

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

COMETRIQ 20 mg kietosios kapsulės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje kietojoje kapsulėje yra kabozantinibo (*S*) malato, atitinkančio 20 mg kabozantinibo. Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė.

Kietosios kapsulės yra pilkos, ant kapsulės juodai atspausdinta „XL184 20mg“. Kapsulėje yra balkšvi ar balti milteliai.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

COMETRIQ skirtas gydyti suaugusius pacientus, sergančius progresuojančia, nerezekuotina lokaliai progresavusia (vietiskai išplitusia) ar metastazine meduline skyd liaukės karcinoma.

Pacientams, kuriems žinoma, kad nėra transfekcijos metu pakitusio (angl. *rearranged during transfection*, RET) geno mutacijos arba apie tai nežinoma, prieš nusprendžiant dėl individualaus gydymo, reikia atsižvelgti, kad nauda gali būti mažesnė (žr. svarbią informaciją 4.4 ir 5.1 skyriuose).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą COMETRIQ turi pradėti gydytojas, patyręs skirti vaistinius preparatus nuo vėžio.

#### Dozavimas

Rekomenduojama COMETRIQ dozė yra 140 mg kartą per parą, vartojant vieną 80 mg oranžinę kapsulę ir tris 20 mg pilkas kapsules. Gydymą reikia tęsti, kol pacientui nebebus klinikinės naudos iš gydymo arba kol pasireikš nepriimtinas toksiškumas.

Reikia tikėtis, kad dėl toksiškumo daugumai pacientų, gydytų COMETRIQ, reikės kartą ar kelis kartus koreguoti dozę (sumažinti ir (arba) nutraukti). Todėl pirmąsias aštuonias gydymo savaites pacientus reikia atidžiai stebėti (žr. 4.4 skyrių).

Gydant įtariamas nepageidaujamas reakcijas į vaistą, gali reikėti laikinai nutraukti gydymą COMETRIQ ir (arba) sumažinti dozę. Kai reikia sumažinti dozę, rekomenduojama sumažinti iki 100 mg per parą, vartojant vieną 80 mg oranžinę kapsulę ir vieną 20 mg pilką kapsulę, o po to - 60 mg per parą, vartojant tris 20 mg pilkas kapsules.

Vartojimą rekomenduojama nutraukti gydant CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) 3 laipsnio ar didesnę toksiškumą ar netoleruojamą 2 laipsnio toksiškumą.

Dozę mažinti rekomenduojama pasireiškus reiškiniais, kurie, būdami pastoviais, taptų sunkiais ar netoleruojamais.

Kadangi dauguma reiškinių gali pasireikšti anksti gydymo kurso metu, pirmąsias aštuonias gydymo savaites gydytojas turi kruopščiai įvertinti pacientą ir nustatyti, ar reikia keisti dozę. Reiškiniai, kurie paprastai prasideda anksti, yra hipokalcemija, hipokalemija, trombocitopenija, hipertenzija, plaštakų ir pėdų eritrodizestezijos sindromas (PPES) bei virškinimo sistemos reiškiniai (pilvo ar burnos skausmas, gleivinės uždegimas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, vėmimas).

Kai kurių sunkių nepageidaujamų reakcijų (pvz., virškinimo sistemos fistulė) pasireiškimas priklauso nuo suminės dozės ir gali atsirasti vėlyvoje gydymo stadijoje.

Jeigu pacientas praleidžia dozę, praleistos dozės nereikia išgerti, jeigu iki kitos dozės liko mažiau nei 12 valandų.

#### Kartu vartojami vaistiniai preparatai

Kartu vartojamus vaistinius preparatus, kurie yra stiprūs CYP3A4 inhibitoriai, reikia vartoti atsargiai ir reikia vengti ilgai vartoti kartu vartojamus vaistinius preparatus, kurie yra stiprūs CYP3A4 induktoriai (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Reikia apsvarstyti alternatyvių kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie neveikia arba gali minimaliai indukuoti ar slopinti CYP3A4, pasirinkimą.

#### Senyvi pacientai

Nerekomenduojama specialiai koreguoti dozę kabozantinibą vartojant senyviems žmonėms (> 65 metų). Tačiau stebėta didesnio sunkių nepageidaujamų reiškinių (SNR) dažnio tendencija 75 metų ir vyresniems asmenims.

#### Rasė

Yra nedaug patirties kabozantiniba vartojant ne baltaodžiams pacientams.

#### Inkstų funkcijos sutrikimas

Kabozantinibą reikia vartoti atsargiai pacientams, kurių inkstų funkcija lengvai – vidutiniškai sutrikusi.

Kabozantinibo vartoti nerekomenduojama vartoti pacientams, kurių inkstų funkcija labai sutrikusi, nes saugumas ir veiksmingumas šiai populiacijai nebuvo nustatytas.

#### Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi lengvai ar vidutiniškai, rekomenduojama kabozantinibo dozė yra 60 mg kartą per parą. Stebėkite, ar nėra nepageidaujamų poveikių ir, jeigu reikia, pakoreguokite dozę ar darykite pertraukas tarp dozių (žr. 4.2 skyrių). Kabozantinibo nerekomenduojama vartoti pacientams, kurių kepenų funkcija labai sutrikusi, nes saugumas ir veiksmingumas šiai populiacijai nebuvo nustatytas.

#### Pacientai, kurių širdies funkcija sutrikusi

Yra nedaug duomenų apie pacientus, kurių širdies funkcija sutrikusi. Nėra specialių dozavimo rekomendacijų.

#### Vaikų populiacija

Kabozantinibo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams dar neištirtas. Duomenų nėra.

#### Vartojimo metodas

Kapsulę reikia nuryti visą ir neatidaryti. Pacientams reikia nurodyti nieko nevalgyti mažiausiai 2 valandas prieš COMETRIQ vartojimą ir 1 valandą po to.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

#### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pagrindiniame klinikiniame tyrime dozė sumažinta arba nutrauktas vartojimas atitinkamai 79% ir 72% kabozantinibu gydytiems pacientams. Dozę du kartus sumažinti reikėjo 41% pacientų. Laiko iki pirmo dozės mažinimo mediana buvo 43 dienos, o laiko iki pirmo dozės nutraukimo mediana buvo 33 dienos. Todėl pirmąsias aštuonias gydymo savaites rekomenduojama atidžiai stebėti pacientus (žr. 4.2 skyrių).

##### Perforacijos, fistulės ir intraabdominaliniai abscesai

Vartojant kabozantinibą buvo stebėta sunkių virškinimo sistemos perforacijų ir fistulių, kartais mirtinų, bei intraabdominalinių abscesų. Pacientus, kuriems buvo taikyta spindulinė terapija, serga uždegimine žarnyno liga (pvz., Krono liga, opiniu kolitu, peritonitu ar divertikulitu), turi vėžinę trachėjos, bronchų ar stemplės infiltraciją, turi ankstesnės virškinimo sistemos operacijos komplikacijų (ypač susijusių su sulėtėjusiu ar nevisišku sugijimu) arba turi ankstesnės spindulinės terapijos krūtinės ertmės komplikacijų (įskaitant tarpuplautį), reikia kruopščiai įvertinti prieš pradėdant gydymą kabozantinibu ir po to reikia atidžiai stebėti, ar nėra perforacijos ir fistulių simptomų. Mukozito pasireiškimo po gydymo pradžios atvejais reikia tinkamai atmesti ne virškinimo sistemos fistulę. Kabozantinibo vartojimą reikia nutraukti pacientams, kurie patyrė virškinimo sistemos perforaciją, virškinimo sistemos ar ne virškinimo sistemos fistulę.

##### Tromboemboliniai reiškiniai

Venų tromboembolijos ir arterijų tromboembolijos reiškiniai buvo stebėti vartojant kabozantinibą. Kabozantinibą reikia vartoti atsargiai pacientams, kuriems yra šių reiškinų rizika arba kuriems jie buvo pasireiškę. Kabozantinibo vartojimą reikia nutraukti pacientams, kuriems išsivystė ūminis miokardo infarktas arba kita kliniškai reikšminga arterijų tromboembolinė komplikacija.

##### Kraujavimas

Vartojant kabozantinibą buvo stebėtas kraujavimas. Pacientus, kuriems yra įrodymų, kad naviko apimta trachėja ar bronchai arba prieš pradėdant gydymą yra buvę atsikosėjimo krauju, prieš pradėdant gydymą kabozantinibu, reikia kruopščiai įvertinti. Kabozantinibo negalima skirti pacientams, kurie sunkiai kraujavo ar neseniai atsikosėjo krauju.

##### Žaizdos komplikacijos

Vartojant kabozantinibą buvo stebėta žaizdų komplikacijų. Gydymą kabozantinibu reikia nutraukti mažiausiai 28 dienoms prieš planinę operaciją, jeigu įmanoma. Sprendimą vėl pradėti gydymą kabozantinibu po operacijos turi būti pagrįstas klinikiniu sprendimu pagal tinkamą žaizdos gijimą. Kabozantinibo vartojimą reikia nutraukti pacientams su žaizdos gijimo komplikacijomis, kai reikia medicininės intervencijos.

##### Hipertenzija

Vartojant kabozantinibą buvo stebėta hipertenzija. Visus pacientus reikia stebėti dėl hipertenzijos ir gydyti, jeigu reikia, standartiniais antihipertenziniais vaistais. Nuolatinės hipertenzijos, nepaisant antihipertenzinių vaistinių preparatų vartojimo, atveju, kabozantinibo dozę reikia sumažinti. Jeigu hipertenzija yra sunki ir nuolatinė, nepaisant antihipertenzinio gydymo ir kabozantinibo dozės sumažinimo, kabozantinibo vartojimą reikia nutraukti. Hipertenzinės krizės atveju kabozantinibo vartojimą reikia nutraukti.

##### Osteonekrozė

Vartojant kabozantinibą buvo stebėta žandikaulio osteonekrozės (ŽON) atvejų. Prieš pradėdant vartoti kabozantinibą reikia iširti burną ir periodiškai tikrinti gydant kabozantinibu. Pacientams reikia patarti dėl burnos higienos. Invazinių dantų procedūrų atveju gydymą kabozantinibu reikia sustabdyti mažiausiai 28 dienoms prieš planinę operaciją, jeigu įmanoma. Reikia būti atsargiems gydant pacientus, kurie vartoja preparatus, susijusius su ŽON, pvz., bisfosfonatus. Nutraukite kabozantinibą pacientams, kuriems yra ŽON.

#### Plaštakų - pėdų eritrodizestezijos sindromas

Vartojant kabozantinibą buvo stebėtas plaštakų - pėdų eritrodizestezijos sindromas (PPES). Kai PPES yra sunkus, reikia apsvarstyti gydymo kabozantinibu nutraukimą. Kai PPES sumažės iki 1 laipsnio, kabozantinibą vėl pradėti vartoti reikėtų mažesne doze.

#### Proteinurija

Vartojant kabozantinibą buvo stebėta proteinurija. Gydymo kabozantinibu metu reikia reguliariai stebėti baltymą šlapime. Kabozantinibo vartojimą reikia nutraukti pacientams, kuriems išsivystė nefrozinis sindromas.

#### Grižtamosios užpakalinės leukoencefalopatijos sindromas

Vartojant kabozantinibą buvo stebėtas grižtamosios užpakalinės leukoencefalopatijos sindromas (GULS), dar vadinamas užpakalinės grižtamosios encefalopatijos sindromu (UGES). Pacientams, sergantiems GULS, gydymą kabozantinibu reikia nutraukti.

#### QT intervalo pailgėjimas

Kabozantinibą reikia vartoti atsargiai pacientams, kuriems yra buvęs pailgėjęs QT intervalas, pacientams, kurie vartoja antiaritminių vaistinių preparatų arba pacientus, jau sergančius širdies liga, bradikardija arba elektrolitų pusiausvyros sutrikimais. Vartojant kabozantinibą, reikia apsvarstyti periodinį EKG ir elektrolitų (kalcio, kalio ir magnio serume) stebėjimą. Stipriais CYP3A4 inhibitoriais, kurie gali padidinti kabozantinibo koncentraciją plazmoje, reikia gydyti atsargiai.

#### CYP3A4 induktoriai ir inhibitoriai

Kabozantinibas yra CYP3A4 substratas. Kabozantinibą skiriant kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais ketokonazolu padidėjo kabozantinibo koncentracija plazmoje. Kabozantinibą su preparatais, kurie yra stiprūs CYP3A4 inhibitoriai, reikia skirti atsargiai. Kabozantinibą skiriant kartu su stipriais CYP3A4 induktoriais rifampicinu sumažėjo kabozantinibo koncentracija plazmoje. Todėl reikia vengti kartu su kabozantinibu ilgai skirti preparatus, kurie yra stiprūs CYP3A4 induktoriai. (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

#### P glikoproteino substratai

Dvikrypčiame tyrime naudojant MDCK-MDR1 ląsteles kabozantinibas buvo P-glikoproteino (Pgp) pernašos inhibitorius ( $IC_{50} = 7,0 \mu\text{mol/l}$ ), tačiau ne substratas. Todėl kabozantinibas gali padidinti kartu skiriamų Pgp substratų koncentraciją plazmoje. Tiriamuosius reikia perspėti dėl Pgp substrato (pvz., feksofenadino, aliskireno, ambrisentano, dabigatrano eteksilato, digoksinio, kolchicino, maraviroko, pozakonazolo, ranolazino, saksagliptino, sitagliptino, talinololo, tolvaptano) vartojimo skiriant kabozantinibą.

#### MRP2 (ang. *multi-drug resistance protein 2*) inhibitoriai

Paskyrus MRP2 inhibitorių gali padidėti kabozantinibo koncentracija plazmoje. Todėl kartu vartojant MRP2 inhibitorių (pvz., ciklosporiną, efavirenzą, emtricitabiną), reikia būti atsargiems.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

#### Kitų vaistinių preparatų poveikis kabozantinibui

##### *CYP3A4 inhibitoriai ir induktoriai*

Stiprų CYP3A4 inhibitorių ketokonazolą (400 mg per parą 27 dienas) skiriant sveikiems savanoriams, kabozantinibo klirensas sumažėjo (iki 29%) ir iki 38% padidėjo vienos dozės kabozantinibo koncentracija plazmoje (AUC). Todėl stiprius CYP3A4 inhibitorius (pvz., ritonavirą, itrakonazolą, eritromiciną, klaritromiciną, greipfrutų sultis) su kabozantinibu reikia skirti atsargiai.

Stiprų CYP3A4 induktorių rifampiciną (600 mg per parą 31 dieną) skiriant sveikiems savanoriams, kabozantinibo klirensas padidėjo (4,3 karto) ir iki 77% sumažėjo vienos dozės kabozantinibo koncentracija plazmoje (AUC). Todėl reikia vengti stiprius CYP3A4 induktorius (pvz., fenitoiną, karbamazepiną, rifampiciną, fenobarbitalį arba augalinius preparatus, kurių sudėtyje yra jonažolės [*Hypericum perforatum*]) ilgai skirti su kabozantinibu.

### *Skrandžio pH keičiančios medžiagos*

Protonų siurblio inhibitoriaus (PSI) ezomeprazolo (40 mg per parą 6 dienas) skirimas kartu su viena 100 mg kabozantinibo doze sveikiems savanoriams nedarė kliniškai reikšmingo poveikio kabozantinibo ekspozicijai plazmoje (AUC). Kai skrandžio pH keičiančios medžiagos (t.y. PSI-ai, H<sub>2</sub> receptorių antagonistai ir rūgštingumą mažinantys preparatai) skiriamos kartu su kabozantinibu, jo dozės keisti nereikia.

### *MRP2 inhibitoriai*

*In vitro* duomenys rodo, kad kabozantinibas yra MRP2 substratas. Todėl paskyrus MRP2 inhibitorių, gali padidėti kabozantinibo koncentracija plazmoje.

### *Tulžies druskas surišantys vaistiniai preparatai*

Tulžies druskas surišantys vaistiniai preparatai, pvz., kolestiraminas ir kolesevelamas, gali sąveikauti su kabozantinibu ir gali trikdyti absorbciją (ar reabsorbciją) dėl ko gali sumažėti poveikis (žr. 5.2 skyrių). Šių galimų sąveikų klinikinė reikšmė nežinoma.

### Kabozantinibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Kabozantinibo poveikis kontraceptinių steroidų farmakokinetikai nebuvo tirtas. Kadangi negalima užtikrinti nepasikeitusio kontracepcinio poveikio, rekomenduojama naudoti papildomą kontraceptinį metodą, pvz., barjerinį metodą.

Kadangi kabozantinibas intensyviai jungiasi su plazmos baltymais (žr. 5.2 skyrių), galima sąveika su varfarinu dėl jo išstūmimo iš junginių su baltymais. Tokio derinio vartojimo atveju reikia stebėti TNS reikšmes.

