehetőségét (a fontos információt lásd 4.4 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A COMETRIQ-kel történő kezelést a rákellenes gyógyszerek alkalmazásában járatos orvos kezdeményezze.

Adagolás

A COMETRIQ javasolt adagja napi egyszeri 140 mg, amit egy 80 mg-os narancssárga és három 20 mg-os szürke kapszula formájában vesznek be. A kezelés addig folytatódjon, amíg annak a beteg számára a továbbiakban már nincs klinikai előnye, vagy amíg elfogadhatatlan toxicitás fel nem lép.

Számolni kell vele, hogy a COMETRIQ-kel kezelt betegek többsége egy vagy több adagmódosítást (csökkentés és/vagy megszakítás) igényel a toxicitás miatt. Ezért a betegeket a terápia első nyolc hetében szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.4. pont).

A gyógyszerrel szemben fellépő vélelmezett mellékhatások kezelése megkövetelheti a COMETRIQ-terápia ideiglenes megszakítását és/vagy az adag csökkentését. Ha az adag csökkentésére van szükség, javasolt azt előbb napi 100 mg-ra csökkenteni, amit egy 80 mg-os narancssárga és egy 20 mg-os szürke kapszula formájában vesznek be, majd napi 60 mg-ra csökkenteni, amit három 20 mg-os szürke kapszula formájában vesznek be.

Az adag megszakítása javasolt a CTCAE szerinti 3-as besorolású vagy erősebb toxicitás, illetve a tolerálhatatlan, 2-es besorolású toxicitás esetén.

Az adag csökkentése javasolt olyan eseményeknél, amelyek, ha tartósak, súlyossá vagy tolerálhatatlanná válhatnak.

Mivel a legtöbb esemény korán jelentkezhet a kezelés során, a kezelőorvosnak szoros megfigyelés alatt kell tartania a beteget a kezelés első nyolc hete során, hogy eldönthesse, vajon az adag módosítása indokolt-e. Azon események körébe, amelyek általában korán jelentkeznek, a következők tartoznak: hypocalcaemia, hypokalaemia, thrombocytopenia, magas vérnyomás, tenyér-talp erythrodysaesthesia szindróma (PPES) és gastrointestinalis (GI) események (hasi vagy a szájszájban fellépő fájdalom, nyálkahártya-gyulladás, székrekedés, hasmenés, hányás).

Bizonyos súlyos nemkívánatos reakciók (pl. GI sipoly) megtörténte esetleg a kumulatív dózistól függhet, egyszersmind ezek az események esetleg egy későbbi kezelési szakaszban jelentkezhetnek.

Ha a beteg kihagy egy adagot, a kihagyott adagot nem szabad bevennie, ha kevesebb, mint 12 óra van hátra a következő adagig.

Egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek

Azokat az egyidejűleg alkalmazott gyógyszereket, amelyek a CYP3A4 erős inhibitorai, óvatosan kell alkalmazni, ugyanakkor el kell kerülni azoknak az egyidejűleg alkalmazott gyógyszereknek a krónikus alkalmazását, amelyek a CYP3A4 erős indukálói (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Fontolóra kell venni olyan alternatív, egyidejűleg szedett gyógyszer kiválasztását, amelynél nincs vagy csak minimális a lehetősége a CYP3A4 indukálásának vagy gátlásának.

Idősek

Kabozantinibnek időseknel (≥ 65 év) történő alkalmazására adagmódosításra nincs szükség. Legalább 75 éves alanyoknál azonban a növekvő számú, súlyos nemkívánatos események trendje volt megfigyelhető.

Rassz

A nem fehérbőrű betegek kabozantinibbel történő kezelésével kapcsolatban korlátozott információ áll rendelkezésre.

Beszűkült veseműködésű betegek

A kabozantinibet enyhe vagy közepes mértékben beszűkült veseműködésű betegeknél óvatosan kell alkalmazni.

A kabozantinib alkalmazása nem javasolt a súlyos mértékben beszűkült veseműködésű betegeknél, mert biztonságosságát és hatásosságát ebben a populációban nem igazolták.

Beszűkült májműködésű betegek

Az enyhe vagy közepes mértékben beszűkült májműködésű betegeknél a kabozantinib javasolt adagja napi egyszeri 60 mg. A nemkívánatos eseményeket monitorozni kell, be kell állítani az adagot, vagy szükség szerint az adagolást meg kell szakítani (lásd 4.2 pont). A kabozantinib alkalmazása nem javasolt a súlyos mértékben beszűkült májműködésű betegeknél, mert biztonságosságát és hatásosságát ebben a populációban nem igazolták.

Szívelégtelenségben szenvedő betegek

Korlátozott adatok állnak csak rendelkezésre a szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében. Nincs speciális adagolási javaslat.

Gyermekek

A kabozantinib biztonságosságát és hatásosságát 18 évnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A kapszulát egyben kell lenyelni, és tilos felnyitni. A betegeknek azt az utasítást kell adni, hogy nem ehetnek semmit a COMETRIQ bevitelét megelőző legalább 2 órában és a bevitelt követő legalább 1 órában.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Adagcsökkentésre és -megszakításra a kabozantinibbel kezelt betegek 79%-ánál, illetve 72%-ánál került sor az alapvető klinikai vizsgálat során. Két adatcsökkentésre volt szükség a betegek 41%-ánál. Az első adagcsökkentésig eltelt medián idő 43 nap, az első adagmegszakításig eltelt medián idő pedig 33 nap volt. Ezért javasolt a betegek szoros megfigyelése a kezelés első nyolc hetében (lásd 4.2. pont).

Perforáció, sipoly és intraabdominalis tályog

A kabozantinibbel kapcsolatban súlyos, néha halálos gastrointestinalis perforációk és sipolyok, valamint intraabdominalis tályogok jelentkezését figyelték meg. Azoknál a betegeknél, akik esetében nemrégiben sugárkezelésre került sor, gyulladásos bélbetegséget (pl. Crohn-betegség, ulceratív colitis, peritonitis vagy diverticulitis), a légcső, a hörgők vagy a nyelőcső tumoros beszűrődését, a gastrointestinalis rendszert érintő korábbi műtétekből származó komplikációkat (különösen akkor, ha ahhoz késedelmes vagy nem maradéktalan gyógyulás is társul), illetve a mellkasi üreget érintő korábbi sugárterápiából származó komplikációkat (beleértve a mediastinumot is) figyelték meg, amit körültekintően ki kell értékelni, mielőtt kabozantinibes kezelést kezdeményeznének, később pedig gondosan figyelemmel kell kísérni a perforációk és sipolyok tüneteit. A terápia megkezdését követően – mucositis fellépése esetén – a nem a gastrointestinalis rendszert érintő sipolyokat, amennyiben lehet, ki kell zárni. A kabozantinib alkalmazását meg kell szakítani azoknál a betegeknél, akik esetében a gastrointestinalis rendszert érintő perforáció, illetve a gastrointestinalis rendszert vagy nem a gastrointestinalis rendszert érintő sipoly észlelhető.

Thromboembóliás események

A kabozantinibbel kapcsolatban a vénát érintő thromboembóliás eseményeket és az artériát érintő thromboembóliás eseményeket figyelték meg. A kabozantinibet körültekintően kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akik ilyen események kockázatának vannak kitéve, vagy akik kórelőzményében ilyen esemény szerepel. A kabozantinib alkalmazását meg kell szakítani azoknál a betegeknél, akiknél akut miokardiális infarktusz vagy bármely más, klinikailag jelentős, az artériát érintő thromboembóliás komplikáció alakul ki.

Vérzés

A kabozantinibbel kapcsolatban vérzést is megfigyelték. A kabozantinib terápia megkezdését megelőzően gondosan ki kell értékelni azokat a betegeket, akiknél bizonyíték van a légcső vagy a hörgők tumor általi érintettségére, vagy akik kórelőzményében vérköpés szerepelt a kezelés megkezdése előtt. Nem szabad kabozantinibet adni olyan betegeknél, akiknél súlyos vérzés vagy nemrégiben vérköpés történt.

Sebvel kapcsolatos komplikációk

A kabozantinibbel kapcsolatban sebvel kapcsolatos komplikációkat is megfigyelték. Ha lehet, a kabozantinibbel történő kezelést abba kell hagyni a tervezett műtét előtt legalább 28 nappal. A műtétet követően a kabozantinibbel történő kezelés folytatására irányuló döntésnek az egészséges sebgyógyulás klinikai megítélésén kell alapulnia. A kabozantinib alkalmazását meg kell szakítani azoknál a betegeknél, akiknél az orvosi beavatkozást igénylő sebgyógyulási komplikációk lépnek fel.

Magas vérnyomás

A kabozantinibbel kapcsolatban magas vérnyomást is megfigyeltek. Minden beteget figyelemmel kell kísérni magas vérnyomás szempontjából, és szükség szerint a szokványos, a magas vérnyomás kezelésére irányuló terápiával kell kezelni. A magas vérnyomás elleni gyógyszerek alkalmazása ellenére makacs magas vérnyomás esetén a kabozantinib adagját csökkenteni kell. A kabozantinib alkalmazását meg kell szakítani, ha a magas vérnyomás súlyos és makacs, a magas vérnyomás elleni kezelés és a kabozantinib adagjának csökkentése dacára is. Hipertóniás krízis esetén a kabozantinib alkalmazását abba kell hagyni.

Osteonecrosis

A kabozantinibbel kapcsolatban az állkapcsot érintő osteonecrosisos eseményeket (ONJ) is megfigyeltek. Orális vizsgálatot kell végezni a kabozantinib alkalmazásának megkezdése előtt, utána pedig időnként a kabozantinibbel történt kezelés alatt. A betegeket tanácsokkal kell ellátni a szájhigiénés gyakorlattal kapcsolatban. Invazív dentális eljárások esetében a kabozantinibbel történő kezelést, ha lehet, a tervezett műtétet megelőző legalább 28. naptól szüneteltetni kell. Körültekintően kell eljárni azoknál a betegeknél, akik az ONJ kialakulásához kapcsolható valamilyen készítményt, pl. biszfoszfonátokat kapnak. A kabozantinib alkalmazását meg kell szakítani azoknál a betegeknél, akiknél ONJ-t tapasztalnak.

Tenyér-talp erythrodysaesthesia szindróma

Tenyér-talp erythrodysaesthesia szindrómát (PPES) is megfigyeltek a kabozantinibbel kapcsolatban. Ha a PPES súlyos, a kabozantinibbel történő kezelés megszakítását fontolóra kell venni. A kabozantinibbel történő kezelést kisebb adag alkalmazása mellett újra kell kezdeni, ha a PPES okozta problémát megoldották úgy, hogy a betegség 1-es besorolású lett.

Proteinuria

A kabozantinibbel kapcsolatban proteinuriát is megfigyeltek. A vizeletben lévő fehérje rendszeresen figyelemmel kísérendő a kabozantinibbel történő kezelés során. A kabozantinib alkalmazását meg kell szakítani azoknál a betegeknél, akiknél nephroticus szindróma alakul ki.

Reverzibilis posterior leukoencephalopathia szindróma

A kabozantinibbel kapcsolatban reverzibilis posterior leukoencephalopathia szindrómát (RPLS), vagyis posterior reverzibilis encephalopathia szindrómát (PRES) is megfigyeltek. A kabozantinibbel történő kezelést meg kell szakítani az RPLS-ben szenvedő betegeknél.

A QT-szakasz megnyúlása

A kabozantinibet óvatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akiknek kórelőzményében a QT-szakasz megnyúlása szerepel, azoknál a betegeknél, akik szívritmus-szabályozót szednek vagy azoknál a betegeknél, akiknél releváns, eleve meglévő szívbetegség, bradycardia vagy elektrolitzavar áll fenn. A kabozantinib alkalmazásakor fontolóra kell venni a kezelés közben végzett EKG-vizsgálat mellett történő időszakos monitorozást és az elektrolitok (szérum kalcium, kálium és magnézium) értékének figyelemmel kísérését. Az erős CYP3A4-inhibitorokkal történő egyidejű kezelést, amely megemelheti a kabozantinib plazmakoncentrációját, óvatosan kell alkalmazni.

CYP3A4-indukálók és -inhibitorok

A kabozantinib egy CYP3A4-szubsztrát. A kabozantinibnek az erős CYP3A4-inhibitor ketokonazollal egy időben történő alkalmazása a kabozantinib plazmaexpozíciója emelkedését eredményezte. Óvatosságra van szükség a kabozantinibnek olyan hatóanyagokkal együtt történő alkalmazásakor, amelyek erős CYP3A4-inhibitorok. A kabozantinibnek az erős CYP3A4-indukáló rifampicinnel egy időben történő alkalmazása csökkenést eredményezett a kabozantinib plazmaexpozícióban. Ezért kerülendő a kabozantinibbel együtt olyan hatóanyagoknak a krónikus alkalmazása, amelyek erős CYP3A4-indukálók (lásd 4.2 és 4.5 pont).

P-glikoprotein szubsztrátok

A kabozantinib inhibitora ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), de nem szubsztrátja volt a P-glikoprotein (P-gp) transzport tevékenységeknek egy az MDCK-MDR1 sejteket alkalmazó kétirányú vizsgálati rendszerben. Ezért előfordulhat, hogy esetleg a kabozantinib megnöveli az együtt alkalmazott P-gp-szubsztrátok plazmakoncentrációját. Amíg kabozantinibet szednek, a vizsgálati alanyokat figyelmeztetni kell a P-gp-szubsztrát (pl. fexofenadin, aliszkiren, ambriszentán, dabigatrán etexilát, digoxin, kolkicin, maravirok, poszakonazol, ranolazin, szaxagliptin, szitagliptin, talinolol, tolvaptán) szedésével kapcsolatban.

MRP2 inhibitorok

Az MRP2 inhibitorok alkalmazása a kabozantinib plazmakoncentrációjának megemelkedését eredményezheti. Ezért az MRP2 inhibitoroknak (pl. ciklosporin, efavirenz, emtricitabin) a más gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazása során óvatosan kell eljárni.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egyéb gyógyszerkészítmények hatása a kabozantinibre

CYP3A4 inhibitorok és -indukálók

Az erős CYP3A4-inhibitor ketokonazol (napi 400 mg 27 napon át) egészséges önkénteseknek történő adása (29%-kal) csökkentette a kabozantinib-clearance-t és 38%-kal növelte az egyadagos plazma kabozantinib expozíciót (AUC). Ezért az erős CYP3A4-inhibitoroknak (pl. ritonavir, itraconazol, eritromicin, klaritromicin, grépfrútlé) kabozantinibbel együtt történő alkalmazását óvatosan kell végezni.

Az erős CYP3A4-indukáló rifampicinnek (napi 600 mg 31 napon át) egészséges önkénteseknek történő adása (4,3-szorosára) növelte a kabozantinib-clearance-t és 77%-kal csökkentette az egyadagos plazma kabozantinib expozíciót (AUC). Ezért az erős CYP3A4-indukálók (pl. fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbitál vagy az orbáncfűvet [*Hypericum perforatum*] tartalmazó gyógynövénykészítmények) kabozantinibbel együtt történő, krónikus alkalmazása kerülendő.

A gyomor pH-ját módosító hatóanyagok

A protonpumpagátló (PPI) ezomeprazol (napi 40 mg, 6 napon át) és egy 100 mg-os adag kabozantinib egészséges önkénteseknél történő együttes alkalmazása semmilyen jelentős hatást nem gyakorolt a plazma kabozantinib expozíciójára (AUC). Nem javallt semmilyen adagmódosítás, ha a gyomor pH-ját módosító hatóanyagokat (azaz PPI-k, H₂-receptor antagonisták, valamint antacidok) kabozantinibbel együtt alkalmazzák.

MRP2 inhibitorok

Az *in vitro* adatok azt mutatják, hogy a kabozantinib az MRP2 szubsztrátja. Ezért az MRP2 inhibitorok alkalmazása a kabozantinib plazmakoncentrációjának megemelkedését eredményezheti.

Epesót lekötő hatóanyagok

Az epesót lekötő hatóanyagok, pl. a kolesztiramin és kolesztagél kölcsönhatásban lehet a kabozantinibbel, és hatással lehet a felszívódásra (vagy a reabszorpcióra), ami potenciálisan csökkent expozíciót eredményez (lásd 5.2 pont). Ezeknek a lehetséges kölcsönhatásoknak a klinikai jelentősége nem ismert.

A kabozantinib hatása egyéb gyógyszerekre

A kabozantinibnek a fogamzásgátló szteroidok farmakokinetikájára gyakorolt hatását még nem vizsgálták. Mivel a változatlan fogamzásgátló hatás nem garantálható, más fogamzásgátló módszer, pl. mechanikus (barrier) módszer javasolt

A kabozantinib magas plazmafehérje kötődési szintje miatt (lásd 5.2 pont) lehetséges olyan kölcsönhatás, amelyben a kabozantinib kiszorítja a warfarint a plazmafehérjékről. Ilyen kombináció esetén az INR-értékeket monitorozni kell.

