

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

COMETRIQ 20 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hart hylki inniheldur cabozantinib (*S*)-malat sem samsvarar 20 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.

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 köflum 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

Skammtar

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 eiturverkana af CTCAE stigi 3 eða hærra eða eiturverkana 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 (≥ 65 ára). En sést hefur tilhneiging til aukinnar tíðni alvarlegra aukaverkana 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 lifrarástarfsemi

Hjá sjúklingum með vægt eða miðlungs skerta lifrarástarfsemi er ráðlagður skammtur cabozantinibs 60 mg á dag. Fylgjast skal með aukaverkunum og aðlaga skammta, eða gera hlé á meðferð eins og nauðsynlegt þykir (sjá kafla 4.2). Ekki er mælt með notkun cabozantinibs hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarástarfsemi 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

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 hjálparefnanna 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).

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 og segareks í slagæðum 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

Blæðingar 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.

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, 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 lækni meðferðar.

Háþrýstingur

Háþrýstingur hefur komið fram við notkun cabozantinibs. Fylgjast skal með blóþrýstingi hjá öllum sjúklingum og veita þeim hefðbundna meðferð við háþrýstingi eftir þörfum. Ef um er að ræða viðvarandi háþrýsting þrátt fyrir notkun háþrýstingslyfja skal lækka skammta cabozantinibs. Hætta skal notkun cabozantinibs ef háþrýstingur er alvarlegur og viðvarandi þrátt fyrir notkun háþrýstingslyfja og lækun 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 ífarandi aðgerð í munni, 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 erythrodysaesthesia 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 baklægt innlyksuheilabólguheilkenni (Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS))

Afturkræft baklægt innlyksuheilabólguheilkenni (Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS), einnig þekkt sem afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES))) hefur komið fram við notkun cabozantinibs. Hætta skal notkun cabozantinibs hjá sjúklingum með RPLS.

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 etexilats, 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.

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 rífampisín, 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, rífampisíns, fenóbarbitals eða jurtafjafa sem innihalda jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*)) samhliða cabozantinibi.

Lyf sem breyta pH í magavökva

Þegar heilbrigðum sjálfboðaliðum var samhliða gefinn prótónpumpuhemillinn esómeprazol (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, H2 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 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.

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. Dýrarannsóknir 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 brjóstamjólk. Vegna mögulegra skaðlegra áhrifa á ungbarnið 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, þröttleysi og raddtruflun.

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

Tafla með samantekt á aukaverkunum

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

MedDRA Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar ($\geq 1/10$)	Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Sjaldgæfar ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$)	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		ígerð (þ.m.t. í iðrum, húð, tönnum), lungnabólga, hárslíðursbólga, sveppasýking (þ.m.t. í húð, munni, kynfærum)	aspergilloma	
Innkirtlar		skjaldvakaskortur		
Efnaskipti og næring	minnkuð matarlyst, blóðkalsíumlækkun, blóðfosfatlækkun, gallrauðadreyri, blóðkalíumlækkun, blóðmagnesíumlækkun	vessaþurrð, blóðalbúmínlækkun		
Geðræn vandamál		kvíði, þunglyndi, ringlunarástand	óeðlilegir draumar, óráð	

MedDRA Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar (≥ 1/10)	Algengar (≥ 1/100 til < 1/10)	Sjaldgæfar (≥ 1/1,000 til < 1/100)	Tíðni ekki þekkt
Taugakerfi	bragðtruflun, höfuðverkur, svimi	heilaslag, úttaugakvilli, náladofi, bragðleysi, skjálfti	hreyfiglöp, athyglustruflun, lifrarheilakvilli, meðvitundarleysi, taltruflanir, afturkræft aftara heilakvillaheilkenni	
Augu		þokusýn	drer, tárubólga	
Eyru og völundarhús		eyrnaverkur, eyrnasuð	heyrnarskerðing	
Hjarta		gáttatif	hjartaöng, ofanslegilshraðtakturnur	hjartadrep
Æðar	háþrýstingur	lágþrýstingur, bláæðasegamyndun, fölvi, kuldi í útlimum	slagæðasegamyndun	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	raddtruflun, verkur í munnkoki	fistill utan meltingarveggar (þ.m.t. í barka, miðmætisloft, barka- og vélinda), lungnasegarek, blæðingar í öndunarvegi (þ.m.t. lungum, berkjum, barka), ásvelgjulungnabólga	lungnasamfall, kokkþjúgur, millivefsþjúgbólga lungna	
Meltingarfæri	niðurgangur, ógleði, munnbólga, hægðatregða, uppköst, kviðverkir, meltingartruflanir, kyngingartregða, tungusviði	rof á meltingarvegi, blæðingar í meltingarvegi, brisbólga, gyllinæð, endaparmssprungur, bólgur í endaparmi, varabólga	fistill í meltingarvegi, vélindabólga	
Lifur og gall		gallsteinaveiki		
Húð og undirhúð	handá- og fótaheilkenni, breytingar á hárlit, útbrot, húðþurrkur, hármisssir, hörundsroði	siggmein, örtur, blöðrur, óeðlilegur hárvöxtur, húðflögnun, skortur á litarefnum í húð	húðsár, háráðavíkkun	