### *P glikoproteino substratai*

Dvikrypčiame tyrime naudojant MDCK-MDR1 ląsteles kabozantinibas buvo P-glikoproteino (Pgp) pernašos inhibitorius (IC<sub>50</sub> = 7,0 μmol/l), tačiau ne substratas. Todėl kabozantinibas gali padidinti kartu skiriamų Pgp substratų koncentraciją plazmoje. Tiriamuosius reikia perspėti dėl Pgp substrato (pvz., feksofenadino, aliskireno, ambrisentano, dabigatrano eteksilato, digoksino, kolchicino, maraviroko, pozakonazolo, ranolazino, saksagliptino, sitagliptino, talinololo, tolvaptano) vartojimo skiriant kabozantinibą.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Vaisingos moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingoms moterims reikia patarti vengti nėštumo vartojant kabozantinibą. Kabozantinibą vartojančių vyrų partnerės taip pat turi vengti nėštumo. Gydomo metu ir mažiausiai 4 mėnesius baigus gydymą vyrai ir moterys bei jų partneriai turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Kadangi geriamų kontraceptikų negalima laikyti „veiksmingu kontracepcijos metodu“, juos reikia vartoti kartu su kitu metodu, pvz., barjeriniu (žr. 4.5 skyrių).

### Nėštumas

Neatlikta tyrimų su nėščiomis moterimis, vartojančiomis kabozantinibą. Tyrimai su gyvūnais parodė embriofetalinį ir teratogeninį poveikius (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmonėms nežinomas. Kabozantinibo negalima vartoti nėštumo metu, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti kabozantinibu.

### Žindymas

Nežinoma, ar kabozantinibas ir (arba) jo metabolitai išskiriami su motinos pienu. Dėl galimo žalos kūdikiui, motinos turi nutraukti žindymą kabozantinibo metu ir mažiausiai 4 mėnesius baigus gydymą.

### Vaisingumas

Nėra duomenų apie žmonių vaisingumą. Remiantis ikiklinikiniais saugumo duomenimis, vyrų ir moterų vaisingumas gali būti sumažėjęs gydymo kabozantinibu metu (žr. 5.3 skyrių). Tiek vyrams, tiek moterims prieš gydymą reikia patarti pasitarti ir apsvarstyti vaisingumo išsaugojimą.

#### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Kabozantinibas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Nepageidaujamos reakcijos, pvz., nuovargis ir silpnumas, buvo susiję su kabozantinibu. Todėl vairuoti ir valdyti mechanizmus rekomenduojama atsargiai.

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

##### Saugumo savybių santrauka

Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos, susijusios su kabozantinibu, yra pneumonija, gleivinės uždegimas, hipokalcemija, disfagija, dehidratacija, plaučių embolija ir hipertenzija. Dažniausios bet kokio laipsnio nepageidaujamos reakcijos (pasireiškė mažiausiai 20% pacientų) buvo viduriavimas, PPES, svorio sumažėjimas, sumažėjęs apetitas, pykinimas, nuovargis, disgeuzija, plaukų spalvos pasikeitimas, hipertenzija, stomatitas, vidurių užkietėjimas, vėmimas, gleivinės uždegimas, astenija ir disfonija.

Dažniausias laboratorinių rodiklių pakitimas buvo padidėjęs aspartataminotransferazės (AST), alaninaminotransferazės (ALT), šarminės fosfatazės (ŠF) aktyvumas, padidėjusi limfopenija, hipokalcemija, neutropenija, trombocitopenija, hipofosfatemija, hiperbilirubinemija, hipomagnezemija ir hipokalemija.

##### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos išvardintos 1 lentelėje pagal MedDRA sistemų organų klases ir dažnio kategorijas. Dažnis pagrįstas visais laipsniais ir apibūdinamas taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ); nedažni (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateiktos sunkumo mažėjimo tvarka.

#### 1 lentelė. Su kabozantinibu stebėti nepageidaujami poveikiai

MedDRA Organų sistemų klasė	Labai dažni ( $\geq 1/10$ )	Dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$ )	Nedažni (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$ )	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos		abscesas (įskaitant vidaus organų, odos, dantų), pneumonija, folikulitas, grybelinė infekcija (įskaitant odos, burnos, genitalijų)	aspergiloma	
Endokrininiai sutrikimai		hipotirozė		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	sumažėjęs apetitas, hipokalcemija, hipofosfatemija, hiperbilirubinemija, hipokalemija, hipomagnezemija	dehidratacija, hipoalbuminemija		
Psichikos sutrikimai		nerimas, depresija, sumišimo būseną	nejprasti sapnai, deliras	

<b>MedDRA Organų sistemų klasė</b>	<b>Labai dažni (≥1/10)</b>	<b>Dažni (nuo ≥1/100 iki &lt;1/10)</b>	<b>Nedažni (nuo ≥1/1 000 iki &lt;1/100)</b>	<b>Dažnis nežinomas</b>
Nervų sistemos sutrikimai	disgeuzija, galvos skausmas, svaigulys	smegenų kraujotakos sutrikimai, periferinė neuropatija, parestezija, skonio nebuvimas, drebėjimas	ataksija, dėmesio sutrikimas, hepatinė encefalopatija, sąmonės netekimas, kalbos sutrikimas, grįžtamosios užpakalinės encefalopatijos sindromas	
Akių sutrikimai		sutrikusi rega	katarakta, konjunktyvitas	
Ausų ir labirintų sutrikimai		ausų skausmas, ūžesys	susilpnėjusi klausa	
Širdies sutrikimai		prieširdžių virpėjimas	krūtinės angina, supraventrikulinė tachikardija	miokardo infarktas
Kraujagyslių sutrikimai	hipertenzija	hipotenzija, venų trombozė, blyškumas, galūnių šalimas	arterijų trombozė	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai	dįsfonija, burnos ir ryklės skausmas	ne virškinimo sistemos fistulė (įskaitant trachėjos, pneumomediastinum o, trachėjos - stemplės), plaučių embolija, kraujavimas iš kvėpavimo takų (įskaitant plaučius, bronchus, trachėją), aspiracinė pneumonija	atelektazė, ryklės edema, pneumonitas	
Virškinimo trakto sutrikimai	viduriavimas, pykinimas, stomatitas, vidurių užkietėjimas, vėmimas, pilvo skausmas, dispepsija, rijimo sutrikimas, liežuvio skausmas	virškinimo sistemos perforacija, kraujavimas iš virškinimo trakto, pankreatitas, hemorojus, išangės iplėša, išangės uždegimas, cheilitas	virškinimo sistemos fistulė, ezofagitas	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		tulžies takų akmenligė		



MedDRA Organų sistemų klasė	Labai dažni (≥1/10)	Dažni (nuo ≥1/100 iki <1/10)	Nedažni (nuo ≥1/1 000 iki <1/100)	Dažnis nežinomas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	plaštakų - pėdų eritrodizestezijs sindromas, plaukų spalvos pasikeitimas, bėrimas, odos sausumas, alopecija, eritema	hiperkeratozė, aknė, pūslė, sutrikęs plaukų augimas, odos lupimasis, odos hipopigmentacija	odos opa, telangiectazija	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	šąnarių skausmas, raumenų spazmas	krūtinės ląstos raumenų ir skeleto skausmas, žandikaulio osteonekrozė	rabdomiolizė	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		proteinurija, dizurija, hematurija	ūminis inkstų nepakankamu mas	
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai			amenoreja, kraujavimas iš makšties	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	nuovargis, gleivinės uždegimas, astenija	sutrikęs žaizdų gijimas, drebulys, veido edema	cista, veido skausmas, lokali edema	
Tyrimai	padidėjęs svoris, padidėjęs ALT, AST ir ALP aktyvumas serume, padidėjęs LDH aktyvumas kraujyje, padidėjęs TSH aktyvumas kraujyje, limfopenija, neutropenija, trombocitopenija.	padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas	sutrumpėjęs aktyvinto dalinio tromboplastino laikas, padidėjęs trombocitų skaičius	

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Skydliaukę stimuliuojančio hormono (TSH) reikšmė, viršijanti normą, po pirmosios dozės buvo stebėta 57% pacientų, vartojusių kabozantinibą, palyginus su 19% pacientų, vartojusių placebo (nepaisant pradinio lygio reikšmių). Devyniasdešimt dviem procentams pacientų kabozantinibo grupėje anksčiau buvo atlikta tiroidektomija, ir 89% vartojo skydliaukės hormonus prieš pirmąją dozę.

Kontroliuojamuose vėžiu sergančių pacientų tyrimuose buvo stebėtas nuo pradinio lygio padidėjęs koreguotas QT intervalas, pagal Fridericia (QTcF) 10 - 15 ms, 29 dieną (bet ne 1 dieną) pradėjus gydymą kabozantinibu (140 mg kasdien skiriama doze). Šis poveikis nebuvo susijęs su dantelio formos morfologija ar nauju ritmu. Kabozantinibu gydytiems asmenims QTcF nebuvo > 500 ms.

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi

pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## 4.9 Perdozavimas

Nėra specifinio kabozantinibo perdozavimo gydymo ir nebuvo nustatyta galimų perdozavimo simptomų.

Įtariamo perdozavimo atveju kabozantinibo vartojimą reikia nutraukti ir pradėti palaikomąjį gydymą. Mažiausiai savaitę arba kiek kliniškai atrodo būtina reikia stebėti metabolinius klinikinius laboratorinius parametrus galimoms besikeičiančioms tendencijoms įvertinti. Su perdozavimu susijusias nepageidaujamas reakcijas reikia gydyti simptomiškai.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplastinis preparatas, proteinkinazės inhibitorius, ATC kodas – L01XE26

#### Veikimo mechanizmas

Kabozantinibas yra maža molekulė, kuri slopina kelių receptorių tirozinkinazes (RTK), dalyvaujančias naviko augime ir angiogenezėje, patologinėje kaulų remodeliacijoje ir metastaziniame vėžio progresavime. Buvo vertintas kabozantinibo inhibicinis aktyvumas prieš įvairias kinazes ir buvo nustatytas kaip MET (hepatocitų augimo faktoriaus receptorių baltymo) ir VEGF (kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus) receptorių inhibitorius. Be to, kabozantinibas slopina kitas tirozinkinazes, įskaitant RET, GAS6 receptorių (AXL), kamieninių ląstelių faktoriaus receptorių (KIT) ir į Fms panašią tirozinkinazę 3 (ang. *Fms-like tyrosine kinase-3*, FLT3).

#### Farmakodinaminis poveikis

Kabozantinibas pasižymi nuo dozės priklausomu naviko augimo slopinimu, naviko regresijos sukėlimu ir (arba) metastazių slopinimu plačiame ikiklinikinių naviko modelių spektre.

Kabozantinibo veiksmingumas buvo stebėtas meduliniu skydliaukės vėžiu sergantiems pacientams su laukinio tipo (nemutavusiu) ar mutavusiu RET.

#### Klinikiniai duomenys apie medulinį skydliaukės vėžį

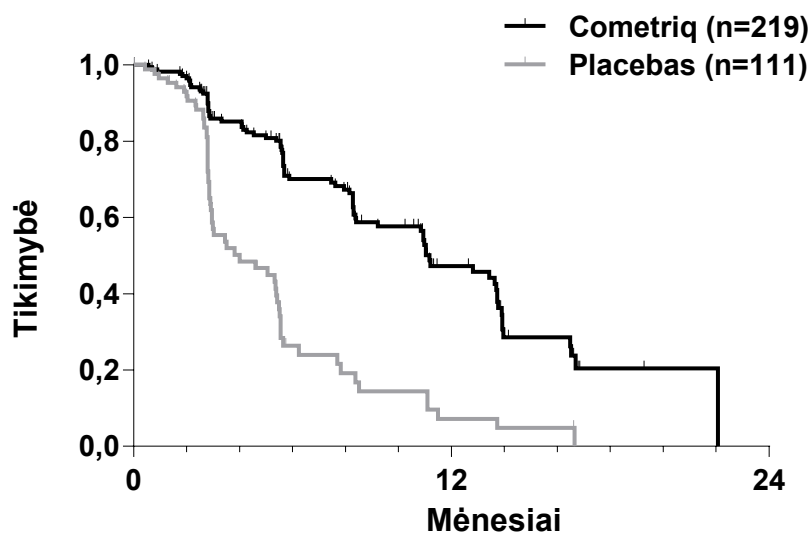
Daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai kontroliuojamas tyrimas, kuriame buvo lyginamas kabozantinibas (N = 219) su placebo (N = 111), buvo atliktas su pacientais, sergančiais nerezekuotinu vietiskai išplitusiu ar metastaziniu meduliniu skydliaukės vėžiu ir kuriems dokumentuotas radiologinis ligos progresavimas per 14 mėnesių iki įtraukimo į tyrimą. Pagrindinis tikslas buvo palyginti išgyvenamumą be ligos progresavimo (angl., *progression-free survival*, PFS) pacientams, kurie vartoja kabozantinibą, palyginus su placebo vartojančiais pacientais. Antriniai tikslai buvo palyginti bendrą atsako dažnį (angl., *overall response rate*, ORR) ir bendrą išgyvenamumą (angl., *overall survival*, OS). PFS ir ORR duomenims vertinti buvo naudojama centralizuota, nepriklausoma, koduota vaizdinių duomenų peržiūra. Pacientai buvo gydomi iki ligos progresavimo ar nepriimtino toksiškumo.

PFS analizės rezultatai, remiantis centrinės peržiūros RECIST vertinimu, atskleidė statistiškai reikšmingą PFS trukmės skirtumą, kabozantinibą palyginus su placebo: PFS trukmės mediana buvo 11,2 mėnesio tiriamiesiems kabozantinibo grupėje, palyginus su 4,0 mėnesio tiriamiesiems placebo grupėje (stratifikuota santykinė rizika, angl. *hazard ratio*, [HR] = 0,28; 95% PI: 0,19, 0,40; p<0,0001; 1 paveikslas). PFS rezultatai buvo pastovūs visuose pradiniuose ir vertintuose demografiniuose pogrupiuose, įskaitant ankstesnį gydymą tirozinkinazės inhibitoriais (kuriuos galima derinti su preparatais, veikiančiais su antiangiogeneze susijusius patologinius procesus), RET mutacijos būseną

(įskaitant tiriamuosius, kuriems dokumentais patvirtinta, kad neturi RET mutacijos), ankstesnę priešvėžinę ar spindulinę terapiją būseną ar kaulų metastazių buvimą.

Tiriamųjų kabozantinibo grupės ir placebo grupės tiriamųjų ORR buvo 27,9% ir 0%, atitinkamai ( $p < 0,0001$ ; 2 lentelė). Objektivos atsako trukmės mediana buvo 14,6 mėnesio (95% PI: 11,1; 17,5) tiriamiesiems kabozantinibo grupėje.

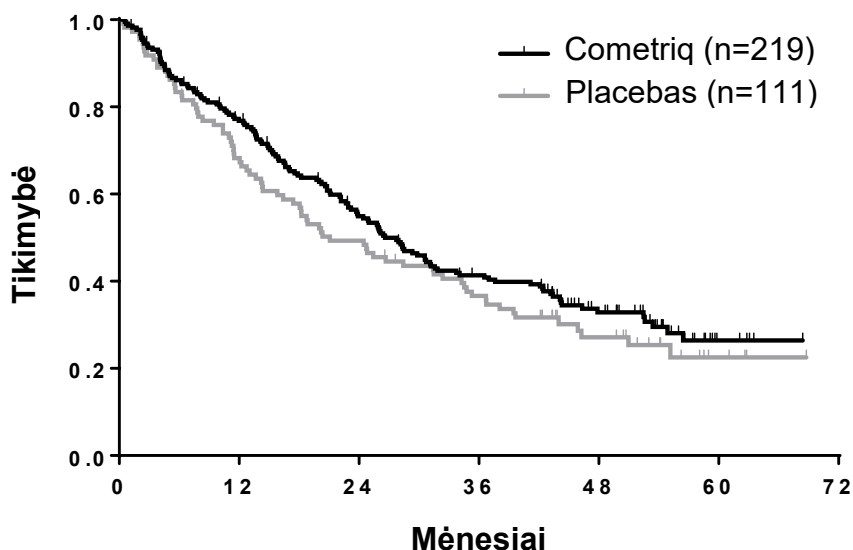
### 1 paveikslas. Išgyvenamumo be ligos progresavimo Kaplan Meier kreivė



Rizikos grupės tiriamųjų skaičius								
Mėnuo	0	3	6	9	12	15	18	21
Cometriq	219	121	78	55	31	12	2	1
Placebas	111	35	11	6	3	2	0	0

Galutinė OS analizė buvo atlikta įvykus 218 įvykių (mirčių), kuri parodė vidutinio išgyvenamumo kabozantinibo grupėje padidėjimo 5,5 mėnesio polinkį: mediana (mėnesiais) 26,6 kabozantinibas, palyginus su 21,1 placebo (HR = 0,85 [95% CI: 0,64, 1,12],  $p = 0.2409$ ).