P-glikoprotein szubsztrátok

A kabozantinib inhibitora ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), de nem szubsztrátja volt a P-glikoprotein transzport tevékenységeknek egy az MDCK-MDR1 sejteket alkalmazó kétirányú vizsgálati rendszerben. Ezért előfordulhat, hogy esetleg a kabozantinib megnöveli az együtt alkalmazott P-gp-szubsztrátok plazmakoncentrációját. Amíg kabozantinibet szednek, a vizsgálati alanyokat figyelmeztetni kell a P-gp-szubsztrát (pl. fexofenadin, aliszkiren, ambriszentán, dabigatrán etexilát, digoxin, kolkicin, maravirok, poszakonazol, ranolazin, szaxagliptin, szitagliptin, talinolol, tolvaptán) szedésével kapcsolatban.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A fogamzóképes nőknek azt a tanácsot kell adni, hogy amíg kabozantinibet szednek, ne essenek teherbe. A kabozantinibet szedő férfi betegek nő partnereinek is meg kell előzniük a teherbe esést. Mind a férfi, mind a nő betegeknek hatékony fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk a kezelés során, majd legalább 4 hónapig a kezelés befejezése után is. Mivel esetleg az orális fogamzásgátlók alkalmazása nem tekinthető „hatékony fogamzásgátló módszernek”, azokat más módszerrel, pl. mechanikus (barrier) módszerrel együtt kell alkalmazni (lásd 4.5 pont).

Terhesség

Semmilyen vizsgálatra nem került még sor a kabozantinibet szedő terhes nők esetében. Az állatkísérletek azt mutatták, hogy a kabozantinibnek az embriót és a magzatot érintő, valamint teratogén hatása van (lásd 5.3 pont). Emberek esetében a potenciális kockázat nem ismert. Kabozantinibet nem szabad a terhesség alatt alkalmazni, hacsak a nő klinikai állapota nem igényli a kabozantinibbel történő kezelést.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a kabozantinib és/vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejben. A csecsemőt érintő esetleges károsodásnak a lehetősége miatt az anyák hagyják abba a szoptatást, amíg kabozantinibvel történő kezelésben részesülnek, majd a kezelés befejezését követően legalább 4 hónapig szintén ne szoptassanak.

Termékenység

Nincsenek adatok az emberi termékenységre vonatkozóan. A nemklinikai biztonságossági eredmények alapján a férfi és női termékenység romolhat a kabozantinibvel történő kezelés következtében (lásd 5.3 pontot). Mind a férfiakat, mind a nőket tájékoztatni kell, hogy kezelés előtt kérjék ki szakember véleményét, és vegyék fontolóra a termékenység megőrzését.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A kabozantinib elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A kabozantinib alkalmazásának kísérő tünetei az olyan mellékhatások, mint a fáradtság és a gyengeség. Ezért gépjárművezetéskor vagy a gépek üzemeltetésekor ajánlott az óvatosság.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A kabozantinibhez társuló leggyakoribb, súlyos mellékhatások a következők: pneumonitis, nyálkahártya-gyulladás, hypocalcaemia, dysphagia, kiszáradás, tüdőembólia és magas vérnyomás. A bármilyen mértékű (a betegek legalább 20%-ánál tapasztalt) leggyakoribb nemkívánatos reakciók körébe a következők tartoztak: hasmenés, PPES, testsúlycsökkenés, étvágycsökkenés, hányinger, fáradtság, ízérzékszavar, hajszínváltozás, magas vérnyomás, stomatitis, székrekedés, hányás, nyálkahártya-gyulladás, asthenia és dysphonia.

Laboratóriumi eredmények terén a leggyakoribb eltérések a következők tekintetében jelentkeztek: az aszpartát-aminotranszferáz (AST) megemelkedése, az alanin-aminotranszferáz (ALT) megemelkedése, az alkalikus foszfatáz (ALP) megemelkedése, lymphopenia, hypocalcaemia, neutropenia, thrombocytopenia, hypophosphataemia, hyperbilirubinaemia, hypomagnesaemia és hypokalaemia.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatásokat az 1. táblázat a MedDRA szervrendszer- és gyakorisági kategóriáinak megfelelően sorolja fel. A gyakoriságok az összes besoroláson alapulnak, és a következőképpen határozhatók meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100$ -tól $< 1/10$ -ig); nem gyakori ($\geq 1/1000$ -tól $< 1/100$ -ig); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági csoportokon belül a nemkívánatos reakciókat csökkenő súlyossági sorrendben mutatjuk be.

1. táblázat: A kabozantinibbel kapcsolatban közölt nemkívánatos reakciók

MedDRA Szervrendszeri osztály	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések		tályog (beleértve a visceralis, bőr- és fogtályogot), pneumonitis, szőrtüszőgyulladás, gombás fertőzés (beleértve a bőr, a száj és a nemi szervek gombás fertőzését)	aspergilloma	
Endokrin betegségek és tünetek		csökkent pajzsmirigyműködés		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	étvágy-csökkenés, hypocalcaemia, hypophosphataemia, hyperbilirubinaemia, hypokalaemia, hypomagnesaemia	kiszáradás, hypalbuminaemia		
Pszichiátriai kórképek		szorongás, depresszió, zavarodottság	abnormális álmok, delírium	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	ízérezésvizsgálat, fejfájás, szédülés	cerebrovascularis történések, perifériás neuropátia, fonákérvény, ízérezési hiánya, remegés	ataxia, figyelemzavar, hepaticus encephalopátia, eszméletvesztés, beszédzavar, átmeneti ischaemiás roham, reverzibilis posterior leukoencephalopathi a szindróma	
Szembetegségek és szemészeti tünetek		homályos látás	szürkehályog, kötőhártya-gyulladás	

MedDRA Szervrendszeri osztály	Nagyon gyakori (≥1/10)	Gyakori (≥1/100 – <1/10)	Nem gyakori (≥1/1000 – <1/100)	Nem ismert
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		fülfájás, fülzúgás	nagyothallás	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		pitvarfibrilláció	angina pectoris, supraventricularis tachycardia	myocardialis infarctus
Érbetegségek és tünetek	magas vérnyomás	alacsony vérnyomás véna trombózis, sápadtság, hideg végtagok	artériás trombózis	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	hangképzési zavar, szájgaratfájdalom	nem gastrointestinalis sipoly (beleértve a légcső sipolyát, a mediastinalis léggyülemet és a légcső-nyelőcső sipolyát), tüdőembólia, a légutak vérzése (beleértve a tüdő, a hörgők és a légcső vérzését), idegen test okozta pneumonitis	atelectasia, pharyngealis oedema, pneumonitis	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hasmenés, hányinger, szájnyálkahártyagyulladás, székrekedés, hányás, hastáji fájdalom, emésztési zavar, nyelési zavar, nyelv fájdalom	gastrointestinalis perforáció, gastrointestinalis vérzés, hasnyálmirigygyulladás, aranyeres csomók, végbélnyílás berepedése, végbélgulladás, ajakgyulladás	gastrointestinalis sipoly, nyelőcsőgyulladás	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		epekövesség		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	tenyér-talp erythrodysesthesia szindróma, hajszínváltozás, kiütés, száraz bőr, kopaszság, bőrpír	a bőr szarurétegének burjánzása, akne, hólyagosodás, abnormális hajnövekedés, bőrhámlás, a bőr alulpigmentáltsága	bőrfekély, hajszálértágulat	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	ízületi fájdalom, izomgörcsök	musculoskeletalis eredetű mellkasi fájdalom, osteonecrosis az állkapocsban	rhabdomyolysis	

MedDRA Szervrendszeri osztály	Nagyon gyakori (≥1/10)	Gyakori (≥1/100 – <1/10)	Nem gyakori (≥1/1000 – <1/100)	Nem ismert
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		fehérjevizelés, vizeletürítési zavar, vérvizelés	akut veseelégtelenség	
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek			menstruáció kimaradása, vaginális vérzés	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	fáradtság, nyálkahártyagyulladás, gyengeség	lassú sebgyógyulás, hidegrázás, ödéma az arcon	ciszta, arcfájdalom, lokalizált ödéma	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	súlycsökkenés, a szérum ALT, AST és ALP emelkedése, emelkedett LDH a vérben, emelkedett TSH a vérben, lymphopenia, neutropenia, thrombocytopenia	a vérkreatinin és a foszfokináz emelkedése	az aktivált parciális tromboplastin idő lerövidülése, az eosinophil leukociták számának növekedése, trombocitaszám emelkedése	

A kiválasztott mellékhatások leírása

A pajzsmirigy-stimuláló hormon (TSH) értékének a normális érték fölé emelkedését figyelték meg az első adagot követően a kabozantinibet szedő betegek 57%-ánál, szemben a placebót kapó betegek 19%-ával (tekintet nélkül a kiindulási értékekre). A kabozantinibet szedő betegek kilencvenkét százalékánál került sor a pajzsmirigy műtéti eltávolítására, 89% pedig pajzsmirigyhormonokat szedett az első adagot megelőzően.

A korrigált QT-szakasz tekintetében 10 - 15 ms-nak megfelelő, a Fridericia-értékben (QTcF) jelentkező növekedés volt megfigyelhető a kiinduláshoz képest a 29. napon (de ilyen az 1. napon nem volt) a kabozantinibbel történő kezelés megkezdését követően (napi 140 mg alkalmazása mellett), kontrollált klinikai vizsgálat keretében, rákbetegeknél. Ehhez a hatáshoz nem társult semmilyen változás a cardialis hullámforma morfológiájában, illetve új szívritmusok alakjában. Egyetlen, kabozantinibbel kezelt alany esetében sem volt QTcF >500 ms érték.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A kabozantinib túlادagolása szempontjából nincs semmilyen meghatározott kezelés, a túlادagolás lehetséges tüneteit sem tisztázták még.

Gyanítható túlادagolás esetén a kabozantinib szedését abba kell hagyni, és támogató ellátásról kell gondoskodni. Legalább hetente vagy a bármely esetleg változó trend kiértékelése szempontjából klinikailag megfelelőnek ítélt időpont(ok)ban ellenőrizni kell a metabolizmussal kapcsolatban a klinikai laboratóriumi paramétereket. A túlادagoláshoz társuló nemkívánatos reakciókat tünetileg kell kezelni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: tumorelles hatóanyag, proteinkináz-inhibitor, ATC-kód: L01XE26

Hatásmechanizmus

A kabozantinib egy kis molekula, amely a tumornövekedésben és érépződésben, a patológiás csont újraképződésében és a rák metasztázisos progressziójában érintett, többszörös tirozin-kináz receptorokat (RTK-k) gátolja. A kabozantinibet sokféle kinázzal szembeni gátló tevékenysége szempontjából értékelték, ugyanakkor az MET- (májsejt növekedési faktor receptor fehérje) és VEGF- (vascularis endothelialis növekedési faktor) receptorok inhibitoraként sikerült beazonosítani. Ezenkívül a kabozantinib más tirozin-kinázokat is gátol, beleértve az RET-t, a GAS6-receptort (AXL), az őssejt faktor receptort (KIT), valamint az Fms-szerű tirozin-kináz-3-at (FLT3).

Farmakodinámiás hatások

A kabozantinib az adagtól függő tumornövekedés-gátlást, a tumor regresszióját és/vagy gátolt metasztázist mutatott a preklinikai tumormodellek széles skáláján.

A kabozantinib hatásosságát figyelték meg a medullaris pajzsmirigyrákban szenvedő betegeknél, ahol vad típusú vagy mutáns RET jelentkezett.

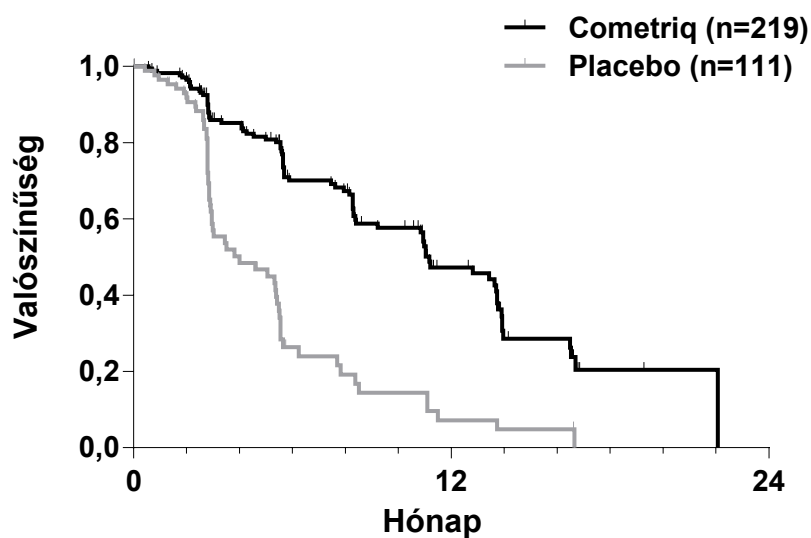
A medullaris pajzsmirigyrákra vonatkozó klinikai adatok

A kabozantinibet (N = 219) a placebóval (N = 111) összehasonlító többközpontos, randomizált, kettős vak vizsgálatra – a vizsgálatba való belépést megelőző 14 hónapon belül – olyan betegeknél került sor, akiknél nem rezeálható, lokálisan előrehaladott vagy metasztázisos MTC állt fenn, a betegség dokumentált radiológiai progressziója mellett. Az elsődleges cél az volt, hogy összehasonlítsák a progressziómentes túlélést (PFS) a kabozantinibet kapó betegeknél és a placebo kapó betegeknél. A másodlagos célok az általános válaszaránynak (ORR) és az általános túlélésnek (OS) az összehasonlítása volt. A képzőképes adatok centralizált, független, kódolt ellenőrzését vették igénybe a PFS és az ORR értékelésekor. A betegeket a betegség progressziójáig vagy az elfogadhatatlan toxicitásig kezelték.

A PFS-elemzés eredménye, amely a központi ellenőrző RECIST-értékelésen alapult, statisztikailag szignifikáns eltérést mutatott a kabozantinib és a placebo között, ami a PFS időtartamát illeti: a medián időtartam 11,2 hónap volt a kabozantinib karhoz tartozó alanyoknál, illetve 4,0 hónap a placebo karhoz tartozó alanyoknál (a rétegzett relatív házard [HR] = 0,28; 95%-os CI: 0,19, 0,40; $p < 0,0001$; 1. ábra). A PFS-eredmények összegegyeztetetők voltak minden kiértékelt kiindulási és demográfiai alcsoportnál, beleértve a tirozin-kináz inhibitorokkal (amelyek esetleg az érépződésgátláshoz társuló útvonalakat megcélzó hatóanyagokból álltak) történt korábbi terápiát, az RET mutációs státuszt (beleértve azokat az alanyokat is, akiknek dokumentáltan nincs RET mutációjuk), a korábbi rákellenes vagy sugárterápia státuszát, illetve a csontmetasztázisok jelenlétét.

Az ORR 27,9% és 0% volt a kabozantinib karhoz, illetve a placebo karhoz tartozó alanyoknál ($p < 0,0001$; 2. táblázat). Az objektív reagálás medián időtartama 14,6 hónap volt (95%-os CI: 11,1, 17,5) a kabozantinib karhoz tartozó alanyoknál.

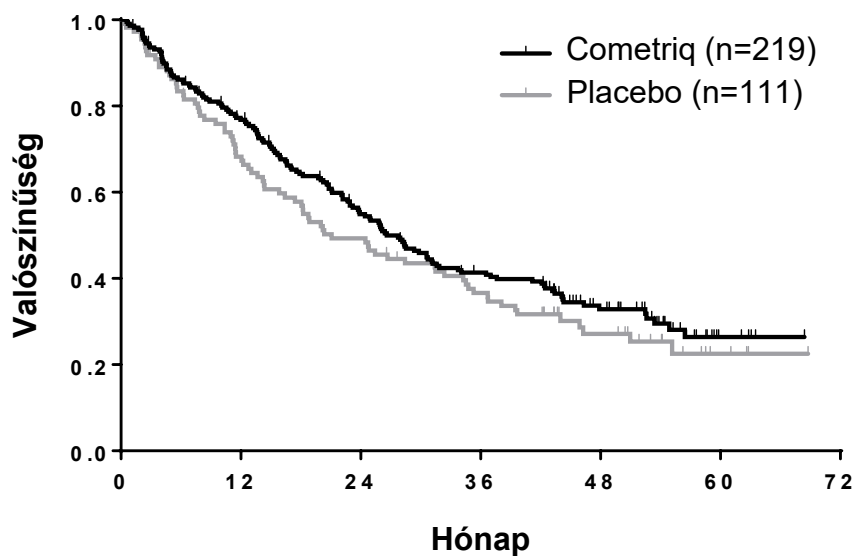
1. ábra: A progressziómentes túlélés Kaplan-Meier-görbéje



Kockázatnak kitett alanyok száma								
Hónap	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

A teljes túlélés végső elemzésére 218 esemény (haláleset) után került sor, és az elemzés a kabozantinib karon a medián túlélés 5,5 hónapos növekedési tendenciáját mutatta ki: a kabozantinib esetén a medián érték 26,6 hónap, placebo esetén 21,1 hónap volt (relatív hazard (HR) = 0,85 [95%-os CI: 0,64; 1,12], p = 0,2409).

