

I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

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 tartalmaz 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 reszekálható, lokálisan előrehaladott vagy metasztázisos, medulláris pajzsmirigy-karcinómában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallt.

Azoknál a betegeknél, akiknél a transzfekeció 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 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A COMETRIQ-kel történő kezelést a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában járatos orvosnak kell elkezdenie.

Adagolás

A COMETRIQ (kabozantinib) kapszulák nem bioegyenértékűek a CABOMETYX (kabozantinib) tablettákkal, és nem használhatók egymás helyett (lásd 5.2 pont).

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 adagolás megszakítása javasolt a CTCAE szerinti 3-as besorolású vagy súlyosabb toxicitás, illetve a torelálhatatlan, 2-es besorolású toxicitás esetén.

Az adag csökkentése javasolt olyan eseményeknél, amelyek, ha tartósak, súlyosak vagy torelálhatatlanná 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, hypertensio, tenyér-talp erythrodysaesthesia szindróma (palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome PPES) és gastrointestinalis (GI) események (hasi vagy a szájban fellépő fájdalom, nyálkahártya-gyulladás, székrekedés, hasmenés, hányás).

Bizonyos súlyos nemkívánatos reakciók (pl. GI sipoly) kialakulása a kumulatív dózistól függhet, így ezek az események a kezelés későbbi szakaszában 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, kellő körültekintéssel kell alkalmazni, ugyanakkor el kell kerülni azoknak az egyidejűleg alkalmazott gyógyszereknek a tartós alkalmazását, amelyek a CYP3A4 erős induktorai (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

Kabozantinibek időseknél (≥ 65 év) történő alkalmazása esetén specifikus adagmódosításra nincs szükség. Legalább 75 éves alanyoknál azonban a súlyos nemkívánatos események számának növekvő trendje volt megfigyelhető.

Rassz

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

Vesekárosodás

A kabozantinibet enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél kellő körültekintéssel kell alkalmazni.

A kabozantinib alkalmazása nem javasolt súlyos fokú vesekárosodás esetén, mert biztonságosságát és hatásosságát ebben a populációban nem igazolták.

Májkárosodás

Az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a kabozantinib javasolt adagja napi egyszeri 60 mg. Ezeknél a betegeknél az általános biztonságosság szoros ellenőrzése ajánlott (lásd 5.2 pont), mivel szükség lehet a dózis módosítására vagy az adagolás megszakítására. A kabozantinib alkalmazása nem javasolt súlyos fokú májkárosodás esetén, mert biztonságosságát és hatásosságát ebben a populációban nem igazolták.

Szívelégtelenségben szenvedő betegek

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

Gyermekek és serdülők

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

Az alkalmazás módja

A COMETRIQ szájon át történő alkalmazásra szánt készítmény. 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 az adagolás megszakításra a kabozantinibbel kezelt betegek 79%-ánál, illetve 72%-ánál került sor az kulcsfontosságú (pivotális) klinikai vizsgálat során. Két dóziscsökkentésre volt szükség a betegek 41%-ánál. Az első adagcsökkentésig eltelt medián idő 43 nap, az adagolás első megszakításáig eltelt medián idő pedig 33 nap volt. Ezért javasolt a betegek szoros megfigyelése a kezelés első nyolc hetében (lásd 4.2 pont).

Hepatotoxicitás

A kabozantinib-kezelésben részesülő betegeknél gyakran megfigyelték a májfunkciós vizsgálatok eltéréseit (a glutamát-piruvát-transzamináz- [GPT/ALAT], a glutamát-oxálacetát-transzamináz- [GOT/ASAT] és a bilirubinszint emelkedése). Javasolt a májfunkciós vizsgálatok (GPT-, GOT- és bilirubinszint-mérés) elvégzése a kabozantinib-kezelés megkezdése előtt, és a paraméterek szoros monitorozása a kezelés alatt. A májfunkciós vizsgálatok eredményének a kabozantinib-kezeléssel összefüggésbe hozható rosszabbodása esetén (azaz ahol más ok nem nyilvánvaló) a 4.2 pontban foglalt ajánlások szerint csökkenteni kell a dózist, vagy a kezelést meg kell szakítani.

Perforáció, sipoly és intraabdominalis tályog

A kabozantinibbel kapcsolatban súlyos, néha halálos gastrointestinalis (GI) perforációk és sipolyok, valamint intraabdominalis tályogok kialakulását figyelték meg. Azoknál a betegeknél, akik esetében nemrégiben sugárkezelésre került sor, gyulladásos bélbetegség (pl. Crohn-betegség, ulceratív colitis, peritonitis vagy diverticulitis), a légcső, a hörgők vagy a nyelőcső tumoros beszűrődése, a gastrointestinalis rendszert érintő korábbi műtétből származó komplikációk (különösen akkor, ha ahhoz késedelmes vagy nem maradéktalan gyógyulás is társul), illetve a mellkasi üreget érintő korábbi sugárterápiából származó komplikációk (beleértve a mediastinumot is) valamelyike fennáll, a beteg állapotát körültekintően ki kell értékelni, a kabozantinib-kezelés megkezdése előtt, később pedig gondosan monitorozni kell a beteget a perforációk és sipolyok tüneteinek kialakulása tekintetében. A terápia megkezdését követően – mucositis fellépése esetén – a nem a gastrointestinalis rendszert érintő sipolyok jelenlétét, 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.

Thromboemboliás események

Kabozantinib-kezelés mellett vénás thromboemboliás eseményeket, köztük tüdőembóliát, és néha halálos kimenetelű artériás thromboembóliát figyeltek 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 összefüggésben súlyos, néha halálos kimenetelű vérzést is megfigyeltek. A kabozantinib-terápia megkezdését megelőzően gondosan ki kell értékelni azon betegek állapotát,

akiknél bizonyíték van a légső vagy a hörgők tumor általi érintettségére, vagy akik kórelőzményében vérkőpés szerepelt a kezelés megkezdése előtt. Nem szabad kabozantinibet adni olyan betegeknek, akiknél súlyos vérzés vagy nemrégiben vérkőpés történt.

Aneurysma és arteria-dissectio

A VEGF-jelűtgátlók alkalmazása a hipertoniás és a nem hipertoniás betegeknek egyaránt aeurysmák és/vagy arteria-dissectiók kialakulását segítheti elő. A kabozantinib-kezelés megkezdése előtt ezt a kockázatot gondosan mérlegelni kell az olyan rizikófaktorokkal rendelkező betegeknek, mint hipertonia vagy a kórtörténetben előforduló aneurysma.

Gastrointestinalis (GI) zavarok

Hasmenés, hányinger / hányás, étvágycsökkenés és stomatitis / szájüregi fájdalom voltak a leggyakrabban jelentett gastrointestinalis mellékhatások (lásd 4.8 pont). Gyors orvosi beavatkozás szükséges, beleértve az antiemetikumokkal, hasmenés elleni gyógyszerekkel vagy antacidokkal végzett szupportív kezelést, a dehydratio, az elektrolitegyensúly-zavar és a fogyás megelőzése érdekében. Tartós vagy visszatérő, jelentős gastrointestinalis mellékhatások esetén meg kell fontolni a kabozantinib-kezelés megszakítását vagy az adag csökkentését, illetve a kabozantinib-kezelés végleges leállítását (lásd 4.2 pont).

