

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

COMETRIQ 20 mg tvrdé kapsuly
COMETRIQ 80 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tvrdá kapsula obsahuje kabozantinib (*S*)-maleát ekvivalentný 20 mg alebo 80 mg kabozantinibu. Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

Tvrdé kapsuly sú šedé s čiernym vytlačeným nápisom „XL184 20mg“ na tele kapsuly. Kapsula obsahuje takmer biely až biely prášok.

Tvrdé kapsuly sú oranžové s čiernym vytlačeným nápisom „XL184 80mg“ na tele kapsuly. Kapsula obsahuje takmer biely až biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

COMETRIQ je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s progresívnym, inoperabilným lokálne pokročilým alebo metastatickým medulárnym karcinómom štítnej žľazy.

U pacientov, u ktorých stav mutácie RET (rearranged during transfection) nie je známy alebo je negatívny, sa pred individuálnym rozhodnutím o liečbe musí zohľadniť možnosť nižšieho prínosu (pozri dôležité informácie v časti 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Terapiu liekom COMETRIQ má začať lekár skúsený s podávaním liekov proti rakovine.

Dávkovanie

COMETRIQ (kabozantinib) kapsuly a CABOMETYX (kabozantinib) tablety nie sú bioekvivalentné a nesmú sa vzájomne zamieňať (pozri časť 5.2).

Odporúčaná dávka lieku COMETRIQ je 140 mg jedenkrát denne, užitá ako jedna 80 mg oranžová kapsula a tri 20 mg šedé kapsuly. Liečba má trvať, až kým pacient neprestane vykazovať klinický prínos z liečby alebo až kým sa nevyskytne neprijateľná toxicita.

Je potrebné očakávať, že väčšina pacientov liečených liekom COMETRIQ bude z dôvodu toxicity vyžadovať jednu alebo viacero úprav dávky (zníženie a/alebo prerušenie). Preto pacienti majú byť starostlivo sledovaní počas prvých ôsmich týždňov liečby (pozri časť 4.4).

Zvládanie suspektných nežiaducich reakcií si môže vyžadovať dočasné prerušenie terapie liekom COMETRIQ a/alebo zníženie jeho dávky. Ak je nevyhnutné zníženie dávky, odporúča sa najskôr ju znížiť na 100 mg denne, užitých vo forme jednej 80 mg oranžovej kapsuly a jednej 20 mg šedej kapsuly, a potom na 60 mg denne, užitých vo forme troch 20 mg šedých kapsúl.

Prerušenie dávkovania sa odporúča pri zvládaní toxicít 3. alebo vyššieho stupňa podľa CTCAE alebo nezládateľnej toxicity 2. stupňa.

Znížiť dávku sa odporúča pri takých udalostiach, ktoré by sa, ak budú pretrvávať, mohli stať závažnými alebo nezvládateľnými.

Z dôvodu možného výskytu väčšiny udalostí na začiatku liečby je dôležité, aby lekár počas prvých ôsmich týždňov liečby pozorne hodnotil stav pacienta s cieľom stanoviť, či je potrebná úprava dávky. Udalosti, ktoré sa zvyčajne prejavia na začiatku liečby zahŕňajú hypokalcémiu, hypokaliémiu, trombocytopéniu, hypertenziu, palmárno-plantárny erytrodyzestetický syndróm (PPES), a gastrointestinálne (GI) udalosti (bolesti brucha a ústnej dutiny, zápal slizníc, zápcha, hnačka, vracanie).

Výskyt niektorých závažných nežiaducich reakcií (ako napríklad gastrointestinálnej fistuly) môže závisieť od kumulatívnej dávky a môžu sa vyskytnúť v neskoršej fáze liečby.

Ak pacient vynechá dávku, vynechaná dávka sa nemá užiť, ak zostáva menej ako 12 hodín do ďalšej dávky.

Konkomitantné lieky

Konkomitantné lieky, ktoré sú silnými inhibítormi CYP3A4 sa majú užívať s opatrnosťou, a chronickému užívaniu konkomitantných liekov, ktoré sú silnými induktormi CYP3A4, sa treba vyhnúť (pozri časti 4.4 a 4.5).

Treba zvážiť voľbu alternatívnych konkomitantných liekov, ktoré nemajú žiadny alebo minimálny potenciál indukovať či inhibovať CYP3A4.

