

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

COMETRIQ 20 mg harde kapsler
COMETRIQ 80 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én hard kapsel inneholder kabozantinib (*S*)-malat tilsvarende 20 mg eller 80 mg kabozantinib.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

De harde kapslene er grå med «XL184 20mg» trykket i svart på kapselen. Kapselen inneholder et gråhvitt til hvitt pulver.

De harde kapslene er oransje med «XL184 80mg» trykket i svart på kapselen. Kapselen inneholder et gråhvitt til hvitt pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

COMETRIQ er indisert til behandling av voksne pasienter med progressiv inoperabel lokalavansert eller metastatisk medullær tyreoidakarsinom.

For pasienter med ukjent eller negativ RET-mutasjonsstatus («rearranged during transfection»), bør muligheten for mindre nytte tas i betraktning før avgjørelsen om individuell behandling tas (se viktig informasjon i pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med COMETRIQ bør startes opp av en lege med erfaring i administrering av legemidler mot kreft.

Dosering

COMETRIQ (kabozantinib) kapsler og CABOMETYX (kabozantinib) tabletter er ikke bioekvivalente og skal ikke brukes om hverandre (se pkt. 5.2).

Den anbefalte dosen av COMETRIQ er 140 mg én gang daglig, tatt som én 80 mg oransje kapsel og tre 20 mg grå kapsler. Behandlingen bør fortsette inntil pasienten ikke lenger har klinisk effekt av behandlingen eller til det oppstår uakseptabel toksisitet.

Det kan forventes at et flertall av pasientene behandlet med COMETRIQ vil trenge én eller flere dosejusteringer (reduksjon og/eller avbrudd) på grunn av toksisitet. Pasientene bør derfor overvåkes nøye i løpet av de første åtte ukene av behandlingen (se pkt. 4.4).

Håndtering av mistenkte bivirkninger kan kreve midlertidig avbrudd av COMETRIQ-behandlingen og/eller dosereduksjon. Når reduksjon av dosen er nødvendig er det anbefalt å redusere til 100 mg daglig, tatt som én 80 mg oransje kapsel og én 20 mg grå kapsel, og deretter til 60 mg daglig, tatt som tre 20 mg grå kapsler.

Doseringsavbrudd er anbefalt for håndtering av CTCAE (felles terminologikriterier for bivirkninger) toksisitet av grad 3 eller høyere eller uakseptabel toksisitet av grad 2.

Dosereduksjoner er anbefalt ved bivirkninger som, hvis vedvarende, kan bli alvorlige eller uakseptable.

Ettersom de fleste bivirkninger kan oppstå tidlig i behandlingen bør legen evaluere pasienten nøye i løpet av de første åtte ukene av behandlingen for å fastslå om dosejustering er nødvendig. Bivirkninger som generelt oppstår tidlig inkluderer hypokalsemi, hypokalemi, trombocytopeni, hypertensjon, hånd-fot-syndrom (PPES) og gastrointestinale (GI) bivirkninger (abdominale smerter, smerter i munnen, inflammasjon i slimhinner, forstoppelse, diaré, oppkast).

Forekomsten av noen alvorlige bivirkninger (f.eks. gastrointestinal fistel) kan være avhengig av den kumulative dosen, og kan forekomme på et senere stadium av behandlingen.

Dersom en pasient glemmer en dose, bør ikke den glemte dosen tas dersom det er mindre enn 12 timer til neste dose.

Samtidig bruk av legemidler

Samtidig bruk av legemidler som er sterke hemmere av CYP3A4 bør brukes med forsiktighet, og kronisk bruk av andre legemidler som er potente induktorer av CYP3A4 bør unngås (se pkt. 4.4 og 4.5).

Det bør vurderes å velge et alternativt legemiddel som har intet eller minimalt potensiale for å indusere eller hemme CYP3A4.

Eldre pasienter

Ingen spesifikk dosejustering er anbefalt for bruk av kabozantinib hos eldre (≥ 65 år). En tendens til økt forekomst av alvorlige bivirkninger har imidlertid blitt observert hos personer i alderen 75 år og eldre.

Rase

Det er lite erfaring med kabozantinib hos pasienter som ikke er hvite.

Nedsatt nyrefunksjon

Kabozantinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Kabozantinib er ikke anbefalt til bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, da sikkerhet og effekt ikke har blitt fastslått hos denne populasjonen.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon er anbefalt dose 60 mg kabozantinib én gang daglig. Hos disse pasientene anbefales nøye sikkerhetsovervåkning (se pkt. 5.2), siden dosejustering eller avbrudd kan være påkrevet. Kabozantinib er ikke anbefalt til bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, da sikkerhet og effekt ikke har blitt fastslått hos denne populasjonen.

Pasienter med nedsatt hjertefunksjon

Det er begrensede data fra pasienter med nedsatt hjertefunksjon. Det kan ikke gis spesifikke doseringsanbefalinger.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av kabozantinib hos barn i alderen <18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

COMETRIQ er til oral bruk. Kapslene skal svelges hele og ikke åpnes. Pasientene bør anmodes om ikke å spise noe i minst 2 timer før og til 1 time etter inntak av COMETRIQ.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Dosereduksjoner og opphold i doseringen skjedde hos henholdsvis 79 % og 72 % av kabozantinib-behandlede pasienter i den pivotale kliniske studien. To dosereduksjoner var nødvendig hos 41 % av pasientene. Mediantiden til første dosereduksjon var 43 dager, og til første doseringsavbrudd var 33 dager. Tett oppfølging av pasienter anbefales derfor i de første åtte ukene av behandlingen (se pkt. 4.2).

Hepatotoksisitet

Unormale leverfunksjonstester (økning i alaninaminotransferase [ALAT], aspartataminotransferase [ASAT] og bilirubin) har blitt observert hyppig hos pasienter behandlet med kabozantinib. Det anbefales å utføre leverfunksjonstester (ALAT, ASAT og bilirubin) før behandling med kabozantinib påbegynnes og å overvåke nøye under behandling. For pasienter med forverring av leverfunksjonstester som anses å være relatert til kabozantinib-behandling (dvs. hvor ingen alternativ årsak er tydelig), bør dosen reduseres eller behandlingen avbrytes i henhold til anbefalingene i pkt. 4.2.

Perforeringer, fistler og intra-abdominale abscesser

Alvorlige gastrointestinale (GI) perforeringer og fistler, noen ganger fatale, og intra-abdominale abscesser har blitt observert i forbindelse med kabozantinib. Pasienter som nylig har hatt strålebehandling, har inflammatorisk tarmsykdom (f.eks. Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, peritonitt eller divertikulitt), har svulstinfiltasjon av luftrøret eller bronkiene eller spiserøret, har komplikasjoner fra tidligere gastrointestinal kirurgi (spesielt når assosiert med forsinket eller ufullstendig helbredelse), eller har komplikasjoner fra tidligere strålebehandling mot thoraxhulen (inkludert mediastinum) bør vurderes nøye før oppstart av kabozantinib-behandling, og bør senere overvåkes nøye for symptomer på perforeringer og fistler. Fistler som ikke er gastrointestinale bør utelukkes, dersom det er hensiktsmessig, i tilfeller med utbrudd av mukositt etter behandlingsstart. Kabozantinib bør seponeres hos pasienter som opplever en gastrointestinal perforasjon eller en gastrointestinal eller ikke-gastrointestinal fistel.

Tromboemboliske hendelser

Venøs tromboembolisme, inkludert lungeemboli og arteriell tromboembolisme, noen ganger fatale, har blitt observert i forbindelse med kabozantinib. Kabozantinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har risiko for, eller som tidligere har hatt disse hendelsene. Kabozantinib bør seponeres hos pasienter som utvikler akutt myokardinfarkt eller andre klinisk signifikante arterielle tromboemboliske komplikasjoner.

Blødninger

Alvorlige blødninger, noen ganger fatale, har blitt observert i forbindelse med kabozantinib. Pasienter som viser tegn på svulstinvolvering av luftrøret eller bronkiene, eller som har hatt hemoptyse før behandlingsstart bør vurderes nøye før oppstart av kabozantinib-behandling. Kabozantinib bør ikke gis til pasienter med alvorlig blødning eller nylig hemoptyse.

Aneurismer og arteriedisseksjoner

Bruk av VEGF-hemmere hos pasienter med eller uten hypertensjon kan fremme dannelsen av aneurismer og/eller arteriedisseksjoner. Før oppstart med kabozantinib må denne risikoen vurderes nøye hos pasienter med risikofaktorer som hypertensjon eller aneurisme i sykehistorien.

Gastrointestinale (GI) sykdommer

Diaré, kvalme/oppkast, nedsatt appetitt og stomatitt/smerter i munnen var noen av de mest rapporterte GI-bivirkningene (se pkt. 4.8). Rask behandling, inkludert støttebehandling med antiemetika, antidiarroika eller antacida, bør innføres for å hindre dehydrering, elektrolyttubalanse og vekttap.

Behandlingsavbrudd eller dosereduksjon, eller permanent seponering av kabozantinib bør vurderes ved vedvarende eller gjentatte signifikante GI-bivirkninger (se pkt. 4.2).

Sårkomplikasjoner

Sårkomplikasjoner har blitt observert i forbindelse med kabozantinib. Kabozantinib-behandlingen bør, hvis mulig, stoppes minst 28 dager før planlagt kirurgi, inkludert dentalkirurgi eller invasive tannbehandlinger. Beslutningen om å gjenoppta kabozantinib-behandling etter kirurgi bør være basert på klinisk vurdering av tilstrekkelig sårtilheling. Kabozantinib bør seponeres hos pasienter med sårtilhelingskomplikasjoner som krever medisinsk intervensjon.