MedDRA Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar (≥ 1/10)	Algengar (≥ 1/100 til < 1/10)	Sjaldgæfar (≥ 1/1,000 til < 1/100)	Tíðni ekki þekkt
Stoðkerfi og stoðvefur	liðverkur, vöðvakrampar	verkur frá brjóstgrind, beindrep í kjálka	rákvöðvalýsa	
Nýru og þvagfæri		prótínuga, þvaglátstregða, blóðmiga	bráð nýrnabilun	
Æxlunarfæri og brjóst			tíðateppa, leggangablæðingar	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	þreyta, slímubólga, þröttleysi	skert græðsla sára, hrollur, bjúgur í andliti	blöðrur, verkur í andliti, staðbundinn bjúgur	
Rannsóknarniðurstöður	þyngdartap, hækkað ALT, AST og ALP í sermi, hækkað LDH í blóði, hækkað TSH í blóði, eítífrumnaefæð, daufkyrningafæð, blóðflagnaefæð	aukning kreatínkínasa í blóði	stytur virkjaður þromboplastíntími, fjölgun eósínfíkla, aukning blóðflagna	

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. Þessi áhrif tengdust ekki breytingum á lögun hjartalínurits eða nýjum takti. Engir sjúklingar sem fengu cabozantinib höfðu QTcF >500 ms.

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: L01XE26

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. Hemlunarvirgni cabozantinibs á ýmsa kínasa var metin or reyndist það hemill á MET (hepatocyte growth factor receptor protein) og VEGF (æðabelsvaxtaþáttur) 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.

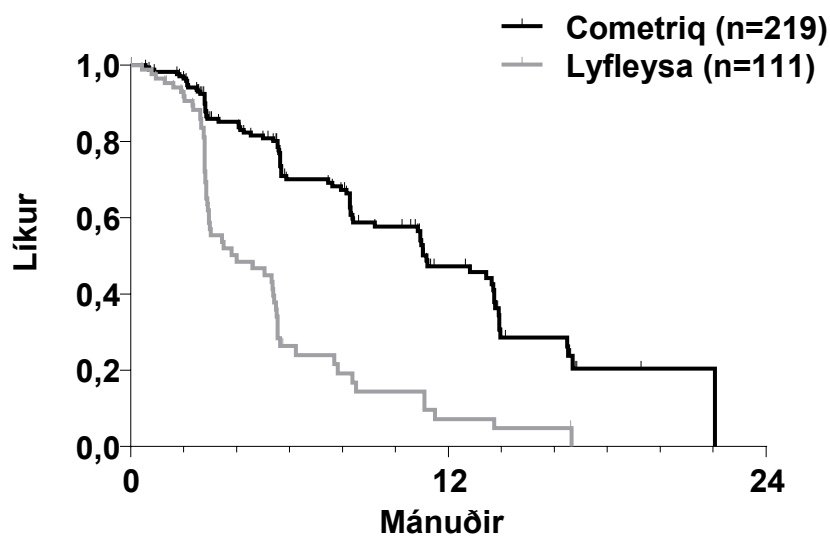
Klínískar upplýsingar varðandi kjarnakrabbamein í skjaldkirtli

Fjölsetra, slembuð, tvíblind rannsókn sem bar saman cabozantinib (N = 219) og lyfleysu (N = 111) var gerð hjá sjúklingum með óskurðtækt 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 eiturverkun 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 týrosínkínasahemlum (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.

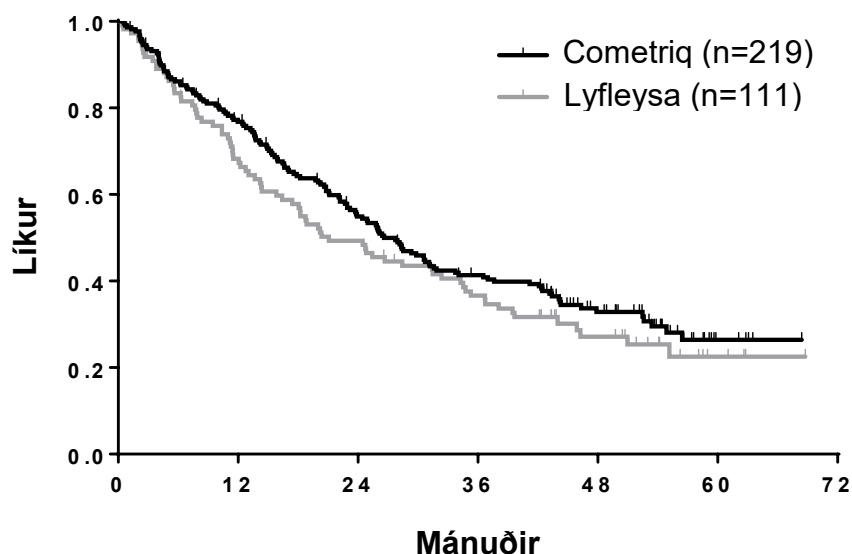
Mynd 1: Kaplan-Meier-ferill fyrir lifun án framgangs