Starší pacienti

Pri použití kabozantinibu u starších osôb (≥ 65 rokov) sa neodporúča žiadna špecifická úprava dávky. Avšak u pacientov vo veku 75 rokov a starších sa pozorovala tendencia vyššieho výskytu závažných nežiaducich udalostí (SAE).

Rasa

Skúsenosti s kabozantinibom u iných ako beloškých pacientov sú malé.

Poruchy funkcie obličiek

U pacientov s miernymi až stredne závažnými poruchami funkcie obličiek sa má kabozantinib používať opatrne.

Kabozantinib sa neodporúča používať u pacientov so závažnými poruchami funkcie obličiek, pretože v tejto populácii nebola dosiaľ stanovená jeho bezpečnosť a účinnosť.

Poruchy funkcie pečene

U pacientov s miernymi až stredne závažnými poruchami funkcie pečene je denná dávka kabozantinibu 60 mg jedenkrát denne. U týchto pacientov sa odporúča dôkladné sledovanie celkovej bezpečnosti (pozri časť 5.2), pretože môže byť potrebné upraviť alebo prerušiť dávku. Kabozantinib sa neodporúča používať u pacientov so závažnými poruchami funkcie pečene, pretože v tejto populácii nebola dosiaľ stanovená jeho bezpečnosť a účinnosť.

Pacienti so srdcovými poruchami

O pacientoch so srdcovými poruchami sú len obmedzené údaje. K dávkovaniu nie je možné dať žiadne špecifické odporúčania.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť kabozantinibu u detí vo veku <18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

COMETRIQ je na perorálne použitie. Kapsuly sa majú prehltnúť celé a neotvorené. Pacienti majú byť poučení, aby nič nejedli po dobu aspoň 2 hodín pred a 1 hodinu po užití lieku COMETRIQ.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

V hlavnom klinickom skúšaní sa u pacientov liečených kabozantinibom vyskytlo zníženie dávky u 79 % pacientov a prerušenie podávania dávky u 72 % pacientov. U 41 % pacientov bolo potrebné dávku znížiť dvakrát. Stredný čas do prvého zníženia dávky bol 43 dní a do prvého prerušenia dávky 33 dní. Preto pacienti majú byť starostlivo sledovaní počas prvých ôsmich týždňov liečby (pozri časť 4.2).

Hepatotoxicita

U pacientov liečených kabozantinibom boli často pozorované abnormality funkčných pečeňových testov (zvýšenie hladín alanínaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a bilirubínu). Pred začatím liečby kabozantinibom sa odporúča vykonať funkčné pečeňové testy (ALT, AST a bilirubín) a pacientov počas liečby starostlivo sledovať. U pacientov so zhoršením funkčných pečeňových testov, ktoré sa považujú za súvisiace s liečbou kabozantinibom (to znamená kde nie je zrejme žiadna alternatívna príčina), je potrebné dávku znížiť alebo liečbu prerušiť podľa odporúčaní uvedených v časti 4.2.

Perforácie, fistuly a intraabdominálne abscesy

Pri používaní kabozantinibu boli pozorované závažné perforácie gastrointestinálneho (GI) traktu a fistuly, niekedy fatálne, a intraabdominálne abscesy. Pred začatím liečby kabozantinibom je potrebné starostlivo zhodnotiť a následne pozorne sledovať zdravotný stav pacientov, ktorí v nedávnej dobe podstúpili rádioterapiu, majú zápalové ochorenie čriev (napr. Crohnovu chorobu, ulceróznu kolitídu, peritonitídu alebo divertikulitídu), majú infiltrácie tumoru do trachey, bronchov alebo pažeráka, majú komplikácie z predchádzajúceho chirurgického zákroku v GIT (najmä ak sú spojené s predĺženým alebo neúplným hojením) alebo majú komplikácie spôsobené predchádzajúcou radiačnou terapiou v oblasti hrudníka (vrátane mediastína). Je potrebné sledovať, či sa u nich nevyskytnú príznaky perforácií a fistúl. V prípadoch nástupu mukozitídy po začiatku liečby sa musia podľa potreby vylúčiť iné ako GI fistuly. Kabozantinib sa musí vysadiť u pacientov s GI perforáciou alebo fistulou v GI trakte alebo mimo neho.