Hypertensjon

Hypertensjon, inkludert hypertensiv krise, har blitt observert i forbindelse med kabozantinib. Blodtrykk skal være velkontrollert før oppstart av kabozantinib. Etter behandlingsstart av kabozantinib, skal blodtrykket monitoreres tidlig og regelmessig og behandles etter behov med passende antihypertensiv behandling. Ved vedvarende hypertensjon, til tross for bruk av antihypertensiva, skal behandlingen med kabozantinib midlertidig seponeres til blodtrykket er kontrollert. Deretter kan kabozantinib gjenopptas med en redusert dose. Kabozantinib skal seponeres ved alvorlig og vedvarende hypertensjon, til tross for antihypertensiv behandling og dosereduksjon av kabozantinib. Ved hypertensiv krise skal kabozantinib seponeres.

Osteonekrose

Osteonekrose i kjeven (ONJ) har blitt observert i forbindelse med kabozantinib. En munnundersøkelse bør utføres før oppstart av kabozantinib og med jevne mellomrom under kabozantinib-behandling. Pasientene bør informeres om rutiner for munnhygiene. Det bør være et opphold i kabozantinib-behandlingen i minst 28 dager før planlagt dentalkirurgi eller invasive tannbehandlinger, hvis mulig. Det må utvises forsiktighet hos pasienter som får legemidler som er forbundet med ONJ, som f.eks. bisfosfonater. Kabozantinib skal seponeres hos pasienter som opplever ONJ.

Hånd-fot-syndrom

Hånd-fot-syndrom (PPES) har blitt observert i forbindelse med kabozantinib. Når PPES er alvorlig, bør det vurderes om behandlingen med kabozantinib skal avbrytes. Kabozantinib kan gjenopptas med en lavere dose når PPES har gått tilbake til grad 1.

Proteinuri

Proteinuri har blitt observert i forbindelse med kabozantinib. Urinprotein bør måles regelmessig under kabozantinib-behandling. Kabozantinib bør seponeres hos pasienter som utvikler nefrotisk syndrom.

Posterior reversibel encefalopati-syndrom

Posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES) er observert i forbindelse med kabozantinib. PRES bør overveies hos alle pasienter som viser typiske symptomer for denne diagnosen, inkludert kramper, hodepine, synsforstyrrelser, forvirring eller endret psykisk funksjon. Kabozantinib-behandlingen bør avbrytes hos pasienter med PRES.

Forlengelse av QT-intervallet

Kabozantinib bør brukes med forsiktighet hos pasienter som har hatt forlenget QT-intervall, hos pasienter som bruker antiarytmika eller pasienter med relevant eksisterende hjertesykdom, bradykardi eller elektrolyttforstyrrelser. Når kabozantinib brukes bør regelmessig overvåking med EKG og elektrolyttmåling (serumkalsium, kalium og magnesium) vurderes. Samtidig behandling med sterke CYP3A4-hemmere, som kan øke plasmakonsentrasjonen av kabozantinib, bør brukes med forsiktighet.

CYP3A4-induktorer og -hemmere

Kabozantinib er et CYP3A4-substrat. Samtidig administrasjon av kabozantinib med den kraftige CYP3A4-hemmeren ketokonazol, resulterte i en økning i plasmaeksponeringen av kabozantinib. Forsiktighet bør utvises ved administrering av kabozantinib med midler som er kraftige CYP3A4-hemmere. Samtidig administrasjon av kabozantinib med den kraftige CYP3A4-induktoren rifampicin,

resulterte i en reduksjon i plasmaeksponeringen av kabozantinib. Derfor bør kronisk administrering av legemidler som er kraftige CYP3A4-induktorer unngås samtidig med kabozantinib (se pkt. 4.2 og 4.5).

P-glykoproteinsubstrater

Kabozantinib var en hemmer ($IC_{50} = 7,0$ mikroM), men ikke et substrat av P-glykoprotein (P-gp) transport i et bidireksjonalt assaysystem med MDCK-MDR1-celler. Kabozantinib kan derfor ha potensiale til å øke plasmakonsentrasjonen av samtidig administrerte substrater av P-gp. Pasientene bør advares mot å ta et P-gp-substrat (f.eks. feksofenadin, aliskiren, ambrisentan, dabigatraneteksilat, digoksin, kolehisin, maraviroc, posakonazol, ranolazin, saksagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan) ved behandling med kabozantinib.

MRP2-hemmere

Administrasjon av MRP2-hemmere kan føre til økning i plasmakonsentrasjonen av kabozantinib. Samtidig bruk av MRP2-hemmere (f.eks. ciklosporin, efavirenz, emtricitabin) bør derfor gjøres med forsiktighet.

Hjelpestoffer

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av andre legemidler på kabozantinib

CYP3A4-hemmere og -induktorer

Administrasjon av den kraftige CYP3A4-hemmeren ketokonazol (400 mg daglig i 27 dager) til friske frivillige reduserte kabozantinib-clearance (med 29 %) og økte plasmaeksponeringen etter en enkeltdose kabozantinib (AUC) med 38 %. Samtidig administrering av kraftige CYP3A4-hemmere (f.eks. ritonavir, itraconazol, erytromycin, klaritromycin, grapefruktjuice) og kabozantinib bør derfor gjøres med forsiktighet.

Administrasjon av den kraftige CYP3A4-induktoren rifampicin (600 mg daglig i 31 dager), til friske frivillige økte kabozantinib-clearance (4,3 ganger), og reduserte plasmaeksponeringen etter en enkeltdose kabozantinib (AUC) med 77 %. Kronisk samtidig administrering av kraftige CYP3A4-induktorer (f.eks. fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital eller naturlegemidler som inneholder johannesurt [*Hypericum perforatum*]) og kabozantinib bør derfor unngås.

Legemidler som modifierer gastrisk pH

Samtidig administrasjon av protonpumpehemmeren (PPI) esomeprazol (40 mg daglig i 6 dager) og en enkeltdose på 100 mg kabozantinib til friske frivillige førte ikke til en klinisk signifikant effekt på plasmaeksponeringen for kabozantinib (AUC). Ingen dosejustering er nødvendig når legemidler som modifierer gastrisk pH (dvs. PPI, H₂-reseptorantagonister og antacida) gis samtidig med kabozantinib.

MRP2-hemmere

In vitro-data viser at kabozantinib er et substrat for MRP2. Administrasjon av MRP2-hemmere kan derfor føre til økning i plasmakonsentrasjonen av kabozantinib.

Midler som øker utskillelsen av gallesyre

Midler som øker utskillelsen av gallesyre, slik som kolestyramin og kolesevelam, kan føre til en interaksjon med kabozantinib og kan påvirke absorpsjon (eller reabsorpsjon) og resultere i potensielt redusert eksponering (se pkt. 5.2). Den kliniske betydningen av disse potensielle interaksjonene er ukjent.

Effekt av kabozantinib på andre legemidler

Effekten av kabozantinib på farmakokinetikken til prevensjonshormoner er ikke undersøkt. Ettersom uendret graviditetsforebyggende effekt ikke kan garanteres, anbefales en ekstra prevensjonsmetode, som for eksempel en barrieremetode.

På grunn av kabozantinibs høye bindingsgrad til plasmaproteiner (pkt. 5.2), kan en interaksjon med warfarin på grunn av fortregning fra plasmaproteiner være mulig. Ved en slik kombinasjon bør INR-verdier overvåkes.

P-glykoproteinsubstrater

Kabozantinib var en hemmer ($IC_{50} = 7,0$ mikrom), men ikke et substrat av P-gp-transport i et bidireksjonalt assaysystem med MDCK-MDR1-celler. Kabozantinib kan derfor ha potensial til å øke plasmakonsentrasjonen av samtidig administrerte substrater av P-gp. Pasientene bør advares mot å ta et P-gp-substrat (f.eks. feksofenadin, aliskiren, ambrisentan, dabigatraneteksilat, digoksin, kolchisin, maraviroc, posakonazol, ranolazin, saksagliptin, sitagliptin, talinolol, tolvaptan) under behandling med kabozantinib.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner i fertil alder må rådes til å unngå graviditet under behandling med kabozantinib. Kvinnelige partnere til mannlige pasienter som tar kabozantinib må også unngå graviditet. Mannlige og kvinnelige pasienter og deres partnere må bruke sikker prevensjon under og i minst 4 måneder etter behandling. Da oral prevensjon muligens ikke kan anses som en «sikker prevensjonsmetode», bør den brukes sammen med en annen metode, som for eksempel en barrieremetode (se pkt. 4.5).

Graviditet

Det finnes ingen studier på bruk av kabozantinib hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist embryo-føtale og teratogene effekter (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent. Kabozantinib skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling med kabozantinib nødvendig.

Amming

Det er ikke kjent om kabozantinib og/eller metabolitter utskilles i morsmelk. På grunn av potensiell risiko for spedbarnet skal mødre slutte å amme under behandling med kabozantinib, og i minst 4 måneder etter endt behandling.

Fertilitet

Det finnes ingen data på fertilitet hos mennesker. Basert på prekliniske sikkerhetsfunn, kan mannlig og kvinnelig fertilitet bli redusert ved behandling med kabozantinib (se pkt. 5.3). Både menn og kvinner bør anbefales å søke råd og vurdere oppbevaring av egg/sædceller før behandling.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Kabozantinib har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Bivirkninger som fatigue (tretthet) og svakhet har vært forbundet med kabozantinib. Derfor bør forsiktighet utvises ved bilkjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste alvorlige bivirkningene forbundet med kabozantinib er lungebetennelse, slimhinneinflammasjon, hypokalsemi, dysfagi, dehydrering, lungeemboli og hypertensjon. De vanligste bivirkningene av enhver grad (hos minst 20 % av pasientene) inkluderer diaré, hånd-fot-syndrom, vektreduksjon, nedsatt appetitt, kvalme, fatigue (tretthet), smaksforstyrrelser, forandringer i hårfarge, hypertensjon, stomatitt, forstoppelse, oppkast, inflammasjon i slimhinner, asteni og heshet.

De vanligste laboratorieavvikene var økt aspartataminotransferase (ASAT), økt alaninaminotransferase (ALAT), økt alkalisk fosfatase (ALP), lymfopeni, hypokalsemi, nøytropeni, trombocytopeni, hypofosfatemi, hyperbilirubinemi, hypomagnesemi og hypokalemi.

Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkninger er listet opp i tabell 1 i henhold til MedDRA organklassesystem og frekvenskategorier. Frekvensen er basert på alle graderinger og er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger rapportert med kabozantinib

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Vanlige	abscess* (inkludert visceral, hud, tann), pneumoni, follikulitt, soppinfeksjon (inkludert hud, oral, genital)
Mindre vanlige	aspergilloses
Endokrine sykdommer	
Vanlige	Hypotyreose
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Svært vanlige	reduisert appetitt, hypokalsemi ^c , hypokalemi ^c , hypomagnesemi ^c
Vanlige	dehydrering*, hypoalbumeni ^c , hyperbilirubinemi ^d , hypofosfatemi ^c
Psykiatriske lidelser	
Vanlige	angst, depresjon, forvirring
Mindre vanlige	unormale drømmer, delirium
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	dysgeusi, hodepine, svimmelhet
Vanlige	cerebrovaskulær hendelse*, perifer nevropati, parestesi, ageusi, tremor
Mindre vanlige	ataksi, oppmerksomhetsforstyrrelse, hepatisk encefalopati, tap av bevissthet, taleforstyrrelser, posterior reversibel encefalopati-syndrom*
Øyesykdommer	
Vanlige	uklart syn
Mindre vanlige	katarakt, konjunktivitt
Sykdommer i øre og labyrint	
Vanlige	øresmerter, tinnitus
Mindre vanlige	hypoacusis
Hjertesykdommer	
Vanlige	Atrieflimmer
Mindre vanlige	angina pectoris, supraventrikulær takykardi
Ikke kjent	Myokardinfarkt
Karsykdommer	
Svært vanlige	hypertensjon ^f
Vanlige	hypotensjon ^g , dyp venetrombose*, venetrombose*, arterietrombose*, blekhet, perifer kuldefølelse
Mindre vanlige	hypertensiv krise ^h
Ikke kjent	aneurismer og arterie-disseksjoner
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært vanlige	dysfoni, orofaryngeal smerte
Vanlige	fistel som ikke er gastrointestinal* (inkludert trakeal, pneumomediastinum, trakeo-øsofageal), lungeemboli*, blødning i luftveiene* (inkludert pulmonal, bronkial, trakeal), aspirasjonspneumoni
Mindre vanlige	atelektase, faryngalødem, pneumonitt, pneumothorax
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	diaré*, kvalme*, stomatitt, forstoppelse, oppkast*, magesmerter ^e , dyspepsi, dysfagi, glossodyn
Vanlige	gastrointestinal perforasjon*, gastrointestinal fistel*, gastrointestinal-blødning*, pankreatitt, hemoroider, anal fissur, anal betennelse, cheilit
Mindre vanlige	Øsofagitt
Sykdommer i lever og galleveier	
Vanlige	Gallestein

Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige	hånd fot syndrom*, forandringer i hårfarge, utslett, tørr hud, alopeci, erytem
Vanlige	hyperkeratose, akne, blemmer, unormal hårvekst, hudavskalling, hypopigmentering av huden
Mindre vanlige	sår i huden, telangiectasi
Ikke kjent	hudvaskulitt
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige	artralgi, muskeltremper, smerter i ekstremitetene
Vanlige	muskel-/skjelettsmerter i brystet, osteonekrose i kjeven*
Mindre vanlige	Rabdomyolyse
Sykdommer i nyre og urinveier	
Vanlige	proteinuri*, dysuri, hematuri
Mindre vanlige	akutt nyresvikt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Mindre vanlige	amenoré, vaginal blødning
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	fatigue (tretthet), inflammasjon i slimhinner, asteni
Vanlige	nedsatt sårheling*, frysninger, ansiktsødem
Mindre vanlige	cyste, ansiktssmerter, lokalt ødem
Undersøkelser	
Svært vanlige	vektreduksjon, økt serum ALAT, ASAT og ALP, økt blod LDH, økt blod TSH*d, trombocytopeni ^a
Vanlige	økt blodkreatinin, lymfopeni ^a , nøytropeni ^a , økt lipase
Mindre vanlige	forkortet aktivert partiell tromboplastintid, økt eosinofilantall ^b , økt trombocytantall ^b

*Se pkt. 4.8 Beskrivelse av utvalgte bivirkninger, for videre karakterisering.

Følgende termer har blitt kombinert for å gi en hensiktsmessig frekvenskategorisering:

^a Reduserte hematologiske parametere: Lymfopeni og nedsatt antall lymfocytter, nøytropeni og nedsatt antall nøytrofile, trombocytopeni og nedsatt antall blodplater.

^b Økte hematologiske parametere: Økt antall eosinofile og eosinofili, økt antall blodplater og trombocytose.

^c Reduserte biokjemiske parametere: Hypoalbuminemi og redusert albumin i blodet, hypokalsemi og redusert kalsium i blodet, hypokalemi og redusert kalium i blodet, hypomagnesemi og redusert magnesium i blodet, hypofosfatemi og redusert fosfor i blodet.

^d Økte biokjemiske parametere: Hyperbilirubinemi og økt bilirubin i blodet, hypotyreose og økt tyreoidestimulerende hormon i blodet.

^e Abdominalsmerter, ubehag i magen, øvre og nedre abdominalsmerter.

^f Hypertensjon og økt blodtrykk.

^g Hypotensjon og redusert blodtrykk.

^h Hypertensiv krise ble ikke rapportert i kliniske studier med Cometriq; frekvensen er basert på samlede data for kabozantinib (inkludert data for Cabometyx 60 mg tabletter).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

En høyere verdi for tyreoidestimulerende hormon (TSH) enn normalt etter første dose ble observert hos 57 % av pasientene på kabozantinib versus 19 % av pasientene på placebo (uavhengig av utgangsverdier). Nitti-to prosent av pasientene på kabozantinib hadde en tidligere tyreoidektomi, og 89 % tok tyreoideahormoner før første dose.

En økning fra utgangsnivået i korrigert QT-intervall ved Fridericia (QTcF) på 10 – 15 ms på dag 29 (men ikke på dag 1) etter oppstart av kabozantinib-behandling (med en dose på 140 mg én gang daglig) ble observert i en kontrollert klinisk studie av kreftpasienter (se pkt. 4.4). Denne effekten ble ikke forbundet med en endring i hjertets bølgeskjemamorfologi eller nye rytmer. Ingen kabozantinib-behandlede pasienter hadde en QTcF > 500 ms.

Se pkt. 4.4 for anbefalinger om overvåking og oppfølging av følgende bivirkninger: perforeringer, fistler og intraabdominale abscesser, tromboemboliske hendelser, blødninger, aneurismer og arteriedisseksjoner, gastrointestinale sykdommer, sårkomplikasjoner, hypertensjon, osteonekrose, hånd-fot-syndrom, proteinuri, og posterior reversibel encefalopati-syndrom.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V*.

4.9 Overdosering

Det finnes ingen spesifikk behandling for overdose av kabozantinib, og mulige symptomer på overdosering har ikke blitt fastslått.

Ved mistenkt overdose skal kabozantinib seponeres og støttebehandling igangsettes. Metabolske kliniske laboratorieparametre bør måles minst ukentlig eller som ansett klinisk hensiktsmessig for å vurdere eventuelle endrede tendenser. Bivirkninger forbundet med overdosering skal behandles symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastisk middel, proteinkinasehemmer, ATC-kode: L01EX07

Virkningsmekanisme

Kabozantinib er et lite molekyl som hemmer flere reseptortyrosinkinaser (RTK) involvert i tumorvekst og angiogenese, patologisk beinremodellering og metastatisk progresjon av kreft. Kabozantinib ble vurdert for sin hemmende aktivitet mot en rekke kinaser, og ble identifisert som hemmer av reseptorene MET (hepatocyttevekstfaktor-reseptorprotein) og VEGF (vaskulær endotelial vekstfaktor). I tillegg hemmer kabozantinib andre tyrosinkinaser, inkludert RET, reseptoren GAS6 (AXL), stamcellefaktorreseptoren (KIT) og FMS-lignende tyrosinkinase-3 (FLT3).

Farmakodynamiske effekter

Kabozantinib viste doseavhengig tumorveksthemming, tumorregresjon og/eller hemmet metastase i et bredt spekter av prekliniske tumormodeller.

Effekt med kabozantinib ble observert hos pasienter med medullær tyreoidkreft med villtype eller mutant RET.

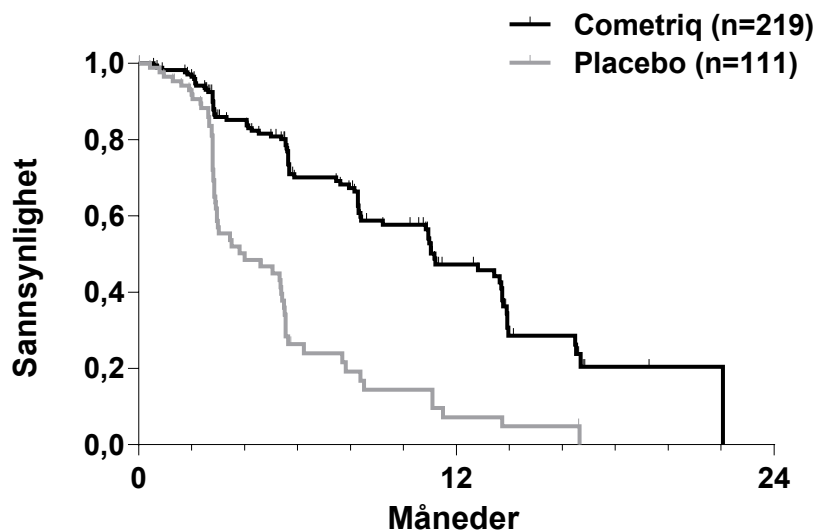
Kliniske data for medullær tyreoidkreft

En randomisert, dobbeltblindet multisenterstudie som sammenlignet kabozantinib (n=219) med placebo (n=111) ble utført hos pasienter med inoperabel lokalavansert eller metastatisk MTC og sykdomsprogresjon dokumentert radiografisk innen 14 måneder før studiestart. Det primære målet var å sammenligne progresjonsfri overlevelse (PFS) hos pasienter som fikk kabozantinib versus pasienter som fikk placebo. Delmålene var å sammenligne total responsrate (ORR) og total overlevelse (OS). Sentralisert, uavhengig, blindet gjennomgang av billedata ble benyttet i vurderingen av PFS og ORR. Pasientene ble behandlet til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Resultatet av PFS-analysen, basert på den sentrale RECIST-vurderingen, viste en statistisk signifikant forskjell i varighet av PFS hos kabozantinib-gruppen versus placebogruppen: medianvarighet var 11,2 måneder for pasienter i kabozantinib-gruppen versus 4,0 måneder for pasienter i placebogruppen (stratifisert hazardratio [HR] = 0,28, 95 % KI: 0,19, 0,40; p<0,0001; figur 1). PFS-resultatene var konsistente for alle vurderte utgangsverdier og demografiske undergrupper, inkludert tidligere behandling med tyrosinkinasehemmere (som kan ha bestått av midler rettet mot veier forbundet med antiangiogenese), RET-mutasjonsstatus (inkludert pasienter med negativ RET-mutasjonsstatus), tidligere kreft- eller strålebehandling, eller foreliggende skjelettmetastaser.

