

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

COMETRIQ 20 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena cietā kapsula satur kabozantiniba (*S*)-malātu, kas ir ekvivalents 20 mg kabozantiniba (*Cabozantinib*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Cietā kapsula ir pelēkā krāsā ar uzdrukātu melnu uzrakstu “XL184 20mg” uz kapsulas korpusa.

Kapsula satur gandrīz baltu vai baltu pulveri.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

COMETRIQ ir paredzēts medulāra vairogdziedzera vēža ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar progresējošu, nerezecējamu lokāli progresējošu vai metastātisku audzēju.

Pacientiem, kuriem nav zināms *RET* (*Rearranged during transfection*) mutācijas statuss vai tas ir negatīvs, pirms individuāla lēmuma par ārstēšanu pieņemšanas ir jāņem vērā, ka iespējams mazāks ieguvums (skatīt svarīgu informāciju 4.4. un 5.1. apakšpunktā).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar COMETRIQ jāuzsāk ārstam, kuram ir pieredze pretvēža zāļu lietošanā.

Devas

Ieteicamā COMETRIQ deva ir 140 mg vienreiz dienā, kas jālieto vienas oranžās 80 mg kapsulas un trīs pelēko 20 mg kapsulu veidā. Terapiju jāturpina tik ilgi, kamēr pacientam vairs nav klīniska ieguvuma no ārstēšanas vai rodas nepieņemama toksicitāte.

Pastāv liela iespēja, ka vairumam ar COMETRIQ ārstētu pacientu toksicitātes dēļ būs nepieciešama viena vai vairākas devas pielāgošanas (samazināšana un/vai pārtraukšana). Tāpēc pirmajās astoņās terapijas nedēļās pacienti ir rūpīgi jākontrolē (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Saistībā ar iespējamām nevēlamām blakusparādībām var būt nepieciešama ārstēšanas ar COMETRIQ īslaicīga pārtraukšana un/vai devas samazināšana. Ja nepieciešama devas samazināšana, to ir ieteicams samazināt līdz 100 mg dienā (viena oranžā 80 mg kapsula un viena pelēkā 20 mg kapsula) un tad līdz 60 mg dienā (trīs pelēkās 20 mg kapsulas).

Ja rodas 3. vai augstākas pakāpes toksicitāte vai nepanesama 2. pakāpes toksicitāte pēc Vispārējiem blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (*CTCAE*), ir ieteicama zāļu lietošanas pārtraukšana.

Devas samazināšana ir ieteicama blakusparādību, kuras, ja nepāriet, var kļūt nopietnas vai nepanesamas, gadījumā.

Tā kā vairums blakusparādību var rasties ārstēšanas sākumā, pirmo astoņu ārstēšanas nedēļu laikā ārstam ir rūpīgi jānovēro pacienta stāvoklis, lai noteiktu, vai ir nepieciešama devas pielāgošana. Parasti agrīni parādās tādas blakusparādības kā hipokalcēmija, hipokaliēmija, trombocitopēnija, hipertensija, palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms un kuņģa-zarnu trakta patoloģijas (sāpes vēderā vai mutē, gļotādas iekaisums, aizcietējums, caureja, vemšana).

Dažu nopietnu nevēlamu blakusparādību (piemēram, fistulas kuņģa-zarnu traktā) rašanās var būt atkarīga no kumulatīvās devas, un tās var parādīties vēlākā ārstēšanas posmā.

Ja pacients ir aizmirsis lietot devu, to nedrīkst lietot, ja līdz nākamās devas lietošanas laikam atlicis mazāk par 12 stundām.

Citu zāļu vienlaicīga lietošana

Vienlaicīgi lietojot citas zāles, kas ir spēcīgi *CYP3A4* inhibitori, ir jāievēro piesardzība, un ir jāizvairās no citu zāļu, kas ir spēcīgi *CYP3A4* inducētāji, pastāvīgas vienlaicīgas lietošanas (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Jāapsver alternatīvu vienlaicīgi lietoto zāļu bez *CYP3A4* inducēšanas vai inhibēšanas potenciāla vai ar minimālu potenciālu izvēle.

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem cilvēkiem (vecumā no 65 gadiem) īpaša kabozantiniba devas pielāgošana netiek ieteikta. Tomēr 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem ir novērota nopietnu nevēlamu notikumu skaita pieauguma tendence.

Rase

Pieredze par kabozantiniba lietošanu pacientiem, kuriem nav balta ādas krāsa, ir maza.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem kabozantinibs jālieto, ievērojot piesardzību.

Kabozantinību nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, jo šajā pacientu grupā nav pierādīts tā drošums un efektivitāte.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ieteicamā kabozantiniba deva ir 60 mg vienreiz dienā. Kontrolējiet, vai nerodas nevēlamas blakusparādības, un pielāgojiet devu vai pārtrauciet devas lietošanu, ja nepieciešams (skatīt 4.2. apakšpunktu). Kabozantinību nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, jo šajā pacientu grupā nav pierādīts tā drošums un efektivitāte.

Pacienti ar sirds darbības traucējumiem

Dati par pacientiem ar sirds darbības traucējumiem ir ierobežoti. Ieteikumus par devām nevar sniegt.

Pediātriskā populācija

Kabozantiniba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Kapsulas ir jānorij veselas un neatvērtas. Pacientiem ir jāsniedz norādījumi neko neēst vismaz 2 stundas pirms un 1 stundu pēc COMETRIQ lietošanas.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pivotālā klīniskajā pētījumā deva tika samazināta un pārtraukta attiecīgi 79% un 72% ar kabozantinibu ārstētu pacientu. Divas devas samazināšanas reizes bija nepieciešamas 41% pacientu. Vidējais laiks līdz pirmajai devas samazināšanas reizei bija 43 dienas un līdz pirmajai devas lietošanas pārtraukšanai — 33 dienas. Tāpēc pirmajās astoņās terapijas nedēļās ir ieteicama pacientu rūpīga novērošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Perforācijas, fistulas un intraabdomināli abscesi

Kabozantiniba lietošanas laikā ir novērotas nopietnas kuņģa-zarnu trakta perforācijas, fistulas, reizēm letālas, un intraabdomināli abscesi. Pirms terapijas ar kabozantinibu uzsākšanas ir rūpīgi jāizvērtē pacientu, kuri nesen saņēma staru terapiju, kuriem ir iekaisīga zarnu slimība (piemēram, Krona slimība, čūlainais kolīts, peritonīts vai divertikulīts), audzēja infiltrācija trahejā, bronhos vai barības vadā, komplikācijas pēc iepriekš veiktas kuņģa-zarnu trakta operācijas (it īpaši, ja tās saistītas ar aizkavētu vai nepilnīgu sadzīšanu) vai komplikācijas pēc iepriekš veiktas staru terapijas krūškurvja rajonā (ieskaitot videni), stāvoklis, un pēc tam ir cieši jākontrolē, vai pacientiem neparādās perforāciju un fistulu simptomi. Gadījumos, kad pēc ārstēšanas uzsākšanas rodas gļotādas iekaisums, ir attiecīgi jāizslēdz fistulas, kuras izcelsme nav saistīta ar kuņģa-zarnu traktu, iespējamība. Pacientiem, kuriem rodas kuņģa-zarnu trakta perforācija vai fistula kuņģa-zarnu traktā, vai fistula, kuras izcelsme nav saistīta ar kuņģa-zarnu traktu, kabozantiniba lietošana ir jāpārtrauc.

Trombembolijas gadījumi

Kabozantiniba lietošanas laikā ir novēroti venozas un arteriālas trombembolijas gadījumi. Kabozantinibs jālieto piesardzīgi pacientiem, kuriem ir šādu gadījumu rašanās risks vai kuriem šādi gadījumi ir anamnēzē. Kabozantiniba lietošana ir jāpārtrauc pacientiem, kuriem attīstās akūts miokarda infarkts vai jebkādas citas klīniski nozīmīgas arteriālas trombemboliskas komplikācijas.

Asiņošana

Kabozantiniba lietošanas laikā ir novērota asiņošana. Pirms terapijas ar kabozantinibu uzsākšanas ir rūpīgi jāizvērtē pacientu stāvoklis, kuriem pirms ārstēšanas uzsākšanas ir simptomi, kas norāda uz audzēja saistību ar traheju vai bronhiem, vai kuriem anamnēzē ir hemoptīze. Kabozantinibu nedrīkst lietot pacientiem ar nopietnu asiņošanu vai nesenu hemoptīzi.

Brūču komplikācijas

Kabozantiniba lietošanas laikā ir novērotas brūču komplikācijas. Ja iespējams, terapija ar kabozantinibu ir jāpārtrauc vismaz 28 dienas pirms plānotās ķirurģiskās iejaukšanās. Lēmumu atsākt terapiju ar kabozantinibu pēc ķirurģiskās iejaukšanās jāpamato ar klīnisko novērtējumu par atbilstošu brūces dzīšanu. Kabozantiniba lietošana ir jāpārtrauc pacientiem ar brūču dzīšanas komplikācijām, kurām nepieciešama medicīniska iejaukšanās.

Hipertensija

Kabozantiniba lietošanas laikā ir novērota hipertensija. Visi pacienti ir jānovēro, vai nav radusies hipertensija, un vajadzības gadījumā jāārstē, pielietojot antihipertensīvo standarta terapiju. Noturīgas hipertensijas, kas nepāriet arī pēc antihipertensīvo līdzekļu lietošanas, gadījumā kabozantiniba deva ir jāsamazina. Kabozantiniba lietošana ir jāpārtrauc, ja hipertensija ir smaga un noturīga, neskatoties uz antihipertensīvās terapijas pielietošanu un kabozantiniba devas samazināšanu. Hipertensīvās krīzes gadījumā kabozantiniba lietošana ir jāpārtrauc.

Osteonekroze

Kabozantiniba lietošanas laikā ir novēroti žokļa osteonekrozes gadījumi. Pirms kabozantiniba lietošanas uzsākšanas un periodiski terapijas ar kabozantinibu laikā ir jāveic mutes dobuma izmeklēšana. Pacientiem jāsniedz konsultācijas par mutes higiēnu. Invazīvu stomatoloģisku procedūru gadījumā terapija ar kabozantinibu, ja iespējams, ir jāpārtrauc vismaz 28 dienas pirms plānotās

ķirurģiskās iejaukšanās. Piesardzība jāievēro pacientiem, kuri saņem ar žokļa osteonekrozi saistītus līdzekļus, piemēram, bisfosfonātus. Pacientiem, kuriem rodas žokļa osteonekroze, kabozantiniba lietošana ir jāpārtrauc.

Palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms

Kabozantiniba lietošanas laikā ir novērots palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms. Ja palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms ir smags, ir jāapsver ārstēšanas ar kabozantinibu pārtraukšana. Kad palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms samazinās līdz 1. pakāpei, kabozantiniba lietošana ir jāatsāk ar mazāku devu.

Proteinūrija

Kabozantiniba lietošanas laikā ir novērota proteinūrija. Ārstēšanas ar kabozantinibu laikā regulāri jākontrolē proteīna līmenis urīnā. Pacientiem, kuriem attīstās nefrotiskais sindroms, ir jāpārtrauc kabozantiniba lietošana.

Atgriezeniskas mugurējās leikoencefalopātijas sindroms

Kabozantiniba lietošanas laikā ir novērots atgriezeniskas mugurējās leikoencefalopātijas sindroms (*RPLS*), kas zināms arī kā mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms (*PRES*). Pacientiem, kuriem rodas *RPLS*, jāpārtrauc ārstēšana ar kabozantinibu.

QT intervāla pagarināšanās

Kabozantiniba lietošanā piesardzība jāievēro pacientiem, kuriem anamnēzē ir QT intervāla pagarināšanās, pacientiem, kuri lieto antiaritmiskos līdzekļus, kā arī pacientiem ar attiecīgu sirds slimību, bradikardiju vai elektrolītu līdzsvara traucējumiem anamnēzē. Kabozantiniba lietošanas laikā ir jāapsver periodiska kontrole, veicot elektrokardiogrammas un nosakot elektrolītu (kalcija, kālija un magnija serumā) līmeni. Ārstējot vienlaicīgi ar *CYP3A4* inhibitoriem, kas var paaugstināt kabozantiniba koncentrāciju plazmā, jāievēro piesardzība.

CYP3A4 inducētāji un inhibitori

Kabozantinibs ir *CYP3A4* substrāts. Vienlaicīga kabozantiniba un spēcīga *CYP3A4* inhibitora ketokonazola lietošana izraisīja palielinātu kabozantiniba iedarbību plazmā. Lietojot kabozantinibu kopā ar līdzekļiem, kas ir spēcīgi *CYP3A4* inhibitori, ir jāievēro piesardzība. Vienlaicīga kabozantiniba un spēcīga *CYP3A4* inducētāja rifampicīna lietošana izraisīja samazinātu kabozantiniba iedarbību plazmā. Tāpēc ir jāizvairās no pastāvīgas līdzekļu, kas ir spēcīgi *CYP3A4* inducētāji, lietošanas kopā ar kabozantinibu (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

P-glikoproteīna substrāti

MDCK-MDR1 šūnu divvirzienu testa sistēmā kabozantinibs bija P-glikoproteīna (P-gp) transporta inhibitors ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), nevis substrāts. Tāpēc kabozantinibs var paaugstināt vienlaicīgi lietoto P-gp substrātu koncentrāciju plazmā. Pacientiem jābūt uzmanīgiem, vienlaicīgi lietojot P-gp substrātu (piemēram, feksofenadīnu, aliskirēnu, ambrisentanu, dabigatrāna eteksilātu, digoksīnu, kolhicīnu, maraviroku, posakonazolu, ranolazīnu, saksagliptīnu, sitagliptīnu, talinololu, tolvaptānu) un kabozantinibu.

MRP2 inhibitori

MRP2 inhibitoru lietošana var paaugstināt kabozantiniba koncentrāciju plazmā. Tāpēc ir jāievēro piesardzība, vienlaicīgi lietojot *MRP2* inhibitorus (piemēram, ciklosporīnu, efavirenzu, emtricitabīnu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz kabozantinibu

CYP3A4 inhibitori un inducētāji

Spēcīga *CYP3A4* inhibitora ketokonazola lietošana (400 mg vienreiz dienā 27 dienas) veseliem brīvprātīgajiem par 29% samazināja kabozantiniba klīrensu un par 38% palielināja vienreizējas kabozantiniba devas iedarbību plazmā (*AUC*). Tāpēc, vienlaicīgi lietojot spēcīgus *CYP3A4* inhibitorus

(piemēram, ritonaviru, itrakonazolu, eritromicīnu, klaritromicīnu, greipfrūtu sulu) un kabozantinību, ir jāievēro piesardzība.

Spēcīga *CYP3A4* inducētāja rifampicīna lietošana (600 mg vienreiz dienā 31 dienu) veseliem brīvprātīgajiem par 4,3 reizēm palielināja kabozantinība klīrensu un par 77% samazināja vienreizējas kabozantinība devas iedarbību plazmā (*AUC*). Tāpēc ir jāizvairās no pastāvīgas spēcīgu *CYP3A4* inducētāju (piemēram, fenitoīna, karbamazepīna, rifampicīna, fenobarbitāla vai ārstniecības augu preparātu, kas satur divšķautņu asinszāli [*Hypericum perforatum*]) un kabozantinība vienlaicīgas lietošanas.

Kuņģa pH modificējošie līdzekļi

Vienlaicīga protonu sūkņa inhibitora (*PSI*) esomeprazola (40 mg katru dienu 6 dienas) un vienas 100 mg kabozantinība devas lietošana veseliem brīvprātīgajiem neizraisīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz kabozantinība devas iedarbību plazmā (*AUC*). Devas pielāgošana nav indicēta, ja kuņģa pH modificējošie līdzekļi (t.i., protonu sūkņa inhibitori, H₂ receptoru antagonisti un antacīdi) tiek lietoti vienlaicīgi ar kabozantinību.

MRP2 inhibitori

In vitro dati pierāda, ka kabozantinibs ir *MRP2* substrāts. Tāpēc *MRP2* inhibitoru lietošana var paaugstināt kabozantinība koncentrāciju plazmā.

Žultsskābju sekvestranti

Žultsskābju sekvestranti, piemēram, holestiramīns un holestagels, var mijiedarboties ar kabozantinību un ietekmēt uzsūkšanos (vai reabsorbciju), tādējādi potenciāli samazinot kabozantinība iedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šo potenciālo mijiedarbību klīniskā nozīme nav zināma.

Kabozantinība ietekme uz citām zālēm

Kabozantinība ietekme uz kontraceptīvo steroidu farmakokinētiku nav pētīta. Tā kā nevar garantēt nemainīgu kontraceptīvo iedarbību, ir ieteicama papildu kontracepcijas metode, piemēram, barjermetode.

