

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

COMETRIQ 20 mg harde capsules
COMETRIQ 80 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén harde capsule bevat cabozantinib (*S*)-malaat equivalent aan 20 mg of 80 mg cabozantinib.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule.

De harde capsules zijn grijs met “XL184 20mg” in zwarte inkt op de romp van de capsule gedrukt. De capsule bevat een gebroken wit tot wit poeder.

De harde capsules zijn oranje met “XL184 80mg” in zwarte inkt op de romp van de capsule gedrukt. De capsule bevat een gebroken wit tot wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

COMETRIQ is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met progressief, niet-reseceerbaar lokaal gevorderd of metastatisch medullair schildklier carcinoom.

Voor patiënten van wie de rearranged during transfection (RET)-mutatiestatus niet bekend of negatief is, dient vóór de beslissing met betrekking tot de individuele behandeling rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van een lager voordeel (zie belangrijke informatie in de rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met COMETRIQ dient te worden gestart door een arts die ervaring heeft in de toediening van antikankergeneesmiddelen.

Dosering

COMETRIQ (cabozantinib) capsules en CABOMETYX (cabozantinib) tabletten zijn niet bio-equivalent en mogen niet onderling worden verwisseld (zie rubriek 5.2).

De aanbevolen dosis COMETRIQ is eenmaal daags 140 mg, in te nemen als één oranje capsule van 80 mg en drie grijze capsules van 20 mg. De behandeling dient voortgezet te worden tot de patiënt geen klinisch voordeel meer heeft van de behandeling of tot onacceptabele toxiciteit optreedt.

Het ligt in de lijn der verwachtingen dat een meerderheid van de patiënten die worden behandeld met COMETRIQ als gevolg van toxiciteit een of meer dosisaanpassingen nodig zal hebben (verlaging en/of onderbreking). Patiënten dienen daarom nauwlettend gemonitord te worden gedurende de eerste acht weken van de behandeling (zie rubriek 4.4).

Voor behandeling van vermoedelijke bijwerkingen op het geneesmiddel kan mogelijk tijdelijke onderbreking en/of dosisverlaging van de behandeling met COMETRIQ nodig zijn. Wanneer dosisverlaging nodig is, is het raadzaam te verlagen tot dagelijks 100 mg, in te nemen als één oranje capsule van 80 mg en één grijze capsule van 20 mg en vervolgens tot eenmaal daags 60 mg, in te nemen als drie grijze capsules van 20 mg.

Dosisonderbrekingen worden geadviseerd voor de behandeling van CTCAE klasse 3 of hogere toxiciteiten of ondraaglijke klasse 2 toxiciteiten.

Dosisverlagingen worden aanbevolen voor gevallen die, indien persistent, ernstig of ondraaglijk zouden kunnen worden.

Daar zich in het begin van de loop van de behandeling de meeste incidenten kunnen voordoen, dient de arts de patiënt nauwlettend te evalueren tijdens de eerste acht weken van de behandeling om te bepalen of dosisaanpassingen nodig zijn. Incidenten die zich gewoonlijk in het begin voordoen omvatten hypocalciëmie, hypokaliëmie, trombocytopenie, hypertensie, palmoplantair erythrocytosesyndroom (PPES) en gastro-intestinale (GI) incidenten (buikpijn of pijn in de mond, slijmvliesontsteking, constipatie, diarree, braken).

Het optreden van sommige ernstige nadelige reacties (zoals maagdarmfistels) kan afhankelijk zijn van de cumulatieve dosis en kan aanwezig zijn in een later stadium van de behandeling.

Wanneer een patiënt een dosis mist, dient de gemiste dosis niet worden ingenomen wanneer het minder dan 12 uur vóór de volgende dosis is.

Gelijktijdige geneesmiddelen

Men dient voorzichtig te zijn met het gebruik van gelijktijdige geneesmiddelen die sterke remmers van CYP3A4 zijn en chronisch gebruik van gelijktijdige geneesmiddelen die sterke inductoren van CYP3A4 zijn dient te worden vermeden (zie de rubrieken 4.4 en 4.5).

Selectie van een alternatief gelijktijdig geneesmiddel met geen of minimaal potentieel voor het induceren of remmen van CYP3A4 dient te worden overwogen.

Oudere patiënten

Er wordt geen specifieke dosisaanpassing voor het gebruik van cabozantinib bij oudere personen (≥ 65 jaar) aanbevolen. Er is echter een trend in een verhoogd percentage van ernstige bijwerkingen waargenomen bij patiënten van 75 jaar en ouder.

Ras

Er is weinig ervaring met cabozantinib bij niet-blanke patiënten.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte of matig ernstige nierfunctiestoornis dient men voorzichtig te zijn met het gebruik van cabozantinib.

Cabozantinib wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis daar de veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld bij deze groep patiënten.

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte of matig ernstige leverfunctiestoornis is de aanbevolen dosis cabozantinib 60 mg eenmaal daags. Nauwlettend toezicht op de algemene veiligheid wordt bij deze patiënten aanbevolen (zie rubriek 5.2), omdat dosisaanpassing of onderbreking noodzakelijk kan zijn.

Cabozantinib wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis daar de veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld bij deze groep patiënten.

Patiënten met hartfunctiestoornis

Er zijn beperkte gegevens over patiënten met hartfunctiestoornis. Er kunnen geen specifieke dosisaanbevelingen worden gedaan.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van cabozantinib bij kinderen onder de leeftijd van 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

COMETRIQ is voor oraal gebruik. Capsules dienen geheel en niet geopend te worden doorgeslikt. Patiënten dienen te worden geïnstrueerd gedurende ten minste 2 uur vóór tot 1 uur na het innemen van COMETRIQ niets te eten.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Dosisverlagingen en dosisonderbrekingen hebben zich voorgedaan bij respectievelijk 79% en 72%, van met cabozantinib behandelde patiënten in de centrale klinische studie. Bij 41% van de patiënten waren twee dosisverlagingen nodig. De mediane tijd tot eerste dosisverlaging was 43 dagen en tot eerste dosisonderbreking was 33 dagen. Nauwlettend monitoren van patiënten is daarom aanbevolen gedurende de eerste acht weken van de behandeling (zie rubriek 4.2).

Hepatotoxiciteit

Afwijkingen van de leverfunctietests (verhoging van alanineaminotransferase [ALAT], aspartaataminotransferase [ASAT] en bilirubine) zijn frequent waargenomen bij patiënten die werden behandeld met cabozantinib. Het wordt aanbevolen om leverfunctietests (ALAT, ASAT en bilirubine) uit te voeren voor aanvang van de behandeling met cabozantinib en deze tijdens de behandeling nauwgezet te controleren. Bij patiënten met een verslechtering van de leverfunctietests die in verband worden gebracht met de behandeling met cabozantinib (d.w.z. wanneer geen alternatieve oorzaak duidelijk is), moet de dosis worden verlaagd of de behandeling worden onderbroken volgens de aanbevelingen in rubriek 4.2.

Perforaties, fistels en intra-abdominale abcessen

Bij cabozantinib zijn ernstige gastro-intestinale (GI) perforaties en fistels, soms fataal, en intra-abdominale abcessen waargenomen. Patiënten die recent radiotherapie hebben gehad, inflammatoire darmziekte (bijv. de ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, peritonitis of diverticulitis) hebben, tumorinfiltratie van de trachea, bronchi of oesofagus hebben, complicaties van eerdere GI-chirurgie hebben (met name in verband met vertraagde of onvolledige genezing) of complicaties van eerdere radiotherapie van de thoraxholte (inclusief mediastinum) hebben, dienen zorgvuldig te worden geëvalueerd alvorens aan te vangen met de behandeling met cabozantinib en vervolgens dienen zij nauwlettend gemonitord te worden op symptomen van perforaties en fistels. Niet-GI fistels dienen waar van toepassing te worden uitgesloten in gevallen van het begin van mucositis na aanvang van de behandeling. Cabozantinib dient te worden gestopt bij patiënten die een GI-perforatie of een GI of niet-GI fistel ondervinden.

Trombo-embolische incidenten

Bij cabozantinib zijn gevallen van veneuze trombo-embolie, waaronder longembolie en gevallen van arteriële trombo-embolie, soms fataal, waargenomen. Men dient voorzichtig te zijn met het gebruik van cabozantinib bij patiënten die risico lopen op, of die een voorgeschiedenis hebben van, deze incidenten. Cabozantinib dient te worden gestopt bij patiënten die een acuut myocardinfarct of enige andere klinisch significante arteriële trombo-embolische complicatie ontwikkelen.

Hemorragie

Ernstige hemorragie, soms fataal, is waargenomen bij cabozantinib. Patiënten die aanwijzingen hebben van betrokkenheid van de trachea of bronchi door tumor of een voorgeschiedenis van hemoptyse voorafgaand aan aanvang van behandeling dienen zorgvuldig geëvalueerd te worden alvorens aan te vangen met de behandeling met cabozantinib. Cabozantinib dient niet te worden toegediend aan patiënten met ernstige hemorragie of recente hemoptyse.

Aneurysma's en arteriële dissecties

Het gebruik van remmers van de VEGF-route bij patiënten met of zonder hypertensie kan de vorming van aneurysma's en / of arteriële dissecties bevorderen. Voordat een behandeling met cabozantinib

wordt bestart, moet dit risico zorgvuldig worden afgewogen bij patiënten met risicofactoren zoals hypertensie of een voorgeschiedenis van aneurysma.

Gastro-intestinale (GI) stoornissen

Diarree, misselijkheid/braken, verminderde eetlust, en stomatitis/mondpijn waren enkele van de vaakst gemelde GI-bijwerkingen (zie rubriek 4.8). Directe medische behandeling, met inbegrip van ondersteunende zorg met anti-emetica, anti-diarreemiddelen of antacida, moet ingesteld worden om dehydratie, elektrolytenstoornissen en gewichtsverlies te voorkomen. Dosisonderbreking of dosisverlaging of permanente stopzetting van cabozantinib moeten worden overwogen in geval van persisterende of recidiverende significante GI-bijwerkingen (zie rubriek 4.2).

Wondcomplicaties

Bij cabozantinib zijn wondcomplicaties waargenomen. Indien mogelijk dient behandeling met cabozantinib ten minste 28 dagen voor een geplande chirurgische ingreep te worden gestopt, met inbegrip van een tandheelkundige ingreep of invasieve gebitsprocedures. De beslissing om de behandeling met cabozantinib te hervatten na een chirurgische ingreep dient te zijn gebaseerd op klinisch oordeel van adequate wondgenezing. Cabozantinib dient te worden gestopt bij patiënten met wondgenezingscomplicaties waarvoor medische interventie nodig is.