## 2 paveikslas. Bendro išgyvenamumo Kaplan-Meier kreivė



## 2 lentelė. Pagrindinių veiksmingumo duomenų santrauka

	Kabozantinibas	Placebas
<b>Vidutinis išgyvenamumas be ligos progresavimo</b>	11,2 mėnesio	4,0 mėnesiai
	HR: 0,28 (0,19; 0,40) p<0,0001	
<b>Vidutinis bendras išgyvenamumas</b>	26,6 mėnesiai	21,1 mėnesio
	HR: 0,85 (0,64; 1,12) p = 0,2409	
<b>Bendras atsako dažnis<sup>a</sup> (95% PI)</b>	27,9% (21,9%; 34,5%)	0%
	p<0,0001	
<b>Atsako trukmė; mediana (95% PI)</b>	14,6 mėnesio (11,1; 17,5)	N/A
<b>Ligos kontrolės dažnis<sup>b</sup> (95% PI)</b>	55,3% (48,3%; 62,2%)	13,5% (7,6%; 21,6%)
<b>Kalcitonino atsakas<sup>a</sup></b>	47% (49/104) <sup>c</sup>	3% (1/40) <sup>c</sup>
<b>CEA atsakas<sup>a</sup></b>	33% (47/143) <sup>c</sup>	2% (1/55) <sup>c</sup>

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

<sup>b</sup> Ligos kontrolės dažnis = SD+ ORR

<sup>c</sup> CEA (ang. *Carcinoembryonic Antigen*). Įtraukti net ir tie pacientai, kurie buvo vertintini atsakui

### RET mutacijos būseną

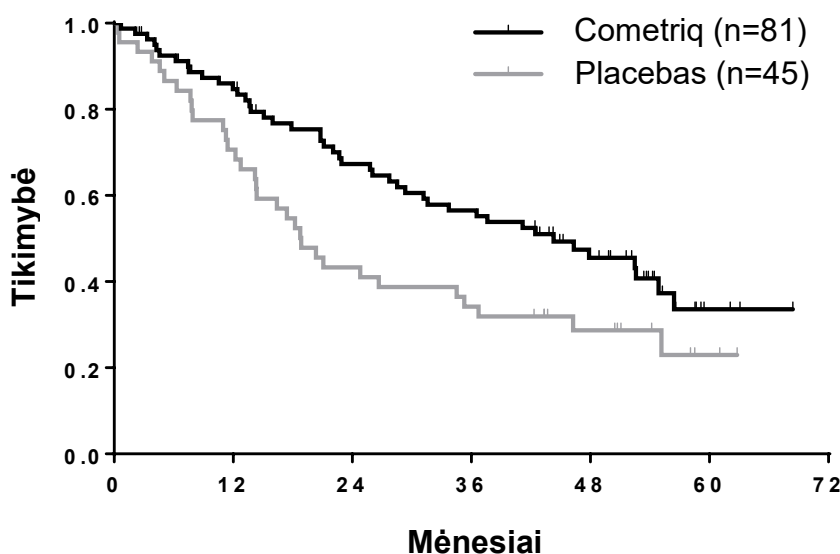
Iš 215 tiriamųjų, kuriems pakanka duomenų nustatyti mutacijos būseną, 78,6% (n=169) buvo klasifikuoti *RET* mutacijos teigiami (yra *RET* mutacija) (iš kurių 126 M918T mutacija buvo teigiama) ir 21,4% (n=46) buvo klasifikuoti *RET* mutacijos neigiami (nėra *RET* mutacijos). Papildomiems 115 tiriamųjų *RET* mutacijos būsenos negalima nustatyti arba ji neaiški. Visuose trijuose pogrupiuose padidėjęs PFS kabozantinibo grupėje, palyginus su placebo grupe (santykinė rizika 0,23, 0,53 ir 0,30 atitinkamai teigiamos, neigiamos ir nežinomos *RET* mutacijos pogrupiuose). Objektīvūs atsako dažniai, nustatyti šiuose pogrupiuose, apskritai atitiko PFS rezultatus, kai *RET* mutacijos teigiami, neigiami ir nežinomos būsenos grupės naviko atsako dažnis buvo atitinkamai 32%, 22% ir 25%.

Tolimesnė genetinė analizė parodė, kad nedidelei pacientų daliai buvo užslėpta somatinių navikų mutacijos *HRAS*, *KRAS* ir *NRAS* genuose. Šiems pacientams (n=16) buvo reikšmingas PFS (0,15 HR) pailgėjimas, o objektīvūs atsako dažnis - 31%. *RET* mutacijos neigiami pacientai, kuriems nėra RAS

mutacijos įrodymų (n=33), buvo sumažėjusi kabozantinibo nauda PFS (0,87 HR) ir mažesnis 18% atsako dažnis, palyginus su kitų mutacijų pogrupiais.

Reikšmingas OS pagerėjimas buvo stebėtas *RET* M918T teigiamos mutacijos pacientų pogrupyje (n=81/219 kabozantinibo grupė): 44,3 mėnesio kabozantinibo grupėje, palyginus su 18,9 mėnesio placebo grupėje (HR = 0,60, p = 0,0255). Neigiamos ar nežinomos *RET* M918T pogrupiuose OS nepagerėjo.

### 3 paveikslas. OS tarp tiriamųjų su *RET* M918T mutacija Kaplan-Meier OS analizė



#### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti kabozantinibo tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gydant piktybinius solidinius navikus (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginės. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

#### Absorbcija

Kabozantinibą vartojant per burną, didžiausia kabozantinibo koncentracija plazmoje pasiekama po 2-5 valandų po dozės pavartojimo. Plazmos koncentracijos savybės rodo antrą absorbcijos piką apytiksliai po 24 valandų po vartojimo, kas reiškia, kad kabozantinibui būdinga enterohepatinė recirkuliacija.

Kartotinių 140 mg kabozantinibo paros dozių vartojimas 19 dienų įtakojo apytiksliai 4-5 kartus didesnę kabozantinibo akumuliaciją (remiantis AUC), palyginus su vienkartinė doze; pusiausvyrinė koncentracija pasiekama apytiksliai 15 dieną.

Sveikiems savanoriams labai riebus maistas padidino  $C_{max}$  ir AUC reikšmes (atitinkamai 41% ir 57%), palyginus su būkle nevalgius, skiriant vienkartinę 140 mg per burną vartojamą kabozantinibo dozę. Nėra informacijos apie tikslų maisto poveikį pavalgius po 1 valandos po kabozantinibo pavartojimo.

#### Pasiskirstymas

Daug kabozantinibo žmogaus plazmoje *in vitro* jungiasi prie baltymų ( $\geq 99,7\%$ ). Remiantis populiacijos farmakokinetikos (FK) modeliu, pasiskirstymo tūris (V/F) yra apytiksliai 349 l

(SN:  $\pm 2,73\%$ ). Jungimasis prie baltymų nebuvo pakitęs tiriamiesiems, kurių inkstų ar kepenų funkcija buvo lengvai ar vidutiniškai sutrikusi.

#### Biotransformacija

Kabozantinibas buvo metabolizuojamas *in vivo*. Plazmoje buvo keturi pirminio junginio metabolitai, kurių ekspozicija (AUC) buvo didesnė nei 10%: XL184-N-oksidas, XL184 amido skilimo produktas, XL184 monohidroksisulfatas ir 6-desmetilo amido skilimo produkto sulfatas. Du nekonjuguoti metabolitai (XL184-N-oksidas ir XL184 amido skilimo produktas), kurie sudarė <1% pirminio kabozantinibo tikslinės kinazės slopinimo pajėgumo, kiekvienas sudarė <10% bendros su vaistu susijusios koncentracijos plazmoje.

Kabozantinibas yra CYP3A4 metabolizmo substratas *in vitro*, kaip neutralizuojantis antikūnas prieš CYP3A4 inhibavo metabolito XL184 N-oksido susidarymą >80%, inkubuojant NADPH katalizuojamose žmogaus kepenų mikrosomose (HLM); tuo tarpu neutralizuojantys antikūnai prieš CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 ir CYP2E1 neturėjo poveikio kabozantinibo metabolitų susidarymui. Neutralizuojantis antikūnas prieš CYP2C9 pasižymėjo minimaliu poveikiu kabozantinibo metabolitų susidarymui (t.y. sumažėjimas <20%).

#### Eliminacija

Vienkartinės dozės tyrimuose su sveikais savanoriais kabozantinibo galutinis pusinės eliminacijos iš plazmos periodas yra apytiksliai 120 valandų. Vėžiu sergančių pacientų vidutinis klirensas (CL/F), esant pusiausvyrinei koncentracijai, populiacijos farmakokinetikos (FK) analizėje yra 4,4 l/val. Per 48 dienų rinkimo laikotarpį po vienkartinės <sup>14</sup>C-kabozantinibo dozės sveikiems savanoriams apytiksliai 81% viso paskirto radioaktyvumo buvo pašalintas 54% su išmatomis ir 27% su šlapimu.

#### Ypatingų pacientų populiacijų farmakokinetika

##### Inkstų funkcijos sutrikimas

Tyrimų su pacientais, kurių inkstų funkcija sutrikusi, rezultatai rodo, kad plazmos kabozantinibo geometrinio mažiausio kvadrato vidurkis,  $C_{max}$  ir  $AUC_{0-inf}$  buvo 19% ir 30% didesni tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija sutrikusi lengvai ( $C_{max}$  91,60% – 155,51%;  $AUC_{0-inf}$  98,79% – 171,26% PI - 90%) ir 2% bei 6-7% didesnis ( $C_{max}$  78,64% – 133,52%;  $AUC_{0-inf}$  79,61% – 140,11% PI – 90%), tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija sutrikusi vidutiniškai, palyginus su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali. Pacientai su sunkiu inkstų funkcijos sutrikimas, nebuvo tirti.

##### Kepenų funkcijos sutrikimas

Tyrimų su pacientais, kurių kepenų funkcija sutrikusi, rezultatai rodo, kad poveikis ( $AUC_{0-inf}$ ) padidėjo 81% ir 63% tiriamiesiems, kurių kepenų sutrikimas lengvas ar vidutinis, atitinkamai ( $AUC_{0-inf}$  90% PI: 121,44% – 270,34% lengvo ir 107,37% – 246,67% vidutinio). Pacientai su sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu nebuvo tirti.

##### Rasė

Nėra duomenų, leidžiančių nustatyti rasinius FK skirtumus.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Klinikinių tyrimų metu nepastebėtos nepageidaujamos reakcijos, kurių pasireiškė gyvūnams esant panašiai į klinikinę ekspozicijai ir gali turėti klinikinės reikšmės nurodytos toliau.

Kartotinės dozės žiurkių ir šunų iki 6 mėnesių toksiškumo tyrimuose toksiškumo organai taikiniai buvo virškinimo traktas, kaulų čiulpai, limfinis audinys, inkstai, antinksčių ir lytinės sistemos audiniai. Nebuvo stebėta šių duomenų nepageidaujamų poveikių lygio (ang. *no observed adverse effect level*, NOAEL), kai buvo žemiau žmonių klinikinės ekspozicijos lygio esant numatytai terapinei dozei.

Kabozantinibas neatskleidė mutageniškumo ar klastogeninio poveikio standartiniame genotoksiškumo tyrimų rinkinyje. Kabozantinibo kancerogeniškumas buvo tiriamas su dviejų rūšių gyvūnais: rasH2 transgeninėmis pelėmis ir *Sprague-Dawley* žiurkėmis. 2 metų trukmės kancerogeninio poveikio

žiurkėms tyrime pastebėta, kad su kabozantinibo vartojimu susijusius neoplastinius radinius sudarė padidėjęs gerybinio antinksčių šerdies auglio feochromocitomos (izoliuotos arba pasireiškiančios kartu su piktybine feochromocitoma – kompleksinės piktybinės feochromocitomos) dažnis abiejų lyčių tiriamiesiems gyvūnams, kai preparato ekspozicija buvo gerokai mažesnė, nei numatoma ekspozicija žmogaus organizme. Pastebėtų neoplastinių pažeidimų žiurkių organizme klinikinė svarba nėra aiški, tačiau tikėtina, kad nėra didelė. Kabozantinibas nebuvo kancerogeniškas rasH2 pelių modelyje esant šiek tiek didesnei nei numatytajai terapinei ekspozicijai žmonėms.

Žiurkių vaisingumo tyrimai atskleidė sumažėjusį patinų ir patelių vaisingumą. Be to, hipospermatogenezė buvo stebėta šunų patinams esant ekspozicijai, žemesnei nei žmonių klinikinės ekspozicijos lygiai esant numatytajai terapinei dozei.

Embriono-vaisiaus vystymosi tyrimai buvo atlikti su žiurkėmis ir triušiais. Žiurkėms kabozantinibas sukėlė persileidimą po implantacijos, vaisiaus edemą, vilko gomurį / kiškio lūpą, odos aplaziją ir susisukusią ar rudimentinę uodegą. Triušiams kabozantinibas sukėlė vaisiaus minkštųjų audinių pokyčius (blužnies dydžio sumažėjimą, mažą tarpinę plaučių skiltį ar jos nebuvimą) ir įtakojo padidėjusį bendrų vaisiaus apsigimimų dažnį. Embriono - vaisiaus toksiškumo ir teratogeninių duomenų NAOEL buvo mažesnis nei žmogaus klinikinės ekspozicijos lygiai esant numatytajai terapinei dozei.

Jaunoms žiurkėms (prilyginamos > 2 metų amžiaus vaikų populiacijai), kurioms paskirtas kabozantinibas, padidėjo leukocitų parametrai, pablogėjo hematopoezė, pablogėjo lytiškai subrendusių / nesubrendusių patelių reprodukcinė sistema (be uždelsto makšties atsivėrimo), atsirado dantų anomalijos, sumažėjo kaulų mineralinė masė ir tankis, pasireiškė kepenų pigmentacija ir tulžies latakų hiperplazija. Atrodo, kad gimdos / kiaušidžių radiniai ir sumažėjusi hematopoezė buvo laikini, o poveikis kaulų parametrams bei kepenų pigmentacijai buvo ilgalaikis. Jaunų žiurkių (prilyginamų < 2 metų amžiaus vaikų populiacijai) vertinimas nebuvo atliktas.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Kapsulės turinys

Mikrokristalinė celiuliozė  
Kroskarmeliozės natrio druska  
Karboksietilkrakmolo natrio druska  
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas  
Stearino rūgštis

#### Kapsulės apvalkalas

Želatina  
Juodasis geležies oksidas (E172)  
Titano dioksidas (E171)

#### Spausdinimo rašalas

Šelakas  
Juodasis geležies oksidas (E172)  
Propilenglikolis

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

#### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

#### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

PVC/PE/PCTFE-Al lizdinės plokštelės su folijos pagrindu, įtvirtintos į antrines karščiu užsandarintas kortelių pakuotes.

Lizdinėse kortelėse yra:

21 x 20 mg kapsulė (60 mg/d dozė, kiekis 7 dienoms )

28 dienų pakuotėje yra:

84 kapsulės (4 lizdinės kortelės po 21 x 20 mg) (60 mg/d dozė, kiekis 28 dienoms)

#### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

### **7. REGISTRUOTOJAS**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Prancūzija

### **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/13/890/001 21 x 20 mg kapsulės (60 mg/d dozė, kiekis 7 dienoms)

EU/1/13/890/004 84 kapsulės (4 lizdinės kortelės po 21 x 20 mg) (60 mg/d dozė, kiekis 28 dienoms)

### **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2014 m. kovo 21 d.

Paskutinio perregistravimo data 2018 m. sausio 8 d.

### **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.



▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

COMETRIQ 20 mg kietosios kapsulės  
COMETRIQ 80 mg kietosios kapsulės

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Vienoje kietojoje kapsulėje yra kabozantinibo (*S*) malato, atitinkančio 20 mg arba 80 mg kabozantinibo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Kietoji kapsulė.

Kietosios kapsulės yra pilkos, ant kapsulės juodai atspausdinta „XL184 20mg“. Kapsulėje yra balkšvi ar balti milteliai.

Kietosios kapsulės yra oranžinės, ant kapsulės juodai atspausdinta „XL184 80mg“. Kapsulėje yra balkšvi ar balti milteliai.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

COMETRIQ skirtas gydyti suaugusiuosius pacientus, sergančius progresuojančia, nerezekuotina lokaliai progresavusia (vietiškai išplitusia) ar metastazine meduline skyd liaukės karcinoma.

Pacientams, kuriems žinoma, kad nėra transfekcijos metu pakitusio (angl. *rearranged during transfection*, RET) geno mutacijos arba apie tai nežinoma, prieš nusprendžiant dėl individualaus gydymo, reikia atsižvelgti, kad nauda gali būti mažesnė (žr. svarbią informaciją 4.4 ir 5.1 skyriuose).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą COMETRIQ turi pradėti gydytojas, patyręs skirti vaistinius preparatus nuo vėžio.

#### Dozavimas

Rekomenduojama COMETRIQ dozė yra 140 mg kartą per parą, vartojant vieną 80 mg oranžinę kapsulę ir tris 20 mg pilkas kapsules. Gydymą reikia tęsti, kol pacientui nebebus klinikinės naudos iš gydymo arba kol pasireikš nepriimtinas toksiškumas.

Reikia tikėtis, kad dėl toksiškumo daugumai pacientų, gydytų COMETRIQ, reikės kartą ar kelis kartus koreguoti dozę (sumažinti ir (arba) nutraukti). Todėl pirmąsias aštuonias gydymo savaites pacientus reikia atidžiai stebėti (žr. 4.4 skyrių).

