

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

COMETRIQ 20 mg hörð hylki  
COMETRIQ 80 mg hörð hylki

## 2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hart hylki inniheldur cabozantinib (S)-malat sem samsvarar 20 mg eða 80 mg af cabozantinibi. Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Hörðu hylkin eru grá með áletruninni „XL184 20mg“ í svörtum lit. Hylkið inniheldur beinhvítt eða hvítt duft.

Hörðu hylkin eru appelsínugul með áletruninni „XL184 80mg“ í svörtum lit. Hylkið inniheldur beinhvítt eða hvítt duft.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

COMETRIQ er ætlað til meðferðar við ágengu kjarnakrabbameini í skjaldkirtli (medullary thyroid cancer (MTC)) hjá fullorðnum sjúklingum með óskurðtækt krabbamein, sem er staðbundið langt gengið eða með meinvörpum.

Hjá sjúklingum sem eru neikvæðir með tilliti til RET stökkbreytingar (endurröðun við genaflutning (rearranged during transfection)) eða þar sem staða stökkbreytingar er ekki þekkt, skal hafa í huga, áður en tekin er ákvörðun um hvort veita skuli einstaklingi meðferð, að ávinningur getur verið minni (sjá mikilvægar upplýsingar í kafla 5.1).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með COMETRIQ skal hafin af lækni sem hefur reynslu af notkun krabbameinslyfja.

#### Skammtar

COMETRIQ (cabozantinib) hylki og CABOMETYX (cabozantinib) töflur eru ekki jafngild og ætti ekki að nota jöfnum höndum (sjá kafla 5.2).

Ráðlagður skammtur af COMETRIQ er 140 mg einu sinni á dag, tekinn sem eitt 80 mg appelsínugult hylki og þrjú 20 mg grá hylki. Meðferð skal haldið áfram þar til sjúklingurinn hefur ekki lengur klínískan ávinning af meðferðinni eða þar til óásættanlegar eiturverkanir koma fram.

Búast má við að hjá meirihluta þeirra sjúklinga sem fá COMETRIQ þurfi að aðlaga skammta einu sinni eða oftár (minnkun skammta og/eða meðferðarhlé) vegna eituráhrifa. Því skal fylgjast vel með sjúklingum fyrstu átta vikur meðferðar (sjá kafla 4.4).

Viðbrögð við aukaverkunum geta leitt til tímabundinnar stöðvunar meðferðar og/eða minnkunar skammta við COMETRIQ meðferð. Þegar nauðsynlegt er að minnka skammta er ráðlagt að minnka fyrst skammtinn í 100 mg á dag, sem tekinn er sem eitt 80 mg appelsínugult hylki og eitt 20 mg grátt hylki og svo í 60 mg á dag, sem tekinn er sem þrjú 20 mg grá hylki.

Ráðlagt er að gera hlé á meðferð vegna eiturvekana af CTCAE stigi 3 eða hærra eða eiturvekana af stigi 2 sem eru óbærilegar.

Mælt er með minnkun skammta ef um er að ræða aukaverkanir sem gætu orðið alvarlegar eða óbærilegar ef þær yrðu viðvarandi.

Þar sem flestar aukaverkanir geta komið fram snemma á meðferðartímanum skal læknirinn fylgjast vel með sjúklingnum fyrstu átta vikur meðferðar til að meta hvort skammtaaðlögun er nauðsynleg. Aukaverkanir sem koma almennt snemma fram eru m.a. blóðkalsíumlækkun, blóðkalíumlækkun, blóðflagnafæð, háþrýstingur, handa- og fótaheilkenni (palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome (PPES)) og aukaverkanir í meltingarvegi (verkir í kvið eða munn, bólgur í slímhúð, hægðatregða, niðurgangur, uppköst).

Sumar alvarlegar aukaverkanir (á borð við fistil í meltingarvegi) geta verið háðar uppsöfnuðum skammti og kunna að koma fram síðar á meðferðartímanum.

Ef sjúklingur gleymir að taka skammt skal ekki bæta þann skammt upp ef taka á næsta skammt innan 12 klukkustunda.

#### Samhliða notkun annarra lyfja

Sýna skal aðgát við samhliða notkun lyfja sem eru öflugir CYP3A4 hemlar og forðast skal langtíma notkun lyfja sem eru öflugir CYP3A4 örvar (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Íhuga skal val á lyfjum sem hafa lítil eða engin áhrif sem hemlar eða örvar á CYP3A4 til samhliða notkunar.

#### Aldraðir

Ekki er mælt með sérstakri skammtaaðlögun vegna notkunar cabozantinibs hjá öldruðum ( $\geq 65$  ára). En sést hefur tilhneiging til aukinnar tíðni alvarlegra aukavekana hjá einstaklingum 75 ára og eldri.

#### Kynþáttur

Lítill reynsla er af notkun cabozantinibs hjá sjúklingum af öðrum kynþáttum en þeim hvíta.

#### Skert nýrnastarfsemi

Cabozantinib skal notað með varúð hjá sjúklingum með vægt eða miðlungs skerta nýrnastarfsemi. Ekki er mælt með notkun cabozantinibs hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi þar sem ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá þeim sjúklingahópi.

#### Skert lifrastarfsemi

Hjá sjúklingum með vægt eða miðlungs skerta lifrastarfsemi er ráðlagður skammtur cabozantinibs 60 mg á dag. Ráðlagt er að fylgjast náið með aukaverkunum hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2), þar sem nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta eða gera hlé á meðferð. Ekki er mælt með notkun cabozantinibs hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi þar sem ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá þeim sjúklingahópi.

#### Sjúklingar með skerta hjartastarfsemi

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með skerta hjartastarfsemi. Ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta.

#### Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun cabozantinibs hjá börnum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

#### Lyfjagjöf

COMETRIQ er til inntöku. Hylkin skal gleypa heil og þau má ekki opna. Ráðleggja skal sjúklingum að borða ekki a.m.k. 2 klst. fyrir og 1 klst. eftir inntöku COMETRIQ.

### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu / virku efnunum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Í klínísku lykilrannsókninni voru skammtar minnkaðir hjá 79% og gert hlé á meðferð hjá 72% sjúklinga sem fengu cabozantinib. Hjá 41% sjúklinga þurfti að minnka skammta tvisvar. Miðgildi tímans fram að fyrstu skammtaminnkun var 43 dagar og 33 dagar fram að fyrsta hléi á meðferð. Því er ráðlagt að fylgjast vel með sjúklingum fyrstu átta vikur meðferðar (sjá kafla 4.2).

#### Eituráhrif á lifur

Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa (hækkuð gildi alanín amínótransferasa [ALAT], aspartat amínótransferasa [AST] eða gallrauða) hafa oft sést hjá sjúklingum sem fengu meðferð með cabozantinibi. Ráðlagt er að gera mælingar á lifrarstarfsemi (mæla ALAT, ASAT og gallrauða) áður en meðferð með cabozantinibi er hafin og fylgjast náið með henni meðan á meðferð stendur. Ef lifrarstarfsemi versnar hjá sjúklingum og það er talið tengjast meðferð með cabozantinibi (þ.e. ef engar aðrar skýringar eru augljósar) á að minnka skammta eða gera hlé á meðferð samkvæmt ráðleggingum í kafla 4.2.

#### Rof í meltingarvegi, fistill og ígerð í kviðarholi

Alvarleg rof í meltingarvegi og fistlar, sem geta verið banvæn og ígerð í kviðarholi hafa komið fram við notkun cabozantinibs. Sjúklingar sem nýlega hafa gengist undir geislameðferð, eru með bólgusjúkdóm í meltingarvegi (t.d. Crohns sjúkdóm, sáraristilbólgu eða sarpbólgu), eru með meinvörp í barka, berkju eða vélinda, stríða við aukaverkanir vegna aðgerðar á meltingarvegi (einkum í tengslum við seinkaða eða ófullkomna græðslu), eða stríða við aukaverkanir vegna fyrri geislameðferðar á brjóstholi (þ.m.t. miðmæti) skulu gangast undir ítarlegt mat áður en meðferð hefst með cabozantinibi og fylgjast skal vel með einkennum sem tengjast rofi og fistlum meðan á meðferð stendur. Útiloka skal fistla utan meltingarvegjar, eins og við á, ef upp kemur slímubólga eftir að meðferð hefst. Hætta skal notkun cabozantinibs hjá sjúklingum sem fá rof í meltingarvegi eða fistil í eða utan meltingarvegjar.

#### Segarekstilvik

Komið hafa upp tilvik segareks í bláæðum, þ.m.t. lungnablóðrek, og segareks í slagæðum, stundum banvæn, við notkun cabozantinibs. Nota skal cabozantinib með varúð hjá sjúklingum sem eiga slíkt á hættu eða hafa sögu um slíkt. Hætta skal notkun cabozantinibs hjá sjúklingum sem fá brátt hjartadrep eða aðrar aukaverkanir tengdar segareki í slagæðum sem eru klínískt mikilvægar.

#### Blæðingar

Alvarlegar blæðingar, stundum banvænar, hafa komið fram við notkun cabozantinibs. Sjúklingar með merki um æxli í barka eða berkjum eða sögu um blóðhósta fyrir upphaf meðferðar skulu metnir vandlega áður en meðferð með cabozantinibi hefst. Cabozantinib skal ekki gefa sjúklingum með alvarlegar blæðingar eða sem nýlega hafa fengið blóðhósta.

#### Slagæðargúlpur og flysjun slagæðar

Notkun lyfja sem hamla ferli æðapelsvaxtarþáttar (VEGF) hjá sjúklingum með eða án háprýstings getur stuðlað að myndun slagæðargúlps og/eða flysjun slagæðar. Áður en notkun cabozantinibi er hafin skal hafa þessa hættu sérstaklega í huga hjá sjúklingum með áhættuþætti eins og háprýsting eða sögu um slagæðargúlp.

#### Kvillar í meltingarvegi

Niðurgangur, ógleði/uppköst, minnkuð matarlyst og munnbólga/verkur í munnnum voru meðal þeirra aukaverkana frá meltingarvegi sem oftast var tilkynnt um (sjá kafla 4.8). Hefja á viðeigandi meðferð tafarlaust, þ.m.t. stuðningsmeðferð með ógleðilyfjum, lyfjum við niðurgangi eða sýrubindandi lyfjum, til að koma í veg fyrir vessaþurrð, röskun á blóðsöltum og þyngdartap. Íhuga á að gera hlé á skömmtum eða minnka þá eða hætta meðferð með cabozantinibi fyrir fullt og allt ef þrálátar eða endurteknar umtalsverðar aukaverkanir frá meltingarvegi koma fram (sjá kafla 4.2).

### Vandamál vegna sára

Komið hafa upp vandamál við græðslu sára við notkun cabozantinibs. Stöðva skal meðferð með cabozantinibi a.m.k. 28 dögum fyrir skurðaðgerð, þ.m.t. tannaðgerð eða ífarandi tannaðgerð, ef mögulegt er. Ákvörðun um hvort hefja skuli cabozantinib meðferð að nýju eftir aðgerð skal byggja á klínísku mati á fullnægjandi græðslu sára. Hætta skal notkun cabozantinibs hjá sjúklingum þar sem vandamál við græðslu sára þarfnast læknismeðferðar.