Sakarā ar kabozantinība augsto saistīšanās spēju ar plazmas proteīniem (5.2. apakšpunkts) var būt iespējama plazmas olbaltumvielu aizstāšanas mijiedarbība ar varfarīnu. Šādas kombinācijas gadījumā ir jāseko līdzi INR rādītājiem.

P-glikoproteīna substrāti

MDCK-MDR1 šūnu divvirzienu testa sistēmā kabozantinibs bija P-gp transporta inhibitors (*IC*₅₀ = 7,0 μM), nevis substrāts. Tāpēc kabozantinibs var paaugstināt vienlaicīgi lietoto P-gp substrātu koncentrāciju plazmā. Pacientiem jābūt uzmanīgiem, vienlaicīgi lietojot P-gp substrātu (piemēram, feksofenadīnu, aliskirēnu, ambrisentānu, dabigatrāna eteksilātu, digoksīnu, kolhicīnu, maraviroku, posakonazolu, ranolazīnu, saksagliptīnu, sitagliptīnu, talinololu, tolvaptānu) un kabozantinību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā kabozantinība lietošanas laikā ir jāiesaka izvairīties no grūtniecības. Vīriešu dzimuma pacientu, kuri lieto kabozantinību, partnerēm arī jāizvairās no grūtniecības. Abu dzimumu pacientiem un viņu partneriem terapijas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc terapijas beigām ir jālieto efektīvas kontracepcijas metodes. Tā kā perorālos kontracepcijas līdzekļus nevar uzskatīt par "efektīvām kontracepcijas metodēm", tie ir jālieto kopā ar citu metodi, piemēram, barjermetodi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Grūtniecība

Dati par kabozantinība lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda ietekmi uz embriju-augli un teratogēnu iedarbību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Kabozantinību grūtniecības laikā nedrīkst lietot, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar kabozantinību.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai kabozantinibs un/vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Mātēm ir jāpārtrauc bērna barošana ar krūti ārstēšanas ar kabozantinibu laikā un vismaz 4 mēnešus pēc terapijas beigām, jo tas var kaitēt zīdainim.

Fertilitāte

Datu par ietekmi uz cilvēku fertilitāti nav. Pamatojoties uz neklīniskajām drošuma atradēm, var secināt, ka ārstēšana ar kabozantinibu var ietekmēt vīriešu un sieviešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas uzsākšanas gan vīriešiem, gan sievietēm jāiesaka konsultēties un apsvērt fertilitātes saglabāšanu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Kabozantinibs maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ar kabozantiniba lietošanu ir saistītas tādas nevēlamas blakusparādības kā nogurums un vājums. Tādēļ jāiesaka ievērot piesardzību, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošības profila kopsavilkums

Visizplatītākās ar kabozantiniba lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības ir pneimonija, gļotādas iekaisums, hipokalcēmija, disfāģija, dehidratācija, plaušu embolija un hipertensija. Visbiežākās jebkuras pakāpes nevēlamās blakusparādības (parādījās vismaz 20% pacientu) bija caureja, palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms, ķermeņa masas samazināšanās, samazināta ēstgriba, slikta dūša, nogurums, garšas sajūtas izmaiņas, matu krāsas izmaiņas, hipertensija, stomatīts, aizcietējums, vemšana, gļotādas iekaisums, astēnija un disfonija.

Visbiežākās laboratoriskās novirzes bija aspartāta aminotransferāzes (*ASAT*) koncentrācijas paaugstināšanās, alanīna aminotransferāzes (*ALAT*) koncentrācijas paaugstināšanās, sārmainās fosfatāzes (*ALP*) koncentrācijas paaugstināšanās, limfopēnija, hipokalcēmija, neitropēnija, trombocitopēnija, hipofosfatēmija, hiperbilirubīnēmija, hipomagniēmija un hipokaliēmija.

Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības norādītas 1. tabulā saskaņā ar *MedDRA* orgānu sistēmu klasifikāciju un biežuma kategorijām. Biežums attiecas uz visu pakāpju nevēlamajām blakusparādībām un ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$), retāk ($\text{no } \geq 1/1000 \text{ līdz } < 1/100$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Ar kabozantiniba lietošanu saistītas nevēlamās blakusparādības

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)	Nav zināmi
Infekcijas un infestācijas		abscess (tajā skaitā iekšējo orgānu, ādas, zobu), pneimonija, folikulīts, sēnīšu infekcija (tajā skaitā ādas, mutes dobuma, dzimumorgānu)	aspergiloma	
Endokrīnās sistēmas		hipotireoze		

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži (≥1/10)	Bieži (≥1/100 līdz <1/10)	Retāk (≥1/1 000 līdz <1/100)	Nav zināmi
traucējumi				
Vielmaiņas un uztures traucējumi	samazināta ēstgriba, hipokalcēmija, hipofosfatēmija, hiperbilirubīnēmija, hipokaliēmija, hipomagniēmija	dehidratācija, hipoalbumīnija		
Psihiskie traucējumi		trauksme, depresija, apjukuma stāvoklis	patoloģiski sapņi, delīrijs	
Nervu sistēmas traucējumi	garšas sajūtas izmaiņas, galvassāpes, reibonis	cerebrovaskulārs notikums, perifēra neiropātija, parestēzija, ageizija, trīce	ataksija, uzmanības traucējumi, aknu encefalopātija, apziņas zudums, runas traucējumi, mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms	
Acu bojājumi		neskaidra redze	katarakta, konjunktivīts	
Ausu un labirinta bojājumi		ausu sāpes, troksnis ausīs	dzirdes pavājināšanās	
Sirds funkcijas traucējumi		priekškambaru fibrilācija	stenokardija, supraventrikulāra tahikardija	miokarda infarkts
Asinsvadu sistēmas traucējumi	hipertensija	hipotensija, vēnu tromboze, bālums, perifēra salšanas sajūta	artēriju tromboze	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	disfonija, orofaringeālas sāpes	fistula, kuras izcelsme nav saistīta ar kuņģa-zarnu traktu (tajā skaitā trahejas, plaušu-videnes, traheozofageāla), plaušu embolija, elpceļu asiņošana (tajā skaitā plaušu, bronhu, trahejas), aspirācijas pneimonija	atelektāze, rīkles tūska, pneimonīts	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	caureja, slikta dūša, stomatīts, aizcietējums, vemšana, sāpes vēderā, dispepsija,	kuņģa-zarnu trakta perforācija, kuņģa-zarnu trakta asiņošana, pankreatīts,	fistula kuņģa-zarnu traktā, ezofagīts	

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži (≥1/10)	Bieži (≥1/100 līdz <1/10)	Retāk (≥1/1 000 līdz <1/100)	Nav zināmi
	disfāģija, glosodīnija	hemoroīdi, anālā fisūra, anālās atveres iekaisums, heilīts		
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		holelitiāze		
Ādas un zemādas audu bojājumi	palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms, matu krāsas izmaiņas, izsitumi, sausa āda, alopēcija, eritēma	hiperkeratoze, pinnes, pūšļi, patoloģiska matu augšana, ādas eksfoliācija, ādas hipopigmentācija	ādas čūlas, teleangiektāzija	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	artralģija, muskuļu spazmas	skeleta-muskuļu sāpes krūškurvī, žokļa osteonekroze	rabdomiolīze	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		proteinūrija, dizūrija, hematūrija	akūta nieru mazspēja	
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības			amenoreja, asiņošana no maksts	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	nogurums, gļotādas iekaisums, astēnija	palēnināta brūču sadzīšana, drebuļi, sejas tūska	cista, sāpes sejā, lokalizēta tūska	
Izmeklējumi	samazināta ķermeņa masa, paaugstināta ALT, AST un sārmainās fosfatāzes (ALP) koncentrācija serumā, paaugstināts laktātdehidrogenāzes (LDH) līmenis asinīs, paaugstināts tireoīdstimulējošā hormona (TSH) līmenis asinīs, limfopēnija, neitropēnija, trombocitopēnija	paaugstināts kreatinīna fosfokināzes līmenis asinīs	īsāks aktivētā parciālā tromboplastīna laiks, palielināts eozinofilo leukocītu skaits, palielināts trombocītu skaits	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Pēc pirmās devas vairogdziedzera stimulējošā hormona (TSH) vērtības paaugstināšanos virs vidējā līmeņa novēroja 57% pacientu, kuri lietoja kabozantinību salīdzinājumā ar 19% pacientu, kuri lietoja placebo (neatkarīgi no sākotnējās vērtības). Deviņdesmit diviem procentiem pacientu kabozantinība terapijas grupā iepriekš ir bijusi veikta tireoīdektomija, un 89% procenti pirms pirmās devas bija lietojuši vairogdziedzera hormonus.

Kontrolētā klīniskā pētījumā vēža pacientiem 29. dienā (bet ne 1. dienā) pēc ārstēšanas ar kabozantinibu (deva: 140 mg vienreiz dienā) uzsākšanas salīdzinājumā ar sākuma rādītājiem novēroja pagarinājumu par 10-15 ms koriģētajā Fridericia QT intervālā (*QTcF*). Šī ietekme nebija saistīta ar izmaiņām sirdsdarbības līknes morfoloģijā vai jauniem ritmiem. Nevienam pacientam, kas tika ārstēts ar kabozantinibu, *QTcF* nebija lielāks par 500 ms.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Kabozantiniba pārdozēšanas gadījumā specifiska ārstēšana nav pieejama, un iespējamie pārdozēšanas simptomi nav noteikti.

Gadījumā, ja ir aizdomas par pārdozēšanu, jāatceļ kabozantiniba lietošana un jāsāk uzturoša aprūpe. Vismaz reizi nedēļā vai atbilstoši klīniskajam stāvoklim ir jākontrolē metaboliskie klīniskie un laboratorijas parametri, lai izvērtētu jebkādas iespējamās izmaiņu tendences. Nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar pārdozēšanu, jāārstē simptomātiski.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzeklis, proteīnkināzes inhibitors, ATĶ kods: L01XE26

Darbības mehānisms

Kabozantinibs ir maza molekula, kas inhibē daudzas receptoru tirozīnkināzes (RTK), kuras iesaistītas audzēja augšanas un angiogēnēzes, patoloģisku kaulaudu remodelēšanas un vēža metastātiskas progresēšanas procesā. Tika izvērtēta kabozantiniba inhibējošā aktivitāte pret dažādām kināzēm, un kabozantinibs tika identificēts kā *MET* (hepatocīta augšanas faktora receptora proteīna) un *VEGF* (vaskulārā endotēlija augšanas faktora) receptoru inhibitors. Turklāt kabozantinibs inhibē citas tirozīnkināzes, ieskaitot *RET*, *GAS6* receptoru (*AXL*), cilmes šūnu faktora receptorus (*KIT*) un Fms-veida tirozīnkināzi-3 (*FLT3*).

Farmakodinamiskā iedarbība

Kabozantinibs uzrādīja no devas atkarīgu audzēja augšanas inhibīciju, audzēja regresiju un/vai inhibēja metastāzes daudzos prek্লīniskos audzēju modeļos.

Kabozantiniba efektivitāte tika novērota pacientiem ar medulāru vairogdziedzera vēzi, kuriem ir savvaļas tipa vai mutējošs *RET*.

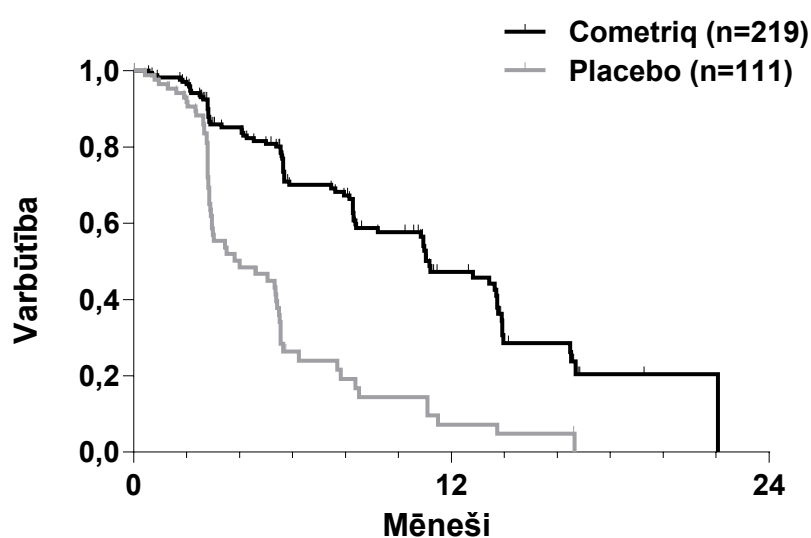
Klīniskie dati par medulāru vairogdziedzera vēzi

Daudzcentru, randomizētā, dubultklā pētījumā, kurā tika salīdzināti ārstēšanas rezultāti kabozantiniba (N = 219) un placebo grupā (N = 111), iekļāva pacientus ar nerezecējamu lokāli progresējošu vai metastātisku medulāru vairogdziedzera vēzi un dokumentētu radiogrāfisku slimības progresēšanu 14 mēnešu periodā pirms iekļaušanas pētījumā. Primārais mērķis bija salīdzināt dzīvildzi bez slimības progresēšanas pacientiem, kuri saņem kabozantinibu, un pacientiem, kuri saņem placebo. Sekundārie mērķi bija salīdzināt kopējās atbildes reakcijas rādītāju (ORR - *overall response rate*) un kopējo dzīvildzi (OS - *overall survival*). Dzīvildzes bez slimības progresēšanas (PFS – *progression free survival*) un kopējās atbildes reakcijas rādītāju izvērtēšanai tika veikts radioloģiskās izmeklēšanas datu centralizēts, neatkarīgs, maskēts pārskats. Pacienti tika ārstēti līdz slimības progresēšanai vai brīdim, kad radās nepieņemama toksicitāte.

Dzīvildzes bez slimības progresēšanas analīzes rezultāti, kas pamatojās uz centralizēto pārskatu saskaņā ar *RECIST* novērtēšanas kritērijiem, uzrādīja statistiski nozīmīgu atšķirību dzīvildzes bez slimības progresēšanā pacientiem, kuri lietoja kabozantinību, un pacientiem, kuri lietoja placebo: pacientiem kabozantinība grupā vidējā dzīvildze bija 11,2 mēneši salīdzinājumā ar 4,0 mēnešiem pacientiem placebo grupā (stratificētā riska attiecība 0,28; 95% TI: 0,19, 0,40; $p < 0,0001$; 1. attēls). Dzīvildzes bez slimības progresēšanas rezultāti bija viendabīgi visās novērtētajās sākotnējo rādītāju un demogrāfiskajās (ieskaitot iepriekšēju terapiju ar tirozīnkināzes inhibitoriem (kuru sastāvā varēja būt vielas, kas iedarbojās uz ar anti-angioģenēzi saistītajiem ceļiem), *RET* mutācijas statusa (tajā skaitā pacientiem bez dokumentētas *RET* mutācijas), iepriekšējas pretvēža terapijas vai staru terapijas statusa vai kaulu metastāžu esamības apakšgrupās.

Kopējās atbildes reakcijas rādītāji pacientiem kabozantinība un placebo grupā bija attiecīgi 27,9% un 0% ($p < 0,0001$; 2. tabula). Objektīvo atbildes reakciju vidējais ilgums pacientiem kabozantinība grupā bija 14,6 mēneši (95% TI: 11,1, 17,5).

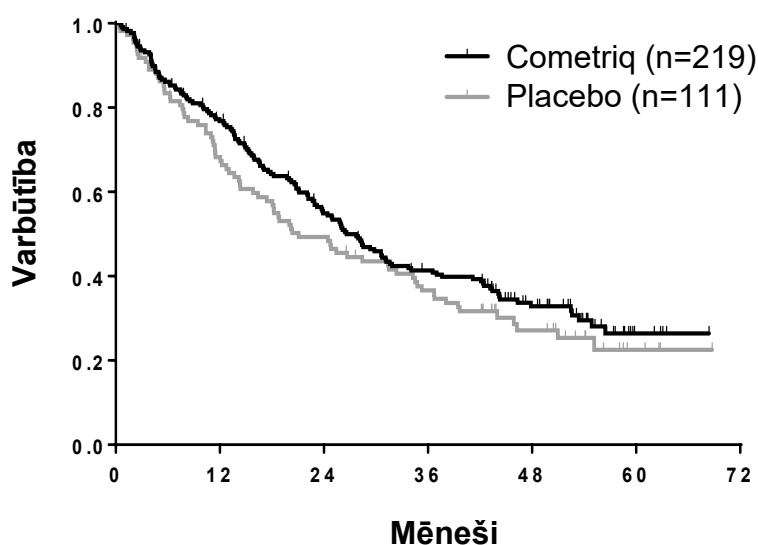
1. attēls. Kaplāna-Meijera dzīvildzes bez slimības progresēšanas līkne



Riskam pakļauto pacientu skaits								
Mēnesis	0	3	6	9	12	15	18	21
Cometriq	219	121	78	55	31	12	2	1
Placebo	111	35	11	6	3	2	0	0

Kopējās dzīvildzes beigu analīze tika veikta pēc 218 notikumiem (nāvēm), un tā parāda paaugstināšanās tendenci 5,5 mēnešu ilgā vidējā dzīvildzē kabozantinība grupā: 26,6 mēneši ilga vidējā dzīvildze, lietojot kabozantinību, salīdzinājumā ar 21,1 mēnesi ilgu dzīvildzi, lietojot placebo (riska attiecība = 0,85 [95 % TI: 0,64, 1,12], $p=0,2409$).