Sebvel kapcsolatos szövődmények

A kabozantinibvel összefüggésben sebvel kapcsolatos szövődményeket is megfigyeltek. Ha lehet, a kabozantinib-kezelést abba kell hagyni a tervezett műtét (beleértve a fogászati műtéteket vagy az invazív fogászati beavatkozásokat is) előtt legalább 28 nappal. A műtétet követően a kabozantinib-kezelés folytatására irányuló döntésnek az egészséges sebgyógyulás klinikai megítélésén kell alapulnia. A kabozantinib alkalmazását meg kell szakítani azoknál a betegeknek, akiknél az orvosi beavatkozást igénylő sebgyógyulási szövődmények lépnek fel.

Hypertensio

A kabozantinibvel kapcsolatban hipertenziót figyeltek meg, beleértve a hipertensiv crisis is. A kabozantinib-kezelés megkezdése előtt megfelelően be kell állítani a vérnyomást. A kabozantinib-kezelés megkezdését követően a vérnyomás korán elkezdett, rendszeres monitorozása szükséges, és szükség szerint a beteget megfelelő antihipertenzív terápiával kell kezelni. Az antihipertenzív gyógyszerek alkalmazása ellenére továbbra is fennálló hipertensio esetén a kabozantinib-kezelést meg kell szakítani mindaddig, amíg a vérnyomás nem normalizálódik, ezt követően a kabozantinib-kezelést csökkentett adaggal folytatni lehet. A kabozantinib-kezelést le kell állítani, ha a hipertensio az antihipertenzív kezelés és a kabozantinib adagjának csökkentése ellenére is súlyos és tartós. Hypertensiv crisis esetén a kabozantinib-kezelést le kell állítani.

Osteonecrosis

A kabozantinibvel kapcsolatban az állkapcsot érintő osteonecrosis eseményeket (osteonecrosis of the jaw, ONJ) is megfigyeltek. A szájüreg vizsgálatát el kell végezni a kabozantinib alkalmazásának megkezdése előtt, utána pedig időnként a kabozantinibvel történt kezelés alatt. A betegeket tanácsokkal kell ellátni a szájhigiéne gyakorlatban. A kabozantinib-kezelést legalább 28 nappal a tervezett fogászati műtét vagy invazív fogászati beavatkozás előtt fel kell függeszteni. Körültekintően kell eljárni azoknál a betegeknek, akik az ONJ kialakulására hajlamosító készítményt, pl. biszfoszfonátokat kapnak. A kabozantinib alkalmazását meg kell szakítani azoknál a betegeknek, akiknél ONJ-t tapasztalnak.

Tenyér-talp erythrodysaesthesia szindróma

Tenyér-talp erythrodysaesthesia szindrómát (PPES) is megfigyeltek a kabozantinibvel kapcsolatban. Ha a PPES súlyos, a kabozantinibvel történő kezelés megszakítását fontolóra kell venni. A kabozantinibvel történő kezelést kisebb adag alkalmazása mellett újra kell kezdeni, ha a PPES súlyossága 1-es fokozatúra csökkent.

Proteinuria

A kabozantinibvel kapcsolatban proteinuriát is megfigyeltek. A vizelet fehérjetartalmát rendszeresen mérni kell a kabozantinibvel történő kezelés során. A kabozantinib alkalmazását meg

kell szakítani azoknál a betegeknél, akiknél nephrosis szindróma alakul ki.

Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma

A kabozantinibbel kapcsolatban posterior reverzibilis encephalopathia szindrómát (PRES) is megfigyeltek. Gondolni kell erre a szindrómára azoknál a betegeknél, akiknél erre utaló tünetek, köztük görcsrohamok, fejfájás, látászavar, zavartság vagy megváltozott szellemi működés alakul ki. A kabozantinibbel történő kezelést meg kell szakítani a PRES-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 antiarrhythmias gyógyszereket szednek, illetve azoknál a betegeknél, akiknél releváns, eleve meglévő szívbetegség, bradycardia vagy elektrolitzavar áll fenn. A kabozantinib alkalmazásakor fontolóra kell venni a kezelés közben végzett EKG-vizsgálattal és az elektrolitszintek (szérum-kalcium-, -kálium- és -magnéziumszint) értékének figyelemmel kísérésével történő időszakos monitorozást. Az erős CYP3A4-inhibitorokkal történő egyidejű kezelést, amely megemelheti a kabozantinib plazmakoncentrációját, óvatosan kell alkalmazni.

CYP3A4-induktorok és -inhibitorok

A kabozantinib egy CYP3A4-szubsztrát. A kabozantinibnek az erős CYP3A4-inhibitor ketokonazzal egy időben történő alkalmazása a kabozantinib plazmaexpozíciójának emelkedését eredményezte. Óvatosságra van szükség a kabozantinibnek olyan hatóanyagokkal együtt történő alkalmazásakor, amelyek erős CYP3A4-inhibitorok. A kabozantinibnek az erős CYP3A4-induktor rifampicinnel egy időben történő alkalmazása a kabozantinib plazmaexpozíciójának csökkenését eredményezte. Ezért kerülendő a kabozantinibbel együtt olyan hatóanyagoknak a tartós alkalmazása, amelyek erős CYP3A4-induktorok (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 betegeket figyelmeztetni kell a P-gp-szubsztrát (pl. fexofenadin, aliszkirén, ambriszentán, dabigatrán-etexilát, digoxin, kolchicin, maravirok, pozakonazol, 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.

Segédanyagok

Nátrium

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Egyéb gyógyszerek hatása a kabozantinibre

CYP3A4-inhibitorok és -induktorok

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 egyszeri kabozantinib-dózis plazmaexpozícióját (AUC). Ezért az erős CYP3A4-inhibitorok (pl. ritonavir,

itakonazol, eritromicin, klaritromicin, grépfrútlé) kabozantinibbel együtt történő alkalmazását óvatosan kell végezni.

Az erős CYP3A4-induktor rifampicin (napi 600 mg 31 napon át) egészséges önkénteseknek történő adása (4,3-szeresére) növelte a kabozantinib-clearance-t és 77%-kal csökkentette az egyszeri kabozantinib-dózis plazmaexpozícióját (AUC). Ezért az erős CYP3A4-induktorok (pl. fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbitál vagy az orbáncfűvet [*Hypericum perforatum*] tartalmazó gyógynövénykészítmények) kabozantinibbel együtt történő, tartós alkalmazása kerülendő.

A gyomor pH-ját módosító hatóanyagok

A protonpumpagátló (PPI) ezomeprazol (napi 40 mg, 6 napon át) és egyszeri 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.

Epesavkötők

Az epesavkötők, pl. a kolesztiramin és koleszevelám kölcsönhatásba léphetnek 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 (IC₅₀ = 7,0 µM), de nem szubsztrátja volt a P-glikoprotein transzport tevékenységeknek egy az MDCK-MDR1 sejteket alkalmazó kétirányú vizsgálati rendszerben. Ezért előfordulhat, hogy a kabozantinib megnöveli az együtt alkalmazott P-gp-szubsztrátok plazmakoncentrációját. Amíg kabozantinibet szednek, a betegeket figyelmeztetni kell a P-gp-szubsztrát (pl. fexofenadin, aliszkirén, ambriszentán, dabigatrán-etexilát, digoxin, kolchicin, maravirok, pozakonazol, 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 lehetséges, hogy 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. A kabozantinib nem alkalmazható a terhesség alatt, hacsak a nő klinikai állapota nem igényli a kabozantinibbel történő kezelést.