### Háþrýstingur

Háþrýstingur, þ.m.t. bráður háþrýstingur (hypertensive crisis), hefur komið fram við notkun cabozantinibs. Hafa skal góða stjórn á blóðþrýstingi áður en meðferð með cabozantinibi er hafin. Eftir að meðferð með cabozantinibi er hafin skal fylgjast með blóðþrýstingi snemma á meðferðartímanum og síðan reglulega og veita viðeigandi háþrýstingsmeðferð eftir þörfum. Ef um er að ræða viðvarandi háþrýsting þrátt fyrir notkun háþrýstingslyfja skal gera hlé á cabozantinib meðferð þar til stjórn hefur náðst á blóðþrýstingi og síðan hefja gjöf cabozantinibs á ný í minni skömmtum. Hætta skal notkun cabozantinibs ef háþrýstingur er alvarlegur og viðvarandi þrátt fyrir notkun háþrýstingslyfja og lækkun skammta cabozantinibs. Ef upp kemur lífshættuleg blóðþrýstingshækkun (hypertensive crisis) skal hætta notkun cabozantinibs.

### Beindrep

Upp hafa komið tilvik beindreps í kjálka við notkun cabozantinibs. Skoða skal munn áður en meðferð með cabozantinibi hefst og reglulega meðan á meðferð stendur. Ráðleggja skal sjúklingum að sinna munnhirðu. Hætta skal meðferð með cabozantinibi a.m.k. 28 dögum fyrir skipulagða tannaðgerð eða ífarandi tannaðgerð, ef mögulegt er. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem fá lyf sem tengjast beindrepi í kjálka, s.s. bisfosfonöt. Hætta skal notkun cabozantinibs hjá sjúklingum sem fá beindrep í kjálka.

### Handa- og fótaheilkenni

Handa- og fótaheilkenni (palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome (PPES)) hefur komið fram við notkun cabozantinibs. Í alvarlegum tilfellum PPES skal íhuga að gera hlé á meðferð með cabozantinibi. Hefja skal meðferð með cabozantinibi að nýju með minni skammti þegar PPES er komið niður á stig 1.

### Prótein í þvagi

Prótein í þvagi hefur komið fram við notkun cabozantinibs. Fylgjast skal reglulega með próteini í þvagi meðan á meðferð með cabozantinibi stendur. Hætta skal notkun cabozantinibs hjá sjúklingum sem fá nýrungaheilkenni.

### Afturkræft aftara heilakvillahailkenni

Afturkræft aftara heilakvillahailkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)) hefur komið fram við notkun cabozantinibs. Hafa skal þetta heilkenni í huga hjá öllum sjúklingum með margvísleg einkenni, þar á meðal flog, höfuðverk, sjóntruflanir, rugl eða breytta heilastarfsemi. Hætta skal notkun cabozantinibs hjá sjúklingum með PRES.

### Lenging á QT-bili

Nota skal cabozantinib með varúð hjá sjúklingum með sögu um lengingu QT-bils, sjúklingum sem taka lyf við hjartsláttartruflunum eða sjúklingum með undirliggjandi hjartasjúkdóma, hægtakt eða blóðsaltaraskanir sem máli skipta. Við notkun cabozantinibs skal íhuga reglubundna töku hjartalínurits og rannsóknir á blóðsöltum (kalsíum, kalíum og magnesíum í sermi). Gæta skal varúðar við samhliða meðferð með öflugum CYP3A4 hemlum sem geta aukið styrk cabozantinibs í plasma.

### CYP3A4 örvar og hemlar

Cabozantinib er hvarfefni CYP3A4. Samhliða notkun cabozantinibs og ketókónazóls, sem er öflugur CYP3A4 hemill, olli auknum styrk cabozantinibs í plasma. Gæta skal varúðar þegar cabozantinib er gefið með lyfjum sem eru öflugir hemlar á CYP3A4. Samhliða notkun cabozantinibs og rífampisíns, sem er öflugur örvi á CYP3A4 olli minnkuðum styrk cabozantinibs í plasma. Því skal forðast langtímanotkun lyfja sem eru öflugir örvar á CYP3A4 samhliða cabozantinibi (sjá kafla 4.2 og 4.5).

### P-glýkóprótein hvarfefni

Cabozantinib var hemill á ( $IC_{50} = 7,0 \mu M$ ), en ekki hvarfefni fyrir P-glýkóprótein (P-gp) flutningsvirkni í tviátta greiningarkerfi sem notaði MDCK-MDR1 frumur. Því kann cabozantinib að hafa getu til að auka styrk P-gp hvarfefna í plasma sem notuð eru samhliða cabozantinibi. Því skal vara sjúklinga við notkun P-gp hvarfefna (t.d. fexófenadíns, aliskírens, ambrisentans, dabigatra etexílat, dígoxíns, kolsíkíns, maravíríks, posakónazóls, ranolazíns, saxagliptíns, sitagliptíns, talinolóls, tolvaptans) samhliða cabozantinibi.

### MRP2 hemlar

Notkun MRP2 hemla getur aukið styrk cabozantinibs í plasma. Því ætti að gæta varúðar við samhliða notkun MRP2 hemla (t.d. cýklósporíns, efavírens, emtricitabíns) og cabozantinibs.

### Hjálprefni

#### *Natríum*

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

### Áhrif annarra lyfja á cabozantinib

#### *CYP3A4 hemlar og örvar*

Þegar heilbrigðum sjálfboðaliðum var gefið ketókónazól, sem er öflugur CYP3A4 hemill (400 mg á dag í 27 daga) minnkaði úthreinsun cabozantinibs (um 29%) og útsetning í plasma eftir stakan skammt cabozantinibs jókst um 38% (AUC). Því skal gæta varúðar við samhliða notkun öflugra CYP3A4 hemla (t.d. rítónavírs, ítrakónazóls, erýtrómýsíns, claritrómýsíns, greipaldinsafa) og cabozantinibs.

Þegar heilbrigðum sjálfboðaliðum var gefið rífampísín, sem er öflugur CYP3A4 örvi (600 mg á dag í 31 dag) jókst úthreinsun cabozantinibs (4,3-falt) og útsetning í plasma eftir stakan skammt cabozantinibs minnkaði um 77% (AUC). Því skal forðast langtímanotkun öflugra CYP3A4 örva (t.d. fenýtóíns, karbamazepíns, rífampísíns, fenóbarbitals eða jurtalyfja sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)) samhliða cabozantinibi.

#### *Lyf sem breyta pH í magavökva*

Þegar heilbrigðum sjálfboðaliðum var samhliða gefinn prótónpumpuhemillinn esómeprazól (40 mg daglega í 6 daga) og einfaldur skammtur af 100 mg cabozantinibi hafði það engin klínísk marktæk áhrif á útsetningu cabozantinibs í plasma (AUC). Breyting á skammtastærð er ekki nauðsynleg þegar lyf, sem breyta pH í magavökva (t.d. PPI, H<sub>2</sub> viðtakamótlyf og sýrubindandi lyf) eru gefin samhliða cabozantinibi.

#### *MRP2 hemlar*

Gögn úr *in vitro* rannsóknum sýna að cabozantinib er hvarfefni MRP2. Því getur notkun MRP2 hemla aukið styrk cabozantinibs í plasma.

#### *Lyf sem binda gallsölt*

Lyf sem binda gallsölt, svo sem cholestýramín og cholestagel kunna að hafa áhrif á frásog (eða endurfrásog) cabozantinibs og mögulega dregið úr útsetningu þess (sjá kafla 5.2). Klínískt mikilvægi þessarar hugsanlegu milliverkunar er óþekkt.

### Áhrif cabozantinibs á önnur lyf

Áhrif cabozantinibs á lyfjahvörf getnaðarvarnarstera hafa ekki verið rannsökuð. Þar sem ekki er hægt að tryggja óbreytta virkni getnaðarvarnar er ráðlagt að nota viðbótargetnaðarvörn án hormóna (barrier contraception).

Vegna þess að cabozantinib binst plasmapróteinum í ríkum mæli (sjá kafla 5.2) er hugsanlegt að lyfið milliverki við warfarín með fráhrindingu (displacement) við plasmaprótein. Fylgjast á með INR-gildum ef þessi lyf eru gefin samhliða.

### *P-glycoprótein hvarfefni*

Cabozantinib var hemill á ( $IC_{50} = 7,0 \mu M$ ), en ekki hvarfefni fyrir P-gp flutningsvirgni í tviátta greiningarkerfi sem notaði MDCK-MDR1 frumur. Því kann cabozantinib að hafa getu til að auka styrk P-gp hvarfefna í plasma sem notuð eru samhliða cabozantinibi. Því skal vara sjúklinga við notkun P-gp hvarfefna (t.d. fexófenadíns, aliskírens, ambrisentans, dabigatra etexilats, dígoxíns, kolsíkíns, maravíríks, posakónazóls, ranolazíns, saxagliptíns, sitagliptíns, talinolóls, tolvaptans) samhliða cabozantinibi.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Ráðleggja verður konum á barneignaraldri að forðast þungun á meðan cabozantinib er notað. Konur karla sem nota cabozantinib verða einnig að forðast þungun. Bæði karl- og kvensjúklingar og makar þeirra verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í a.m.k. 4 mánuði eftir að henni lýkur. Þar sem getnaðarvarnir til inntöku eru hugsanlega ekki „örugg getnaðarvörn“ skal nota þær ásamt annarri getnaðarvörn án hormóna, svo sem verjum (sjá kafla 4.5).

### Meðganga

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á þunguðum konum sem nota cabozantinib. Dýraránnsóknir hafa sýnt áhrif á fósturvísu/fóstur og vansköpun (sjá kafla 5.3). Möguleg hættu fyrir menn er ekki þekkt. Ekki má nota cabozantinib á meðgöngu nema meðferð með cabozantinibi sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort cabozantinib/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólki. Vegna mögulegra skaðlegra áhrifa á ungabarnið skulu mæður hætta brjóstgjöf meðan á meðferð með cabozantinibi stendur og í a.m.k. 4 mánuði eftir að meðferð lýkur.

### Frjósemi

Ekki liggja fyrir gögn um frjósemi hjá mönnum. Niðurstöður sem ekki eru klínískar benda til að cabozantinib kunni að hafa áhrif á frjósemi hjá bæði körlum og konum (sjá kafla 5.3). Því ættu bæði karlar og konur að leita ráðgjafar og íhuga að varðveita sæði eða egg áður en meðferð hefst.

## **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Cabozantinib hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Aukaverkanir á borð við þreytu og máttleysi hafa verið tengdar cabozantinibi. Því skal gæta varúðar við akstur eða notkun véla.

## **4.8 Aukaverkanir**

### Samantekt á aukaverkunum

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar sem tengdust cabozantinibi eru lungnabólga, bólga í slímhúð, blóðkalsíumlækkun, kyngingartregða, vessaþurrð, lungnablóðsegarek og háþrýstingur. Algengustu aukaverkanirnar af öllum tíðniflokkum (sem komu fram hjá a.m.k. 20% sjúklinga) voru m.a. niðurgangur, handa- og fótaheilkenni (PPES), þyngdartap, minnkuð matarlyst, ógleði, þreyta, bragðtruflun, breyting á hárlit, háþrýstingur, munnbólga, hægðatregða, uppköst, slímubólga, þróttleysi og raddtruflun.

Algengustu breytingar á rannsóknarniðurstöðum voru aukning í aspartat amínótransferasa (AST), aukning í alanín amínótransferasa (ALT), aukning í alkalínskum fosfatasa (ALP), eítillfrumnafæð, blóðkalsíumlækkun, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð, blóðfosfatlækkun, gallrauðadreyri, blóðmagnesiumlækkun og blóðkalíumlækkun.

### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru taldar upp í Töflu 1 í samræmi við MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðniflokka. Tíðni byggir á öllum stigum og er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar

( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1,000$  til  $< 1/100$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

**Tafla 1: Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um við notkun cabozantinibs**

<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b>	
Algengar	ígerð* (þ.m.t. í iðrum, húð, tönnum), lungnabólga, hárslíðursbólga, sveppasýking (þ.m.t. í húð, munni, kynfærum)
Sjaldgæfar	aspergilloma
<b>Innkirtlar</b>	
Algengar	skjaldvakaskortur
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Mjög algengar	minnkuð matarlyst, blóðkalsíumlækkun <sup>c</sup> , blóðkalíumlækkun <sup>c</sup> , blóðmagnesiumlækkun <sup>c</sup>
Algengar	vessaþurrð*, blóðalbúmínulækkun <sup>c</sup> , gallrauðadreyri <sup>d</sup> , blóðfosfatlækkun <sup>c</sup>
<b>Geðræn vandamál</b>	
Algengar	kvíði, þunglyndi, ringlunarástand
Sjaldgæfar	óeðlilegir draumar, óráð
<b>Taugakerfi</b>	
Mjög algengar	bragðtruflun, höfuðverkur, sundl
Algengar	heilaslag*, úttaugakvilli, náladofi, bragðleysi, skjálfti
Sjaldgæfar	hreyfiglöp, athyglisruflun, lifrarheilakvilli, meðvitundarleysi, taltruflanir, afturkræft aftara heilakvillahaikenni*
<b>Augu</b>	
Algengar	þokusýn
Sjaldgæfar	drer, tárubólga
<b>Eyru og völundarhús</b>	
Algengar	eyrnavekur, eyrnasuð
Sjaldgæfar	heyrnarskerðing
<b>Hjarta</b>	
Algengar	gáttatif
Sjaldgæfar	hjartaöng, ofanslegilshraðtaktur
Tíðni ekki þekkt	hjartadrep
<b>Æðar</b>	
Mjög algengar	háþrýstingur* <sup>f</sup>
Algengar	lágþrýstingur <sup>g</sup> , segamyndun í djúpbláæðum*, bláæðasegamyndun*, slagæðasegamyndun*, fölvi, kuldi í útlimum
Sjaldgæfar	lífshættulegur háþrýstingur <sup>h</sup>
Tíðni ekki þekkt	slagæðargúlpur og flysjun slagæðar
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
Mjög algengar	raddtruflun, verkur í munnkoki
Algengar	fistill utan meltingarvegar* (þ.m.t. í barka, miðmætislofti, barka- og vélinda), lungnasegarek*, blæðingar í öndunarvegi* (þ.m.t. lungum, berkjum, barka), ásvelgingslungnabólga
Sjaldgæfar	lungnasamfall, kokbjúgur, millivefsbjúgbólga lungna, loftbrjóst
<b>Meltingarfæri</b>	
Mjög algengar	niðurgangur*, ógleði*, munnbólga, hægðatregða, uppköst*, kviðverkir <sup>e</sup> , meltingartruflanir, kyngingartregða, tungusviði
Algengar	rof á meltingarvegi*, fistill í meltingarvegi*, blæðingar í meltingarvegi*, brisbólga, gyllinæð, endaparmssprungur, bólgur í endaparmi, varabólga
Sjaldgæfar	vélindabólga
<b>Lifur og gall</b>	
Algengar	gallsteinaveiki



<b>Húð og undirhúð</b>	
Mjög algengar	handa- og fótaheilkenni*, breytingar á hárlit, útbrot, húðþurrkur, hármíssir, hörundsroði
Algengar	siggmein, þrymlabólur, blöðrur, óeðlilegur hárvöxtur, húðflögnun, skortur á litarefnum í húð
Sjaldgæfar	húðsár, háráðavíkkun
Tíðni ekki þekkt	æðabólga í húð
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>	
Mjög algengar	liðverkur, vöðvakrampar, verkir í útlimum
Algengar	verkur frá brjóstgrind, beindrep í kjálka*
Sjaldgæfar	rákvöðvalýsa
<b>Nýru og þvagfæri</b>	
Algengar	próteinmiga*, þvaglátstregða, blóðmiga
Sjaldgæfar	bráð nýrnabilun
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	
Sjaldgæfar	tíðateppa, leggangablæðingar
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Mjög algengar	þreyta, slímubólga, þróttleysi
Algengar	skert græðsla sára*, hrollur, bjúgur í andliti
Sjaldgæfar	blöðrur, verkur í andliti, staðbundinn bjúgur
<b>Rannsóknarniðurstöður</b>	
Mjög algengar	þyngdartap, hækkað ALT, AST og ALP í sermi, hækkað LDH í blóði, hækkað TSH í blóði* <sup>d</sup> , blóðflagnafæð <sup>a</sup>
Algengar	hækkað gildi kreatínins í blóði, eitilfrumnafeð <sup>a</sup> , daufkyrningafæð <sup>a</sup> , hækkað gildi lípasa í blóði
Sjaldgæfar	stytur virkjaður þromboplastíntími, fjölgun eósínfíkla <sup>b</sup> , fjölgun blóðflagna <sup>b</sup>

\*Sjá frekari lýsingu í kafla 4.8 Lýsing á völdum aukaverkunum.

Eftirtalin hugtök hafa verið sameinuð til að fá fram víðeigandi tíðniflokkun:

<sup>a</sup> Lækkuð blóðgildi: Eitilfrumnafeð og minnkaður fjöldi eitilfrumna; daufkyrningafæð og minnkaður fjöldi daufkyrninga; blóðflagnafæð og minnkaður fjöldi blóðflagna.

<sup>b</sup> Hækkuð blóðgildi: Aukinn fjöldi eósínfíkla og eósínfíklafjöld; aukinn fjöldi blóðflagna og blóðflagnafjöld.

<sup>c</sup> Lækkuð lífefnafræðileg gildi: Blóðalbúminlækkun og minnkuð þétni albúmíns í blóði; blóðkalsíumlækkun og minnkuð þétni kalsíums í blóði; blóðkalíumlækkun og minnkuð þétni kalíums í blóði; blóðmagnésíumlækkun og minnkuð þétni magnésíums í blóði; blóðfosfatlækkun og minnkuð þétni fosfórs í blóði.

<sup>d</sup> Hækkuð lífefnafræðileg gildi: Gallrauðadreyri og aukin þétni gallrauða í blóði; vanstarfsemi skjaldkirtils og aukin þétni skjaldkirtilörvandi hormóns í blóði.

<sup>e</sup> Kviðverkur, óþægindi í kvið, verkur í efri hluta kviðarhols og verkur í neðri hluta kviðarhols.

<sup>f</sup> Háþrýstingur og hækkaður blóðþrýstingur.

<sup>g</sup> Lágþrýstingur og lækkaður blóðþrýstingur.

<sup>h</sup> Ekki var tilkynnt um lífshættulegan háþrýsting í klínískum rannsóknum á Cometriq; tíðnin er byggð á sameinuðum gögnum um cabozantinib (þ.m.t. gögnum um Cabometyx 60 mg töflur).

### Lýsing á völdum aukaverkunum

Gildi skjaldvakakveikju (TSH) yfir eðlilegum mörkum kom fram eftir fyrsta skammt hjá 57% sjúklinga sem fengu cabozantinib samanborið við 19% sjúklinga sem fengu lyfleysu (án tillits til upphafsgildis). Níutíu og tvö prósent sjúklinga sem fengu cabozantinib höfðu farið í skjaldkirtilsbrotnám og 89% tóku skjaldkirtilshormón áður en fyrsti skammtur var tekinn.

Lenging QT-bils miðað við upphafsgildi, með Fridericia leiðréttingu (QTcF) sem nam 10 - 15 ms á degi 29 (en ekki á degi 1) eftir upphaf cabozantinib meðferðar (með 140 mg qd skammti) kom fram í klínískri rannsókn með samanburðarhópi á krabbameinssjúklingum (sjá kafla 4.4). Þessi áhrif tengdust ekki breytingum á lögun hjartalínurits eða nýjum takti. Engir sjúklingar sem fengu cabozantinib höfðu QTcF >500 ms.

Sjá kafla 4.4 varðandi ráðleggingar um eftirlit með og viðbrögð við eftirtöldum aukaverkunum: rof, fistill eða ígerð í kviðarholi; segarek; blæðing; slagæðargúlpur eða flysjun slagæðar; kvillar í meltingarvegi; fylgikvillar sára; háþrýstingur; beindrep; handa-fóta heilkenni; próteinmiga og afturkræft aftara heilakvillaheilkenni.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu, samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

Ekki er nein sértæk meðferð við ofskömmun cabozantinibs og hugsanleg einkenni ofskömmunar eru ekki þekkt.

Ef grunur leikur á ofskömmun skal hætta meðferð með cabozantinibi og hefja stuðningsmeðferð. Fylgjast skal með klínískum rannsóknarniðurstöðum á efnaskiptum minnst vikulega eða eins og talið er klínískt nauðsynlegt til að meta hugsanlegar breytingar. Meðhöndla skal einkenni aukaverkana í tengslum við ofskömmun.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, próteínkínasahemill, ATC flokkur: L01EX07

#### Verkunarháttur

Cabozantinib er lítil sameind sem er hemill á fjölda týrosínkínasaviðtaka (receptor tyrosine kinase (RTK)) sem tengjast æxlisvexti og nýæðamyndun, sjúklegum efnaskiptum beina og framgangi krabbameins með meinvörpum. Hemlunarvirkni cabozantinibs á ýmsa kínasa var metin or reyndist það hemill á MET (hepatocyte growth factor receptor protein) og VEGF (æðapelsvaxtaþáttur) viðtaka. Auk þess er cabozantinib hemill á aðra týrosínkínasa á borð við RET, GAS6 viðtakann (AXL), stofnfrumuþáttarviðtakann (KIT) og Fms-líkan týrosínkínasa-3 (FLT3).

#### Lyfhrif

Cabozantinib sýndi skammtaháð, hamlandi áhrif á æxlisvöxt, æxlisminnkun og/eða hamlaði meinvörpum í fjölbreyttum forklínískum æxlislíkönum.

Áhrif cabozantinibs kom fram hjá sjúklingum með kjarnakrabbamein í skjaldkirtli sem höfðu villigerð RET eða stökkbreytt RET.