2. attēls. Kaplāna-Meijera līkne. Kopējā dzīvildze



2. tabula. Galveno efektivitātes rezultātu kopsavilkums

	Kabozantinibs	Placebo
Vidējā dzīvildze bez slimības progresēšanas	11,2 mēneši	4,0 mēneši
	Riska attiecība: 0,28 (0,19, 0,40) p<0,0001	
Vidējā kopējā dzīvildze	26,6 mēneši	21,1 mēneši
	Riska attiecība: 0,85 (0,64, 1,12) p = 0,2409	
Kopējās atbildes reakcijas rādītājs^a (95% TI)	27,9% (21,9%, 34,5%)	0%
	p<0,0001	
Atbildes reakcijas ilgums; vidējais (95% TI)	14,6 mēneši (11,1, 17,5)	Nav piemērojams
Slimības kontroles rādītājs^b (95% TI)	55,3% (48,3%, 62,2%)	13,5% (7,6%, 21,6%)
Atbildes reakcija pēc kalcitonīna^a	47% (49/104) ^c	3% (1/40) ^c
Atbildes reakcija pēc CEA^a	33% (47/143) ^c	2% (1/55) ^c

^a Atbildes reakcija = pilnīga + daļēja atbildes reakcija.

^b Slimības kontroles rādītājs = stabila slimība + kopējās atbildes reakcijas rādītājs.

^c Iekļauti pacienti, kuriem bija novērtējama atbildes reakcija.

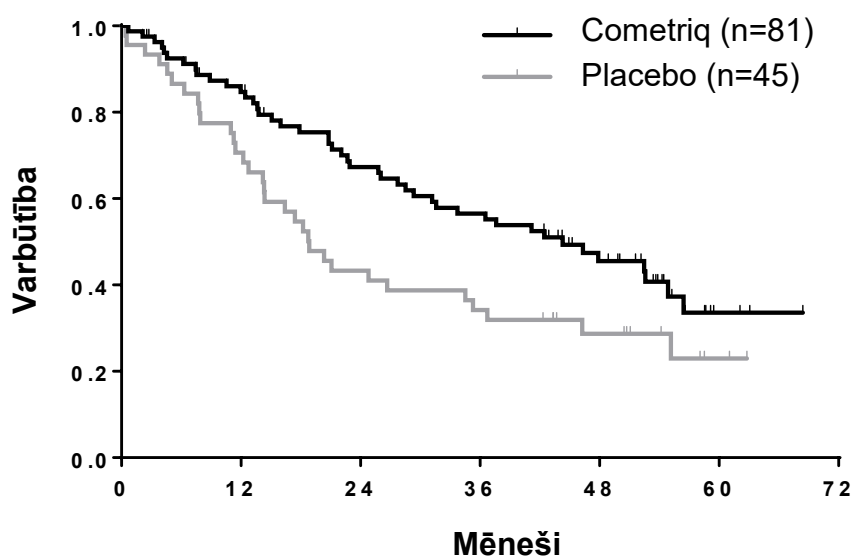
RET mutācijas statuss

No 215 pacientiem, kuru dati bija pietiekami, lai noteiktu mutāciju statusu, 78,6% (n = 169) tika klasificēti kā *RET* mutācijas pozitīvi (126 no viņiem bija M918T mutācijas pozitīvi) un 21,4% (n = 46) — kā *RET* mutācijas negatīvi. Pārējiem 115 pacientiem *RET* mutācijas statusu nevarēja noteikt vai arī tas nebija skaidrs. Pacienti visās trīs apakšgrupās uzrādīja ilgāku dzīvildzi bez slimības progresēšanas kabozantinība grupā salīdzinājumā ar placebo grupu (risku attiecība *RET* mutācijas pozitīvu pacientu, negatīvu pacientu un nezināma statusa apakšgrupā bija attiecīgi 0,23, 0,53 un 0,30). Izmēritie objektīvās atbildes reakcijas rādītāji šajās apakšgrupās kopumā bija atbilstoši dzīvildzes bez slimības progresēšanas rezultātiem — *RET* mutācijas pozitīvu pacientu, negatīvu pacientu un nezināma statusa apakšgrupā audzēja atbildes reakcijas rādītāji bija attiecīgi 32%, 22% un 25%.

Turpmākā ģenētiskā analīze liecināja, ka nelielai daļai pacientu konstatētas somatiskās audzēja mutācijas *HRAS*, *KRAS* vai *NRAS*. Šiem pacientiem (n = 16) bija nozīmīga dzīvildzes bez slimības progresēšanas pagarināšanās (riska attiecība 0,15) un objektīvās atbildes reakcijas rādītājs 31%. *RET* mutācijas negatīviem pacientiem bez pierādījumiem par *RAS* mutāciju (n = 33) bija mazāks ieguvums attiecībā uz dzīvildzi bez slimības progresēšanas, lietojot kabozantinību (riska attiecība 0,87), un mazāks atbildes reakcijas rādītājs (18%) salīdzinājumā ar citām mutācijas apakšgrupām.

Nozīmīga kopējās dzīvildzes uzlabošanās tika novērota *RET* M918T mutācijas pozitīvu pacientu apakšgrupā (n=81/219 kabozantinība grupā): 44,3 mēneši kabozantinība grupā salīdzinājumā ar 18,9 mēnešiem placebo grupā (riska attiecība = 0,60, p=0,0255). Kopējā dzīvildzē nenovēroja uzlabošanos *RET* M918T mutācijas negatīvu pacientu un nezināma statusa apakšgrupā.

3. attēls. Kaplāna-Meijera līkne. Kopējās dzīvildzes analīze pacientu ar *RET* M918T mutāciju grupā



Pediatrikā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus kabozantinībam vienā vai vairākās pediatrikās populācijās ļaundabīgu norobežotu audzēju ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”.

Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc kabozantinība iekšķīgas lietošanas maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 2-5 stundu laikā. Plazmas koncentrācijas laika profili liecina, ka otrais uzsūkšanās maksimums rodas aptuveni 24 stundas pēc lietošanas, kas norāda, ka kabozantinībs var būt pakļauts enterohepatiskai recirkulācijai.

Atkārtotu kabozantinība 140 mg devu lietošana vienreiz dienā 19 dienas izraisīja vidēji aptuveni 4-5 kārtīgu kabozantinība uzkrāšanos (pamatojoties uz *AUC*) salīdzinājumā ar vienas devas lietošanu; līdzsvara stāvoklis tika sasniegts aptuveni līdz 15. dienai.

Trekns ēdiens mēreni palielināja C_{\max} un AUC vērtības (attiecīgi 41% un 57%), salīdzinot ar vērtībām veseliem brīvprātīgajiem, lietojot tukšā dūšā iekšķīgi vienu kabozantiniba 140 mg devu. Informācijas par precīzu ēdiena ietekmi, ja maltīte tiek ieturēta 1 stundu pēc kabozantiniba lietošanas, nav.

Izkliede

Kabozantinibs lielā mērā saistās ar cilvēka plazmas proteīniem *in vitro* ($\geq 99,7\%$). Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas modeli, izklijes tilpums ir aptuveni 349 l ($SE: \pm 2,73\%$). Saistīšanās ar olbaltumvielām nebija mainījies pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru vai aknu darbības traucējumiem.

Biotransformācija

Kabozantinibs tika metabolizēts *in vivo*. Kad iedarbība (AUC) bija par 10% lielāka nekā pamatvielai, plazmā tika konstatēti četri metabolīti — XL184-N-oksīds, XL184 amīdu sadalīšanās produkts, XL184-monohidroksisulfāts un 6-desmetil-amīda sadalīšanās produkta sulfāts. Katrs no diviem nekonjugētiem metabolītiem (XL184-N-oksīds un XL184 amīdu sadalīšanās produkts), kuriem piemīt $<1\%$ no kabozantiniba pamatvielas kināzes inhibīcijas mērķa potenciāla, izraisa $<10\%$ no kopējās ar zālēm saistītās iedarbības plazmā.

Kabozantinibs ir *CYP3A4* metabolisma substrāts *in vitro*, jo *CYP3A4* neitralizējošā anti viela līdz $>80\%$ inhibēja metabolīta XL184-N-oksīda veidošanos *NADPH* katalizētajā cilvēka aknu mikrosomu inkubācijā; turpretim *CYP1A2*, *CYP2A6*, *CYP2B6*, *CYP2C8*, *CYP2C19*, *CYP2D6* un *CYP2E1* neitralizējošās anti vielas neietekmēja kabozantiniba metabolītu veidošanos. *CYP2C9* neitralizējošajai anti vielai bija minimāla ietekme uz kabozantiniba metabolītu veidošanos (t.i., samazināšanās par $<20\%$).

Eliminācija

Kabozantiniba eliminācijas pusperiods plazmā vienas devas pētījumos ar veselīgiem brīvprātīgajiem ir aptuveni 120 stundas. Populācijas farmakokinētikas analizē klirensa vidējā noteiktā vērtība līdzsvara stāvoklī vēža pacientiem bija 4,4 l/h. 48 dienu ilgā datu apkopošanas periodā pēc vienas veselo brīvprātīgo lietotās ^{14}C -kabozantiniba devas aptuveni 81% no kopējās radioaktivitātes devas tika konstatēts izkārnījumos (54%) un urīnā (27%).

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Nieru darbības traucējumi

Pētījuma, kurā piedalījās pacienti ar nieru darbības traucējumiem, rezultāti liecina, ka pēc mazāko kvadrātu metodes aprēķināto vidējo ģeometrisko vērtību koeficienti kabozantinībam plazmā, C_{\max} un $AUC_{0-\text{inf}}$ bija attiecīgi par 19% un 30% augstāki pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (C_{\max} 90% TI no 91,60% līdz 155,51%, $AUC_{0-\text{inf}}$ 90% TI no 98,79% līdz 171,26%) un attiecīgi par 2% un 6–7% augstāki (C_{\max} 90% TI no 78,64% līdz 133,52%, $AUC_{0-\text{inf}}$ 90% TI no 79,61% līdz 140,11%) pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem ir normāla nieru darbība. Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav pētīti.

Aknu darbības traucējumi

Pētījuma, kurā piedalījās pacienti ar aknu darbības traucējumiem, rezultāti liecina, ka iedarbība ($AUC_{0-\text{inf}}$) palielinājās par 81% un 63% pacientiem attiecīgi ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ($AUC_{0-\text{inf}}$ 90% TI no 121,44% līdz 270,34% pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem un no 107,37% līdz 246,67% — pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem). Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīti.

Rase

Dati, lai noteiktu farmakokinētikas atšķirības atkarībā no rases, nav pieejami.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Blakusparādības, kas nav novērotas klīniskajos pētījumos, bet ir novērotas pētījumos ar

dzīvniekiem, izmantojot klīniskajā praksē lietotajām līdzīgas devas un iedarbības ilgumu, kā arī iespējami atbilstošu lietošanas veidu, ir šādas.

Atkārtotas devas toksicitātes pētījumos ar žurkām un suņiem, kas ilga līdz 6 mēnešiem, toksicitātes mērķorgāni bija kuņģa-zarnu trakts, kaulu smadzenes, limfoīdie audi, nieres, virsnieru dziedzeri un reproduktīvās sistēmas audi. Devu līmenis, kuru lietojot nenovēro nevēlamās blakusparādības (*NOAEL*), šajās atradēs bija zemāks par klīniskās iedarbības līmeni cilvēkam, lietojot paredzēto terapeitisko devu.

Kabozantinibs neuzrādīja mutagēnu vai klastogēnu potenciālu standarta genotoksicitātes testos. Kabozantiniba kancerogēnais potenciāls ir novērtēts divām sugām: *rash2* transgēnām pelēm un *Sprague-Dawley* žurkām. 2 gadu kancerogenitātes pētījumā ar žurkām ar kabozantiniba iedarbību saistītas audzēju atrades bija palielināta labdabīgu feohromocitomu, atsevišķi vai kopā ar ļaundabīgu feohromocitomu/kompleksu virsnieru serdes ļaundabīgu feohromocitomu abiem dzimumiem pie iedarbības, kas bija krietni zemāka par klīniskās iedarbības līmeni cilvēkam, sastopamība. Žurkām novēroto jaunveidojumu klīniskā nozīme ir neskaidra, bet, visticamāk, zema. Kabozantinibs nebija kancerogēns *rash2* peles modelī pie iedarbības, kas nedaudz pārsniedza cilvēkam paredzēto terapeitisko iedarbību.

Fertilitātes pētījumi ar žurkām liecināja par samazinātu tēviņu un mātīšu fertilitāti. Turklāt iedarbības līmenī, kas bija zemāks par klīniskās iedarbības līmeni cilvēkam, lietojot paredzēto terapeitisko devu, suņu tēviņiem tika novērota hipospermatoģenēze.

Embrija/augļa attīstības pētījumi tika veikti ar žurkām un trušiem. Žurkām kabozantinibs izraisīja pēcimplantācijas augļu bojāeju, augļa tūsku, lūpas/aukslēju šķeltni, ādas aplāziju un savītu vai neattīstītu asti. Trušiem kabozantinibs izraisīja augļu mīksto audu izmaiņas (samazinātu liesas izmēru, mazu plaušas vidējo daivu vai tās trūkumu) un palielināja kopējo augļa anomāliju biežumu. *NOAEL* embrija/augļa toksicitātes un teratogēnas iedarbības pētījumu atradēs bija zemāks par klīniskās iedarbības līmeni cilvēkam, lietojot paredzēto terapeitisko devu.

Jaunām žurkām (salīdzināmas ar pediatrijas pacientiem, kas vecāki par 2 gadiem), kas saņēma kabozantinību, palielinājās leukocītu skaits, samazinājās hematopoēze, bija dzimumbriedumu sasniegušu/nenobriedušu mātīšu reproduktīvā sistēma (bez aizkavētas maksts atvēršanās), zobu patoloģijas, samazinājās minerālvielu saturs kaulos un kaulu blīvums, tika novērota aknu pigmentācija un žultsvada hiperplāzija. Atrades dzemdē/olnīcās un samazinātā hematopoēze bija pārejošas, turpretim ietekme uz kaulu rādītājiem un aknu pigmentāciju bija noturīga. Novērtējums jaunām žurkām (salīdzināmas ar pediatrijas pacientiem, kas jaunāki par 2 gadiem) nav veikts.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Mikrokristāliskā celuloze
Kroskarmelozes nātrija sāls
Nātrija cietes glikolāts
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Stearīnskābe

Kapsulas apvalks

Želatīns
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Titāna dioksīds (E171)

Uzdrukas tinte

Šellaka

Melnais dzelzs oksīds (E172)
Propilēnglikols

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PE/PHTFE alumīnija blisteri ar folijas pamatni, noslēgti aizvalcētā sekundārā iepakojumā.

Blistera plāksnītes satur:

21 x 20 mg kapsulu (deva: 60 mg/dienā; 7 dienām)

28 dienu iepakojums satur:

84 kapsulas (4 blistera plāksnītes, katrā plāksnītē 21 x 20 mg kapsula) (deva: 60 mg/dienā; 28 dienām)

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/890/001 21 x 20 mg kapsula (deva: 60 mg/dienā; 7 dienām)

EU/1/13/890/004 84 kapsulas (4 blistera plāksnītes, katrā plāksnītē 21 x 20 mg kapsula) (deva: 60 mg/dienā; 28 dienām)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2014. gada 21. marts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 8. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

COMETRIQ 20 mg cietās kapsulas

COMETRIQ 80 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena cietā kapsula satur kabozantiniba (*S*)-malātu, kas ir ekvivalents 20 mg vai 80 mg kabozantiniba (*Cabozantinib*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula.

Cietā kapsula ir pelēkā krāsā ar uzdrukātu melnu uzrakstu “XL184 20mg” uz kapsulas korpusa. Kapsula satur gandrīz baltu vai baltu pulveri.

Cietā kapsula ir oranžā krāsā ar uzdrukātu melnu uzrakstu “XL184 80mg” uz kapsulas korpusa. Kapsula satur gandrīz baltu vai baltu pulveri.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

COMETRIQ ir paredzēts medulāra vairogdziedzera vēža ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar progresējošu, nerezecējamu lokāli progresējošu vai metastātisku audzēju.