Szoptatás

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

Termékenység

Nincsenek adatok az emberi termékenységre vonatkozóan. A nem klinikai biztonságossági eredmények alapján a férfi és női termékenység romolhat a kabozantinibbel történő kezelés következtében (lásd 5.3 pontot). Mind a férfiakat, mind a nőket tájékoztatni kell, hogy a kezelés előtt kérjék ki szakember véleményét, és mérlegeteljék a termékenység megőrzésére irányuló intézkedések megtételét.

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

A kabozantinib kismértékben 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: pneumonia, nyálkahártya-gyulladás, hypocalcaemia, dysphagia, kiszáradás, tüdő-embolia és hipertensio. A bármilyen súlyosságú (a betegek legalább 20%-ánál tapasztalt) leggyakoribb nemkívánatos reakciók körébe a következők tartoztak: hasmenés, PPES, testtömegcsökkenés, étvágycsökkenés, hányinger, fáradtság, ízérzésvizsgálat, hajszínváltozás, hipertensio, stomatitis, székrekedés, hányás, nyálkahártya-gyulladás, asthenia és dysphonia.

Laboratóriumi eredmények terén a leggyakoribb eltérések a következők tekintetében jelentkeztek: a glutamát-oxalacetát-transzamináz (GOT/ASAT) szintjének megemelkedése, a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT/ALAT) szintjének megemelkedése, az alkalikus foszfatáz (ALP) szintjének 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 súlyossági fokozatot magukban foglalják, 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 gyakoriságú (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági csoportokon belül a nemkívánatos reakciókat csökkenő súlyossági sorrendben mutatjuk be.

1. táblázat: A kabozantinibvel kapcsolatban jelentett mellékhatások

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	
Gyakori	abszcessus* (beleértve a visceralis, a bőr- és fogtályogot is), pneumonia, folliculitis, gombás fertőzések (beleértve a bőr-, a száj- és a genitális fertőzést is)
Nem gyakori	Aspergilloma
Endokrin betegségek és tünetek	

Gyakori	Hypothyreosis
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	étvágycsökkenés, hypocalcaemia ^c , hypokalaemia ^c , hypomagnesaemia ^c
Gyakori	dehydratio [*] , hypoalbuminaemia ^c , hyperbilirubinaemia ^d , hypophosphataemia ^c
Pszichiátriai kórképek	
Gyakori	szorongás, depressio, zavarodottság
Nem gyakori	abnormális álmok, delirium
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	dysgeusia, fejfájás, szédülés
Gyakori	cerebrovascularis történes [*] , perifériás neuropathia, paraesthesia, ageusia, tremor
Nem gyakori	ataxia, figyelemzavar, hepaticus encephalopathia, eszméletvesztés, beszédzavar, posterior reverzibilis encephalopathia szindróma [*]
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Gyakori	homályos látás
Nem gyakori	cataracta, conjunctivitis
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
Gyakori	fülfájás, tinnitus
Nem gyakori	Hypoacusis
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Gyakori	Pitvarfibrillatio
Nem gyakori	angina pectoris, supraventricularis tachycardia
Nem ismert	myocardialis infarctus
Érbetegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	hypertensio ^{*f}
Gyakori	hypotensio ^g , mélyvénás thrombosis [*] , vénás thrombosis [*] , artériás thrombosis [*] , sápadtság, hideg végtagok
Nem gyakori	hypertensiv crisis ^h
Nem ismert	aneurysma és arteria dissectio
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	dysphonia, oropharyngealis fájdalom
Gyakori	nem-gastrointestinalis fistula [*] (beleértve a trachea, a pneumomediastinum és tracheo-oesophagus sipolyát is), tüdő-embolia [*] , haemorrhagia a légutakban [*] (beleértve a tüdő, a hörgők és a légcső vérzését is), aspirációs pneumonia
Nem gyakori	atelectasia, pharyngealis oedema, pneumonitis, pneumothorax
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori	diarrhoea [*] , nausea [*] , stomatitis, székrekedés, hányás [*] , abdominalis fájdalom ^e , dyspepsia, dysphagia, glossodynia
Gyakori	gastrointestinalis perforatio [*] , gastrointestinalis fistula [*] , gastrointestinalis haemorrhagia [*] , pancreatitis, haemorrhoidok, analis fissura, végbélgyulladás, cheilitis
Nem gyakori	Oesophagitis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Gyakori	Cholelithiasis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	tenyér-talp erythrodysaesthesia szindróma (PPES) [*] , hajszín változások, kiütés, száraz bőr, alopecia, erythema
Gyakori	hyperkeratosis, acne, hólyagok, rendellenes szőrnövekedés, bőrhámlás, a bőr hypopigmentatioja
Nem gyakori	bőrfekély, telangiectasia
Nem ismert	cutan vasculitis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori	arthralgia, izomgörcsök, végtagfájdalom
Gyakori	musculoskeletalis eredetű mellkasi fájdalom, osteonecrosis az állkapocsban [*]

Nem gyakori	Rhabdomyolysis
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Gyakori	proteinuria [*] , dysuria, haematuria
Nem gyakori	akut veseelégtelenség
Gyakori	proteinuria [*] , dysuria, haematuria
Nem gyakori	akut veseelégtelenség
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Nem gyakori	amenorrhoea, vaginalis vérzés
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori	fáradtságérzet, nyálkahártya gyulladás, asthenia
Gyakori	gyengült sebgyógyulási hajlam [*] , hidegrázás, arc-oedema
Nem gyakori	cysta, facialis fájdalom, lokalizált oedema
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Nagyon gyakori	testtömeg csökkenés, szérum GPT/ALT, GOT/AST, és ALP-szint emelkedés, LDH- szint emelkedés a vérben, TSH-szint emelkedés a vérben ^{*d} , thrombocytopenia ^a
Gyakori	kreatinin-szint emelkedés a vérben, lymphopenia ^a , neutropenia ^a , lipáz emelkedés
Nem gyakori	az aktivált parciális thromboplastin idő lerövidülése, az eosinophil leukocyták számának növekedése ^b , emelkedett thrombocytá-szám ^b

* A további jellemzéshez lásd a 4.8 pontot a kiválasztott mellékhatásokról.

A következő kifejezéseket kombinálták a megfelelő frekvencia-kategorizáláshoz:

^a Csökkent haematológiai paraméterek: Lymphopenia és csökkent lymphocytá-szám; Neutropenia és csökkent neutrofilszám; Thrombocytopenia és csökkent vérlemezkészám.

^b Emelkedett haematológiai paraméterek: Emelkedett eosinophil fehérvérsejtszám és eosinophilia; Emelkedett vérlemezkészám és thrombocytosis.

^c Csökkent biokémiai paraméterek: Hypoalbuminaemia és csökkent véralbuminszint; Hypocalcaemia és a vér csökkent kalciumszintje; Hypokalaemia és a vér csökkent káliumszintje; Hypomagnesaemia és a vér csökkent magnéziumszintje; Hypohosphataemia és a vér csökkent foszforszintje.

^d Emelkedett biokémiai paraméterek: Hyperbilirubinaemia és a vér bilirubinszintje emelkedett; Hypotyreosis és a vér emelkedett thyroid-stimuláló-hormon-szintje.

^e Hasi fájdalom, hasi diszkomfort, gyomortáji fájdalom és alhasi fájdalom.

^f Hypertensio és emelkedett vérnyomás.