Tromboembolické príhody

Pri používaní kabozantinibu boli pozorované príhody venózneho tromboembolizmu, vrátane pľúcnej embólie a príhody arteriálneho tromboembolizmu, v niektorých prípadoch fatálne. Kabozantinib sa má používať s opatrnosťou u pacientov s rizikom takýchto príhod alebo u pacientov, ktorí majú takéto príhody v anamnéze. Podávanie kabozantinibu sa má prerušiť u pacientov, u ktorých došlo k akútnej infarktu myokardu alebo inej klinicky významnej arteriálnej tromboembolickej komplikácii.

Hemorágia

Pri používaní kabozantinibu sa pozorovala závažná hemorágia, v niektorých prípadoch fatálna. Pred začiatkom liečby kabozantinibom treba starostlivo posúdiť zdravotný stav pacientov s preukázaným postihnutím trachey a bronchov tumorom alebo s hemoptýzou v anamnéze. Kabozantinib sa nesmie podávať pacientom so závažnou krvácanosťou alebo nedávnou hemoptýzou.

Aneuryzmy a arteriálne disekcie

Použitie inhibítorov dráhy vaskulárneho endotelového rastového faktora (vascular endothelial growth factor, VEGF) u pacientov s hypertenziou alebo bez hypertenzie môže podporovať tvorbu aneuryziem a/alebo arteriálnych disekcií. Pred začatím liečby kabozantinibom je potrebné toto riziko dôkladne zvážiť u pacientov s rizikovými faktormi, ako je hypertenzia alebo aneuryzma v anamnéze.

Gastrointestinálne (GI) poruchy

Niektoré z najčastejšie hlásených GI nežiaducich účinkov boli hnačka, nevoľnosť/vracanie, znížená chuť do jedla a stomatitída/bolesť v ústnej dutine (pozri časť 4.8). Na zabránenie dehydratácie,

nerovnováhy elektrolytov a úbytku telesnej hmotnosti je nutné okamžité lekárske ošetrovanie, vrátane podpornej starostlivosti antiemetikami, antiidiaríkami alebo antacidmi. V prípade pretrvávajúcich alebo opakovane sa vyskytujúcich závažných GI nežiaducich účinkov sa má zvážiť prerušenie, alebo zníženie dávky, alebo trvalé ukončenie liečby kabozantinibom (pozri časť 4.2).

Komplikácie s hojením rán

Pri kabozantinibe boli pozorované komplikácie s hojením rán. Ak je to možné, liečba kabozantinibom sa má prerušiť aspoň 28 dní pred plánovanou operáciou, vrátane stomatochirurgie alebo invazívnych stomatologických výkonov. Rozhodnutie o pokračovaní v liečbe kabozantinibom sa má urobiť na základe klinického posúdenia adekvátneho hojenia rany. Kabozantinib sa má prestať podávať pacientom s komplikáciami hojenia rany, ktoré si vyžadujú lekársky zásah.

Hypertenzia

Pri kabozantinibe bola pozorovaná hypertenzia vrátane hypertenznej krízy. Pred začatím liečby kabozantinibom je potrebné, aby bol krvný tlak pod dostatočnou kontrolou. Je potrebné, aby sa krvný tlak po začatí liečby kabozantinibom včas a pravidelne sledoval a v prípade potreby liečil vhodnou antihypertenznou liečbou. V prípade pretrvávajúcej hypertenzie napriek užívaniu antihypertenzív sa má liečba kabozantinibom prerušiť dovtedy, kým krvný tlak nie je pod kontrolou, následne sa potom kabozantinib môže opätovne začať podávať v zníženej dávke. Ak je hypertenzia závažná a pretrváva napriek antihypertenznej liečbe a zníženiu dávky kabozantinibu, kabozantinib sa má vysadiť. V prípade hypertenznej krízy sa má kabozantinib vysadiť.

Osteonekróza

Pri kabozantinibe boli pozorované prípady osteonekrózy (osteonecrosis of the jaw, ONJ). Pred začatím liečby kabozantinibom a pravidelne počas liečby sa má vykonávať vyšetrenie ústnej dutiny. Pacienti majú byť poučení o postupoch pri vykonávaní ústnej hygieny. Ak je to možné, má sa kabozantinib vysadiť aspoň 28 dní pred plánovanou stomatologickou operáciou alebo pri invazívnych stomatologických výkonoch. U pacientov, ktorí užívajú liečivá spájané s ONJ ako napríklad bisfosfonáty, je potrebná opatrnosť. U pacientov s ONJ prerušte užívanie kabozantinibu.