2. ábra: A teljes túlélés Kaplan-Meier görbéje



2. táblázat: A fontos hatásossági eredmények összefoglalása

	Kabozantinib	Placebo
Medián progressziómentes túlélés	11,2 hónap	4,0 hónap
	HR: 0,28 (0,19, 0,40) p <0,0001	
Medián teljes túlélés	26,6 hónap	21,1 hónap
	HR: 0,85 (0,64, 1,12) p = 0,2409	
Teljes reagálási arány^a (95%-os CI)	27,9% (21,9%, 34,5%)	0%
	p <0,0001	
Reagálás időtartama; medián (95%-os CI)	14,6 hónap (11,1, 17,5)	Érdektelen
Betegségellenőrzési arány^b (95%-os CI)	55,3% (48,3%, 62,2%)	13,5% (7,6%, 21,6%)
Kalcitonin reakció^a	47% (49/104) ^c	3% (1/40) ^c
CEA reakció^a	33% (47/143) ^c	2% (1/55) ^c

^a Reakció = CR + PR

^b Betegségellenőrzési arány = SD+ ORR

^c Azokat a beteget tartalmazza, akik a reakció szempontjából értékelhetők voltak

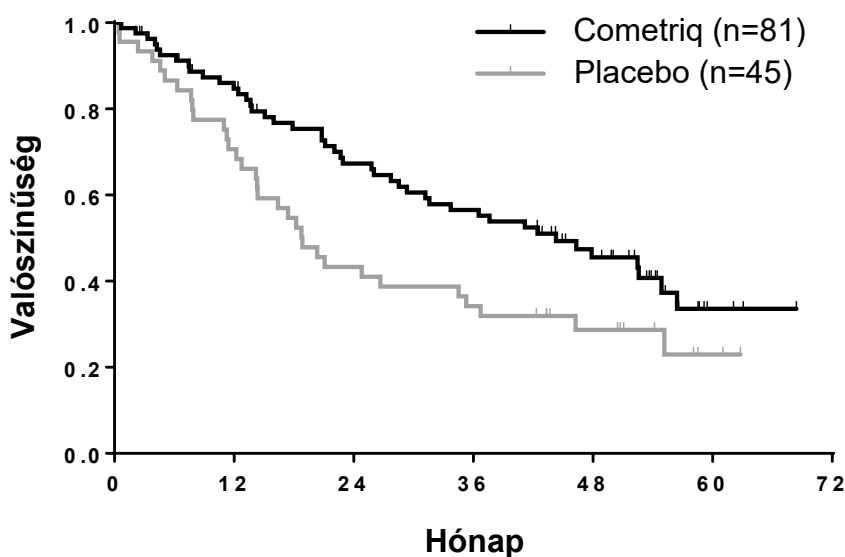
RET-mutációs státusz

A mutációs státusz meghatározásához elegendő adattal rendelkező 215 alany 78,6%-át (n=169) sorolták be az *RET* mutáció szempontjából pozitívként (közülük 126-an mutattak az M918T mutációra nézve pozitivitást) és 21,4%-át (n=46) az *RET* mutáció szempontjából negatívként. További 115 alanyánál az *RET* mutáció státusza nem volt meghatározható, illetve egyértelmű. Mindhárom alcsoport megemelkedett PFS-t mutatott a kabozantinib karon a placebo karhoz viszonyítva (az *RET* mutáció pozitív, negatív, illetve ismeretlen alcsoportja tekintetében 0,23, 0,53 és 0,30 volt a HR-ek értéke). Az említett alcsoportoknál mért objektív reagálási arány általában összhangban volt a PFS-eredményekkel, miközben az *RET* mutáció pozitív, negatív, illetve ismeretlen alcsoportjánál 32%-os, 22%-os, illetve 25%-os volt a tumor reagálási aránya.

A további genetikai elemzés azt mutatta, hogy a betegek kis hányada mutatott szomatikus tumormutációt a *HRAS*, *KRAS*, illetve *NRAS* esetében. Ezeknél a betegeknél (n=16) jelentős volt a PFS elnyúlása (0,15-ös HR), és 31%-os volt az objektív reagálási arány. Az RAS mutációnak semmilyen bizonyítékát nem mutató *RET* mutáció szempontjából negatív betegek (n=33) egyrészt csökkent PFS-előnyt mutattak a kabozantinib esetében (0,87-es HR), másrészt a többi mutációs alcsoporténál alacsonyabb, 18%-os volt a reagálási arányuk.

Az általános túlélésben jelentős javulást figyeltek meg a *RET* M918T mutáció szempontjából pozitív betegek alcsoportjában (n=81/219-es kabozantinib kar): 44,3 hónap volt a kabozantinib karon, és 18,9 hónap a placebo karon (HR = 0,60; p = 0,0255). A *RET* M918T negatív, illetve az ismeretlen alcsoportoknál nem volt megfigyelhető javulás.

3. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle elemzése az *RET* M918T mutációt mutató alanyok körében



Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a kabozantinib vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a rosszindulatú tömör tumorok kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A kabozantinib orális alkalmazását követően a kabozantinib a csúcsertékű plazmakoncentrációt 2-5 órával az adag beadása után éri el. A plazmakoncentrációs időprofilok körülbelül 24 órával a beadás után egy második abszorpciós csúcsot mutatnak, ami arra utal, hogy a kabozantinib enterohepaticus körforgáson mehet keresztül.

A 19 napon át ismételt napi 140 mg-os adagolású kabozantinib hozzávetőlegesen 4-5-szörös átlag kabozantinibfelhalmozódást eredményezett (az AUC alapján) az egyetlen adag alkalmazásához képest; az egyensúlyi állapotot körülbelül a 15. napon éri el.

Egészséges önkénteseknél, akik egyetlen adag 140 mg kabozantinibet kaptak orálisan, a nagy zsírtartalmú étkezés hatására – a koplalásos feltételekhez képest – mérsékelten megemelkedett a C_{max} és az AUC értéke (41%-kal, illetve 57%-kal). Nincs semmilyen adat a pontos élelmiszerhatásra vonatkozóan akkor, ha az étkezés a kabozantinib alkalmazása után 1 órával történt.

Eloszlás

A kabozantinib *in vitro* körülmények között nagymértékben kötődik a fehérjéhez a humán plazmában ($\geq 99,7\%$). A populáció-farmakokinetikai (PK) modell alapján az eloszlási volumen (V/F) hozzávetőlegesen 349 L (SE: $\pm 2,73\%$). A fehérje kötődése nem változott az enyhén vagy közepes mértékben károsodott vese- vagy májfunkciójú vizsgálati alanyoknál.

Biotranszformáció

A kabozantinib *in vivo* metabolizálódott. Négy metabolit volt jelen a plazmában az expozícióknál több mint 10%-kal az anyavegyület esetében: XL184-N-oxid, XL184 amid hasadási termék, XL184 monohidroxi-szulfát és 6-deszmetil amid hasadási termék szulfát. A két nem konjugált metabolit (XL184-N-oxid és XL184 amid hasadási termék) – amelyek <1%-át birtokolták az anyavegyület kabozantinib esetében a célnál jelentkező kinázgátlási potenciálnak – mindegyike <10%-át képviseli a gyógyszerrel összefüggő teljes plazmaexpozíciónak.

A kabozantinib *in vitro* körülmények között szubsztrátja a metabolizmusnak, mivel egy a CYP3A4-gyel szemben termelődő közömbösítő antitest >80%-kal gátolta az XL184 N-oxid metabolit képződését az emberi máj felhasználásával, NADPH révén katalizált mikroszomális (HLM) inkubáció során; ezzel szemben a CYP1A2-vel, CYP2A6-tal, CYP2B6-tal, CYP2C8-cal, CYP2C19-cel, CYP2D6-tal és CYP2E1-gyel szemben termelődő közömbösítő antitesteknek semmilyen hatása nem volt a kabozantinib metabolitjának a képződésére. A CYP2C9-cel szemben termelődő közömbösítő antitestnek minimális hatása volt a kabozantinib metabolitjának a képződésére (azaz <20%-os csökkenés).

Elimináció

A kabozantinibnek az egészséges önkénteseken végzett, egyetlen adagra vonatkozó vizsgálatok során tapasztalt plazma terminális felezési ideje hozzávetőlegesen 120 óra. Egyensúlyi állapotban, rákbetegeknél, az átlag clearance (CL/F) a becslések szerint 4,4 l/óra volt egy populációs PK elemzés során. Az egészséges önkénteseknél az egyetlen adag ¹⁴C-kabozantinib alkalmazását követő 48 napos adatgyűjtési időszakon belül az alkalmazott összradioaktivitás hozzávetőlegesen 81%-a úgy oszlik meg, hogy 54%-ot tartalmazott a széklet és 27%-ot a vizelet.

Farmakokinetikai összefüggések különleges betegpopulációknál

Beszűkült veseműködésű betegek

A beszűkült veseműködésű betegeknél folytatott vizsgálat eredményei azt jelzik, hogy a LS geometriai átlagának aránya a plazma-kabozantinib C_{max} és AUC_{0-inf} esetében 19%-kal, illetve 30%-kal volt nagyobb az enyhe veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében (90%-os CI a C_{max} esetében 91,60%-tól 155,51%-ig; az AUC_{0-inf} esetében 98,79%-tól 171,26%-ig), egyszersmind 2%-kal, illetve 6-7%-kal volt nagyobb (90%-os CI a C_{max} esetében 78,64%-tól 133,52%-ig; az AUC_{0-inf} esetében pedig 79,61%-tól 140,11%-ig) az enyhe mértékben beszűkült veseműködésű betegeknél, mint a normál vesefunkciójú vizsgálati alanyoknál. Súlyos mértékben beszűkült veseműködésű betegeket nem vizsgáltak.

Beszűkült májműködésű betegek

A beszűkült májműködésű betegeknél folytatott vizsgálat eredményei azt jelzik, hogy az expozíció (AUC_{0-inf}) 81%-kal, illetve 63%-kal emelkedett az enyhe vagy közepes mértékben beszűkült májműködésű alanyoknál (90%-os CI az AUC_{0-inf} esetében: 121,44%-tól 270,34%-ig az enyhe, illetve 107,37%-tól 246,67%-ig a közepes mértékben beszűkült májműködésű alanyoknál). Súlyosan beszűkült májműködésű betegeket nem vizsgáltak.

Rassz

Semmilyen adat nem áll még rendelkezésre, amelynek segítségével bórszín alapján meghatározható volna a PK terén jelentkező eltérés.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredménye

Azok a mellékhatások, amelyeket bár a klinikai vizsgálatokban nem észleltek, de az állatkísérletekben a humán klinikai expozíciós szintekhez hasonló expozíciós szinteknél jelentkeztek, és amelyek klinikai jelentőséggel bírhatnak, a következők voltak:

A legfeljebb hat hónapig tartó, patkányoknál és kutyáknál ismételt adag alkalmazásával végzett toxicitásvizsgálatok során, toxicitás szempontjából, a célszervek a következők voltak: gyomor-bélrendszer, csontvelő, nyirokszövetek, vese-, mellékvese- és szaporítószervi szövetek. A meg nem

figyelt nemkívánatos hatás szintje (NOAEL) ezeknél az adatoknál alatta volt a humán klinikai expozíciós szinteknek a tervezett terápiás adag alkalmazása mellett.

A kabozantinib nem mutatott semmilyen mutagén vagy klasztogén potenciált a genotoxicitás-vizsgálatok standard csoportjánál. A kabozantinib karcinogén potenciálját két állatfajon értékelték: rasH2 transzgenikus egereken és Sprague-Dawley patkányokon. A 2 éves patkány karcinogenitási vizsgálatban a kabozantinibbal kapcsolatba hozható daganatos elváltozások a jóindulatú phaeochromocytoma fokozott előfordulására korlátozódtak, amely önmagában vagy a mellékvese-velő rosszindulatú phaeochromocytomájával, illetve komplex rosszindulatú phaeochromocytomájával kombinálva jelentkezett mindkét nemben, a tervezett humán expozíciónál jóval alacsonyabb expozíciók esetén. A patkányokban megfigyelt neoplasztikus elváltozások klinikai relevanciája bizonytalan, de valószínűleg alacsony. A kabozantinib rasH2 egér modellben nem bizonyult karcinogénnek a tervezett humán terápiás expozíciónál valamivel nagyobb mértékű expozíció esetén.

Patkányoknál a termékenységvizsgálatok csökkent termékenységet mutattak mind a hím, mind a nőstény egyedeknél. Továbbá hypospermatogenesis volt megfigyelhető a kan kutyáknál a humán klinikai expozíciós szintek alatti expozíciós szinteken, a tervezett terápiás adag alkalmazása mellett.

Az embrió-magzat fejlődését érintő vizsgálatokra patkányoknál és nyulaknál került sor. Patkányoknál a kabozantinib posztimplantációs veszteséget, magzati ödémát, farkastorkot/nyúlajkat, dermalis aplasiát és kunkorodó vagy csökevényes farkat eredményezett. Nyulak esetében a kabozantinib változásokat okozott a magzati légyszövetben (csökkent lépméret, kicsi vagy hiányzó közbenső tüdőlebeny), és a magzatoknál megemelkedett az összes fejlődési rendellenesség előfordulása. Az embriót és a magzatot érintő toxicitásra vonatkozó NOAEL és a teratogén adatok a tervezett terápiás adag mellett alatta voltak a humán klinikai expozíciós szinteknek.

Azoknál a fiatal patkányoknál (ezek ti. egy >2 éves gyermekpopulációhoz hasonlíthatók), amelyek kabozantinibet kaptak, megemelkedtek a fehérvérsejtszámmal kapcsolatos paraméterek, csökkent a vérképzés, a serdülőkorú/éretlen nőstények szaporítószerveinek a rendszere (a vagina késleltetett megnyílása nélkül), ezenkívül a fogaknál fellépő rendellenességek, a csontok csökkent ásványianyag-tartalma és sűrűsége, májpigmentáció és az epevezeték hyperplasiája jelentkezett. Úgy tűnt, az uterusszal/petefészekkel és a csökkent végképzéssel kapcsolatos leleti adatok átmenetiek, miközben a csont paramétereire és a májpigmentációra gyakorolt hatás megmaradt. Fiatal patkányoknál (amelyek egy <2 éves gyermekpopulációhoz hasonlíthatók) még nem került sor kiértékelésre.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszula tartalma

Mikrokristályos cellulóz
Kroszkarmellóz-nátrium
Nátrium-keményítő-glikolát
Kolloid vízmentes szilícium-dioxid
Sztearinsav

Kapszulahéj

Zselatin
Fekete vas-oxid (E172)
Titán-dioxid (E171)

Jelölőfesték

Sellak

Fekete vas-oxid (E172)

Propilén-glikol

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolható.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PE/PCTFE-Al buboréksomagolás, fóliaborítással, másodlagos, lehegesztett buboréksomagolásba zárva.

A buboréksomagolás tartalma:

21 x 20 mg kapszula (7 napos készlet a 60 mg/nap adagoláshoz)

28 napos készlet, amely a következőket tartalmazza:

84 kapszula (4 buboréksomagolásban, egyenként 21 x 20 mg kapszulával) (28 napos készlet a 60 mg/nap adagoláshoz)

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/890/001 21 x 20 mg kapszula (7 napos készlet a 60 mg/nap adagoláshoz)

EU/1/13/890/004 84 kapszula (4 buboréksomagolásban, egyenként 21 x 20 kapszulával)
(28 napos készlet a 60 mg/nap adagoláshoz)

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. március 21.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. január 08.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

COMETRIQ 20 mg kemény kapszula

COMETRIQ 80 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

20 mg vagy 80 mg kabozantinibbel egyenértékű kabozantinib (S)-malátot kemény kapszulánként. A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

A kemény kapszula szürke, a kapszula testén fekete „XL184 20mg” felirattal. A kapszula törtfehér-fehér port tartalmaz.

A kemény kapszula narancssárga, a kapszula testén fekete „XL184 80mg” felirattal. A kapszula törtfehér-fehér port tartalmaz.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A COMETRIQ progresszív, nem rezekálható, lokálisan előrehaladott vagy metasztázisos, medulláris pajzsmirigy karcinómában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallt.

Azoknál a betegeknél, akiknél a transzfekció alatti átrendeződés (RET) mutációnak a státusza nem ismert vagy negatív, az egyéni kezelés eldöntése előtt figyelembe kell venni a kisebb előny lehetőségét (a fontos információt lásd 4.4 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A COMETRIQ-kel történő kezelést a rákellenes gyógyszerek alkalmazásában járatos orvos kezdeményezze.