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

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

^a Svörun = CR + PR

^b Sjúkdómshemlun (Disease Control Rate) = SD+ ORR

^c Inniheldur sjúklinga þar sem hægt var að meta svörun

Staða RET stökkbreytingar

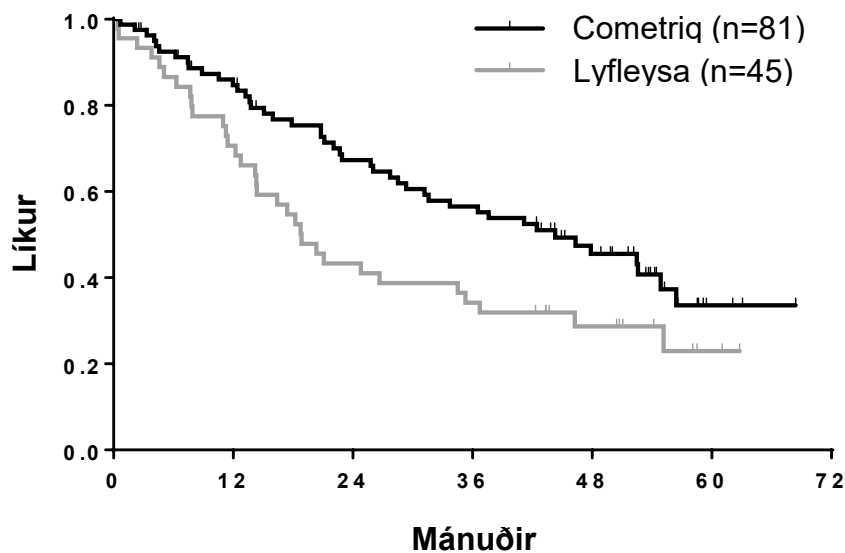
Af þeim 215 einstaklingum þar sem upplýsingar nægðu til að ákvarða stöðu stökkbreytingar voru 78,6% (n=169) flokkaðir sem jákvæðir fyrir *RET* stökkbreytingu (af þeim voru 126 jákvæðir fyrir M918T stökkbreytingu) og 21,4% (n=46) flokkaðir sem neikvæðir fyrir *RET* stökkbreytingu. Hjá 115 einstaklingum 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 undirhópin). 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 undirhópin.

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).

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

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.

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 ¹⁴C-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 margfeldismeðaltala minnstu ferninga (ratios of geometric LS mean) fyrir cabozantinib í plasma, C_{\max} og $AUC_{0-\text{inf}}$ sé 19% og 30% hærri hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (90% CI fyrir C_{\max} 91,60% til 155,51%; $AUC_{0-\text{inf}}$ 98,79% til 171,26%) og 2% og 6-7% hærri (90% CI fyrir C_{\max} 78,64% til 133,52%; $AUC_{0-\text{inf}}$ 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 ($AUC_{0-\text{inf}}$) aukist um 81% hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi og 63% hjá sjúklingum með miðlungs skerta lifrarstarfsemi (90% CI fyrir $AUC_{0-\text{inf}}$: 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 skömmtnun sem er svipuð meðferðarskömmtnun og skipta hugsanlega máli við klíníska notkun, voru sem hér segir:

Í rannsóknunum á eiturverkun með endurteknum skömmtnunum sem stóðu yfir í allt að 6 mánuði hjá rottum og hundum voru marklíffæri fyrir eiturverkanir meltingarvegur, beinmergur, eitlavafur, 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 erfðafni. 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 krómfiklaæxla (pheochromocytoma), einna sér eða ásamt illkynja krómfiklaæxlum/flóknum illkynja krómfiklaæxlum 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 mjúkefjum 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)
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 fláts og innihald

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

Hvert þynnuspjald inniheldur:

21 x 20 mg hylki (60 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)

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 13/890/004 84 hylki (4 þynnuspjöld með: 21 x 20 mg) (60 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: 08. janúar 2018

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>.