Pacientiem, kuriem nav zināms *RET* (*Rearranged during transfection*) mutācijas statuss vai tas ir negatīvs, pirms individuāla lēmuma par ārstēšanu pieņemšanas ir jāņem vērā, ka iespējams mazāks ieguvums (skatīt svarīgu informāciju 4.4. un 5.1. apakšpunktā).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar COMETRIQ jāuzsāk ārstam, kuram ir pieredze pretvēža zāļu lietošanā.

Devas

Ieteicamā COMETRIQ deva ir 140 mg vienreiz dienā, kas jālieto vienas oranžās 80 mg kapsulas un trīs pelēko 20 mg kapsulu veidā. Terapiju jāturpina tik ilgi, kamēr pacientam vairs nav klīniska ieguvuma no ārstēšanas vai rodas nepieņemama toksicitāte.

Pastāv liela iespēja, ka vairumam ar COMETRIQ ārstētu pacientu toksicitātes dēļ būs nepieciešama viena vai vairākas devas pielāgošanas (samazināšana un/vai pārtraukšana). Tāpēc pirmajās astoņās terapijas nedēļās pacienti ir rūpīgi jākontrolē (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Saistībā ar iespējamām nevēlamām blakusparādībām var būt nepieciešama ārstēšanas ar COMETRIQ īslaicīga pārtraukšana un/vai devas samazināšana. Ja nepieciešama devas samazināšana, to ir ieteicams

samazināt līdz 100 mg dienā (viena oranžā 80 mg kapsula un viena pelēkā 20 mg kapsula) un tad līdz 60 mg dienā (trīs pelēkās 20 mg kapsulas).

Ja rodas 3. vai augstākas pakāpes toksicitāte vai nepanesama 2. pakāpes toksicitāte pēc Vispārējiem blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (*CTCAE*), ir ieteicama zāļu lietošanas pārtraukšana.

Devas samazināšana ir ieteicama blakusparādību, kuras, ja nepāriet, var kļūt nopietnas vai nepanesamas, gadījumā.

Tā kā vairums blakusparādību var rasties ārstēšanas sākumā, pirmo astoņu ārstēšanas nedēļu laikā ārstam ir rūpīgi jānovēro pacienta stāvoklis, lai noteiktu, vai ir nepieciešama devas pielāgošana. Parasti agrīni parādās tādas blakusparādības kā hipokalcēmija, hipokaliēmija, trombocitopēnija, hipertensija, palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms un kuņģa-zarnu trakta patoloģijas (sāpes vēderā vai mutē, gļotādas iekaisums, aizcietējums, caureja, vemšana).

Dažu nopietnu nevēlamu blakusparādību (piemēram, fistulas kuņģa-zarnu traktā) rašanās var būt atkarīga no kumulatīvās devas, un tās var parādīties vēlākā ārstēšanas posmā.

Ja pacients ir aizmirsis lietot devu, to nedrīkst lietot, ja līdz nākamās devas lietošanas laikam atlicis mazāk par 12 stundām.

Citu zāļu vienlaicīga lietošana

Vienlaicīgi lietojot citas zāles, kas ir spēcīgi *CYP3A4* inhibitori, ir jāievēro piesardzība, un ir jāizvairās no citu zāļu, kas ir spēcīgi *CYP3A4* inducētāji, pastāvīgas vienlaicīgas lietošanas (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Jāapsver alternatīvu vienlaicīgi lietoto zāļu bez *CYP3A4* inducēšanas vai inhibēšanas potenciāla vai ar minimālu potenciālu izvēle.

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem cilvēkiem (vecumā no 65 gadiem) īpaša kabozantiniba devas pielāgošana netiek ieteikta. Tomēr 75 gadus veciem un vecākiem pacientiem ir novērota nopietnu nevēlamu notikumu skaita pieauguma tendence.

Rase

Pieredze par kabozantiniba lietošanu pacientiem, kuriem nav balta ādas krāsa, ir maza.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem kabozantinibs jālieto, ievērojot piesardzību.

Kabozantinibu nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, jo šajā pacientu grupā nav pierādīts tā drošums un efektivitāte.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ieteicamā kabozantiniba deva ir 60 mg vienreiz dienā. Kontrolējiet, vai nerodas nevēlamas blakusparādības, un pielāgojiet devu vai pārtrauciet devas lietošanu, ja nepieciešams (skatīt 4.2. apakšpunktu). Kabozantinibu nav ieteicams lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, jo šajā pacientu grupā nav pierādīts tā drošums un efektivitāte.

Pacienti ar sirds darbības traucējumiem

Dati par pacientiem ar sirds darbības traucējumiem ir ierobežoti. Ieteikumus par devām nevar sniegt.

Pediātriskā populācija

Kabozantiniba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Kapsulas ir jānorij veselās un neatvērtas. Pacienti ir jāsniedz norādījumi neko neēst vismaz 2 stundas pirms un 1 stundu pēc COMETRIQ lietošanas.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pivotālā klīniskajā pētījumā deva tika samazināta un pārtraukta attiecīgi 79% un 72% ar kabozantinibu ārstētu pacientu. Divas devas samazināšanas reizes bija nepieciešamas 41% pacientu. Vidējais laiks līdz pirmajai devas samazināšanas reizei bija 43 dienas un līdz pirmajai devas lietošanas pārtraukšanai — 33 dienas. Tāpēc pirmajās astoņās terapijas nedēļās ir ieteicama pacientu rūpīga novērošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Perforācijas, fistulas un intraabdomināli abscesi

Kabozantiniba lietošanas laikā ir novērotas nopietnas kuņģa-zarnu trakta perforācijas, fistulas, reizēm letālas, un intraabdomināli abscesi. Pirms terapijas ar kabozantinibu uzsākšanas ir rūpīgi jāizvērtē pacientu, kuri nesēn saņēma staru terapiju, kuriem ir iekaisīga zarnu slimība (piemēram, Krona slimība, čūlainais kolīts, peritonīts vai divertikulīts), audzēja infiltrācija trahejā, bronhos vai barības vadā, komplikācijas pēc iepriekš veiktas kuņģa-zarnu trakta operācijas (it īpaši, ja tās saistītas ar aizkavētu vai nepilnīgu sadzīšanu) vai komplikācijas pēc iepriekš veiktas staru terapijas krūškurvja rajonā (ieskaitot videni), stāvoklis, un pēc tam ir cieši jākontrolē, vai pacientiem neparādās perforāciju un fistulu simptomi. Gadījumos, kad pēc ārstēšanas uzsākšanas rodas gļotādas iekaisums, ir attiecīgi jāizslēdz fistulas, kuras izcelsme nav saistīta ar kuņģa-zarnu traktu, iespējamība. Pacienti, kuriem rodas kuņģa-zarnu trakta perforācija vai fistula kuņģa-zarnu traktā, vai fistula, kuras izcelsme nav saistīta ar kuņģa-zarnu traktu, kabozantiniba lietošana ir jāpārtrauc.

Trombembolijas gadījumi

Kabozantiniba lietošanas laikā ir novēroti venozas un arteriālas trombembolijas gadījumi. Kabozantinibs jālieto piesardzīgi pacientiem, kuriem ir šādu gadījumu rašanās risks vai kuriem šādi gadījumi ir anamnēzē. Kabozantiniba lietošana ir jāpārtrauc pacientiem, kuriem attīstās akūts miokarda infarkts vai jebkādas citas klīniski nozīmīgas arteriālas trombemboliskas komplikācijas.

Asiņošana

Kabozantiniba lietošanas laikā ir novērota asiņošana. Pirms terapijas ar kabozantinibu uzsākšanas ir rūpīgi jāizvērtē pacientu stāvoklis, kuriem pirms ārstēšanas uzsākšanas ir simptomi, kas norāda uz audzēja saistību ar traheju vai bronhiem, vai kuriem anamnēzē ir hemoptīze. Kabozantinibu nedrīkst lietot pacientiem ar nopietnu asiņošanu vai nesenu hemoptīzi.

Brūču komplikācijas

Kabozantiniba lietošanas laikā ir novērotas brūču komplikācijas. Ja iespējams, terapija ar kabozantinibu ir jāpārtrauc vismaz 28 dienas pirms plānotās ķirurģiskās iejaukšanās. Lēmumu atsākt terapiju ar kabozantinibu pēc ķirurģiskās iejaukšanās jāpamato ar klīnisko novērtējumu par atbilstošu brūces dzīšanu. Kabozantiniba lietošana ir jāpārtrauc pacientiem ar brūču dzīšanas komplikācijām, kurām nepieciešama medicīniska iejaukšanās.

Hipertensija

Kabozantiniba lietošanas laikā ir novērota hipertensija. Visi pacienti ir jānovēro, vai nav radusies hipertensija, un vajadzības gadījumā jāārstē, pielietojot antihipertensīvo standarta terapiju. Noturīgas hipertensijas, kas nepāriet arī pēc antihipertensīvo līdzekļu lietošanas, gadījumā kabozantiniba deva ir jāsamazina. Kabozantiniba lietošana ir jāpārtrauc, ja hipertensija ir smaga un noturīga, neskatoties uz antihipertensīvās terapijas pielietošanu un kabozantiniba devas samazināšanu. Hipertensīvās krīzes gadījumā kabozantiniba lietošana ir jāpārtrauc.

Osteonekroze

Kabozantiniba lietošanas laikā ir novēroti žokļa osteonekrozes gadījumi. Pirms kabozantiniba lietošanas uzsākšanas un periodiski terapijas ar kabozantinibu laikā ir jāveic mutes dobuma izmeklēšana. Pacienti jāsūdz konsultācijas par mutes higiēnu. Invazīvu stomatoloģisku procedūru gadījumā terapija ar kabozantinibu, ja iespējams, ir jāpārtrauc vismaz 28 dienas pirms plānotās ķirurģiskās iejaukšanās. Piesardzība jāievēro pacientiem, kuri saņem ar žokļa osteonekrozi saistītus līdzekļus, piemēram, bisfosfonātus. Pacienti, kuriem rodas žokļa osteonekroze, kabozantiniba lietošana ir jāpārtrauc.

Palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms

Kabozantiniba lietošanas laikā ir novērots palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms. Ja palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms ir smags, ir jāapsver ārstēšanas ar kabozantinibu pārtraukšana. Kad palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms samazinās līdz 1. pakāpei, kabozantiniba lietošana ir jāatsāk ar mazāku devu.

Proteinūrija

Kabozantiniba lietošanas laikā ir novērota proteinūrija. Ārstēšanas ar kabozantinibu laikā regulāri jākontrolē proteīna līmenis urīnā. Pacienti, kuriem attīstās nefrotiskais sindroms, ir jāpārtrauc kabozantiniba lietošana.

Atgriezeniskas mugurējās leikoencefalopātijas sindroms

Kabozantiniba lietošanas laikā ir novērots atgriezeniskas mugurējās leikoencefalopātijas sindroms (*RPLS*), kas zināms arī kā mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms (*PRES*). Pacienti, kuriem rodas *RPLS*, jāpārtrauc ārstēšana ar kabozantinibu.

QT intervāla pagarināšanās

Kabozantiniba lietošanā piesardzība jāievēro pacientiem, kuriem anamnēzē ir QT intervāla pagarināšanās, pacientiem, kuri lieto antiaritmiskos līdzekļus, kā arī pacientiem ar attiecīgu sirds slimību, bradikardiju vai elektrolītu līdzsvara traucējumiem anamnēzē. Kabozantiniba lietošanas laikā ir jāapsver periodiska kontrole, veicot elektrokardiogrammas un nosakot elektrolītu (kalcijs, kālijs un magnijs serumā) līmeni. Ārstējot vienlaicīgi ar *CYP3A4* inhibitoriem, kas var paaugstināt kabozantiniba koncentrāciju plazmā, jāievēro piesardzība.

CYP3A4 inducētāji un inhibitori

Kabozantinibs ir *CYP3A4* substrāts. Vienlaicīga kabozantiniba un spēcīga *CYP3A4* inhibitora ketokonazola lietošana izraisīja palielinātu kabozantiniba iedarbību plazmā. Lietojot kabozantinibu kopā ar līdzekļiem, kas ir spēcīgi *CYP3A4* inhibitori, ir jāievēro piesardzība. Vienlaicīga kabozantiniba un spēcīga *CYP3A4* inducētāja rifampicīna lietošana izraisīja samazinātu kabozantiniba iedarbību plazmā. Tāpēc ir jāizvairās no pastāvīgas līdzekļu, kas ir spēcīgi *CYP3A4* inducētāji, lietošanas kopā ar kabozantinibu (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

P-glikoproteīna substrāti

MDCK-MDR1 šūnu divvirzienu testa sistēmā kabozantinibs bija P-glikoproteīna (P-gp) transporta inhibitors ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), nevis substrāts. Tāpēc kabozantinibs var paaugstināt vienlaicīgi lietoto P-gp substrātu koncentrāciju plazmā. Pacienti jābūt uzmanīgiem, vienlaicīgi lietojot P-gp substrātu (piemēram, feksofenadīnu, aliskirēnu, ambrisentānu, dabigatrāna eteksilātu, dīgoksīnu, kolhicīnu, maraviroku, posakonazolu, ranolazīnu, saksagliptīnu, sitagliptīnu, talinololu, tolvaptānu) un kabozantinibu.

MRP2 inhibitori

MRP2 inhibitoru lietošana var paaugstināt kabozantiniba koncentrāciju plazmā. Tāpēc ir jāievēro piesardzība, vienlaicīgi lietojot *MRP2* inhibitorus (piemēram, ciklosporīnu, efavirenu, emtricitabīnu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Citu zāļu ietekme uz kabozantinību

CYP3A4 inhibitori un inducētāji

Spēcīga CYP3A4 inhibitora ketokonazola lietošana (400 mg vienreiz dienā 27 dienas) veseliem brīvprātīgajiem par 29% samazināja kabozantinība klīrensu un par 38% palielināja vienreizējas kabozantinība devas iedarbību plazmā (AUC). Tāpēc, vienlaicīgi lietojot spēcīgus CYP3A4 inhibitorus (piemēram, ritonaviru, itrakonazolu, eritromicīnu, klaritromicīnu, greipfrūtu sulu) un kabozantinību, ir jāievēro piesardzība.

Spēcīga CYP3A4 inducētāja rifampicīna lietošana (600 mg vienreiz dienā 31 dienu) veseliem brīvprātīgajiem par 4,3 reizēm palielināja kabozantinība klīrensu un par 77% samazināja vienreizējas kabozantinība devas iedarbību plazmā (AUC). Tāpēc ir jāizvairās no pastāvīgas spēcīgu CYP3A4 inducētāju (piemēram, fenitoīna, karbamazepīna, rifampicīna, fenobarbitāla vai ārstniecības augu preparātu, kas satur divšķautņņu asinszāli [*Hypericum perforatum*]) un kabozantinība vienlaicīgas lietošanas.

Kuņģa pH modificējošie līdzekļi

Vienlaicīga protonu sūkņa inhibitora (PSI) esomeprazola (40 mg katru dienu 6 dienas) un vienas 100 mg kabozantinība devas lietošana veseliem brīvprātīgajiem neizraisīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz kabozantinība devas iedarbību plazmā (AUC). Devas pielāgošana nav indicēta, ja kuņģa pH modificējošie līdzekļi (t.i., protonu sūkņa inhibitori, H2 receptoru antagonisti un antacīdi) tiek lietoti vienlaicīgi ar kabozantinību.

MRP2 inhibitori

In vitro dati pierāda, ka kabozantinibs ir MRP2 substrāts. Tāpēc MRP2 inhibitoru lietošana var paaugstināt kabozantinība koncentrāciju plazmā.

Žultsskābju sekvestranti

Žultsskābju sekvestranti, piemēram, holestiramīns un holestagels, var mijiedarboties ar kabozantinību un ietekmēt uzsūkšanos (vai reabsorbciju), tādējādi potenciāli samazinot kabozantinība iedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šo potenciālo mijiedarbību klīniskā nozīme nav zināma.

Kabozantinība ietekme uz citām zālēm

Kabozantinība ietekme uz kontraceptīvo steroīdu farmakokinētiku nav pētīta. Tā kā nevar garantēt nemainīgu kontraceptīvo iedarbību, ir ieteicama papildu kontracepcijas metode, piemēram, barjermetode.

Sakarā ar kabozantinība augsto saistīšanās spēju ar plazmas proteīniem (5.2. apakšpunkts) var būt iespējama plazmas olbaltumvielu aizstāšanas mijiedarbība ar varfarīnu. Šādas kombinācijas gadījumā ir jāseko līdzi INR rādītājiem.