^g Hypotensio és csökkent vérnyomás.

^h A Cometriq klinikai vizsgálataiban során nem számoltak be hypertensiv crisisről; a gyakoriság a kabozantinibbra vonatkozó összesített adatokon alapul (beleértve a Cabometyx 60 mg tablettá adatait is).

Egyes 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 előzetesen a pajzsmirigy műtéti eltávolítására, 89% pedig pajzsmirigyhormonokat szedett az első adag 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), kontrollos klinikai vizsgálat keretében, daganatos betegeknél (lásd 4.4 pont). 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.

A következő mellékhatások monitorozására és kezelésére vonatkozóan lásd a 4.4 pontot: perforációk, fistulák és intraabdominális tályogok; thrombemboliás események; vérzés; aneurysma és arteria-dissectio; gastrointestinalis zavarok; sebszövődmények; hypertensio; osteonecrosis; tenyér-talp erythroaesthesia szindróma; proteinuria és posterior reverzibilis encephalopathia

szindróma.

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 specifikus kezelés, a túlادagolás lehetséges tüneteit sem tisztázták még.

Gyanítható túlادagolás esetén a kabozantinib szedését abba kell hagyni, és szupportív kezelést kell indítani. 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: L01EX07

Hatásmechanizmus

A kabozantinib egy kis molekula, amely a tumornövekedésben és éréképződésben, a patológiás csont újraképződésében és a rák metasztázisos progressziójában érintett számos receptor tirozin-kináz (RTK-k) gátol. 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 össejtfaktor-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 metasztázisgátlást 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

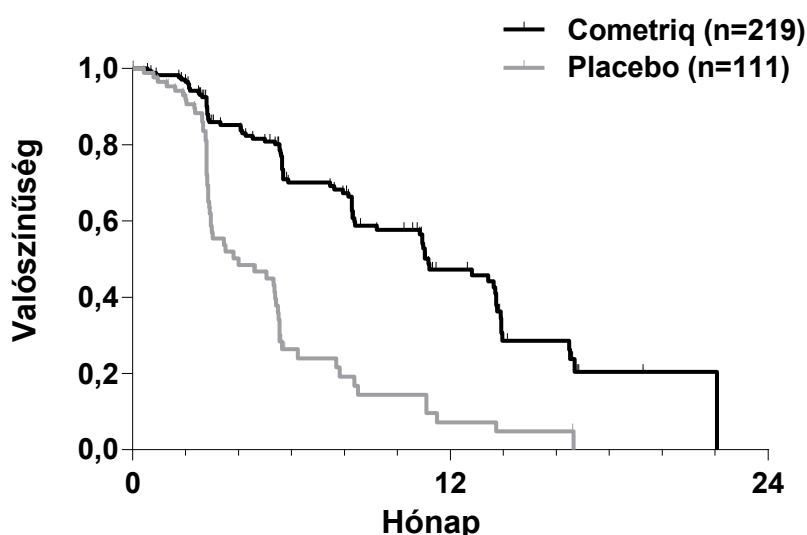
A kabozantinibet (N = 219) a placebóval (N = 111) összehasonlító többközpontos, randomizált, kettős vak vizsgálatra olyan betegeknél került sor, akiknél nem rezekálható, lokálisan előrehaladott vagy metasztázisos MTC állt fenn, a betegség dokumentált, a vizsgálatba való belépést megelőző 14 hónapon belül kialakult 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 a teljes válaszaránynak (ORR) és az teljes túlélésnek (OS) az összehasonlítása volt. A képkötési 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 placebokarhoz tartozó alanyoknál (a rétegzett relatív hazard [HR] = 0,28; 95%-os CI: 0,19, 0,40; $p < 0,0001$; 1. ábra). A PFS-eredmények összegegyeztetők 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 placebokarhoz tartozó alanyoknál ($p < 0,0001$; 2. táblázat). Az objektív válasz medián időtartama 14,6 hónap volt (95%-os CI: 11,1, 17,5) a kabozantinib-karhoz tartozó alanyoknál.

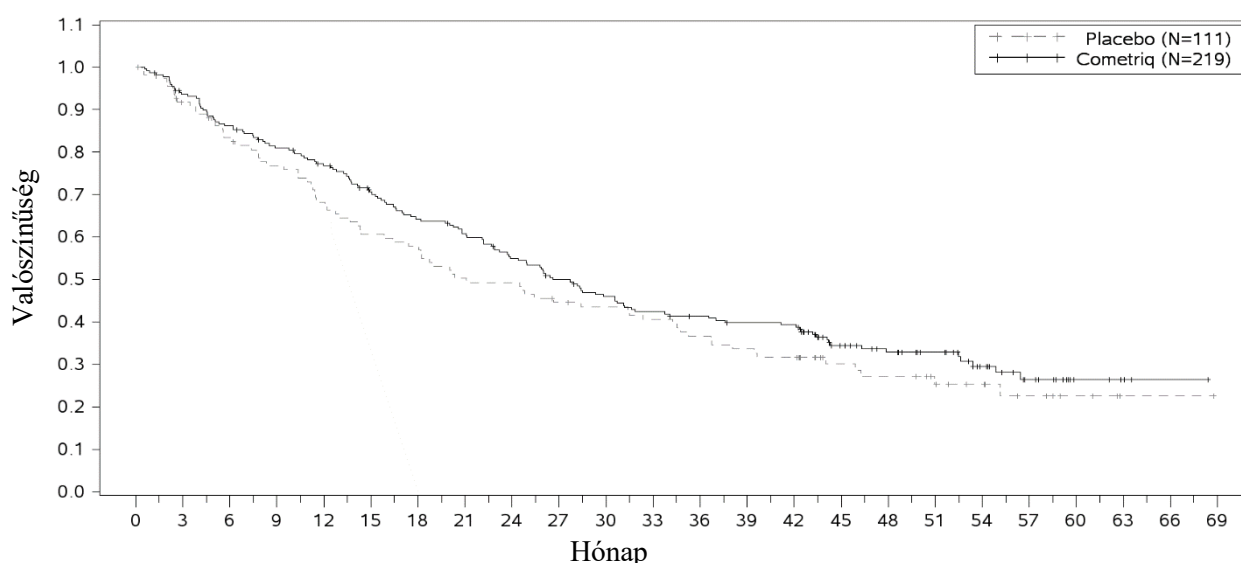
1. ábra: A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-görbéje



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



Cometriq
Placebo

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

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 válaszarány^a (95%-os CI)	27,9% (21,9%, 34,5%)	0%
	p < 0,0001	
Válasz időtartama; medián (95%-os CI)	14,6 hónap (11,1, 17,5)	Nem értelmezhető
Legalább stabil betegséget elérők aránya^b (95%-os CI)	55,3% (48,3%, 62,2%)	13,5% (7,6%, 21,6%)
Kalcitonin-válasz^a	47% (49/104) ^c	3% (1/40) ^c
CEA-válasz^a	33% (47/143) ^c	2% (1/55) ^c

^a Válasz = CR (komplett remisszió) + PR (részleges válasz)

^b Legalább stabil betegséget elérők aránya = SD (stabil betegség) + ORR

^c Azokat a betegeket tartalmazza, akik a válasz szempontjából értékelhetők voltak