Adagolás

A COMETRIQ javasolt adagja napi egyszeri 140 mg, amit egy 80 mg-os narancssárga és három 20 mg-os szürke kapszula formájában vesznek be. A kezelés addig folytatódjon, amíg annak a beteg számára a továbbiakban már nincs klinikai előnye, vagy amíg elfogadhatatlan toxicitás fel nem lép.

Számolni kell vele, hogy a COMETRIQ-kel kezelt betegek többsége egy vagy több adagmódosítást (csökkentés és/vagy megszakítás) igényel a toxicitás miatt. Ezért a betegeket a terápia első nyolc hetében szoros megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.4. pont).

A gyógyszerrel szemben fellépő vélelmezett mellékhatások kezelése megkövetelheti a COMETRIQ-terápia ideiglenes megszakítását és/vagy az adag csökkentését. Ha az adag

csökkentésére van szükség, javasolt azt előbb napi 100 mg-ra csökkenteni, amit egy 80 mg-os narancssárga és egy 20 mg-os szürke kapszula formájában vesznek be, majd napi 60 mg-ra csökkenteni, amit három 20 mg-os szürke kapszula formájában vesznek be.

Az adag megszakítása javasolt a CTCAE szerinti 3-as besorolású vagy erősebb toxicitás, illetve a tolerálhatatlan, 2-es besorolású toxicitásetén.

Az adag csökkentése javasolt olyan eseményeknél, amelyek, ha tartósak, súlyossá vagy tolerálhatatlanná válhatnak.

Mivel a legtöbb esemény korán jelentkezhet a kezelés során, a kezelőorvosnak szoros megfigyelés alatt kell tartania a beteget a kezelés első nyolc hete során, hogy eldönthesse, vajon az adag módosítása indokolt-e. Azon események körébe, amelyek általában korán jelentkeznek, a következők tartoznak: hypocalcaemia, hypokalaemia, thrombocytopenia, magas vérnyomás, tenyér-talp erythrodysaesthesia szindróma (PPES) és gastrointestinalis (GI) események (hasi vagy a szájban fellépő fájdalom, nyálkahártya-gyulladás, székrekedés, hasmenés, hányás).

Bizonyos súlyos nemkívánatos reakciók (pl. GI sipoly) megtörténte esetleg a kumulatív dózistól függhet, egyszersmind ezek az események esetleg egy későbbi kezelési szakaszban jelentkezhetnek.

Ha a beteg kihagy egy adagot, a kihagyott adagot nem szabad bevennie, ha kevesebb mint 12 óra van hátra a következő adagig.

Egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek

Azokat az egyidejűleg alkalmazott gyógyszereket, amelyek a CYP3A4 erős inhibitorai, óvatosan kell alkalmazni, ugyanakkor el kell kerülni azoknak az egyidejűleg alkalmazott gyógyszereknek a krónikus alkalmazását, amelyek a CYP3A4 erős indukálói (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Fontolóra kell venni olyan alternatív, egyidejűleg szedett gyógyszer kiválasztását, amelynél nincs vagy csak minimális a lehetősége a CYP3A4 indukálásának vagy gátlásának.

Idősek

Kabozantinibnek időseknél (≥ 65 év) történő alkalmazására adagmódosításra nincs szükség. Legalább 75 éves alanyoknál azonban a növekvő számú, súlyos nemkívánatos események trendje volt megfigyelhető.

Rassz

A nem fehérbőrű betegek kabozantinibbel történő kezelésével kapcsolatban korlátozott információ áll rendelkezésre.

Beszűkült veseműködésű betegek

A kabozantinibet enyhe vagy közepes mértékben beszűkült veseműködésű betegeknél óvatosan kell alkalmazni.

A kabozantinib alkalmazása nem javasolt a súlyos mértékben beszűkült veseműködésű betegeknél, mert biztonságosságát és hatásosságát ebben a populációban nem igazolták.

Beszűkült májműködésű betegek

Az enyhe vagy közepes mértékben beszűkült májműködésű betegeknél a kabozantinib javasolt adagja napi egyszeri 60 mg. A nemkívánatos eseményeket monitorozni kell, be kell állítani az adagot, vagy szükség szerint az adagolást meg kell szakítani (lásd 4.2 pont). A kabozantinib alkalmazása nem javasolt a súlyos mértékben beszűkült májműködésű betegeknél, mert biztonságosságát és hatásosságát ebben a populációban nem igazolták.

Szívelégtelenségben szenvedő betegek

Korlátozott adatok állnak csak rendelkezésre a szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében. Nincs speciális adagolási javaslat.

Gyermekek

A kabozantinib biztonságosságát és hatásosságát 18 évnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A kapszulát egyben kell lenyelni, és tilos felnyitni. A betegeknek azt az utasítást kell adni, hogy nem ehetnek semmit a COMETRIQ bevitelét megelőző legalább 2 órában és a bevitelt követő legalább 1 órában.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Adagcsökkentésre és -megszakításra a kabozantinibbel kezelt betegek 79%-ánál, illetve 72%-ánál került sor az alapvető klinikai vizsgálat során. Két adagcsökkentésre volt szükség a betegek 41%-ánál. Az első adagcsökkentésig eltelt medián idő 43 nap, az első adagmegszakításig eltelt medián idő pedig 33 nap volt. Ezért javasolt a betegek szoros megfigyelése a kezelés első nyolc hetében (lásd 4.2. pont).

Perforáció, sipoly és intraabdominalis tályog

A kabozantinibbel kapcsolatban súlyos, néha halálos gastrointestinalis perforációk és sipolyok, valamint intraabdominalis tályogok jelentkezését figyelték meg. Azoknál a betegeknél, akik esetében nemrégiben sugárkezelésre került sor, gyulladásos bélbetegséget (pl. Crohn-betegség, ulceratív colitis, peritonitis vagy diverticulitis), a légső, a hörgők vagy a nyelőcső tumoros beszűrődését, a gastrointestinalis rendszert érintő korábbi műtétekből származó komplikációkat (különösen akkor, ha ahhoz késedelmes vagy nem maradéktalan gyógyulás is társul), illetve a mellkasi üreget érintő korábbi sugárterápiából származó komplikációkat (beleértve a mediastinumot is) figyelték meg, amit körültekintően ki kell értékelni, mielőtt kabozantinibes kezelést kezdeményeznének, később pedig gondosan figyelemmel kell kísérni a perforációk és sipolyok tüneteit. A terápia megkezdését követően – mucositis fellépése esetén – a nem a gastrointestinalis rendszert érintő sipolyokat, amennyiben lehet, ki kell zárni. A kabozantinib alkalmazását meg kell szakítani azoknál a betegeknél, akik esetében a gastrointestinalis rendszert érintő perforáció, illetve a gastrointestinalis rendszert vagy nem a gastrointestinalis rendszert érintő sipoly észlelhető.

Thromboembóliás események

A kabozantinibbel kapcsolatban a vénát érintő thromboembóliás eseményeket és az artériát érintő thromboembóliás eseményeket figyelték meg. A kabozantinibet körültekintően kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akik ilyen események kockázatának vannak kitéve, vagy akik kórelőzményében ilyen esemény szerepel. A kabozantinib alkalmazását meg kell szakítani azoknál a betegeknél, akiknél akut miokardiális infarktus vagy bármely más, klinikailag jelentős, az artériát érintő thromboembóliás komplikáció alakul ki.

Vérzés

A kabozantinibbel kapcsolatban vérzést is megfigyeltek. A kabozantinib terápia megkezdését megelőzően gondosan ki kell értékelni azokat a betegeket, akiknél bizonyíték van a légső vagy a hörgők tumor általi érintettségére, vagy akik kórelőzményében vérköpés szerepelt a kezelés megkezdése előtt. Nem szabad kabozantinibet adni olyan betegeknél, akiknél súlyos vérzés vagy nemrégiben vérköpés történt.

Sebvel kapcsolatos komplikációk

A kabozantinibbel kapcsolatban sebvel kapcsolatos komplikációkat is megfigyeltek. Ha lehet, a kabozantinibbel történő kezelést abba kell hagyni a tervezett műtét előtt legalább 28 nappal. A

műtétet követően a kabozantinibbel történő kezelés folytatására irányuló döntésnek az egészséges sebgyógyulás klinikai megítélésén kell alapulnia. A kabozantinib alkalmazását meg kell szakítani azoknál a betegeknél, akiknél az orvosi beavatkozást igénylő sebgyógyulási komplikációk lépnek fel.

Magas vérnyomás

A kabozantinibbel kapcsolatban magas vérnyomást is megfigyeltek. Minden beteget figyelemmel kell kísérni magas vérnyomás szempontjából, és szükség szerint a szokványos, a magas vérnyomás kezelésére irányuló terápiával kell kezelni. A magas vérnyomás elleni gyógyszerek alkalmazása ellenére makacs magas vérnyomás esetén a kabozantinib adagját csökkenteni kell. A kabozantinib alkalmazását meg kell szakítani, ha a magas vérnyomás súlyos és makacs, a magas vérnyomás elleni kezelés és a kabozantinib adagjának csökkentése dacára is. Hipertóniás krízis esetén a kabozantinib alkalmazását abba kell hagyni.

Osteonecrosis

A kabozantinibbel kapcsolatban az állkapcsot érintő osteonecrosisos eseményeket (ONJ) is megfigyeltek. Orális vizsgálatot kell végezni a kabozantinib alkalmazásának megkezdése előtt, utána pedig időnként a kabozantinibbel történt kezelés alatt. A betegeket tanácsokkal kell ellátni a szájhygiénés gyakorlattal kapcsolatban. Invazív dentális eljárások esetében a kabozantinibbel történő kezelést, ha lehet, a tervezett műtétet megelőző legalább 28. naptól szüneteltetni kell. Körültekintően kell eljárni azoknál a betegeknél, akik az ONJ kialakulásához kapcsolható valamilyen készítményt, pl. biszfoszfonátokat kapnak. A kabozantinib alkalmazását meg kell szakítani azoknál a betegeknél, akiknél ONJ-t tapasztalnak.

Tenyér-talp erythrodysaesthesia szindróma

Tenyér-talp erythrodysaesthesia szindrómát (PPES) is megfigyeltek a kabozantinibbel kapcsolatban. Ha a PPES súlyos, a kabozantinibbel történő kezelés megszakítását fontolóra kell venni. A kabozantinibbel történő kezelést kisebb adag alkalmazása mellett újra kell kezdeni, ha a PPES okozta problémát megoldották úgy, hogy a betegség 1-es besorolású lett.

Proteinuria

A kabozantinibbel kapcsolatban proteinuriát is megfigyeltek. A vizeletben lévő fehérje rendszeresen figyelemmel kísérendő a kabozantinibbel történő kezelés során. A kabozantinib alkalmazását meg kell szakítani azoknál a betegeknél, akiknél nephroticus szindróma alakul ki.

Reverzibilis posterior leukoencephalopathia szindróma

A kabozantinibbel kapcsolatban reverzibilis posterior leukoencephalopathia szindrómát (RPLS), vagyis posterior reverzibilis encephalopathia szindrómát (PRES) is megfigyeltek. A kabozantinibbel történő kezelést meg kell szakítani az RPLS-ben szenvedő betegeknél.

A QT-szakasz megnyúlása

A kabozantinibet óvatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akiknek kórelőzményében a QT-szakasz megnyúlása szerepel, azoknál a betegeknél, akik szívritmus-szabályozót szednek vagy azoknál a betegeknél, akiknél releváns, eleve meglévő szívbetegség, bradycardia vagy elektrolitzavar áll fenn. A kabozantinib alkalmazásakor fontolóra kell venni a kezelés közben végzett EKG-vizsgálat mellett történő időszakos monitorozást és az elektrolitok (szérum kalcium, kálium és magnézium) értékének figyelemmel kísérését. Az erős CYP3A4-inhibitorokkal történő egyidejű kezelést, amely megemelheti a kabozantinib plazmakoncentrációját, óvatosan kell alkalmazni.

CYP3A4- indukálók és -inhibitorok

A kabozantinib egy CYP3A4-szubsztrát. A kabozantinibnek az erős CYP3A4-inhibitor ketokonazollal egy időben történő alkalmazása a kabozantinib plazmaexpozíciója emelkedését eredményezte. Óvatosságra van szükség a kabozantinibnek olyan hatóanyagokkal együtt történő alkalmazásakor, amelyek erős CYP3A4-inhibitorok. A kabozantinibnek az erős CYP3A4- indukáló rifampicinnel egy időben történő alkalmazása csökkenést eredményezett a kabozantinib

plazmaexpozícióban. Ezért kerülendő a kabozantinibbel együtt olyan hatóanyagoknak a krónikus alkalmazása, amelyek erős CYP3A4- indukálók (lásd 4.2.és 4.5 pont).

P-glikoprotein szubsztrátok

A kabozantinib inhibitora ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), de nem szubsztrátja volt a P-glikoprotein (P-gp) transzport tevékenységeknek egy az MDCK-MDR1 sejteket alkalmazó kétirányú vizsgálati rendszerben. Ezért előfordulhat, hogy esetleg a kabozantinib megnöveli az együtt alkalmazott P-gp-szubsztrátok plazmakoncentrációját. Amíg kabozantinibet szednek, a vizsgálati alanyokat figyelmeztetni kell a P-gp-szubsztrát (pl. fexofenadin, aliszkiren, ambriszentán, dabigatrán etexilát, digoxin, kolkicin, maravirok, poszakonazol, ranolazin, szaxagliptin, szitagliptin, talinolol, tolvaptán) szedésével kapcsolatban.

MRP2 inhibitorok

Az MRP2 inhibitorok alkalmazása a kabozantinib plazmakoncentrációjának megemelkedését eredményezheti. Ezért az MRP2 inhibitoroknak (pl. ciklosporin, efavirenz, emtricitabin) a más gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazása során óvatosan kell eljárni.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Egyéb gyógyszerkészítmények hatása a kabozantinibre

CYP3A4 inhibitorok és -indukálók

Az erős CYP3A4-inhibitor ketokonazol (napi 400 mg 27 napon át) egészséges önkénteseknek történő adása (29%-kal) csökkentette a kabozantinib-clearance-t és 38%-kal növelte az egyadagos plazma kabozantinib expozíciót (AUC). Ezért az erős CYP3A4-inhibitoroknak (pl. ritonavir, itrakonazol, eritromicin, klaritromicin, grépfrútlé) kabozantinibbel együtt történő alkalmazását óvatosan kell végezni.

Az erős CYP3A4-indukáló rifampicinnek (napi 600 mg 31 napon át) egészséges önkénteseknek történő adása (4,3-szorosára) növelte a kabozantinib-clearance-t és 77%-kal csökkentette az egyadagos plazma kabozantinib expozíciót (AUC). Ezért az erős CYP3A4-indukáló (pl. fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbitál vagy az orbáncfűvet [*Hypericum perforatum*] tartalmazó gyógynövénykészítmények) kabozantinibbel együtt történő, krónikus alkalmazása kerülendő.

A gyomor pH-ját módosító hatóanyagok

A protonpumpagátló (PPI) ezomeprazol (napi 40 mg, 6 napon át) és egy 100 mg-os adag kabozantinib egészséges önkénteseknél történő együttes alkalmazása semmilyen jelentős hatást nem gyakorolt a plazma kabozantinib expozíciójára (AUC). Nem javallt semmilyen adagmódosítás, ha a gyomor pH-ját módosító hatóanyagokat (azaz PPI-k, H₂-receptor antagonisták, valamint antacidok) kabozantinibbel együtt alkalmazzák.

MRP2 inhibitorok

Az *in vitro* adatok azt mutatják, hogy a kabozantinib az MRP2 szubsztrátja. Ezért az MRP2 inhibitorok alkalmazása a kabozantinib plazmakoncentrációjának megemelkedését eredményezheti.

Epesót lekötő hatóanyagok

Az epesót lekötő hatóanyagok, pl. a kolesztiramin és kolesztagél kölcsönhatásban lehet a kabozantinibbel, és hatással lehet a felszívódásra (vagy a reabszorpcióra), ami potenciálisan csökkent expozíciót eredményez (lásd 5.2 pont). Ezeknek a lehetséges kölcsönhatásoknak a klinikai jelentősége nem ismert.

A kabozantinib hatása egyéb gyógyszerekre

A kabozantinibnek a fogamzásgátló szteroidok farmakokinetikájára gyakorolt hatását még nem vizsgálták. Mivel a változatlan fogamzásgátló hatás nem garantálható, más fogamzásgátló módszer, pl. mechanikus (barrier) módszer javasolt.

A kabozantinib magas plazma-fehérje kötődési szintje miatt (lásd 5.2 pont) lehetséges olyan kölcsönhatás, amelyben a kabozantinib kiszorítja a warfarint a plazma fehérjékről. Ilyen kombináció esetén az INR értékeket monitorozni kell.