ORR var henholdsvis 27,9 % og 0 % for pasienter i kabozantinib-gruppen og placebogruppen ($p < 0,0001$; tabell 2). Median varighet av objektiv respons var 14,6 måneder (95 % KI: 11,1, 17,5) for pasienter i kabozantinib-gruppen.

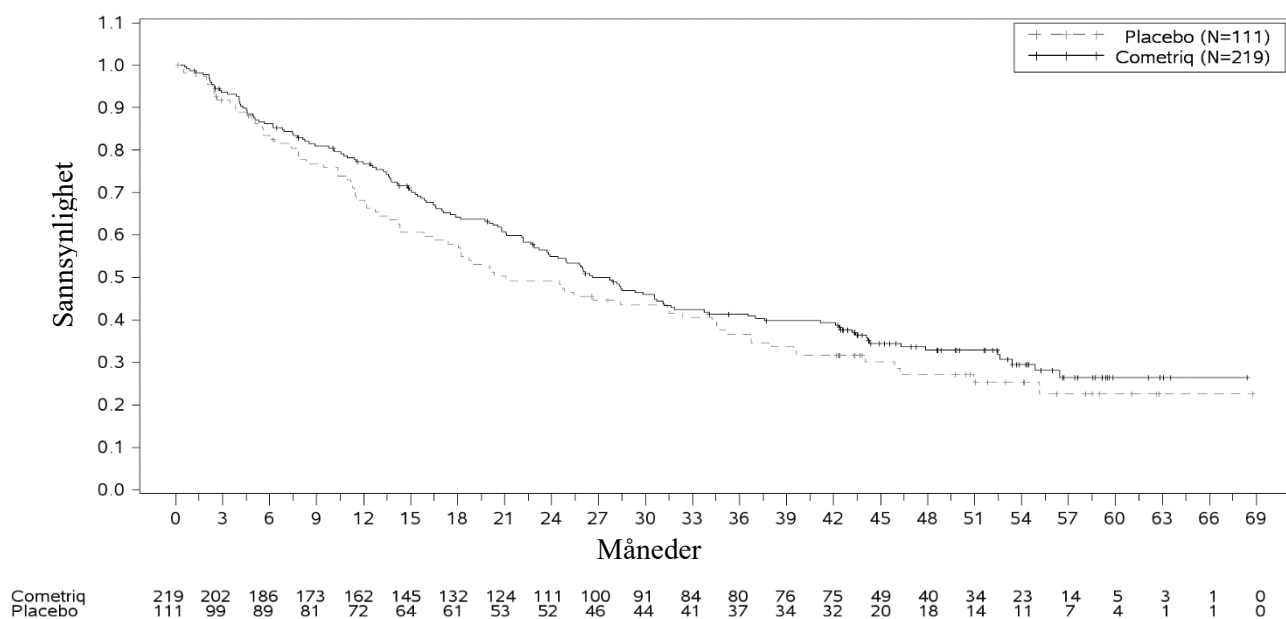
Figur 1: Kaplan Meier-kurve for progresjonsfri overlevelse



Antall risikopasienter								
Måned	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

Den endelige analysen av total overlevelse ble utført etter at 218 hendelser (dødsfall) hadde skjedd, og viser en trend for en økning i median overlevelse på 5,5 måneder i kabozantinib-gruppen: median (måneder) 26,6 kabozantinib vs. 21,1 placebo (HR = 0,85 [95 % KI: 0,64, 1,12], $p = 0,2409$).

Figur 2: Kaplan-Meier-kurve av total overlevelse



Tabell 2: Oversikt over de viktigste effektresultatene

	Kabozantinib	Placebo
Median progresjonsfri overlevelse	11,2 måneder	4,0 måneder
	HR: 0,28 (0,19, 0,40) p<0,0001	
Median total overlevelse	26,6 måneder	21,1 måneder
	HR: 0,85 (0,64, 1,12) p = 0,2409	
Total responsrate^a (95 % KI)	27,9 % (21,9 %, 34,5 %)	0 %
	p<0,0001	
Responsvarighet; median (95 % KI)	14,6 måneder (11,1, 17,5)	Ikke relevant
Sykdomskontrollrate^b (95 % KI)	55,3 % (48,3 %, 62,2 %)	13,5 % (7,6 %, 21,6 %)
Kalsitoninrespons^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 Sykdomskontrollrate = SD+ ORR

^c Inkluderer pasienter som kunne evalueres for respons

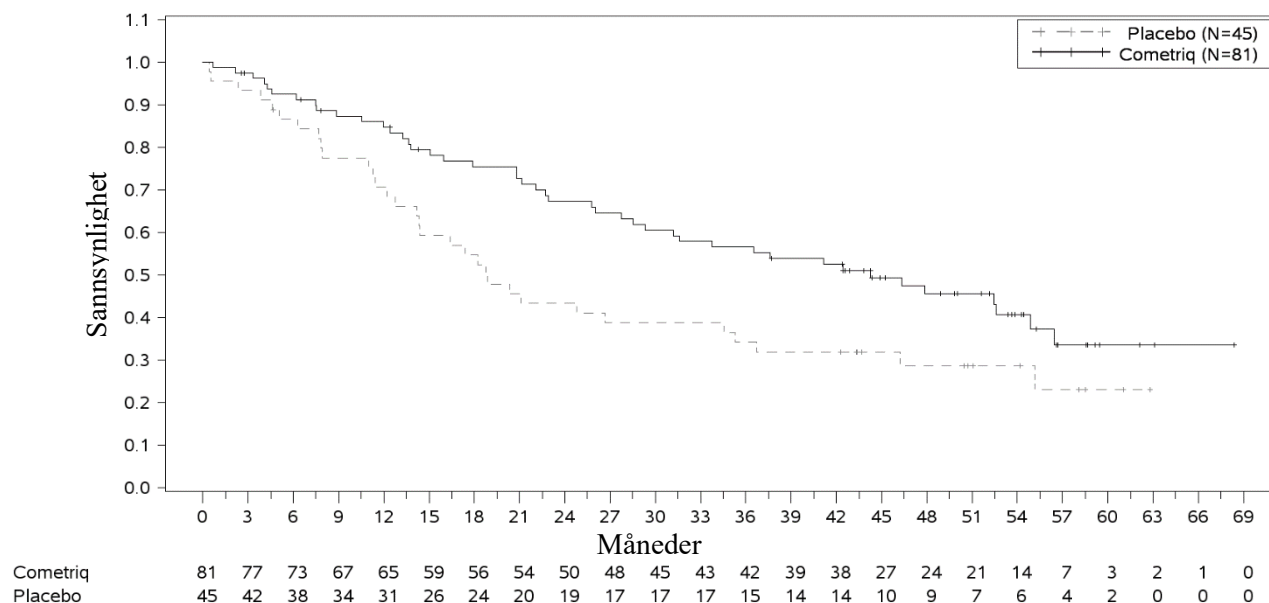
RET-mutasjonsstatus

Av de 215 pasientene med tilstrekkelige data for å fastslå mutasjonsstatus, ble 78,6 % (n=169) klassifisert som *RET*-mutasjonspositiv (126 av disse var positive for M918T-mutasjonen), og 21,4 % (n=46) ble klassifisert som *RET*-mutasjonsnegativ. For ytterligere 115 pasienter kunne ikke *RET*-mutasjonsstatusen fastsettes eller var uklar. Alle tre undergrupper viste økt PFS i kabozantinib-gruppen sammenlignet med placebogrupper (HR på henholdsvis 0,23, 0,53 og 0,30 for *RET*-mutasjonsundergruppene, positiv, negativ og ukjent). Objektive responsrater målt i disse undergruppene var generelt konsistente med PFS-resultatene, med *RET*-mutasjonsundergruppene, positiv, negativ og ukjent som viser tumorresponsrate på henholdsvis 32 %, 22 % og 25 %.

Videre genetiske analyser viste at en liten andel av pasientene hadde somatiske tumormutasjoner i *HRAS*, *KRAS* eller *NRAS*. Disse pasientene (n=16) viste signifikant forlengelse av PFS (HR på 0,15) og en objektiv responsrate på 31 %. *RET*-mutasjonsnegative pasienter, uten tegn på RAS-mutasjon (n=33), viste en redusert nytte av kabozantinib med hensyn til PFS (HR på 0,87) og en lavere responsrate på 18 % sammenlignet med andre mutasjonsstatusundergrupper.

En signifikant forbedring i total overlevelse ble observert i undergruppen med *RET* M918T-mutasjonspositive pasienter (n=81/219 kabozantinib-gruppen): 44,3 måneder i kabozantinib-gruppen vs. 18,9 måneder i placebogrupper (HR = 0,60, p = 0,0255). Det var ingen forbedring i total overlevelse for undergruppene med negativ eller ukjent *RET* M918T.