Hypertensie

Hypertensie, inclusief hypertensieve crisis, is waargenomen bij cabozantinib. De bloeddruk moet goed onder controle zijn voordat cabozantinib wordt ingesteld. Na het starten van cabozantinib moet de bloeddruk vroeg en regelmatig worden gecontroleerd en indien nodig te worden behandeld met geschikte antihypertensieve therapie. In het geval van aanhoudende hypertensie ondanks gebruik van antihypertensiva, dient de behandeling met cabozantinib te worden onderbroken totdat de bloeddruk onder controle is, waarna cabozantinib kan worden hervat in een verlaagde dosis. Cabozantinib dient te worden gestopt wanneer hypertensie ernstig en hardnekkig is ondanks antihypertensieve therapie en dosisverlaging van cabozantinib. In geval van hypertensieve crisis, dient gestopt te worden met cabozantinib.

Osteonecrose

Gevallen van osteonecrose van de kaak (ONJ) zijn waargenomen bij cabozantinib. Vóór aanvang met cabozantinib en periodiek tijdens de behandeling met cabozantinib dient een oraal onderzoek te worden uitgevoerd. Patiënten dienen geadviseerd te worden met betrekking tot mondhygiëne. Indien mogelijk dient behandeling met cabozantinib ten minste 28 dagen voor een geplande tandheelkundige ingreep of invasieve gebitsprocedures te worden gestopt. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die middelen ontvangen geassocieerd met ONJ, zoals bisfosfonaten. Stop met cabozantinib bij patiënten die ONJ ondervinden.

Palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom

Palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom (PPES) is opgemerkt bij cabozantinib. Bij ernstige PPES dient onderbreking van behandeling met cabozantinib te worden overwogen. Nadat PPES is verminderd tot graad 1, dient cabozantinib opnieuw te worden gestart met een lagere dosis.

Proteïnurie

Proteïnurie is waargenomen bij cabozantinib. Urineproteïne dient regelmatig gecontroleerd te worden tijdens behandeling met cabozantinib. Cabozantinib dient gestopt te worden bij patiënten die nefrotisch syndroom ontwikkelen.

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) is waargenomen bij cabozantinib. Met dit syndroom moet rekening worden gehouden bij elke patiënt die symptomen vertoont die suggestief zijn voor de diagnose, waaronder convulsies, hoofdpijn, visuele stoornissen, verwardheid of een veranderde mentale functie. Behandeling met cabozantinib dient gestopt te worden bij patiënten met PRES.

Verlenging van het QT-interval

Men dient voorzichtig te zijn met het gebruik van cabozantinib bij patiënten met een voorgeschiedenis van QT-intervalverlenging, patiënten die antiaritmica gebruiken of patiënten met relevante reeds bestaande hartziekte, bradycardie of elektrolytstoornissen. Bij gebruik van cabozantinib dient periodiek monitoren met ECG's en elektrolyten tijdens behandeling (serumcalcium, -kalium en -magnesium) te worden overwogen. Men dient voorzichtig te zijn met gelijktijdige behandeling met sterke CYP3A4-remmers, die plasmaconcentraties van cabozantinib kunnen verhogen.

CYP3A4-inductoren en -remmers

Cabozantinib is een CYP3A4-substraat. Gelijktijdige toediening van cabozantinib met de sterke CYP3A4-remmer ketoconazol resulteerde in een verhoging in plasmablootstelling van cabozantinib. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van cabozantinib met middelen die sterke CYP3A4-remmers zijn. Gelijktijdige toediening van cabozantinib met de sterke CYP3A4-inductor rifampicine resulteerde in een verlaging in plasmablootstelling van cabozantinib. Daarom dient chronische toediening van middelen die sterke CYP3A4-inductoren zijn met cabozantinib te worden vermeden. (zie rubrieken 4.2 en 4.5).

P-glycoproteïnesubstraten

Cabozantinib was een remmer ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), maar geen substraat, van P-glycoproteïne (P-gp) transportactiviteiten in een bi-directioneel assaysysteem met behulp van MDCK-MDR1-cellen. Daarom kan cabozantinib potentieel plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende substraten van P-gp verhogen. Patiënten dienen gewaarschuwd te worden met betrekking tot het innemen van een P-gp substraat (bijv. fexofenadine, aliskiren, ambrisentan, dabigatranetexilaat, digoxine, colchicine, maraviroc, posaconazol, ranolazine, saxagliptine, sitagliptine, talinolol, tolvaptan) terwijl zij cabozantinib ontvangen.

MRP2-remmers

Toediening van MRP2-remmers kan resulteren in verhogingen van plasmaconcentraties van cabozantinib. Daarom dient men voorzichtig te zijn met gelijktijdig gebruik van MRP2-remmers (bijv. ciclosporine, efavirenz, emtricitabine).

Hulpstof

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van andere geneesmiddelen op cabozantinib

CYP3A4-remmers en -inductoren

Toediening van de sterke CYP3A4-remmer ketoconazol (400 mg per dag gedurende 27 dagen) aan gezonde vrijwilligers verminderde de cabozantinib-klaring (met 29%) en verhoogde de plasmablootstelling van cabozantinib (AUC) bij eenmalige dosis met 38%. Daarom dient gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-remmers (bijv. ritonavir, itraconazol, erytromycine, claritromycine, grapefruitsap) met cabozantinib voorzichtig benaderd te worden.

Toediening van de sterke CYP3A4-inductor rifampicine (600 mg per dag gedurende 31 dagen) aan gezonde vrijwilligers verhoogde de cabozantinib-klaring (4,3 voudig) en verlaagde de plasmablootstelling van cabozantinib (AUC) bij eenmalige dosis met 77%. Chronische gelijktijdige toediening van sterke CYP3A4-inductoren (bijv. fenytoïne, carbamazepine, rifampicine, fenobarbital of kruidenpreparaten die sint-janskruid [*Hypericum perforatum*] bevatten) met cabozantinib dient daarom te worden vermeden.

Maag-pH-modificatoren

Gelijktijdige toediening van de protonpompremmer (PPI) esomeprazol (40 mg per dag gedurende 6 dagen) met een eenmalige dosis van 100 mg cabozantinib aan gezonde vrijwilligers resulteerde niet in een klinisch significant effect op de plasmablootstelling van cabozantinib (AUC). Wanneer maag-

pH-modificatoren (d.w.z. PPI's, H2-receptorantagonisten en antacida) gelijktijdig met cabozantinib worden toegediend, is er geen dosisaanpassing geïndiceerd.

MRP2-remmers

In-vitro gegevens tonen aan dat cabozantinib een substraat is van MRP2. Daarom kan toediening van MRP2-remmers resulteren in verhogingen van plasmaconcentraties van cabozantinib.

Galzout-sekwestrerende middelen

Galzout-sekwestrerende middelen zoals cholestyramine en cholestagel kunnen interactie geven met cabozantinib en kunnen van invloed zijn op de absorptie (of reabsorptie), resulterend in een potentieel verlaagde blootstelling (zie rubriek 5.2). De klinische significantie van deze mogelijke interacties is niet bekend.

Effect van cabozantinib op andere geneesmiddelen

Er is geen onderzoek gedaan naar het effect van cabozantinib op de farmacodynamica van anticonceptiesteroïden. Daar onveranderd anticonceptie-effect niet kan worden gegarandeerd, wordt een aanvullende anticonceptiemethode, zoals een barrièremethode, aanbevolen.

Vanwege hoge plasma-eiwitbinding van cabozantinib (rubriek 5.2) is een plasma-eiwitverplaatsinginteractie met warfarine mogelijk. In geval van een dergelijke combinatie dienen INR-waarden gemonitord te worden.

P-glycoproteïnesubstraten

Cabozantinib was een remmer ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), maar geen substraat, van P-gp transportactiviteiten in een bi-directioneel assaysysteem met behulp van MDCK-MDR1-cellen. Daarom kan cabozantinib potentieel plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende substraten van P-gp verhogen. Patiënten dienen gewaarschuwd te worden met betrekking tot het innemen van een P-gp substraat (bijv. fexofenadine, aliskiren, ambrisentan, dabigatranetexilaat, digoxine, colchicine, maraviroc, posaconazol, ranolazine, saxagliptine, sitagliptine, talinolol, tolvaptan) terwijl zij cabozantinib ontvangen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die kinderen kunnen krijgen/Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Men dient vrouwen die kinderen kunnen krijgen te adviseren zwangerschap te vermijden tijdens het gebruik van cabozantinib. Vrouwelijke partners van mannelijke patiënten die cabozantinib gebruiken moeten ook zwangerschap vermijden. Mannelijke en vrouwelijke patiënten en hun partners dienen tijdens de behandeling en gedurende ten minste 4 maanden na voltooiing van de behandeling effectieve anticonceptiemethoden te gebruiken. Doordat orale anticonceptiva mogelijk niet worden gezien als “effectieve anticonceptiemethoden,” dienen zij samen met een andere methode, zoals een barrièremethode te worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

Zwangerschap

Er zijn geen onderzoeken met betrekking tot zwangere vrouwen die cabozantinib gebruiken. Uit dieronderzoek zijn embryo-foetale en teratogene effecten gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Cabozantinib mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met cabozantinib noodzakelijk maakt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of cabozantinib en/of de metabolieten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden. In verband met mogelijk risico voor de baby moeten moeders tijdens de behandeling met cabozantinib en gedurende ten minste 4 maanden na voltooiing van de behandeling stoppen met het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de vruchtbaarheid bij mensen. Op basis van niet-klinische veiligheidsbevindingen kan de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid worden aangetast door

behandeling met cabozantinib (zie rubriek 5.3). Men dient zowel mannen als vrouwen te adviseren advies in te winnen en vóór behandeling na te denken over behoud van de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Cabozantinib heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bijwerkingen zoals vermoeidheid en zwakte zijn in verband gebracht met cabozantinib. Daarom dient geadviseerd te worden voorzichtig te zijn bij het besturen of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen in verband met cabozantinib zijn longontsteking, slijmvliesontsteking, hypocalciëmie, dysfagie, uitdroging, longembolie en hypertensie. De vaakst voorkomende bijwerkingen van ongeacht welke klasse (ervaren door ten minste 20% van de patiënten) omvatten diarree, PPES, gewichtsvermindering, verminderde eetlust, misselijkheid, vermoeidheid, dysgeusie, verandering van haarkleur, hypertensie, stomatitis, constipatie, braken, slijmvliesontsteking, asthenie en dysfonie.

De vaakst voorkomende laboratoriumafwijkingen waren verhoogd aspartaataminotransferase [ASAT], verhoogd alanineaminotransferase [ALAT], verhoogde alkalische fosfatase (ALP), lymfopenie, hypocalciëmie, neutropenie, trombocytopenie, hypofosfatemie, hyperbilirubinemie, hypomagnesiëmie en hypokaliëmie.

Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen worden in Tabel 1 vermeld volgens MedDRA systeem/orgaanklasse en frequentiecategorieën. Frequenties zijn gebaseerd op alle klassen en gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1: Bij cabozantinib gerapporteerde bijwerkingen

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Vaak	Abces* (inclusief visceraal, huid, gebit), longontsteking, folliculitis, schimmelinfectie (inclusief huid, oraal, genitaal)
Soms	Aspergilloom
Endocriene aandoeningen	
Vaak	Hypothyroïdie
Voedings- en stofwisselings-stoornissen	
Zeer vaak	verminderde eetlust, hypocalciëmie ^c , hypokaliëmie ^c , hypomagnesiëmie ^c
Vaak	dehydratie*, hypoalbuminemie ^c , hyperbilirubinemie ^d , hypofosfatemie ^c
Psychische stoornissen	
Vaak	angst, depressie, staat van verwarring
Soms	abnormale dromen, delirium
Zenuwstelsel-aandoeningen	
Zeer vaak	dysgeusie, hoofdpijn, duizeligheid
Vaak	cerebrovasculair accident*, perifere neuropathie, paresthesie, ageusie, tremor
Soms	ataxie, aandachtsstoornis, leverencefalo-pathie, verlies van bewustzijn, spraakstoornis, posterieur reversibel encefalopathiesyndroom*
Oogaandoeningen	
Vaak	wazig zien
Soms	cataract, conjunctivitis
Evenwichts- orgaan- en ooraandoeningen	
Vaak	oorpijn, tinnitus

Soms	Hypoacusis
Hartaandoeningen	
Vaak	atriale fibrillatie
Soms	angina pectoris, supraventriculaire tachycardie
Niet bekend	Myocardinfarct
Bloedvat-aandoeningen	
Zeer vaak	Hypertensie* ^f
Vaak	hypotensie ^g , diepe veneuze trombose*, veneuze trombose*, arteriële trombose*, bleke gelaatskleur, perifere koudheid
Soms	hypertensieve crisis ^h
Niet bekend	aneurysma's en arteriële dissecties
Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	
Zeer vaak	dysfonie, orofaryngeale pijn
Vaak	niet-gastro-intestinale fistel* (inclusief tracheaal, pneumomedia-stinum, tracheo-oesofageaal), longembolie*, luchtwegbloeding* (inclusief pulmonaal, bronchiaal, tracheaal), longontsteking aspiratie
Soms	atelectase, faryngeaal oedeem, pneumonitis, pneumothorax
Maag-darmstelsel-aandoeningen	
Zeer vaak	diarree*, misselijkheid*, stomatitis, constipatie, braken*, buikpijn ^e , dyspepsie, dysfagie, glossodynie
Vaak	gastro-intestinale perforatie*, gastrointestinale fistel*, gastro-intestinale bloeding*, pancreatitis, hemorroïden, anale fissuur, anale ontsteking, cheilitis
Soms	Oesofagitis
Lever- en galaandoeningen	
Vaak	Cholelithiase
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak	palmoplantair erythrodysesthesie-syndroom*, verandering van haarkleur, uitslag, droge huid, alopecia, erytheem
Vaak	hyperkeratose, acne, blaarvorming, abnormale haargroei, huidschilfering, huidhypopigmentatie
Soms	huidzweer, telangiëctasie
Niet bekend	cutane vasculitis
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	
Zeer vaak	artralgie, spierspasmen, pijn in extremiteit
Vaak	musculoskeletale borstpijn, osteonecrose van de kaak*
Soms	Rabdomyolyse
Nier- en urineweg-aandoeningen	
Vaak	proteïnurie*, dysurie, hematurie
Soms	acuut nierfalen
Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen	
Soms	amenorroe, vaginale hemorragie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	
Zeer vaak	vermoeidheid, slijmvliesontsteking, asthenie
Vaak	verzwakte wondgenezing*, koude rillingen, gezichtsoedeem
Soms	cyste, gezichtspijn, gelokaliseerd oedeem
Onderzoeken	
Zeer vaak	gewichtsverlies, verhoogde serum-ALAT, -ASAT en -ALP, verhoogde bloed-LDH, verhoogde bloed-TSH* ^d , trombocytopenie ^a
Vaak	verhoogde bloedcreatinine, lymfopenie ^a , neutropenie ^a , verhoogde lipase
Soms	verkorte geactiveerde partiële tromboplastinetijd, verhoogd eosinofiëlenaantal ^b , verhoogd trombocytenaantal ^b

*Zie rubriek 4.8 Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen voor verdere karakterisering.

De volgende termen zijn gecombineerd om de juiste frequentie-categorisatie af te leiden:

^a Verlaagde hematologische parameters: lymfopenie en verlaagd aantal lymfocyten; neutropenie en verlaagd aantal neutrofielen; trombocytopenie en verlaagd aantal bloedplaatjes.

^b Verhoogde hematologische parameters: verhoogd aantal eosinofielen en eosinofilie; verhoogd aantal bloedplaatjes en trombocytose.

^c Verlaagde biochemische parameters: hypo-albuminemie en verlaagd bloedalbumine; hypocalciëmie en verlaagd bloedcalcium; hypokaliëmie en verlaagd bloedkalium; hypomagnesiëmie en verlaagd bloedmagnesium; hypofosfatemie en verlaagd bloedfosfor.

^d Verhoogde biochemische parameters: hyperbilirubinemie en verhoogd bloedbilirubine; hypothyreoïdie en verhoogd bloed-TSH (thyroïdstimulerend hormoon).

^e Buikpijn, buiklast, pijn in de bovenbuik en pijn in de onderbuik.

^f Hypertensie en verhoogde bloeddruk.

^g Hypotensie en verlaagde bloeddruk.

^h Er is geen hypertensieve crisis gerapporteerd in COMETRIQ klinische studies; de frequentie is gebaseerd op gepoolde cabozantinib data (inclusief Cabometyx 60 mg tablet data).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Een thyroïdstimulerend hormoon (TSH)-waarde boven normaal na de eerste dosis werd waargenomen bij 57% van patiënten op cabozantinib versus 19% van patiënten op placebo (ongeacht basislijnwaarden). Tweënnegentig procent van de patiënten op de cabozantinib-arm had een eerdere thyroïdectomie en 89% gebruikten vóór de eerste dosis schildklierhormonen.

Een verhoging vanaf basislijn in gecorrigeerd QT-interval door Fridericia (QTcF) van 10 - 15 ms op Dag 29 (maar niet op Dag 1) na initiëring van behandeling met cabozantinib (op een dosis van 140 mg per dag) werd waargenomen bij een gecontroleerd klinisch onderzoek bij kankerpatiënten (zie rubriek 4.4). Dit effect werd niet in verband gebracht met een verandering in cardiale golfvormmorfologie of nieuwe ritmes. Geen enkele met cabozantinib behandelde proefpersoon had een QTcF >500 ms.

Zie rubriek 4.4 voor aanbevelingen in verband met het monitoren en het behandelen van de volgende bijwerkingen: perforaties, fistels en intra-abdominale abscessen; trombo-embolische incidenten; hemorrhagie; aneurysma's en arteriële dissecties; gastro-intestinale stoornissen; wond complicaties; hypertensie; osteonecrose; palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom; proteïnurie; en posterieur reversibel encefalopathiesyndroom.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke behandeling voor overdosering met cabozantinib en er zijn geen symptomen van overdosering vastgesteld.

In het geval van vermoedelijke overdosering dient behandeling met cabozantinib gestopt en ondersteunende zorg gegeven te worden. Metabole klinische laboratoriumparameters dienen ten minste wekelijks of als klinisch passend wordt geacht te worden gecontroleerd voor het bepalen van alle mogelijke veranderende trends. Bijwerkingen in verband met overdosering dienen symptomatisch te worden behandeld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastisch middel, proteïnekinaseremmer, ATC-code: L01EX07

Werkingsmechanisme

Cabozantinib is een kleine molecule die meerdere receptortyrosinekinasen (RTK's) remt die betrokken zijn bij tumorgroei en angiogenese, pathologische bot remodellering en metastatische progressie van kanker. Cabozantinib werd geëvalueerd op zijn remmende werking tegen een verscheidenheid aan kinasen en werd geïdentificeerd als een remmer van MET (hepatocytgroefactorreceptorproteïne) en VEGF-receptoren (vasculaire endotheliale groeifactor). Bovendien remt cabozantinib andere tyrosinekinasen inclusief RET, de GAS6-receptor (AXL), de stamcelfactorreceptor (KIT) en Fms-achtige tyrosinekinase-3 (FLT3).

Farmacodynamische effecten

Cabozantinib vertoonde dosisgerelateerde tumorgroeiremming, tumorregressie en/of geremde metastase in een groot aantal preklinische tumormodellen.

Werkzaamheid met cabozantinib werd waargenomen bij patiënten met medullaire schildklierkanker met wild-type of mutant RET.

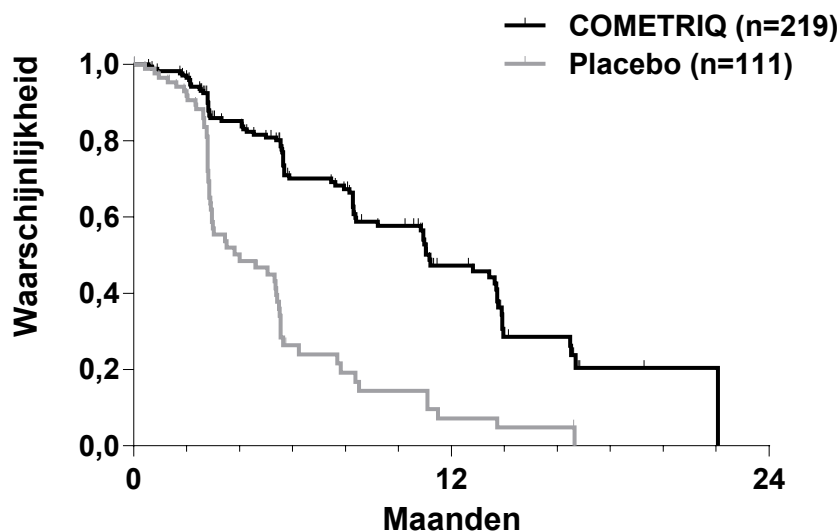
Klinische gegevens bij medullaire schildklierkanker

Een multicentrisch, gerandomiseerd dubbelblind onderzoek waarbij cabozantinib (N = 219) werd vergeleken met placebo (N = 111) werd uitgevoerd bij patiënten met niet-reseceerbare lokaal gevorderde of metastatische MTC en gedocumenteerde radiografische ziekteprogressie binnen 14 maanden vóór opname in het onderzoek. Het primaire doel was het vergelijken van progressievrije overleving (PFS) bij patiënten die cabozantinib ontvingen versus patiënten die placebo ontvingen. De secundaire doelstellingen waren het vergelijken van het totale responspercentage (ORR) en totale overleving (OS). Bij de beoordeling van PFS en ORR werd gebruik gemaakt van een gecentraliseerd, onafhankelijk, geblindeerd overzicht van de beeldvormingsgegevens. Patiënten werden behandeld tot ziekteprogressie of onacceptabele toxiciteit.