P-glikoprotein szubsztrátok

A kabozantinib inhibitora ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), de nem szubsztrátja volt a P-glikoprotein transzport tevékenységeknek egy az MDCK-MDR1 sejteket alkalmazó kétirányú vizsgálati rendszerben. Ezért előfordulhat, hogy esetleg a kabozantinib megnöveli az együtt alkalmazott P-gp-szubsztrátok plazmakoncentrációját. Amíg kabozantinibet szednek, a vizsgálati alanyokat figyelmeztetni kell a P-gp-szubsztrát (pl. fexofenadin, aliszkiren, ambriszentán, dabigatrán etexilát, digoxin, kolkicin, maravirok, poszazonazol, ranolazin, szaxagliptin, szitagliptin, talinolol, tolvaptán) szedésével kapcsolatban.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A fogamzóképes nőknek azt a tanácsot kell adni, hogy amíg kabozantinibet szednek, ne essenek teherbe. A kabozantinibet szedő férfi betegek nő partnereinek is meg kell előzniük a teherbe esést. Mind a férfi, mind a nő betegeknek hatékony fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk a kezelés során, majd legalább 4 hónapig a kezelés befejezése után is. Mivel esetleg az orális fogamzásgátlók alkalmazása nem tekinthető „hatékony fogamzásgátló módszernek”, azokat más módszerrel, pl. mechanikus (barrier) módszerrel együtt kell alkalmazni (lásd 4.5 pont).

Terhesség

Semmilyen vizsgálatra nem került még sor a kabozantinibet szedő terhes nők esetében. Az állatkísérletek azt mutatták, hogy a kabozantinibnek az embriót és a magzatot érintő, valamint teratogén hatása van (lásd 5.3 pont). Emberek esetében a potenciális kockázat nem ismert. Kabozantinibet nem szabad a terhesség alatt alkalmazni, hacsak a nő klinikai állapota nem igényli a kabozantinibbel történő kezelést.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a kabozantinib és/vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejben. A csecsemőt érintő esetleges károsodásnak a lehetősége miatt az anyák hagyják abba a szoptatást, amíg kabozantinibvel történő kezelésben részesülnek, majd a kezelés befejezését követően legalább 4 hónapig szintén ne szoptassanak.

Termékenység

Nincsenek adatok az emberi termékenységre vonatkozóan. A nemklinikai biztonságossági eredmények alapján a férfi és női termékenység romolhat a kabozantinibvel történő kezelés következtében (lásd 5.3 pontot). Mind a férfiakat, mind a nőket tájékoztatni kell, hogy kezelés előtt kérjék ki szakember véleményét, és vegyék fontolóra a termékenység megőrzését.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A kabozantinib elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A kabozantinib alkalmazásának kísérő tünetei az olyan mellékhatások, mint a fáradtság és a gyengeség. Ezért gépjárművezetéskor vagy a gépek üzemeltetésekor ajánlott az óvatosság.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A kabozantinibhez társuló leggyakoribb, súlyos mellékhatások a következők: pneumonitis, nyálkahártya-gyulladás, hypocalcaemia, dysphagia, kiszáradás, tüdőembólia és magas vérnyomás. A bármilyen mértékű (a betegek legalább 20%-ánál tapasztalt) leggyakoribb nemkívánatos reakciók körébe a következők tartoztak: hasmenés, PPES, testsúlycsökkenés, étvágycsökkenés,

hányinger, fáradtság, ízérzésvizelés, hajszínváltozás, magas vérnyomás, stomatitis, székrekedés, hányás, nyálkahártya-gyulladás, asthenia és dysphonia.

Laboratóriumi eredmények terén a leggyakoribb eltérések a következők tekintetében jelentkeztek: az aszpartát-aminotranszferáz (AST) megemelkedése, az alanin-aminotranszferáz (ALT) megemelkedése, az alkalikus foszfatáz (ALP) megemelkedése, lymphopenia, hypokalcaemia, neutropenia, thrombocytopenia, hypophosphataemia, hyperbilirubinaemia, hypomagnesaemia és hypokalaemia.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások az 1. táblázat a MedDRA szervrendszer- és gyakorisági kategóriáinak megfelelően sorolja fel. A gyakoriságok az összes besoroláson alapulnak, és a következőképpen határozhatók meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100$ -tól $< 1/10$ -ig); nem gyakori ($\geq 1/1000$ -tól $< 1/100$ -ig); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági csoportokon belül a nemkívánatos reakciókat csökkenő súlyossági sorrendben mutatjuk be.

1. táblázat: A kabozantinibbel kapcsolatban közölt nemkívánatos reakciók

MedDRA Szervrendszeri osztály	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések		tályog (beleértve a visceralis, bőr- és fogtályogot), pneumonitis, szőrtüszőgyulladás, gombás fertőzés (beleértve a bőr, a száj és a nemi szervek gombás fertőzését)	aspergilloma	
Endokrin betegségek és tünetek		csökkent pajzsmirigyműködés		
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	étvágy-csökkenés, hypocalcaemia, hypophosphataemia, hyperbilirubinaemia, hypokalaemia, hypomagnesaemia	kiszáradás, hypalbuminaemia		
Pszichiátriai kórképek		szorongás, depresszió, zavarodottság	abnormális álmok, delírium	

MedDRA Szervrendszeri osztály	Nagyon gyakori (≥1/10)	Gyakori (≥1/100 – <1/10)	Nem gyakori (≥1/1000 – <1/100)	Nem ismert
Idegrendszeri betegségek és tünetek	ízérzékszavar, fejfájás, szédülés	cerebrovascularis történés, perifériás neuropátia, fonákérzés, ízérés hiánya, remegés	ataxia, figyelemzavar, hepaticus encefalopátia, eszméletvesztés, beszédzavar, átmeneti ischaemiás roham, reverzibilis posterior leukoencephalopathia szindróma	
Szembetegségek és szemészeti tünetek		homályos látás	szürkehályog, kötőhártyagyulladás	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		fülfájás, fülzúgás	nagyothallás	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		pitvarfibrilláció	angina pectoris, supraventricularis tachycardia	myocardialis infarctus
Érbetegségek és tünetek	magas vérnyomás	alacsony vérnyomás vénás trombózis, sápadtság, hideg végtagok	artériás trombózis	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	hangképzési zavar, szájgaratfájdalom	nem gastrointestinalis sipoly (beleértve a légcső sipolyát, a mediastinalis léggyülemet és a légcső-nyelőcső sipolyát), tüdőembólia, a légutak vérzése (beleértve a tüdő, a hörgők és a légcső vérzését), idegen test okozta pneumonitis	atelectasia, pharyngealis oedema, pneumonitis	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hasmenés, hányinger, szájnyalvakahártyagyulladás, székrekedés, hányás, hastáji fájdalom, emésztési zavar, nyelési zavar, nyelv fájdalom	gastrointestinalis perforáció, gastrointestinalis vérzés, hasnyálmirigygyulladás, aranyeres csomók, végbélnyílás berepedése, végbélgyulladás, ajakgyulladás	gastrointestinalis sipoly, nyelőcsőgyulladás	

MedDRA Szervrendszeri osztály	Nagyon gyakori (≥1/10)	Gyakori (≥1/100 – <1/10)	Nem gyakori (≥1/1000 – <1/100)	Nem ismert
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		epekövesség		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	tenyér-talp erythrodysaesthesia szindróma, hajszínváltozás, kiütés, száraz bőr, kopaszság, bőrpír	a bőr szarurétegének burjánzása, akne, hólyagosodás, abnormális hajnövekedés, bőrhámlás, a bőr alulpigmentáltsága	bőrfekély, hajszálértágulat	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	ízületi fájdalom, izomgörcsök	musculoskeletalis eredetű mellkasi fájdalom, osteonecrosis az állkapocsban	rhabdomyolysis	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		fehérjevizelés, vizeletürítési zavar, vérvizelés	akut veseelégtelenség	
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek			menstruáció kimaradása, vaginalis vérzés	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	fáradtság, nyálkahártyagyulladás, gyengeség	lassú sebgyógyulás, hidegrázás, ödéma az arcon	ciszta, arcfájdalom, lokalizált ödéma	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	súlycsökkenés, a szérum ALT, AST és ALP emelkedése, emelkedett LDH a vérben, emelkedett TSH a vérben, lymphopenia, neutropenia, thrombocytopenia	a vérkreatinin és a foszfokináz emelkedése	az aktivált parciális tromboplastin idő lerövidülése, az eosinophil leukociták számának növekedése, trombocitaszám emelkedése	

A kiválasztott mellékhatások leírása

A pajzsmirigy-stimuláló hormon (TSH) értékének a normális érték fölé emelkedését figyelték meg az első adagot követően a kabozantinibet szedő betegek 57%-ánál, szemben a placebót kapó betegek 19%-ával (tekintet nélkül a kiindulási értékekre). A kabozantinibet szedő betegek kilencvenkét százalékánál került sor a pajzsmirigy műtéti eltávolítására, 89% pedig pajzsmirigyhormonokat szedett az első adagot megelőzően.

A korrigált QT-szakasz tekintetében 10 - 15 ms-nak megfelelő, a Fridericia-értékben (QTcF) jelentkező növekedés volt megfigyelhető a kiinduláshoz képest a 29. napon (de ilyen az 1. napon nem volt) a kabozantinibbel történő kezelés megkezdését követően (napi 140 mg alkalmazása mellett), kontrollált klinikai vizsgálat keretében, rákbetegeknél. Ehhez a hatáshoz nem társult semmilyen változás a cardialis hullámforma morfológiájában, illetve új szívritmusok alakjában. Egyetlen, kabozantinibbel kezelt alany esetében sem volt QTcF >500 ms érték.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A kabozantinib túlادagolása szempontjából nincs semmilyen meghatározott kezelés, a túlادagolás lehetséges tüneteit sem tisztázták még.

Gyanítható túlادagolás esetén a kabozantinib szedését abba kell hagyni, és támogató ellátásról kell gondoskodni. Legalább hetente vagy a bármely esetleg változó trend kiértékelése szempontjából klinikailag megfelelőnek ítélt időpont(ok)ban ellenőrizni kell a metabolizmussal kapcsolatban a klinikai laboratóriumi paramétereket. A túlادagoláshoz társuló nemkívánatos reakciókat tünetileg kell kezelni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: tumorelleses hatóanyag, proteinkináz-inhibitor, ATC-kód: L01XE26

Hatásmechanizmus

A kabozantinib egy kis molekula, amely a tumornövekedésben és érépződésben, a patológiás csont újraképződésében és a rák metasztázis progressziójában érintett, többszörös tirozin-kináz receptorokat (RTK-k) gátolja. A kabozantinibet sokféle kinázzal szembeni gátló tevékenysége szempontjából értékelték, ugyanakkor az MET- (májsejt növekedési faktor receptor fehérje) és VEGF- (vascularis endothelialis növekedési faktor) receptorok inhibitoraként sikerült beazonosítani. Ezenkívül a kabozantinib más tirozin-kinázokat is gátol, beleértve az RET-t, a GAS6-receptort (AXL), az őssejt faktor receptort (KIT), valamint az Fms-szerű tirozin-kináz-3-at (FLT3).

Farmakodinámiás hatások

A kabozantinib az adagtól függő tumornövekedés-gátlást, a tumor regresszióját és/vagy gátolt metasztázist mutatott a preklinikai tumormodellek széles skáláján.

A kabozantinib hatásosságát figyelték meg a medullaris pajzsmirigyrákban szenvedő betegeknél, ahol vad típusú vagy mutáns RET jelentkezett.

A medullaris pajzsmirigyrákra vonatkozó klinikai adatok

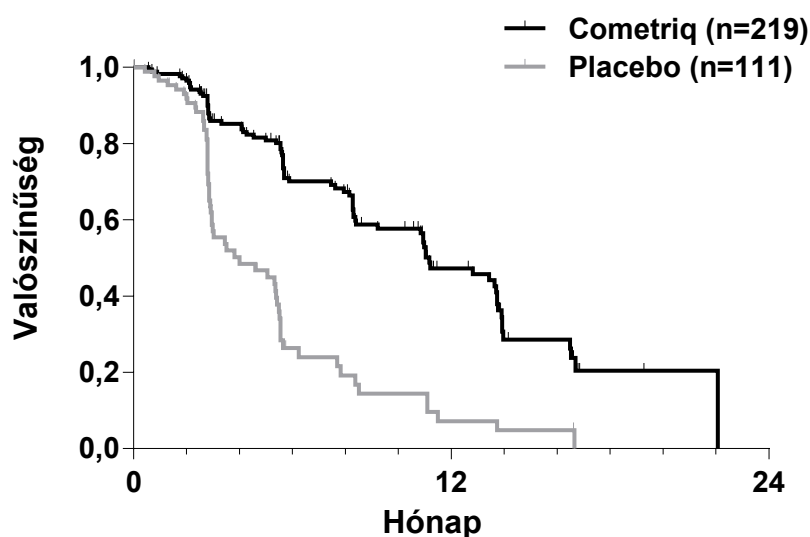
A kabozantinibet (N = 219) a placebóval (N = 111) összehasonlító többközpontos, randomizált, kettős vak vizsgálatra – a vizsgálatba való belépést megelőző 14 hónapon belül – olyan betegeknél került sor, akiknél nem rezeálható, lokálisan előrehaladott vagy metasztázis MTC állt fenn, a betegség dokumentált radiológiai progressziója mellett. Az elsődleges cél az volt, hogy összehasonlítsák a progressziómentes túlélést (PFS) a kabozantinibet kapó betegeknél és a placebóval kapó betegeknél. A másodlagos célok az általános válaszaránynak (ORR) és az általános túlélésnek (OS) az összehasonlítása volt. A képkalkotási adatok centralizált, független, kódolt ellenőrzését vették igénybe a PFS és az ORR értékelésekor. A betegeket a betegség progressziójáig vagy az elfogadhatatlan toxicitásig kezelték.

A PFS-elemzés eredménye, amely a központi ellenőrző RECIST-értékelésen alapult, statisztikailag szignifikáns eltérést mutatott a kabozantinib és a placebo között, ami a PFS időtartamát illeti: a medián időtartam 11,2 hónap volt a kabozantinib karhoz tartozó alanyoknál, illetve 4,0 hónap a placebo karhoz tartozó alanyoknál (a rétegzett relatív házard [HR] = 0,28; 95%-os CI: 0,19, 0,40;

$p < 0,0001$; 1. ábra). A PFS-eredmények összeegyeztethetők voltak minden kiértékelt kiindulási és demográfiai alcsoportnál, beleértve a tirozin-kináz inhibitorokkal (amelyek esetleg az érképződésgátláshoz társuló útvonalakat megcélzó hatóanyagokból álltak) történt korábbi terápiát, az RET mutációs státuszt (beleértve azokat az alanyokat is, akiknek dokumentáltan nincs RET mutációjuk), a korábbi rákellenes vagy sugárterápia státuszát, illetve a csontmetasztázisok jelenlétét.

Az ORR 27,9% és 0% volt a kabozantinib karhoz, illetve a placebo karhoz tartozó alanyoknál ($p < 0,0001$; 2. táblázat). Az objektív reagálás medián időtartama 14,6 hónap volt (95%-os CI: 11,1, 17,5) a kabozantinib karhoz tartozó alanyoknál.

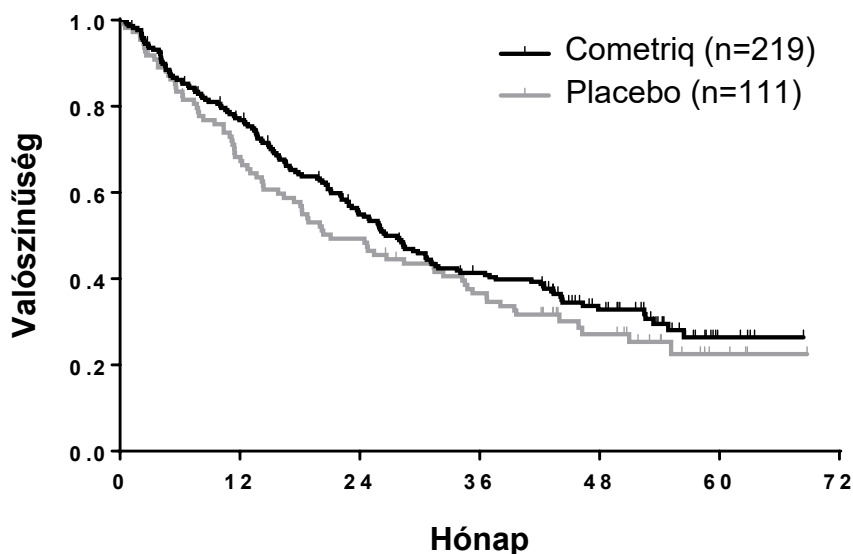
1. ábra: A progressziómentes túlélés Kaplan-Meier-görbéje



Kockázatnak kitett alanyok száma								
Hónap	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

A teljes túlélés végső elemzésére 218 esemény (haláleset) után került sor, és az elemzés a kabozantinib karon a medián túlélés 5,5 hónapos növekedési tendenciáját mutatta ki: a kabozantinib esetén a medián érték 26,6 hónap, placebo esetén 21,1 hónap volt (relatív házárd (HR) = 0,85 [95%-os CI: 0,64; 1,12], $p = 0,2409$).