RET-mutációs státusz

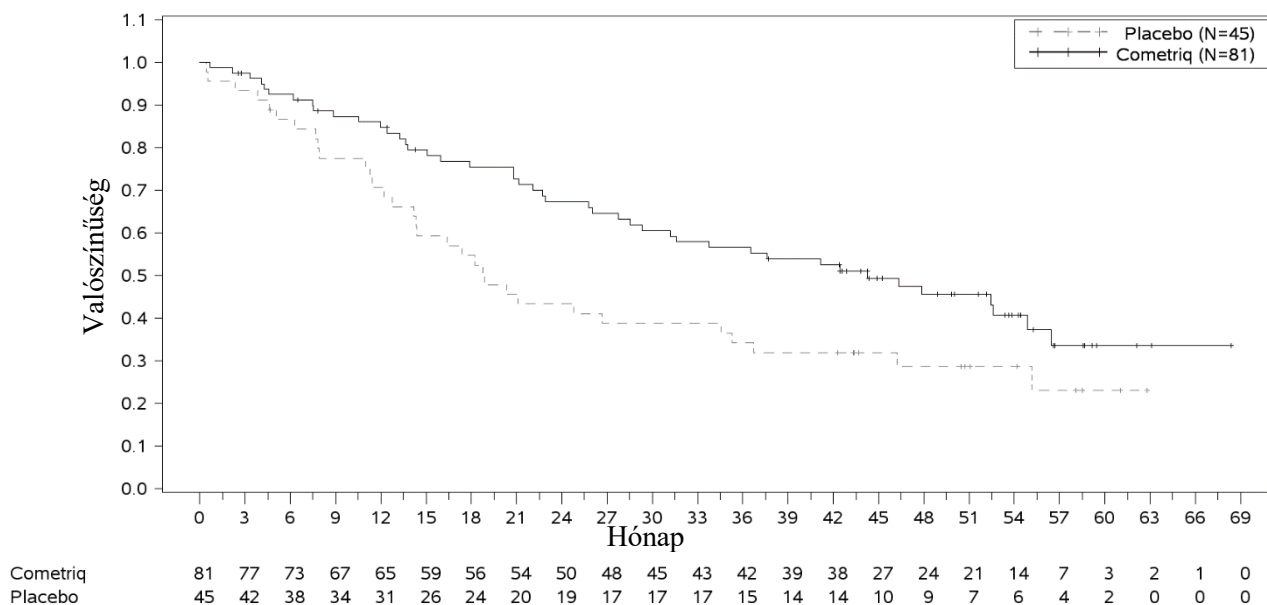
A mutációs státusz meghatározásához elegendő adattal rendelkező 215 alany 78,6%-át (n=169) sorolták be az *RET* mutáció szempontjából pozitívként (közülük 126-an mutattak az M918T mutációra nézve pozitívást) és 21,4%-át (n=46) az *RET* mutáció szempontjából negatívként. További 115 alanyánál az *RET* mutáció státusza nem volt meghatározható, illetve egyértelmű.

Mindhárom alcsoport megemelkedett PFS-t mutatott a kabozantinib-karon a placebokarhoz 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 válaszarány 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 válaszaránya.

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) jelentősen hosszabb volt a PFS (0,15-ös HR), és 31%-os volt az objektív válaszarány. Az RAS mutációnak semmilyen bizonyítékát nem mutató *RET* mutációjából 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 válaszarányuk.

A teljes túlélésben jelentős javulást figyeltek meg a *RET* M918T mutációjából 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 és serdülők

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A kabozantinib orális alkalmazását követően a kabozantinib plazma-csúcskoncentrációját 2-5 órával az adag beadása után éri el. A plazmakoncentráció-idő profilok körülbelül 24 órával a beadás után egy második abszorpciós csúcsot mutatnak, ami arra utal, hogy a kabozantinib beléphet az enterohepaticus körforgásba.

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

Egészséges önkénteseknél, akik egyetlen 140 mg-os adag kabozantinibet kaptak orálisan, a nagy zsírtartalmú étkezés hatására – az éhgyomorra adott kabozantinibhez képest – mérsékelten

megemelkedett a C_{max} és az AUC értéke (41%-kal, illetve 57%-kal). Nincs semmilyen adat az étkezés pontos hatására vonatkozóan akkor, ha az étkezés a kabozantinib alkalmazása után 1 órával történt.

A kabozantinib kapszula és tableta gyógyszerformája között nem sikerült a bioegyenértékűséget igazolni 140 mg egyszeri adagolása esetén egészséges vizsgálati alanyoknál. A tableta gyógyszerforma (CABOMETRYX) C_{max} -értékének 19%-os emelkedését tapasztalták a kapszula gyógyszerformához (COMETRIQ) képest. Az AUC értéke hasonló volt a tableta (CABOMETRYX) és a kapszula (COMETRIQ) gyógyszerformájú kabozantinib estében (kevesebb, mint 10%-os eltéréssel).

Eloszlás

A kabozantinib *in vitro* nagymértékben kötődik a fehérjékhez a humán plazmában ($\geq 99,7\%$). A populáció-farmakokinetikai (PK) modell alapján az eloszlási térfogat (V/F) hozzávetőlegesen 349 l (standard hiba: $\pm 2,73\%$). A kabozantinib fehérjekötődése nem változott az enyhe vagy közepesen súlyos vese- vagy májkárosodásban szenvedő vizsgálati alanyoknál.

Biotranszformáció

A kabozantinib *in vivo* metabolizálódott. Négy metabolit volt jelen a plazmában az anyavegyület expozíciójának 10%-át meghaladó mennyiségben: XL184-N-oxid, XL184 amid hasadási termék, XL184 monohidroxi-szulfát és 6-dezmetil amid hasadási termék szulfát. A két nem konjugált metabolit (XL184-N-oxid és XL184 amid hasadási termék) – amelyek az anyavegyületnek a célnál jelentkező kinázgátlási hatékonyságának $<1\%$ -át mutatják – mindegyike $<10\%$ -át képviseli a gyógyszerrel összefüggő teljes plazmaexpozíciónak.

A kabozantinib *in vitro* szubsztrátja a CYP3A4-metabolizmusnak, mivel egy, a CYP3A4-gyel szemben termelődő neutralizáló antitest $>80\%$ -kal gátolta az XL184 N-oxid metabolit képződését az emberi májmikroszómákkal végzett, 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 neutralizáló antitesteknek semmilyen hatása nem volt a kabozantinib metabolitjának képződésére. A CYP2C9-cel szemben termelődő neutralizáló antitestnek minimális hatása volt a kabozantinib metabolitjának képződésére (azaz $<20\%$ -os csökkenés).

Elimináció

A kabozantinibnek az egészséges önkéntesek bevonásával végzett, egyetlen adagra vonatkozó vizsgálatok során tapasztalt terminális plazmafelezési ideje hozzávetőlegesen 120 óra. Dinamikus 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 visszanyerési időszakon belül az alkalmazott összradioaktivitás hozzávetőlegesen 81%-a volt visszanyerhető, ebből 54% a székletből és 27% a vizeletből.

Farmakokinetikai összefüggések különleges betegcsoportoknál

Vesekárosodás

A vesekárosodásban szenvedő betegekkel folytatott vizsgálat eredményei azt jelzik, hogy a legkisebb négyzetek geometriai átlagának aránya a plazma-kabozantinib- C_{max} és - AUC_{0-inf} esetében 19%-kal, illetve 30%-kal volt nagyobb az enyhe vesekárosodásban 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), valamint 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) a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek, mint az ép vesefunkciójú vizsgálati alanyoknál. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeket nem vizsgáltak.