#### Klínískar upplýsingar varðandi kjarnakrabbamein í skjaldkirtli

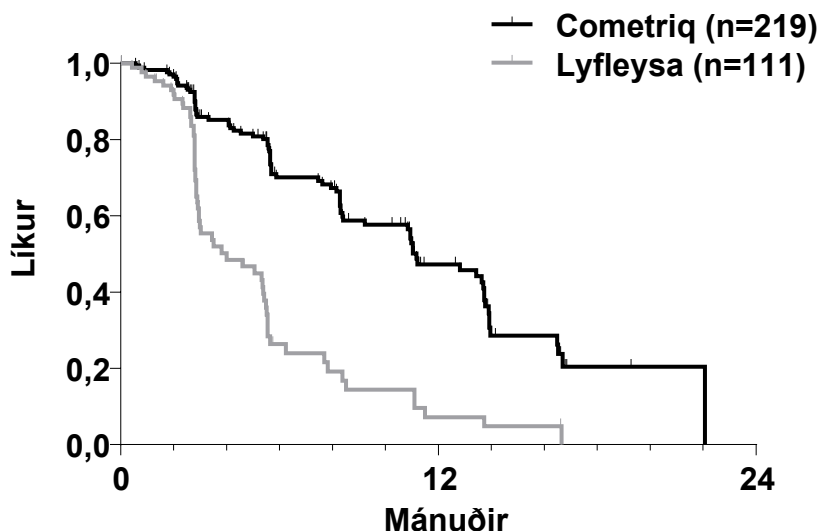
Fjölsetra, slembuð, tvíblind rannsókn sem bar saman cabozantinib (N = 219) og lyfleysu (N = 111) var gerð hjá sjúklingum með óskurdækt kjarnakrabbamein í skjaldkirtli, sem var staðbundið langt gengið eða með meinvörpum og framgang sjúkdóms sem staðfestur var með röntgenmynd innan 14 mánaða fyrir upphaf rannsókna. Meginmarkmiðið var að bera saman lifun án versunar sjúkdóms (progression-free survival (PFS)) hjá sjúklingum sem fengu cabozantinib samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu. Önnur markmið voru að bera saman heildarsvörunartíðni (overall response rate (ORR) og heildarlifun (overall survival (OS)). Miðlæg, sjálfstæð, blinduð endurskoðun á myndgreiningargögnum var notuð við mat á PFS og ORR. Sjúklingar fengu meðferð uns framgangur sjúkdóms hófst eða eiturvekun varð óásættanleg.

Niðurstöður PFS greiningar á grundvelli miðlægrar endurskoðunar samkvæmt RECIST viðmiðum, sýndi fram á tölfræðilega marktækan mun á tímalengd PFS með cabozantinibi í samanburði við lyfleysu: miðgildi tímalengdar var 11,2 mánuðir fyrir sjúklinga sem fengu cabozantinib samanborið

við 4,0 mánuði hjá þeim sem fengu lyfleysu (lagskipt hættuhlutfall (HR) = 0,28; 95% CI: 0,19, 0,40;  $p < 0,0001$ ; Mynd 1). PFS niðurstöðurnar áttu við öll upphafsgildi og lýðfræðilega hópa sem metnir voru, þ.m.t. fyrri meðferð með týrosínínasahemlum (sem gæti hafa falið í sér lyf sem verkuðu á ferla sem tengjast hindrun nýæðamyndunar), stöðu RET stökkbreytingar (þ.m.t. sjúklinga sem staðfest var að höfðu ekki RET stökkbreytingar), fyrri stöðu krabbameins- eða geislameðferðar eða tilvist meinvarpa í beinum.

ORR var 27,9% fyrir sjúklinga sem fengu cabozantinib og 0% fyrir þá sem fengu lyfleysu ( $p < 0,0001$ ; Tafla 2). Miðgildi tímalengdar hlutlægrar svörunar var 14,6 mánuðir (95% CI: 11,1, 17,5) fyrir sjúklinga sem fengu cabozantinib.

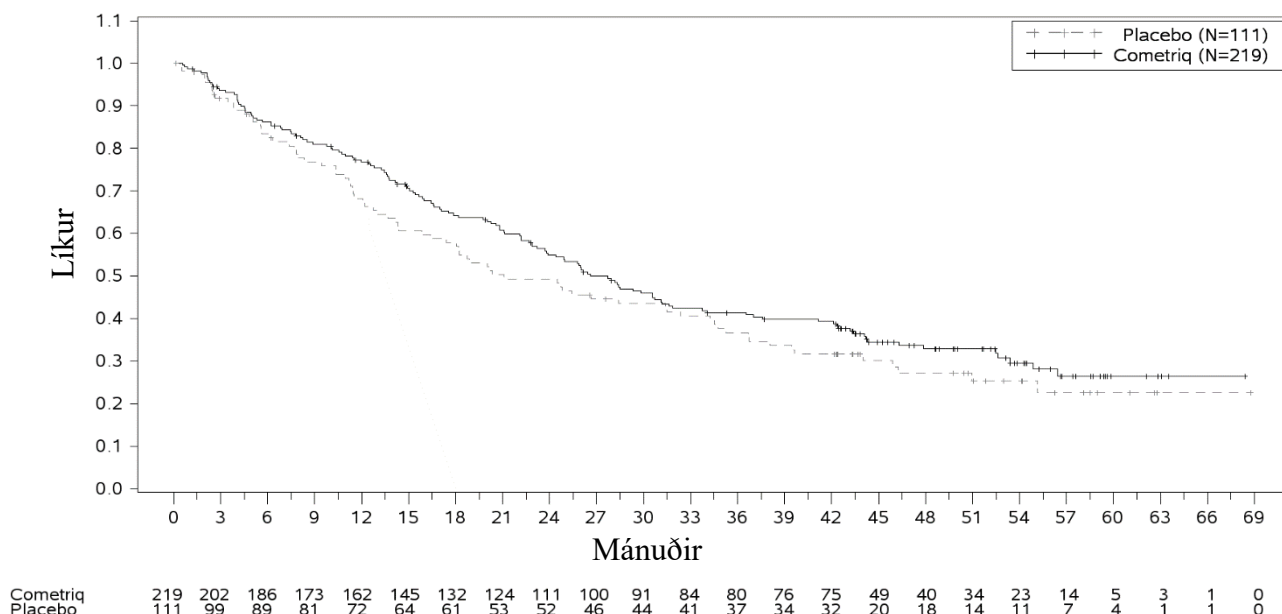
**Mynd 1: Kaplan-Meier-ferill fyrir lifun án framgangs**



Fjöldi einstaklinga í áhættu								
Mánuður	0	3	6	9	12	15	18	21
Cometriq	219	121	78	55	31	12	2	1
Lyfleysa	111	35	11	6	3	2	0	0

Lokagreining á OS var gerð eftir 218 atvik (dauðsföll) og sýnir tilhneigingu til hækkunar miðgildis lifunar sem nemur 5,5 mánuðum í cabozantinib hluta rannsóknarinnar: miðgildi (mánuðir) 26,6 cabozantinib á móti 21,1 lyfleysa (HR = 0,85 [95% CI: 0,64, 1,12],  $p = 0,2409$ ).

## Mynd 2: Kaplan-Meier ferill fyrir heildarlifun



Tafla 2: Samantekt á helstu niðurstöðum verkunar

	<b>Cabozantinib</b>	<b>Lyfleysa</b>
<b>Miðgildi lifunar án framgangs</b>	11,2 mánuðir	4,0 mánuðir
	HR: 0,28 (0,19, 0,40) p < 0,0001	
<b>Miðgildi heildarlifunar</b>	26,6 mánuðir	21,1 mánuðir
	HR: 0,85 (0,64, 1,12) p = 0,2409	
<b>Heildar svörunartíðni<sup>a</sup> (95% CI)</b>	27,9% (21,9%, 34,5%)	0%
	p < 0,0001	
<b>Tímalengd svörunar; miðgildi (95% CI)</b>	14,6 mánuðir (11,1, 17,5)	Á ekki við
<b>Sjúkdómshemlun<sup>b</sup> (95% CI)</b>	55,3% (48,3%, 62,2%)	13,5% (7,6%, 21,6%)
<b>Kalsitónínsvörun<sup>a</sup></b>	47% (49/104) <sup>c</sup>	3% (1/40) <sup>c</sup>
<b>CEA svörun<sup>a</sup></b>	33% (47/143) <sup>c</sup>	2% (1/55) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Svörun = CR + PR

<sup>b</sup> Sjúkdómshemlun (Disease Control Rate) = SD+ ORR

<sup>c</sup> Inniheldur sjúklinga þar sem hægt var að meta svörun

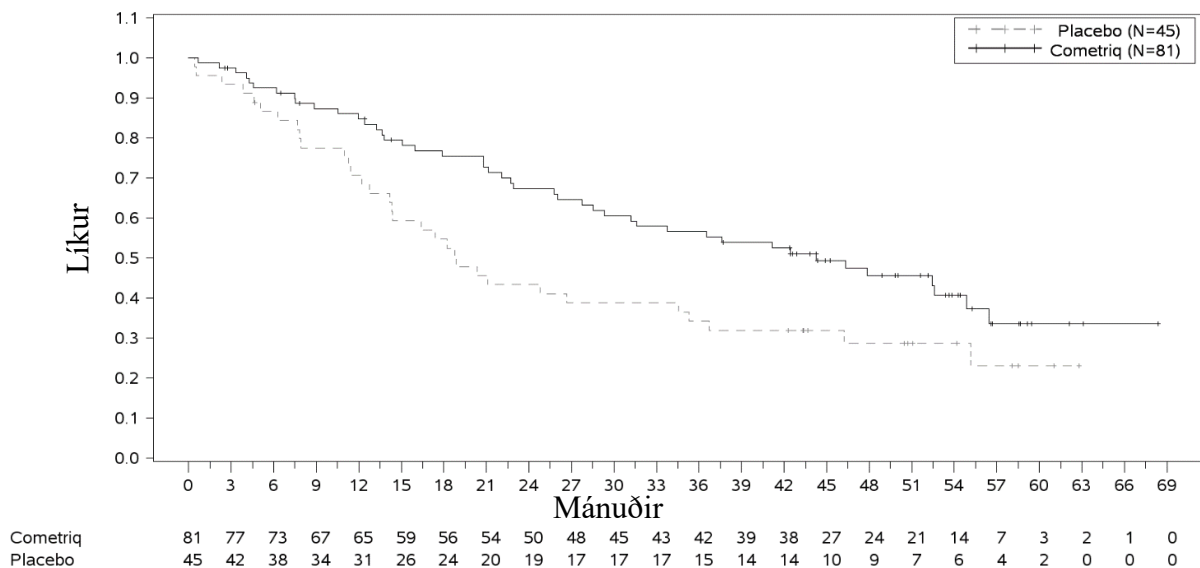
### Staða RET stökkbreytingar

Af þeim 215 einstaklingum þar sem upplýsingar nægðu til að ákvarða stöðu stökkbreytingar voru 78,6% (n=169) flokkaðir sem jákvæðir fyrir *RET* stökkbreytingu (af þeim voru 126 jákvæðir fyrir M918T stökkbreytingu) og 21,4% (n=46) flokkaðir sem neikvæðir fyrir *RET* stökkbreytingu. Hjá 115 einstaklingum til viðbótar var ekki hægt að ákvarða stöðu *RET* stökkbreytingar, eða hún var óljós. Hjá öllum þremur undirhópum jókst PFS hjá þeim sem fengu cabozantinib í samanburði við þá sem fengu lyfleysu (HR sem nam 0,23 fyrir *RET* jákvæða, 0,53 fyrir *RET* neikvæða og 0,30 fyrir *RET* óþekkta undirhópinn). Hlutlæg svörunartíðni sem mæld var í þessum undirhópum var almennt í samræmi við PFS niðurstöðurnar, þar sem æxlissvörunartíðni reyndist 32% fyrir *RET* jákvæða, 22% fyrir *RET* neikvæða og 25% fyrir *RET* óþekkta undirhópinn.

Frekari erfðafræðilegar rannsóknir sýndu að lítill hluti sjúklinga var með æxlisstökkbreytingar í *HRAS*, *KRAS*, eða *NRAS* líkamsfrumum. Þessir sjúklingar (n=16) sýndu marktæka lengingu á PFS (HR sem nam 0,15) og hlutlæga svörunartíðni sem nam 31%. *RET* neikvæðir sjúklingar með engin merki um RAS stökkbreytingu (n=33) sýndu lækkaðan PFS ávinning með cabozantinibi (HR sem nam 0,87) og lægri svörunartíðni sem nam 18% samanborið við undirhópa með aðrar stökkbreytingar.