2. ábra: A teljes túlélés Kaplan-Meier görbéje



2. táblázat: A fontos hatásossági eredmények összefoglalása

	Kabozantinib	Placebo
Medián progressziómentes túlélés	11,2 hónap	4,0 hónap
	HR: 0,28 (0,19, 0,40) p <0,0001	
Medián teljes túlélés	26,6 hónap	21,1 hónap
	HR: 0,85 (0,64, 1,12) p = 0,2409	
Teljes reagálási arány ^a (95%-os CI)	27,9% (21,9%, 34,5%)	0%
	p <0,0001	
Reagálás időtartama; medián (95%-os CI)	14,6 hónap (11,1, 17,5)	Érdektelen
Betegségellenőrzési arány ^b (95%-os CI)	55,3% (48,3%, 62,2%)	13,5% (7,6%, 21,6%)
Kalcitonin reakció ^a	47% (49/104) ^c	3% (1/40) ^c
CEA reakció ^a	33% (47/143) ^c	2% (1/55) ^c

^a Reakció = CR + PR

^b Betegségellenőrzési arány = SD+ ORR

^c Azokat a beteget tartalmazza, akik a reakció szempontjából értékelhetők voltak

RET-mutációs státusz

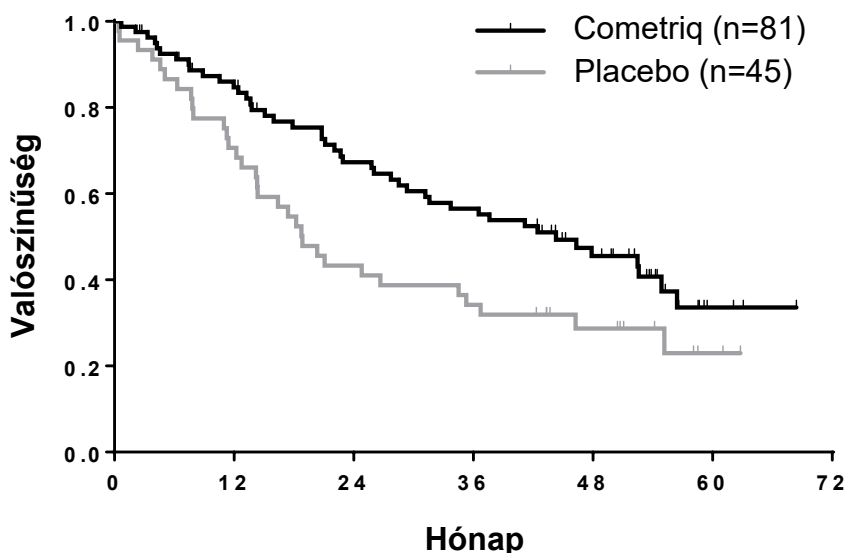
A mutációs státusz meghatározásához elegendő adattal rendelkező 215 alany 78,6%-át (n=169) sorolták be az *RET* mutáció szempontjából pozitívként (közülük 126-an mutattak az M918T mutációra nézve pozitivitást) és 21,4%-át (n=46) az *RET* mutáció szempontjából negatívként. További 115 alanyánál az *RET* mutáció státusza nem volt meghatározható, illetve egyértelmű. Mindhárom alcsoport megemelkedett PFS-t mutatott a kabozantinib karon a placebo karhoz viszonyítva (az *RET* mutáció pozitív, negatív, illetve ismeretlen alcsoportja tekintetében 0,23, 0,53 és 0,30 volt a HR-ek értéke). Az említett alcsoportoknál mért objektív reagálási arány általában összhangban volt a PFS-eredményekkel, miközben az *RET* mutáció pozitív, negatív, illetve ismeretlen alcsoportjánál 32%-os, 22%-os, illetve 25%-os volt a tumor reagálási aránya.

A további genetikai elemzés azt mutatta, hogy a betegek kis hányada mutatott szomatikus tumormutációt a *HRAS*, *KRAS*, illetve *NRAS* esetében. Ezeknél a betegeknél (n=16) jelentős volt a PFS elnyúlása (0,15-ös HR), és 31%-os volt az objektív reagálási arány. Az RAS mutációnak semmilyen bizonyítékát nem mutató *RET* mutáció szempontjából negatív betegek (n=33) egyrészt

csökkent PFS-előnyt mutattak a kabozantinib esetében (0,87-es HR), másrészt a többi mutációs alcsoportnál alacsonyabb, 18%-os volt a reagálási arányuk.

Az általános túlélésben jelentős javulást figyeltek meg a *RET* M918T mutáció szempontjából pozitív betegek alcsoportjában (n=81/219-es kabozantinib kar): 44,3 hónap volt a kabozantinib karon, és 18,9 hónap a placebo karon (HR = 0,60; p = 0,0255). A *RET* M918T negatív, illetve az ismeretlen alcsoportoknál nem volt megfigyelhető javulás.

3. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle elemzése az *RET* M918T mutációt mutató alanyok körében



Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez a kabozantinib vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a rosszindulatú tömör tumorok kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A kabozantinib orális alkalmazását követően a kabozantinib a csúcsertékű plazmakoncentrációt 2-5 órával az adag beadása után éri el. A plazmakoncentrációs időprofilok körülbelül 24 órával a beadás után egy második abszorpciós csúcsot mutatnak, ami arra utal, hogy a kabozantinib enterohepaticus körforgáson mehet keresztül.

A 19 napon át ismételt napi 140 mg-os adagolású kabozantinib hozzávetőlegesen 4-5-szörös átlag kabozantinibfelhalmozódást eredményezett (az AUC alapján) az egyetlen adag alkalmazásához képest; az egyensúlyi állapotot körülbelül a 15. napon éri el.

Egészséges önkénteseknél, akik egyetlen adag 140 mg kabozantinibet kaptak orálisan, a nagy zsírtartalmú étkezés hatására – a koplalásos feltételekhez képest – mérsékelten megemelkedett a C_{max} és az AUC értéke (41%-kal, illetve 57%-kal). Nincs semmilyen adat a pontos ételmiszerhatásra vonatkozóan akkor, ha az étkezés a kabozantinib alkalmazása után 1 órával történt.

Eloszlás

A kabozantinib *in vitro* körülmények között nagymértékben kötődik a fehérjéhez a humán plazmában ($\geq 99,7\%$). A populáció-farmakokinetikai (PK) modell alapján az eloszlási volumen (V/F) hozzávetőlegesen 349 L (SE: $\pm 2,73\%$). A fehérje kötődése nem változott az enyhén vagy közepes mértékben károsodott vese- vagy májfunkciójú vizsgálati alanyoknál.

Biotranszformáció

A kabozantinib *in vivo* metabolizálódott. Négy metabolit volt jelen a plazmában az expozícióknál több mint 10%-kal az anyavegyület esetében: XL184-N-oxid, XL184 amid hasadási termék, XL184 monohidroxi-szulfát és 6-deszmetil amid hasadási termék szulfát. A két nem konjugált metabolit (XL184-N-oxid és XL184 amid hasadási termék) – amelyek $<1\%$ -át birtokolták az anyavegyület kabozantinib esetében a célnál jelentkező kinázgátlási potenciálnak – mindegyike $<10\%$ -át képviseli a gyógyszerrel összefüggő teljes plazmaexpozíciónak.

A kabozantinib *in vitro* körülmények között szubsztrátja a metabolizmusnak, mivel egy a CYP3A4-gyel szemben termelődő közömbösítő antitest $>80\%$ -kal gátolta az XL184 N-oxid metabolit képződését az emberi máj felhasználásával, NADPH révén katalizált mikroszomális (HLM) inkubáció során; ezzel szemben a CYP1A2-vel, CYP2A6-tal, CYP2B6-tal, CYP2C8-cal, CYP2C19-cel, CYP2D6-tal és CYP2E1-gyel szemben termelődő közömbösítő antitesteknek semmilyen hatása nem volt a kabozantinib metabolitjának a képződésére. A CYP2C9-cel szemben termelődő közömbösítő antitestnek minimális hatása volt a kabozantinib metabolitjának a képződésére (azaz $<20\%$ -os csökkenés).

Elimináció

A kabozantinibnek az egészséges önkénteseken végzett, egyetlen adagra vonatkozó vizsgálatok során tapasztalt plazma terminális felezési ideje hozzávetőlegesen 120 óra. Egyensúlyi állapotban, rákbetegeknél, az átlag clearance (CL/F) a becslések szerint 4,4 l/óra volt egy populációs PK elemzés során. Az egészséges önkénteseknél az egyetlen adag ^{14}C -kabozantinib alkalmazását követő 48 napos adatgyűjtési időszakon belül az alkalmazott összradioaktivitás hozzávetőlegesen 81%-a úgy oszlik meg, hogy 54%-ot tartalmazott a széklet és 27%-ot a vizelet.

Farmakokinetikai összefüggések különleges betegpopulációknál

Beszűkült veseműködésű betegek

A beszűkült veseműködésű betegeknél folytatott vizsgálat eredményei azt jelzik, hogy a LS geometriai átlagának aránya a plazma-kabozantinib C_{\max} és $AUC_{0-\text{inf}}$ esetében 19%-kal, illetve 30%-kal volt nagyobb az enyhe veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében (90%-os CI a C_{\max} esetében 91,60%-tól 155,51%-ig; az $AUC_{0-\text{inf}}$ esetében 98,79%-tól 171,26%-ig), egyszersmind 2%-kal, illetve 6-7%-kal volt nagyobb (90%-os CI a C_{\max} esetében 78,64%-tól 133,52%-ig; az $AUC_{0-\text{inf}}$ esetében pedig 79,61%-tól 140,11%-ig) az enyhe mértékben beszűkült veseműködésű betegeknél, mint a normál vesefunkciójú vizsgálati alanyoknál. Súlyos mértékben beszűkült veseműködésű betegeket nem vizsgáltak.

Beszűkült májműködésű betegek

A beszűkült májműködésű betegeknél folytatott vizsgálat eredményei azt jelzik, hogy az expozíció ($AUC_{0-\text{inf}}$) 81%-kal, illetve 63%-kal emelkedett az enyhe vagy közepes mértékben beszűkült májműködésű alanyoknál (90%-os CI az $AUC_{0-\text{inf}}$ esetében: 121,44%-tól 270,34%-ig az enyhe, illetve 107,37%-tól 246,67%-ig a közepes mértékben beszűkült májműködésű alanyoknál). Súlyosan beszűkült májműködésű betegeket nem vizsgáltak.

Rassz

Semmilyen adat nem áll még rendelkezésre, amelynek segítségével bórszín alapján meghatározható volna a PK terén jelentkező eltérés.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredménye

Azok a mellékhatások, amelyeket bár a klinikai vizsgálatokban nem észleltek, de az állatkísérletekben a humán klinikai expozíciós szintekhez hasonló expozíciós szinteknél jelentkeztek, és amelyek klinikai jelentőséggel bírhatnak, a következők voltak:

A legfeljebb hat hónapig tartó, patkányoknál és kutyáknál ismételt adag alkalmazásával végzett toxicitásvizsgálatok során, toxicitás szempontjából, a célszervek a következők voltak: gyomor-bélrendszer, csontvelő, nyirokszövetek, vese-, mellékvese- és szaporítószervi szövetek. A meg nem figyelt nemkívánatos hatás szintje (NOAEL) ezeknél az adatoknál alatta volt a humán klinikai expozíciós szinteknek a tervezett terápiás adag alkalmazása mellett.

A kabozantinib nem mutatott semmilyen mutagén vagy klasztogén potenciált a genotoxicitásvizsgálatok standard csoportjánál. A kabozantinib karcinogén potenciálját két állatfajon értékelték: rasH2 transzgenikus egereken és Sprague-Dawley patkányokon. A 2 éves patkány karcinogenitási vizsgálatban a kabozantinibbal kapcsolatba hozható daganatos elváltozások a jóindulatú phaeochromocytoma fokozott előfordulására korlátozódtak, amely önmagában vagy a mellékvese-velő rosszindulatú phaeochromocytomájával, illetve komplex rosszindulatú phaeochromocytomájával kombinálva jelentkezett mindkét nemben, a tervezett humán expozíciónál jóval alacsonyabb expozíciók esetén. A patkányokban megfigyelt neoplasztikus elváltozások klinikai relevanciája bizonytalan, de valószínűleg alacsony. A kabozantinib rasH2 egér modellben nem bizonyult karcinogénnek a tervezett humán terápiás expozíciónál valamivel nagyobb mértékű expozíció esetén.

Patkányoknál a termékenységvizsgálatok csökkent termékenységet mutattak mind a hím, mind a nőstény egyedeknél. Továbbá hypospermatogenesis volt megfigyelhető a kan kutyáknál a humán klinikai expozíciós szintek alatti expozíciós szinteken, a tervezett terápiás adag alkalmazása mellett.

Az embrió-magzat fejlődését érintő vizsgálatokra patkányoknál és nyulaknál került sor. Patkányoknál a kabozantinib posztimplantációs veszteséget, magzati ödémát, farkastorkot/nyúlajkat, dermalis aplasiát és kunkorodó vagy csökevényes farkat eredményezett. Nyulak esetében a kabozantinib változásokat okozott a magzati légyszövetben (csökkent lépméret, kicsi vagy hiányzó közbenső tüdőlebeny), és a magzatoknál megemelkedett az összes fejlődési rendellenesség előfordulása. Az embriót és a magzatot érintő toxicitásra vonatkozó NOAEL és a teratogén adatok a tervezett terápiás adag mellett alatta voltak a humán klinikai expozíciós szinteknek.

Azoknál a fiatal patkányoknál (ezek ti. egy >2 éves gyermekpopulációhoz hasonlíthatók), amelyek kabozantinibet kaptak, megemelkedtek a fehérvérsejtszámmal kapcsolatos paraméterek, csökkent a vérképzés, a serdülőkorú/éretlen nőstények szaporítószerveinek a rendszere (a vagina késleltetett megnyílása nélkül), ezenkívül a fogaknál fellépő rendellenességek, a csontok csökkent ásványianyag-tartalma és sűrűsége, májpigmentáció és az epevezeték hyperplasiája jelentkezett. Úgy tűnt, az uterusszal/petefészekkel és a csökkent végképzéssel kapcsolatos leleti adatok átmenetiek, miközben a csont paramétereire és a májpigmentációra gyakorolt hatás megmaradt. Fiatal patkányoknál (amelyek egy <2 éves gyermekpopulációhoz hasonlíthatók) még nem került sor kiértékelésre.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszula tartalma

Mikrokristályos cellulóz

Kroszkarmellóz-nátrium

Nátrium-keményítő-glikolat

Kolloid vízmentes szilícium-dioxid

Sztearinsav

Kapszulahéj

Zselatin

Fekete vas-oxid (E172) (csak a 20 mg kapszulánál)

Vörös vas-oxid (E172) (csak a 80 mg kapszulánál)

Titán-dioxid (E171)

Jelölőfesték

Sellak

Fekete vas-oxid (E172)

Propilén-glikol

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolható.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PE/PCTFE-Al buboréksomagolás, fóliaborítással, másodlagos, lehegesztett buboréksomagolásba zárva.