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

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 köflum 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

Skammtar

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 eiturverkana af CTCAE stigi 3 eða hærra eða eiturverkana 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 lækurinn 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 (≥ 65 ára). En sést hefur tilhneiging til aukinnar tíðni alvarlegra aukaverkana 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. Fylgjast skal með aukaverkunum og aðlaga skammta, eða gera hlé á meðferð eins og nauðsynlegt þykir (sjá kafla 4.2). 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

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 hjálparefnanna 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).

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 og segareks í slagæðum 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

Blæðingar 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.

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, 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 lækni meðferðar.

Háþrýstingur

Háþrýstingur hefur komið fram við notkun cabozantinibs. Fylgjast skal með blóþrýstingi hjá öllum sjúklingum og veita þeim hefðbundna meðferð við háþrýstingi eftir þörfum. Ef um er að ræða viðvarandi háþrýsting þrátt fyrir notkun háþrýstingslyfja skal lækka skammta cabozantinibs. Hætta skal notkun cabozantinibs ef háþrýstingur er alvarlegur og viðvarandi þrátt fyrir notkun háþrýstingslyfja og lækun 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 ífarandi aðgerð í munni, 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 fótahæilkenni

Handa- og fótahæilkenni (palmar-plantar erythrodysaesthesia 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 nýrunghæilkenni.

Afturkræft baklægt innlyksuheilabólguheilkenni (Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS))

Afturkræft baklægt innlyksuheilabólguheilkenni (Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS)), einnig þekkt sem afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)) hefur komið fram við notkun cabozantinibs. Hætta skal notkun cabozantinibs hjá sjúklingum með RPLS.

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 rífampisins, 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-glykóprótein hvarfefni

Cabozantinib var hemill á ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), en ekki hvarfefni fyrir P-glykóprótein (P-gp) flutningsvirkni í tviáttá 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.

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, erytrómýsíns, 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 esómeprazol (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, H₂ viðtakamóttlyf 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 (IC₅₀ = 7,0 µM), en ekki hvarfefni fyrir 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, maravíriks, 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. Dýrarannsóknir hafa sýnt áhrif á fósturvísu/fóstur og vansköpun (sjá kafla 5.3). Möguleg hætta fyrir menn er ekki þekkt. Ekki má nota cabozantinib á meðgöngu nema meðferð með cabozantinibi sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort cabozantinib/umbrotsefni skiljast út í brjóstamjólk. Vegna mögulegra skaðlegra áhrifa á ungbarnið skulu mæður hætta brjóstagjöf 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, vessapurrd, 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, þröttleysi og raddtruflun.

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

Tafla með samantekt á aukaverkunum

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

MedDRA Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar ($\geq 1/10$)	Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Sjaldgæfar ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$)	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		ígerð (þ.m.t. í iðrum, húð, tönnum), lungnabólga, hárslíðursbólga, sveppasýking (þ.m.t. í húð, munn, kynfærum)	aspergilloma	
Innkirtlar		skjaldvakaskortur		
Efnaskipti og næring	minnkuð matarlyst, blóðkalsíumlækkun, blóðfosfatlækkun, gallrauðadreyri, blóðkalíumlækkun, blóðmagnesíumlækkun	vessapurrd, blóðalbúmínlækkun		

MedDRA Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar (≥ 1/10)	Algengar (≥ 1/100 til < 1/10)	Sjaldgæfar (≥ 1/1,000 til < 1/100)	Tíðni ekki þekkt
Geðræn vandamál		kvíði, þunglyndi, ringlunarástand	óeðlilegir draumar, óráð	
Taugakerfi	bragðtruflun, höfuðverkur, svimi	heilaslag, úttaugakvilli, náladofi, bragðleysi, skjálfti	hreyfiglöp, athyglisruflun, lifrarheilakvilli, meðvitundarleysi, taltruflanir, afturkræft aftara heilakvillaheilkenni	
Augu		þokusýn	drer, tárubólga	
Eyru og völundarhús		eyrnavekur, eyrnasuð	heyrnarskerðing	
Hjarta		gáttatíf	hjartaöng, ofanslegilshraðtaktur	hjartadrep
Æðar	háþrýstingur	lágþrýstingur, bláæðasegamyndun, fölvi, kuldi í útlimum	slagæðasegamyndun	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	raddtruflun, verkur í munnkoki	fistill utan meltingarveggar (þ.m.t. í barka, miðmætisloft, barka- og vélinda), lungnasegarek, blæðingar í öndunarvegi (þ.m.t. lungum, berkjum, barka), ásvelgjulungnabólga	lungnasamfall, kokkþjúgur, millivefsþjúgbólga lungna	
Meltingarfæri	niðurgangur, ógleði, munnbólga, hægðatregða, uppköst, kviðverkir, meltingartruflanir, kyngingartregða, tungusviði	rof á meltingarvegi, blæðingar í meltingarvegi, brisbólga, gyllinæð, endaparmssprungur, bólgur í endaparmi, varabólga	fistill í meltingarvegi, vélindabólga	
Lifur og gall		gallsteinaveiki		
Húð og undirhúð	handa- og fótaheilkenni, breytingar á hárlit, útbrot, húðþurrkur, hármisssir, hörundsroði	siggmein, örtur, blöðrur, óeðlilegur hárvöxtur, húðflögnun, skortur á litarefnum í húð	húðsár, háráðavíkkun	