P-glikoproteīna substrāti

MDCK-MDR1 šūnu divvirzienu testa sistēmā kabozantinibs bija P-gp transporta inhibitors ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), nevis substrāts. Tāpēc kabozantinibs var paaugstināt vienlaicīgi lietoto P-gp substrātu koncentrāciju plazmā. Pacientiem jābūt uzmanīgiem, vienlaicīgi lietojot P-gp substrātu (piemēram, feksofenadīnu, aliskirēnu, ambrisentānu, dabigatrāna eteksilātu, digoksīnu, kolhicīnu, maraviroku, posakonazolu, ranolazīnu, saksagliptīnu, sitagliptīnu, talinololu, tolvaptānu) un kabozantinību.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā kabozantinība lietošanas laikā ir jāiesaka izvairīties no grūtniecības. Vīriešu dzimuma pacientu, kuri lieto kabozantinību, partnerēm arī jāizvairās no grūtniecības. Abu dzimumu pacientiem un viņu partneriem terapijas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc terapijas beigām ir

jālieto efektīvas kontracepcijas metodes. Tā kā perorālos kontracepcijas līdzekļus nevar uzskatīt par “efektīvām kontracepcijas metodēm”, tie ir jālieto kopā ar citu metodi, piemēram, barjermetodi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Grūtniecība

Dati par kabozantiniba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda ietekmi uz embriju-augli un teratogēnu iedarbību (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkiem nav zināms. Kabozantinibu grūtniecības laikā nedrīkst lietot, ja vien sievietes klīniskā stāvokļa dēļ nav nepieciešama ārstēšana ar kabozantinibu.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai kabozantinibs un/vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Mātēm ir jāpārtrauc bērna barošana ar krūti ārstēšanas ar kabozantinibu laikā un vismaz 4 mēnešus pēc terapijas beigām, jo tas var kaitēt zīdainim.

Fertilitāte

Datu par ietekmi uz cilvēku fertilitāti nav. Pamatojoties uz neklīniskajām drošuma atradēm, var secināt, ka ārstēšana ar kabozantinibu var ietekmēt vīriešu un sieviešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas uzsākšanas gan vīriešiem, gan sievietēm jāiesaka konsultēties un apsvērt fertilitātes saglabāšanu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Kabozantinibs maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ar kabozantiniba lietošanu ir saistītas tādas nevēlamās blakusparādības kā nogurums un vājums. Tādēļ jāiesaka ievērot piesardzību, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošības profila kopsavilkums

Visizplatītākās ar kabozantiniba lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības ir pneimonija, gļotādas iekaisums, hipokalcēmija, disfāģija, dehidratācija, plaušu embolija un hipertensija. Visbiežākās jebkuras pakāpes nevēlamās blakusparādības (parādījās vismaz 20% pacientu) bija caureja, palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms, ķermeņa masas samazināšanās, samazināta ēstgriba, slikta dūša, nogurums, garšas sajūtas izmaiņas, matu krāsas izmaiņas, hipertensija, stomatīts, aizcietējums, vemšana, gļotādas iekaisums, astēnija un disfonija.

Visbiežākās laboratoriskās novirzes bija aspartāta aminotransferāzes (ASAT) koncentrācijas paaugstināšanās, alanīna aminotransferāzes (ALAT) koncentrācijas paaugstināšanās, sārmainās fosfatāzes (ALP) koncentrācijas paaugstināšanās, limfopēnija, hipokalcēmija, neitropēnija, trombocitopēnija, hipofosfatēmija, hiperbilirubinēmija, hipomagniēmija un hipokaliēmija.

Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības norādītas 1. tabulā saskaņā ar MedDRA orgānu sistēmu klasifikāciju un biežuma kategorijām. Biežums attiecas uz visu pakāpju nevēlamajām blakusparādībām un ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$), retāk ($\text{no } \geq 1/1000 \text{ līdz } < 1/100$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula. Ar kabozantiniba lietošanu saistītas nevēlamās blakusparādības

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)	Nav zināmi
Infekcijas un infestācijas		abscess (tajā skaitā iekšējo orgānu, ādas, zobu),	aspergiloma	

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži (≥1/10)	Bieži (≥1/100 līdz <1/10)	Retāk (≥1/1 000 līdz <1/100)	Nav zināmi
		pneimonija, folikulīts, sēnīšu infekcija (tajā skaitā ādas, mutes dobuma, dzimumorgānu)		
Endokrīnās sistēmas traucējumi		hipotireoze		
Vielmaiņas un uztures traucējumi	samazināta ēstgriba, hipokalcēmija, hipofosfatēmija, hiperbilirubīnēmija, hipokaliēmija, hipomagnēmija	dehidratācija, hipoalbumīnija		
Psihiskie traucējumi		trauksme, depresija, apjukuma stāvoklis	patoloģiski sapņi, delīrijs	
Nervu sistēmas traucējumi	garšas sajūtas izmaiņas, galvassāpes, reibonis	cerebrovaskulārs notikums, perifēra neiropātija, parestēzija, ageizija, trīce	ataksija, uzmanības traucējumi, aknu encefalopātija, apziņas zudums, runas traucējumi, mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindroms	
Acu bojājumi		neskaidra redze	katarakta, konjunktivīts	
Ausu un labirinta bojājumi		ausu sāpes, troksnis ausīs	dzirdes pavājināšanās	
Sirds funkcijas traucējumi		priekškambaru fibrilācija	stenokardija, supraventrikulāra tahikardija	miokarda infarkts
Asinsvadu sistēmas traucējumi	hipertensija	hipotensija, vēnu tromboze, bālums, perifēra salšanas sajūta	artēriju tromboze	
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	disfonija, orofaringeālas sāpes	fistula, kuras izcelsme nav saistīta ar kuņģa-zarnu traktu (tajā skaitā trahejas, plaušu-videnes, traheozofageāla), plaušu embolija, elpceļu asiņošana (tajā skaitā plaušu, bronhu, trahejas), aspirācijas	atelektāze, rīkles tūska, pneimonīts	

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži (≥1/10)	Bieži (≥1/100 līdz <1/10)	Retāk (≥1/1 000 līdz <1/100)	Nav zināmi
		pneimoniya		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	caureja, slikta dūša, stomatīts, aizcietējums, vemšana, sāpes vēderā, dispepsija, disfāģija, glosodīnija	kuņģa-zarnu trakta perforācija, kuņģa-zarnu trakta asiņošana, pankreatīts, hemoroīdi, anālā fisūra, anālās atveres iekaisums, heilīts	fistula kuņģa-zarnu traktā, ezofagīts	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		holelitiāze		
Ādas un zemādas audu bojājumi	palmāri-plantāras eritrodizestēzijas sindroms, matu krāsas izmaiņas, izsitumi, sausa āda, alopecija, eritēma	hiperkeratoze, pinnes, pūšļi, patoloģiska matu augšana, ādas ekfoliācija, ādas hipopigmentācija	ādas čūlas, teleangiektāzija	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	artralģija, muskuļu spazmas	skeleta-muskuļu sāpes krūškurvī, žokļa osteonekroze	rabdomiolīze	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		proteinūrija, dizūrija, hematūrija	akūta nieru mazspēja	
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības			amenoreja, asiņošana no maksts	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	nogurums, gļotādas iekaisums, astēnija	palēnināta brūču sadzīšana, drebuļi, sejas tūska	cista, sāpes sejā, lokalizēta tūska	
Izmeklējumi	samazināta ķermeņa masa, paaugstināta ALT, AST un sārmainās fosfatāzes (ALP) koncentrācija serumā, paaugstināts laktātdehidrogenāzes (LDH)	paaugstināts kreatinīna fosfokināzes līmenis asinīs	īsāks aktivētā parciālā tromboplastīna laiks, palielināts eozinofilo leukocītu skaits, palielināts trombocītu skaits	

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži (≥1/10)	Bieži (≥1/100 līdz <1/10)	Retāk (≥1/1 000 līdz <1/100)	Nav zināmi
	līmenis asinīs, paaugstināts tireoīdstimulējošā hormona (TSH) līmenis asinīs, limfopēnija, neitropēnija, trombocitopēnija			

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Pēc pirmās devas vairogdziedzeri stimulējošā hormona (TSH) vērtības paaugstināšanos virs vidējā līmeņa novēroja 57% pacientu, kuri lietoja kabozantinibu salīdzinājumā ar 19% pacientu, kuri lietoja placebo (neatkarīgi no sākotnējās vērtības). Deviņdesmit diviem procentiem pacientu kabozantiniba terapijas grupā iepriekš ir bijusi veikta tireoīdektomija, un 89% procenti pirms pirmās devas bija lietojuši vairogdziedzera hormonus.

Kontrolētā klīniskā pētījumā vēža pacientiem 29. dienā (bet ne 1. dienā) pēc ārstēšanas ar kabozantinibu (deva: 140 mg vienreiz dienā) uzsākšanas salīdzinājumā ar sākuma rādītājiem novēroja pagarinājumu par 10-15 ms koriģētajā Fridericia QT intervālā (*QTcF*). Šī ietekme nebija saistīta ar izmaiņām sirds darbības līknes morfoloģijā vai jauniem ritmiem. Nevienam pacientam, kas tika ārstēts ar kabozantinibu, *QTcF* nebija lielāks par 500 ms.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Kabozantiniba pārdozēšanas gadījumā specifiska ārstēšana nav pieejama, un iespējamie pārdozēšanas simptomi nav noteikti.

Gadījumā, ja ir aizdomas par pārdozēšanu, jāatceļ kabozantiniba lietošana un jāsāk uzturoša aprūpe. Vismaz reizi nedēļā vai atbilstoši klīniskajam stāvoklim ir jākontrolē metaboliskie klīniskie un laboratorijas parametri, lai izvērtētu jebkādas iespējamās izmaiņu tendences. Nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar pārdozēšanu, jāārstē simptomātiski.

5. FARMAKOĻĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzeklis, proteīnkināzes inhibitors, ATĶ kods: L01XE26

Darbības mehānisms

Kabozantinibs ir maza molekula, kas inhibē daudzas receptoru tirozīnkināzes (RTK), kuras iesaistītas audzēja augšanas un angiogēnēzes, patoloģisku kaulaudu remodelēšanas un vēža metastātiskas progresēšanas procesā. Tika izvērtēta kabozantiniba inhibējošā aktivitāte pret dažādām kināzēm, un kabozantinibs tika identificēts kā *MET* (hepatocīta augšanas faktora receptora proteīna) un *VEGF* (vaskulārā endotēlija augšanas faktora) receptoru inhibitors. Turklāt kabozantinibs inhibē citas

tirozīnkināzes, ieskaitot *RET*, *GAS6* receptoru (*AXL*), cilmes šūnu faktora receptorus (*KIT*) un Fms-veida tirozīnkināzi-3 (*FLT3*).

Farmakodinamiskā iedarbība

Kabozantinibs uzrādīja no devas atkarīgu audzēja augšanas inhibīciju, audzēja regresiju un/vai inhibēja metastāzes daudzos preklīniskos audzēju modeļos.

Kabozantiniba efektivitāte tika novērota pacientiem ar medulāru vairogdziedzera vēzi, kuriem ir savvaļas tipa vai mutējošs *RET*.

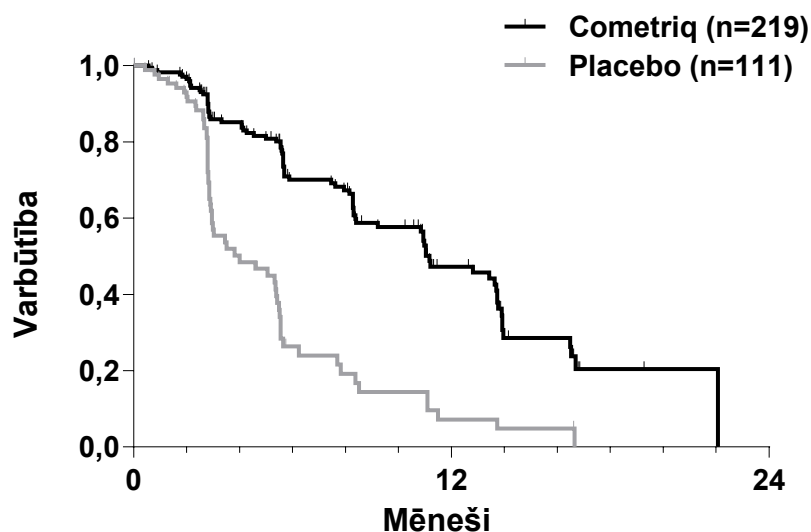
Klīniskie dati par medulāru vairogdziedzera vēzi

Daudzcentru, randomizētā, dubultklā pētījumā, kurā tika salīdzināti ārstēšanas rezultāti kabozantiniba (N = 219) un placebo grupā (N = 111), iekļāva pacientus ar nerezecējamu lokāli progresējošu vai metastātisku medulāru vairogdziedzera vēzi un dokumentētu radiogrāfisku slimības progresēšanu 14 mēnešu periodā pirms iekļaušanas pētījumā. Primārais mērķis bija salīdzināt dzīvildzi bez slimības progresēšanas pacientiem, kuri saņēma kabozantinību, un pacientiem, kuri saņēma placebo. Sekundārie mērķi bija salīdzināt kopējās atbildes reakcijas rādītāju (ORR - *overall response rate*) un kopējo dzīvildzi (OS - *overall survival*). Dzīvildzes bez slimības progresēšanas (PFS – *progression free survival*) un kopējās atbildes reakcijas rādītāju izvērtēšanai tika veikts radioloģiskās izmeklēšanas datu centralizēts, neatkarīgs, maskēts pārskats. Pacienti tika ārstēti līdz slimības progresēšanai vai brīdim, kad radās nepieņemama toksicitāte.

Dzīvildzes bez slimības progresēšanas analīzes rezultāti, kas pamatojās uz centralizēto pārskatu saskaņā ar *RECIST* novērtēšanas kritērijiem, uzrādīja statistiski nozīmīgu atšķirību dzīvildzes bez slimības progresēšanā pacientiem, kuri lietoja kabozantinību, un pacientiem, kuri lietoja placebo: pacientiem kabozantiniba grupā vidējā dzīvildze bija 11,2 mēneši salīdzinājumā ar 4,0 mēnešiem pacientiem placebo grupā (stratificētā riska attiecība 0,28; 95% TI: 0,19, 0,40; p <0,0001; 1. attēls). Dzīvildzes bez slimības progresēšanas rezultāti bija viendabīgi visās novērtētajās sākotnējo rādītāju un demogrāfiskajās (ieskaitot iepriekšēju terapiju ar tirozīnkināzes inhibitoriem (kuru sastāvā varēja būt vielas, kas iedarbojās uz ar anti-angiogēnēzi saistītajiem ceļiem), *RET* mutācijas statusa (tajā skaitā pacientiem bez dokumentētas *RET* mutācijas), iepriekšējas pretvēža terapijas vai staru terapijas statusa vai kaulu metastāžu esamības apakšgrupās.

Kopējās atbildes reakcijas rādītāji pacientiem kabozantiniba un placebo grupā bija attiecīgi 27,9% un 0% (p <0,0001; 2. tabula). Objektīvo atbildes reakciju vidējais ilgums pacientiem kabozantiniba grupā bija 14,6 mēneši (95% TI: 11,1, 17,5).

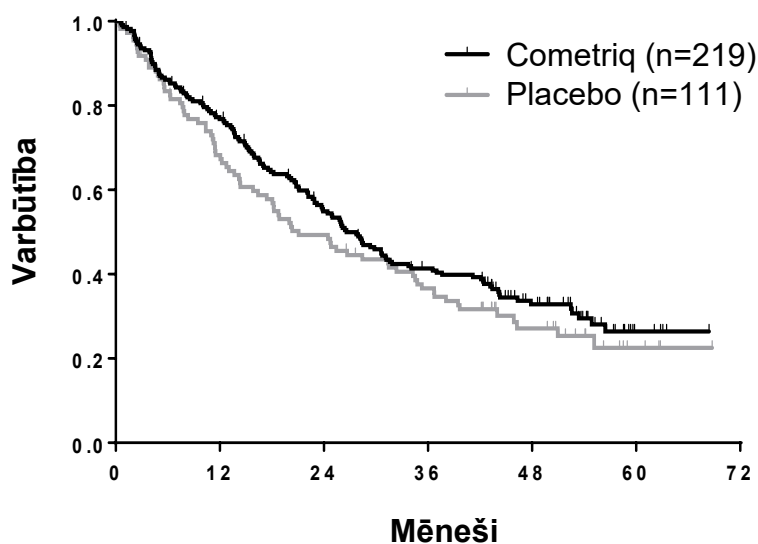
1. attēls. Kaplāna-Meijera dzīvildzes bez slimības progresēšanas līkne



Riskam pakļauto pacientu skaits								
Mēnesis	0	3	6	9	12	15	18	21
Cometriq	219	121	78	55	31	12	2	1
Placebo	111	35	11	6	3	2	0	0

Kopējās dzīvildzes beigu analīze tika veikta pēc 218 notikumiem (nāvēm), un tā parāda paaugstināšanās tendenci 5,5 mēnešu ilgā vidējā dzīvildzē kabozantiniba grupā: 26,6 mēneši ilga vidējā dzīvildze, lietojot kabozantinibu, salīdzinājumā ar 21,1 mēnesi ilgu dzīvildzi, lietojot placebo (risika attiecība = 0,85 [95 % TI: 0,64, 1,12], p=0,2409).