A buboréksomagolás tartalma a következők valamelyike:

7 x 20 mg és 7 x 80 mg kapszula (7 napos készlet a 100 mg/nap adagoláshoz)

21 x 20 mg és 7 x 80 mg kapszula (7 napos készlet a 140 mg/nap adagoláshoz)

28 napos készlet, amely a következőket tartalmazza:

56 kapszula (4 buboréksomagolásban, egyenként 7 x 20 mg és 7 x 80 mg kapszulával) (28 napos készlet a 100 mg/nap adagoláshoz)

112 kapszula (4 buboréksomagolásban, egyenként 21 x 20 mg és 7 x 80 mg kapszulával) (28 napos készlet a 140 mg/nap adagoláshoz)

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/890/002	7 x 20 mg és 7 x 80 mg kapszula (7 napos készlet a 100 mg/nap adagoláshoz)
EU/1/13/890/003	21 x 20 mg és 7 x 80 mg kapszula (7 napos készlet a 140 mg/nap adagoláshoz)
EU/1/13/890/005	56 kapszula (4 buboréksomagolásban, egyenként 7 x 20 mg és 7 x 80 mg kapszulával) (28 napos készlet a 100 mg/nap adagoláshoz)
EU/1/13/890/006	112 kapszula (4 buboréksomagolásban, egyenként 21 x 20 mg és 7 x 80 mg kapszulával) (28 napos készlet a 140 mg/nap adagoláshoz)

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2014. március 21.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. január 08.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**
- E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSA ÉRDEKÉBEN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A FELTÉTELES FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY MEGADÁSA ÉRDEKÉBEN

Miután a forgalomba hozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (7) bekezdése szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
<p data-bbox="225 192 1107 293">Adag-összehasonlító vizsgálat (XL-184-401) (140 mg, illetve 60 mg) 112, örökletes vagy sporadikus medullaris pajzsmirigyrákban szenvedő beteg esetében.</p> <p data-bbox="225 331 1158 465">Az MTC-nek mind a sporadikus, mind az örökletes formájában szenvedő betegek alkalmasak a vizsgálatban való részvételre. Tumorgenetikai elemzés céljára friss tumormintákat kell venni a legutóbb áttétessé vált helyről az adag-összehasonlító vizsgálatba bevont betegeknek.</p> <p data-bbox="225 472 1166 846">A minták az RET- és RAS-mutációk alapos kiértékelésén esnek át. A tumorszövetmintáknál először hisztológiai értékelésre, kézi tumordúsításra és DNS-izolálásra kerül sor. Az ebből származó DNS-minták minőségi szempontból történő értékelése PCR-alapú amplifikációs vizsgálattal, valamint az RET M918T-hez szükséges Sanger-szekvenálással történik. Pótmintára lesz szükség, ha az eredeti minta a PCR-minőség-ellenőrzés vagy a Sanger-szekvenálással történt vizsgálat során tönkremegy. A 10-es, 11-es, valamint 13-16-os RET-exonok következő generációs szekvenálására is sor kerül, ami az ismert RET-mutációk túlnyomó többségét érinti. Ezenkívül a mintákat az RAS-gén hotspotjainál (HRAS-, KRAS- és NRAS-gén) jelentkező mutációk szempontjából is kiértékelik.</p> <p data-bbox="225 884 1150 1081">A PK-felmérésekre minden alany esetében (mind a kis, mind a nagy adagot kapó csoportnál) szükség van. Az eredményeket egyrészt a 60 és 140 mg adagszint mellett jelentkező kabozantinib-expozíció kiértékelésére, másrészt a populációs PK-modelleknek, valamint a kabozantinib és a lehetséges metabolitok az expozíciós válasz szempontjából viszonyának a további jellemzésére használják fel ennél a populációnál.</p>	<p data-bbox="1193 192 1377 259">2020. szeptember 30.</p>

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS, 60 mg-os adag

1. A GYÓGYSZER NEVE

COMETRIQ 20 mg kemény kapszula
kabozantinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg kabozantinibbel egyenértékű kabozantinib (*S*)-malát kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula
20 mg
60 mg-os adag

Csomag a 60 mg-os napi adaghoz
21 x 20 mg-os kapszula (napi 60 mg-os adag 7 napos kezeléshez)
Minden 60 mg-os napi adag három szürke 20 mg-os kapszulát tartalmaz.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Orális alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Betegtájékoztató a tasakban.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

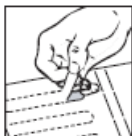
7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Adagolási utasítások
Naponta, étel nélkül vegye be az egy sorban lévő összes kapszulát (a betegek nem ehetnek semmit a kapszulák bevitelét megelőző legalább 2 órában és a bevitelt követő 1 órában). Írja fel az első adag bevitelének dátumát.

1. Nyomja be a fület



2. Fejtse le a hátsó papírt



3. Nyomja át a kapszulát a fólián



8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/890/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

COMETRIQ 20 mg
60 mg/nap adag

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

28 NAPOS KÜLSŐ DOBOZA, 60 mg-os adag (KÉK KOCKÁVAL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

COMETRIQ 20 mg kemény kapszula
kabozantinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg kabozantinibbel egyenértékű kabozantinib (*S*)-malát kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 mg-os adag

28 napos készlet: 84 kapszula (4 buboréksomagolásban, egyenként 21 x 20 mg-os kapszulával) a napi 60 mg-os adaggal történő 28 napos kezeléshez.

Minden 60 mg-os napi adag három szürke 20 mg-os kapszulát tartalmaz.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Orális alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Az adagolási utasításokkal kapcsolatban lásd az egyes buboréksomagolásokat.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/890/004 84 kapszula (4 buboréksomagolásban, egyenként 21 x 20 mg kapszulával)
(28 napos készlet a 60 mg/nap adagoláshoz)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

COMETRIQ 20 mg
60 mg/nap adag

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS 28 napos készlet, 60 mg-os adag (KÉK KOCKA NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

COMETRIQ 20 mg kemény kapszula
kabozantinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg kabozantinibbel egyenértékű kabozantinib (*S*)-malát kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula
20 mg
60 mg-os adag

21 x 20 mg-os kapszula (napi 60 mg-os adag a 7 napos kezeléshez). Egy 28 napos készlet eleme, külön nem forgalmazható.

Csomag a 60 mg-os napi adaghoz
Minden 60 mg-os napi adag három szürke 20 mg-os kapszulát tartalmaz.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Orális alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Betegtájékoztató a tasakban.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

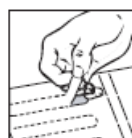
7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Adagolási utasítások
Naponta, étel nélkül vegye be az egy sorban lévő összes kapszulát (a betegek nem ehetnek semmit a kapszulák bevitelét megelőző legalább 2 órában és a bevételt követő 1 órában). Írja fel az első adag bevitelének dátumát.

1. Nyomja be a fület



2. Fejtse le a hátsó papírt



3. Nyomja át a kapszulát a fólián



8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/890/004

84 kapszula (4 buborécsomagolásban, egyenként 21 x 20 mg kapszulával)
(28 napos készlet a 60 mg/nap adagoláshoz)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS, 100 mg-os adag

1. A GYÓGYSZER NEVE

COMETRIQ 20 mg kemény kapszula
COMETRIQ 80 mg kemény kapszula
kabozantinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg vagy 80 mg kabozantinibbel egyenértékű kabozantinib (S)-malát kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula
20 mg és 80 mg
100 mg-os adag

Csomag a 100 mg-os napi adaghoz
7 x 20 mg-os kapszula és 7 x 80 mg-os kapszula (napi 100 mg-os adag 7 napos kezeléshez).
Minden 100 mg-os napi adag egy szürke 20 mg-os kapszulát és egy narancssárga 80 mg-os kapszulát együttesen tartalmaz.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Orális alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Betegtájékoztató a tasakban.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Adagolási utasítások
Naponta, étel nélkül vegye be az egy sorban lévő összes kapszulát (a betegek nem ehetnek semmit a kapszulák bevitelét megelőző legalább 2 órában és a bevételt követő 1 órában). Írja fel az első adag bevitelének dátumát.

1. Nyomja be a fület



2. Fejtse le a hátsó papírt



3. Nyomja át a kapszulát a fólián



8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/890/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
100 mg/nap adag

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

28 NAPOS KÜLSŐ DOBOZA, 100 mg-os adag (KÉK KOCKÁVAL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

COMETRIQ 20 mg kemény kapszula
COMETRIQ 80 mg kemény kapszula
kabozantinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg vagy 80 mg kabozantinibbel egyenértékű kabozantinib (S)-malát kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

100 mg-os adag

28 napos készlet: 56 kapszula (4 buboréksomagolásban, egyenként 7 x 20 mg-os kapszulával és 7 x 80 mg-os kapszulával) a napi 100 mg-os adaggal történő 28 napos kezeléshez.

Minden 100 mg-os napi adag egy szürke 20 mg-os kapszulát és egy narancssárga 80 mg-os kapszulát együttesen tartalmaz.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Orális alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Az adagolási utasításokkal kapcsolatban lásd az egyes buboréksomagolásokat.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/890/005 56 kapszula (4 buboréksomagolásban, egyenként 7 x 20 mg és 7 x 80 mg kapszulával) (28 napos készlet a 100 mg/nap adagoláshoz)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
100 mg/nap adag

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:
NN:

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS 28 napos készlet, 100 mg-os adag (KÉK KOCKA NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

COMETRIQ 20 mg kemény kapszula
COMETRIQ 80 mg kemény kapszula
kabozantinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg vagy 80 mg kabozantinibbel egyenértékű kabozantinib (S)-malát kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula
20 mg és 80 mg
100 mg-os adag

7 x 20 mg-os kapszula és 7 x 80 mg-os kapszula (napi 100 mg-os adag a 7 napos kezeléshez). Egy 28 napos készlet eleme, külön nem forgalmazható.

Csomag a 100 mg-os napi adaghoz
Minden 100 mg-os napi adag egy sötétkék 20 mg-os kapszulát és egy narancssárga 80 mg-os kapszulát együttesen tartalmaz.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Orális alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Betegtájékoztató a tasakban.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

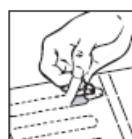
Adagolási utasítások

Naponta, étel nélkül vegye be az egy sorban lévő összes kapszulát (a betegek nem ehetnek semmit a kapszulák bevitelét megelőző legalább 2 órában és a bevitelt követő 1 órában). Írja fel az első adag bevitelének dátumát.

1. Nyomja be a fület



2. Fejtse le a hátsó papírt



3. Nyomja át a kapszulát a fólián



8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/890/005

56 kapszula (4 buborékcsomagolásban, egyenként 7 x 20 mg és 7 x 80 mg kapszulával) (28 napos készlet a 100 mg/nap adagoláshoz)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS, 140 mg-os adag

1. A GYÓGYSZER NEVE

COMETRIQ 20 mg kemény kapszula
COMETRIQ 80 mg kemény kapszula
kabozantinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg vagy 80 mg kabozantinibbel egyenértékű kabozantinib (S)-malát kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula
20 mg és 80 mg
140 mg-os adag

Csomag a 140 mg-os napi adaghoz
21 x 20 mg-os kapszula és 7 x 80 mg-os kapszula (napi 140 mg-os adag 7 napos kezeléshez)
Minden 140 mg-os napi adag három szürke 20 mg-os kapszulát és egy narancssárga 80 mg-os kapszulát együttesen tartalmaz.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Orális alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Betegtájékoztató a tasakban.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Adagolási utasítások
Naponta, étel nélkül vegye be az egy sorban lévő összes kapszulát (a betegek nem ehetnek semmit a kapszulák bevitelét megelőző legalább 2 órában és a bevételt követő 1 órában). Írja fel az első adag bevitelének dátumát.

1. Nyomja be a fület



2. Fejtse le a hátsó papírt



3. Nyomja át a kapszulát a fólián



8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/890/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
140 mg/nap adag

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

28 NAPOS KÜLSŐ DOBOZA, 140 mg-os adag (KÉK KOCKÁVAL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

COMETRIQ 20 mg kemény kapszula
COMETRIQ 80 mg kemény kapszula
kabozantinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg vagy 80 mg kabozantinibbel egyenértékű kabozantinib (S)-malát kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

140 mg-os adag

28 napos készlet: 112 kapszula (4 buboréksomagolásban, egyenként 21 x 20 mg-os kapszulával és 7 x 80 mg-os kapszulával) a napi 140 mg-os adaggal történő 28 napos kezeléshez.

Minden 140 mg-os napi adag három szürke 20 mg-os kapszulát és egy narancssárga 80 mg-os kapszulát együttesen tartalmaz.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Orális alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Az adagolási utasításokkal kapcsolatban lásd az egyes buboréksomagolásokat.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/890/006 112 kapszula (4 buborékcsoomagolásban, egyenként 21 x 20 mg-os és 7 x 80 mg-os kapszula) (28 napos készlet a 140 mg/nap adagoláshoz)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
140 mg/nap adag

19. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

20. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS 28 napos készlet, 140 mg-os adag (KÉK KOCKA NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

COMETRIQ 20 mg kemény kapszula
COMETRIQ 80 mg kemény kapszula
kabozantinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg vagy 80 mg kabozantinibbel egyenértékű kabozantinib (S)-malát kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula

20 mg és 80 mg

140 mg-os adag

21 x 20 mg-os kapszula és 7 x 80 mg-os kapszula (napi 140 mg-os adag 7 napos kezeléshez). Egy 28 napos készlet eleme, külön nem forgalmazható.

Csomag a 140 mg-os napi adaghoz

Minden 140 mg-os napi adag három szürke 20 mg-os kapszulát és egy narancssárga 80 mg-os kapszulát együttesen tartalmaz.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Orális alkalmazás.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Betegtájékoztató a tasakban.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Adagolási utasítások

Naponta, étel nélkül vegye be az egy sorban lévő összes kapszulát (a betegek nem ehetnek semmit a kapszulák bevitelét megelőző legalább 2 órában és a bevitelt követő 1 órában). Írja fel az első adag bevitelének dátumát.

1. Nyomja be a fület



2. Fejtse le a hátsó papírt



3. Nyomja át a kapszulát a fólián



8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

TMC Pharma Services Ltd.
Lodge Farm Barn, Elvetham Park Estate
Fleet Road
Hartley Wintney
Hampshire
RG27 8AS
Nagy-Britannia

Tel: +44 1252 842255

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/890/006 112 kapszula (4 buborékcsomagolásban, egyenként 21 x 20 mg-os és 7 x 80 mg-os kapszulával) (28 napos készlet a 140 mg/nap adagoláshoz)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

COMETRIQ 20 mg kemény kapszula COMETRIQ 80 mg kemény kapszula kabozantinib (S)-malát

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.
A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a COMETRIQ és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a COMETRIQ szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a COMETRIQ-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a COMETRIQ-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a COMETRIQ és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A COMETRIQ egy a medulláris pajzsmirigyrák - egy ritka típusú pajzsmirigyrák, amely műtéttel nem távolítható el, illetve amely átterjedhet más testrészekre is – kezelésére használt gyógyszer.

A COMETRIQ lelassíthatja vagy megállíthatja a medulláris pajzsmirigyrák növekedését. Segíthet az ilyen típusú rákhoz társuló tumorok zsugorításában.

2. Tudnivalók a COMETRIQ szedése előtt

Ne szedje a COMETRIQ-et,

- ha allergiás a katozantinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A COMETRIQ szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha:

- magas a vérnyomása
- hasmenése van
- nemrégiben vért köhögött fel, vagy erős vérzése volt
- egy hónapon belül műtete volt (vagy ha Önnél valamilyen sebészeti eljárást terveznek), beleértve a fogászati eljárásokat

- az elmúlt 3 hónapban sugárkezelésben részesült
- gyulladásos bélbetegsége van (pl. Crohn-betegség vagy ulceratív colitis vagy diverculitis)
- azt közölték Önnel, hogy rákja áttért a légutakra vagy a nyelőcsőre
- nemrégiben vérrög képződött a lábszárában, sztrókot vagy szívrohamot kapott
- szívritmust szabályozó gyógyszereket szed, alacsony a pulzusszáma, vagy valamilyen problémája van a szívével vagy vére kalcium-, kálium-, illetve magnézium-szintjével
- súlyos máj- vagy vesebetegségben szenved.

Közölje kezelőorvosával, ha ezek bármelyike az Ön esetében fennáll. Lehet, hogy ezek kezelést igényelnek, illetve kezelőorvosa dönthet a COMETRIQ adagjának megváltoztatása mellett, vagy a kezelést teljes egészében le is állíthatja. Lásd 4. pont: „*Lehetséges mellékhatások*”.

Fogorvosával is közölnie kell, hogy COMETRIQ-et szed, fontos, hogy a COMETRIQ-kel történő kezelés során gondoskodjon a megfelelő szájápolásról.

Gyermekek és serdülők

A COMETRIQ szedése gyermekek vagy serdülők esetében nem javasolt. A COMETRIQ-nek a 18 évnél fiatalabbakra gyakorolt hatása nem ismert.

Egyéb gyógyszerek és a COMETRIQ

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható gyógyszereket. Ennek oka, hogy a COMETRIQ hatással lehet bizonyos más gyógyszerek hatására. Ugyanakkor bizonyos gyógyszerek is hatással lehetnek a COMETRIQ hatására. Ez azt jelentheti, hogy kezelőorvosának meg kell változtatnia az Ön által szedett adago(ka)t.