Marktækur bati á OS kom fram hjá undirhópi sjúklinga með *RET* M918T stökkbreytinguna (n=81/219 cabozantinib hluti): 44,3 mánuðir í cabozantinib hluta á móti 18,9 mánuðir í lyfleysu hluta (HR = 0,60, p = 0,0255). Enginn bati var á OS hjá undirhópum *RET* M918T neikvæðra eða óþekktra.

### Mynd 3: Kaplan-Meier greining á OS hjá sjúklingum með *RET* M918T stökkbreytingu



### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á cabozantinibi hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð illkynja æxla (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásog

Eftir inntöku cabozantinibs næst hámarksstyrkur cabozantinibs í plasma 2 til 5 klst. eftir inntöku. Mælingar á styrk cabozantinibs í plasma sýna annan frásogstopp u.þ.b. 24 klukkustundum eftir inntöku, sem bendir til þess að cabozantinib fari um lifrar-þarma hringrásina (enterohepatic recirculation).

Endurtekinn dagskammtur sem nam 140 mg í 19 daga leiddi til u.þ.b. 4- til 5-faldrar meðaluppsöfnunar cabozantinibs (byggt á AUC) samanborið við stakan skammt; stöðugt ástand næst við u.þ.b. dag 15.

Fiturík máltíð jók  $C_{max}$  og AUC gildin (41% annars vegar og 57% hins vegar) samanborið við föstu hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu stakan 140 mg skammt af cabozantinibi til inntöku. Engar upplýsingar liggja fyrir um nákvæm áhrif matar þegar hans er neytt 1 klst. eftir inntöku cabozantinibs.

Ekki var hægt að sýna fram á jafngildi milli cabozantinib hylkja og taflna eftir stakan 140 mg skammt hjá heilbrigðum einstaklingum. Fram kom 19% aukning á  $C_{max}$  á töfluformi (CABOMETYX) miðað við hylki (COMETRIQ). AUC var svipað við töku cabozantinib taflna (CABOMETYX) og hylkja (COMETRIQ) (<10% munur).

### Dreifing

Cabozantinib er að mestu leiti próteinbundið í plasma í mönnum *in vitro* ( $\geq 99,7\%$ ). Byggt á líkani fyrir lyfjahvörf (PK) þýðis er rúmmál dreifingar (V/F) u.þ.b. 349 L (SE:  $\pm 2,73\%$ ). Próteinbinding breyttist ekki hjá sjúklingum með vægt eða miðlungs skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

### Umbrot

Cabozantinib umbrotnaði *in vivo*. Fjögur umbrotsefni voru til staðar í plasma með útsetningu (AUC) hærri en 10% af móðurefninu: XL184-N-oxíð, XL184 amíð klofningsafurð, XL184 mónóhýdroxýsúlfat og 6-desmetýl amíð klofningsafurðarsúlfat. Tvö ótengd umbrotsefni (XL184-N-oxíð og XL184 amíð klofningsafurð), sem höfðu <1% af kínasa markhæmlunargetu cabozantinibs og hvort um sig samsvaraði <10% af heildarútsetningu tengdri lyfinu í plasma.

Cabozantinib er hvarfefni fyrir umbrot CYP3A4 *in vitro*, þar sem hlutleysandi mótefni við CYP3A4 hindraði myndun umbrotsefnisins XL184 N-oxíðs sem nam >80% í NADPH-hvataðri kvíun í netbólum úr mannalífur (human liver microsome (HML)); hins vegar höfðu hlutleysandi mótefni við CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 og CYP2E1 engin áhrif á myndun umbrotsefna cabozantinibs. Hlutleysandi mótefni við CYP2C9 sýndi smávægileg áhrif á myndun umbrotsefna cabozantinibs (þ.e. <20% lækun).

### Brotthvarf

Helmingunartími cabozantinibs í plasma í stakskammtarannsóknunum á heilbrigðum sjálfboðaliðum er u.þ.b. 120 klst. Meðal brotthvarf (CL/F) við jafnvægi hjá krabbameinssjúklingum var áætlað 4,4 L/klst. í lyfjahvarfagreiningu á þýði. Innan 48-daga söfnunartímabils eftir stakan skammt af <sup>14</sup>C-cabozantinibi hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum endurheimtust u.þ.b. 81% af heildar geislavirkninni sem gefin var og þar af voru 54% í hægðum og 27% í þvagi.

### Lyfjahvörf í sérstökum sjúklingahópum

#### Skert nýrnastarfsemi

Niðurstöður rannsóknar á sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi benda til þess að hlutfall margfeldis meðaltala minnstu ferninga (ratios of geometric LS mean) fyrir cabozantinib í plasma,  $C_{max}$  og  $AUC_{0-inf}$  sé 19% og 30% hærri hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (90% CI fyrir  $C_{max}$  91,60% til 155,51%;  $AUC_{0-inf}$  98,79% til 171,26%) og 2% og 6-7% hærri (90% CI fyrir  $C_{max}$  78,64% til 133,52%;  $AUC_{0-inf}$  79,61% til 140,11%) hjá sjúklingum með miðlungs skerta nýrnastarfsemi, samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

#### Skert lifrarstarfsemi

Niðurstöður rannsóknar á sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi benda til þess að útsetning ( $AUC_{0-inf}$ ) aukist um 81% hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi og 63% hjá sjúklingum með miðlungs skerta lifrarstarfsemi (90% CI fyrir  $AUC_{0-inf}$ : 121,44% til 270,34% fyrir vægt skerta og 107,37% til 246,67% fyrir miðlungs skerta lifrarstarfsemi). Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

### Kynþáttur

Engin gögn eru til staðar til að ákvarða mun á lyfjahvörfum á grundvelli kynþáttar.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Aukaverkanir sem ekki komu fram í klínískum rannsóknunum en sáust hjá dýrum við skömmtun sem er svipuð meðferðarskömmtun og skipta hugsanlega máli við klíníska notkun, voru sem hér segir: Í rannsóknunum á eiturverkun með endurteknum skömmtum sem stóðu yfir í allt að 6 mánuði hjá rottum og hundum voru marklíffæri fyrir eiturverkanir meltingarvegur, beinmergur, eitlavefur, nýru, nýrnahettuverfur og vefur í æxlunarfærum. Mörk um engin skaðleg áhrif (NOAEL) voru lægri en klínísk útsetning hjá mönnum við meðferðarskammta.

Cabozantinib hefur ekki reynst vera stökkbreytandi eða valda litningaskemmdum eða litningabrotum í stöðluðum prófunum á eiturverkun á erfðaeftni. Lagt hefur verið mat á hugsanleg krabbameinsvaldandi

áhrif cabozantinibs hjá tveimur tegundum: rasH2 erfðabreyttum músum og Sprague-Dawley rottum. Í tveggja ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum sáust niðurstöður varðandi æxli sem tengdust cabozantinibi, þ.e. aukin tíðni góðkynja krómfíklaæxla (pheochromocytoma), einna sér eða ásamt illkynja krómfíklaæxlum/flóknum illkynja krómfíklaæxlum í nýrnahettumerg hjá báðum kynjum, við útsetningu sem var talsvert minni en áætluð útsetning hjá mönnum. Klínísk þýðing þeirra æxla sem sáust hjá rottum er ekki þekkt, en er líklega lítil. Cabozantinib var ekki krabbameinsvaldandi í rasH2 músamódelinu við mörk útsetningar sem er örlítið hærri en klínísk útsetning hjá mönnum við meðferðarskammta.

Rannsóknir á frjósemi hjá rottum hafa sýnt fram á minnkaða frjósemi hjá bæði karl- og kvendýrum. Auk þess kom fram vanmyndun sæðisfrumna hjá hundum við mörk útsetningar sem eru innan við klíníska útsetningu við meðferðarskammta hjá mönnum.

Rannsóknir á fósturvísis-/fósturþroska voru gerðar á rottum og kanínum. Hjá rottum olli cabozantinib fósturvísisláti, fósturbjúg, klofnum gómi/vör, vefjabresti í húð og snúnum eða vanþroskuðum hala. Hjá kanínum olli cabozantinib breytingum í mjúkvefjum fóstura (minnkun á brisi, minnkun eða tap á miðblaði lunga) og aukinni tíðni meiriháttar vansköpunar í fósturum. NOAEL mörkin fyrir eiturverkun á fósturvísis-/fósturþroska og vansköpun voru lægri en klínísk útsetning hjá mönnum við meðferðarskammta.

Ungar rottur (sambærilegar við börn >2 ára að aldri) sem fengu cabozantinib reyndust hafa hækkuð hvítfrumugildi, minnkaða blóðkornamyndun, vanþroskuð kvenkyns æxlunarfæri (án seinkaðrar leggangaopnunar), afbrigðilegar tennur, minnkun steinefna og þéttleika í beinum, litun lifrar og ofvöxt í gallrás. Einkenni í legi/eggjastokkum og minnkuð blóðkornamyndun virðast vera skammvinn en áhrif á bein og litun lifrar voru langvinn. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á ungum rottum (sambærilegum við börn <2 ára að aldri).

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Innihald hylkis

Örkristallaður sellulósi  
Natríum kroskarmellósi  
Natríumsterkju glýkólat  
Vatnsfrí kísilkvoðulausn  
Sterínsýra

#### Hylki

Gelatín  
Svart járnnoxíð (E172) (20 mg hylki eingöngu)  
Rautt járnnoxíð (E172) (80 mg hylki eingöngu)  
Títantvíoxíð (E171)

#### Prentblek

Skellakk  
Svart járnnoxíð (E172)  
Própýlenglýkól

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### 6.3 Geymsluþol

3 ár.

#### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

#### **6.5 Gerð íláts og innihald**

PVC/PE/PCTFE-álþynnur innsiglaðar með álfilmu, í ytra, hitainnsigluðu umbúðaspjaldi.

Hvert þynnuspjald inniheldur annað hvort:

21 x 20 mg hylki (60 mg skammtur á dag í 7 daga)

7 x 20 mg og 7 x 80 mg hylki (100 mg skammtur á dag í 7 daga)

21 x 20 mg og 7 x 80 mg hylki (140 mg skammtur á dag í 7 daga)

28 daga pakkning sem inniheldur:

84 hylki (4 þynnuspjöld með 21 x 20 mg) (60 mg skammtur á dag í 28 daga)

56 hylki (4 þynnuspjöld með 7 x 20 mg og 7 x 80 mg) (100 mg skammtur á dag í 28 daga)

112 hylki (4 þynnuspjöld með 21 x 20 mg og 7 x 80 mg) (140 mg skammtur á dag í 28 daga)

#### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Frakkland

### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/13/890/001	21 x 20 mg hylki (60 mg skammtur á dag í 7 daga)
EU/1/13/890/002	7 x 20 mg og 7 x 80 mg hylki (100 mg skammtur á dag í 7 daga)
EU/1/13/890/003	21 x 20 mg og 7 x 80 mg hylki (140 mg skammtur á dag í 7 daga)
EU/1/13/890/004	84 hylki (4 þynnuspjöld með 21 x 20 mg) (60 mg skammtur á dag í 28 daga)
EU/1/13/890/005	56 hylki (4 þynnuspjöld með: 7 x 20 mg og 7 x 80 mg) (100 mg skammtur á dag í 28 daga)
EU/1/13/890/006	112 hylki (4 þynnuspjöld með 21 x 20 mg og 7 x 80 mg) (140 mg skammtur á dag í 28 daga)

### **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis 21. mars 2014

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 11. febrúar 2021

### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.



Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

**ÞYNNUSPJALD, 60 mg skammtur**

### 1. HEITI LYFS

COMETRIQ 20 mg hörð hylki  
cabozantinib

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur cabozantinib (S)-malat sem samsvarar 20 mg af cabozantinibi.

### 3. HJÁLPAREFNI

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hörð hylki  
20 mg  
60 mg skammtur

Pakkning fyrir 60 mg dagskammt  
21 x 20 mg hylki (60 mg skammtur á dag í 7 daga)  
Hver 60 mg dagskammtur inniheldur þrjú grá 20 mg hylki.

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Fylgiseðill í poka.

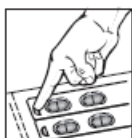
### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

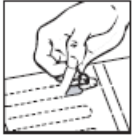
### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Skömmunarleiðbeiningar  
Takið öll hylkin í hverri röð á sama degi án matar (sjúklingar skulu fasta í a.m.k. 2 klst. fyrir og 1 klst. eftir að hylkin eru tekin). Skráið dagsetningu fyrsta skammts.

1. Ýtið flipanum inn



2. Flettið pappírshlífinni af



3. Ýtið hylkinu í gegn um filmuna



## 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

## 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.  
Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

## 10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Frakkland

## 12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/890/001

## 13. LOTUNÚMER

Lot

## 14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

COMETRIQ 20 mg  
60 mg skammtur á dag

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA PAKKNINGAR MEÐ 28 DAGSKAMMTA, 60 mg skammtur (MEÐ BLÁUM FERNINGI)

#### 1. HEITI LYFS

COMETRIQ 20 mg hörð hylki  
cabozantinib

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur cabozantinib (*S*)-malat sem samsvarar 20 mg af cabozantinibi.

#### 3. HJÁLPAREFNI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 mg skammtur

28 daga pakking: 84 hylki (4 þynuspjöld með: 21 x 20 mg hylki) fyrir 60 mg skammt á dag í 28 daga.

Hver 60 mg dagskammtur inniheldur þrjú grá 20 mg hylki.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Sjá skömmtunarleiðbeiningar á hverju þynuspjaldi.

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Frakkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/13/890/004 84 hylki (4 þynnuspjöld með 21 x 20 mg) (60 mg skammtur á dag í 28 daga)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

COMETRIQ 20 mg  
60 mg skammtur á dag

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

### ÞYNNUSPJALD Í 28 DAGA PAKKNINGUM, 60 mg skammtur (ÁN BLÁS FERNINGS)

#### 1. HEITI LYFS

COMETRIQ 20 mg hörð hylki  
cabozantinib

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur cabozantinib (S)-malat sem samsvarar 20 mg af cabozantinibi.

#### 3. HJÁLPAREFNI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hörð hylki  
20 mg  
60 mg skammtur

21 x 20 mg hylki (60 mg skammtur á dag í 7 daga). Hluti 28 daga pakkningar, má ekki selja stakt.

Pakkning fyrir 60 mg dagskammt  
Hver 60 mg dagskammtur inniheldur þrjú grá 20 mg hylki.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Fylgiseðill í poka.

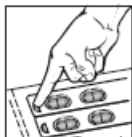
#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

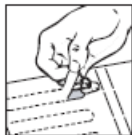
#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Skömmunarleiðbeiningar  
Takið öll hylkin í hverri röð á sama degi án matar (sjúklingar skulu fasta í a.m.k. 2 klst. fyrir og 1 klst. eftir að hylkin eru tekin). Skráið dagsetningu fyrsta skammts.

1. Ýtið flipanum inn



2. Flettið pappírshlífinni af



3. Ýtið hylkinu í gegn um filmuna



## 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

## 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.  
Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

## 10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Frakkland

## 12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/890/004 84 hylki (4 þynnuspjöld með 21 x 20 mg) (60 mg skammtur á dag í 28 daga)

## 13. LOTUNÚMER

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

**ÞYNNUSPJALD, 100 mg skammtur**

### 1. HEITI LYFS

COMETRIQ 20 mg hörð hylki  
COMETRIQ 80 mg hörð hylki  
cabozantinib

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur cabozantinib (*S*)-malat sem samsvarar 20 mg eða 80 mg af cabozantinibi.

### 3. HJÁLPAEFNI

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hörð hylki  
20 mg og 80 mg  
100 mg skammtur

Pakkning fyrir 100 mg dagskammt  
7 x 20 mg hylki og 7 x 80 mg hylki (100 mg skammtur á dag í 7 daga)  
Hver 100 mg dagskammtur inniheldur samtals eitt grátt 20 mg hylki og eitt appelsínugult 80 mg hylki.

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Fylgiseðill í poka.

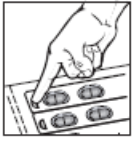
### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

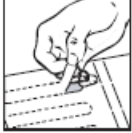
### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Skömmunarleiðbeiningar  
Takið öll hylkin í hverri röð á sama degi án matar (sjúklingar skulu fasta í a.m.k. 2 klst. fyrir og 1 klst. eftir að hylkin eru tekin). Skráið dagsetningu fyrsta skammts.

1. Ýtið flipanum inn



2. Flettið pappírshlífinni af



3. Ýtið hylkinu í gegn um filmuna



## 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

## 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.  
Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

## 10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Frakkland

## 12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/890/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

COMETRIQ 20 mg  
COMETRIQ 80 mg  
100 mg skammtur á dag

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA PAKKNINGAR MEÐ 28 DAGSKAMMTA, 100 mg skammtur (MEÐ BLÁUM FERNINGI)

#### 1. HEITI LYFS

COMETRIQ 20 mg hörð hylki  
COMETRIQ 80 mg hörð hylki  
cabozantinib

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur cabozantinib (*S*)-malat sem samsvarar 20 mg eða 80 mg af cabozantinibi.

#### 3. HJÁLPAREFNI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

100 mg skammtur

28 daga pakking: 56 hylki (4 þynnuspjöld með: 7 x 20 mg hylki og 7 x 80 mg hylki) fyrir 100 mg skammt á dag í 28 daga).

Hver 100 mg dagskammtur inniheldur samtals eitt grátt 20 mg hylki og eitt appelsínugult 80 mg hylki.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Sjá skömmtunarleiðbeiningar á hverju þynnuspjaldi.

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.  
Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Frakkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/13/890/005 56 hylki (4 þynnuspjöld með 7 x 20 mg og 7 x 80 mg) (100 mg skammtur á dag í 28 daga)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

COMETRIQ 20 mg  
COMETRIQ 80 mg  
100 mg skammtur á dag

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

**ÞYNNUSPJALD Í 28 DAGA PAKKNINGUM, 100 mg skammtur (ÁN BLÁS FERNINGS)**

### 1. HEITI LYFS

COMETRIQ 20 mg hörð hylki  
COMETRIQ 80 mg hörð hylki  
cabozantinib

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur cabozantinib (*S*)-malat sem samsvarar 20 mg eða 80 mg af cabozantinibi.

### 3. HJÁLPAEFNI

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hörð hylki  
20 mg og 80 mg  
100 mg skammtur

7 x 20 mg hylki og 7 x 80 mg hylki (100 mg skammtur á dag í 7 daga). Hluti 28 daga pakkningar, má ekki selja stakt.

Pakkning fyrir 100 mg dagskammt  
Hver 100 mg dagskammtur inniheldur samtals eitt grátt 20 mg hylki og eitt appelsínugult 80 mg hylki.

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Fylgiseðill í poka.

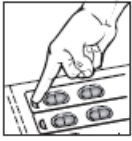
### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Skömmunarleiðbeiningar  
Takið öll hylkin í hverri röð á sama degi án matar (sjúklingar skulu fasta í a.m.k. 2 klst. fyrir og 1 klst. eftir að hylkin eru tekin). Skráið dagsetningu fyrsta skammts.

1. Ýtið flipanum inn



2. Flettið pappírshlífinni af



3. Ýtið hylkinu í gegn um filmuna



## 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

## 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.  
Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

## 10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Frakkland

## 12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/890/005 56 hylki (4 þynnuspjöld með 7 x 20 mg og 7 x 80 mg) (100 mg skammtur á dag í 28 daga)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

**ÞYNNUSPJALD, 140 mg skammtur**

### 1. HEITI LYFS

COMETRIQ 20 mg hörð hylki  
COMETRIQ 80 mg hörð hylki  
cabozantinib

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur cabozantinib (*S*)-malat sem samsvarar 20 mg eða 80mg af cabozantinibi.

### 3. HJÁLPAEFNI

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hörð hylki  
20 mg og 80 mg  
140 mg skammtur

Pakkning fyrir 140 mg dagskammt  
21 x 20 mg hylki og 7 x 80 mg hylki (140 mg skammtur á dag í 7 daga)  
Hver 140 mg dagskammtur inniheldur samtals þrjú grá 20 mg hylki og eitt appelsínugult 80 mg hylki.

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Fylgiseðill í poka.

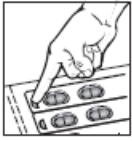
### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Skömmunarleiðbeiningar  
Takið öll hylkin í hverri röð á sama degi án matar (sjúklingar skulu fasta í a.m.k. 2 klst. fyrir og 1 klst. eftir að hylkin eru tekin). Skráið dagsetningu fyrsta skammts.

1. Ýtið flipanum inn



2. Flettið pappírshlífinni af



3. Ýtið hylkinu í gegn um filmuna



## 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

## 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.  
Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

## 10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Frakkland

## 12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/890/003



**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

COMETRIQ 20 mg  
COMETRIQ 80 mg  
140 mg skammtur á dag

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA PAKKNINGAR MEÐ 28 DAGSKAMMTA, 140 mg skammtur (MEÐ BLÁUM FERNINGI)

#### 1. HEITI LYFS

COMETRIQ 20 mg hörð hylki  
COMETRIQ 80 mg hörð hylki  
cabozantinib

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur cabozantinib (*S*)-malat sem samsvarar 20 mg eða 80mg af cabozantinibi.

#### 3. HJÁLPAREFNI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

140 mg skammtur

28 daga pakking: 112 hylki (4 þynnuspjöld með: 21 x 20 mg hylki og 7 x 80 mg hylki) fyrir 140 mg skammt á dag í 28 daga.

Hver 140 mg dagskammtur inniheldur samtals þrjú grá 20 mg hylki og eitt appelsínugult 80 mg hylki.

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Sjá skömmtunarleiðbeiningar á hverju þynnuspjaldi.

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.  
Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Frakkland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/13/890/006      112 hylki (4 þynnuspjöld með 21 x 20 mg og 7 x 80 mg) (140 mg skammtur á dag í 28 daga)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

COMETRIQ 20 mg  
COMETRIQ 80 mg  
140 mg skammtur á dag

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

**ÞYNNUSPJALD Í 28 DAGA PAKKNINGUM, 140 mg skammtur (ÁN BLÁS FERNINGS)**

### 1. HEITI LYFS

COMETRIQ 20 mg hörð hylki  
COMETRIQ 80 mg hörð hylki  
cabozantinib

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur cabozantinib (*S*)-malat sem samsvarar 20 mg eða 80mg af cabozantinibi.

### 3. HJÁLPAEFNI

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hörð hylki  
20 mg og 80 mg  
140 mg skammtur

21 x 20 mg hylki og 7 x 80 mg hylki (140 mg skammtur á dag í 7 daga). Hluti 28 daga pakkningar, má ekki selja stakt.