MedDRA Flokkun eftir líffærum	Mjög algengar (≥ 1/10)	Algengar (≥ 1/100 til < 1/10)	Sjaldgæfar (≥ 1/1,000 til < 1/100)	Tíðni ekki þekkt
Stoðkerfi og stoðvefur	liðverkur, vöðvakrampar	verkur frá brjóstgrind, beindrep í kjálka	rákvöðvalýsa	
Nýru og þvagfæri		prótínmiga, þvaglátstregða, blóðmiga	bráð nýrnabilun	
Æxlunarfæri og brjóst			tíðateppa, leggangablæðingar	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	þreyta, slímubólga, þröttleysi	skert græðsla sára, hrollur, bjúgur í andliti	blöðrur, verkur í andliti, staðbundinn bjúgur	
Rannsóknarniðurstöður	þyngdartap, hækkað ALT, AST og ALP í sermi, hækkað LDH í blóði, hækkað TSH í blóði, eítílfrumnafæð, daufkyrningafæð, blóðflagnafæð	aukning kreatínkínasa í blóði	stytur virkjaður þromboplastíntími, fjölgun eósínfíkla, aukning blóðflagna	

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. Þessi áhrif tengdust ekki breytingum á lögum hjartalínurits eða nýjum takti. Engir sjúklingar sem fengu cabozantinib höfðu QTcF >500 ms.

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: L01XE26

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 (æðabelsvaxtaþáttur) 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.

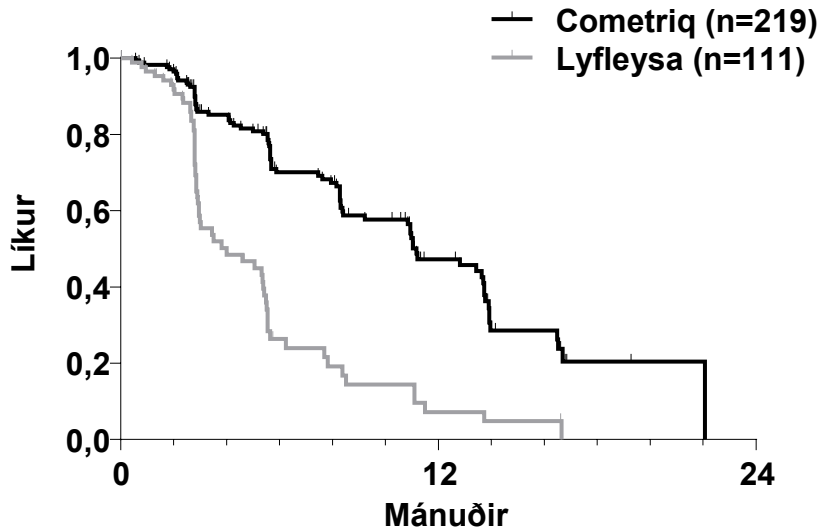
Klínískar upplýsingar varðandi kjarnakrabbamein í skjaldkirtli

Fjölsetra, slembuð, tvíblind rannsókn sem bar saman cabozantinib (N = 219) og lyfleysu (N = 111) var gerð hjá sjúklingum með óskurðtækt 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 eiturverkun 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 týrosínkínasahemlum (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.

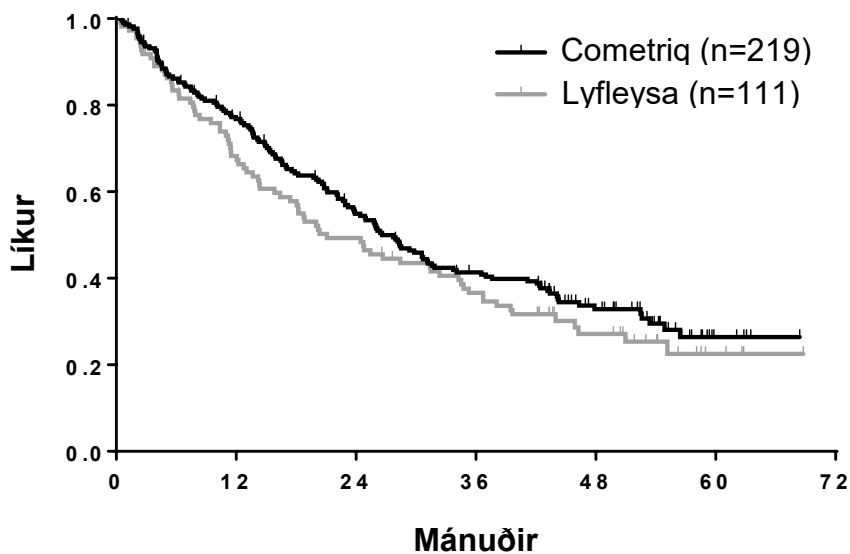
Mynd 1: Kaplan-Meier-ferill fyrir lifun án framgangs