Gydant įtariamas nepageidaujamas reakcijas į vaistą, gali reikėti laikinai nutraukti gydymą COMETRIQ ir (arba) sumažinti dozę. Kai reikia sumažinti dozę, rekomenduojama sumažinti iki 100 mg per parą, vartojant vieną 80 mg oranžinę kapsulę ir vieną 20 mg pilką kapsulę, o po to - 60 mg per parą, vartojant tris 20 mg pilkas kapsules.

Vartojimą rekomenduojama nutraukti gydant CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) 3 laipsnio ar didesnę toksiškumą ar netoleruojamą 2 laipsnio toksiškumą.

Dozę mažinti rekomenduojama pasireiškus reiškiniais, kurie, būdami pastoviais, taptų sunkiais ar netoleruojamais.

Kadangi dauguma reiškinų gali pasireikšti anksti gydymo kurso metu, pirmąsias aštuonias gydymo savaites gydytojas turi kruopščiai įvertinti pacientą ir nustatyti, ar reikia keisti dozę. Reiškinių, kurie paprastai prasideda anksti, yra hipokalcemija, hipokalemija, trombocitopenija, hipertenzija, plaštakų ir pėdų eritrodizestezijos sindromas (PPES) bei virškinimo sistemos reiškiniai (pilvo ar burnos skausmas, gleivinės uždegimas, vidurių užkietėjimas, viduriavimas, vėmimas).

Kai kurių sunkių nepageidaujamų reakcijų (pvz., virškinimo sistemos fistulė) pasireiškimas priklauso nuo suminės dozės ir gali atsirasti vėlyvoje gydymo stadijoje.

Jeigu pacientas praleidžia dozę, praleistos dozės nereikia išgerti, jeigu iki kitos dozės liko mažiau nei 12 valandų.

#### Kartu vartojami vaistiniai preparatai

Kartu vartojamus vaistinius preparatus, kurie yra stiprūs CYP3A4 inhibitoriai, reikia vartoti atsargiai ir reikia vengti ilgai vartoti kartu vartojamus vaistinius preparatus, kurie yra stiprūs CYP3A4 induktoriai (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius).

Reikia apsvarstyti alternatyvių kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurie neveikia arba gali minimaliai indukuoti ar slopinti CYP3A4, pasirinkimą.

#### Senyvi pacientai

Nerekomenduojama specialiai koreguoti dozę kabozantinibą vartojant senyviems žmonėms (> 65 metų). Tačiau stebėta didesnio sunkių nepageidaujamų reiškinų (SNR) dažnio tendencija 75 metų ir vyresniems asmenims.

#### Rasė

Yra nedaug patirties kabozantiniba vartojant ne baltaodžiams pacientams.

#### Inkstų funkcijos sutrikimas

Kabozantinibą reikia vartoti atsargiai pacientams, kurių inkstų funkcija lengvai – vidutiniškai sutrikusi.

Kabozantinibo vartoti nerekomenduojama vartoti pacientams, kurių inkstų funkcija labai sutrikusi, nes saugumas ir veiksmingumas šiai populiacijai nebuvo nustatytas.

#### Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi lengvai ar vidutiniškai, rekomenduojama kabozantinibo dozė yra 60 mg kartą per parą. Stebėkite, ar nėra nepageidaujamų poveikių ir, jeigu reikia, pakoreguokite dozę ar darykite pertraukas tarp dozių (žr. 4.2 skyrių). Kabozantinibo nerekomenduojama vartoti pacientams, kurių kepenų funkcija labai sutrikusi, nes saugumas ir veiksmingumas šiai populiacijai nebuvo nustatytas.

#### Pacientai, kurių širdies funkcija sutrikusi

Yra nedaug duomenų apie pacientus, kurių širdies funkcija sutrikus. Nėra specialių dozavimo rekomendacijų.

#### Vaikų populiacija

Kabozantinibo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų amžiaus vaikams dar neištirtas. Duomenų nėra.

#### Vartojimo metodas

Kapsulę reikia nuryti visą ir neatidaryti. Pacientams reikia nurodyti nieko nevalgyti mažiausiai 2 valandas prieš COMETRIQ vartojimą ir 1 valandą po to.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pagrindiniame klinikiniame tyrime dozė sumažinta arba nutrauktas vartojimas atitinkamai 79% ir 72% kabozantinibu gydytiems pacientams. Dozę du kartus sumažinti reikėjo 41% pacientų. Laiko iki pirmo dozės mažinimo mediana buvo 43 dienos, o laiko iki pirmo dozės nutraukimo mediana buvo 33 dienos. Todėl pirmąsias aštuonias gydymo savaites rekomenduojama atidžiai stebėti pacientus (žr. 4.2 skyrių).

#### Perforacijos, fistulės ir intraabdominaliniai abscesai

Vartojant kabozantinibą buvo stebėta sunkių virškinimo sistemos perforacijų ir fistulių, kartais mirtinų, bei intraabdominalinių abscesų. Pacientus, kuriems buvo taikyta spindulinė terapija, serga uždegimine žarnyno liga (pvz., Krono liga, opiniu kolitu, peritonitu ar divertikulitu), turi vėžinę trachėjos, bronchų ar stemplės infiltraciją, turi ankstesnės virškinimo sistemos operacijos komplikacijų (ypač susijusių su sulėtėjusiu ar neviseišku sugijimu) arba turi ankstesnės spindulinės terapijos krūtinės ertmės komplikacijų (įskaitant tarpuplautį), reikia kruopščiai įvertinti prieš pradėdant gydymą kabozantinibu ir po to reikia atidžiai stebėti, ar nėra perforacijos ir fistulių simptomų. Mukozito pasireiškimo po gydymo pradžios atvejais reikia tinkamai atmesti ne virškinimo sistemos fistulę. Kabozantinibo vartojimą reikia nutraukti pacientams, kurie patyrė virškinimo sistemos perforaciją, virškinimo sistemos ar ne virškinimo sistemos fistulę.

#### Tromboemboliniai reiškiniai

Venų tromboembolijos ir arterijų tromboembolijos reiškiniai buvo stebėti vartojant kabozantinibą. Kabozantinibą reikia vartoti atsargiai pacientams, kuriems yra šių reiškinų rizika arba kuriems jie buvopasireiškę. Kabozantinibo vartojimą reikia nutraukti pacientams, kuriems išsivystė ūminis miokardo infarktas arba kita kliniškai reikšminga arterijų tromboembolinė komplikacija.

#### Kraujavimas

Vartojant kabozantinibą buvo stebėtas kraujavimas. Pacientus, kuriems yra įrodymų, kad naviko apimta trachėja ar bronchai arba prieš pradėdant gydymą yra buvę atsikosėjimo krauju, prieš pradėdant gydymą kabozantinibu, reikia kruopščiai įvertinti. Kabozantinibo negalima skirti pacientams, kurie sunkiai kraujavo ar neseniai atsikosėjo krauju.

#### Žaizdos komplikacijos

Vartojant kabozantinibą buvo stebėta žaizdų komplikacijų. Gydymą kabozantinibu reikia nutraukti mažiausiai 28 dienoms prieš planinę operaciją, jeigu įmanoma. Sprendimą vėl pradėti gydymą kabozantinibu po operacijos turi būti pagrįstas klinikiniu sprendimu pagal tinkamą žaizdos gijimą. Kabozantinibo vartojimą reikia nutraukti pacientams su žaizdos gijimo komplikacijomis, kai reikia medicininės intervencijos.

#### Hipertenzija

Vartojant kabozantinibą buvo stebėta hipertenzija. Visus pacientus reikia stebėti dėl hipertenzijos ir gydyti, jeigu reikia, standartiniais antihipertenziniais vaistais. Nuolatinės hipertenzijos, nepaisant antihipertenzinių vaistinių preparatų vartojimo, atveju, kabozantinibo dozė reikia sumažinti. Jeigu hipertenzija yra sunki ir nuolatinė, nepaisant antihipertenzinio gydymo, ir kabozantinibo dozės sumažinimo, kabozantinibo vartojimą reikia nutraukti. Hipertenzinės krizės atveju kabozantinibo vartojimą reikia nutraukti.

### Osteonekrozė

Vartojant kabozantinibą buvo stebėta žandikaulio osteonekrozės (ŽON) atvejų. Prieš pradėdant vartoti kabozantinibą reikia iširti burną ir periodiškai tikrinti gydant kabozantinibu. Pacientams reikia patarti dėl burnos higienos. Invazinių dantų procedūrų atveju gydymą kabozantinibu reikia sustabdyti mažiausiai 28 dienoms prieš planinę operaciją, jeigu įmanoma. Reikia būti atsargiems gydant pacientus, kurie vartoja preparatus, susijusius su ŽON, pvz., bisfosfonatus. Nutraukite kabozantinibą pacientams, kuriems yra ŽON.

### Plaštakų - pėdų eritrodizestezijos sindromas

Vartojant kabozantinibą buvo stebėtas plaštakų - pėdų eritrodizestezijos sindromas (PPES). Kai PPES yra sunkus, reikia apsvarstyti gydymo kabozantinibu nutraukimą. Kai PPES sumažės iki 1 laipsnio, kabozantinibą vėl pradėti vartoti reikėtų mažesne doze.

### Proteinurija

Vartojant kabozantinibą buvo stebėta proteinurija. Gydymo kabozantinibu metu reikia reguliariai stebėti baltymą šlapime. Kabozantinibo vartojimą reikia nutraukti pacientams, kuriems išsivystė nefrozinis sindromas.

### Grižtamosios užpakalinės leukoencefalopatijos sindromas

Vartojant kabozantinibą buvo stebėtas grižtamosios užpakalinės leukoencefalopatijos sindromas (GULS), dar vadinamas užpakalinės grižtamosios encefalopatijos sindromu (UGES). Pacientams, sergantiems GULS, gydymą kabozantinibu reikia nutraukti.

### QT intervalo pailgėjimas

Kabozantinibą reikia vartoti atsargiai pacientams, kuriems yra buvęs pailgėjęs QT intervalas, pacientams, kurie vartoja antiaritminių vaistinių preparatų arba pacientus, jau sergančius širdies liga, bradikardija arba elektrolitų pusiausvyros sutrikimais. Vartojant kabozantinibą, reikia apsvarstyti periodinį EKG ir elektrolitų (kalcio, kalio ir magnio serume) stebėjimą. Stipriais CYP3A4 inhibitoriais, kurie gali padidinti kabozantinibo koncentraciją plazmoje, reikia gydyti atsargiai.

### CYP3A4 induktoriai ir inhibitoriai

Kabozantinibas yra CYP3A4 substratas. Kabozantinibą skiriant kartu su stipriu CYP3A4 inhibitoriumi ketokonazolu padidėjo kabozantinibo koncentracija plazmoje. Kabozantinibą su preparatais, kurie yra stiprūs CYP3A4 inhibitoriai, reikia skirti atsargiai. Kabozantinibą skiriant kartu su stipriu CYP3A4 induktoriumi rifampicinu sumažėjo kabozantinibo koncentracija plazmoje. Todėl reikia vengti kartu su kabozantinibu ilgai skirti preparatus, kurie yra stiprūs CYP3A4 induktoriai. (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

### P glikoproteino substratai

Dvikrypčiame tyrime naudojant MDCK-MDR1 ląsteles kabozantinibas buvo P-glikoproteino (Pgp) pernašos inhibitorius ( $IC_{50} = 7,0 \mu\text{mol/l}$ ), tačiau ne substratas. Todėl kabozantinibas gali padidinti kartu skiriamų Pgp substratų koncentraciją plazmoje. Tiriamuosius reikia perspėti dėl Pgp substrato (pvz., feksofenadino, aliskireno, ambrisentano, dabigatrano eteksilato, digoksino, kolchicino, maraviroko, pozakonazolo, ranolazino, saksagliptino, sitagliptino, talinololo, tolvaptano) vartojimo skiriant kabozantinibą.

### MRP2 (ang. multi-drug resistance protein 2) inhibitoriai

Paskyrus MRP2 inhibitorių gali padidėti kabozantinibo koncentracija plazmoje. Todėl kartu vartojant MRP2 inhibitorių (pvz., ciklosporiną, efavirenzą, emtricitabiną), reikia būti atsargiems.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

### Kitų vaistinių preparatų poveikis kabozantinibui

#### *CYP3A4 inhibitoriai ir induktoriai*

Stiprų CYP3A4 inhibitorių ketokonazolą (400 mg per parą 27 dienas) skiriant sveikiems savanoriams kabozantinibo klirensas sumažėjo (iki 29%) ir iki 38% padidėjo vienos dozės kabozantinibo

koncentracija plazmoje (AUC). Todėl stiprius CYP3A4 inhibitorius (pvz., ritonavirą, itraconazolą, eritromiciną, klaritromiciną, greipfrutų sultis) su kabozantinibu reikia skirti atsargiai.

Stiprų CYP3A4 induktorių rifampiciną (600 mg per parą 31 dieną) skiriant sveikiems savanoriams kabozantinibo klirensas padidėjo (4,3 karto) ir iki 77% sumažėjo vienos dozės kabozantinibo koncentracija plazmoje (AUC). Todėl reikia vengti stiprius CYP3A4 induktorius (pvz., fenitoiną, karbamazepiną, rifampiciną, fenobarbitalį arba augalinius preparatus, kurių sudėtyje yra jonažolės [*Hypericum perforatum*]) ilgai skirti su kabozantinibu.

#### *Skrandžio pH keičiančios medžiagos*

Protonų siurblio inhibitoriaus (PSI) ezomeprazolo (40 mg per parą 6 dienas) skirimas kartu su viena 100 mg kabozantinibo doze sveikiems savanoriams nedarė kliniškai reikšmingo poveikio kabozantinibo ekspozicijai plazmoje (AUC). Kai skrandžio pH keičiančios medžiagos (t.y. PSI-ai, H<sub>2</sub> receptorių antagonistai ir rūgštingumą mažinantys vaistiniai preparatai) skiriamos kartu su kabozantinibu, jo dozės keisti nereikia.

#### *MRP2 inhibitoriai*

*In vitro* duomenys rodo, kad kabozantinibas yra MRP2 substratas. Todėl paskyrus MRP2 inhibitorių, gali padidėti kabozantinibo koncentracija plazmoje.

#### *Tulžies druskas surišantys vaistiniai preparatai*

Tulžies druskas surišantys vaistiniai preparatai, pvz., kolestiminas ir kolesevelamas, gali sąveikauti su kabozantinibu ir gali trikdyti absorbciją (ar reabsorbciją) dėl ko gali sumažėti poveikis (žr. 5.2 skyrių). Šių galimų sąveikų klinikinė reikšmė nežinoma.

#### Kabozantinibo poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Kabozantinibo poveikis kontraceptinių steroidų farmakokinetikai nebuvo tirtas. Kadangi negalima užtikrinti nepasikeitusio kontracepcinio poveikio, rekomenduojama naudoti papildomą kontraceptinį metodą, pvz., barjerinį metodą.

Kadangi kabozantinibas intensyviai jungiasi su plazmos baltymais (žr. 5.2 skyrių), galima sąveika su varfarinu dėl jo išstūmimo iš junginių su baltymais. Tokio derinio vartojimo atveju reikia stebėti TNS reikšmes.

#### *P glikoproteino substratai*

Dvikrypčiame tyrime naudojant MDCK-MDR1 ląsteles kabozantinibas buvo P-glikoproteino (Pgp) pernašos inhibitorius (IC<sub>50</sub> = 7,0 μmol/l), tačiau ne substratas. Todėl kabozantinibas gali padidinti kartu skiriamų Pgp substratų koncentraciją plazmoje. Tiriamuosius reikia perspėti dėl Pgp substrato (pvz., feksofenadino, aliskireno, ambrisentano, dabigatrano eteksilato, digoksino, kolchicino, maraviroko, pozakonazolo, ranolazino, saksagliptino, sitagliptino, talinololo, tolvaptano) vartojimo skiriant kabozantinibą.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Vaisingos moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingoms moterims reikia patarti vengti nėštumo vartojant kabozantinibą. Kabozantinibą vartojančių vyrų partnerės taip pat turi vengti nėštumo. Gydyimo metu ir mažiausiai 4 mėnesius baigus gydymą vyrai ir moterys bei jų partneriai turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą. Kadangi geriamų kontraceptikų negalima laikyti „veiksmingu kontracepcijos metodu“, juos reikia vartoti kartu su kitu metodu, pvz., barjeriniu (žr. 4.5 skyrių).

### Nėštumas

Neatlikta tyrimų su nėščiomis moterimis, vartojančiomis kabozantinibą. Tyrimai su gyvūnais parodė embriofetalinį ir teratogeninį poveikius (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmonėms nežinomas. Kabozantinibo negalima vartoti nėštumo metu, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti kabozantinibu.

## Žindymas

Nežinoma, ar kabozantinibas ir (arba) jo metabolitai išskiriami su motinos pienu. Dėl galimo žalos kūdikiui, motinos turi nutraukti žindymą kabozantinibo metu ir mažiausiai 4 mėnesius baigus gydymą.