Figur 3: Kaplan-Meier-analyse av total overlevelse blant forsøkspersoner med *RET* M918T-mutasjon



Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med kabozantinib i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved maligne solide svulster (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrering av kabozantinib oppnås maksimal plasmakonsentrasjon av kabozantinib 2 til 5 timer etter dosering. Tidsprofiler for plasmakonsentrasjon viser en annen absorpsjonstopp ca. 24 timer etter administrering, noe som tyder på at kabozantinib kan gjennomgå enterohepatisk resirkulasjon.

Gjentatt daglig dosering av kabozantinib 140 mg i 19 dager resulterte i en kabozantinib-akkumulering på ca. 4 til 5 ganger gjennomsnittet (basert på AUC) sammenlignet med en enkelt dose; stabil tilstand var oppnådd rundt dag 15.

Et fettriikt måltid økte C_{max} - og AUC-verdiene moderat (henholdsvis 41 % og 57 %) i forhold til hos friske frivillige som fikk en oral enkeltdose 140 mg kabozantinib under fastende forhold. Det er ingen informasjon om den nøyaktige effekten av mat når den inntas 1 time etter administrering av kabozantinib.

Bioekvivalens kan ikke påvises mellom kapsel- og tablettformuleringer av kabozantinib etter en enkeltdose på 140 mg hos friske forsøkspersoner. Det ble observert 19 % økning i C_{max} for tablettformuleringen (CABOMETYX) sammenlignet med kapselformuleringen (COMETRIQ). AUC var liknende (< 10 % forskjell) for tablettformuleringen (CABOMETYX) og kapselformuleringen (COMETRIQ) av kabozantinib.

Distribusjon

Kabozantinib er sterkt proteinbundet *in vitro* i menneskeplasma ($\geq 99,7\%$). Basert på den populasjonsfarmakokinetiske modellen (PK-modellen) er distribusjonsvolumet (V/F) ca. 349 liter (SE: $\pm 2,73\%$). Proteinbinding ble ikke endret hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Biotransformasjon

Kabozantinib ble metabolisert *in vivo*. Fire metabolitter var tilstede i plasma ved eksponering (AUC) høyere enn 10 % av opprinnelig: XL184-N-oksidi, XL184-amidspaltningprodukt, XL184-monohydroksidsulfat, og 6-desmetyl amidspaltningprodukt. To ikke-konjugerte metabolitter (XL184-N-oksidi og XL184-amidspaltningprodukt) besitter < 1 % av målrettet kinasehemmingspotens av opprinnelig kabozantinib, der hver representerer < 10 % av total legemiddelrelatert plasmaeksponering.

Kabozantinib er et substrat for CYP3A4-metabolisme *in vitro*, som et nøytraliserende antistoff til CYP3A4-hemmet dannelse av metabolitt-XL184 N-oksidi med > 80 % i en NADPH-katalysert human levermikrosomal (HLM)-inkubasjon. Nøytraliserende antistoffer mot CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 og CYP2E1 hadde derimot ingen effekt på dannelsen av kabozantinibmetabolitter. Et nøytraliserende antistoff mot CYP2C9 viste en minimal effekt på dannelsen av kabozantinibmetabolitter (dvs. < 20 % reduksjon).

Eliminasjon

Den terminale plasmahalveringstiden for kabozantinib etter enkeltdose hos friske frivillige er ca. 120 timer. Gjennomsnittlig clearance (CL/F) ved stabiltilstand hos kreftpasienter ble anslått til å være 4,4 l/time i en populasjonsfarmakokinetisk analyse. Innenfor en 48-dagers innsamlingsperiode etter en enkelt dose av ¹⁴C-kabozantinib hos friske frivillige ble ca. 81 % av den totale administrerte radioaktiviteten gjenfunnet, med 54 % i feces og 27 % i urin.

Farmakokinetikk i spesielle pasientpopulasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Resultater fra en studie av pasienter med nedsatt nyrefunksjon indikerer at forholdene mellom geometrisk LS-middelverdi for kabozantinib i plasma, C_{max} og AUC_{0-inf} var henholdsvis 19 % og 30 % høyere hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (90 % KI for C_{max} 91,60 % til 155,51 %; AUC_{0-inf} 98,79 % til 171,26 %), og henholdsvis 2 % og 6–7 % høyere (90 % KI for C_{max} 78,64 % til 133,52 %; AUC_{0-inf} 79,61 % til 140,11 %) hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon har ikke blitt studert.

Nedsatt leverfunksjon

Resultater fra en studie av pasienter med nedsatt leverfunksjon indikerer at eksponeringen (AUC_{0-inf}) økte med henholdsvis 81 % og 63 % hos pasienter med lett og moderat nedsatt leverfunksjon (90 % KI for AUC_{0-inf}: 121,44 % til 270,34 % for lett og 107,37 % til 246,67 % for moderat). Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon har ikke blitt studert.

Rase

Ingen data er tilgjengelige for å fastslå en forskjell i PK basert på rase.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Bivirkninger er ikke observert i kliniske studier, men følgende effekter er sett hos dyr ved eksponeringsnivåer tilsvarende kliniske eksponeringsnivåer og er av mulig klinisk betydning: I toksisitetsstudier på rotter og hunder med gjentatt dosering i opptil 6 måneder, var målorganene for toksisitet mage- og tarmkanal, benmarg, lymfevev, nyrer, binyrer og vev i reproduksjonskanalen. NOAEL (no observed adverse effect level) for disse funnene var lavere enn klinisk eksponeringsnivå for mennesker ved den beregnede terapeutiske dosen.

Kabozantinib har ikke vist mutagent eller klastogent potensiale i et standardbatteri av gentoksisitetsanalyser. Kabozantinibs karsinogene potensiale har blitt evaluert i to arter: rasH2-

transgene mus og Sprague-Dawley-rotter. I den toårige karsinogenitetsstudien med rotter besto de kabozantinib-relaterte neoplastiske funnene av en økt forekomst av benignt feokromocytom. Dette forekom alene eller sammen med malignt feokromocytom/komplekst malignt feokromocytom i binyremargen hos begge kjønn ved eksponering godt under tilsiktet human eksponering. Den kliniske relevansen av de observerte neoplastiske lesjonene i rotter er usikker, men trolig lav. Kabozantinib var ikke karsinogent i rasH2-musemodellen ved en litt høyere eksponering enn den terapeutiske eksponeringen beregnet på mennesker.

Fertilitetsstudier på rotter har vist redusert fertilitet hos hanner og hunner. I hunder ble hypospermatogenese sett hos hanner ved eksponeringsnivåer lavere enn kliniske eksponeringsnivåer for mennesker ved beregnet terapeutisk dose.

Embryoføtale utviklingsstudier ble utført på rotter og kaniner. Hos rotter forårsaket kabozantinib postimplantasjonstap, føtalt ødem, gane/leppespalte, dermal aplasi og bøyde eller rudimentære hale. Hos kaniner førte kabozantinib til føtale bløtvevsendringer (reduisert miltstørrelse, liten eller manglende mellomliggende lungelapp) og økt føtal forekomst av totalt antall misdannelser. NOAEL for embryoføtal toksisitet og teratogene funn var lavere enn kliniske eksponeringsnivåer for mennesker ved beregnet terapeutisk dose.

Unge rotter (sammenlignbare med en pediatrik populasjon > 2 år) som fikk administrert kabozantinib, viste økte parametre for hvite blodceller, redusert hematopoiese, pubertale/umodne kjønnsorganer hos hunner (uten forsinket skjedeåpning), tannabnormaliteter, redusert beinmineralinnhold og -tetthet, leverpigmentering og galleganghyperplasi. Funn i livmor/eggstokker og redusert hematopoiese syntes å være forbigående, mens effekter på beinparametre og leverpigmentering var vedvarende. Evaluering av unge rotter (sammenlignbare med en pediatrik populasjon < 2 år) er ikke utført

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Kapselinnhold

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Krysskarmellosenatrium
Natriumstivelsesglykolat
Silika, kolloidal vannfri
Stearinsyre

Kapselskall

Gelatin
Jernoksid, svart (E172) (kun 20 mg kapsler)
Jernoksid, rødt (E172) (kun 80 mg kapsler)
Titandioksid (E171)

Trykkfarger

Skjellak
Jernoksid, svart (E172)
Propylenglykol

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger av PVC/PE/PCTFE-Al med foliebakside, forseglet i sekundær varmeforseglet kartongemballasje.

Blisterbrett som inneholder enten:

21 x 20 mg kapsler (60 mg/dag dose for 7 dagers forbruk)

7 x 20 mg og 7 x 80 mg kapsler (100 mg/dag dose for 7 dagers forbruk)

21 x 20 mg og 7 x 80 mg kapsler (140 mg/dag dose for 7 dagers forbruk)

28-dagers pakning som inneholder:

84 kapsler (4 blisterbrett av 21 x 20 mg) (60 mg/dag dose for 28 dagers forbruk)

56 kapsler (4 blisterbrett av: 7 x 20 mg og 7 x 80 mg) (100 mg/dag dose for 28 dagers forbruk)

112 kapsler (4 blisterbrett av: 21 x 20 mg og 7 x 80 mg) (140 mg/dag dose for 28 dagers forbruk)

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/890/001	21 x 20 mg kapsler (60 mg/dag dose for 7 dagers forbruk)
EU/1/13/890/002	7 x 20 mg og 7 x 80 mg kapsler (100 mg/dag dose for 7 dagers forbruk)
EU/1/13/890/003	21 x 20 mg og 7 x 80 mg kapsler (140 mg/dag dose for 7 dagers forbruk)
EU/1/13/890/004	84 kapsler (4 blisterbrett av 21 x 20 mg) (60 mg/dag dose for 28 dagers forbruk)
EU/1/13/890/005	56 kapsler (4 blisterbrett av: 7 x 20 mg og 7 x 80 mg) (100 mg/dag dose for 28 dagers forbruk)
EU/1/13/890/006	112 kapsler (4 blisterbrett av: 21 x 20 mg og 7 x 80 mg) (140 mg/dag dose for 28 dagers forbruk)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. mars 2014

Dato for siste fornyelse: 11. februar 2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk virkestoff

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt særlig og begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

BLISTERBRETT, 60 mg dose

1. LEGEMIDLETS NAVN

COMETRIQ 20 mg harde kapsler
kabozantinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder kabozantinib-(S)-malat tilsvarende 20 mg kabozantinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel, hard
20 mg
60 mg dose

Pakning for daglig dose på 60 mg
21 x 20 mg kapsler (60 mg/dag dose for 7 dagers forbruk)
Hver daglige dose på 60 mg inneholder tre grå 20 mg kapsler.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Pakningsvedlegg i posen.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Doseringsinstrukser
Ta alle kapslene på én rad hver dag uten mat (pasienten bør faste i minst 2 timer før og til 1 time etter inntak av kapslene). Skriv dato for første dose.