De resultaten van de PFS-analyse vertoonden op basis van de centrale beoordeling RECIST-bepaling een statistisch significant verschil in de duur van PFS met cabozantinib versus placebo: De mediane duur was 11,2 maanden voor proefpersonen in de cabozantinib-arm versus 4,0 maanden voor proefpersonen in de placebo-arm (gestratificeerde hazard-ratio [HR] = 0,28; 95% BI: 0,19, 0,40; $p < 0,0001$; Figuur 1). De PFS-resultaten werden consistent geëvalueerd over alle basislijn- en demografische subgroepen, inclusief eerdere behandeling met tyrosinekinaseremmers (die mogelijk bestonden uit stoffen die zijn gericht op routes in verband met anti-angiogenese), RET mutationale status (inclusief proefpersonen van wie werd gedocumenteerd dat zij geen RET-mutaties hebben), eerdere antikanker- of radiotherapiestatus of het bestaan van botmetastasen.

De ORR was respectievelijk 27,9% en 0% voor proefpersonen in de cabozantinib-arm en placebo-arm, ($p < 0,0001$; Tabel 2). De mediane duur van objectieve responses was 14,6 maanden (95% BI: 11,1, 17,5) voor proefpersonen in de cabozantinib-arm.

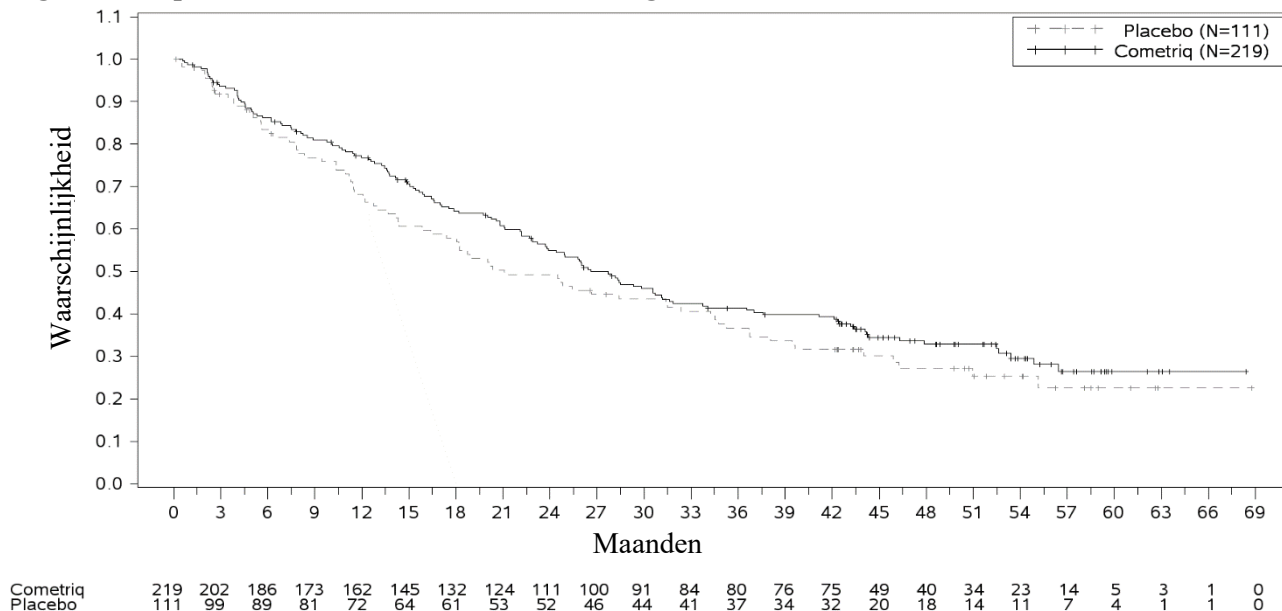
Figuur 1: Kaplan Meier-curve van progressievrije overleving



Aantal patiënten dat risico loopt								
Maand	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

De eindanalyse van OS werd uitgevoerd na het optreden van 218 incidenten (gevallen van overlijden) en toont een trend voor een toename in mediane overleving van 5,5 maanden in de cabozantinib-arm: mediaan (maanden) 26,6 cabozantinib vs. 21,1 placebo (HR = 0,85 [95 % BI: 0,64, 1,12], p = 0,2409).

Figuur 2: Kaplan-Meier curve van totale overleving



Tabel 2: Samenvatting van de belangrijke werkzaamheidsbevindingen

	Cabozantinib	Placebo
Mediane progressievrije overleving	11,2 maanden	4,0 maanden
	HR: 0,28 (0,19, 0,40) p < 0,0001	
Mediane totale overleving	26,6 maanden	21,1 maanden
	HR: 0,85 (0,64, 1,12) p = 0,2409	
Totaal responspercentage^a (95% BI)	27,9% (21,9%, 34,5%)	0%
	p < 0,0001	
Duur van respons; mediaan (95% BI)	14,6 maanden (11,1, 17,5)	N.v.t.
Ziektecontrolepercentage^b (95% BI)	55,3% (48,3%, 62,2%)	13,5% (7,6%, 21,6%)
Calcitoninerespons^a	47% (49/104) ^c	3% (1/40) ^c
CEA-respons^a	33% (47/143) ^c	2% (1/55) ^c

^a Respons = CR + PR

^b Ziektecontrolepercentage = SD+ ORR

^c Omvat patiënten die te evalueren waren voor respons

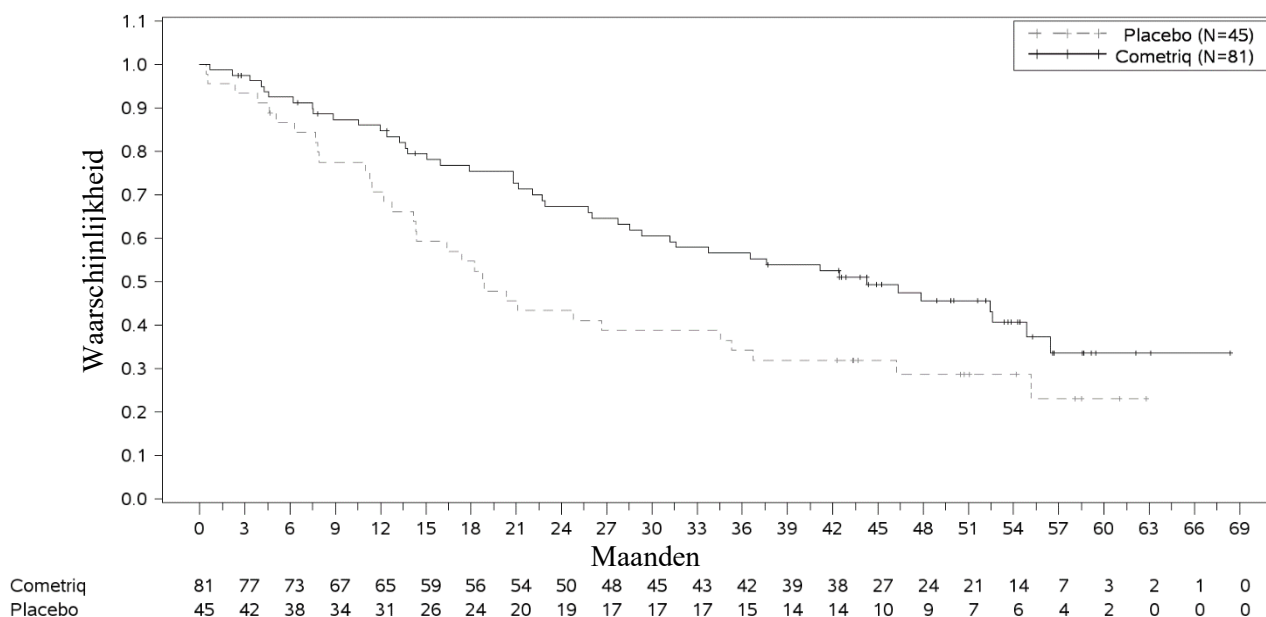
RET-mutatiestatus

Van de 215 proefpersonen met voldoende gegevens voor het bepalen van de mutationele status, werd 78,6% (n=169) geklasseerd als *RET*-mutatiepositief (waarvan er 126 positief waren voor de M918T-mutatie) en werd 21,4% (n=46) geklasseerd als *RET*-mutatienegatief. Voor nog eens 115 proefpersonen kon de *RET*-mutationele status niet worden bepaald of was deze niet duidelijk. Alle drie de subgroepen vertoonden verhoogde PFS in de cabozantinib-arm in vergelijking met de placebo-arm (HR's van respectievelijk 0,23, 0,53 en 0,30 voor *RET*-mutatiepositieve, negatieve en onbekende subgroepen). De objectieve responspercentages die in deze subgroepen werden gemeten waren over het algemeen consistent met de PFS-resultaten, met de *RET*-mutatiepositieve, negatieve en onbekende subgroepen die tumorresponspercentages vertoonden van respectievelijk 32%, 22% en 25%.

Aanvullende genetische analyse toonde aan dat een klein aantal patiënten somatische tumormutaties hadden in *HRAS*, *KRAS* of *NRAS*. Deze patiënten (n=16) vertoonden significante verlenging van PFS (HR van 0,15) en een objectief responspercentage van 31%. *RET*-mutatienegatieve patiënten zonder aanwijzingen van RAS-mutatie (n=33) vertoonden een verminderd PFS-voordeel op cabozantinib (HR van 0,87) en een lager responspercentage van 18% in vergelijking met andere mutationele subgroepen.

Een significante verbetering in totale overleving (OS) werd waargenomen in de subgroep van *RET* M918T-mutatiepositieve patiënten (n=81/219 cabozantinib-arm); 44,3 maanden in de cabozantinib-arm vs. 18,9 maanden in de placebo-arm (HR = 0,60, p = 0,0255). Er was geen verbetering in OS voor de *RET* M918T-negatieve en onbekende subgroepen.