Palmárno-plantárny erytrodyzestetický syndróm

Pri kabozantinibe bol pozorovaný palmárno-plantárny erytrodyzestetický syndróm (PPES). V prípade ťažkého PPES by sa malo zvážiť prerušenie liečby kabozantinibom. Liečba s nižšou dávkou kabozantinibu by sa mala znovu začať až po zlepšení PPES na stupeň 1.

Proteinúria

Pri kabozantinibe bola pozorovaná proteinúria. Počas liečby kabozantinibom sa majú pravidelne sledovať proteíny v moči. Ak sa u pacienta vyvinie nefrotický syndróm, kabozantinib sa musí prestať podávať.

Syndróm posteriornej reverzibilnej encefalopatie

Syndróm posteriornej reverzibilnej encefalopatie (PRES) bol pozorovaný pri kabozantinibe. PRES sa má brať do úvahy pri každom pacientovi, ktorý má príznaky naznačujúce túto diagnózu, vrátane záchvatov, bolesti hlavy, porúch zraku, zmätenosti alebo zmenených duševných funkcií. Pacientom s PRES sa má kabozantinib prestať podávať.

Predĺženie QT intervalu

Kabozantinib sa má používať s opatrnosťou u pacientov s predĺžením QT intervalu v anamnéze, u pacientov užívajúcich antiarytmiká alebo u pacientov s relevantným preexistujúcim srdcovým ochorením, bradykardiou alebo výkyvmi hladín elektrolytov. Počas používania kabozantinibu sa má zvážiť pravidelné sledovanie EKG a elektrolytov (sérového vápnika, draslíka a horčíka). Konkomitantnú liečbu silnými inhibítormi CYP3A4, ktoré môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie kabozantinibu, treba používať s opatrnosťou.

Induktory a inhibítory CYP3A4

Kabozantinib je substrátom CYP3A4. Súbežné podávanie kabozantinibu so silným inhibítorom CYP3A4 ketokonazolom viedlo k zvýšeniu plazmatickej expozície kabozantinibu. Vyžaduje sa

opatrnosť pri podávaní kabozantinibu spolu so silnými inhibítormi CYP3A4. Súbežné podávanie kabozantinibu so silným induktorom CYP3A4 rifampicínom viedlo k zníženiu plazmatickej expozície kabozantinibu. Preto sa treba vyhnúť dlhodobému podávaniu liečiv, ktoré sú silnými induktormi CYP3A4 (pozri časti 4.2 a 4.5).

Substráty P-glykoproteínu

Kabozantinib bol inhibítormi ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), ale nie substrátom, P-glykoproteínových (P-gp) transportných aktivít v dvojsmernom testovacom systéme, ktorý používal MDCK-MDR1 bunky. Kabozantinib preto môže mať potenciál zvýšiť plazmatické koncentrácie súbežne podaných substrátov P-gp. Pri užívaní kabozantinibu musia byť pacienti upozornení na užívanie substrátov P-gp (napr. fexofenadín, aliskirén, ambrisentan, dabigatran etexilát, digoxín, kolchicín, maravirok, posakonazol, ranolazín, saxagliptín, sitagliptín, talinolol, tolvaptan).

Inhibítory MRP2

Podávanie inhibítorov MRP2 môže spôsobiť zvýšenie plazmatických koncentrácií kabozantinibu. Preto sa má k súbežnému podávaniu inhibítorov MRP2 (napr. cyklosporín, efavirenz, emtricitabín) pristupovať s opatrnosťou.

Pomocná látka

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinok iných liekov na kabozantinib

Inhibítory a induktory CYP3A4

Podávanie silného inhibítora CYP3A4 ketokonazolu (400 mg denne po dobu 27 dní) zdravým dobrovoľníkom znížilo klírens kabozantinibu (o 29 %) a zvýšilo plazmatickú expozíciu kabozantinibu po jednorazovej dávke (AUC) o 38 %. Preto sa má k súbežnému podávaniu silných inhibítorov CYP3A4 (napr. ritonavir, itrakonazol, erytromycín, klaritromycín, grapefruitový džús) s kabozantinibom pristupovať opatrne.