1. Trykk inn tappen



2. Riv av papirbaksiden



3. Trykk kapselen gjennom folien



8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.
Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/890/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

COMETRIQ 20 mg
Daglig dose på 60 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG AV 28 DAGERS DOSEPAKNING, 60 mg dose (INKLUDERT BLÅ BOKS)

1. LEGEMIDLETS NAVN

COMETRIQ 20 mg harde kapsler
kabozantinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder kabozantinib-(S)-malat tilsvarende 20 mg kabozantinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

60 mg dose

28-dagers pakning: 84 kapsler (4 blisterbrett av: 21 x 20 mg kapsler) for 60 mg daglig dose for 28 dagers forbruk.

Hver daglige dose på 60 mg inneholder tre grå 20 mg kapsler.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Se individuelle blisterbrett for doseringsinstrukser.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.

Oppbevares ved høyst 25 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/890/004 84 kapsler (4 blisterbrett av 21 x 20 mg) (60 mg/dag dose for 28 dagers forbruk)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

COMETRIQ 20 mg
Daglig dose på 60 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

BLISTERBRETT FRA 28-DAGERS PAKNING, 60 mg dose (UTEN BLÅ BOKS)

1. LEGEMIDLETS NAVN

COMETRIQ 20 mg harde kapsler
kabozantinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder kabozantinib-(S)-malat tilsvarende 20 mg kabozantinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel, hard
20 mg
60 mg dose

21 x 20 mg kapsler (60 mg/dag dose for 7 dagers forbruk). Del av 28-dagers pakning, kan ikke selges separat.

Pakning for daglig dose på 60 mg
Hver daglige dose på 60 mg inneholder tre grå 20 mg kapsler.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Pakningsvedlegg i posen.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Doseringsinstrukser

Ta alle kapslene på én rad hver dag uten mat (pasienten bør faste i minst 2 timer før og til 1 time etter inntak av kapslene). Skriv dato for første dose.

1. Trykk inn tappen



2. Riv av papirbaksiden



3. Trykk kapselen gjennom folien



8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.
Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/890/004 84 kapsler (4 blisterbrett av 21 x 20 mg) (60 mg/dag dose for 28 dagers forbruk)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

BLISTERBRETT, 100 mg dose

1. LEGEMIDLETS NAVN

COMETRIQ 20 mg harde kapsler
COMETRIQ 80 mg harde kapsler
kabozantinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder kabozantinib-(S)-malat tilsvarende 20 mg eller 80 mg kabozantinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel, hard
20 mg og 80 mg
100 mg dose

Pakning for daglig dose på 100 mg
7 x 20 mg kapsler og 7 x 80 mg kapsler (100 mg/dag for 7 dagers forbruk).
Hver daglige dose på 100 mg inneholder en kombinasjon av én grå 20 mg kapsel og én oransje 80 mg kapsel.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Pakningsvedlegg i posen.

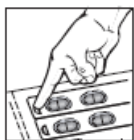
6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Doseringsinstrukser
Ta alle kapslene på én rad hver dag uten mat (pasienten bør faste i minst 2 timer før og til 1 time etter inntak av kapslene). Skriv dato for første dose.

1. Trykk inn tappen



2. Riv av papirbaksiden



3. Trykk kapselen gjennom folien



8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.
Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/890/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
Daglig dose på 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG AV 28 DAGERS DOSEPAKNING, 100 mg dose (INKLUDERT BLÅ BOKS)

1. LEGEMIDLETS NAVN

COMETRIQ 20 mg harde kapsler
COMETRIQ 80 mg harde kapsler
kabozantinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder kabozantinib-(S)-malat tilsvarende 20 mg eller 80 mg kabozantinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 mg dose

28-dagers pakning: 56 kapsler (4 blisterbrett av: 7 x 20 mg kapsler og 7 x 80 mg kapsler) for 100 mg daglig dose for 28 dagers forbruk.

Hver daglige dose på 100 mg inneholder en kombinasjon av én grå 20 mg kapsel og én oransje 80 mg kapsel.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Se individuelle blisterbrett for doseringsinstrukser.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.
Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/890/005 56 kapsler (4 blisterbrett av 7 x 20 mg og 7 x 80 mg) (100 mg/dag dose for 28 dagers forbruk)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKATEGORISERING FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
Daglig dose på 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

BLISTERBRETT FRA 28-DAGERS PAKNING, 100 mg dose (UTEN BLÅ BOKS)

1. LEGEMIDLETS NAVN

COMETRIQ 20 mg harde kapsler
COMETRIQ 80 mg harde kapsler
kabozantinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder kabozantinib-(S)-malat tilsvarende 20 mg eller 80 mg kabozantinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel, hard
20 mg og 80 mg
100 mg dose

7 x 20 mg kapsler og 7 x 80 mg kapsler (100 mg/dag for 7 dagers forbruk). Del av 28-dagers pakning, kan ikke selges separat.

Pakning for daglig dose på 100 mg
Hver daglige dose på 100 mg inneholder en kombinasjon av én grå 20 mg kapsel og én oransje 80 mg kapsel.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Pakningsvedlegg i posen.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Doseringsinstruksjer

Ta alle kapslene på én rad hver dag uten mat (pasienten bør faste i minst 2 timer før og til 1 time etter inntak av kapslene). Skriv dato for første dose.

1. Trykk inn tappen



2. Riv av papirbaksiden



3. Trykk kapselen gjennom folien



8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.
Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/890/005 56 kapsler (4 blisterbrett av 7 x 20 mg og 7 x 80 mg) (100 mg/dag dose for
28 dagers forbruk)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

BLISTERBRETT 140 mg dose

1. LEGEMIDLETS NAVN

COMETRIQ 20 mg harde kapsler
COMETRIQ 80 mg harde kapsler
kabozantinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder kabozantinib-(S)-malat tilsvarende 20 mg eller 80 mg kabozantinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel, hard
20 mg og 80 mg
140 mg dose

Pakning for daglig dose på 140 mg
21 x 20 mg kapsler og 7 x 80 mg kapsler (140 mg/dag for 7 dagers forbruk)
Hver daglige dose på 140 mg inneholder en kombinasjon av tre grå 20 mg kapsler og én oransje 80 mg kapsel.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Pakningsvedlegg i posen.

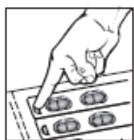
6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Doseringsinstrukser
Ta alle kapslene på én rad hver dag uten mat (pasienten bør faste i minst 2 timer før og til 1 time etter inntak av kapslene).Skriv dato for første dose.

1. Trykk inn tappen



2. Riv av papirbaksiden



3. Trykk kapselen gjennom folien



8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.
Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/890/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
Daglig dose på 140 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG AV 28 DAGERS DOSEPAKNING, 140 mg dose (INKLUDERT BLÅ BOKS)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

COMETRIQ 20 mg harde kapsler
COMETRIQ 80 mg harde kapsler
kabozantinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder kabozantinib-(S)-malat tilsvarende 20 mg eller 80 mg kabozantinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

140 mg dose

28-dagers pakning: 112 kapsler (4 blisterbrett av: 21 x 20 mg kapsler og 7 x 80 mg kapsler) for 140 mg daglig dose for 28 dagers forbruk.

Hver daglige dose på 140 mg inneholder en kombinasjon av tre grå 20 mg kapsler og én oransje 80 mg kapsel.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Se individuelle blisterbrett for doseringsinstrukser.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.
Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/890/006 112 kapsler (4 blisterbrett av 21 x 20 mg og 7 x 80 mg) (140 mg/dag dose for 28 dagers forbruk)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLIVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
Daglig dose på 140 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**BLISTERBRETT FRA 28-DAGERS PAKNING, 140 mg dose (UTEN BLÅ BOKS)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

COMETRIQ 20 mg harde kapsler
COMETRIQ 80 mg harde kapsler
kabozantinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver harde kapsel inneholder kabozantinib-(S)-malat tilsvarende 20 mg eller 80 mg kabozantinib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Kapsel, hard
20 mg og 80 mg
140 mg dose

21 x 20 mg kapsler og 7 x 80 mg kapsler (140 mg/dag for 7 dagers forbruk). Del av 28-dagers pakning, kan ikke selges separat.

Pakning for daglig dose på 140 mg
Hver daglige dose på 140 mg inneholder en kombinasjon av tre grå 20 mg kapsler og én oransje 80 mg kapsel.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Pakningsvedlegg i posen.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

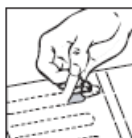
Doseringsinstrukser

Ta alle kapslene på én rad hver dag uten mat (pasienten bør faste i minst 2 timer før og til 1 time etter inntak av kapslene). Skriv dato for første dose.