Májkárosodás

A károsodott májműködésű betegekkel folytatott vizsgálat eredményei azt jelzik, hogy az expozíció (AUC_{0-inf}) 81%-kal, illetve 63%-kal emelkedett az enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban

szenvedő 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 közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő alanyoknál). Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeket nem vizsgáltak.

Rassz

Semmilyen adat nem áll még rendelkezésre a rassz szerinti farmakokinetikai különbségek meghatározására.

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 legmagasabb, nemkívánatos hatást még nem okozó gyógyszer szint (no observed adverse effect level, NOAEL) ezeknél a vizsgálatoknál 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, patkányokkal végzett karcinogenitási vizsgálatban a kabozantinibbal kapcsolatba hozható daganatos elváltozások a jóindulatú phaeochromocytoma fokozott előfordulására korlátozódtak, amely önmagában vagy a mellékvesevelő rosszindulatú phaeochromocytomájával, illetve komplex rosszindulatú phaeochromocytomájával kombinálva jelentkezett mindkét nemnél, a tervezett humán expozíciónál jóval alacsonyabb expozíciók esetén. A patkányoknál 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 olyan expozíciós szinteknél, amelyek elmaradtak a tervezett terápiás adagnak megfelelő humán klinikai expozíciós szintektől.

Az embrió, illetve a magzat fejlődését érintő vizsgálatokat patkányokon és nyulakon végezték. 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 lágyszövetben (csökkent lépméret, kicsi vagy hiányzó közbenső tüdőlebeny), és a magzatoknál megemelkedett az összes fejlődési rendellenesség előfordulása. Az embriót és a magzatot érintő toxicitásra, illetve a teratogenitásra vonatkozó NOAEL alatta voltak a tervezett terápiás adag mellett kialakuló humán klinikai expozíciós szinteknek.

Azoknál a fiatal (>2 éves emberi kornak megfelelő korú) patkányoknál, amelyek kabozantinibet kaptak, megemelkedtek a fehérvérsejtszámmal kapcsolatos paraméterek, csökkent a vérképzés, a nőstények szaporítószerv-rendszere éretlen maradt (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 uteruszal/petefészekkel és a csökkent vérképzéssel kapcsolatos leleti adatok átmenetiek, miközben a csont paramétereire és a májpigmentációra gyakorolt hatás megmaradt. Fiatal (<2 éves emberi kornak megfelelő korú) patkányoknál még nem került sor kiértékelésre.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszulatöltet

mikrokristályos cellulóz
kroszkarmellóz-nátrium
karboximetil-keményítő-nátrium
vízmentes kolloid 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)
propilénlikol

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

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:

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

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

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

28 napos készlet, amely a következőket tartalmazza:

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

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

112 kapszula (4 buboréksomagolásban, egyenként 21×20 mg és 7×80 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/1/13/890/001	21 × 20 mg kapszula (7 napos készlet a 60 mg/nap adagoláshoz)
EU/1/13/890/002	7×20 mg és 7×80 mg kapszula (7 napos készlet a 100 mg/nap adagoláshoz)
EU/1/13/890/003	21×20 mg és 7×80 mg kapszula (7 napos készlet a 140 mg/nap adagoláshoz)
EU/1/13/890/004	84 kapszula (4 buborékcsomagolásban, egyenként 21×20 kapszulával) (28 napos készlet a 60 mg/nap adagoláshoz)
EU/1/13/890/005	56 kapszula (4 buborékcsomagolásban, egyenként 7×20 mg és 7×80 mg kapszulával) (28 napos készlet a 100 mg/nap adagoláshoz)
EU/1/13/890/006	112 kapszula (4 buborékcsomagolásban, egyenként 21×20 mg és 7×80 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: 2021. február 11.

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**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

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

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (PSUR-ok)**

Erre a készítményre a PSUR-okat 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 (RMP)**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) 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.

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)-malátot tartalmaz 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 × 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)

Szájon át történő 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!

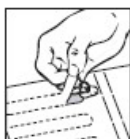
7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

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/1/13/890/001

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 KÉSZLET KÜLSŐ DOBOZA, 60 mg-os adag ("BLUE BOX"-SZAL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

COMETRIQ 20 mg kemény kapszula
kabozantinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg kabozantinibbel egyenértékű kabozantinib-(S)-malátot tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 mg-os adag

28 napos készlet: 84 kapszula (4 buborécsomagolásban, egyenként 21×20 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)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY 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 buborécsomagolásokat.

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 buborékcsomagolásban, egyenként 21 × 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

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 ("BLUE BOX" NÉLKÜL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

COMETRIQ 20 mg kemény kapszula
kabozantinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg kabozantinibbel egyenértékű kabozantinib-(S)-malátot tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Kemény kapszula
20 mg
60 mg-os adag

21 × 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)

Szájon át történő 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 buborékcsomagolásban, egyenként 21 × 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

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

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)-malátot tartalmaz 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 × 20 mg-os kapszula és 7 × 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)

Szájon át történő 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 KÉSZLET KÜLSŐ DOBOZA, 100 mg-os adag ("BLUE BOX"-SZAL)

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)-malátot tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

100 mg-os adag

28 napos készlet: 56 kapszula (4 buborékcsomagolásban, egyenként 7 × 20 mg-os kapszulával és 7 × 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)

Szájon át történő 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 buborékcsomagolásokat.

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 × 20 mg és 7 × 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

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 ("BLUE BOX" 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)-malátot tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

7 × 20 mg-os kapszula és 7 × 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 szürke 20 mg-os kapszulát és egy narancssárga 80 mg-os kapszulát együttesen tartalmaz.

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

Szájon át történő 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

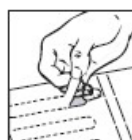
Adagolási utasítások

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/1/13/890/005 56 kapszula (4 buborékcsomagolásban, egyenként 7 × 20 mg és 7 × 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

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

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)-malátot tartalmaz 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 × 20 mg-os kapszula és 7 × 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)

Szájon át történő 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 KÉSZLET KÜLSŐ DOBOZA, 140 mg-os adag ("BLUE BOX"-SZAL)

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)-malátot tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

140 mg-os adag

28 napos készlet: 112 kapszula (4 buborékcsomagolásban, egyenként 21 × 20 mg-os kapszulával és 7 × 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)

Szájon át történő 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 buborékcsomagolásokat.

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 buboréksomagolásban, egyenként 21 × 20 mg-os és 7 × 80 mg-os kapszula) (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

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 KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS 28 napos készlet, 140 mg-os adag ("BLUE BOX" 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)-malátot tartalmaz kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

21 × 20 mg-os kapszula és 7 × 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)

Szájon át történő 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/1/13/890/006

112 kapszula (4 buborékcsomagolásban, egyenként 21 × 20 mg-os és 7 × 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****17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD****18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

COMETRIQ 20 mg kemény kapszula

COMETRIQ 80 mg kemény kapszula

kabozantinib

Mielőtt elkezdni 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?

Milyen típusú gyógyszer a COMETRIQ?

A COMETRIQ a kabozantinib-(S)-malát hatóanyagot tartalmazó daganatellenes gyógyszer. A COMETRIQ egy ritka pajzsmirigy-rák-típus, a medulláris pajzsmirigy-rák műtéttel el nem távolítható vagy más szervekre áttért esetek kezelésére használt gyógyszer.