Podávanie silného induktora CYP3A4 rifampicínu (600 mg denne po dobu 31 dní) zdravým dobrovoľníkom zvýšilo klírens kabozantinibu (4,3-krát) a znížilo plazmatickú expozíciu kabozantinibu (AUC) o 77 %. Je potrebné sa vyhnúť chronickému súbežnému podávaniu induktorov CYP3A4 (napr. fenytoínu, karbamazepínu, rifampicínu, fenobarbitalu alebo rastlinným prípravkom obsahujúcim ľubovník bodkovaný [*Hypericum perforatum*]) s kabozantinibom.

Látky meniace pH žalúdka

Súbežné podanie inhibítora protónovej pumpy (PPI) ezomeprazolu (40 mg denne po dobu 6 dní) spolu s jednou dávkou kabozantinibu 100 mg zdravým dobrovoľníkom nevedlo ku klinicky významným účinkom na plazmatickú expozíciu kabozantinibu (AUC). Pri podávaní látok meniacich pH žalúdka (t.j. PPI, antagonistov H₂ receptorov a antacid) súbežne s kabozantinibom nie je indikovaná úprava dávky.

Inhibítory MRP2

Dáta *in vitro* preukázali, že kabozantinib je substrátom MRP2. Preto podávanie inhibítorov MRP2 môže spôsobiť zvýšenie plazmatických koncentrácií kabozantinibu.

Sekvestranty žlčových kyselín

Sekvestranty žlčových kyselín, ako napríklad cholestyramín a cholestigel, môžu interagovať s kabozantinibom a môžu ovplyvniť absorpciu (alebo reabsorpciu), čo môže viesť k zníženej expozícii (pozri časť 5.2). Klinický význam týchto potenciálnych interakcií nie je známy.

Účinnok kabozantinibu na iné lieky

Účinnok kabozantinibu na farmakokinetiku antikoncepčných steroidov sa neskúmal. Keďže nie je možné zaručiť nezmenený antikoncepčný účinnok, odporúča sa používať ďalšiu antikoncepčnú metódu, ako napríklad bariérovú.

Vzhľadom na vysokú úroveň väzby kabozantinibu na proteíny plazmy je možná interakcia typu vytlačania proteínov plazmy z väzby s warfarínom. V prípade takejto kombinácie majú byť monitorované hodnoty INR.

Substráty P-glykoproteínu

Kabozantinib bol inhibítorom ($IC_{50} = 7,0 \mu M$), ale nie substrátom, P-glykoproteínových (P-gp) transportných aktivít v dvojsmernom testovacom systéme, ktorý používal bunky MDCK-MDR1. Preto kabozantinib môže mať potenciál zvýšiť plazmatické koncentrácie súbežne podaných substrátov P-gp. Pri užívaní kabozantinibu musia byť pacienti upozornení na užívanie substrátov P-gp (napr. fexofenadín, aliskirén, ambrisentan, dabigatran etexilát, digoxín, kolchicín, maravirok, posakonazol, ranolazín, saxagliptín, sitagliptín, talinolol, tolvaptan).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy vo fertilnom veku musia byť poučené, aby sa vyhli tehotenstvu, kým užívajú kabozantinib. Partnerky pacientov užívajúcich kabozantinib sa taktiež musia vyhnúť tehotenstvu. Účinné metódy antikoncepcie musia používať pacienti aj pacientky a ich partnerky/partneri počas liečby a po dobu aspoň 4 mesiacov po ukončení liečby. Keďže perorálnu antikoncepciu nie je možné považovať za „účinnú metódu antikoncepcie“, je nutné ju používať spolu s ďalšou metódou, ako napríklad bariérovou (pozri časť 4.5).

Gravidita

Neboli vykonané štúdie s tehotnými ženami užívajúcimi kabozantinib. Štúdie na zvieratách ukázali embryofetálne a teratogénne účinky (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre človeka nie je známe. Kabozantinib sa nesmie používať počas tehotenstva okrem prípadov, keď klinický stav ženy vyžaduje liečbu kabozantinibom.

Laktácia

Nie je známe, či sa kabozantinib a/alebo jeho metabolity vylučujú do materského mlieka. Z dôvodu možného poškodenia dieťaťa musí matka dojčenie prerušiť počas liečby kabozantinibom a po dobu aspoň 4 mesiacov po ukončení liečby.