Figuur 3: Kaplan-Meier analyse van OS onder proefpersonen met een *RET* M918T-mutatie



Pediatriese patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met cabozantinib in een of meerdere subgroepen van pediatriese patiënten bij de behandeling van maligne solide tumoren (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriesch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van cabozantinib, worden piekplasmaconcentraties van cabozantinib bereikt bij 2 tot 5 uur na dosering. Plasmaconcentratie-tijdprofielen tonen ongeveer 24 uur na toediening een tweede absorptiepiek, hetgeen suggereert dat cabozantinib enterohepatische recirculatie kan ondergaan.

Herhaalde dagelijkse dosering van cabozantinib op 140 mg gedurende 19 dagen resulteerde in een bij benadering 4- tot 5-voudige gemiddelde cabozantinib-accumulatie (op basis van AUC) in vergelijking met een toediening van een enkele dosis; steady-state wordt ongeveer tegen Dag 15 bereikt.

Een vetrijke maaltijd verhoogde C_{max} - en AUC-waarden (respectievelijk 41% en 57%) matig in relatie tot nuchtere condities bij gezonde vrijwilligers die een enkele orale dosis cabozantinib van 140 mg toegediend kregen. Er is geen informatie over het exacte effect van voedsel wanneer het 1 uur na toediening van cabozantinib werd genomen.

Bio-equivalentie kon niet worden aangetoond tussen de capsule- en tabletformulering van cabozantinib na toediening van een enkele dosis van 140 mg bij gezonde proefpersonen. Een stijging van 19% in de C_{max} van de tabletformulering (CABOMETYX) in vergelijking met de capsuleformulering (COMETRIQ) werd waargenomen. De AUCs waren vergelijkbaar tussen de tablet (CABOMETYX) en de capsuleformulering (COMETRIQ) van cabozantinib (<10% verschil).

Distributie

Cabozantinib wordt *in vitro* sterk proteïnegebonden in humaan plasma ($\geq 99,7\%$). Op basis van het populatie-farmacokinetische (PK) model is het distributievolume (V/F) ongeveer 349 l (SE: $\pm 2,73\%$). Proteïnebinding was niet veranderd bij proefpersonen met een lichte of matig ernstige nier- of leverfunctiestoornis.

Biotransformatie

Cabozantinib werd *in vivo* gemetaboliseerd. Er waren vier metabolieten aanwezig in plasma bij blootstellingen (AUC) van meer dan 10% van de stamverbinding: XL184-N-oxide, XL184 amidesplitsingsproduct, XL184 monohydroxysulfaat en 6-desmethyلامidesplitsingsproductsulfaat. Twee niet-geconjugeerde metabolieten (XL184-N-oxide en XL184-amidesplitsingsproduct), die <1% van het on-target kinaseremmingsvermogen van de stamverbinding cabozantinib bezitten, vertegenwoordigen elk <10% van de totale geneesmiddel-gerelateerde plasmablootstelling.

Cabozantinib is een substraat voor *in vitro* CYP3A4-metabolisme, als een neutraliserend antilichaam tegen CYP3A4-geremde vorming van metaboliet XL184 N-oxide met >80% bij een NADPH-gekatalyseerde humane lever microsomale (HLM) incubatie; in tegenstelling, neutraliserende antilichamen tegen CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 en CYP2E1 hadden geen effect op de vorming van cabozantinib-metabolieten. Een neutraliserend antilichaam tegen CYP2C9 vertoonde een minimaal effect op de vorming van cabozantinib-metabolieten (d.w.z. een vermindering van <20%).

Eliminatie

De terminale plasmahalfwaardetijd van cabozantinib in onderzoeken met enkele doses bij gezonde vrijwilligers is ongeveer 120 uur. Gemiddelde klaring (CL/F) op steady-state bij kankerpatiënten werd geraamd op 4,4 l/uur bij een populatie PK-analyse. Binnen een afnameperiode van 48 dagen na een enkele dosis ¹⁴C-cabozantinib bij gezonde vrijwilligers, werd ongeveer 81% van de totaal toegediende radioactiviteit teruggewonnen met 54% in feces en 27% in urine.

Farmacokinetiek bij speciale patiëntenpopulaties

Nierfunctiestoornis

Resultaten van een onderzoek bij patiënten met een nierfunctiestoornis geven aan dat de verhoudingen van geometrische LS-gemiddelde voor plasma cabozantinib, C_{max} en AUC_{0-inf} 19 % en 30 % hoger waren voor proefpersonen met een lichte nierfunctiestoornis (90 % BI voor C_{max} 91,60 % tot 155,51 %; AUC_{0-inf} 98,79 % tot 171,26 %) en 2 % en 6-7 % hoger (90 % BI voor C_{max} 78,64 % tot 133,52 %; AUC_{0-inf} 79,61 % tot 140,11 %) voor proefpersonen met een matig ernstige nierfunctiestoornis in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie. Patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis zijn niet onderzocht.

Leverfunctiestoornis

Resultaten van een onderzoek bij patiënten met een leverfunctiestoornis geven aan dat blootstelling (AUC_{0-inf}) met respectievelijk 81 % en 63 % toenam bij proefpersonen met een lichte en matig ernstige leverfunctiestoornis (90 % BI voor AUC_{0-inf}: 121,44 % tot 270,34 % voor lichte en 107,37 % tot 246,67 % voor matig ernstige). Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis zijn niet onderzocht.

Ras

Er zijn geen gegevens beschikbaar om een verschil in PK op basis van ras vast te stellen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen bijwerkingen waargenomen in klinische onderzoeken. Echter bij dieren bij soortgelijke blootstellingsniveaus als de klinische blootstellingsniveaus zijn wel bijwerkingen waargenomen. Het betreft de volgende bijwerkingen die relevant zouden kunnen zijn voor klinische doeleinden: Toxiciteitsonderzoeken met herhaalde doses bij ratten en honden met een duur van maximaal 6 maanden waren targetorganen voor toxiciteit het maagdarmkanaal, beenmerg, lymfoïde weefsels, nier, bijnier- en voortplantingskanaalweefsels. Het niet-opgemerkte bijwerkingenniveau (NOAEL) voor deze bevindingen lagen onder humane klinische blootstellingsniveaus op bedoelde therapeutische dosis.

Cabozantinib heeft geen mutageen of clastogeen potentieel in een standaard reeks genotoxiciteitsassays. Het carcinogeen potentieel van cabozantinib werd bij twee diersoorten geëvalueerd: rasH2 transgene muizen en Sprague-Dawley ratten. In de carcinogeniciteitsstudie over 2

jaar bij de rat bestonden cabozantinib-gerelateerde neoplastische bevindingen uit een verhoogd voorkomen van goedaardig feochromocytoom, alleen of in combinatie met kwaadaardig feochromocytoom/complex kwaadaardig feochromocytoom van het bijniermerg, in beide geslachten bij een blootstelling beduidend lager dan de beoogde blootstelling bij de mens. De klinische relevantie van de waargenomen neoplastische lesies bij de rat is onzeker, maar is naar alle waarschijnlijkheid laag. In het rasH2 muismodel was cabozantinib niet carcinogeen bij een iets hogere blootstelling dan de beoogde humane therapeutische blootstelling.

Vruchtbaarheidsonderzoeken bij ratten hebben verminderde mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid aangetoond. Bovendien werd hypospermatogenese waargenomen bij reuen op blootstellingsniveaus onder humane klinische blootstellingsniveaus op beoogde therapeutische dosis.

Bij ratten en konijnen werden embryo-foetale ontwikkelingsonderzoeken uitgevoerd. Bij ratten veroorzaakte cabozantinib postimplantatieverlies, foetaal oedeem, gespleten verhemelte/lip, dermale aplasie en geknikte of rudimentaire staart. Bij konijnen produceerde cabozantinib foetale veranderingen in zacht weefsel (kleinere milt, kleine of ontbrekende tussenlonglob) en verhoogde foetale incidentie van totale misvormingen. NOAEL voor embryo-foetale toxiciteit en teratogene bevindingen waren lager dan humane klinische blootstellingsniveau op bedoelde therapeutische dosis.

Jonge ratten (vergelijkbaar met een >2 jaar oude pediatrische populatie) vertoonden toegediend cabozantinib verhoogde WBC-parameters, verlaagde hematopoëse, geslachtsrijpend/onvolgroeid vrouwelijk voortplantingsstelsel (zonder vertraagde vaginale opening), gebitsafwijkingen, verminderd botmineraalgehalte en dichtheid, leverpigmentatie en galweghyperplasie. Bevindingen in de uterus/eierstokken en verminderde hematopoëse leken tijdelijk te zijn, terwijl effecten op botparameters en leverpigmentatie langdurig waren. Er zijn geen evaluaties uitgevoerd bij jonge ratten (vergelijkbaar met een <2 jaar oude pediatrische patiënt).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Microkristallijne cellulose
Croscarmellose natrium
Natriumzetmeelglycolaat
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Stearinezuur

Capsule-omhulsel

Gelatine
IJzeroxidezwart (E172) (alleen 20 mg capsules)
IJzeroxiderood (E172) (alleen 80 mg capsules)
Titaandioxide (E171)

Drukinkt

Schellak
IJzeroxidezwart (E172)
Propyleenglycol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PE/PCTFE-Al blisterverpakkingen met folie-achterkant, verzegeld in een secundaire dichtgelaste kaartverpakking.

Bliesterkaarten met hetzij:

21 x 20 mg capsules (60 mg/dag dosis voor een voorraad van 7 dagen)

7 x 20 mg en 7 x 80 mg capsules (100 mg/dag dosis voor een voorraad van 7 dagen)

21 x 20 mg en 7 x 80 mg capsules (140 mg/dag dosis voor een voorraad van 7 dagen)

Verpakking voor 28 dagen met:

84 capsules (4 blisterkaarten met: 21 x 20 mg) (60 mg/dag dosis voor een voorraad van 28 dagen)

56 capsules (4 blisterkaarten met: 7 x 20 mg en 7 x 80 mg) (100 mg/dag dosis voor een voorraad van 28 dagen)

112 capsules (4 blisterkaarten met: 21 x 20 mg en 7 x 80 mg) (140 mg/dag dosis voor een voorraad van 28 dagen)

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/890/001 21 x 20 mg capsules (60 mg/dag dosis voor een voorraad van 7 dagen)

EU/1/13/890/002 7 x 20 mg en 7 x 80 mg capsules (100 mg/dag dosis voor een voorraad van 7 dagen)

EU/1/13/890/003 21 x 20 mg en 7 x 80 mg capsules (140 mg/dag dosis voor een voorraad van 7 dagen)

EU/1/13/890/004 84 capsules (4 blisterkaarten met: 21 x 20 mg (60 mg/dag dosis voor een voorraad van 28 dagen)

EU/1/13/890/005 56 capsules (4 blisterkaarten met: 7 x 20 mg en 7 x 80 mg (100 mg/dag dosis voor een voorraad van 28 dagen)

EU/1/13/890/006 112 capsules (4 blisterkaarten met: 21 x 20 mg en 7 x 80 mg (140 mg/dag dosis voor een voorraad van 28 dagen)

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 maart 2014

Datum van laatste verlenging: 11 februari 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstr. 1 en 2
73614 Schorndorf
Duitsland

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSURs)**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Risk management plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERKAART, 60 mg dosis

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

COMETRIQ 20 mg harde capsules
cabozantinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat cabozantinib (*S*)-malaat equivalent aan 20 mg cabozantinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsules
20 mg
Dosis van 60 mg

Verpakking voor de dagelijkse dosis van 60 mg
21 x 20 mg capsules (60 mg/dag dosis voor een voorraad van 7 dagen)
Elke dagelijkse dosis van 60 mg bevat drie grijze capsules van 20 mg.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Bijsluiter in de zak.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Doseringsinstructies
Neem elke dag alle capsules in één rij zonder voedsel (patiënten dienen ten minste 2 uur vóór tot 1 uur na het innemen van de capsules te vasten). Noteer de datum van de eerste dosis.