## Vaisingumas

Nėra duomenų apie žmonių vaisingumą. Remiantis ikiklinikiniais saugumo duomenimis, vyrų ir moterų vaisingumas gali būti sumažėjęs gydymo kabozantinibu metu (žr. 5.3 skyrių). Tiek vyrams, tiek moterims prieš gydymą reikia patarti pasitarti ir apsvarstyti vaisingumo išsaugojimą.

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Kabozantinibas gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Nepageidaujamos reakcijos, pvz., nuovargis ir silpnumas, buvo susiję su kabozantinibu. Todėl vairuoti ir valdyti mechanizmus rekomenduojama atsargiai.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo savybių santrauka

Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos, susijusios su kabozantinibu, yra pneumonija, gleivinės uždegimas, hipokalcemija, disfagija, dehidratacija, plaučių embolija ir hipertenzija. Dažniausios bet kokio laipsnio nepageidaujamos reakcijos (pasireiškė mažiausiai 20% pacientų) buvo viduriavimas, PPES, svorio sumažėjimas, sumažėjęs apetitas, pykinimas, nuovargis, disgeuzija, plaukų spalvos pasikeitimas, hipertenzija, stomatitas, vidurių užkietėjimas, vėmimas, gleivinės uždegimas, padidėjęs astenija ir disfonija.

Dažniausias laboratorinių rodiklių pakitimas buvo padidėjęs aspartataminotransferazės (AST), alaninaminotransferazės (ALT), šarminės fosfatazės (ŠF) aktyvumas, padidėjusi limfopenija, hipokalcemija, neutropenija, trombocitopenija, hipofosfatemija, hiperbilirubinemija, hipomagnezemija ir hipokalemija.

#### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos išvardintos 1 lentelėje pagal MedDRA sistemų organų klases ir dažnio kategorijas. Dažnis pagrįstas visais laipsniais ir apibūdinamas taip: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ); nedažni (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateiktos sunkumo mažėjimo tvarka.

### **1 lentelė. Su kabozantinibu stebėti nepageidaujami poveikiai**

<b>MedDRA Organų sistemų klasė</b>	<b>Labai dažni (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Dažni (nuo <math>\geq 1/100</math> iki <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Nedažni (nuo <math>\geq 1/1000</math> iki <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Dažnis nežinomas</b>
Infekcijos ir infestacijos		abscesas (įskaitant vidaus organų, odos, dantų), pneumonija, folikulitas, grybelinė infekcija (įskaitant odos, burnos, genitalijų)	aspergiloma	
Endokrininiai sutrikimai		hipotirozė		
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	sumažėjęs apetitas, hipokalcemija, hipofosfatemija, hiperbilirubinemija, hipokalemija,	dehidratacija, hipoalbuminemija		

<b>MedDRA Organų sistemų klasė</b>	<b>Labai dažni (≥1/10)</b>	<b>Dažni (nuo ≥1/100 iki &lt;1/10)</b>	<b>Nedažni (nuo ≥1/1 000 iki &lt;1/100)</b>	<b>Dažnis nežinomas</b>
	hipomagnezemia			
Psichikos sutrikimai		nerimas, depresija, sumišimo būseną	nejprasti sapnai, deliras	
Nervų sistemos sutrikimai	disgeuzija, galvos skausmas, svaigulys	smegenų kraujotakos sutrikimai, periferinė neuropatija, parestezija, skonio nebuvimas, drebėjimas	ataksija, dėmesio sutrikimas, hepatinė encefalopatija, sąmonės netekimas, kalbos sutrikimas, grįžtamosios užpakalinės encefalopatijos sindromas	
Akių sutrikimai		sutrikusi rega	katarakta, konjunktyvitas	
Ausų ir labirintų sutrikimai		ausų skausmas, ūžesys	susilpnėjusi klausa	
Širdies sutrikimai		prieširdžių virpėjimas	krūtinės angina, supraventrikulinė tachikardija	miokardo infarktas
Kraujagyslių sutrikimai	hipertenzija	hipotenzija, venų trombozė, blyškumas, galūnių šalimas	arterijų trombozė	
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	disfonija, burnos ir ryklės skausmas	ne virškinimo sistemos fistulė (įskaitant trachėjos, pneumomediastinum o, trachėjos - stemplės), plaučių embolija, kraujavimas iš kvėpavimo takų (įskaitant plaučius, bronchus, trachėją), aspiracinė pneumonija	atelektazė, ryklės edema, pneumonitas	
Virškinimo trakto sutrikimai	viduriavimas, pykinimas, stomatitas, vidurių užkietėjimas, vėmimas, pilvo skausmas, dispepsija, rijimo sutrikimas, liežuvio skausmas	virškinimo sistemos perforacija, kraujavimas iš virškinimo trakto, pankreatitas, hemorojus, išangės išplitis, išangės uždegimas, cheilitas	virškinimo sistemos fistulė, ezofagitas	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		tulžies takų akmenligė		

<b>MedDRA Organų sistemų klasė</b>	<b>Labai dažni (≥1/10)</b>	<b>Dažni (nuo ≥1/100 iki &lt;1/10)</b>	<b>Nedažni (nuo ≥1/1 000 iki &lt;1/100)</b>	<b>Dažnis nežinomas</b>
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	plaštakų - pėdų eritrodizestezijos sindromas, plaukų spalvos pasikeitimas, bėrimas, odos sausumas, alopecija, eritema	hiperkeratozė, aknė, pūslė, sutrikęs plaukų augimas, odos lupimasis, odos hipopigmentacija	odos opa, telangiektazija	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	sąnarių skausmas, raumenų spazmas	krūtinės ląstos raumenų ir skeleto skausmas, žandikaulio osteonekrozė	rabdomiolizė	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		proteinurija, dizurija, hematurija	ūminis inkstų nepakankamumas	
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai			amenorėja, kraujavimas iš makšties	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	nuovargis, gleivinės uždegimas, astenija	sutrikęs žaizdų gijimas, drebulys, veido edema	cista, veido skausmas, lokali edema	
Tyrimai	padidėjęs svoris, padidėjęs ALT, AST ir ALP aktyvumas serume, padidėję LDH aktyvumas kraujyje, padidėjęs TSH aktyvumas kraujyje, limfopenija, neutropenija, trombocitopenija	padidėjęs kreatinfosfokinazės aktyvumas	sutrumpėjęs aktyvinto dalinio tromboplastino laikas, padidėjęs trombocitų skaičius	

#### Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Skyd liaukę stimuliuojančio hormono (TSH) reikšmė, viršijanti normą, po pirmosios dozės buvo stebėta 57% pacientų, vartojusių kabozantinibą, palyginus su 19% pacientų, vartojusių placebo (nepaisant pradinio lygio reikšmių) Devyniasdešimt dviem procentams pacientų kabozantinibo grupėje anksčiau buvo atlikta tiroidektomija, ir 89% vartojo skyd liaukės hormonus prieš pirmąją dozę.

Kontroliuojamuose vėžiu sergančių pacientų tyrimuose buvo stebėtas nuo pradinio lygio padidėjęs koreguotas QT intervalas, pagal Fridericia (QTcF) 10 - 15 ms, 29 dieną (bet ne 1 dieną) pradėjus gydymą kabozantinibu (140 mg kasdien skiriama doze). Šis poveikis nebuvo susijęs su dantelio formos morfologija ar nauju ritmu. Kabozantinibu gydytiems asmenims QTcF nebuvo > 500 ms.

#### Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.



## 4.9 Perdozavimas

Nėra specifinio kabozantinibo perdozavimo gydymo ir nebuvo nustatyta galimų perdozavimo simptomų.

Įtariamo perdozavimo atveju kabozantinibo vartojimą reikia nutraukti ir pradėti palaikomąjį gydymą. Mažiausiai savaitę arba kiek kliniškai atrodo būtina reikia stebėti metabolinius klinikinius laboratorinius parametrus galimoms besikeičiančioms tendencijoms įvertinti. Su perdozavimu susijusias nepageidaujamas reakcijas reikia gydyti simptomiškai.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplastinis preparatas, proteinkinazės inhibitorius, ATC kodas – L01XE26

#### Veikimo mechanizmas

Kabozantinibas yra maža molekulė, kuri slopina kelių receptorių tirozin kinazės (RTK), dalyvaujančias naviko augime ir angiogenezeje, patologinėje kaulų remodeliacijoje ir metastaziniame vėžio progresavime. Buvo vertintas kabozantinibo inhibicinis aktyvumas prieš įvairias kinazes ir buvo nustatytas kaip MET (hepatocitų augimo faktoriaus receptorių baltymo) ir VEGF (kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus) receptorių inhibitorius. Be to, kabozantinibas slopina kitas tirozinkinazes, įskaitant RET, GAS6 receptorių (AXL), kamieninių ląstelių faktoriaus receptorių (KIT) ir į Fms panašią tirozinkinazę 3 (ang. *Fms-like tyrosine kinase-3*, FLT3).

#### Farmakodinaminis poveikis

Kabozantinibas pasižymi nuo dozės priklausomu naviko augimo slopinimu, naviko regresijos sukėlimu ir (arba) metastazių slopinimu plačiame ikiklinikinių naviko modelių spektre.

Kabozantinibo veiksmingumas buvo stebėtas meduliniu skydliaukės vėžiu sergantiems pacientams su laukinio tipo (nemetavusiu) ar mutavusiu RET.

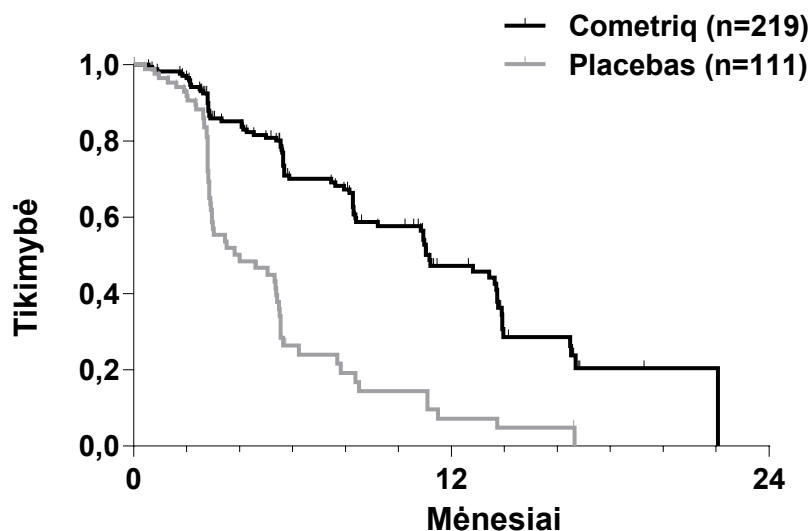
#### Klinikiniai duomenys apie medulinį skydliaukės vėžį

Daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai kontroliuojamas tyrimas, kuriame buvo lyginamas kabozantinibas (N = 219) su placebo (N = 111), buvo atliktas su pacientais, sergančiais nerezekuotinu vietiškai išplitusiu ar metastaziniu meduliniu skydliaukės vėžiu ir kuriems dokumentuotas radiologinis ligos progresavimas per 14 mėnesių iki įtraukimo į tyrimą. Pagrindinis tikslas buvo palyginti išgyvenamumą beligos progresavimo (angl., *progression-free survival*, PFS) pacientams, kurie vartoja kabozantinibą, palyginus su placebo vartojančiais pacientais. Antriniai tikslai buvo palyginti bendrą atsako dažnį (angl., *overall response rate*, ORR) ir bendrą išgyvenamumą (angl., *overall survival*, OS). PFS ir ORR duomenims vertinti buvo naudojama centralizuota, nepriklausoma, koduota vaizdinių duomenų peržiūra. Pacientai buvo gydomi iki ligos progresavimo ar nepriimtino toksiškumo.

PFS analizės rezultatai, remiantis centrines peržiūros RECIST vertinimu, atskleidė statistiškai reikšmingą PFS trukmės skirtumą, kabozantinibą palyginus su placebo: PFS trukmės mediana buvo 11,2 mėnesio tiriamiesiems kabozantinibo grupėje, palyginus su 4,0 mėnesio tiriamiesiems placebo grupėje (stratifikuota santykinė rizika, angl. *hazard ratio*, [HR] = 0,28; 95% PI: 0,19, 0,40; p<0,0001; 1 paveikslas). PFS rezultatai buvo pastovūs visuose pradiniuose ir vertintuose demografiniuose pogrupiuose, įskaitant ankstesnį gydymą tirozinkinazės inhibitoriais (kuriuos galima derinti su preparatais, veikiančiais su antiangiogeneze susijusius patologinius procesus), RET mutacijos būseną (įskaitant tariamuosius, kuriems dokumentais patvirtinta, kad neturi RET mutacijos), ankstesnę priešvėžinę ar spindulinę terapiją būseną ar kaulų metastazių buvimą.

Tiriamųjų kabozantinibo grupės ir placebo grupės tiriamųjų ORR buvo 27,9% ir 0%, atitinkamai ( $p < 0,0001$ ; 2 lentelė). Objektivos atsako trukmės mediana buvo 14,6 mėnesio (95% PI: 11,1; 17,5) tiriamiesiems kabozantinibo grupėje.

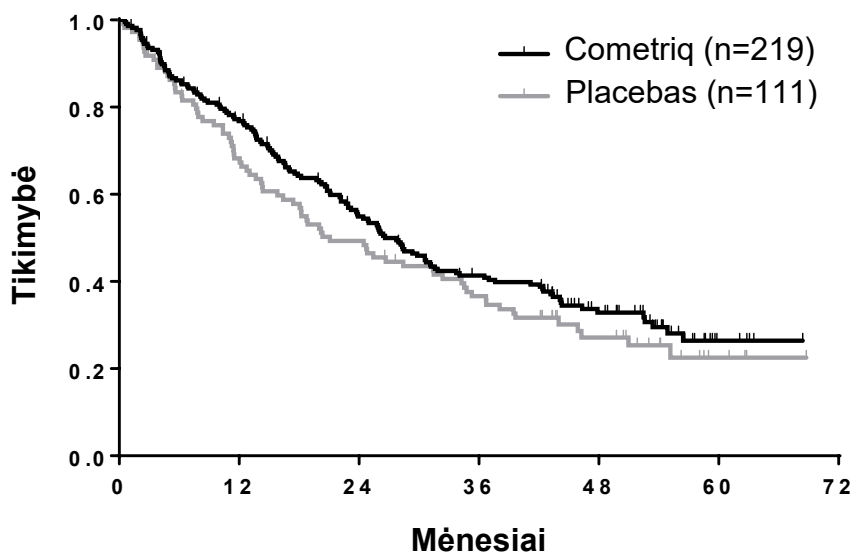
### 1 paveikslas. Išgyvenamumo beligos progresavimo Kaplan Meier kreivė



Rizikos grupės tiriamųjų skaičius								
Mėnuo	0	3	6	9	12	15	18	21
Cometriq	219	121	78	55	31	12	2	1
Placebas	111	35	11	6	3	2	0	0

Galutinė OS analizė buvo atlikta įvykus 218 įvykių (mirčių), kuri parodė vidutinio išgyvenamumo kabozantinibo grupėje padidėjimo 5,5 mėnesio polinkį: mediana (mėnesiais) 26,6 kabozantinibas, palyginus su 21,1 placebo (HR = 0,85 [95% CI: 0,64, 1,12],  $p = 0.2409$ ).