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

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

^a Svörun = CR + PR

^b Sjúkdómshemlun (Disease Control Rate) = SD+ ORR

^c Inniheldur sjúklinga þar sem hægt var að meta svörun

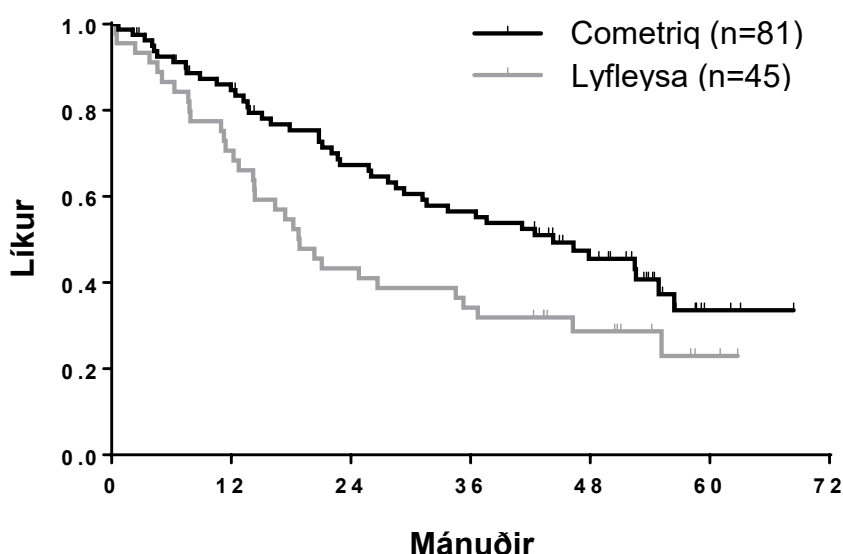
Staða RET stökkbreytingar

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 ælissvörunartíðni 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 ælissökkbreytingar 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).

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

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.

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% lækkun).

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 ¹⁴C-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 margfeldismeðaltala minnstu ferninga (ratios of geometric LS mean) fyrir cabozantinib í plasma, C_{max} og AUC_{0-inf} sé 19% og 30% hærra 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% hærra (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 eiturvekjun með endurteknum skömmtum sem stóðu yfir í allt að 6 mánuði hjá rottum og hundum voru markklíffæri fyrir eiturvekanir 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 reynt vera stökkbreytandi eða valda litningaskemmdum eða litningabrotum í stöðluðum prófunum á eiturvekjun á erfðafni. Lagt hefur verið mat á hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif cabozantinibs hjá tveimur tegundum: rasH2 erfðabreyttum músunum 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 eiturvekun 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 fláts og innihald

PVC/PE/PCTFE-álþynnur innsiglaðar með álfilmu, í ytra, hitainnsigliðu umbúðasjaldi.

Hvert þynnusjald inniheldur annað hvort:

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:

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. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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/1/13/890/005 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: 08. janúar 2018

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**
- E. **SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14(7) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Skammtarannsókn (XL-184-401) (140 mg samanborið við 60 mg) hjá 112 sjúklingum með arfgeng eða stakstæð tilfelli kjarnakrabbameins í skjaldkirtli.	30. september 2020
Sjúklingar með bæði arfgeng og stakstæð tilfelli kjarnakrabbameins í skjaldkirtli geta tekið þátt í rannsókninni. Safna skal ferskum sýnum til arfgerðargreiningar úr æxlum í nýjustu meinvörpum hjá sjúklingum sem taka þátt í skammtarannsókninni. Sýnin fara í ítarlega greiningu m.t.t. RET og RAS stökkbreytinga. Sýni úr æxlisvef	

fara fyrst í vefjagreiningu, frumurækt og einangrun erfðæfnis. Gæði DNA sýnanna verða í kjölfarið metin með PCR mögnunarprófi og með Sanger raðgreiningu á RET M918T. Beðið verður um nýtt sýni ef upprunalegt sýni stenst ekki PCR próf eða Sanger raðgreiningarpróf. Næstu kynslóðar raðgreining verður gerð á RET táknröðum 10, 11 og 13-16, sem nær yfir mikinn meirihluta þekktra RET stökkbreytinga. Auk þess verða sýni metin m.t.t. stökkbreytinga í hábreytisetum RAS genanna (HRAS, KRAS og NRAS gen).