Pakkning fyrir 140 mg dagskammt  
Hver 140 mg dagskammtur inniheldur samtals þrjú grá 20 mg hylki og eitt appelsínugult 80 mg hylki.

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Fylgiseðill í poka.

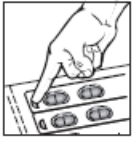
### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

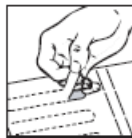
### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Skömmunarleiðbeiningar  
Takið öll hylkin í hverri röð á sama degi án matar (sjúklingar skulu fasta í a.m.k. 2 klst. fyrir og 1 klst. eftir að hylkin eru tekin). Skráið dagsetningu fyrsta skammts.

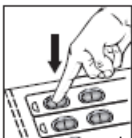
1. Ýtið flipanum inn



2. Flettið pappírshlífinni af



3. Ýtið hylkinu í gegn um filmuna



## 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

## 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.  
Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

## 10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Frakkland

## 12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/890/006 112 hylki (4 þynnuspjöld með 21 x 20 mg og 7 x 80 mg) (140 mg skammtur á dag í 28 daga)

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

Lyfseðilsskylt lyf.

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

## **B. FYLGISEÐILL**



## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

**COMETRIQ 20 mg hörð hylki**  
**COMETRIQ 80 mg hörð hylki**  
cabozantinib

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kafla:**

1. Upplýsingar um COMETRIQ og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota COMETRIQ
3. Hvernig nota á COMETRIQ
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á COMETRIQ
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### **1. Upplýsingar um COMETRIQ og við hverju það er notað**

#### **Upplýsingar um COMETRIQ**

COMETRIQ er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið cabozantinib (S)-malat. Það er notað til meðferðar á kjarnakrabbameini í skjaldkirtli, sjaldgæfu skjaldkirtilskrabbameini, sem ekki er hægt að fjarlægja með skurðaðgerð eða hefur dreift sér til annarra hluta líkamans.

#### **Hvernig COMETRIQ virkar**

COMETRIQ hamlar starfsemi prótína sem kallast týrosínkínasaviðtakar (RTK), sem taka þátt í vexti frumna og myndun nýrra æða sem flytja blóð til þeirra. Þessi prótín geta verið til staðar í miklu magni í krabbameinsfrumum og með því að hamla starfsemi þeirra getur COMETRIQ hægt á vaxtarhraða krabbameinsæxla og hjálpað til við að stöðva blóðflæðið sem krabbameinið þarfnast.

COMETRIQ getur hægt á eða stöðvað vöxt kjarnakrabbameins í skjaldkirtli. Það getur hjálpað við að minnka æxli sem tengjast þessari gerð krabbameins.

### **2. Áður en byrjað er að nota COMETRIQ**

#### **Ekki má nota COMETRIQ**

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir cabozantinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

#### **Varnaðarorð og varúðarreglur**

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en COMETRIQ er notað ef þú:

- ert með háan blóðþrýsting
- ert með eða hefur verið með slagæðargúlp (útvíkkun og veikingu æðaveggs) eða rof í æðavegg
- ert með niðurgang

- hefur nýlega hóstað upp blóði eða fengið alvarlegar blæðingar
- hefur farið í aðgerð síðastliðinn mánuð (eða ef aðgerð er fyrirhuguð), þ.m.t. hjá tannlækni
- hefur farið í geislameðferð síðastliðna 3 mánuði
- ert með bólgusjúkdóm í meltingarvegi (t.d. Crohns sjúkdóm, sáraristilbólgu eða sarþbólgu)
- hefur fengið upplýsingar um að krabbameinið hafi breiðst út í öndunarveg eða vélinda
- hefur nýlega sögu um blóðtappa í fæti, heilablóðfall eða hjartaáfall
- tekur lyf til að stjórna hjartslætti, hefur hægan hjartslátt eða vandamál í tengslum við styrk kalsíums, kalíums eða magnesíums í blóðinu
- ert með lifrar- eða nýrnasjúkdóm.

**Látið lækinn vita ef eitthvað af þessu á við.** Meðferð getur verið nauðsynleg, en lækinn getur einnig ákveðið að breyta COMETRIQ skammtinum eða hætta meðferðinni alveg. Sjá einnig kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“.

Látið einnig tannlækinn vita af notkun COMETRIQ. Mikilvægt er að sinna vel munnhirðu meðan á meðferð með COMETRIQ stendur.

### **Börn og unglingar**

Ekki er mælt með notkun COMETRIQ hjá börnum eða unglingum. Áhrif COMETRIQ hjá fólki yngra en 18 ára eru ekki þekkt.

### **Notkun annarra lyfja samhliða COMETRIQ**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um lyf sem ekki eru lyfseðilsskyld. Það er vegna þess að COMETRIQ getur haft áhrif á verkun annarra lyfja. Þá geta önnur lyf haft áhrif á verkun COMETRIQ. Það getur leitt til þess að lækinn þurfi að breyta skammtinum sem tekinn er.

- Lyf við sveppasýkingum á borð við ítrakónazól, ketókónazól og posakónazól
- Lyf við bakteríusýkingum (sýklalyf) á borð við eryþrómysín, claritrómýsín og rífampisín
- Ofnæmislyf á borð við fexófenadín
- Lyf við hjartaöng (brjóstverkur vegna ónógs blóðflæðis til hjartans) svo sem ranólazín
- Lyf við flogaveiki eða krampa á borð við fenýtóín, karbamazepín og fenóbarbital
- Jurtalyf sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*), sem stundum er notuð til meðferðar á þunglyndi eða sjúkdómum tengdum þunglyndi, svo sem kvíða
- Lyf sem notuð eru til blóðþynningar, s.s. warfarín og dabigatran etexílat
- Lyf við háum blóðþrýstingi eða öðrum hjartakvillum, s.s. aliskíren, ambrísentan, dígoxín, talinolól og tolvaptan
- Lyf við sykursýki, s.s. saxagliptín og sitagliptín
- Lyf við þvagsýrugigt, s.s. kolsikín
- Lyf sem notuð eru við HIV eða AIDS, s.s. rítónavír, maravírok og emtricitabín
- Lyf sem notuð eru við veirusýkingum, s.s. efavírens
- Lyf sem notuð eru til að koma í veg fyrir höfnun ígræðslu (cýklósporín) og meðferð við iktsýki og sóra sem byggir á cýklósporíni

Getnaðarvarnir til inntöku

Ef COMETRIQ er notað samtímis getnaðarvarnarlyfjum til inntöku er ekki víst að getnaðarvörnin sé örugg. Einnig ætti að nota aðrar getnaðarvarnir (t.d. verjur eða hettu) á meðan COMETRIQ er notað og í a.m.k. 4 mánuði eftir lok meðferðar.

### **Notkun COMETRIQ með mat**

Forðast skal neyslu matvæla sem innihalda greipaldin á meðan lyfið er tekið, þar sem þau geta aukið styrk COMETRIQ í blóði.

### **Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi**

**Forðast skal þungun meðan á meðferð með COMETRIQ stendur.** Ef möguleiki er á þungun hjá þér eða maka þínum skal nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 4 mánuði eftir að meðferð lýkur. Leita skal ráða hjá læknum varðandi hvaða getnaðarvörn skal nota á meðan COMETRIQ er notað. Sjá kafla 2.

Látið lækinn vita við þungun eða ef þungun er fyrirhuguð á meðan á meðferð með COMETRIQ stendur.

**Leitið ráða hjá læknum ÁÐUR en COMETRIQ er tekið** ef þungun er fyrirhuguð eftir að meðferð lýkur. Hugsanlegt er að meðferð með COMETRIQ geti haft áhrif á frjósemi.

Konur sem taka COMETRIQ ættu ekki að hafa barn á brjósti meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 4 mánuði eftir að meðferð lýkur, þar sem caboxantinib og/eða umbrotsefni þess geta skilist út í brjóstamjólk og skaðað barnið.

### **Akstur og notkun véla**

Gætið varúðar við akstur eða notkun véla. Athugið að meðferð með COMETRIQ getur valdið þreytu eða máttleysi.

### **COMETRIQ inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **3. Hvernig nota á COMETRIQ**

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Nota skal lyfið þar til lækinn ákveður að hætta meðferð. Ef fram koma alvarlegar aukaverkanir kann lækinn að ákveða að breyta skammtinum eða hætta meðferð fyrr en upphaflega var áætlað. Lækinn mun ákveða hvort breyta þarf skammtinum, einkum á fyrstu átta vikum meðferðar með COMETRIQ.

COMETRIQ á að taka einu sinni á dag og fjöldi hylkja sem taka á er sem hér segir, eftir því hvaða skammti var ávísað:

- 140 mg (1 appelsínugult 80 mg hylki og 3 grá 20 mg hylki)
- 100 mg (1 appelsínugult 80 mg hylki og 1 grátt 20 mg hylki)
- 60 mg (3 grá 20 mg hylki)

Lækinn mun ákveða rétta skammtastærð.

Hylkin eru afgreidd í þynnuspjaldi og er ráðað í samræmi við ávísaðan skammt. Hvert þynnuspjald inniheldur hylki sem duga í sjö daga (eina viku). Hylkin eru einnig fánleg í 28 daga pakkningu sem inniheldur hylki sem duga í 28 daga, í 4 þynnuspjöldum sem hvert inniheldur hylki fyrir sjö daga.

Á hverjum degi á að taka öll hylkin í einni röð. Frekari upplýsingar um þynnuspjöldin, þ.á.m. hversu mörg hylki á að taka og hversu mörg hylki eru alls á hverju þynnuspjaldi, er að finna í kafla 6 hér á eftir. Til hjálpar við að muna eftir skömmtunum skal skrifa dagsetningu fyrsta skammts á spjaldið við hliðina á hylkjunum. Hylkin eru tekin úr spjaldinu á eftirfarandi hátt:

1. Ýtið flípanum inn



2. Flettið pappírshlífinni af



3. Ýtið hylkinu í gegn um filmuna



COMETRIQ á **ekki** að taka með mat. Ekki á að borða neitt í a.m.k. 2 klst. áður en COMETRIQ er tekið og í 1 klst. eftir að lyfið er tekið. Gleypið hylkin, eitt í einu, með vatni. Ekki má opna hylkin.

### **Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Ef tekinn er stærri skammtur af COMETRIQ en lyfseðill segir til um skal hafa samband við lækinn eða fara rakleiðis á sjúkrahús með hylkin og þennan fylgiseðil.

### **Ef gleymist að taka COMETRIQ**

- Ef enn eru 12 klst. eða meira þar til taka á næsta skammt skal taka skammtinn sem gleymdist um leið og munað er eftir honum. Takið næsta skammt á réttum tíma.
- Ef taka á næsta skammt innan 12 klst. skal ekki taka þann skammt sem gleymdist. Taka skal næsta skammt á réttum tíma.

### **Ef hætt er að nota COMETRIQ**

Ef hætt er að taka lyfið gætu áhrif þess hætt. Ekki á að hætta meðferð með COMETRIQ nema ræða það fyrst við lækinn. Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og á við um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Ef aukaverkanir koma fram kann læknirinn að ráðleggja að minni skammtur af COMETRIQ sé tekinn. Læknirinn kann einnig að ávísa öðrum lyfjum til að meðhöndla aukaverkanirnar.