### 2 paveikslas. Bendro išgyvenamumo Kaplan-Meier kreivė



2 lentelė. Pagrindinių veiksmingumo duomenų santrauka

	Kabozantinibas	Placebas
Vidutinis išgyvenamumas be ligos progresavimo	11,2 mėnesio	4,0 mėnesiai
	HR: 0,28 (0,19; 0,40) p<0,0001	
Vidutinis bendras išgyvenamumas	26,6 mėnesiai	21,1 mėnesio
	HR: 0,85 (0,64; 1,12) p = 0,2409	
Bendras atsako dažnis <sup>a</sup> (95% PI)	27,9% (21,9%, 34,5%)	0%
	p<0,0001	
Atsako trukmė; mediana (95% PI)	14,6 mėnesio (11,1; 17,5)	N/A
Ligos kontrolės dažnis <sup>b</sup> (95% PI)	55,3% (48,3%; 62,2%)	13,5% (7,6%; 21,6%)
Kalcitonino atsakas <sup>a</sup>	47% (49/104) <sup>c</sup>	3% (1/40) <sup>c</sup>
CEA atsakas <sup>a</sup>	33% (47/143) <sup>c</sup>	2% (1/55) <sup>c</sup>

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

<sup>b</sup> Ligos kontrolės dažnis = SD+ ORR

<sup>c</sup> CEA (ang. *Carcinoembryonic Antigen*). Įtraukti net ir tie pacientai, kurie buvo vertintini atsakui

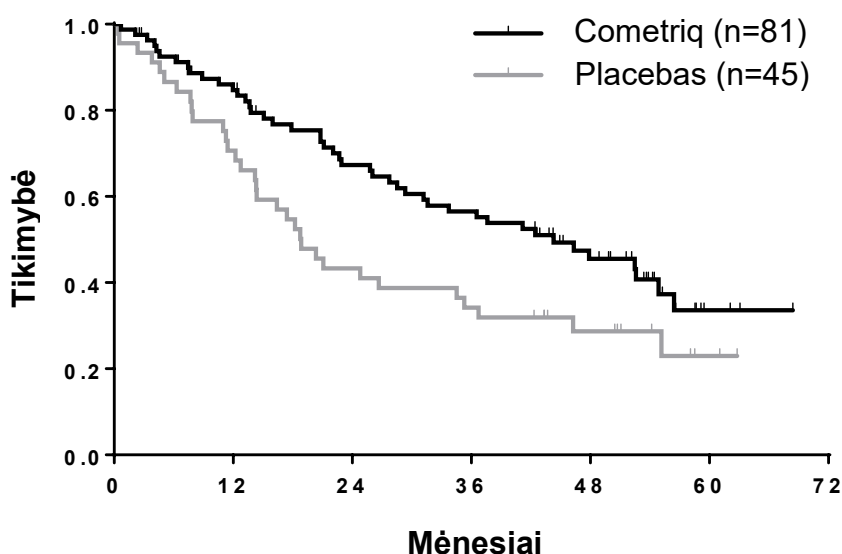
#### RET mutacijos būseną

Iš 215 tiriamųjų, kuriems pakanka duomenų nustatyti mutacijos būseną, 78,6% (n=169) buvo klasifikuoti *RET* mutacijos teigiami (yra *RET* mutacija) (iš kurių 126 M918T mutacija buvo teigiama) ir 21,4% (n=46) buvo klasifikuoti *RET* mutacijos neigiami (nėra *RET* mutacijos). Papildomiems 115 tiriamųjų *RET* mutacijos būsenos negalima nustatyti arba ji neaiški. Visuose trijuose pogrupiuose padidėjęs PFS kabozantinibo grupėje, palyginus su placebo grupe (santykinė rizika 0,23, 0,53 ir 0,30 atitinkamai teigiamos, neigiamos ir nežinomos *RET* mutacijos pogrupis, atitinkamai). Objektvūs atsako dažniai, nustatyti šiuose pogrupiuose, apskritai atitiko PFS rezultatus, kai *RET* mutacijos teigiami, neigiami ir nežinomos būsenos grupės naviko atsako dažnis buvo atitinkamai 32%, 22% ir 25%.

Tolimesnė genetinė analizė parodė, kad nedidelei pacientų daliai buvo užslėpta somatinių navikų mutacijos *HRAS*, *KRAS* ir *NRAS* genuose. Šiems pacientams (n=16) buvo reikšmingas PFS (0,15 HR) pailgėjimas, o objektyvus atsako dažnis - 31%. *RET* mutacijos neigiami pacientai, kuriems nėra RAS mutacijos įrodymų (n=33), buvo sumažėjusi kabozantinibo nauda PFS (0,87 HR) ir mažesnis 18% atsako dažnis, palyginus su kitų mutacijų pogrupiais.

Reikšmingas OS pagerėjimas buvo stebėtas *RET* M918T teigiamos mutacijos pacientų pogrupyje (n=81/219 kabozantinibo grupė): 44,3 mėnesio kabozantinibo grupėje, palyginus su 18,9 mėnesio placebo grupėje (HR = 0,60, p = 0,0255). Neigiamos ar nežinomos *RET* M918T pogrupiuose OS nepagerėjo.

### 3 paveikslas. OS tarp tiriamųjų su *RET* M918T mutacija Kaplan-Meier OS analizė



#### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti kabozantinibo tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gydant piktybinius solidinius navikus (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginės. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

#### Absorbcija

Kabozantinibą vartojant per burną, didžiausia kabozantinibo koncentracija plazmoje pasiekama po 2-5 valandų po dozės pavartojimo. Plazmos koncentracijos savybės rodo antrą absorbcijos piką apytiksliai po 24 valandų po vartojimo, kas reiškia, kad kabozantinibui būdinga enterohepatinė recirkuliacija.

Kartotinių 140 mg kabozantinibo paros dozių vartojimas 19 dienų įtakojo apytiksliai 4-5 kartus didesnę kabozantinibo akumuliaciją (remiantis AUC), palyginus su vienkartinė doze; pusiausvyrinė koncentracija pasiekama apytiksliai 15 dieną.

Sveikiems savanoriams labai riebus maistas padidino  $C_{max}$  ir AUC reikšmes (atitinkamai 41% ir 57%), palyginus su būkle nevalgius, skiriant vienkartinę 140 mg per burną vartojamą kabozantinibo dozę. Nėra informacijos apie tikslų maisto poveikį pavalgius po 1 valandos po kabozantinibo pavartojimo.

#### Pasiskirstymas

Daug kabozantinibo žmogaus plazmoje *in vitro* jungiasi prie baltymų ( $\geq 99,7\%$ ). Remiantis populiacijos farmakokinetikos (FK) modeliu, pasiskirstymo tūris (V/F) yra apytiksliai 349 l (SN:  $\pm 2,73\%$ ). Jungimasis prie baltymų nebuvo pakitęs tiriamiesiems, kurių inkstų ar kepenų funkcija buvo lengvai ar vidutiniškai sutrikusi.

#### Biotransformacija

Kabozantinibas buvo metabolizuojamas *in vivo*. Plazmoje buvo keturi pirminio junginio metabolitai, kurių ekspozicija (AUC) buvo didesnė nei 10%: XL184-N-oksidas, XL184 amido skilimo produktas,

XL184 monohidroksi sulfatas ir 6-desmetilo amido skilimo produkto sulfatas Du nekonjuguoti metabolitai (XL184-N- oksidas ir XL184 amido skilimo produktas), kurie sudarė <1% pirminio kabozantinibo tikslinės kinazės slopinimo pajėgumo, kiekvienas sudarė <10% bendros su vaistu susijusios koncentracijos plazmoje.

Kabozantinibas yra CYP3A4 metabolizmo substratas *in vitro*, kaip neutralizuojantis antikūnas prieš CYP3A4 inhibavo metabolito XL184 N-oksido susidarymą >80%, inkubuojant NADPH katalizuojamose žmogaus kepenų mikrosomose (HLM); tuo tarpu neutralizuojantys antikūnai prieš CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 ir CYP2E1 neturėjo poveikio kabozantinibo metabolitų susidarymui. Neutralizuojantis antikūnas prieš CYP2C9 pasižymėjo minimaliu poveikiu kabozantinibo metabolitų susidarymui (t.y. sumažėjimas <20%).

#### Eliminacija

Vienkartinės dozės tyrimuose su sveikais savanoriais kabozantinibo galutinis pusinės eliminacijos iš plazmos periodas yra apytiksliai 120 valandų. Vėžiu sergančių pacientų vidutinis klirensas (CL/F), esant pusiausvyrinei koncentracijai, populiacijos farmakokinetikos (FK) analizėje yra 4,4 l/val. Per 48 dienų rinkimo laikotarpį po vienkartinės <sup>14</sup>C-kabozantinibo dozės sveikiems savanoriams apytiksliai 81% viso paskirto radioaktyvumo buvo pašalintas 54% su išmatomis ir 27% su šlapimu.

#### Ypatingų pacientų populiacijų farmakokinetika

##### Inkstų funkcijos sutrikimas

Tyrimų su pacientais, kurių inkstų funkcija sutrikusi, rezultatai rodo, kad plazmos kabozantinibo geometrinio mažiausio kvadrato vidurkis,  $C_{max}$  ir  $AUC_{0-inf}$  buvo 19% ir 30% didesni tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija sutrikusi lengvai ( $C_{max}$  91,60% – 155,51%;  $AUC_{0-inf}$  98,79% – 171,26% PI - 90%) ir 2% bei 6-7% didesnis ( $C_{max}$  78,64% – 133,52%;  $AUC_{0-inf}$  79,61% – 140,11% PI – 90%), tiriamiesiems, kurių inkstų funkcija sutrikusi vidutiniškai, palyginus su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali. Pacientai su sunkiu inkstų funkcijos sutrikimas, nebuvo tirti.

##### Kepenų funkcijos sutrikimas

Tyrimų su pacientais, kurių kepenų funkcija sutrikusi, rezultatai rodo, kad poveikis ( $AUC_{0-inf}$ ) padidėjo 81% ir 63% tiriamiesiems, kurių kepenų sutrikimas lengvas ar vidutinis, atitinkamai ( $AUC_{0-inf}$  90% PI: 121,44% – 270,34% lengvo ir 107,37% – 246,67% vidutinio). Pacientai su sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu nebuvo tirti.

##### Rasė

Nėra duomenų, leidžiančių nustatyti rasinius FK skirtumus.

### **5.3 Iki klinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Klinikinių tyrimų metu nepastebėtos nepageidaujamos reakcijos, kurių pasireiškė gyvūnams esant panašiai į klinikinę ekspozicijai ir gali turėti klinikinės reikšmės nurodytos toliau.

Kartotinės dozės žiurkių ir šunų iki 6 mėnesių toksiškumo tyrimuose toksiškumo organai taikiniai buvo virškinimo traktas, kaulų čiulpai, limfinis audinys, inkstai, antinksčių ir lytinės sistemos audiniai. Nebuvo stebėta šių duomenų nepageidaujamų poveikių lygio (ang. *no observed adverse effect level*, NOAEL), kai buvo žemiau žmonių klinikinės ekspozicijos lygio esant numatytai terapinei dozei.

Kabozantinibas neatskleidė mutageniškumo ar klastogeninio poveikio standartiniame genotoksiškumo tyrimų rinkinyje. Kabozantinibo kancerogeniškumas buvo tiriamas su dviejų rūšių gyvūnais: rasH2 transgeninėmis pelėmis ir *Sprague-Dawley* žiurkėmis. 2 metų trukmės kancerogeninio poveikio žiurkėms tyrime pastebėta, kad su kabozantinibo vartojimu susijusius neoplastinius radinius sudarė padidėjęs gerybinio antinksčių šerdies auglio feochromocitomos (izoliuotos arba pasireiškiančios kartu su piktybine feochromocitoma – kompleksinės piktybinės feochromocitomos) dažnis abiejų lyčių tiriamiesiems gyvūnams, kai preparato ekspozicija buvo gerokai mažesnė, nei numatoma ekspozicija žmogaus organizme. Pastebėtų neoplastinių pažeidimų žiurkių organizme klinikinė svarba nėra aiški,

tačiau tikėtina, kad nėra didelė. Kabozantinibas nebuvo kancerogeniškas rasH2 pelių modelyje esant šiek tiek didesnei nei numatytajam terapinei ekspozicijai žmonėms.

Žiurkių vaisingumo tyrimai atskleidė sumažėjusį patinų ir patelių vaisingumą. Be to, hipospermatogenezė buvo stebėta šunų patinams esant ekspozicijai, žemesnei nei žmonių klinikinės ekspozicijos lygiai esant numatytajam terapinei dozei.

Embriono-vaisiaus vystymosi tyrimai buvo atlikti su žiurkėmis ir triušiais. Žiurkėms kabozantinibas sukėlė persileidimą po implantacijos, vaisiaus edemą, vilko gomurį / kiškio lūpą, odos aplaziją ir susisukusią ar rudimentinę uodegą. Triušiams kabozantinibas sukėlė vaisiaus minkštųjų audinių pokyčius (blužnies dydžio sumažėjimą, mažą tarpinę plaučių skiltį ar jos nebuvimą) ir įtakojo padidėjusį bendrą vaisiaus apsigimimų dažnį. Embriono - vaisiaus toksiškumo ir teratogeninių duomenų NAOEL buvo mažesnis nei žmogaus klinikinės ekspozicijos lygiai esant numatytajam terapinei dozei.

Jaunoms žiurkėms (prilyginamos > 2 metų amžiaus vaikų populiacijai), kurioms paskirtas kabozantinibas, padidėjo leukocitų parametrai, pablogėjo hematopoezė, pablogėjo lytiškai subrendusių / nesubrendusių patelių reprodukcinė sistema (be uždelsto makšties atsivėrimo), atsirado dantų anomalijos, sumažėjo kaulų mineralinė masė ir tankis, pasireiškė kepenų pigmentacija ir tulžies latakų hiperplazija. Atrodo, kad gimdos / kiaušidžių radiniai ir sumažėjusi hematopoezė buvo laikini, o poveikis kaulų parametrams bei kepenų pigmentacijai buvo ilgalaikis. Jaunų žiurkių (prilyginamų < 2 metų amžiaus vaikų populiacijai) vertinimas nebuvo atliktas.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

#### Kapsulės turinys

Mikrokristalinė celiuliozė  
Kroskarmelozės natrio druska  
Karboksimetilkrakmolo natrio druska  
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas  
Stearino rūgštis

#### Kapsulės apvalkalas

Želatina  
Juodasis geležies oksidas (E172) (tik 20 mg kapsulės)  
Raudonasis geležies oksidas (E172) (tik 80 mg kapsulės)  
Titano dioksidas (E171)

#### Spausdinimo rašalas

Šelakas  
Juodasis geležies oksidas (E172)  
Propilenglikolis

### **6.2 Nesuderinamumas**

Duomenys nebūtini.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

## 6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/PE/PCTFE-Al lizdinės plokštelės su folijos pagrindu, įtvirtintos į antrines karščiu užsandarintas kortelių pakuotes.

Lizdinėse kortelėse yra:

7 x 20 mg ir 7 x 80 mg kapsulės (100 mg/d dozė, kiekis 7 dienoms)

arba

21 x 20 mg ir 7 x 80 mg kapsulės (140 mg/d dozė, kiekis 7 dienoms)

28 dienų pakuotėje yra:

56 kapsulės (4 lizdinės kortelės: 7 x 20 mg ir 7 x 80 mg) (100 mg/d dozė, kiekis 28 dienoms)

112 kapsulių (4 lizdinės kortelės: 21 x 20 mg ir 7 x 80 mg) (140 mg/d dozė, kiekis 28 dienoms)

## 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. REGISTRUOTOJAS

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Prancūzija

## 8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/890/002 7 x 20 mg ir 7 x 80 mg kapsulės (100 mg/d dozė, kiekis 7 dienoms)

EU/1/13/890/003 21 x 20 mg ir 7 x 80 mg kapsulės (140 mg/d dozė, kiekis 7 dienoms)

EU/1/13/890/005 56 kapsulės (4 lizdinės kortelės: 7 x 20 mg ir 7 x 80 mg) (100 mg/d dozė, kiekis 28 dienoms)

EU/1/13/890/006 112 kapsulių (4 lizdinės kortelės: 21 x 20 mg ir 7 x 80 mg) (140 mg/d dozė, kiekis 28 dienoms)

## 9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2014 m. kovo 21 d.

Paskutinio perregistravimo data 2018 m. sausio 8 d.

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**



## **A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

## **E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 str. 7 d., registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

<b>Aprašymas</b>	<b>Terminas</b>
<p data-bbox="177 194 1177 257">Dozės palyginamasis tyrimas (XL-184-401) (140 mg ir 60 mg) su 112 pacientų, sergančių įgimtu ar sporadiniu meduliniu skydliaukės vėžiu.</p> <p data-bbox="177 297 1177 741">Pacientai, sergantys tiek sporadinės, tiek įgimtomis medulinės skydliaukės karcinomos (MSK) formomis bus tinkami tyrimui. Pacientams, kurie įtraukti į dozės palyginimo tyrimo iš naujausios metastazinės vietos reikės paimti šviežius naviko mėginius naviko genetinei analizei. Mėginiams bus atliekamas RET ir RAS mutacijų vertinimas. Navikų histologiniams mėginiams pradžioje bus atliekamas histologinis vertinimas, rankinis naviko pagausinimas ir DNR izoliavimas. Gauti DNR mėginiai bus vertinami kokybiniu polimerazės grandinės reakcijos (PGR) sustiprinimo mėginiu ir atliekamas Sanger RET M918T sekos nustatymas. Gali būti pareikalauta pakaitinio bandinio, jeigu nepavyks pradinio bandinio PGR kokybės ar Sanger sekos nustatymo tyrimas. Bus atliekami kitos kartos RET 10, 11 ir 13-16 egzonų sekos nustatymo tyrimai, kas apima daugumą žinomų RET mutacijų. Be to, bandiniai bus vertinami dėl mutacijų RAS geno mutacijų vietose (HRAS, KRAS ir NRAS genai).</p> <p data-bbox="177 781 1177 902">Bus būtinas visų tiriamųjų (abiejų dozių grupių) farmakokinetikos vertinimas. Rezultatai bus naudojami vertinti kabozantinibo 60 mg ir 140 mg dozių ekspoziciją ir toliau charakterizuoti populiacijos farmakokinetikos modelius ir kabozantinibo ir galimų metabolitų poveikio atsako ryšį šioje populiacijoje.</p>	<p data-bbox="1182 194 1412 257">2020 m. rugsėjo 30 d.</p>

**II PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

LIZDINĖ KORTELĖ, 60 mg dozė

### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

COMETRIQ 20 mg kietosios kapsulės  
Kabozantinibas

### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje kietojoje kapsulėje yra kabozantinibo (*S*) malato, atitinkančio 20 mg kabozantinibo.

### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietosios kapsulės  
20 mg  
60 mg dozė

Pakuotė 60 mg paros dozei.  
21 x 20 mg kapsulė (60 mg/d dozė, kiekis 7 dienoms )  
Kiekvieną 60 mg paros dozę sudaro trys pilkos 20 mg kapsulės.

### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Pakuotės lapelis paketėlio viduje.

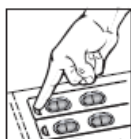
### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

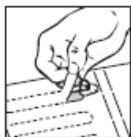
### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Dozavimo instrukcijos  
Kiekvieną dieną nevalgę išgerkite visas kapsules vienoje eilėje (pacientai turėtų nevalgyti mažiausiai 2 valandas prieš suvartojant kapsules ir 1 valandą po to). Užsirašykite pirmosios dozės datą.

1. Pastumkite kilpelę



2. Nuplėškite popierinį pagrindą



3. Stumkite kapsulę pro foliją.



## 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.  
Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKU TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Prancūzija

## 12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/890/001

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

COMETRIQ 20 mg

60 mg/parai dozė

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:

SN:

NN:

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**IŠORINĖ PAKUOTĖ, 28 DIENŲ PAKETŲ, 60 mg dozė (SU MĖLYNU LANGELIU)**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

COMETRIQ 20 mg kietosios kapsulės  
Kabozantinibas

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Vienoje kietojoje kapsulėje yra kabozantinibo (*S*) malato, atitinkančio 20 mg kabozantinibo.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

60 mg dozė

28 dienų pakuotė: 84 kapsulės (4 lizdinės kortelės: 21 x 20 mg kapsulės) 60 mg paros dozei, kiekis 28 dienoms.

Kiekvieną 60 mg paros dozę sudaro trys pilkos 20 mg kapsulės.

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Dalijimo instrukcijas žr. atskirose lizdinėse kortelėse.

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.  
Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje.

### **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKU TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

### **11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**



Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Prancūzija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/13/890/004 84 kapsulės (4 lizdinės kortelės po 21 x 20 mg) (60 mg/d dozė, kiekis 28 dienoms)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

COMETRIQ 20 mg  
60 mg/parai dozė

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

## INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

**LIZDINĖ KORTELĖ, 28 dienų pakuotė, 60 mg dozė (BE MĖLYNO LANGELIO)**

### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

COMETRIQ 20 mg kietosios kapsulės  
Kabozantinibas

### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje kietojoje kapsulėje yra kabozantinibo (*S*) malato, atitinkančio 20 mg kabozantinibo.

### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietosios kapsulės  
20 mg  
60 mg dozė

21 x 20 mg kapsulė (60 mg/d dozė, kiekis 7 dienoms). 28 dienų pakuotės komponentas, negalima parduoti atskirai.

Pakuotė 60 mg paros dozei.  
Kiekvieną 60 mg paros dozę sudaro trys pilkos 20 mg kapsulės.

### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Pakuotės lapelis paketėlio viduje.

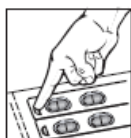
### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

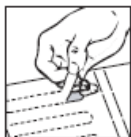
### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Dozavimo instrukcijos  
Kiekvieną dieną nevalgę išgerkite visas kapsules vienoje eilėje (pacientai turėtų nevalgyti mažiausiai 2 valandas prieš suvartojant kapsules ir 1 valandą po to). Užsirašykite pirmosios dozės datą.

1. Pastumkite kilpelę



2. Nuplėškite popierinį pagrindą



3. Stumkite kapsulę pro foliją.



## 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.  
Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKU TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Prancūzija

## 12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/890/004      84 kapsulės (4 lizdinės kortelės po 21 x 20 mg) (60 mg/d dozė, kiekis 28 dienoms)

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**LIZDINĖ KORTELĖ, 100 mg dozė**

### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

COMETRIQ 20 mg kietosios kapsulės  
COMETRIQ 80 mg kietosios kapsulės  
Kabozantinibas

### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje kietojoje kapsulėje yra kabozantinibo (*S*) malato, atitinkančio 20 mg arba 80 mg kabozantinibo.

### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietosios kapsulės  
20 mg ir 80 mg  
100 mg dozė

Pakuotė 100 mg paros dozei.  
7 x 20 mg kapsulės ir 7 x 80 mg kapsulės (100 mg/d dozė, kiekis 7 dienoms).  
Kiekvienoje 100 mg paros dozėje yra vienos pilkos 20 mg kapsulės ir vienos oranžinės 80 mg kapsulės derinys.

### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Pakuotės lapelis paketėlio viduje.

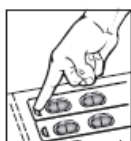
### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

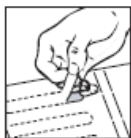
### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Dozavimo instrukcijos  
Kiekvieną dieną nevalgę išgerkite visas kapsules vienoje eilėje (pacientai turėtų nevalgyti mažiausiai 2 valandas prieš suvartojant kapsules ir 1 valandą po to). Užsirašykite pirmosios dozės datą.

1. Pastumkite kilpelę



2. Nuplėškite popierinį pagrindą



3. Stumkite kapsulę pro foliją.



## 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.  
Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKU TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Prancūzija

## 12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/890/002

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

COMETRIQ 20 mg  
COMETRIQ 80 mg

100 mg/parai dozė

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:

SN:

NN:

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ PAKUOTĖ, 28 DIENŲ PAKETŲ, 100 mg dozė (SU MĖLYNU LANGELIU)**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

COMETRIQ 20 mg kietosios kapsulės  
COMETRIQ 80 mg kietosios kapsulės  
Kabozantinibas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Vienoje kietojoje kapsulėje yra kabozantinibo (*S*) malato, atitinkančio 20 mg arba 80 mg kabozantinibo.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

100 mg dozė

28 dienų pakuotė: 56 kapsulės (4 lizdinės kortelės: 7 x 20 mg kapsulės ir 7 x 80 mg kapsulės) 100 mg paros dozei, kiekis 28 dienoms.

Kiekvienoje 100 mg paros dozėje yra vienos pilkos 20 mg kapsulės ir vienos oranžinės 80 mg kapsulės derinys.

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Dalijimo instrukcijas žr. atskirose lizdinėse kortelėse.

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.  
Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje.

#### **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKU TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Prancūzija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/13/890/005      56 kapsulės (4 lizdinės kortelės po 7 x 20 mg ir 7 x 80 mg) (100 mg/d dozė, kiekis 28 dienoms)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

COMETRIQ 20 mg  
COMETRIQ 80 mg  
100 mg/parai dozė

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:



## INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

**LIZDINĖ KORTELĖ, 28 dienų pakuotė, 100 mg dozė (BE MĖLYNO LANGELIO)**

### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

COMETRIQ 20 mg kietosios kapsulės  
COMETRIQ 80 mg kietosios kapsulės  
Kabozantinibas

### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje kietojoje kapsulėje yra kabozantinibo (*S*) malato, atitinkančio 20 mg arba 80 mg kabozantinibo.

### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietosios kapsulės  
20 mg ir 80 mg  
100 mg dozė

7 x 20 mg kapsulės ir 7 x 80 mg kapsulės (100 mg/d dozė, kiekis 7 dienoms). 28 dienų pakuotės komponentas, negalima parduoti atskirai.

Pakuotė 100 mg paros dozei.

Kiekvienoje 100 mg paros dozėje yra vienos pilkos 20 mg kapsulės ir vienos oranžinės 80 mg kapsulės derinys.

### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Pakuotės lapelis paketėlio viduje.

### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

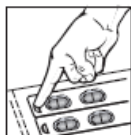
Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

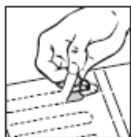
Dozavimo instrukcijos

Kiekvieną dieną nevalgę išgerkite visas kapsules vienoje eilėje (pacientai turėtų nevalgyti mažiausiai 2 valandas prieš suvartojant kapsules ir 1 valandą po to). Užsirašykite pirmosios dozės datą.

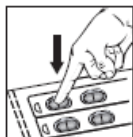
1. Pastumkite kilpelę



2. Nuplėškite popierinį pagrindą



3. Stumkite kapsulę pro foliją.



## 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.  
Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKU TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Prancūzija

## 12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/890/005      56 kapsulės (4 lizdinės kortelės po 7 x 20 mg ir 7 x 80 mg) (100 mg/d dozė, kiekis 28 dienoms)

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**LIZDINĖ KORTELĖ, 140 mg dozė**

### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

COMETRIQ 20 mg kietosios kapsulės  
COMETRIQ 80 mg kietosios kapsulės  
Kabozantinibas

### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje kietojoje kapsulėje yra kabozantinibo (*S*) malato, atitinkančio 20 mg arba 80 mg kabozantinibo.

### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietosios kapsulės  
20 mg ir 80 mg  
140 mg dozė

Pakuotė 140 mg paros dozei.  
21 x 20 mg kapsulė ir 7 x 80 mg kapsulės (140 mg/d dozė, kiekis 7 dienoms)  
Kiekvienoje 140 mg paros dozėje yra trijų pilkų 20 mg kapsulių ir vienos oranžinės 80 mg kapsulės derinys.

### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Pakuotės lapelis paketėlio viduje.

### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

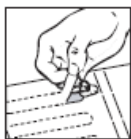
### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Dozavimo instrukcijos  
Kiekvieną dieną nevalgę išgerkite visas kapsules vienoje eilėje (pacientai turėtų nevalgyti mažiausiai 2 valandas prieš suvartojant kapsules ir 1 valandą po to). Užsirašykite pirmosios dozės datą.

1. Pastumkite kilpelę



2. Nuplėškite popierinį pagrindą



3. Stumkite kapsulę pro foliją.



## 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.  
Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKU TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Prancūzija

## 12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/890/003

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

COMETRIQ 20 mg

COMETRIQ 80 mg  
140 mg/parai dozė

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**IŠORINĖ PAKUOTĖ, 28 DIENŲ PAKETŲ, 140 mg dozė (SU MĖLYNU LANGELIU)**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

COMETRIQ 20 mg kietosios kapsulės  
COMETRIQ 80 mg kietosios kapsulės  
Kabozantinibas

### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Vienoje kietojoje kapsulėje yra kabozantinibo (*S*) malato, atitinkančio 20 mg arba 80 mg kabozantinibo.

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

140 mg dozė

28 dienų pakuotė: 112 kapsulių (4 lizdinės kortelės: 21 x 20 mg kapsulės ir 7 x 80 mg kapsulės)  
140 mg paros dozei, kiekis 28 dienoms.

Kiekvienoje 140 mg paros dozėje yra trijų pilkų 20 mg kapsulių ir vienos oranžinės 80 mg kapsulės derinys.

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

Dalijimo instrukcijas žr. atskirose lizdinėse kortelėse.

### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.  
Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje.

### **10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKU TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Prancūzija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/13/890/006 112 kapsulių (4 lizdinės kortelės po 21 x 20 mg ir 7 x 80 mg) (140 mg/d dozė, kiekis 28 dienoms)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

COMETRIQ 20 mg  
COMETRIQ 80 mg  
140 mg/parai dozė

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

## INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

**LIZDINĖ KORTELĖ, 28 dienų pakuotė, 140 mg dozė (BE MĖLYNO LANGELIO)**

### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

COMETRIQ 20 mg kietosios kapsulės  
COMETRIQ 80 mg kietosios kapsulės  
Kabozantinibas

### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Vienoje kietojoje kapsulėje yra kabozantinibo (*S*) malato, atitinkančio 20 mg arba 80 mg kabozantinibo.

### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Kietosios kapsulės  
20 mg ir 80 mg  
140 mg dozė

21 x 20 mg kapsulė ir 7 x 80 mg kapsulės (140 mg/d dozė, kiekis 7 dienoms). 28 dienų pakuotės komponentas, negalima parduoti atskirai.

Pakuotė 140 mg paros dozei.

Kiekvienoje 140 mg paros dozėje yra trijų pilkų 20 mg kapsulių ir vienos oranžinės 80 mg kapsulės derinys.

### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Pakuotės lapelis paketėlio viduje.

### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Dozavimo instrukcijos

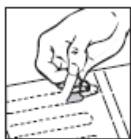
Kiekvieną dieną nevalgę išgerkite visas kapsules vienoje eilėje (pacientai turėtų nevalgyti mažiausiai 2 valandas prieš suvartojant kapsules ir 1 valandą po to). Užsirašykite pirmosios dozės datą.

1. Pastumkite kilpelę





2. Nuplėškite popierinį pagrindą



3. Stumkite kapsulę pro foliją.



## 8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

## 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.  
Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje.

## 10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKU TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Prancūzija

## 12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/13/890/006      112 kapsulių (4 lizdinės kortelės po 21 x 20 mg ir 7 x 80 mg) (140 mg/d dozė, kiekis 28 dienoms)

## 13. SERIJOS NUMERIS

Serija

## 14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistinis preparatas.

## 15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

## 16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija pacientui

**COMETRIQ 20 mg kietosios kapsulės**

**COMETRIQ 80 mg kietosios kapsulės**

Kabozantinibo (S)-malatas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra COMETRIQ ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant COMETRIQ
3. Kaip vartoti COMETRIQ
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti COMETRIQ
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### 1. Kas yra COMETRIQ ir kam jis vartojamas

COMETRIQ yra vaistas, vartojamas meduliniam skydliaukės vėžiui, retos formos skydliaukės vėžiui, kurio negalima pašalinti operacija arba kuris išplito į kitas kūno sritis, gydyti.

COMETRIQ gali sulėtinti arba sustabdyti medulinio skydliaukės vėžio augimą. Jis gali padėti sumažinti navikus, susijusius su šio tipo vėžiu.

### 2. Kas žinotina prieš vartojant COMETRIQ

#### COMETRIQ vartoti negalima:

- jeigu yra alergija kabozantinibui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

#### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti COMETRIQ, jeigu:

- jums yra aukštas kraujospūdis;
- viduriuojat;
- neseniai atkosėjote kraujo arba sunkiai kraujavote;
- pastarąjį mėnesį jums buvo atlikta operacija (arba planuojama chirurginė procedūra), įskaitant dantų procedūras;
- pastaruosius 3 mėnesius jums buvo taikoma spindulinė terapija;
- sergate uždegimine žarnyno liga (pavyzdžiui, Krono liga, opiniu kolitu arba divertikulitu);
- Jums pasakė, kad vėžys išplito į Jūsų kvėpavimo takus arba stemplę;

- Jums neseniai pasireiškė kraujo krešulys kojoje, insultas arba širdies smūgis;
- vartojate vaistus širdies ritmui kontroliuoti, Jūsų širdies susitraukimų dažnis yra retas, turite širdies problemų arba sutrikęs kalcio, kalio ar magnio kiekis kraujyje;
- sergate sunkia kepenų ar inkstų liga.

**Pasakykite gydytojui, jeigu bet kuris minėtas reiškinys pasireiškė Jums.** Jums gali reikėti jų gydymo arba gydytojas gali nuspręsti pakeisti Jūsų COMETRIQ dozę ar visai nutraukti gydymą. Taip pat žr. 4 skyrių „*Galimas šalutinis poveikis*“.

Savo odontologui taip pat turite pasakyti, kad vartojate COMETRIQ. Labai svarbu, kad gerai prižiūrėtumėte savo burną gydymo COMETRIQ metu.

### **Vaikams ir paaugliams**

COMETRIQ nerekomenduojamas vaikams ir paaugliams. COMETRIQ poveikis jaunesniems nei 18 metų žmonėms nežinomas.

### **Kiti vaistai ir COMETRIQ**

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. To reikia dėl to, kad COMETRIQ gali įtakoti kitų vaistų veikimo būdą. Taip pat kai kurie vaistai gali įtakoti COMETRIQ veikimo būdą. Tai gali reikšti, kad jūsų gydytojas turės pakeisti jūsų vartojamą (-as) dozę (-es).

- Vaistai, kuriais gydomas grybelinės infekcijos, pvz., itrakonazolas, ketokonazolas ir pozakonazolas.
- Vaistai bakterinėms infekcijoms gydyti (antibiotikai), pvz., eritromicinas, klaritromicinas ir rifampicinas.
- Vaistai nuo alergijos, pvz., feksofenadinas ir ranolazinas.
- Steroidai, vartojami uždegimui mažinti arba gydyti eilę imuninės sistemos skirtingų ligų.
- Epilepsijai ar traukuliams gydyti vartojami vaistai, pvz., fenitoinas, karbamazepinas ir fenobarbitalis.
- Augininiai preparatai, kurių sudėtyje yra jonažolės (*Hypericum perforatum*), kartais vartojami depresijai ar su depresija susijusioms būklėms, pvz., nerimui, gydyti.
- Kraujui skystinti vartojami vaistai, pvz., varfarinas.
- Vaistai, skirti gydyti aukštą kraujospūdį ar kitas kitas širdies ligas, pvz., aliskirenas, ambrisentaną, dabigatraną, eteksilatą, digoksiną, talinololą ir tolvaptaną.
- Vaistai nuo cukrinio diabeto, pvz., saksagliptinas ir sitagliptinas.
- Podagrai gydyti vartojami vaistai, pvz., kolchicinas.
- ŽIV ir AIDS gydyti vartojami vaistai, pvz., ritonaviras, maravirokas ir emtricitabinas.
- Virusinėms infekcijoms gydyti skirti vaistai, pvz., efavirenasas.
- Vaistai, vartojami išvengti transplantato atmetimo, (ciklosporinas) ir bazinis gydymas ciklosporinu reumatoidinio artrito ir psoriazės atveju.