2. attēls. Kaplāna-Meijera līkne. Kopējā dzīvildze



2. tabula. Galveno efektivitātes rezultātu kopsavilkums

	Kabozantinibs	Placebo
Vidējā dzīvildze bez slimības progresēšanas	11,2 mēneši	4,0 mēneši
	Riska attiecība: 0,28 (0,19, 0,40) p<0,0001	
Vidējā kopējā dzīvildze	26,6 mēneši	21,1 mēneši
	Riska attiecība: 0,85 (0,64, 1,12) p = 0,2409	
Kopējās atbildes reakcijas rādītājs^a (95% TI)	27,9% (21,9%, 34,5%)	0%
	p<0,0001	
Atbildes reakcijas ilgums; vidējais (95% TI)	14,6 mēneši (11,1, 17,5)	Nav piemērojams
Slimības kontroles rādītājs^b (95% TI)	55,3% (48,3%, 62,2%)	13,5% (7,6%, 21,6%)
Atbildes reakcija pēc kalcitonīna^a	47% (49/104) ^c	3% (1/40) ^c
Atbildes reakcija pēc CEA^a	33% (47/143) ^c	2% (1/55) ^c

^a Atbildes reakcija = pilnīga + daļēja atbildes reakcija.

^b Slimības kontroles rādītājs = stabila slimība + kopējās atbildes reakcijas rādītājs.

^c Iekļauti pacienti, kuriem bija novērtējama atbildes reakcija.

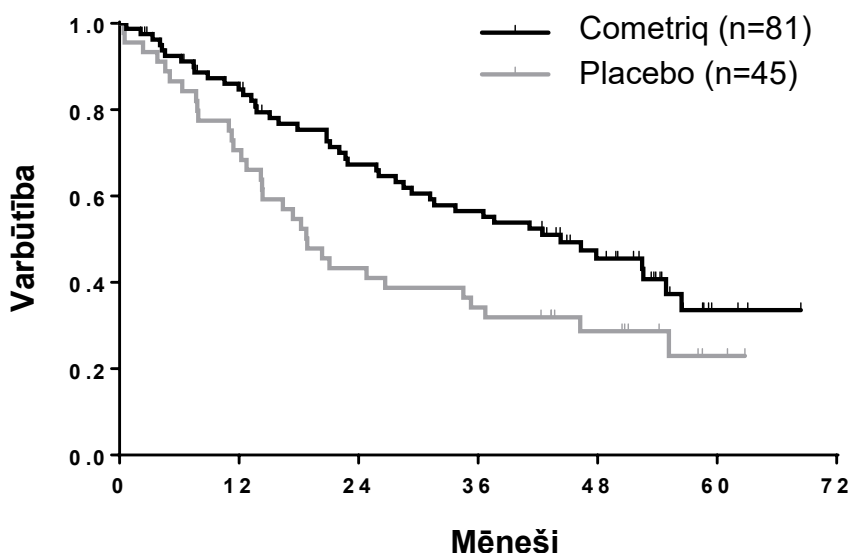
RET mutācijas statuss

No 215 pacientiem, kuru dati bija pietiekami, lai noteiktu mutāciju statusu, 78,6% (n = 169) tika klasificēti kā *RET* mutācijas pozitīvi (126 no viņiem bija M918T mutācijas pozitīvi) un 21,4% (n = 46) — kā *RET* mutācijas negatīvi. Pārējiem 115 pacientiem *RET* mutācijas statusu nevarēja noteikt vai arī tas nebija skaidrs. Pacienti visās trīs apakšgrupās uzrādīja ilgāku dzīvildzi bez slimības progresēšanas kabozantiniba grupā salīdzinājumā ar placebo grupu (risku attiecība *RET* mutācijas pozitīvu pacientu, negatīvu pacientu un nezināma statusa apakšgrupā bija attiecīgi 0,23, 0,53 un 0,30). Izmēritie objektīvās atbildes reakcijas rādītāji šajās apakšgrupās kopumā bija atbilstoši dzīvildzes bez slimības progresēšanas rezultātiem — *RET* mutācijas pozitīvu pacientu, negatīvu pacientu un nezināma statusa apakšgrupā audzēja atbildes reakcijas rādītāji bija attiecīgi 32%, 22% un 25%.

Turpmākā ģenētiskā analīze liecināja, ka nelielai daļai pacientu konstatētas somatiskās audzēja mutācijas *HRAS*, *KRAS* vai *NRAS*. Šiem pacientiem (n = 16) bija nozīmīga dzīvildzes bez slimības progresēšanas pagarināšanās (risku attiecība 0,15) un objektīvās atbildes reakcijas rādītājs 31%. *RET* mutācijas negatīviem pacientiem bez pierādījumiem par *RAS* mutāciju (n = 33) bija mazāks ieguvums attiecībā uz dzīvildzi bez slimības progresēšanas, lietojot kabozantinību (risku attiecība 0,87), un mazāks atbildes reakcijas rādītājs (18%) salīdzinājumā ar citām mutācijas apakšgrupām.

Nozīmīga kopējās dzīvildzes uzlabošanās tika novērota *RET* M918T mutācijas pozitīvu pacientu apakšgrupā (n=81/219 kabozantiniba grupā): 44,3 mēneši kabozantiniba grupā salīdzinājumā ar 18,9 mēnešiem placebo grupā (risku attiecība = 0,60, p=0,0255). Kopējā dzīvildzē nenovēroja uzlabošanos *RET* M918T mutācijas negatīvu pacientu un nezināma statusa apakšgrupā.

3. attēls. Kaplāna-Meijera likne. Kopējās dzīvildzes analīze pacientu ar *RET* M918T mutāciju grupā



Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus kabozantinībam vienā vai vairākās pediatriiskās populācijas apakšgrupās ļaundabīgu norobežotu audzēju ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”.

Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc kabozantinība iekšķīgas lietošanas maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 2-5 stundu laikā. Plazmas koncentrācijas laika profili liecina, ka otrais uzsūkšanās maksimums rodas aptuveni 24 stundas pēc lietošanas, kas norāda, ka kabozantinībs var būt pakļauts enterohepatiskai recirkulācijai.

Atkārtotu kabozantinība 140 mg devu lietošana vienreiz dienā 19 dienas izraisīja vidēji aptuveni 4-5 kārtīgu kabozantinība uzkrāšanos (pamatojoties uz AUC) salīdzinājumā ar vienas devas lietošanu; līdzsvara stāvoklis tika sasniegts aptuveni līdz 15. dienai.

Treknis ēdiens mēreni palielināja C_{max} un AUC vērtības (attiecīgi 41% un 57%), salīdzinot ar vērtībām veseliem brīvprātīgajiem, lietojot tukšā dūšā iekšķīgi vienu kabozantinība 140 mg devu. Informācijas par precīzu ēdiena ietekmi, ja maltīte tiek ieturēta 1 stundu pēc kabozantinība lietošanas, nav.

Izkliede

Kabozantinībs lielā mērā saistās ar cilvēka plazmas proteīniem *in vitro* ($\geq 99,7\%$). Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas modeli, izklijes tilpums ir aptuveni 349 l ($SE: \pm 2,73\%$). Saistīšanās ar olbaltumvielām nebija mainījies pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru vai aknu darbības traucējumiem.

Biotransformācija

Kabozantinībs tika metabolizēts *in vivo*. Kad iedarbība (AUC) bija par 10% lielāka nekā pamatvielai, plazmā tika konstatēti četri metabolīti — XL184-N-oksīds, XL184 amīdu sadalīšanās produkts, XL184-monohidroksisulfāts un 6-desmetil-amīda sadalīšanās produkta sulfāts. Katrs no diviem nekonjugētiem metabolītiem (XL184-N-oksīds un XL184 amīdu sadalīšanās produkts), kuriem

piemīt <1% no kabozantiniba pamatvielas kināzes inhibīcijas mērķa potenciāla, izraisa <10% no kopējās ar zālēm saistītās iedarbības plazmā.

Kabozantinibs ir *CYP3A4* metabolisma substrāts *in vitro*, jo *CYP3A4* neitralizējošā antiivela līdz >80% inhibēja metabolīta XL184-N-oksīda veidošanos *NADPH* katalizētajā cilvēka aknu mikrosomu inkubācijā; turpretim *CYP1A2*, *CYP2A6*, *CYP2B6*, *CYP2C8*, *CYP2C19*, *CYP2D6* un *CYP2E1* neitralizējošās antiivelas neietekmēja kabozantiniba metabolītu veidošanos. *CYP2C9* neitralizējošajai antiivelai bija minimāla ietekme uz kabozantiniba metabolītu veidošanos (t.i., samazināšanās par <20%).

Eliminācija

Kabozantiniba eliminācijas pusperiods plazmā vienas devas pētījumos ar veselīgiem brīvprātīgajiem ir aptuveni 120 stundas. Populācijas farmakokinētikas analizē klīrensa vidējā noteiktā vērtība līdzsvara stāvoklī vēža pacientiem bija 4,4 l/h. 48 dienu ilgā datu apkopošanas periodā pēc vienas veselo brīvprātīgo lietotās ¹⁴C-kabozantiniba devas aptuveni 81% no kopējās radioaktivitātes devas tika konstatēts izkārnījumos (54%) un urīnā (27%).

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Nieru darbības traucējumi

Pētījuma, kurā piedalījās pacienti ar nieru darbības traucējumiem, rezultāti liecina, ka pēc mazāko kvadrātu metodes aprēķināto vidējo ģeometrisko vērtību koeficienti kabozantinibam plazmā, C_{max} un AUC_{0-inf} bija attiecīgi par 19% un 30% augstāki pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (C_{max} 90% TI no 91,60% līdz 155,51%, AUC_{0-inf} 90% TI no 98,79% līdz 171,26%) un attiecīgi par 2% un 6–7% augstāki (C_{max} 90% TI no 78,64% līdz 133,52%, AUC_{0-inf} 90% TI no 79,61% līdz 140,11%) pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem ir normāla nieru darbība. Pacienti ar smagiem nieru darbības traucējumiem nav pētīti.

Aknu darbības traucējumi

Pētījuma, kurā piedalījās pacienti ar aknu darbības traucējumiem, rezultāti liecina, ka iedarbība (AUC_{0-inf}) palielinājās par 81% un 63% pacientiem attiecīgi ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (AUC_{0-inf} 90% TI no 121,44% līdz 270,34% pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem un no 107,37% līdz 246,67% — pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem). Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav pētīti.

Rase

Dati, lai noteiktu farmakokinētikas atšķirības atkarībā no rases, nav pieejami.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Blakusparādības, kas nav novērotas klīniskajos pētījumos, bet ir novērotas pētījumos ar dzīvniekiem, izmantojot klīniskajā praksē lietotajām līdzīgas devas un iedarbības ilgumu, kā arī iespējami atbilstošu lietošanas veidu, ir šādas.

Atkārtotas devas toksicitātes pētījumos ar žurkām un suņiem, kas ilga līdz 6 mēnešiem, toksicitātes mērķorgāni bija kuņģa-zarnu trakts, kaulu smadzenes, limfoidie audi, nieres, virsnieru dziedzeri un reproduktīvās sistēmas audi. Devu līmenis, kuru lietojot nenovēro nevēlamās blakusparādības (*NOAEL*), šajās atradēs bija zemāks par klīniskās iedarbības līmeni cilvēkam, lietojot paredzēto terapeitisko devu.

Kabozantinibs neuzrādīja mutagēnu vai klastogēnu potenciālu standarta genotoksicitātes testos. Kabozantiniba kancerogēnais potenciāls ir novērtēts divām sugām: rasH2 transģenām pelēm un *Sprague-Dawley* žurkām. 2 gadu kancerogenitātes pētījumā ar žurkām ar kabozantiniba iedarbību saistītās audzēju atrades bija palielināta labdabīgu feohromocitomu, atsevišķi vai kopā ar ļaundabīgu feohromocitomu/kompleksu virsnieru serdes ļaundabīgu feohromocitomu abiem dzimumiem pie iedarbības, kas bija krietni zemāka par klīniskās iedarbības līmeni cilvēkam, sastopamība. Žurkām

novēroto jaunveidojumu klīniskā nozīme ir neskaidra, bet, visticamāk, zema. Kabozantinibs nebija kancerogēns rasH2 peles modelī pie iedarbības, kas nedaudz pārsniedza cilvēkam paredzēto terapeitisko iedarbību.

Fertilitātes pētījumi ar žurkām liecināja par samazinātu tēviņu un mātīšu fertilitāti. Turklāt iedarbības līmenī, kas bija zemāks par klīniskās iedarbības līmeni cilvēkam, lietojot paredzēto terapeitisko devu, suņu tēviņiem tika novērota hipospermatogēnēze.

Embrija/augļa attīstības pētījumi tika veikti ar žurkām un trušiem. Žurkām kabozantinibs izraisīja pēcimplantācijas augļu bojāeju, augļa tūsku, lūpas/aukslēju šķeltni, ādas aplāziju un savītu vai neattīstītu asti. Trušiem kabozantinibs izraisīja augļu mīksto audu izmaiņas (samazinātu liesas izmēru, mazu plaušas vidējo daivu vai tās trūkumu) un palielināja kopējo augļa anomāliju biežumu. *NOEL* embrija/augļa toksicitātes un teratogēnas iedarbības pētījumu atradēs bija zemāks par klīniskās iedarbības līmeni cilvēkam, lietojot paredzēto terapeitisko devu.

Jaunām žurkām (salīdzināmas ar pediatrijas pacientiem, kas vecāki par 2 gadiem), kas saņēma kabozantinību, palielinājās leikocītu skaits, samazinājās hematopoēze, bija dzimumbriedumu sasniegušu/nenobriedušu mātīšu reproduktīvā sistēma (bez aizkavētas maksts atvēršanās), zobu patoloģijas, samazinājās minerālvielu saturs kaulos un kaulu blīvums, tika novērota aknu pigmentācija un žultsvada hiperplāzija. Atrades dzemdē/olnīcās un samazinātā hematopoēze bija pārejošas, turpretim ietekme uz kaulu rādītājiem un aknu pigmentāciju bija noturīga. Novērtējums jaunām žurkām (salīdzināmas ar pediatrijas pacientiem, kas jaunāki par 2 gadiem) nav veikts.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Mikrokristāliskā celuloze
Kroskarmelozes nātrijs sāls
Nātrijs cietes glikolāts
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Stearīnskābe

Kapsulas apvalks

Želatīns
Melnais dzelzs oksīds (E172) (tikai 20 mg kapsulām)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172) (tikai 80 mg kapsulām)
Titāna dioksīds (E171)

Uzdrukātais tinte

Šellaka
Melnais dzelzs oksīds (E172)
Propilēnglikols

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PE/PHTFE alumīnija blisteri ar folijas pamatni, noslēgti aizvalcētā sekundārā iepakojumā.