Gera verður lyfjahvarfafræðilegt mat á öllum þátttakendum (báðir skammtahópar). Niðurstöðurnar verða notaðar til að meta útsetningu fyrir cabozantinibi með 60 og 140 mg skömmtum og til að lýsa betur lyfjahvarfafræðilegum líkönum þýðisins og tengslum útsetningar og svörunar vegna cabozantinibs og hugsanlegra umbrotsefna í þessu þýði.

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. ADFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

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

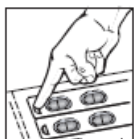
6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

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 flípanum 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 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, 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 þynnuspjöld 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 skömmunarleiðbeiningar 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/1/13/890/004 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. HJÁLPAEFNI

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.

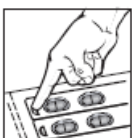
6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

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 flípanum 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

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. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Hörð hylki
20 mg og 80 mg
100 mg skammtur

Pakning 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.

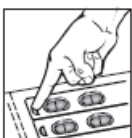
6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

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 flípanum 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. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/13/890/002

13. LOTUNÚMÉR

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. HJÁLPAEFNI

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 skömmunarleiðbeiningar 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. HJÁLPAREFNI

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

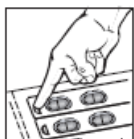
Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

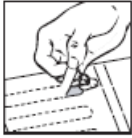
Skömmunarleiðbeiningar

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

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. HJÁLPAREFNI

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.

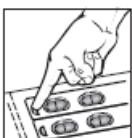
6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

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 flípanum 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 skömmtnarleiðbeiningar 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

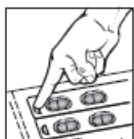
Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

COMETRIQ 20 mg hörð hylki
COMETRIQ 80 mg hörð hylki
Cabozantinib (S)-malat

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

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

COMETRIQ er lyf sem notað er til meðferðar á kjarnakrabbameini í skjaldkirtli, sjaldgæfu skjaldkirtilskrabbameini, sem ekki er hægt að fjarlægja með skurðaðgerð eða hefur dreift sér til annarra hluta líkamans.

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 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 sarpbólgu)
- 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 alvarlegan lifrar- eða nýrnasjúkdóm.

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

Látið einnig tannlækninn 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 lækninn 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 læknirinn þurfi að breyta skammtinum sem tekinn er.

- Lyf við sveppasýkingum á borð við ítrakónazól, ketókónazól og posakónazól
- Lyf við bakteríusýkingum (sýklalyf) á borð við erýtrómýsín, claritrómýsín og rífampísín
- Ofnæmislyf á borð við fexófenadín og ranólazín
- Sterar sem notaðir eru til að draga úr bólgum eða meðhöndla ýmsa sjúkdóma ónæmiskerfisins
- 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
- Lyf við háum blóðþrýstingi eða öðrum hjartakvillum, s.s. aliskíren, ambrísentan, dabigatran etexílat, dígoxín, talinolól og tolvaptan
- Lyf við sykursýki, s.s. saxagliptín og sitagliptín
- Lyf við þvagsýrugigt, s.s. kolsíkín
- 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

Ekki á að taka COMETRIQ 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. 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 brjóstamjólki og skaðað barnið.

Akstur og notkun véla

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

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 fyrir 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 raðað í samræmi við ávísaðan skammt. Hvert þynnuspjald inniheldur hylki sem duga í sjö daga (eina viku). Hylkin eru einnig fáanleg 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 flipanum 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 rakiðis 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.

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 lækinn að ráðleggja að minni skammtur af COMETRIQ sé tekinn. Lækinn kann einnig að ávísa öðrum lyfjum til að meðhöndla aukaverkanirnar.

Látið lækinn strax vita ef einhverjar af eftirtöldum aukaverkunum koma fram – bráð lækni meðferð 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.
- Bólgur, 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, bólgur 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 baklægt innlyksuheilbólguheilkenni (reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS)), sem er sjaldgæft (það kemur fyrir hjá færri en 1 af hverjum 100 einstaklingum).

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
- Blöðrur, verkur í höndum eða iljum, útbrot eða roði í húð, húðþurrkur
- Minnkuð matarlyst, þyngdartap, breytt bragðskyn
- Preyta, 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)
- Liðverkir, vöðvakrampi
- Bólgnir eitlar

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

- Kvíði, 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 á bragðskyni
- Lágþrýstingur (lækkaður blóðþrýstingur)
- Gáttatif (hraður og óreglulegur hjartsláttur)
- Lýsing húðar, flögnun húðar, óeðlileg og fól húð
- Óeðlilegur hárvöxtur
- Gyllinæð
- Lungnabólga
- 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
- Rifa, gat eða blæðing í maga eða þörmum, bólga eða sár í endaþarmsopi, blæðingar í lungum eða barka (öndunarvegi)
- 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 bláæðum 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