1. Duw de tab in



2. Trek het papier aan de achterkant weg



3. Duw de capsule door de folie



8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/890/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

COMETRIQ 20 mg
60 mg/dag dosis

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENDOOS VAN VERPAKKING VOOR 28 DAGEN, 60 mg dosis (INCLUSIEF BLAUWE VAKJE)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

COMETRIQ 20 mg harde capsules
cabozantinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat cabozantinib (*S*)-malaat equivalent aan 20 mg cabozantinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dosis van 60 mg

Verpakking voor 28 dagen: 84 capsules (4 blisterkaarten met: 21 x 20 mg capsules) voor de 60 mg dagelijkse dosis voor een voorraad van 28 dagen.

Elke dagelijkse dosis van 60 mg bevat drie grijze capsules van 20 mg.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Raadpleeg de afzonderlijke blisterkaarten voor doseringsinstructies.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/890/004 84 capsules (4 blisterkaarten met 21 x 20 mg) (60 mg/dag dosis voor een voorraad van 28 dagen)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

COMETRIQ 20 mg
60 mg/dag dosis

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERKAART VAN VERPAKKING VOOR 28 DAGEN, 60 mg dosis (ZONDER BLAUWE VAKJE)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

COMETRIQ 20 mg harde capsules
cabozantinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat cabozantinib (S)-malaat equivalent aan 20 mg cabozantinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsules
20 mg
Dosis van 60 mg

21 x 20 mg capsules (60 mg/dag dosis voor een voorraad van 7 dagen). Component van een verpakking voor 28 dagen, kan niet afzonderlijk worden verkocht.

Verpakking voor de dagelijkse dosis van 60 mg
Elke dagelijkse dosis van 60 mg bevat drie grijze capsules van 20 mg.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Bijsluiter in de zak.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Doseringsinstructies

Neem elke dag alle capsules in één rij zonder voedsel (patiënten dienen ten minste 2 uur vóór tot 1 uur na het innemen van de capsules te vasten). Noteer de datum van de eerste dosis.

1. Duw de tab in



2. Trek het papier aan de achterkant weg



3. Duw de capsule door de folie



8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/890/004

84 capsules (4 blisterkaarten met 21 x 20 mg) (60 mg/dag dosis voor een voorraad van 28 dagen)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERKAART, 100 mg dosis

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

COMETRIQ 20 mg harde capsules
COMETRIQ 80 mg harde capsules
cabozantinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat cabozantinib (S)-malaat equivalent aan 20 mg of 80 mg cabozantinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsules
20 mg en 80 mg
Dosis van 100 mg

Verpakking voor de dagelijkse dosis van 100 mg
7 x 20 mg capsules en 7 x 80 mg capsules (100 mg/dag dosis voor een voorraad van 7 dagen)
Elke dagelijkse dosis van 100 mg bevat een combinatie van één grijze capsule van 20 mg en één oranje capsule van 80 mg.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Bijsluiter in de zak.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

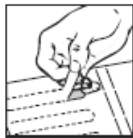
7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Doseringsinstructies
Neem elke dag alle capsules in één rij zonder voedsel (patiënten dienen ten minste 2 uur vóór tot 1 uur na het innemen van de capsules te vasten). Noteer de datum van de eerste dosis.

1. Duw de tab in



2. Trek het papier aan de achterkant weg



3. Duw de capsule door de folie



8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/890/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
100 mg/dag dosis

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENDOOS VAN VERPAKKING VOOR 28 DAGEN, 100 mg dosis (INCLUSIEF BLAUWE VAKJE)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

COMETRIQ 20 mg harde capsules
COMETRIQ 80 mg harde capsules
cabozantinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat cabozantinib (S)-malaat equivalent aan 20 mg of 80 mg cabozantinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dosis van 100 mg

Verpakking voor 28 dagen: 56 capsules (4 blisterkaarten met: 7 x 20 mg capsules en 7 x 80 mg capsules) voor de dagelijkse dosis van 100 mg voor een voorraad van 28 dagen.

Elke dagelijkse dosis van 100 mg bevat een combinatie van één grijze capsule van 20 mg en één oranje capsule van 80 mg.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Raadpleeg de afzonderlijke blisterkaarten voor doseringsinstructies.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/890/005 56 capsules (4 blisterkaarten met 7 x 20 mg en 7 x 80 mg) (100 mg/dag dosis voor een voorraad van 28 dagen)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
100 mg/dag dosis

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERKAART VAN VERPAKKING VOOR 28 DAGEN, 100 mg dosis (ZONDER BLAUWE VAKJE)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

COMETRIQ 20 mg harde capsules
COMETRIQ 80 mg harde capsules
cabozantinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat cabozantinib (S)-malaat equivalent aan 20 mg of 80 mg cabozantinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsules
20 mg en 80 mg
Dosis van 100 mg

7 x 20 mg capsules en 7 x 80 mg capsules (100 mg/dag dosis voor een voorraad van 7 dagen).
Component van een verpakking voor 28 dagen, kan niet afzonderlijk worden verkocht.

Verpakking voor de dagelijkse dosis van 100 mg
Elke dagelijkse dosis van 100 mg bevat een combinatie van één grijze capsule van 20 mg en één oranje capsule van 80 mg.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Bijsluiter in de zak.

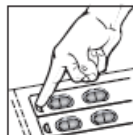
6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Doseringsinstructies
Neem elke dag alle capsules in één rij zonder voedsel (patiënten dienen ten minste 2 uur vóór tot 1 uur na het innemen van de capsules te vasten). Noteer de datum van de eerste dosis.

1. Duw de tab in



2. Trek het papier aan de achterkant weg



3. Duw de capsule door de folie



8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/890/005

56 capsules (4 blisterkaarten met 7 x 20 mg en 7 x 80 mg) (100 mg/dag dosis voor een voorraad van 28 dagen)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERKAART, 140 mg dosis

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

COMETRIQ 20 mg harde capsules
COMETRIQ 80 mg harde capsules
cabozantinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat cabozantinib (S)-malaat equivalent aan 20 mg of 80 mg cabozantinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule
20 mg en 80 mg
Dosis van 140 mg

Verpakking voor de dagelijkse dosis van 140 mg
21 x 20 mg capsules en 7 x 80 mg capsules (140 mg/dag dosis voor een voorraad van 7 dagen)
Elke dagelijkse dosis van 140 mg bevat een combinatie van drie grijze capsules van 20 mg en één oranje capsule van 80 mg.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Bijsluiter in de zak.

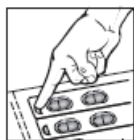
6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

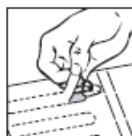
7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Doseringsinstructies
Neem elke dag alle capsules in één rij zonder voedsel (patiënten dienen ten minste 2 uur vóór tot 1 uur na het innemen van de capsules te vasten). Noteer de datum van de eerste dosis.

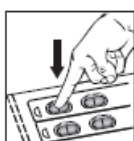
1. Duw de tab in



2. Trek het papier aan de achterkant weg



3. Duw de capsule door de folie



8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/890/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
140 mg/dag dosis

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENDOOS VAN VERPAKKING VOOR 28 DAGEN, 140 mg dosis (INCLUSIEF BLAUWE VAKJE)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

COMETRIQ 20 mg harde capsules
COMETRIQ 80 mg harde capsules
cabozantinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat cabozantinib (S)-malaat equivalent aan 20 mg of 80 mg cabozantinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dosis van 140 mg

Verpakking voor 28 dagen: 112 capsules (4 blisterkaarten met: 21 x 20 mg capsules en 7 x 80 mg capsules) voor de dagelijkse dosis van 140 mg voor een voorraad van 28 dagen.

Elke dagelijkse dosis van 140 mg bevat een combinatie van drie grijze capsules van 20 mg en één oranje capsule van 80 mg.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Raadpleeg de afzonderlijke blisterkaarten voor doseringsinstructies.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/890/006 112 capsules (4 blisterkaarten met 21 x 20 mg en 7 x 80 mg) (140 mg/dag dosis voor een voorraad van 28 dagen)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
140 mg/dag dosis

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERKAART VAN VERPAKKING VOOR 28 DAGEN, 140 mg dosis (ZONDER BLAUWE VAKJE)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

COMETRIQ 20 mg harde capsules
COMETRIQ 80 mg harde capsules
cabozantinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat cabozantinib (S)-malaat equivalent aan 20 mg of 80 mg cabozantinib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Harde capsule
20 mg en 80 mg
Dosis van 140 mg

21 x 20 mg capsules en 7 x 80 mg capsules (140 mg/dag dosis voor een voorraad van 7 dagen).
Component van een verpakking voor 28 dagen, kan niet afzonderlijk worden verkocht.

Verpakking voor de dagelijkse dosis van 140 mg
Elke dagelijkse dosis van 140 mg bevat een combinatie van drie grijze capsules van 20 mg en één oranje capsule van 80 mg.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Bijsluiter in de zak.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Doseringsinstructies
Neem elke dag alle capsules in één rij zonder voedsel (patiënten dienen ten minste 2 uur vóór tot 1 uur na het innemen van de capsules te vasten). Noteer de datum van de eerste dosis.