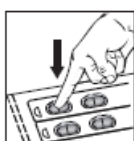
1. Trykk inn tappen



2. Riv av papirbaksiden



3. Trykk kapselen gjennom folien



8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot fuktighet.
Oppbevares ved høyst 25 °C.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/890/006 112 kapsler (4 blisterbrett av 21 x 20 mg og 7 x 80 mg) (140 mg/dag dose for 28 dagers forbruk)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

COMETRIQ 20 mg harde kapsler

COMETRIQ 80 mg harde kapsler

kabozantinib

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva COMETRIQ er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker COMETRIQ
3. Hvordan du bruker COMETRIQ
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer COMETRIQ
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva COMETRIQ er og hva det brukes mot

Hva COMETRIQ er

COMETRIQ er et kreftlegemiddel som inneholder virkestoffet kabozantinib.

Det brukes til å behandle medullær tyreoideakreft, en sjelden type kreft i skjoldbruskkjertelen, som ikke kan fjernes ved operasjon eller som har spredt seg til andre deler av kroppen.

Hvordan COMETRIQ virker

COMETRIQ blokkerer virkningen av proteiner kalt reseptortyrosinkinase (RTK), som er involvert i veksten av celler og utviklingen av nye blodkar som forsyner dem. Disse proteinene kan forekomme i store mengder i kreftceller, og ved å blokkere virkningen deres kan COMETRIQ bremse veksten av svulsten og bidra til å stanse blodtilførselen som kreften trenger.

COMETRIQ kan redusere eller stoppe veksten av medullær kreft i skjoldbruskkjertelen. Det kan bidra til å krympe svulster forbundet med denne type kreft.

2. Hva du må vite før du bruker COMETRIQ

Bruk ikke COMETRIQ

- dersom du er allergisk overfor kabozantinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker COMETRIQ dersom du:

- har høyt blodtrykk
- har eller har hatt en aneurisme (utvidelse og svekkelse i blodåreveggen) eller en rift i blodåreveggen
- har diaré
- nylig har hostet opp blod eller har hatt betydelig blødning

- har hatt en operasjon i løpet av den siste måneden (eller hvis kirurgiske prosedyrer er planlagt), inkludert tannbehandling
- har hatt strålebehandling i de siste 3 månedene
- har inflammatorisk tarmsykdom (f.eks. Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt eller divertikulitt)
- har blitt fortalt at kreften har spredd seg til luftveiene eller spiserør
- nylig har hatt blodpropp i beinet, hjerneslag eller hjerteinfarkt
- tar medisiner for å kontrollere hjerterytmen, har en langsom hjerterefrekvens, har problemer med hjertet eller har problemer med nivået av kalsium, kalium eller magnesium i blodet
- har lever- eller nyresykdom.

Informér legen din hvis noen av dette gjelder deg. Du kan trenge behandling, eller legen din kan velge å endre dosen med COMETRIQ eller å stoppe behandlingen. Se også avsnitt 4 «*Mulige bivirkninger*».

Du bør også fortelle tannlegen at du tar COMETRIQ. Det er viktig for deg å ha god munnhygiene under behandling med COMETRIQ.

Barn og ungdom

COMETRIQ anbefales ikke til barn eller ungdom. Effektene av COMETRIQ hos personer under 18 år er ikke kjent.

Andre legemidler og COMETRIQ

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert reseptfrie legemidler. Dette er fordi COMETRIQ kan påvirke måten enkelte andre legemidler virker. Dessuten kan enkelte medisiner påvirke måten COMETRIQ virker. Dette kan bety at legen din må endre dosen(e) du tar.

- Legemidler mot soppinfeksjoner, som itraconazol, ketokonazol og posakonazol
- Legemidler som brukes til behandling av bakterieinfeksjoner (antibiotika), som erytromycin, klaritromycin og rifampicin
- Allergimedisin, som feksofenadin
- Legemidler for behandling av angina pectoris (brystsmerter på grunn av utilstrekkelig blodtilførsel til hjertet), som ranolazin
- Legemidler som brukes til behandling av epilepsi eller anfall, som fenytoin, karbamazepin og fenobarbital
- Urtepreparater som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*), noen ganger brukt til behandling av depresjon eller depresjonsrelaterte tilstander som angst
- Legemidler som brukes til å fortynne blodet, slik som warfarin og dabigatraneteksilat
- Legemidler til behandling av høyt blodtrykk eller andre hjertesykdommer, som aliskiren, ambrisentan, digoksin, talinolol og tolvaptan
- Legemidler mot diabetes, som saksagliptin og sitagliptin
- Legemidler som brukes til behandling av urinsyregikt, som kolkisin
- Legemidler som brukes til behandling av hiv eller aids, som ritonavir, maraviroc og emtricitabin
- Legemidler som brukes til behandling av virusinfeksjoner, som efavirenz
- Legemidler som brukes for å forhindre avstøtning av transplantat (ciklosporin) og ciklosporin-baserte behandlinger ved revmatoid artritt og psoriasis

Oral prevensjon (p-piller)

Hvis du tar COMETRIQ mens du bruker oral prevensjon (som tas gjennom munnen), kan prevensjonen være ineffektiv. Du bør også bruke barriereprevensjon (f.eks. kondom eller pessar) mens du tar COMETRIQ og i minst fire måneder etter at behandlingen er ferdig.

Inntak av COMETRIQ sammen med mat

Unngå inntak av grapefruktholdige produkter så lenge du bruker dette legemidlet, da det kan øke nivået av COMETRIQ i blodet.

Graviditet, amming og fertilitet

Unngå å bli gravid mens du behandles med COMETRIQ. Hvis du eller partneren din kan bli gravid, må du bruke sikker prevensjon under behandlingen og i minst 4 måneder etter at behandlingen er ferdig. Snakk med legen din om hvilke prevensjonsmetoder som er hensiktsmessige når du tar COMETRIQ. Se avsnitt 2 «*Oral prevensjon (p-piller)*».

Informér legen din dersom du eller din partner blir gravid eller planlegger å bli gravid mens du behandles med COMETRIQ.

Snakk med legen din FØR du tar COMETRIQ hvis du eller partneren din vurderer eller planlegger å få barn etter at behandlingen er avsluttet. Det er en mulighet for at fruktbarheten kan påvirkes av behandling med COMETRIQ.

Kvinner som tar COMETRIQ skal ikke amme under behandling og i minst 4 måneder etter at behandlingen er ferdig, da kabozantinib og/eller metabolitter kan skilles ut i morsmelk og være skadelig for barnet ditt.

Kjøring og bruk av maskiner

Vær forsiktig når du kjører bil eller bruker maskiner. Husk at behandling med COMETRIQ kan gjøre deg trett eller svak.

COMETRIQ inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker COMETRIQ

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Du bør fortsette å ta dette legemidlet inntil legen bestemmer at behandlingen skal avsluttes. Hvis du opplever alvorlige bivirkninger, kan legen beslutte å endre dosen eller stoppe behandlingen tidligere enn opprinnelig planlagt. Legen din vil avgjøre om dosen din må justeres, spesielt i løpet av de første åtte ukene av behandlingen med COMETRIQ.

COMETRIQ skal tas én gang daglig. Avhengig av dosen du ble foreskrevet, er antall kapsler som skal tas som følger:

- 140 mg (1 oransje 80 mg kapsel og 3 grå 20 mg kapsler)
- 100 mg (1 oransje 80 mg kapsel og 1 grå 20 mg kapsel)
- 60 mg (3 grå 20 mg kapsler)

Legen din vil bestemme riktig dose for deg.

Kapslene er på et blisterbrett arrangert etter foreskrevet dose. Hvert blisterbrett har nok kapsler for syv dager (én uke). Kapslene dine er også tilgjengelige som en 28-dagers pakning som inneholder nok kapsler for 28 dager, på 4 blisterbrett med sju dager med kapsler på hvert brett.

Hver dag skal du ta alle kapslene på én rad. Ytterligere informasjon om blisterbrettet, inkludert hvor mange kapsler du skal ta og hvor mange kapsler det er totalt på hvert blisterbrett, er beskrevet nedenfor i avsnitt 6. For å hjelpe deg å huske dosene dine skriver du datoen da du tok din første dose i feltet ved siden av kapslene. For å ta ut kapslene for dosen din:

1. Trykk inn tappen



2. Riv av papirbaksiden



3. Trykk kapselen gjennom folien



COMETRIQ skal **ikke** tas sammen med mat. Du bør ikke spise noe i minst 2 timer før du tar COMETRIQ til 1 time etter å ha tatt legemidlet. Svelg kapslene én om gangen, med vann. Ikke åpne dem.

Dersom du tar for mye av COMETRIQ

Hvis du har tatt mer COMETRIQ enn du har fått beskjed om, snakk med en lege eller dra til sykehus/legevakt med kapslene og dette pakningsvedlegget umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta COMETRIQ

- Hvis det fremdeles er 12 timer eller mer til neste dose skal tas, skal du ta den glemte dosen så snart du husker det. Ta neste dose til vanlig tid.
- Hvis neste dose skal tas om mindre enn 12 timer, skal du ikke ta dosen du har glemt å ta. Ta neste dose til vanlig tid.

Dersom du avbryter behandlingen med COMETRIQ

Ved å avbryte behandlingen, kan effekten av legemidlet stoppe opp. Ikke avbryt behandlingen med COMETRIQ uten at du har diskutert det med legen. Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Dersom du får bivirkninger, kan legen be deg om å ta en lavere dose med COMETRIQ. Legen kan også forskrive andre legemidler for å kontrollere bivirkninger.

Informér legen din umiddelbart dersom du merker noen av følgende bivirkninger – du kan trenge medisinsk behandling:

- Symptomer som omfatter smerter i magen, kvalme, oppkast, forstoppelse eller feber. Dette kan være tegn på en mage-tarm-perforasjon, et hull som utvikles i magen eller tarmen og som kan være livstruende.
- Hevelse, smerter i hender og føtter, eller kortpustethet.
- Et sår som ikke gror.