Blistera plāksnītes satur vienu no divām tālāk norādītajām kapsulu kombinācijām:

7 x 20 mg un 7 x 80 mg kapsulas (deva: 100 mg/dienā; 7 dienām)

21 x 20 mg un 7 x 80 mg kapsulas (deva: 140 mg/dienā; 7 dienām)

28 dienu iepakojums satur:

56 kapsulas (4 blistera plāksnītes: 7 x 20 mg un 7 x 80 mg kapsulas) (deva: 100 mg/dienā; 28 dienām)

112 kapsulas (4 blistera plāksnītes: 21 x 20 mg un 7 x 80 mg kapsulas) (deva: 140 mg/dienā;

28 dienām)

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Ipsen Pharma

65 quai Georges Gorse

92100 Boulogne-Billancourt

Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/890/002 7 x 20 mg un 7 x 80 mg kapsulas (deva: 100 mg/dienā; 7 dienām)

EU/1/13/890/003 21 x 20 mg un 7 x 80 mg kapsulas (deva: 140 mg/dienā; 7 dienām)

EU/1/13/890/005 56 kapsulas (4 blistera plāksnītes: 7 x 20 mg un 7 x 80 mg kapsulas) (deva: 100 mg/dienā; 28 dienām)

EU/1/13/890/006 112 kapsulas (4 blistera plāksnītes: 21 x 20 mg un 7 x 80 mg kapsulas) (deva: 140 mg/dienā; 28 dienām)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2014. gada 21. marts

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 8. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

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

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14. panta 7. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
<p>Devu salīdzināšanas pētījums (<i>XL-184-401</i>) (140 mg salīdzinājumā ar 60 mg), kurā piedalās 112 pacienti ar iedzimtu vai sporādisku medulāru vairogdziedzera vēzi.</p> <p>Pētījumam būs piemēroti pacienti ar sporādisku un iedzimtu medulāra vairogdziedzera vēža formu. Audzēja ģenētiskajai analīzei pacientiem, kuri ir iekļauti devu salīdzināšanas pētījumā, ir jāpaņem svaigi audzēja audu paraugi no jaunākajām metastāžu vietām.</p> <p>Paraugi tiks rūpīgi novērtēti, lai atklātu <i>RET</i> un <i>RAS</i> mutācijas. Sākumā tiks veikta audzēja audu histoloģiskā izmeklēšana, manuāla audzēja bagātināšana un DNS izolēšana. Tiks izvērtēta iegūto DNS paraugu kvalitāte, veicot amplifikācijas testu pamatojoties uz polimerāzes ķēdes reakciju un sekvencēšanu pēc Sengera metodes <i>M918T</i> mutācijas <i>RET</i>. Ja sākotnējais paraugs neizturēs kvalitātes testu pamatojoties uz polimerāzes ķēdes reakciju vai sekvencēšanas testu pēc Sengera metodes, būs nepieciešams rezerves paraugs. Tiks veikta <i>RET</i> 10., 11., 13., 14., 15. un 16. eksona, kas aptver lielāko daļu zināmo <i>RET</i> mutāciju, nākamās paaudzes sekvencēšana. Turklāt tiks vērtēta mutāciju klātbūtne paraugu <i>RAS</i> gēnu karstajos punktos (<i>HRAS</i>, <i>KRAS</i> un <i>NRAS</i> gēnos).</p> <p>Visām pētāmajām personām (abu devu grupās) būs jāveic farmakokinētikas novērtēšana. Rezultāti tiks izmantoti, lai novērtētu kabozantiniba iedarbību 60 mg un 140 mg devā un papildus raksturotu populācijas farmakokinētikas modeļus un kabozantiniba iedarbības un reakcijas uz to attiecību un iespējamus metabolītus šajā populācijā.</p>	<p>2020. gada 30. septembris</p>

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

BLISTERA PLĀKSNĪTE, 60 mg deva

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

COMETRIQ 20 mg cietās kapsulas
Cabozantinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur kabozantiniba (S)-malātu, kas ir ekvivalents 20 mg kabozantiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietās kapsulas
20 mg
60 mg deva

Iepakojums 60 mg dienas devai
21 x 20 mg kapsula (deva: 60 mg/dienā; 7 dienām)
Katra 60 mg dienas deva sastāv no trīs pelēkām 20 mg kapsulām.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Lietošanas instrukcija atrodas maisiņā.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Dozēšanas instrukcijas
Katru dienu lietot vienā rindā izkārtotās kapsulas atsevišķi no uztura (pacientiem jāatturas no maltītes vismaz 2 stundas pirms un 1 stundu pēc kapsulu lietošanas). Pierakstīt pirmās devas lietošanas datumu.

1. Iespiest aizsargpārklājumu



2. Noplēst papīra pamatni



3. Izspiest kapsulu cauri folijai



8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.
Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/890/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

COMETRIQ 20 mg
Deva: 60 mg/dienā

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE 28 DIENU IEPAKOJUMAM, 60 mg deva (ieskaitot BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

COMETRIQ 20 mg cietās kapsulas
Cabozantinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur kabozantiniba (S)-malātu, kas ir ekvivalents 20 mg kabozantiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

60 mg deva

28 dienu iepakojums: 84 kapsulas (4 blistera plāksnītes, katrā plāksnītē 21 x 20 mg kapsula), deva: 60 mg/dienā; 28 dienām.

Katra 60 mg dienas deva sastāv no trīs pelēkām 20 mg kapsulām.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Skatīt dozēšanas instrukcijas atsevišķām blistera plāksnītēm.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.
Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/890/004 84 kapsulas (4 blistera plāksnītes, katrā plāksnītē 21 x 20 mg kapsula) (deva:
60 mg/dienā; 28 dienām)

13. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

COMETRIQ 20 mg
Deva: 60 mg/dienā

19. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

20. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

BLISTERA PLĀKSNĪTE, 28 DIENU IEPAKOJUMS, 60 mg deva (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

COMETRIQ 20 mg cietās kapsulas
Cabozantinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur kabozantiniba (S)-malātu, kas ir ekvivalents 20 mg kabozantiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietās kapsulas
20 mg
60 mg deva

21 x 20 mg kapsula (deva: 60 mg/dienā; 7 dienām). 28 dienu iepakojuma sastāvdaļa, ko nedrīkst pārdot atsevišķi.

Iepakojums 60 mg dienas devai
Katra 60 mg dienas deva sastāv no trīs pelēkām 20 mg kapsulām.

5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Lietošanas instrukcija atrodas maisiņā.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Dozēšanas instrukcijas
Katru dienu lietot vienā rindā izkārtotās kapsulas atsevišķi no uztura (pacientiem jāatturas no maltītes vismaz 2 stundas pirms un 1 stundu pēc kapsulu lietošanas). Pierakstīt pirmās devas lietošanas datumu.

1. Iespiest aizsargpārklājumu



2. Noplēst papīra pamatni



3. Izspiest kapsulu cauri folijai



8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.
Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/890/004 84 kapsulas (4 blistera plāksnītes, katrā plāksnītē 21 x 20 mg kapsula) (deva: 60 mg/dienā; 28 dienām)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

BLISTERA PLĀKSNĪTE, 100 mg deva

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

COMETRIQ 20 mg cietās kapsulas
COMETRIQ 80 mg cietās kapsulas
Cabozantinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur kabozantiniba (S)-malātu, kas ir ekvivalents 20 mg vai 80 mg kabozantiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietās kapsulas
20 mg un 80 mg
100 mg deva

Iepakojums 100 mg dienas devai
7 x 20 mg kapsulas un 7 x 80 mg kapsulas (deva: 100 mg/dienā; 7 dienām)
Katra 100 mg dienas deva sastāv no vienas pelēkās 20 mg kapsulas un vienas oranžās 80 mg kapsulas kombinācijas.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Lietošanas instrukcija atrodas maisiņā.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Dozēšanas instrukcijas
Katru dienu lietot vienā rindā izkārtotās kapsulas atsevišķi no uztura (pacienti jāatturas no maltītes vismaz 2 stundas pirms un 1 stundu pēc kapsulu lietošanas). Pierakstīt pirmās devas lietošanas datumu.

1. Iespiest aizsargpārklājumu



2. Noplēst papīra pamatni



3. Izspiest kapsulu cauri folijai



8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.
Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/890/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

COMETRIQ 20 mg

COMETRIQ 80 mg
Deva: 100 mg/dienā

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE 28 DIENU IEPAKOJUMAM, 100 mg deva (ieskaitot BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

COMETRIQ 20 mg cietās kapsulas
COMETRIQ 80 mg cietās kapsulas
Cabozantinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur kabozantiniba (S)-malātu, kas ir ekvivalents 20 mg vai 80 mg kabozantiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

100 mg deva

28 dienu iepakojums: 56 kapsulas (4 blistera plāksnītes: 7 x 20 mg kapsulas un 7 x 80 mg kapsulas), deva: 100 mg/dienā; 28 dienām.

Katra 100 mg dienas deva sastāv no vienas pelēkās 20 mg kapsulas un vienas oranžās 80 mg kapsulas kombinācijas.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Skatīt dozēšanas instrukcijas atsevišķām blistera plāksnītēm.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.
Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/890/005 56 kapsulas (4 blistera plāksnītes: 7 x 20 mg un 7 x 80 mg kapsulas) (deva: 100 mg/dienā; 28 dienām)

13. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
Deva: 100 mg/dienā

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

BLISTERA PLĀKSNĪTE, 28 DIENU IEPAKOJUMS, 100 mg deva (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

COMETRIQ 20 mg cietās kapsulas
COMETRIQ 80 mg cietās kapsulas
Cabozantinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur kabozantiniba (S)-malātu, kas ir ekvivalents 20 mg vai 80 mg kabozantiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietās kapsulas
20 mg un 80 mg
100 mg deva

7 x 20 mg kapsulas un 7 x 80 mg kapsulas (deva: 100 mg/dienā; 7 dienām). 28 dienu iepakojuma sastāvdaļa, ko nedrīkst pārdot atsevišķi.

Iepakojums 100 mg dienas devai

Katra 100 mg dienas deva sastāv no vienas pelēkās 20 mg kapsulas un vienas oranžās 80 mg kapsulas kombinācijas.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Lietošanas instrukcija atrodas maisiņā.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Dozēšanas instrukcijas

Katru dienu lietot vienā rindā izkārtotās kapsulas atsevišķi no uztura (pacienti jāatturas no maltītes vismaz 2 stundas pirms un 1 stundu pēc kapsulu lietošanas). Pierakstīt pirmās devas lietošanas datumu.

1. Iespiest aizsargpārklājumu



2. Noplēst papīra pamatni



3. Izspiest kapsulu cauri folijai



8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.
Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/890/005 56 kapsulas (4 blistera plāksnītes: 7 x 20 mg un 7 x 80 mg kapsulas) (deva: 100 mg/dienā; 28 dienām)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

BLISTERA PLĀKSNĪTE, 140 mg deva

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

COMETRIQ 20 mg cietās kapsulas
COMETRIQ 80 mg cietās kapsulas
Cabozantinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur kabozantiniba (S)-malātu, kas ir ekvivalents 20 mg vai 80 mg kabozantiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietās kapsulas
20 mg un 80 mg
140 mg deva

Iepakojums 140 mg dienas devai
21 x 20 mg kapsula un 7 x 80 mg kapsulas (deva: 140 mg/dienā; 7 dienām)
Katra 140 mg dienas deva sastāv no trīs pelēko 20 mg kapsulu un vienas oranžās 80 mg kapsulas kombinācijas.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Lietošanas instrukcija atrodas maisiņā.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Dozēšanas instrukcijas
Katru dienu lietot vienā rindā izkārtotās kapsulas atsevišķi no uztura (pacientiem jāatturas no maltītes vismaz 2 stundas pirms un 1 stundu pēc kapsulu lietošanas). Pierakstīt pirmās devas lietošanas datumu.

1. Iespiest aizsargpārklājumu



2. Noplēst papīra pamatni



3. Izspiest kapsulu cauri folijai



8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.
Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/890/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
Deva: 140 mg/dienā

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE 28 DIENU IEPAKOJUMAM, 140 mg deva (AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

COMETRIQ 20 mg cietās kapsulas
COMETRIQ 80 mg cietās kapsulas
Cabozantinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur kabozantiniba (S)-malātu, kas ir ekvivalents 20 mg vai 80 mg kabozantiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

140 mg deva

28 dienu iepakojums: 112 kapsulas (4 blistera plāksnītes: 21 x 20 mg kapsula un 7 x 80 mg kapsulas), deva: 140 mg/dienā; 28 dienām.

Katra 140 mg dienas deva sastāv no trīs pelēko 20 mg kapsulu un vienas oranžās 80 mg kapsulas kombinācijas.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Skatīt dozēšanas instrukcijas atsevišķām blistera plāksnītēm.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.
Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/890/006 112 kapsulas (4 blistera plāksnītes: 21 x 20 mg un 7 x 80 mg kapsulas) (deva: 140 mg/dienā; 28 dienām)

13. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
Deva: 140 mg/dienā

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

BLISTERA PLĀKSNĪTE, 28 DIENU IEPAKOJUMS, 140 mg deva (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

COMETRIQ 20 mg cietās kapsulas
COMETRIQ 80 mg cietās kapsulas
Cabozantinib

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra cietā kapsula satur kabozantiniba (S)-malātu, kas ir ekvivalents 20 mg vai 80 mg kabozantiniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Cietās kapsulas
20 mg un 80 mg
140 mg deva

21 x 20 mg kapsula un 7 x 80 mg kapsulas (deva: 140 mg/dienā; 7 dienām). 28 dienu iepakojuma sastāvdaļa, ko nedrīkst pārdot atsevišķi.

Iepakojums 140 mg dienas devai

Katra 140 mg dienas deva sastāv no trīs pelēko 20 mg kapsulu un vienas oranžās 80 mg kapsulas kombinācijas.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Lietošanas instrukcija atrodas maisiņā.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Dozēšanas instrukcijas

Katru dienu lietot vienā rindā izkārtotās kapsulas atsevišķi no uztura (pacienti jāatturas no maltītes vismaz 2 stundas pirms un 1 stundu pēc kapsulu lietošanas). Pierakstīt pirmās devas lietošanas datumu.

1. Iespiest aizsargpārklājumu



2. Noplēst papīra pamatni



3. Izspiest kapsulu cauri folijai



8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.
Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/890/006 112 kapsulas (4 blistera plāksnītes: 21 x 20 mg un 7 x 80 mg kapsulas) (deva: 140 mg/dienā; 28 dienām)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

COMETRIQ 20 mg cietās kapsulas

COMETRIQ 80 mg cietās kapsulas

Cabozantinib (S)-malate

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir COMETRIQ un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms COMETRIQ lietošanas
3. Kā lietot COMETRIQ
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt COMETRIQ
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir COMETRIQ un kādam nolūkam to lieto

COMETRIQ ir zāles, ko lieto medulāra vairogdziedzera vēža — reta vairogdziedzera vēža paveida, ko nevar izņemt ar ķirurģisku iejaukšanos vai kas izplatās uz citām ķermeņa daļām, — ārstēšanai.

COMETRIQ var palēnināt vai apturēt medulāra vairogdziedzera vēža šūnu augšanu. Tas var palīdzēt samazināt ar šī vēža tipu saistīta audzēja apjomu.

2. Kas Jums jāzina pirms COMETRIQ lietošanas

Nelietojiet COMETRIQ šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret kabozantinibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms COMETRIQ lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir paaugstināts asinsspiediens;
- ja Jums ir caureja;
- ja Jums nesenā anamnēzē ir asins atklepošana vai nozīmīga asiņošana;
- ja Jums pēdējā mēneša laikā ir veikta ķirurģiska iejaukšanās (vai tiek plānotas ķirurģiskas procedūras), ieskaitot stomatoloģiskās procedūras;
- ja Jums pēdējo 3 mēnešu laikā ir veikta staru terapija;
- ja Jums ir iekaisīga zarnu slimība (piemēram, Krona slimība, čūlainais kolīts vai divertikulīts);
- ja Jums ir teikts, ka vēzis Jums ir izplatījies uz elpceļiem vai barības vadu;

- ja Jums nesen bijuši asins recekļi kāju asinsvados, insults vai sirdslēkme;
- ja Jūs lietojat zāles sirds ritma kontrolei, Jums ir lēna sirdsdarbība, sirdsdarbības traucējumi vai nepietiekams kalcija, kālija vai magnija līmenis asinīs;
- ja Jums ir smaga aknu vai nieru slimība.

Pastāstiet savam ārstam, ja kāds no šiem punktiem attiecas uz Jums. Jums var būt nepieciešama minēto slimību ārstēšana, vai Jūsu ārsts var nolemt mainīt COMETRIQ devu vai apturēt ārstēšanu pavisam. Skatīt arī 4. punktu (“*Iespējamās blakusparādības*”).

Jums jāpastāsta arī savam zobārstam, ka lietojat COMETRIQ. Ir svarīgi, lai Jūs ārstēšanas ar COMETRIQ laikā ievērotu labu mutes higiēnu.

Bērni un pusaudži

COMETRIQ nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem. COMETRIQ iedarbība uz cilvēkiem, kas jaunāki par 18 gadiem, nav zināma.

Citas zāles un COMETRIQ

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes. Tas nepieciešams tādēļ, ka COMETRIQ var ietekmēt dažu citu zāļu iedarbību, kā arī dažas zāles var ietekmēt COMETRIQ iedarbību. Tas var nozīmēt, ka Jūsu ārstam ir jāmaina lietojamā(-ās) deva(-as).

- Zāles, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanā, piemēram, itrakonazols, ketokonazols un posakonazols.
- Zāles, ko lieto bakteriālu infekciju ārstēšanā (antibiotikas), piemēram, eritromicīns, klaritromicīns un rifampicīns.
- Pretalerģijas zāles, piemēram, feksofenadīns un ranolazīns.
- Steroīdi, ko lieto iekaisuma mazināšanai un vairāku imūnās sistēmas slimību ārstēšanai.
- Zāles, ko lieto epilepsijas un krampju ārstēšanā, piemēram, fenitoīns, karbamazepīns un fenobarbitāls.
- Ārstniecības augu preparāti, kas satur divšķautņu asinszāli (*Hypericum perforatum*) un reizēm lieto depresijas vai ar depresiju saistītu stāvokļu, piemēram, trauksmes, ārstēšanai.
- Zāles, ko lieto asins sašķidrināšanai, piemēram, varfarīns.
- Zāles augsta asinsspiediena vai citu sirds slimību ārstēšanai, piemēram, aliskirēns, ambrisentāns, dabigatrāna eteksilāts, dīgoksīns, talinolols un tolvaptāns.
- Pretdiabēta zāles, piemēram, saksagliptīns un sitagliptīns.
- Zāles podagras ārstēšanai, piemēram, kolhicīns.
- Zāles HIV vai AIDS ārstēšanai, piemēram, ritonavīrs, maravīroks un emtricitabīns.
- Zāles vīrusa infekciju ārstēšanai, piemēram, efavirens.
- Zāles transplantātu atgrūšanas novēršanai (ciklosporīns) un ciklosporīnu saturošas terapijas shēmas reimatoīdā artrīta un psoriāzes ārstēšanai.