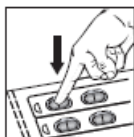
1. Duw de tab in



2. Trek het papier aan de achterkant weg



3. Duw de capsule door de folie



8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
Bewaren beneden 25°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/890/006 112 capsules (4 blisterkaarten met 21 x 20 mg en 7 x 80 mg) (140 mg/dag dosis voor een voorraad van 28 dagen)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

COMETRIQ 20 mg harde capsules

COMETRIQ 80 mg harde capsules

cabozantinib

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van bijwerkingen? Neem dan contact met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. Zie rubriek 4.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is COMETRIQ en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u COMETRIQ niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u COMETRIQ in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u COMETRIQ?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is COMETRIQ en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is COMETRIQ?

COMETRIQ is een kankergeneesmiddel dat de werkzame stof cabozantinib (S)-malaat bevat. Het is een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor behandeling van medullaire schildklierkanker, een zeldzaam type schildklierkanker dat niet chirurgisch kan worden verwijderd of dat is uitgezaaid naar andere delen van het lichaam.

Hoe werkt COMETRIQ?

COMETRIQ blokkeert de werking van eiwitten, receptortyrosinekinasen (RTK's) genaamd, die betrokken zijn bij de groei van cellen en de ontwikkeling van nieuwe bloedvaten die deze bevoorraden. Deze eiwitten kunnen in grote hoeveelheden aanwezig zijn in kankercellen, en door hun werking te blokkeren, kan COMETRIQ de snelheid waarmee de tumor groeit vertragen en helpen de bloedtoevoer te stoppen die de kanker nodig heeft.

COMETRIQ kan de groei van medullaire schildklierkanker vertragen of stoppen. Het kan helpen tumoren die optreden bij dit type kanker te laten krimpen.

2. Wanneer mag u COMETRIQ niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt als u:

- hoge bloeddruk heeft
- een vergroting en verzwakking van een bloedvatwand (aneurysma) of een scheur in een bloedvatwand (arteriële dissectie) heeft of heeft gehad
- diarree heeft
- een recente voorgeschiedenis van bloed ophoesten of significante bloeding heeft
- gedurende de afgelopen maand een chirurgische ingreep heeft ondergaan (of indien chirurgische procedures zijn gepland), inclusief tandheelkundige procedures
- gedurende de afgelopen 3 maanden radiotherapie heeft gehad
- inflammatoire darmziekte hebt (bijvoorbeeld de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa of diverticulitis)
- men u heeft verteld dat uw kanker is uitgezaaid naar uw luchtwegen of slokdarm
- een recente voorgeschiedenis van bloedstolsel in het been, beroerte of hartaanval heeft
- geneesmiddelen gebruikt voor het onder controle houden van uw hartritme, een trage hartslag heeft, problemen heeft met uw hart of problemen heeft met de calcium-, kalium- of magnesiumspiegels in uw bloed
- lever- of nierziekte heeft.

Informeer uw arts wanneer een van deze van invloed is op u. Mogelijk moet u hiervoor worden behandeld of kan uw arts beslissen uw dosis COMETRIQ te veranderen of helemaal te stoppen met de behandeling. Zie ook rubriek 4 “*Mogelijke bijwerkingen*”.

U dient ook uw tandarts te vertellen dat u COMETRIQ inneemt. Het is belangrijk dat u een goede mondverzorging toepast tijdens de behandeling met COMETRIQ.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

COMETRIQ wordt afgeraden voor kinderen of jongeren. De effecten van COMETRIQ bij jongeren tot 18 jaar zijn niet bekend.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast COMETRIQ nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft. Dit is omdat COMETRIQ de werking van bepaalde andere geneesmiddelen kan beïnvloeden. Eveneens kunnen sommige geneesmiddelen de werking van COMETRIQ beïnvloeden. Dit zou kunnen betekenen dat uw arts de door u ingenomen dosis (doses) moet veranderen.

- Geneesmiddelen voor het behandelen van schimmelinfecties, zoals itraconazol en ketoconazol en posaconazol
- Geneesmiddelen die worden gebruikt voor het behandelen van bacteriële infecties (antibiotica) zoals erytromycine, claritromycine en rifampicine
- Allergiegeneesmiddelen zoals fexofenadine
- Geneesmiddelen die worden gebruikt voor het behandelen van angina pectoris (pijn op de borst als gevolg van onvoldoende bloedtoevoer naar het hart), zoals ranolazine
- Geneesmiddelen die worden gebruikt voor het behandelen van epilepsie of aanvallen zoals - fenytoïne, carbamazepine en fenobarbital
- Kruidenpreparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten die soms worden gebruikt voor het behandelen van depressie-gerelateerde aandoeningen zoals angst
- Geneesmiddelen voor het verdunnen van het bloed, zoals warfarine en dabigatranetexilaat
- Geneesmiddelen voor het behandelen van hoge bloeddruk of andere hartaandoeningen, zoals aliskiren, ambrisentan, digoxine, talinolol en tolvaptan
- Geneesmiddelen voor diabetes, zoals saxagliptine en sitagliptine
- Geneesmiddelen voor het behandelen van jicht, zoals colchicine

- Geneesmiddelen die worden gebruikt voor het behandelen van HIV of AIDS, zoals ritonavir, maraviroc en emtricitabine
- Geneesmiddelen die worden gebruikt voor het behandelen van virusinfecties zoals efavirenz
- Geneesmiddelen die worden gebruikt ter voorkoming van transplantaatafstoting (ciclosporine) en behandelingen op basis van ciclosporine bij reumatoïde artritis en psoriasis

Orale anticonceptiva

Als u tijdens het gebruik van orale anticonceptiva COMETRIQ inneemt, kunnen de orale anticonceptiva ineffectief zijn. U dient ook een barrière-anticonceptivum te gebruiken (bijv. condoom of pessarium) terwijl u COMETRIQ inneemt en gedurende ten minste 4 maanden na afloop van de behandeling.

Waarop moet u letten met eten?

Vermijd zolang u dit geneesmiddel gebruikt het eten van grapefruit-bevattende producten daar het de COMETRIQ-spiegels in uw bloed kan verhogen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Vermijd zwangerschap tijdens de behandeling met COMETRIQ. Gebruik, als u of uw partner zwanger zou kunnen worden, adequate anticonceptie tijdens de behandeling en gedurende ten minste 4 maanden na beëindiging van de behandeling. Bespreek met uw arts welke anticonceptiemethoden geschikt zijn terwijl u COMETRIQ inneemt. Zie rubriek 2.

Vertel uw arts als u of uw partner zwanger raakt of van plan bent zwanger te worden terwijl u wordt behandeld met COMETRIQ.

Praat met uw arts VOORDAT u COMETRIQ inneemt als u of uw partner na afloop van de behandeling overweegt of van plan is een baby te krijgen. Het is mogelijk dat uw vruchtbaarheid kan worden beïnvloed door behandeling met COMETRIQ.

Vrouwen die COMETRIQ innemen dienen geen borstvoeding te geven tijdens de behandeling en gedurende ten minste 4 maanden na afloop van de behandeling, daar cabozantinib en/of de metabolieten ervan kunnen worden uitgescheiden in moedermelk en schadelijk kunnen zijn voor uw kind.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Wees voorzichtig bij het besturen van een voertuig of het gebruik van machines. Vergeet niet dat u zich door de behandeling met COMETRIQ moe en zwak kunt voelen.

COMETRIQ bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u COMETRIQ in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

U dient dit geneesmiddel te blijven innemen tot uw arts besluit te stoppen met uw behandeling. Als u ernstige bijwerkingen ondervindt, kan uw arts besluiten uw dosis te veranderen of de behandeling eerder te stoppen dan oorspronkelijk was gepland. Uw arts zal bepalen of uw dosis moet worden aangepast, met name tijdens de eerste acht weken van de behandeling met COMETRIQ.

COMETRIQ dient eenmaal daags te worden ingenomen. Afhankelijk van de dosis die u werd voorgeschreven, is het aantal in te nemen capsules als volgt:

- 140 mg (1 oranje capsule van 80 mg en 3 grijze capsules van 20 mg)
- 100 mg (1 oranje capsule van 80 mg en 1 grijze capsule van 20 mg)
- 60 mg (3 grijze capsules van 20 mg)

Uw arts zal beslissen wat de juiste dosis is voor u.

Uw capsules zullen in een doordrukkaart, geordend per voorgeschreven dosis, zitten. Elke doordrukkaart heeft voldoende capsules toereikend voor zeven dagen (één week). Uw capsules zijn ook verkrijgbaar als een verpakking voor 28 dagen die voldoende capsules bevat, toereikend voor 28 dagen, in 4 doordrukkaarten met voor zeven dagen capsules op elke kaart.

Neem elke dag alle capsules in de rij. Aanvullende informatie over de doordrukkaarten inclusief hoeveel capsules u zult innemen en hoeveel capsules in totaal er in elke doordrukkaart zitten wordt beschreven in rubriek 6. Schrijf om u te helpen herinneren aan uw doses, de datum waarop u uw eerste dosis hebt ingenomen op in de ruimte naast de capsules. Voor het verwijderen van de capsules voor uw dosis:

1. Duw de tab in



2. Trek het papier aan de achterkant weg



3. Duw de capsule door de folie



COMETRIQ dient **niet** met voedsel te worden ingenomen. U dient gedurende ten minste 2 uur vóór u COMETRIQ inneemt en gedurende 1 uur na het innemen van het geneesmiddel niet te eten. Slik de capsules één voor één door met water. De capsules niet openen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer van dit middel hebt ingenomen dan u was opgedragen, praat met uw arts of ga meteen naar het ziekenhuis met de capsules en deze bijsluiter.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Als er nog 12 uur of meer zijn vóór uw volgende dosis, neem de gemiste dosis dan in zodra u eraan denkt. Neem de volgende dosis op de normale tijd in.
- Als uw volgende dosis in minder dan 12 uur moet worden ingenomen, neem de gemiste dosis dan niet. Neem uw volgende dosis op de normale tijd in.

Als u stopt met het gebruik van COMETRIQ

Als u stopt met uw behandeling, kan het effect van het geneesmiddel afnemen. Stop de behandeling met COMETRIQ niet, tenzij u dit met uw arts heeft besproken. Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Als u last hebt van bijwerkingen kan uw arts u mogelijk vertellen COMETRIQ in een lagere dosis in te nemen. Uw arts kan ook andere geneesmiddelen voorschrijven om te helpen uw bijwerkingen onder controle te houden.