### **Geriamieji kontraceptikai**

Jeigu COMETRIQ vartojate su geriamais kontraceptikais, jie gali būti neveiksmingi. Taip pat, kol vartojate COMETRIQ ir mažiausiai 4 mėnesius baigus gydymą, turėtumėte naudoti barjerines kontraceptines priemones (pvz., prezervatyvus arba diafragmą).

### **COMETRIQ vartojimas su maistu**

COMETRIQ nevartokite su maistu. Turite nieko nevalgyti mažiausiai 2 valandas prieš pavartodami COMETRIQ ir 1 valandą po to. Kol vartojate šį vaistą, venkite greipfrutų sulčių turinčių produktų, nes jie gali padidinti COMETRIQ koncentraciją kraujyje.

## Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

**Kol Jus gydo COMETRIQ, stenkitės nepastoti.** Jeigu Jūs ar Jūsų partnerė gali pastoti, gydymo metu ir mažiausiai 4 mėnesius baigus gydymą, naudokite tinkamas kontracepcijos priemones. Pasitarkite su gydytoju, kurie kontracepcijos metodai tiktų, kol vartojate COMETRIQ. Žr. 2 skyrių.

Pasakykite gydytojui, jeigu Jūs ar Jūsų partnerė pastoja arba planuoja pastoti kol Jus gydo COMETRIQ.

**Pasakykite gydytojui PRIEŠ vartojant COMETRIQ,** jeigu Jūs ar Jūsų partnerė mano, kad pastoja arba planuoja pastoti baigus gydymą. Yra galimybė, kad gydymas COMETRIQ gali turėti įtakos Jūsų vaisingumui.

COMETRIQ vartojančios moterys turi nežindyti gydymo metu ir mažiausiai 4 mėnesius baigus gydymą, nes kabozantinibas ir (arba) jo metabolitai gali išsiskirti su pienu ir gali pakenkti Jūsų kūdikiui.

## Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vairuodami ar valdydami mechanizmus, būkite atsargūs. Turėkite omenyje, kad dėl gydymo COMETRIQ galite jaustis pavargę ar silpni.

## 3. Kaip vartoti COMETRIQ

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Turite vartoti šį vaistą kol gydytojas nuspręs nutraukti Jūsų gydymą. Jeigu Jums pasireiškė sunkus nepageidaujamas poveikis, gydytojas gali nuspręsti pakeisti dozę ar anksčiau baigti gydymą, nei pradžioje buvo planuota. Gydytojas nuspręs, ar Jums reikia koreguoti dozę, ypač pirmąsias aštuonias gydymo COMETRIQ savaites.

COMETRIQ reikia vartoti kartą per parą. Priklausomai nuo paskirtos dozės, vartojamų kapsulių skaičius yra toks:

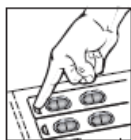
- 140 mg (1 oranžinė 80 mg kapsulė ir 3 pilkos 20 mg kapsulės)
- 100 mg (1 oranžinė 80 mg kapsulė ir 1 pilka 20 mg kapsulė)
- 60 mg (3 pilkos 20 mg kapsulės)

Jūsų gydytojas nustatys Jums tinkančią dozę.

Jūsų kapsulės bus lizdinėje kortelėje sudėliotos pagal paskirtą dozę. Kiekvienoje lizdinėje kortelėje yra pakankamai kapsulių mažiausiai septynioms dienoms (vienai savaitei). JJūsų kapsulės taip pat tiekiamos kaip 28 dienų pakuotė, kurioje yra pakankamai kapsulių 28 dienoms, 4 lizdinėse kortelėse su kapsulėmis septynioms dienoms kiekvienoje.

Kiekvieną dieną išgerkite visas kapsules eilutėje. Daugiau informacijos apie lizdines korteles, įskaitant, kiek kapsulių vartosite ir kiek kapsulių yra iš viso kiekvienoje lizdinėje kortelėje, aprašyta 6 skyriuje toliau. Kad jums būtų lengviau prisiminti dozes, plote šalia kapsulių užsirašykite datą, kada išgėrėte savo pirmą dozę. Kad išimtumėte kapsules savo dozei:

### 1. Pastumkite kilpelę



### 2. Nuplėškite popierinį pagrindą



### 3. Stumkite kapsulę pro foliją



COMETRIQ **negalima** vartoti su maistu. Turite nieko nevalgyti mažiausiai 2 valandas prieš pavartodami COMETRIQ ir 1 valandą po to. Kapsules nurykite po vieną užgerdami vandeniu. Jų neatidarykite.

### **Ką daryti pavartojus per didelę COMETRIQ dozę?**

Jeigu išgėrėte daugiau COMETRIQ, nei jums buvo nurodyta, pasitarkite su gydytoju arba nedelsiant vykite į ligoninę su kapsulėmis ir šiuo pakuotės lapeliu.

### **Pamiršus pavartoti COMETRIQ**

- Jeigu liko 12 valandų ar daugiau iki kitos dozės, išgerkite praleistą dozę kai tik prisiminsite. Kitą dozę išgerkite įprastu laiku.
- Jeigu iki kitos dozės liko mažiau nei 12 valandų, praleistos dozės negerkite. Kitą dozę išgerkite įprastu laiku.

### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Jeigu Jums pasireiškė šalutinis poveikis, gydytojas gali liepti vartoti mažesnę COMETRIQ dozę. Jūsų gydytojas taip pat gali skirti kitų vaistų šalutiniam poveikiui kontroliuoti.

### **Nedelsiant pasakykite gydytojui, jeigu pastebėjote bet kurį iš toliau nurodytų šalutinio poveikio reiškinių, nes Jums gali reikėti skubaus gydymo:**

- Simptomai, įskaitant pilvo skausmą, pykinimą, vėmimą, vidurių užkietėjimą ar karščiavimą. Tai gali būti žarnyno perforacijos, angos, kuri atsiranda jūsų skrandyje ar žarnose ir kuri gali grėsti gyvybei, požymiai.
- Patinimas, rankų ir pėdų skausmas arba dusulys.
- Negyjanti žaizda.
- Vėmimas arba atkosėjimas krauju, kuris gali būti ryškiai raudonas arba atrodyti kaip kavos tirščiai.
- Burnos, dantų ir (arba) žandikaulio skausmas, burnos vidaus patinimas ar skausmingumas, žandikaulio nutirpimas ar sunkumo jausmas arba dantų klibėjimas. Tai galėtų būti žandikaulio kaulų pažeidimo (osteonekrozės) požymiai.

- Traukuliai, galvos skausmas, sumišimas ar sunkumas susikaupti. Tai gali būti ligos, vadinamos grįžtamosios užpakalinės leukoencefalopatijos sindromu (angl., *reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*, RPLS) požymiai. RPLS yra nedažnas (jis paveikia mažiau nei 1 iš 100 žmonių).

### **Kitas šalutinis poveikis**

#### **Labai dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių)

- Skrandžio sutrikimas, įskaitant viduriavimą, pykinimą, vėmimą, vidurių užkietėjimą, virškinimo sutrikimą ir pilvo skausmą.
- Pūslės, plaštakų ar padų skausmas, odos bėrimas ar paraudimas, odos sausumas.
- Sumažėjęs apetitas, svorio netekimas, skonio jutimo pakitimas.
- Nuovargis, silpnumas, galvos skausmas, svaigulys.
- Plaukų spalvos pasikeitimas (pašviesėjimas), plaukų slinkimas.
- Hipertenzija (padidėjęs kraujospūdis).
- Burnos ar gerklės paraudimas, patinimas ar skausmas, sunkumas kalbėti, užkimimas.
- Kraujo tyrimų, naudojamų bendrai sveikatos būklei ir kepenų būklei stebėti pakitimai, sumažėjusi elektrolitų (pvz., magnio, kalcio ar kalio).
- Sąnarių skausmas, raumenų spazmai.
- Patinę limfmazgiai.

#### **Dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Nerimas, depresija, sumišimas.
- Generalizuotas skausmas, krūtinės ar raumenų skausmas, ausų skausmas, spengimas ausyse.
- Galūnių silpnumas, susilpnėję jutimai arba dilgčiojimas.
- Drebulys, drebėjimas.
- Dehidratacija (skysčių netekimas).
- Pilvo ertmės arba kasos uždegimas.
- Lūpų arba lūpų kampučiu uždegimas.
- Plaukų šaknų uždegimas, spuogai, pūslės (kūno dalių – ne rankų ar kojų).
- Veido ir kitų kūno dalių patinimas.
- Skonio netekimas.
- Hipotenzija (sumažėjęs kraujospūdis).
- Prieširdžių virpėjimas (greitas ir netaisyklingas širdies plakimas).
- Odos pašviesėjimas, odos lupimasis sluoksniais, neįprastai blyški oda.
- Sutrikęs plaukų augimas.
- Hemorojus.
- Pneumonija (plaučių uždegimas).
- Burnos, dantų ir (arba) žandikaulio skausmas, burnos vidaus patinimas ar skausmingumas, žandikaulio nutirpimas ar sunkumo jausmas arba dantų klibėjimas.
- Sumažėjęs skydliaukės aktyvumas; simptomai gali būti: nuovargis, svorio padidėjimas, vidurių užkietėjimas, šalčio jutimas ir sausa oda.
- Skrandžio ar žarnų skylė, anga ar kraujavimas, išangės uždegimas ar skylė, kraujavimas iš plaučių ar trachėjos (kvėpavimo takų).
- Nenormalus trachėjos (kvėpavimo takų), stemplės ar plaučių audinių susijungimas.
- Pilvo ar dubens srities ar dantų /dantenu abscesas (pūlių susikaupimas su patinimu ir uždegimu).
- Kraujo krešuliai venose ir plaučiuose.
- Insultas.
- Grybelinė infekcija, kuri gali būti odoje, burnoje ar lyties organuose.
- Sunkiai gyjančios žaizdos.
- Baltymas ar kraujas šlapime, tulžies akmenys, skausmingas šlapinimasis.
- Sutrikusi rega.
- Bilirubino koncentracijos kraujyje padidėjimas (kas gali sukelti odos ar akių geltą / pageltimą).

- Sumažėjęs baltymo kiekis jūsus kraujyje.

#### **Nedažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti iki 1 iš 100 žmonių)

- Stemplės uždegimas; simptomai gali būti: rėmuo, krūtinės skausmas, pykinimas, pakitęs skonis, pilvo pūtimas, raugėjimas ir virškinimo sutrikimas.
- Skylė arba nenormalus audinių virškinimo sistemoje susijungimas; simptomai gali būti: sunkus ir pastovus pilvo skausmas.
- Plaučių infekcija ir uždegimas, plaučio subliūškimas.
- Odos opos, cistos, raudonos dėmės veide ar ant šlaunų.
- Veido skausmas.
- Kraujo krešėjimo ir kraujo tyrimų rezultatų pakitimai.
- Raumenų koordinacijos netekimas, skeleto raumenų pažeidimas.
- Dėmesio netekimas, sąmonės netekimas, kalbos pasikeitimas, kliedėjimai, neįprasti sapnai.
- Kraujo krešuliai arterijose.
- Krūtinės skausmas dėl užsikimšusių arterijų, greitas širdies plakimas.
- Kepenų pažeidimas, inkstų nepakankamumas.
- Sutrikusi klausa.
- Akių uždegimas, katarakta.
- Menstruacijų nutrūkimas, kraujavimas iš makšties.
- Būklė, vadinama užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromu (ang. PRES) arba grįžtamosios užpakalinės leukoencefalopatijos sindromu (ang. RPLS), kurios simptomai yra traukuliai, galvos skausmas, sumišimas arba sunkumas susikaupti.

#### **Dažnis nežinomas**

- Širdies smūgis.

#### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti COMETRIQ**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės kortelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **COMETRIQ sudėtis**



Veiklioji medžiaga yra kabozantinibo (*S*)-malatas.

COMETRIQ 20 mg kapsulėse yra kabozantinibo (*S*) malato, atitinkančio 20 mg kabozantinibo.  
COMETRIQ 80 mg kapsulėse yra kabozantinibo (*S*) malato, atitinkančio 80 mg kabozantinibo.

Pagalbinės medžiagos yra:

- **Kapsulės turinys:** mikrokristalinė celiuliozė, kroskarmeliozės natrio druska, karboksietilkrakmolo natrio druska, koloidinis bevandenis silicio dioksidas ir stearino rūgštis
- **Kapsulės apvalkalas:** želatina ir titano dioksidas (E171)
  - 20 mg kapsulėse taip pat yra juodojo geležies oksido (E172)
  - 80 mg kapsulėse taip pat yra raudonojo geležies oksido (E172)
- **Spausdinimo rašalas:** šelako glazūra, juodasis geležies oksidas (E172) ir propilenglikolis

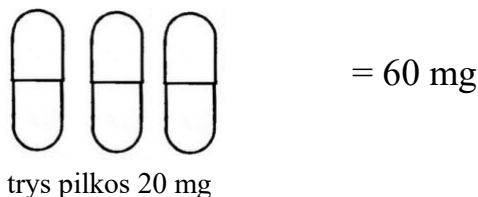
### COMETRIQ išvaizda ir kiekis pakuotėje

COMETRIQ 20 mg kapsulės yra pilkos ir vienoje pusėje atspausdinta „XL184 20mg“.

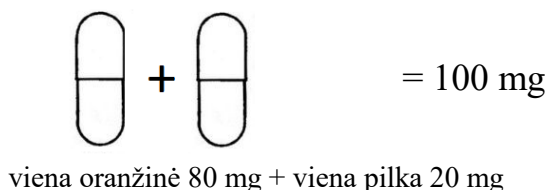
COMETRIQ 80 mg kapsulės yra oranžinės ir vienoje pusėje atspausdinta „XL184 80mg“.

COMETRIQ kapsulės yra supakuotos lizdinėse kortelėse, sudarytose pagal paskirtą dozę. Kiekvienoje lizdinėje kortelėje yra pakankamai vaisto 7 dienoms. Kiekvienoje lizdinės pakuotės eilutėje yra paros dozė.

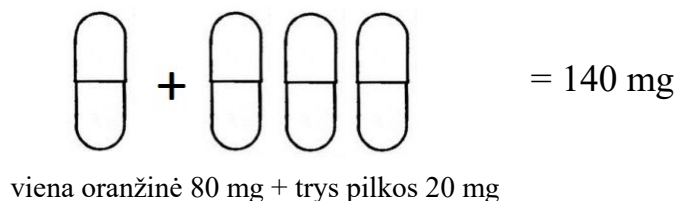
60 mg paros dozės lizdinėje kortelėje yra dvidešimt viena 20 mg kapsulė - iš viso 7 paros dozės. Kiekviena paros dozė yra vienoje eilutėje ir joje yra trys 20 mg kapsulės:



100 mg paros dozės lizdinėje kortelėje yra septynios 80 mg kapsulės ir septynios 20 mg kapsulės - iš viso 7 paros dozės. Kiekviena paros dozė yra vienoje eilutėje ir joje yra viena 80 mg kapsulė ir viena 20 mg kapsulė:



140 mg paros dozės lizdinėje kortelėje yra septynios 80 mg kapsulės ir dvidešimt viena 20 mg kapsulė - iš viso 7 dozės. Kiekviena paros dozė yra vienoje eilutėje ir joje yra viena 80 mg kapsulė ir trys 20 mg kapsulės:



COMETRIQ kapsulės taip pat tiekiamos 28 dienų pakuotėse:

84 kapsulės (4 lizdinės kortelės po 21 x 20 mg) (60 mg/d dozė)

56 kapsulės (4 lizdinės kortelės: 7 x 20 mg ir 7 x 80 mg) (100 mg/d dozė)  
112 kapsulių (4 lizdinės kortelės: 21 x 20 mg ir 7 x 80 mg) (140 mg/d dozė)

Kiekvienoje 28 dienų pakuotėje yra pakankamai vaisto 28 dienoms.

### **Registruotojas**

Ipsen Pharma  
65 quai Georges Gorse  
92100 Boulogne-Billancourt  
Prancūzija

### **Gamintojas**

Catalent UK Packaging Limited  
Lancaster Way  
Wingates Industrial Park  
Westhoughton  
Bolton  
Lancashire  
BL5 3XX  
Jungtinė Karalystė

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

#### **Italia**

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

#### **България, România**

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

#### **Latvija**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Lietuva**

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

#### **Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland**

Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB

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

#### **Magyarország**

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

#### **Deutschland, Österreich**

Ipsen Pharma GmbH

#### **Nederland**

Ipsen Farmaceutica B.V.

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 Realía, Plaza de Europa, 41-43  
08908 L'Hospitalet de Llobregat  
Barcelona  
Tel: + 34 - 936 - 858 100

**France, Hrvatska, Slovenija**

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

**Ireland**

Ipsen Pharmaceuticals Ltd.  
Blanchardstown Industrial Park  
Blanchardstown  
IRL-Dublin 15  
Tel: +353-1-809-8256

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

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.