Fertilita

Nie sú údaje o ľudskej fertilita. Vychádzajú z neklinických bezpečnostných zistení, fertilita mužov aj žien môže byť zhoršená liečbou kabozantinibom (pozri časť 5.3). Muži aj ženy musia byť poučení, aby vyhľadali odborníka a pred liečbou zvažili zachovanie fertility.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Kabozantinib má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. S kabozantinibom sa spájajú nežiaduce reakcie ako únava a slabosť. Preto sa odporúča opatrnosť pri vedení vozidiel a obsluhovaní strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšími závažnými nežiaducimi reakciami spojenými s kabozantinibom sú pneumónia, zápal slizníc, hypokalcémia, dysfágia, dehydratácia, pľúcna embólia a hypertenzia. Najčastejšie nežiaduce účinky všetkých stupňov (postihujúce aspoň 20 % pacientov) zahŕňajú hnačku, PPES, úbytok telesnej hmotnosti, zníženie chuti do jedla, nauzeu, únavu, dysgeúziu (kovová chuť v ústach), zmeny zafarbenia vlasov, hypertenziu, stomatitídu, zápcha, vracanie, zápal slizníc, asténiu, a dysfóniu.

Najčastejšími laboratórnymi abnormalitami bola zvýšená aspartátaminotransferáza (AST), zvýšená alanínaminotransferáza (ALT), zvýšená alkalická fosfatáza (ALP), lymfopénia, hypokalcémia, neutropénia, trombocytopenia, hypofosfatémia, hyperbilirubinémia, hypomagneziémia a hypokaliémia.

Zoznam nežiaducich účinkov v tabuľke

Nežiaduce reakcie sú uvedené v Tabuľke 1 podľa MedDRA tried systémových orgánových a častosti výskytu. Frekvencie sú založené na všetkých stupňoch a definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), neznáme (nemôže byť stanovená frekvencia z dostupných dát). V jednotlivých skupinách podľa frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie hlásené pri kabozantinibe

Infekcie a nákazy	
Časté	abscesy* (vrátane viscerálnych, kožných, zubných), pneumónia, folikulitída, mykotické infekcie (vrátane kožnej, orálnej a genitálnej)
Menej časté	Aspergilóm
Poruchy endokrinného systému	
Časté	Hypotyreóza
Poruchy metabolizmu a výživy	
Veľmi časté	znížená chuť do jedla, hypokalcémia ^c , hypokaliémia ^c , hypomagneziémia ^c
Časté	dehydratácia*, hypoalbuminémia ^c , hyperbilirubinémia ^d , hypofosfatémia ^c
Psychické poruchy	
Časté	úzkosť, depresia, stavy zmätenosti
Menej časté	abnormálne sny, delírium
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	dysgeúzia, bolesti hlavy, závraty
Časté	mozgovocievna príhoda*, periférna neuropatia, parestézia, ageúzia, tras
Menej časté	ataxia, poruchy pozornosti, hepatálna encefalopatia, strata vedomia, poruchy reči, syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie
Poruchy oka	
Časté	rozmazané videnie
Menej časté	katarakta, konjunktivitída
Poruchy ucha a labyrintu	
Časté	bolesť ucha, tinnitus
Menej časté	Hypoakúzia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Časté	atriálna fibrilácia
Menej časté	angina pectoris, supraventrikulárna tachykardia
Neznáme	infarkt myokardu
Poruchy ciev	
Veľmi časté	hypertenzia* ^f
Časté	hypotenzia ^g , hlboká žilová trombóza*, žilová trombóza*, arteriálna trombóza*, bledosť, chladné končatiny
Menej časté	hypertenzná kríza ^h
Neznáme	aneuryzmy a arteriálne disekcie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Veľmi časté	dysfónia, orofaryngeálna bolesť
Časté	fistula mimo gastrointestinálneho traktu* (vrátane tracheálnej, pneumomediastinálnej, tracheo-ezofageálnej), pľúcna embólia*, krvácanie do dýchacích ciest* (vrátane pulmonárneho, bronchiálneho, tracheálneho), pľúcna aspirácia
Menej časté	atelektázia, faryngeálny edém, pneumonitída, pneumotorax

Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	hnačka*, nauzea*, stomatitída, zápcha, vracanie*, bolesť brucha ^c , dyspepsia, dysfágia, glosodýnia
Časté	gastrointestinálna perforácia*, gastrointestinálna fistula*, gastrointestinálne krvácanie*, pankreatitída, hemoroidy, análna fisúra, zápal konečníka, cheilitída
Menej časté	Ezofagitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Časté	Cholelitiáza
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté	palmárno-plantárny erytrodyzestetický syndróm*, zmeny farby vlasov, vyrážka, suchá pokožka, alopecia, erytém
Časté	hyperkeratóza, akné, tvorba pľuzgierov, abnormálny rast vlasov, exfoliácia kože, zníženie pigmentácie kože
Menej časté	kožný vred, telangiektázia
Neznáme	kožná vaskulitída
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté	artralgia, svalové spazmy, bolesť v končatine
Časté	muskuloskeletálna bolesť hrudníka, osteonekróza čeľuste*
Menej časté	rabdomyolýza
Poruchy obličiek a močových ciest	
Časté	proteinúria*, dyzúria, hematúria
Menej časté	akútne zlyhanie funkcie obličiek
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Menej časté	amenorea, vaginálne krvácanie
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	únavy, zápal slizníc, asténia
Časté	zhoršené hojenie rán*, zimnica, opuch tváre
Menej časté	cysta, bolesť v tvári, lokalizovaný opuch
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté	znížená telesná hmotnosť, zvýšená hladina ALT, AST a ALP v sére, zvýšená hladina LDH v krvi, zvýšená hladina TSH v krvi ^d , trombocytopenia ^a
Časté	zvýšená hladina kreatinínu v krvi, lymfopenia ^a , neutropenia ^a , zvýšená hladina lipázy
Menej časté	skrátene aktivovaného parciálneho tromboplastínového času, zvýšený počet eozinofilov ^b , zvýšený počet krvných doštičiek ^b

*Pre ďalšiu charakterizáciu pozri časť 4.8 Opis vybraných nežiaducich reakcií.

Nasledujúce termíny boli skombinované za účelom odvodenia vhodnej kategórie frekvencie:

^aZnížené hematologické parametre: lymfopenia a znížený počet lymfocytov; neutropenia a znížený počet neutrofilov; trombocytopenia a znížený počet krvných doštičiek.

^bZvýšené hematologické parametre: zvýšený počet eozinofilov a eozinofília; zvýšený počet krvných doštičiek a trombocytóza.

^cZnížené biochemické parametre: hypoalbuminémia a znížený albumín v krvi; hypokalcémia a znížená hladina vápnika v krvi; hypokaliémia a znížená hladina draslíka v krvi; hypomagneziémia a znížená hladina horčíka v krvi; hypofosfatémia a znížená hladina fosforu v krvi.

^dZvýšené biochemické parametre: hyperbilirubinémia a zvýšený bilirubín v krvi; hypotyreóza a zvýšený tyreotropný hormón v krvi.

^eBolesť brucha, abdominálny diskomfort, bolesť dolnej časti brucha a bolesť hornej časti brucha.

^fHypertenzia a zvýšený krvný tlak.

^gHypotenzia a znížený krvný tlak.

^hV klinických skúšaníach s liekom Cometriq nebola hlásená žiadna hypertenzná kríza; frekvencia je založená na združených údajoch o kabozantinibe (vrátane údajov o tabletoch Cabometyx 60 mg).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Zvýšená hodnota tyreotropného hormónu (TSH) po prvej dávke bola pozorovaná u 57 % pacientov na kabozantinibe verzus 19 % pacientov na placebe (bez ohľadu na východiskové hodnoty).

Deväťdesiatdva percent pacientov v ramene s kabozantinibom predtým podstúpilo tyroidektómiu a 89 % užívalo hormóny štítnej žľazy pred prvou dávkou.

V kontrolovanej klinickej štúdií s pacientmi s rakovinovým ochorením sa po začatí liečby kabozantinibom (s dávkou 140 mg jedenkrát denne) pozorovalo zvýšenie v porovnaní s východiskovým stavom v korigovanom QT intervale podľa Fridericia (QTcF) o 10 - 15 ms 29. deň (ale nie v 1. deň) (pozri časť 4.4). Tento účinok nebol spojený so zmenou morfológie tvaru srdcovej krivky alebo s novým rytmom. Žiadny subjekt liečený kabozantinibom nemal QTcF > 500 ms.