Hogyan fejti ki hatását a COMETRIQ?

A COMETRIQ gátolja a receptor-tirozin-kináz (RTK) nevű fehérjék hatását, amelyek a sejtek növekedésében és az azokat ellátó új erek kialakulásában játszanak szerepet. Ezek a fehérjék nagy mennyiségben fordulhatnak elő daganatsejtekben, hatásuk gátlásával pedig a COMETRIQ lassíthatja a daganat növekedésének ütemét, és segít megakadályozni azt, hogy a daganat hozzájusson a számára szükséges vérmennyiséghez.

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

2. Tudnivalók a COMETRIQ szedése előtt

Ne szedje a COMETRIQ-et,

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A COMETRIQ szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha:

- magas a vérnyomása;
- aneurizmája (az érfal kiboltosulása és meggyengülése) vagy érfalrepedése van vagy volt;
- hasmenése van;
- nemrégiben vért köhögött fel, vagy jelentős vérzése volt;
- egy hónapon belül műtete volt (vagy ha Önnél valamilyen sebészeti eljárást terveznek), beleértve a fogászati eljárásokat;
- az elmúlt 3 hónapban sugárkezelésben részesült;
- gyulladós bélbetegsége van (például Crohn-betegség, fekélyes vastagbélgyulladás [kolitisz ulceróza] vagy divertikulitisz)
- 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, a szívével vagy vére kalcium-, kálium-, illetve magnéziumszintjével kapcsolatos problémában szenved
- 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 szájjápolásról.

Gyermekek és serdülők

A COMETRIQ szedése gyermekek és serdülők esetében nem javasolt. A COMETRIQ-nek a 18 évesnél 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, például itraconazol, ketokonazol és - pozakozanol
- Bakteriális fertőzések kezelésére használt gyógyszerek (antibiotikumok, például eritromicin, klaritromicin és rifampicin)
- Allergia elleni gyógyszerek, például fexofenadin
- Angina pectorisz (mellkasi fájdalom a szív elégtelen vérellátása miatt) kezelésére használt gyógyszerek, például ranolazin
- Epilepszia vagy görcsrohamok kezelésére használt gyógyszerek, például fenitoin, karbamazepin és fenobarbitál
- Közönséges orbáncfüvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövénykészítmények, amelyeket néha depresszió vagy a depresszióval összefüggő olyan állapotok kezelésére használnak, mint a szorongás
- A véralvadás gátlására használt gyógyszerek, például warfarin és dabigatrán-etexilát
- A magas vérnyomás vagy egyéb szívproblémák kezelésére használt gyógyszerek, például aliszkirén, ambriszentán, digoxin, talinolol és tolvaptán
- Cukorbetegség kezelésére használt gyógyszerek, például szaxagliptin és szitagliptin
- A köszvény kezelésére használt gyógyszerek, például kolchicin
- A HIV vagy AIDS kezelésére használt gyógyszerek, például ritonavir, maravirok és emtricitabin
- A vírusfertőzések kezelésére használt gyógyszerek, például efavirenz

- Az átültetett szerv kilökődésének megakadályozására használt gyógyszerek (ciklosporin), valamint a ciklosporin-alapú kezelési sémák reumás ízületi gyulladás vagy pikkelysömör esetén

Szájon át szedhető fogamzásgátlók

Ha a COMETRIQ-et szájon át szedhető fogamzásgátlók alkalmazása alatt szedi, lehet, hogy az szájon át szedhető fogamzásgátlók hatásukat veszítik. A COMETRIQ szedése alatt, és legalább 4 hónapig a kezelés befejezése után mechanikus (barrier) fogamzásgátlót (például gumióvszer vagy pesszárrium) is alkalmaznia kell.

A COMETRIQ egyidejű bevétele étellel

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 kábószantínib és/vagy metabólítjai kiválasztódhatnak az anyatejbe és káros hatással lehetnek gyermekére.

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.

A COMETRIQ nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

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 leállításával mellett nem dönt. Ha súlyos mellékhatásokat tapasztal, kezelőorvosa dönthet adagjának megváltoztatására vagy a kezelésnek az eredetileg tervezettnél korábban történő abbahagyására mellett. Orvosa dönti majd el, vajon szükség van-e adagjának 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 buborécsomagolásba vannak csomagolva, a felírt adag szerint rendezve. Mindegyik buborécsomagolás hét napi (egy heti) adaghoz elegendő kapszulát tartalmaz. Az Ön kapszulái 28 napos készlet formájában is kaphatók, amely 28 napra elegendő kapszulát tartalmaz, 4 buborécsomagolás formájában, mindegyik hét napra elegendő kapszulával.

Minden nap az ugyanabban a sorban lévő összes kapszulát szedje be. Alább, a 6. pontban talál további információt a buborécsomagolással kapcsolatban, beleértve azt is, hogy hány kapszulát fog szedni, és hogy összesen hány kapszula van egy buborécsomagolásban. 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 bevitelt 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.

Ha idő előtt abbahagyja a COMETRIQ alkalmazását

A kezelés abbahagyása leállíthatja a gyógyszer hatását. Ne hagyja abba a **COMETRIQ**-kezelést, csak akkor, ha ezt megbeszélte kezelőorvosával. Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

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 a gyomor-bélrendszeri perforációnak, a gyomor- vagy bélfal esetlegesen életveszélyes átfúródásának tünetei lehetnek.
- 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 szájban, fogaknál és/vagy állkapocsban fellépő fájdalom, duzzanat vagy sebek a szájban, zsibbadtság vagy olyan érzés az állkapocsban, mintha az nehezen mozogna, vagy valamelyik fog kilazulása. Mindez lehet, hogy az állkapocsot érintő csontkárosodás (osztéonekrózis) tünete.
- Görcsrohamok, fejfájás, zavartság vagy koncentrációs nehézség. Lehet, hogy ezek egy a poszterior reverzibilis encefalopátia szindrómájának (PRES) nevezett állapot jelei. A PRES nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet).
- Súlyos, szünni nem akaró hasmenés.

További mellékhatások:

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

- Emésztőrendszeri panaszok, beleértve a hasmenést, hányingert, hányást, székrekedést, emésztési zavart és hasfájást
- Nyelési nehézség
- Hólyagosodás, a kéz vagy a talp esetében fellépő fájdalom, kiütés vagy bőrpír, száraz bőr
- Étvágycsökkenés, testtömegcsökkenés, megváltozott ízérzékelés
- Fáradtság, gyengeség, fejfájás, szédülés
- Hajszínváltozások (világosodás), hajhullás
- Hipertenzió (a vérnyomás megemelkedése)
- A száját vagy torkot érintő pirosság, duzzanat vagy fájdalom, nehézség a beszédben, rekedtség
- Az általános egészségi állapotnak és a máj állapotának ellenőrzésére szolgáló vérvizsgálatok eredményeiben bekövetkező változás, alacsony elektrolitszintek (például magnézium, kalcium vagy kálium)
- Alacsony vérlemezkeszám
- Ízületi fájdalom, izomgörcsök
- Megduzzadt nyirokmirigyek
- A karok, kezek, lábak vagy lábfejek fájdalma

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget 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 elvesztése vagy megváltozása
- Alacsony vérnyomás