Informeer onmiddellijk uw arts als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt – u hebt mogelijk urgente medische behandeling nodig:

- Symptomen omvatten pijn in de buik, misselijkheid, braken, constipatie of koorts. Dit kunnen tekenen zijn van een maag-darmperforatie, een gat dat ontstaat in uw maag of darm dat levensbedreigend kan zijn.
- Zwelling, pijn in uw handen en voeten of kortademigheid.
- Een wond die niet geneest.
- Braken of bloed ophoesten, dat felrood kan zijn of op koffiedrab kan lijken.
- Pijn in de mond, het gebit en/of kaak, zwelling of zweren in de mond, verdoofd gevoel of een zwaar gevoel in de kaak of een loszittende tand. Dit kunnen tekenen van botbeschadiging in de kaak zijn (osteonecrose).
- Aanvallen, hoofdpijn, verwardheid of problemen met concentratie. Dit kunnen tekenen zijn van een aandoening die posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) wordt genoemd. PRES komt soms voor (treedt op bij minder dan 1 op de 100 mensen).
- Diarree die ernstig is en niet lijkt te verdwijnen.

Andere bijwerkingen zijn onder meer:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (treden op bij meer dan 1 op de 10 mensen)

- Maagproblemen, inclusief diarree, misselijkheid, braken, constipatie, indigestie en buikpijn
- Moeite met slikken
- Blaarvorming, pijn in de handen of voetzolen, uitslag of roodheid van de huid, droge huid
- Verminderde eetlust, gewichtsverlies, smaakverandering
- Vermoeidheid, zwakte, hoofdpijn, duizeligheid
- Verandering van haarkleur (lichter worden), haaruitval
- Hypertensie (verhoging van de bloeddruk)
- Roodheid, zwelling of pijn in de mond of keel, problemen met praten, heesheid
- Veranderingen in bloedonderzoeken die worden gebruikt om de algemene gezondheid en de lever te controleren, lage elektrolytenspiegels (zoals magnesium, calcium of kalium)
- Laag aantal bloedplaatjes
- Gewrichtspijn, spierkrampen
- Gezwollen lymfeklieren
- Pijn in armen, handen, benen of voeten

Vaak voorkomende bijwerkingen (treden op bij maximaal 1 op de 10 mensen)

- Angst, depressie, verwardheid
- Algemene pijn, pijn op de borst of spierpijn, oorpijn, oorsuizingen
- Zwakte of verminderd gevoel of tinteling in de ledematen
- Koude rillingen, bevingen
- Dehydratie
- Ontsteking van de buik of pancreas
- Ontsteking van de lippen en mondhoeken

- Ontsteking in de haarwortels, acne, blaren (op andere delen van uw lichaam dan de handen of voeten)
- Zwelling van het gezicht en andere delen van het lichaam
- Smaakverlies of verandering in smaak
- Hypotensie (daling van de bloeddruk)
- Boezemfibrilleren (en snelle en onregelmatige hartslag)
- Lichter worden van de huid, schilferachtige huid, ongewoon bleke huid
- Abnormale haargroei
- Aambeien
- Longontsteking
- Pijn in de mond, het gebit en/of kaak, zwelling of zweren in de mond, verdoofd gevoel of een zwaar gevoel in de kaak of een loszittende tand
- Verminderde schildklieractiviteit; symptomen kunnen omvatten: vermoeidheid, gewichtstoename, constipatie, koud zijn en droge huid
- Laag aantal witte bloedcellen
- Daling van de fosfaatspiegel in het bloed
- Scheur of gat of bloeding in uw maag of darm, ontsteking of scheur in de anus, bloeding in longen of trachea (luchtweg)
- Een abnormale verbinding van het weefsel in uw spijsverteringssysteem; symptomen kunnen ernstige of aanhoudende maagpijn omvatten
- Abnormale verbinding van het weefsel in uw trachea (luchtweg), slokdarm of longen
- Absces (pusophoping, met zwelling en ontsteking) in de buik of het bekkengebied of in uw gebit/tandvles
- Bloedstolsels in de bloedvaten en de longen
- Beroerte
- Schimmelinfectie die zich in de huid, mond of geslachtsdelen kan bevinden
- Wonden die slecht genezen
- Eiwit of bloed in de urine, galstenen, pijn bij het urineren
- Wazig zien
- Verhoging van de bilirubinespiegel in uw bloed (dit kan resulteren in geelzucht/gele huid of ogen)
- Daling van het eiwitgehalte in uw bloed (albumine)
- Abnormale nierfunctietesten (verhoogde hoeveelheden creatinine in uw bloed)
- Verhoogde waarde van het serumeiwit dat bekend staat als lipase

Soms voorkomende bijwerkingen (treden op bij 1 op de 100 mensen)

- Ontsteking van de slokdarm; symptomen kunnen brandend maagzuur, pijn op de borst, misselijk zijn, veranderde smaak, opgeblazen gevoel, oprispingen en indigestie omvatten
- Infectie en ontsteking in de long, longcollaps
- Huidzweren, cysten, rode vlekken op het gezicht of de dijen
- Pijn in het gezicht
- Veranderingen in testresultaten die bloedstolling of bloedcellen meten
- Verlies van coördinatie in uw spieren, beschadiging van skeletspieren
- Verlies van aandacht, verlies van bewustzijn, veranderingen in spraak, delirium, abnormale dromen
- Pijn in de borst door een verstopping van de slagaders, snelle hartslag
- Leverbeschadiging, nierfalen
- Gehoorvermindering
- Ontsteking in het oog, cataracten
- Stoppen van de menstruatie, vaginale bloeding
- Een aandoening die posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) wordt genoemd, dat symptomen heeft zoals aanvallen, hoofdpijn, verwardheid of concentratieproblemen hebben
- Ernstige verhoging van bloeddruk (hypertensieve crisis)

- Klaplong met lucht in de ruimte tussen de long en de borstkas, vaak met kortademigheid tot gevolg (pneumothorax)

Niet bekend (frequentie onbekend)

- Hartaanval
- Een vergroting en verzwakking van een bloedvatwand (aneurysma) of een scheur in een bloedvatwand (arteriële dissectie)
- Ontsteking van de bloedvaten in de huid (cutane vasculitis)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u COMETRIQ?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de blisterkaart na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is cabozantinib (*S*)-malaat.

De COMETRIQ 20 mg harde capsules bevatten cabozantinib (*S*)-malaat equivalent aan 20 mg cabozantinib.

De COMETRIQ 80 mg harde capsules bevatten cabozantinib (*S*)-malaat equivalent aan 80 mg cabozantinib.

De andere stoffen in dit middel zijn:

- **Inhoud van de capsule:** microkristallijne cellulose, croscarmellosenatrium, natriumzetmeelglycolaat, watervrij colloïdaal siliciumdioxide en stearinezuur
- **Capsulehuls:** gelatine en titaandioxide (E171)
 - De 20 mg capsules bevatten ook ijzeroxidezwart (E172)
 - De 80 mg capsules bevatten ook ijzeroxiderood (E172)
- **Drukinkt:** schellakglazuur, ijzeroxidezwart (E172) en propyleenglycol

Hoe ziet COMETRIQ eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

COMETRIQ 20 mg harde capsules zijn grijs en hebben aan één kant "XL184 20mg" gedrukt.

COMETRIQ 80 mg harde capsules zijn oranje en hebben aan één kant "XL184 80mg" gedrukt.

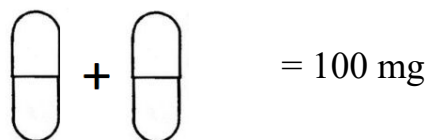
COMETRIQ harde capsules worden verpakt in doordrukkaarten per voorgeschreven dosis georganiseerd. Elke doordrukkaart bevat voldoende geneesmiddel voor 7 dagen. Elke rij van de doordrukkaart bevat de dagelijkse dosis.

De 60 mg dagelijkse dosis doordrukkaart bevat eenentwintig 20 mg capsules als 7 dagelijkse doses in totaal. Elke dagelijkse dosis wordt in één rij gegeven en bevat 3 capsules van 20 mg:



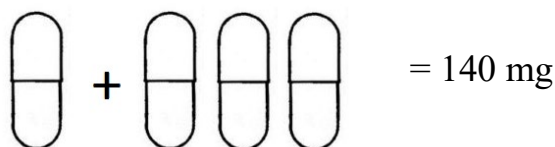
drie grijze 20 mg

De 100 mg dagelijkse dosis doordrukkaart bevat zeven 80 mg capsules en zeven 20 mg capsules als 7 dagelijkse doses in totaal. Elke dagelijkse dosis wordt in één rij gegeven en bevat één capsule van 80 mg en één capsule van 20 mg:



één oranje 80 mg + één grijze 20 mg

De 140 mg dagelijkse dosis doordrukkaart bevat zeven 80 mg capsules en eenentwintig 20 mg capsules als 7 dagelijkse doses in totaal. Elke dagelijkse dosis wordt in één rij gegeven en bevat één capsule van 80 mg en drie capsules van 20 mg:



één oranje 80 mg + drie grijze 20 mg
één oranje 80 mg + drie grijze 20 mg

COMETRIQ harde capsules zijn ook verkrijgbaar in verpakkingen voor 28 dagen:

84 capsules (4 doordrukkaarten met 21 x 20 mg) (60 mg/dag dosis)

56 capsules (4 doordrukkaarten met: 7 x 20 mg en 7 x 80 mg) (100 mg/dag dosis)

112 capsules (4 doordrukkaarten met: 21 x 20 mg en 7 x 80 mg) (140 mg/dag dosis)

Elke verpakking voor 28 dagen bevat voldoende geneesmiddel voor 28 dagen.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrijk

Fabrikant

Catalent Germany Schorndorf GmbH
Steinbeisstr. 1 en 2
73614 Schorndorf
Duitsland

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

Italia

Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

България, France, Hrvatska, Slovenija

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

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

Česká republika

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

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. + 370 700 33305

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

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

Magyarország

IPSEN Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 555 5930

Deutschland, Österreich

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

Nederland

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

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Polska

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

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

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

Portugal

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

España

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

România

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

Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)

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

Slovenská republika

Ipsen Pharma
Tel: + 420 242 481 821

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE IV

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
VOORWAARDEN
VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor cabozantinib, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over cutane vasculitis van twee gerapporteerde gevallen met een positieve rechallenge en een mogelijk klasse-effect, heeft het PRAC geconcludeerd dat de productinformatie van geneesmiddelen die cabozantinib bevatten (Cabometyx en Cometriq) dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Gezien de beschikbare gegevens over pneumothorax, namelijk een onevenwichtigheid binnen klinisch onderzoek en een gerapporteerd literatuurgeval waarvoor een positieve rechallenge werd gerapporteerd, en overwegende dat een oorzakelijk verband tussen cabozantinib en pneumothorax op zijn minst waarschijnlijk is, heeft het PRAC geconcludeerd dat de productinformatie van geneesmiddelen die cabozantinib bevatten (Cabometyx en Cometriq) dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor cabozantinib is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel dat of de geneesmiddelen die cabozantinib bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.