Perorālie kontracepcijas līdzekļi

Ja perorālo kontracepcijas līdzekļu lietošanas laikā lietojat COMETRIQ, perorālie kontracepcijas līdzekļi var būt neefektīvi. COMETRIQ lietošanas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc ārstēšanas beigām jums jālieto arī kontracepcijas barjermetode (piemēram, prezervatīvs vai diafragma).

COMETRIQ kopā ar uzturu

COMETRIQ nedrīkst lietot kopā ar uzturu. Jūs nedrīkstat neko ēst vismaz 2 stundas pirms COMETRIQ lietošanas un 1 stundu pēc zāļu lietošanas. Šo zāļu lietošanas laikā izvairieties no greipfrūtus saturošu pārtikas produktu vai dzērienu lietošanas, jo tie var paaugstināt COMETRIQ līmeni asinīs.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ārstēšanas ar COMETRIQ laikā izvairieties no grūtniecības iestāšanās. Ja Jums vai Jūsu partnerei var iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas lietojiet atbilstošus kontracepcijas līdzekļus. Konsultējieties ar ārstu, kurš ar Jums pārrunās piemērotas kontracepcijas metodes COMETRIQ lietošanas laikā. Skatīt 2. punktu.

Pastāstiet savam ārstam, ja ārstēšanas ar COMETRIQ laikā Jums vai Jūsu partnerei ir iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību.

Konsultējieties ar savu ārstu PIRMS COMETRIQ lietošanas, ja Jūs vai Jūsu partnere apsver vai plāno grūtniecību pēc ārstēšanas pabeigšanas. Pastāv iespēja, ka ārstēšana ar COMETRIQ var ietekmēt Jūsu fertilitāti.

Sievietes, kuras lieto COMETRIQ, ārstēšanas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc ārstēšanas beigām nedrīkst barot bērnu ar krūti, jo kabozantinibs un/vai tā metabolīti var izdalīties krūts pienā un kaitēt Jūsu bērnam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ievērojiet piesardzību, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus. Nemiet vērā, ka ārstēšana ar COMETRIQ var izraisīt noguruma vai nespēka sajūtu.

3. Kā lietot COMETRIQ

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Jums jāturpina šo zāļu lietošana, līdz Jūsu ārsts nolems pārtraukt ārstēšanu. Ja Jums rodas nopietnas blakusparādības, Jūsu ārsts var nolemt mainīt Jūsu lietoto devu vai pārtraukt ārstēšanu ātrāk nekā sākotnēji plānots. Jūsu ārsts noteiks, vai ir nepieciešama Jūsu lietotās devas pielāgošana, it īpaši pirmo astoņu COMETRIQ lietošanas nedēļu laikā.

COMETRIQ ir jālieto vienreiz dienā. Atkarībā no Jums parakstītās devas lietojamo kapsulu skaits ir šāds:

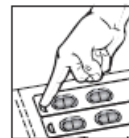
- 140 mg (1 oranžā 80 mg kapsula un 3 pelēkās 20 mg kapsulas);
- 100 mg (1 oranžā 80 mg kapsula un 1 pelēkā 20 mg kapsula);
- 60 mg (3 pelēkās 20 mg kapsulas).

Ārsts nolems, kāda ir Jūsu pareizā deva.

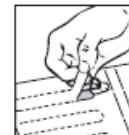
Kapsulas ir iepakotas blistera plāksnītē, kas satur parakstītās devas. Katrā blistera plāksnītē iepakoto kapsulu skaits ir pietiekams septiņu dienu (vienu nedēļu) ilgai lietošanai. Kapsulas ir pieejamas arī 28 dienu iepakojumā, kas satur kapsulas 28 dienām, — 4 blistera plāksnītes, katrā plāksnītē ir kapsulas septiņām dienām.

Katru dienu lietojiet visas vienā rindā izkārtotās kapsulas. Sīkāka informācija par blistera plāksnītēm, tajā skaitā par to, cik kapsulas Jums jālieto un kāds ir kapsulu kopējais skaits katrā blistera plāksnītē, ir sniegta 6. punktā. Lai atcerētos savu devu, laukumā blakus kapsulām ierakstiet datumu, kurā lietojāt pirmo devu. Lai izņemtu kapsulas, rīkojoties šādi:

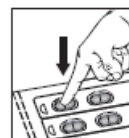
1. Iespiest aizsargpārklājumu



2. Noplēst papīra pamatni



3. Izspiest kapsulu cauri folijai



COMETRIQ **nedrīkst** lietot kopā ar uzturu. Jūs nedrīkstat neko ēst vismaz 2 stundas pirms COMETRIQ lietošanas un 1 stundu pēc zāļu lietošanas. Norijiet kapsulas pa vienai, uzdzerot ūdeni. Neatveriet tās.

Ja esat lietojis COMETRIQ vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis COMETRIQ vairāk nekā norādīts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu, paņemot līdzi kapsulas un šo instrukciju.

Ja esat aizmirsis lietot COMETRIQ

- Ja līdz nākamās devas lietošanai ir palikušas 12 vai vairāk stundas, lietojiet izlaisto devu, tiklīdz par to atceraties. Lietojiet nākamo devu parastā laikā.
- Ja līdz nākamās devas lietošanai ir atlicis mazāk par 12 stundām, nelietojiet izlaisto devu. Lietojiet nākamo devu parastā laikā.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ja Jums rodas blakusparādības, Jūsu ārsts var Jums noteikt mazāku COMETRIQ devu. Jūsu ārsts var Jums parakstīt arī citas zāles, lai palīdzētu kontrolēt blakusparādības.

Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja pamanāt jebkuru no tālāk norādītajām blakusparādībām, jo Jums var būt nepieciešama steidzama ārstēšana:

- Tādi simptomi kā sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana, aizcietējums vai drudzis. Tās var būt kuņģa-zarnu trakta perforācijas — caurumi, kas izveidojas kuņģī vai zarnās un var būt dzīvībai bīstami — pazīmes.
- Pietūkums, sāpes rokās un kājās vai elpas trūkums.
- Nedzīstoša brūce.
- Asins vemšana vai atklepošana (asins var būt gaiši sarkanā krāsā vai atgādināt kafijas biežumus).
- Sāpes mutes dobumā, zobu un/vai žokļa sāpes, pietūkums vai jēlumi mutes dobumā, nejutīgums vai smaguma sajūta žoklī vai zobu kustīgums. Tie var liecināt par žokļa kaulu bojājumiem (osteonekrozi).
- Krampji, galvassāpes, apjukums vai grūtības koncentrēties. Šīs var būt stāvokļa, ko sauc par atgriezeniskas mugurējās leikoencefalopātijas sindromu (*RPLS*), pazīmes. *RPLS* ir retāk novērota nevēlamā blakusparādība (tā rodas mazāk nekā 1 cilvēkam no 100).

Citas blakusparādības ir šādas.

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 cilvēkam no 10)

- Kuņģa darbības traucējumi, tajā skaitā caureja, slikta dūša, vemšana, aizcietējums, gremošanas traucējumi un sāpes vēderā.
- Pūšļi, sāpes rokās vai pēdu apakšās, izsitumi uz ādas vai ādas apsārtums, sausa āda.
- Samazināta ēstgriba, ķermeņa masas samazināšanās, garšas sajūtas izmaiņas.
- Nogurums, vājums, galvassāpes, reibonis.
- Matu krāsas izmaiņas (kļūst gaišāki), matu izkrišana.
- Hipertensija (asinsspiediena paaugstināšanās).
- Apsārtums, pietūkums vai sāpes mutes dobumā vai rīklē, apgrūtināta runa, aizsmakums.
- Izmaiņas asins analīzēs, kuras izmanto vispārējā veselības stāvokļa un aknu darbības kontrolei, pazemināts elektrolītu (piemēram, magnija, kalcija vai kālija).
- Locītavu sāpes, muskuļu spazmas.
- Palielināti limfmezgli.

Bieži (var rasties līdz 1 cilvēkam no 10)

- Trauksme, depresija, apjukums.
- Vispārējas sāpes, sāpes krūtīs vai muskuļu sāpes, ausu sāpes, troksnis ausīs.
- Ekstremitāšu vājums, samazināta jutība vai durstīšanas sajūta ekstremitātēs.
- Drebuļi, trīces.
- Dehidratācija.
- Iekaisums vēdera dobumā vai aizkuņģa dziedzera iekaisums.
- Lūpu un mutes kaktiņu iekaisums.
- Matu sakņu iekaisums, pinnes, pūšļi (uz citām ķermeņa daļām, izņemot plaukstas un pēdas).
- Sejas un citu ķermeņa daļu pietūkums.
- Garšas sajūtas zudums.
- Hipotensija (asinsspiediena pazemināšanās).
- Priekškambaru fibrilācija (ātra un neparasta sirdsdarbība).
- Ādas krāsas izmaiņas (kļūst gaišāka), zvīņaina āda, neparasti bāla āda.
- Patoloģiska matu augšana.
- Hemoroīdi.
- Pneimonija.
- Sāpes mutes dobumā, zobu un/vai žokļa sāpes, pietūkums vai jēlumi mutes dobumā, nejutīgums vai smaguma sajūta žoklī vai zobu kustīgums.
- Samazināta vairogdziedzera aktivitāte; iespējamie simptomi var būt nogurums, ķermeņa masas palielināšanās, aizcietējums, salšanas sajūta un sausa āda.
- Plīsums, caurums vai asiņošana kuņģī vai zarnās, anālās atveres iekaisums vai plīsums, asiņošana plaušās vai trahejā (elpceļos).
- Patoloģiska audu savienošāšanās trahejā (elpceļos), barības vadā vai plaušās.
- Abscess (strutu uzkrāšanās, ar pietūkumu un iekaisumu) vēdera dobumā, iegurnī vai zobu/smaganu abscess.
- Asins recekļi vēnās un plaušās.
- Trieka.
- Sēnīšu infekcija (ādas, mutes dobuma vai dzimumorgānu).
- Brūces, kuru sadzīšana ir apgrūtināta.
- Olbaltums vai asins urīnā, žultsakmeņi, sāpīga urinēšana.
- Neskaidra redze.
- Bilirubīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (kas var izraisīt dzelti/dzeltenu ādas vai acu krāsu).
- Proteīnu līmeņa pazemināšanās asinīs.

Retāk (var rasties 1 cilvēkam no 100)

- Barības vada iekaisums; iespējamie simptomi ir grēmas, sāpes krūtīs, slikta dūša, garšas sajūtas izmaiņas, vēdera uzpūšanās, atraugas un gremošanas traucējumi.
- Plīsums vai patoloģiska audu savienošana gremošanas sistēmā; iespējamie simptomi ir stipras vai pastāvīgas sāpes vēderā.
- Plaušu infekcija vai iekaisums, plaušu kolapss.
- Ādas čūlas, cistas, sarkani plankumi uz sejas vai augšstilbiem.
- Sāpes sejā.
- Izmaiņas asinsreces analīžu vai asins šūnu analīžu rezultātos.
- Muskuļu koordinācijas zudums, skeleta muskuļu bojājums.
- Uzmanības zudums, samaņas zudums, runas izmaiņas, delīrijs, patoloģiski sapņi.
- Asins recekļi artērijās.
- Sāpes krūtīs nosprostotu artēriju dēļ, ātra sirdsdarbība.
- Aknu bojājums, nieru mazspēja.
- Dzirdes traucējumi.
- Acs iekaisums, katarakta.
- Menstruāciju izbeigšanās, asiņošana no maksts.
- Stāvoklis, ko sauc par mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindromu (*PRES*) vai atgriezeniskas mugurējās leikoencefalopātijas sindromu (*RPLS*), kuram ir tādi simptomi kā krampji, galvassāpes, apjukums vai grūtības koncentrēties.

Nav zināmi (nav zināms biežums)

- Sirdslēkme.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt COMETRIQ

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera plāksnītes pēc “Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko COMETRIQ satur

Aktīvā viela ir kabozantinība (S)-malāts.

COMETRIQ 20 mg kapsulas satur kabozantinība (S) malātu, kas ir ekvivalents 20 mg kabozantinība.
COMETRIQ 80 mg kapsulas satur kabozantinība (S) malātu, kas ir ekvivalents 80 mg kabozantinība.

Citas sastāvdaļas ir:

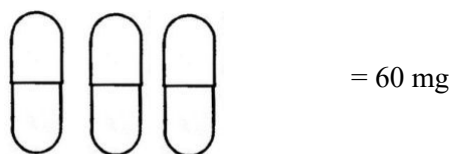
- **Kapsulas saturs:** mikrokristāliskā celuloze, kroskarmelozes nātrija sāls, nātrija cietes glikolāts, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds un stearīnskābe.
- **Kapsulas apvalks:** želatīns un titāna dioksīds (E 171);
 - 20 mg kapsulas satur arī melno dzelzs oksīdu (E172);
 - 80 mg kapsulas satur arī sarkano dzelzs oksīdu (E172);
- **Uzdrukas tinte:** šellaka glazūra, melnais dzelzs oksīds (E172) un propilēnglikols.

COMETRIQ ārējais izskats un iepakojums

COMETRIQ 20 mg kapsulas ir pelēkā krāsā, un tām vienā pusē ir uzdrukāts uzraksts “XL184 20mg”.
COMETRIQ 80 mg kapsulas ir oranžā krāsā, un tām vienā pusē ir uzdrukāts uzraksts “XL184 80mg”.

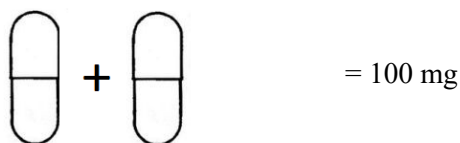
COMETRIQ kapsulas ir iepakotas blistera plāksnītēs atbilstoši parakstītajai devai. Katra blistera plāksnīte satur zāļu daudzumu, kas ir pietiekams 7 dienām. Katra blistera plāksnītes rinda satur dienas devu.

Blistera plāksnīte ar 60 mg dienas devām satur divdesmit vienu 20 mg kapsulu — kopā 7 dienas devas. Katra dienas deva ir izvietota vienā rindā un satur trīs 20 mg kapsulas:



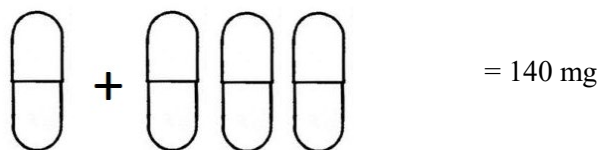
trīs pelēkās 20 mg kapsulas

Blistera plāksnīte ar 100 mg dienas devām satur septiņas 80 mg kapsulas un septiņas 20 mg kapsulas — kopā 7 dienas devas. Katra dienas deva ir izvietota vienā rindā un satur vienu 80 mg kapsulu un vienu 20 mg kapsulu:



viena oranžā 80 mg kapsula + viena pelēkā 20 mg kapsula

Blistera plāksnīte ar 140 mg dienas devām satur septiņas 80 mg kapsulas un divdesmit vienu 20 mg kapsulu — kopā 7 dienas devas. Katra dienas deva ir izvietota vienā rindā un satur vienu 80 mg kapsulu un trīs 20 mg kapsulas:



viena oranžā 80 mg kapsula + trīs pelēkās 20 mg kapsulas

COMETRIQ kapsulas ir pieejamas arī 28 dienu iepakojumos:

84 kapsulas (4 blistera plāksnītes, katrā plāksnītē 21 x 20 mg kapsula) (deva: 60 mg/dienā);
56 kapsulas (4 blistera plāksnītes: 7 x 20 mg un 7 x 80 mg kapsulas) (deva: 100 mg/dienā);

112 kapsulas (4 blistera plāksnītes: 21 x 20 mg un 7 x 80 mg kapsulas) (deva: 140 mg/dienā).

Katrs 28 dienu iepakojums satur zāļu daudzumu, kas ir pietiekams 28 dienām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

Ipsen NV Guldensporenpark 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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen EΠE

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

España

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

France, Hrvatska, Slovenija

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

Ireland

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

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

Polska

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

Portugal

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

Slovenská republika

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

United Kingdom

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas „ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.