- Pitvarfibrilláció (gyors és rendszertelen szívverés)
- A bőr kivilágosodása, pikkelyesedő bőr, szokatlanul sápadt bőr
- Abnormális szőrösödés
- Aranyeres csomók
- Tüdőgyulladás (pneumónia)
- A szájbán, fogaknál és/vagy állkapocsban fellépő fájdalom, duzzanat vagy sebek a szájbán, zsidbadtság 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
- Alacsony fehérvérsejtszám
- Csökkent foszfátszint a vérben
- Repedés vagy lyuk vagy vérzés a gyomorban vagy a belekben, a végbél gyulladása vagy beszakadása, vérzés a tüdőben vagy a légcsőben (légutak)
- Az emésztőrendszeren belül abnormális szöveti összeköttetések kialakulása; tünete lehet többek között a súlyos vagy állandó hasfájás
- A légcső (légutak), a nyelőcső vagy a tüdő szövetében kialakult abnormális összeköttetés
- A has vagy a medence területén, illetve a fogaknál/ínynél fellépő tályog (duzzanattal és gyulladással együtt járó gennygyülem)
- Vérrögök az erekben és a tüdőben
- Agyi érkatasztrófa (sztrók)
- A bőrön, szájbán vagy nemi szerveken fellépő gombás fertőzés
- Nehezen gyógyuló sebek
- Fehérje vagy vér a vizeletben, epekő, fájdalmas vizezés
- Homályos látás
- A vér bilirubinszintjének megemelkedése (ami sárgaságot/sárga bőrt vagy szemet eredményezhet)
- A fehérjék (albumin) szintjének csökkenése a vérben
- Kóros vesefunkciós vizsgálatok (megnövekedett kreatinin-mennyiség a vérben)
- A lipáz néven ismert szérumfehérje szintjének emelkedése.

Nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- A nyelőcső gyulladása; a tünetek körébe tartozhat a gyomorégés, mellkasi fájdalom, hányinger, megváltozott ízérzékelés, felfúvódás, böfögés és emésztési zavar
- Fertőzés és gyulladás a tüdőben, a tüdő összeesése
- Bőrfekély, ciszták, piros pontok az arcon vagy a combon
- Az arcon fellépő fájdalom
- Változások a vérrögzépződés vagy a vörösvértestek mérésére szolgáló vizsgálatok eredményeiben
- Az izmok koordinációjának csökkenése, a vázizomzat károsodása
- Figyelemcsökkenés, eszméletvesztés, megváltozott beszéd, átmeneti tudatzavar (delírium), abnormális álmok
- Mellkasi fájdalom verőér-elzáródás miatt, gyors szívverés
- Máj- vagy vesekárosodás
- Halláscsökkenés
- A szemben fellépő gyulladás, szürkehályog
- Menstruáció leállása, vaginalis vérzés
- Egy, poszterior reverzibilis encefalopátia szindrómának (PRES) nevezett állapot, a következő tünetekkel: görcsrohamok, fejfájás, zavartság vagy koncentrációs nehézség
- Súlyos vérnyomás-emelkedés (hipertenzív krízis)
- A tüdő összeesése – mely a tüdő és a mellkasfal közötti térben rekedt levegővel jár – gyakran légszomjat okozva (légmell, pneumotorax).

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg)

- Szívroham
- Az érfal kiboltosulása és meggyengülése vagy érfalrepedés (aneurizma és artéria-disszekció)
- A bőr ereinek gyulladása (után vaszkulitisz)

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 kemény kapszulák 20 mg kabozantinibbel egyenértékű kabozantinib-(S)-malátot tartalmaznak.

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

Egyéb összetevők:

- **Kapszulatöltet:** mikrokristályos cellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, karboximetil-keményítő- nátrium, vízmentes kolloid 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 kemény kapszulák szürkék, és egyik oldalukon a következő felirat szerepel: „XL184 20mg”.

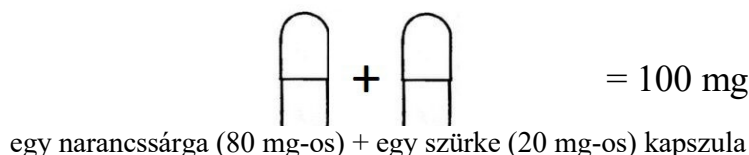
A COMETRIQ 80 mg kemény kapszulák narancssárgák, és egyik oldalukon a következő felirat szerepel: „XL184 80mg”.

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

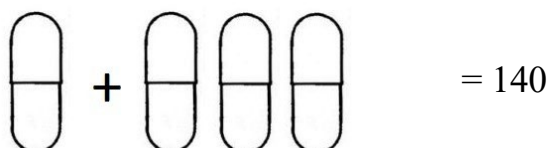
A 60 mg-os napi adagot tartalmazó buborékcsoomagolás huszonegy 20 mg-os kapszulát tartalmaz, összesen 7 napi adagot. Mindegyik sor egy napi adagot (három 20 mg-os kapszulát) tartalmaz:



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 sor egy napi adagot (egy 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 sor egy napi adagot (egy 80 mg-os kapszulát, valamint három 20 mg-os kapszulát) tartalmaz:



mg

egy narancssárga (80 mg-os) + három szürke (20 mg-os) kapszula

A COMETRIQ kemény kapszulák 28 napos készlet formájában is kaphatók:

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

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

112 kapszula (4 buborékcsoomagolásban, egyenként 21 × 20 mg-os kapszulával és 7 × 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 Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstr. 1 und 2
73614 Schorndorf
Németország

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

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

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

Italia

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

България, France, Hrvatska, Slovenija

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

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

Česká republika

Ipsen Pharma, s.r.o.
Tel: + 420 242 481 821

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel.: + 370 700 33305

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

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

Magyarország

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

Deutschland, Österreich

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

Nederland

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

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Polska

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

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

Portugal

Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.
Tel: +372 60 15 540

España

Ipsen Pharma, S.A.

Tel: + 34 - 936 - 858 100

România

Ipsen Pharma România SRL

Tel: + 40 21 231 27 20

Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)

Ipsen Pharmaceuticals Limited

Tel: + 44 (0)1753 - 62 77 00

Slovenská republika

Ipsen Pharma

Tel: + 420 242 481 821

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

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

IV. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY(EK) FELTÉTELEIT ÉRINTŐ MÓDOSÍTÁSOK INDOKLÁSA

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a kabozantinibre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés(ek)e(t) (PSUR) értékelő jelentését, a CHMP a következő tudományos következtetésekre jutott:

Tekintettel a cutan vasculitisre vonatkozóan rendelkezésre álló – két jelentett, pozitív rechallengedzsel jellemzett esetből származó – adatokra, valamint a gyógyszercsoportra jellemző hatás lehetőségére, a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a kabozantinibet tartalmazó gyógyszerek (Cabometyx és Cometriq) kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

Tekintettel a pneumothoraxra vonatkozóan rendelkezésre álló adatokra, nevezetesen a klinikai vizsgálaton belüli egyensúlyhiányra és egy olyan, szakirodalomban jelentett esetre, amelynél pozitív rechallenge-ről számoltak be, és figyelembe véve, hogy a kabozantinib alkalmazása és a pneumothorax kialakulása közötti ok-okozati összefüggés valószínűség tekintetében legalább lehetséges, a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a kabozantinibet tartalmazó gyógyszerek (Cabometyx és Cometriq) kísérőiratait ennek megfelelően módosítani kell.

A CHMP egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A kabozantinibre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CHMP-nek az a véleménye, hogy a kabozantinib hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokban a javasolt módosításokat elvégzik.

A CHMP a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeinek a módosítását javasolja.