- Gombás fertőzések kezelésére használt gyógyszerek, pl. itrakonazol, ketokonazol és -poszakoanól
- Bakteriális fertőzések kezelésére használt gyógyszerek (antibiotikumok, pl. eritromicin, klaritromicin és rifampicin)
- Allergia elleni gyógyszerek, pl. fexofenadin és ranolazin
- Szteroidok, amelyeket a gyulladás csökkentésére vagy az immunrendszer számos különböző betegségének a kezelésére használnak
- Epilepszia vagy görcsrohamok kezelésére használt gyógyszerek, pl. fenitoin, karbamazepin és fenobarbitál
- Orbáncfüvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövénykészítmények, amelyeket néha depresszió vagy a depresszióval összefüggő olyan állapotok kezelésére használnak, mint a szorongás
- Vérhígításra használt gyógyszerek, pl. warfarin
- A magas vérnyomás vagy egyéb szívproblémák kezelésére használt gyógyszerek, pl. aliszkiren, ambrizentán, dabigatrán etexilát, digoxin, talinolol és tolvaptán
- Diabétesz kezelésére használt gyógyszerek, pl. szaxagliptin és szitagliptin
- A köszvény kezelésére használt gyógyszerek, pl. kolkicin
- A HIV vagy AIDS kezelésére használt gyógyszerek, pl. ritonavir, maravirok és emtricitabin
- A vírusfertőzések kezelésére használt gyógyszerek, pl. efavirenz
- Az átültetett szerv kilökődésének megakadályozására használt gyógyszerek (ciklosporin), valamint a ciklosporinalapú kezelési sémák reumás ízületi gyulladás vagy pikkelysömör esetén

Orális fogamzásgátlók

Ha a COMETRIQ-et orális fogamzásgátlók alkalmazása alatt szedi, lehet, hogy az orális fogamzásgátlók hatásukat veszítik. A COMETRIQ szedése alatt, és legalább 4 hónapig a kezelés befejezése után mechanikus (barrier) fogamzásgátlót (pl. kondom vagy pesszárium) is alkalmaznia kell.

A COMETRIQ bevétele étellel

A COMETRIQ-et nem szabad étellel bevenni. Ön nem ehet semmit a COMETRIQ adagjának bevitelét megelőző legalább 2 órában és a bevételt követő 1 órában. Amíg ezt a gyógyszert szedi, ne fogyasszon grépfrúttartalmú termékeket, mivel a grépfrút megemelheti vérében a COMETRIQ szintjét.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Amíg COMETRIQ-kel kezelik, ne essen teherbe. Ha Ön vagy partnere teherbe eshet, a kezelés során és a kezelés befejezését követő legalább 4 hónapig használjon alkalmas fogamzásgátlót. Kezelőorvosával beszéljen arról, hogy milyen módszerei megfelelőek a fogamzásgátlásnak, amíg a COMETRIQ-et szedi. Lásd 2. pont.

Közölje kezelőorvosával, ha Ön vagy partnere terhes lesz, illetve azt tervezi, hogy teherbe esik, mialatt COMETRIQ-kel kezelik.

A COMETRIQ szedése ELŐTT beszéljen kezelőorvosával, ha Ön vagy partnere gyermeket szeretne, illetve ha gyermekszülést tervez a kezelés befejezését követően. Lehetséges, hogy termékenységét a COMETRIQ-kel történő kezelés befolyásolja.

A COMETRIQ-et szedő nők nem szoptathatnak a kezelés során és legalább 4 hónapig a kezelés befejezését követően, mivel a kabozantinib és/vagy metabolitjai kiválasztódhatnak az anyatejben és károsíthatják az Ön gyermekét.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Gépkocsivezetéskor vagy gépek kezelésekor legyen óvatos. Tartsa szem előtt, hogy a COMETRIQ-kel történő kezelés Önnél fáradtságot vagy gyengeséget válthat ki.

3. Hogyan kell szedni a COMETRIQ-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ennek a gyógyszernek a szedését addig kell folytatnia, amíg kezelőorvosa a kezelés leállítása mellett nem dönt. Ha súlyos mellékhatásokat tapasztal, kezelőorvosa dönthet adagjának a megváltoztatása vagy a kezelésnek az eredetileg tervezettnél korábban történő abbahagyása mellett. Orvosa dönti majd el, vajon szükség van-e adagjának a módosítására, különösen a COMETRIQ-kel történő kezelés első nyolc hetében.

A COMETRIQ-et naponta egyszer kell szedni. Az Önnek felírt adagtól függően, a beveendő kapszulák száma a következő:

- 140 mg (1 narancssárga 80 mg-os kapszula és 3 szürke 20 mg-os kapszula)
- 100 mg (1 narancssárga 80 mg-os kapszula és 1 szürke 20 mg-os kapszula)
- 60 mg (3 szürke 20 mg-os kapszula)

Kezelőorvosa határozza majd meg az Ön számára megfelelő adagot.

A kapszulák buboréksomagolásba vannak csomagolva, a felírt adag szerint szervezve. Mindegyik buboréksomagolás hét napi (egy heti) adaghoz elegendő kapszulát tartalmaz. Az Ön kapszulái 28 napos készlet formájában is kaphatók, amely 28 napra elegendő kapszulát tartalmaz. 4 buboréksomagolás formájában, mindegyik hét napra elegendő kapszulával.

Mindennap az ugyanabban a sorban lévő összes kapszulát szedje be. Alább, a 6. pontban talál további információt a buboréksomagolással kapcsolatban, beleértve azt is, hogy hány kapszulát fog szedni, és hogy összesen hány kapszula van egy buboréksomagolásban. Hogy ne felejtse el a

megfelelő adagot beszedni, írja fel az első adag beszedésének dátumát a kapszulák mellé. Az adott adag beszédése érdekében a kapszulák eltávolításához:

1. Nyomja be a fület



2. Fejtse le a hátsó papírt



3. Nyomja át a kapszulát a fólián



A COMETRIQ-et **nem** szabad étellel beszedni. Ön nem ehet semmit a COMETRIQ bevitelét megelőző legalább 2 órában és a bevételt követő 1 órában. A kapszulákat egyesével, vízzel kell lenyelnie. Ne nyissa fel a kapszulákat.

Ha az előírtnál több COMETRIQ-et vett be

Ha az előírtnál több COMETRIQ-et vett be, beszéljen kezelőorvosával, vagy azonnal keresse fel a kapszulákkal és ezzel a betegtájékoztatóval együtt a kórházat.

Ha elfelejtette bevenni a COMETRIQ-et

- Ha még legalább 12 óra van hátra a következő adagig, akkor vegye be a kimaradt adagot, amint eszébe jut. A következő adagot rendes időben vegye be.
- Ha a következő adag kevesebb, mint 12 óra múlva esedékes, akkor ne vegye be a kimaradt adagot. A következő adagot rendes időben vegye be.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ha mellékhatást tapasztal, kezelőorvosa közölheti, hogy a COMETRIQ-et kisebb adagban kell szednie. Kezelőorvosa más gyógyszert is felírhat, amely segít a mellékhatások enyhítésében.

Azonnal közölje kezelőorvosával, ha a következő mellékhatások bármelyikét észleli – lehet, hogy sürgős orvosi kezelést igényel:

- Tünetek, beleértve a hasi fájdalmat, hányingert, hányást, székrekedést vagy lázat. Ezek tünetei lehetnek egy gasztróintestinális perforációnak, amely egy az Ön gyomrában vagy beleiben kialakult lyuk, és amely életveszélyes lehet.
- Duzzanat, fájdalom a kézben és a lábban vagy légszomj.
- Nem gyógyuló seb.
- Vérhányás vagy -köhögés, amely során a vér esetleg világospiros vagy úgy néz ki, mint a kávézacc.
- A szájbán, fogaknál és/vagy állkapocsban fellépő fájdalom, duzzanat vagy sebek a szájbán, pállott száj, zsibbadtság vagy olyan érzés az állkapocsban, mintha az nehezen mozogna, vagy valamelyik fog kilazulása. Mindez lehet, hogy az állkapocsot érintő csontkárosodás (oszteonekrózis) tünete.

- Görcrohamok, fejfájás, zavartság vagy koncentrációs nehézség. Lehet, hogy ezek egy a reverzibilis poszterior leukoencefalopátia szindrómájának (RPLS) nevezett állapot tünete. Az RPLS ritka (100 emberből kevesebb mint 1-et érint).

További mellékhatások:

Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több, mint 1 embert érinthet)

- Gyomor panaszok, beleértve a hasmenést, hányingert, hányást, székrekedést, emésztési zavart és hasfájást
- Hólyagosodás, a kéz vagy a talp esetében fellépő fájdalom, kiütés vagy bőrpír, száraz bőr
- Étvágycsökkenés, súlycsökkenés, megváltozott ízérzékelés
- Fáradtság, gyengeség, fejfájás, szédülés
- Hajszínváltozások (világosodás), hajhullás
- Hipertónia (a vérnyomás megemelkedése)
- A szájat vagy torkot érintő pirosság, duzzanat vagy fájdalom, nehézség a beszédben, rekedtség
- Az általános egészségi állapotnak és a máj állapotának a figyelemmel kísérésére használt vérvizsgálatok eredményeiben beállt változás, alacsony elektrolitszintek (pl. magnézium, kalcium vagy kálium)
- Ízületi fájdalom, izomgörcsök
- Megduzzadt nyirokmirigyek

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 embert érinthet)

- Szorongás, depresszió, zavartság
- Általános fájdalom, mellkasi vagy izomfájdalom, fülfájás, fülzúgás
- A végtagokban fellépő gyengeség vagy csökkent érzékelés, illetve bizsergés
- Hidegrázás, remegés
- Kiszáradás
- A has vagy a hasnyálmirigy gyulladása
- Az ajkak vagy a szájsarkak gyulladása
- A szőrszálak gyökerénél fellépő gyulladás, akne, hólyagok (a kezek és lábfejek kivételével testének különböző részein)
- Duzzanat az arcon és más testrészekon
- Ízérezékelés csökkenése
- Alacsony vérnyomás (a vérnyomás csökkenése)
- Pitvarfibrilláció (gyors és rendszertelen szívverés)
- A bőr kivilágosodása, pikkelyesedő bőr, szokatlanul sápadt bőr
- Abnormális szőrösödés
- Aranyeres csomók
- Tüdőgyulladás
- A szájban, fogaknál és/vagy állkapocsban fellépő fájdalom, duzzanat vagy sebek a szájban, pállott száj, zsibbadtság vagy olyan érzés az állkapocsban, mintha az nehezen mozogna, vagy valamelyik fog kilazulása
- Csökkent pajzsmirigy-aktivitás; a tünetek körébe a következők tartozhatnak: fáradtság, hízás, székrekedés, fázékonyosság és száraz bőr
- Repedés vagy lyuk vagy vérzés a gyomorban vagy a belekben, a végbél gyulladása vagy beszakadása, vérzés a tüdőben vagy a légcsőben (légutak)
- A légcső (légutak), a nyelőcső vagy a tüdő szövetében kialakult abnormális összeköttetés
- A has vagy a medence területén, illetve a fogaknál/ínyénél fellépő tályog (duzzanattal és gyulladással együtt járó gennygyülem)
- Vérrögök a vénákban és a tüdőben
- Szélütés
- A bőrön, szájban vagy nemi szerveken fellépő gombás fertőzés
- Nehezen gyógyuló sebek
- Fehérje vagy vér a vizeletben, epekő, fájdalmas vizelet

- Homályos látás
- Bilirubinszint megemelkedése a vérben (ami sárgaságot/sárga bőrt vagy szemet eredményezhet)
- A fehérjék szintjének csökkenése a vérben

Ritka mellékhatások (100-ból 1 embert érinthet)

- A nyelőcső gyulladása; a tünetek körébe tarthat a gyomorégés, mellkasi fájdalom, hányinger, megváltozott ízlelés, felfúvódás, böfögés és emésztési zavar
- Az emésztőrendszer szövetében fellépő szakadás vagy abnormális összeköttetés; a tünetek körébe tarthat a súlyos vagy makacs gyomorfájás
- Fertőzés és gyulladás a tüdőben, a tüdő összeomlása
- Bőrfekély, ciszták, piros pontok az arcon vagy a combon
- Az arcon fellépő fájdalom
- Változások a vérrögképződés vagy a vörösvértestek mérésére szolgáló vizsgálatok eredményeiben
- Az izmok koordinációjának csökkenése, a vázizomzat károsodása
- Figyelemcsökkenés, eszméletvesztés, megváltozott beszéd, delírium, abnormális álmok
- Vérrögök a verőerekben
- Mellkasi fájdalom verőér-elzáródás miatt, gyors szívverés
- Máj-, vesekárosodás
- Halláscsökkenés
- A szemben fellépő gyulladás, szürkehályog
- Menstruáció leállása, vaginális vérzés
- Egy, a poszterior reverzibilis encefalopátia szindrómának (PRES) vagy a reverzibilis poszterior leukoencefalopátia szindrómának (RPLS) nevezett állapot, a következő tünetekkel: görcsrohamok, fejfájás, zavartság vagy koncentrációs nehézség

Nem ismert (ismeretlen gyakoriság)

- Szívroham

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a COMETRIQ-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (/EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a COMETRIQ

A készítmény hatóanyaga a kabozantinib (*S*)-malát.

A COMETRIQ 20 mg-os kapszulák 20 mg kabozantinibbel egyenértékű kabozantinib (*S*)-malátot tartalmaznak.

A COMETRIQ 80 mg-os kapszulák 80 mg kabozantinibbel egyenértékű kabozantinib (*S*)-malátot tartalmaznak.

Egyéb összetevők:

- **Kapszula tartalma:** mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, nátrium-keményítő-glikolát, koloid vízmentes szilícium-dioxid és sztearinsav
- **Kapszulahéj:** zselatin és titán-dioxid (E171)
 - A 20 mg-os kapszulák fekete vas-oxidot (E172) is tartalmaznak
 - A 80 mg-os kapszulák vörös vas-oxidot (E172) is tartalmaznak
- **Jelölőfesték:** sellak máz, fekete vas-oxid (E172) és propilén-glikol

Milyen a COMETRIQ külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A COMETRIQ 20 mg kapszulák szürkék, és egyik oldalukon a következő felirat szerepel: „XL184 20mg”.

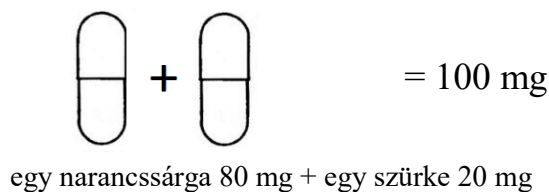
A COMETRIQ 80 mg kapszulák narancssárgák, és egyik oldalukon a következő felirat szerepel: „XL184 80mg”.

A COMETRIQ kapszulák csomagolása buborékcsoomagolásban, a felírt adag szerint rendszerezve. Mindegyik buborékcsoomagolás 7 napra elegendő gyógyszert tartalmaz. A buborékcsoomagolás mindegyik sora a napi adagot tartalmazza.

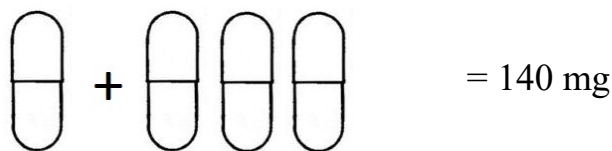
A 60 mg-os napi adagot tartalmazó buborékcsoomagolás huszonegy 20 mg-os kapszulát tartalmaz, összesen 7 napi adagot. Mindegyik napi adag egyazon sorban van és három 20 mg-os kapszulát tartalmaz:



A 100 mg-os napi adagot tartalmazó buborékcsoomagolás hét 80 mg-os kapszulát és hét 20 mg-os kapszulát tartalmaz, összesen 7 napi adagot. Mindegyik napi adag egyazon sorban van és három 80 mg-os kapszulát, valamint egy 20 mg-os kapszulát tartalmaz:



A 140 mg napi adagot tartalmazó buborékcsoomagolás hét 80 mg-os kapszulát és huszonegy 20 mg-os kapszulát tartalmaz, összesen 7 napi adagot. Mindegyik napi adag egyazon sorban van, és három 80 mg-os kapszulát, valamint három 20 mg-os kapszulát tartalmaz:



egy narancsszárga 80 mg + három szürke 20 mg

A COMETRIQ kapszulák 28 napos készlet formájában is kaphatók:

84 kapszula (4 buboréksomagolásban, egyenként 21 x 20 mg-os kapszulával) (60 mg/napos adag)

56 kapszula (4 buboréksomagolásban, egyenként 7 x 20 mg-os kapszulával és 7 x 80 mg-os kapszulával) (100 mg/napos adag)

112 kapszula (4 buboréksomagolásban, egyenként 21 x 20 mg-os kapszulával és 7 x 80 mg-os kapszulával) (140 mg/napos adag)

Mindegyik 28 napos készlet 28 napra elegendő gyógyszert tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Franciaország

Gyártó

Catalent UK Packaging Limited
Lancaster Way
Wingates Industrial Park
Westhoughton
Bolton
Lancashire
BL5 3XX
Nagy-Britannia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez.

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

Ipsen NV Guldenensporenpark 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

Deutschland, Österreich

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

Eesti

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen ΕΠΕ

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

España

Ipsen Pharma, S.A.
Torre Realia, 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

Magyarország

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

Nederland

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

Polska

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

Portugal

Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.
Alameda Fernão Lopes, nº 16-11º
Miraflores P-1495 - 190 Algés
Portugal
Tel: + 351 - 21 - 412 3550

Slovenská republika

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

United Kingdom

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ezt a betegtájékoztatót is módosítja.

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.