### **Látið lækinn strax vita ef einhverjar af eftirtöldum aukaverkunum koma fram – bráð læknismeðferð kann að vera nauðsynleg:**

- Einkenni á borð við verki í kvið, ógleði, uppköst, hægðatregðu eða hita. Þetta geta verið merki um rof á meltingarvegi, þ.e. gat sem myndast á maga eða þörmum og getur verið lífshættulegt.
- Bólгур, verki í höndum og fótum eða andnað.
- Sár sem grær ekki.
- Blóðug uppköst eða hósti með ljósrauðum lit eða sem minna á kaffikorg.
- Verkur í munni, tönnum og/eða kjálka, bólгур eða sár í munni, dofi eða þyngslatilfinning í kjálka eða losnun tanna. Þetta kunna að vera merki um beinskemmdir í kjálkanum (beindrep).
- Flog, höfuðverkur, ringlun eða einbeitingarskortur. Þetta geta verið merki um það sem kallast afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES). PRES er sjaldgæft (það kemur fyrir hjá færri en 1 af hverjum 100 einstaklingum).
- Alvarlegur niðurgangur sem ekki lítur út fyrir að batna.

## Aðrar aukaverkanir eru m.a.:

### Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Magakvillar, þ.m.t. niðurgangur, ógleði, uppköst, hægðatregða, meltingartruflanir og kviðverkir
- Kyngingarerfiðleikar
- Blöðrur, verkur í höndum eða iljum, útbrot eða roði í húð, húðþurrkur
- Minnkuð matarlyst, þyngdartap, breytt bragðskyn
- Þreyta, slappleiki, höfuðverkur, svimi
- Breytingar á hárlit (lýsing), hártap
- Háþrýstingur (hækkaður blóðþrýstingur)
- Roði, bólgur eða verkur í munni eða hálsi, erfiðleikar við tal, hæsi
- Breytingar í niðurstöðum blóðrannsóknna sem gerðar eru til að fylgjast með almennri heilsu og lifur, lágur styrkur blóðsalta (á borð við magnesíum, kalsíum eða kalíum)
- Lítil fjöldi blóðflagna
- Liðverkir, vöðvakrampi
- Bólgnir eitlar
- Verkur í handleggjum, höndum, fótleggjum eða fótum

### Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Kviði, þunglyndi, ringlun
- Almennir verkir, verkir í brjósti eða vöðvum, verkur í eyra, suð í eyrum
- Máttleysi eða minnkuð tilfinning eða náladofi í útlimum
- Hrollur, skjálfti
- Þurrkur
- Bólgur í kvið eða brisi
- Bólgur í vörum og munnvikjum
- Bólgur í hársrótum, gelgjubólur, blöðrur (annars staðar en á höndum eða fótum)
- Þroti í andliti og annars staðar á líkamanum
- Tap eða breyting á bragðskyni
- Lágþrýstingur (lækkaður blóðþrýstingur)
- Gáttatif (hraður og óreglulegur hjartsláttur)
- Lýsing húðar, flögnun húðar, óeðlileg og fól húð
- Óeðlilegur hárvöxtur
- Gyllinæð
- Lungnabólga (lungnasýking)
- Verkur í munni, tönnum og/eða kjálka, bólgur eða sár í munni, dofi eða þyngslatilfinning í kjálka eða losnun tanna
- Minnkuð virkni skjaldkirtils; geta verið m.a.: þreyta, þyngdaraukning, hægðatregða, kuldatilfinning og húðþurrkur
- Lítil fjöldi hvítra blóðfrumna
- Lækkað gildi fosfats í blóði
- Rifa, gat eða blæðing í maga eða þörmum, bólga eða sár í endaparmsopi, blæðingar í lungum eða barka (öndunarvegi)
- Óeðlileg tenging vefja í meltingarveginum; einkenni geta verið m.a. mikill eða stöðugur verkur í maga
- Óeðlileg tenging vefja í barka (öndunarvegi), vélinda eða lungum
- Ígerð (uppsöfnun graftar með þrota og bólgu) í kvið eða við mjaðmagrind eða í tönnum/gómi
- Blóðkekkir í æðum og lungum
- Heilaslag
- Sveppasýking sem getur verið í húð, munni eða kynfærum
- Sár sem gróa illa
- Prótein eða blóð í þvagi, gallsteinar, verkur við þvaglát

- Þokusýn
- Aukning gallrauða í blóði (sem getur valdið gulu/gulri húð eða augum)
- Minnkun próteina í blóði (albúmín)
- Óeðlilegar niðurstöður nýrnaprófa (aukið magn kreatíníns í blóði þínu)
- Aukið magn próteins sem nefnist lípasi í sermi.

#### **Sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Bólgur í vélinda; einkenni geta verið m.a. brjóstsviði, verkur í brjósti, ógleði, breyting á bragðskyni, uppþemba, ropi og meltingartruflanir
- Sýking og bólgur í lungum, samfallið lunga
- Húðsár, blóðrur, rauðir blettir á andliti eða lærum
- Verkur í andliti
- Breytingar á rannsóknarniðurstöðum sem mæla blóðstorknun eða blóðkorn
- Tap á samhæfingu í vöðvum, skemmdir á beinagrindarvöðvum
- Einbeitingarleysi, meðvitundarleysi, taltruflanir, óráð, óeðlilegir draumar
- Brjóstverkur vegna stíflaðra slagæða, hraður hjartsláttur
- Lifrarskemmdir, nýrnabilun
- Heyrnarskerðing
- Bólgur í auga, ský á auga
- Stöðvun tíðablæðinga, blæðingar úr leggöngum
- Ástand sem kallast afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)) sem hefur einkenni á borð við flog, höfuðverk, rugl eða erfiðleika við einbeitingu
- Alvarleg hækkun blóðþrýstings (lífshættulegur blóðþrýstingur)
- Samfallið lunga og loft sem kemst ekki út í rýminu milli lungna og brjóstakassa, sem oft veldur mæði (loftbrjóst)

#### **Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- Hjartadrep
- Útvíkkun og veiking æðaveggs eða rof í æðavegg (slagæðargúlpur og flysjun slagæðar)
- Bólga í æðum húðarinnar

#### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á COMETRIQ**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnuspjaldinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### COMETRIQ inniheldur

- Virka innihaldsefnið er cabozantinib (S)-malat.

COMETRIQ 20 mg hörð hylki innihalda cabozantinib (S)-malat sem samsvarar 20 mg af cabozantinibi.

COMETRIQ 80 mg hörð hylki innihalda cabozantinib (S)-malat sem samsvarar 80 mg af cabozantinibi.

- Önnur innihaldsefni eru:

- **Innihald hylkis:** örkristallaður sellulósi, natríum kroskarmellósi, natríumsterkju glýkólat, vatnsfrí kísilkvoðulausn og sterínsýra
- **Hylki:** gelatín og títantvíoxíð (E171)
  - 20 mg hylkin innihalda einnig svart járnoxíð (E172)
  - 80 mg hylkin innihalda einnig rautt járnoxíð (E172)
- **Prentblek:** skellakkshúð, svart járnoxíð (E172) og própýlenglýkól

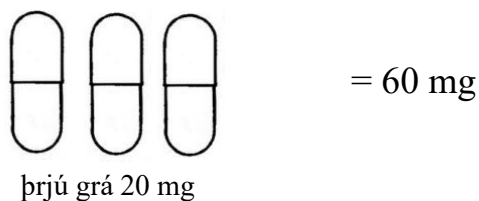
### Lýsing á útliti COMETRIQ og pakkingastærðir

COMETRIQ 20 mg hörð hylki eru grá með áletruninni „XL184 20mg“ á annarri hliðinni.

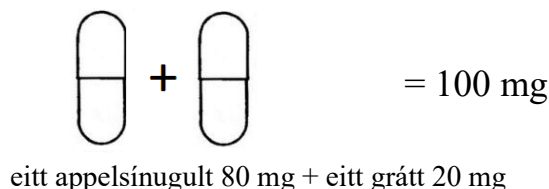
COMETRIQ 80 mg hörð hylki eru appelsínugul með áletruninni „XL184 80mg“ á annarri hliðinni.

COMETRIQ hörðum hylkjum er pakkað í þynnuspjöld og raðað eftir ávísuðum skammti. Hvert þynnuspjald inniheldur nægilegt magn lyfsins fyrir 7 daga. Hver röð á þynnuspjaldinu inniheldur einn dagskammt.

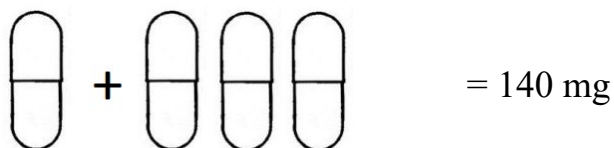
Þynnuspjaldið með 60 mg dagskammti inniheldur tuttugu og eitt 20 mg hylki sem eru alls 7 dagskammtar. Hver dagskammtur er í einni röð og inniheldur þrjú 20 mg hylki:



Þynnuspjaldið með 100 mg dagskammti inniheldur sjö 80 mg hylki og sjö 20 mg hylki sem eru alls 7 dagskammtar. Hver dagskammtur er í einni röð og inniheldur eitt 80 mg hylki og eitt 20 mg hylki:



Þynnuspjaldið með 140 mg dagskammti inniheldur sjö 80 mg hylki og tuttugu og eitt 20 mg hylki sem eru alls 7 dagskammtar. Hver dagskammtur er í einni röð og inniheldur eitt 80 mg hylki og þrjú 20 mg hylki:



eitt appelsínugult 80 mg + þrjú grá 20 mg

COMETRIQ hörð hylki eru einnig fáanleg í 28 daga pakkningum:

84 hylki (4 þynnuspjöld með 21 x 20 mg) (60 mg dagskammtur)

56 hylki (4 þynnuspjöld með 7 x 20 mg og 7 x 80 mg) (100 mg dagskammtur)

112 hylki (4 þynnuspjöld með 21 x 20 mg og 7 x 80 mg) (140 mg dagskammtur)

Hver 28 daga pakkning inniheldur lyf sem duga í 28 daga.

### Markaðsleyfishafi

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Frakkland

### Framleiðandi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### **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.: +361 555 5930



**Deutschland, Österreich**

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

**Eesti**

Centralpharma Communications OÜ  
Tel: +372 60 15 540

**Ελλάδα, Κύπρος, Malta**

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ  
GR-17456 Αθήνα Ελλάδα/Greece  
Τηλ: + 30 210 984 3324

**España**

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

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

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

**Nederland**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenská republika**

Ipsen Pharma, organizačná zložka  
Tel: + 420 242 481 821

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

#### **VIÐAUKI IV**

### **VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFISINS**

## **Vísindalegar niðurstöður**

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir cabozantinib eru vísindalegu niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Í ljósi tiltækra gagna um æðabólgu í húð úr tveimur tilkynntum tilvikum, þar sem einkenni komu fram aftur þegar notkun lyfsins var hafin á ný og hugsanlegum áhrifum lyfjaflokksins (class effect) ályktaði PRAC að uppfæra ætti upplýsingar um lyf sem innihalda cabozantinib (Cabometyx og Cometriq) til samræmis við þetta.

Í ljósi tiltækra gagna um loftbrjóst (pneumothorax), nánar tiltekið misvægi í klínískum rannsóknum og tilviks í birtri vísindagrein þar sem tilkynnt var um að áhrif komu fram aftur þegar notkun lyfsins var hafin á ný og í ljósi þess að orsakasambandi milli notkunar cabozantinibs og loftbrjóst er a.m.k. hugsanlegur möguleiki, ályktaði PRAC að uppfæra ætti lyfjaupplýsingar lyfja sem innihalda cabozantinib (Cabometyx og Cometriq) til samræmis við þetta.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

## **Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna**

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir cabozantinib telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda cabozantinib, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.