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
- Rof eða óeðlileg tenging vefja í meltingarveginum; einkenni geta verið m.a. mikill eða stöðgur verkur í maga
- Sýking og bólgur í lungum, samfallið lunga
- Húðsár, blöðrur, 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
- Blóðkekkir í slagæðum
- Brjóstverkur vegna stíflaðra slagæða, hraður hjartsláttur
- Lífrarskemmdir, nýrnabilun
- Heyrnarskerðing
- Bólgur í auga, ský á auga
- Stöðvun tíðablæðinga, blæðingar úr leggöngum
- Ástand sem kallast afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)) eða afturkræft baklægt innlyksuheilabólguheilkenni (Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS)), sem hefur einkenni á borð við flog, höfuðverk, rugl eða erfiðleika við einbeitingu

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Hjartadrep

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 frárennslislagnir 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 hylki innihalda cabozantinib (*S*)-malat sem samsvarar 20 mg af cabozantinibi. COMETRIQ 80 mg hylki innihalda cabozantinib (*S*)-malat sem samsvarar 80 mg af cabozantinibi.

Önnur innihaldsefni eru:

- **Innihald hylkis:** örkrystallaður 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

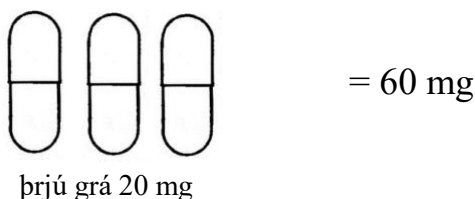
Lýsing á útliti COMETRIQ og pakkningastærðir

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

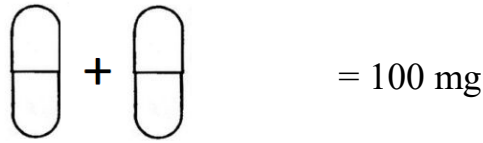
COMETRIQ 80 mg hylki eru appelsínugul með áletruninni „XL184 80mg“ á annarri hliðinni.

COMETRIQ 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:

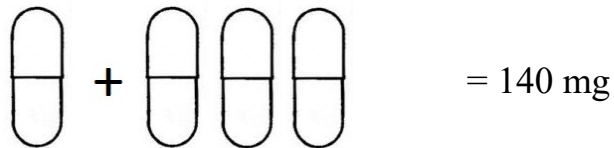


Þynnuspjaldið með 100 mg dagskammti inniheldur sjö 80 mg hylki og sjö 20 mg hylki sem eru alls 7 dagskammtar. Hver dagskammtur er í einni röð og inniheldur eitt 80 mg hylki og eitt 20 mg hylki:



eitt appelsínugult 80 mg + eitt grátt 20 mg

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 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 UK Packaging Limited
Lancaster Way
Wingates Industrial Park
Westhoughton
Bolton
Lancashire
BL5 3XX
Bretland

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

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

Ipsen NV Guldenisporenpark 87
B-9820 Merelbeke
België /Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 - 9 - 243 96 00

Italia

Ipsen SpA
Via del Bosco Rinnovato n. 6
Milanofiori Nord Palazzo U7
20090 Assago (Mi)
Tel: + 39 - 02 - 39 22 41

България, România

Ipsen Pharma
Str. Grigore Alexandrescu nr. 59,
clădirea HQ Victoriei, Sector 1,
010626, București
Tel: + 40 (021) 231 27 20

Česká republika

Ipsen Pharma, o.s. Evropská 136/810 CZ-160 00
Praha 6
Tel: + 420 242 481 821

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB

Kista Science Tower
Färögatan 33
SE- 164 51 Kista
Sverige/Ruotsi/Svíþjóð
Tlf/Puh/Tel/Sími: +46 8 451 60 00

Deutschland, Österreich

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

Eesti

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen EΠE

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

España

Ipsen Pharma, S.A.
Torre Realia, Plaza de Europa, 41-43
08908 L'Hospitalet de Llobregat
Barcelona
Tel: + 34 - 936 - 858 100

France, Hrvatska, Slovenija

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
France
Tél: + 33 1 58 33 50 00

Ireland

Ipsen Pharmaceuticals Ltd.

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Kalnciema street 33-5
Riga
LV 1046
Tel: +371 67622233

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
T. Narbuto 5, LT-08105 Vilnius
Tel. + 370 700 33305

Magyarország

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

Nederland

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

Polska

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

Portugal

Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.
Alameda Fernão Lopes, n° 16-11°
Miraflores P-1495 - 190 Algés
Portugal
Tel: + 351 - 21 - 412 3550

Slovenská republika

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

United Kingdom

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

Blanchardstown Industrial Park
Blanchardstown
IRL-Dublin 15
Tel: +353-1-809-8256

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“.

Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

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>.