- Oppkast eller opphosting av blod, som kan være rødt eller se ut som kaffegrut.
- Smerter i munnen, tenner og/eller kjeven, hevelser eller sår inne i munnen, nummenhet eller en tung følelse i kjeven, eller løsning av en tann. Dette kan være tegn på beinskade i kjeven (osteonekrose).
- Anfall, hodepine, forvirring eller konsentrasjonsvansker. Dette kan være tegn på en tilstand som kalles posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES). PRES er mindre vanlig (forekommer hos opptil 1 av 100 personer).
- Kraftig diaré som ikke gir seg

Andre bivirkninger omfatter:

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Mageproblemer, inkludert diaré, kvalme, oppkast, forstoppelse, dårlig fordøyelse og magesmerter
- Svelgevansker
- Blemmer, smerter i hender eller fotsåler, utslett eller rødhet i huden, tørr hud
- Redusert appetitt, vekttap, endret smakssans
- Utmatte (fatigue), svakhet, hodepine, svimmelhet
- Endringer i hårfarge (lysere hår), håravfall
- Hypertensjon (økning i blodtrykk)
- Rødhet, hevelse eller smerter i munn eller hals, problemer med å snakke, heshet
- Endringer i blodprøver som tas for å overvåke generell helsetilstand og leveren, lavt nivå av elektrolytter (som magnesium, kalsium eller kalium)
- Lavt nivå av blodplater
- Leddsmerter, muskelkramper
- Hovne lymfekjertler
- Smerter i armer, hender, ben eller føtter

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Angst, depresjon, forvirring
- Generalisert smerte, bryst- eller muskelsmerter, øresmerter, ringing i ørene
- Svakhet eller redusert følelse eller kribling i lemmene
- Frysninger, skjelving
- Dehydrering (uttørring)
- Betennelse i magen eller bukspyttkjertelen
- Betennelse i leppene og munnvikene
- Betennelse i hårrøtter, kviser, blemmer (på andre deler av kroppen enn hender eller føtter)
- Hevelse i ansiktet og andre deler av kroppen
- Tapt eller endret smakssans
- Hypotensjon (reduksjon i blodtrykk)
- Atrieflimmer (rask og ujevn hjerterytme)
- Lysere hud, flassende hud, uvanlig blek hud
- Unormal hårvekst
- Hemoroider
- Lungebetennelse (pneumoni)
- Smerter i munnen, tenner og/eller kjeven, hevelse eller sår inne i munnen, nummenhet eller en tung følelse i kjeven, eller løsning av en tann
- Redusert funksjon i skjoldbruskkjertelen, symptomene kan omfatte: tretthet, vektøkning, forstoppelse, kuldefølelse og tørr hud
- Lavt nivå av hvite blodceller
- Redusert nivå av fosfat i blodet
- Rift eller hull eller blødning i magen eller tarmen, betennelse eller rift i anus, blødning i lungene eller lufttrøret (luftveiene)

- En unormal forbindelse mellom vev i fordøyelsessystemet, symptomene kan omfatte alvorlig eller vedvarende magesmerter
- Unormal forbindelse mellom vevet i luftrøret (luftveier), spiserør og lunger
- Abscess (samling av puss, med hevelse og betennelse) i magen eller bekkenet eller i tenner/tannkjøtt
- Blodpropper i blodårene og lungene
- Slag
- Soppinfeksjon i hud, munn eller kjønnsorganer
- Sår som har vanskelig for å gro
- Protein eller blod i urinen, gallesteiner, smertefull vannlating
- Uklart syn
- Økt nivå av bilirubin i blodet (som kan føre til gulsott / gulfarget hud eller øyne)
- Redusert nivå av protein i blodet (albumin)
- Unormale nyrefunksjonstester (økt mengde av kreatinin i blodet)
- Økt nivå av serumproteinet lipase.

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Betennelse i spiserøret, symptomene kan omfatte halsbrann, brystmerter, kvalme, endret smak, oppblåsthet, raping og fordøyelsesbesvær
- Infeksjon og betennelse i lungene, kollaps av lungene
- Sår på huden, cyster, røde flekker i ansiktet eller på lårene
- Ansiktssmerter
- Endringer i prøveresultater som viser blodlevring eller antall blodceller
- Tap av muskelkoordinasjon, skade på skjelettmuskulatur
- Tap av oppmerksomhet, tap av bevissthet, endringer i tale, delirium, unormale drømmer
- Brystmerter på grunn av blokkerte arterier, rask hjerterytme
- Leverskade, nyresvikt
- Nedsatt hørsel
- Betennelse i øyet, katarakt
- Uteblitt menstruasjon, vaginal blødning
- En tilstand som kalles posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES) som har symptomer som anfall, hodepine, forvirring eller konsentrasjonsvansker
- Alvorlig økning i blodtrykk (hypertensiv krise).
- Kollapset lunge med luft stengt inne i rommet mellom lungen og brystet, noe som ofte forårsaker kortpustethet (pneumothorax)

Ikke kjent (kan forekomme hos et ukjent antall personer)

- Hjerterinfarkt
- Utvidelse og svekkelse av blodåreveggen eller en rift i blodåreveggen (aneurismer og arteriedisseksjoner)
- Betennelse i blodårene i huden (hudvaskulitt)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte **via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V***. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer COMETRIQ

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterbrettet etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av COMETRIQ

Virkestoff(er) er kabozantinib.

COMETRIQ 20 mg harde kapsler inneholder kabozantinib-(S)-malat tilsvarende 20 mg kabozantinib.
COMETRIQ 80 mg harde kapsler inneholder kabozantinib-(S)-malat tilsvarende 80 mg kabozantinib.

Andre innholdsstoffer er:

- **Kapselinnhold:** mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, natriumstivelsesglykolat, kolloidal vannfri silika, og stearinsyre
- **Kapselskall:** gelatin og titandioksid (E171)
 - 20 mg kapslene inneholder også svart jernoksid (E172)
 - 80 mg kapslene inneholder også rødt jernoksid (E172)
- **Trykkfarger:** skjellakkglasering, svart jernoksid (E172), og propylenglykol

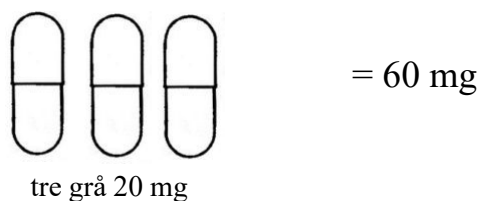
Hvordan COMETRIQ ser ut og innholdet i pakningen

COMETRIQ 20 mg harde kapsler er grå og har «XL184 20mg» trykket på én side.

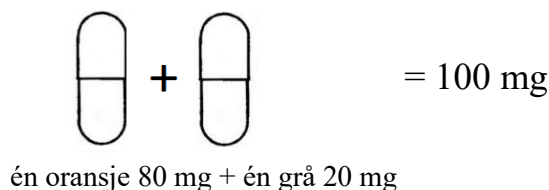
COMETRIQ 80 mg harde kapsler er oransje og har «XL184 80mg» trykket på én side.

COMETRIQ harde kapsler er pakket i blisterbrett arrangert etter foreskrevet dose. Hvert blisterbrett inneholder nok medisin til 7 dager. Hver rad på blisterbrettet inneholder den daglige dosen.

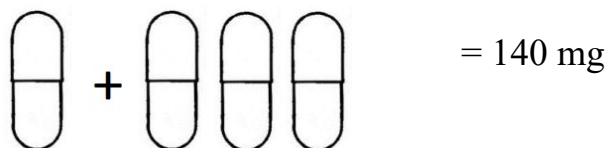
Blisterbrettet for en daglig dose på 60 mg inneholder tjueen 20 mg kapsler til totalt 7 daglige doser. Hver daglige dose finnes på én rad og inneholder tre 20 mg kapsler:



Blisterbrettet for en daglig dose på 100 mg inneholder syv 80 mg kapsler og syv 20 mg kapsler til totalt 7 daglige doser. Hver daglige dose finnes på én rad og inneholder én 80 mg kapsel og én 20 mg kapsel:



Blisterbrettet for en daglig dose på 140 mg inneholder syv 80 mg kapsler og tjueen 20 mg kapsler til totalt 7 daglige doser. Hver daglige dose finnes på én rad og inneholder én 80 mg kapsel og tre 20 mg kapsler:



én oransje 80 mg + tre grå 20 mg

COMETRIQ harde kapsler er også tilgjengelige i 28-dagers pakninger:

84 kapsler (4 blisterbrett av 21 x 20 mg) (60 mg/dag dose)

56 kapsler (4 blisterbrett av: 7 x 20 mg og 7 x 80 mg) (100 mg/dag dose)

112 kapsler (4 blisterbrett av: 21 x 20 mg og 7 x 80 mg) (140 mg/dag dose)

Hver 28-dagers pakning inneholder nok legemiddel for 28 dager.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Frankrike

Tilvirker

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

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet.

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

Italia

Ipsen SpA
Tel: + 39 02 39 22 41

България, France, Hrvatska, Slovenija

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

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

Česká republika

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

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. + 370 700 33305

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

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

Magyarország

IPSEN Pharma Hungary Kft
Tel.: +361 555 5930

Deutschland, Österreich

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

Eesti

Centralpharma Communications OÜ
Tel: +372 60 15 540

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

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

España

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

Ireland, United Kingdom (Northern Ireland)

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

Nederland

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenská republika

Ipsen Pharma
Tel: + 420 242 481 821

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for kabozantinib har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

I lys av tilgjengelige data om hudvaskulitt fra to rapporterte tilfeller med tilbakefall av bivirkning ved gjenintroduksjon av behandling (positiv rechallenge), og en mulig klasseeffekt, konkluderer PRAC at produktinformasjonen for legemidler som inneholder kabozantinib (Cabometyx og Cometriq) skal endres med hensyn til dette.

I lys av tilgjengelige data om pneumothorax som tyder på en ubalanse mellom kliniske studier og et rapportert tilfelle fra litteraturen, der tilbakefall av bivirkning ved gjenintroduksjon av behandling (positiv rechallenge) ble rapportert, og det vurderes at en årsakssammenheng mellom kabozantinib og pneumothorax er i hvert fall mulig, konkluderer PRAC at produktinformasjon for legemidler som inneholder kabozantinib (Cabometyx og Cometriq) skal endres med hensyn til dette.

CHMP støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for kabozantinib mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder kabozantinib er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).