Pre odporúčania týkajúce sa sledovania a riadenia nasledujúcich nežiaducich účinkov pozri časť 4.4: perforácie, fistuly, intraabdominálne abscesy; tromboembolické príhody; krvácania; aneurizmy a disekcie artérií; gastrointestinálne poruchy; komplikácie pri ranách; hypertenzia; osteonekróza; palmárno-plantárny erytrodyzestetický syndróm; proteinúria; syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Neexistuje špecifická liečba predávkovania kabozantinibom a neboli stanovené možné príznaky predávkovania.

V prípade podozrenia na predávkovanie sa musí kabozantinib vysadiť a začať s podpornou starostlivosťou. Na zhodnotenie možných zmien vývoja sa musia monitorovať hodnoty metabolických parametrov minimálne raz týždenne alebo keď to klinický stav vyžaduje. Nežiaduce účinky spojené s predávkovaním sa majú liečiť symptomaticky.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastiká, inhibitory proteínkinázy, ATC kód: L01EX07

Mechanizmus účinku

Kabozantinib je malá molekula, ktorá inhibuje viac receptorových tyrozínkináz (RTKs) zapojených do rastu tumoru a angiogenézy, patologického remodelovania kostí a metastatickej progresie rakoviny. U kabozantinibu sa hodnotila jeho inhibičná aktivita proti rôznym kinázam a bol identifikovaný ako inhibitor MET (receptorový proteín rastového faktora hepatocytov) a VEGF (rastový faktor vaskulárneho endotelu) receptorov. Kabozantinib navyše inhibuje iné tyrozínkinázy vrátane RET, receptora GAS6 (AXL), receptora faktora kmeňových buniek (KIT) a FLT3 (Fms-like tyrosine kinase-3).

Farmakodynamické účinky

Kabozantinib vykazuje na dávke závislú inhibíciu rastu tumoru, regresiu tumoru a/alebo inhibuje metastázy v širokospektrálnych preklinických modeloch tumorov.

Účinnosť kabozantinibu sa pozorovala pri pacientoch s medulárnym karcinómom štítnej žľazy bez mutácie (divokého typu) alebo s mutáciou RET.

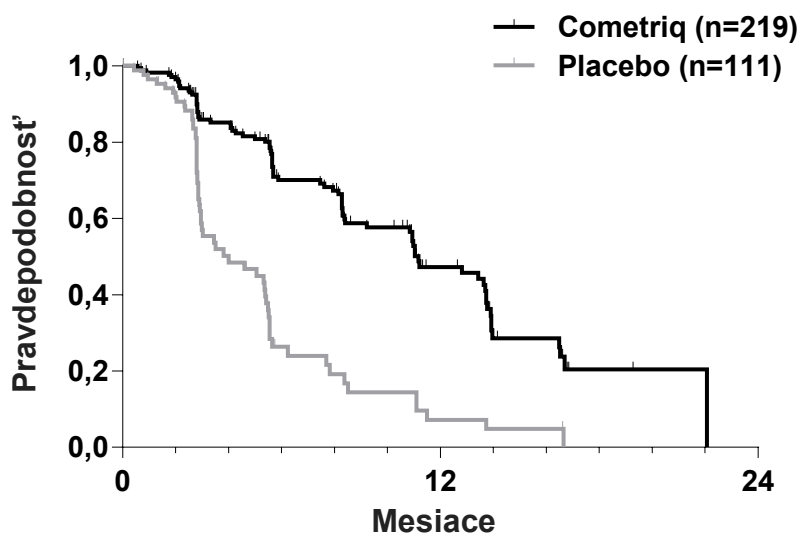
Klinické údaje o medulárnom karcinóme štítnej žľazy

Multicentrická randomizovaná dvojito zaslepená štúdia porovnávajúca kabozantinib (N = 219) s placebom (N = 111) bola vykonaná s pacientmi s inoperabilným lokálne pokročilým alebo metastatickým MTC (medulárnym karcinómom štítnej žľazy) a zdokumentovanou rádiograficky preukázanou progresiou choroby počas 14 mesiacov pred zaradením do štúdie. Primárnym cieľom bolo porovnať prežívanie bez progresie (PFS) u pacientov užívajúcich kabozantinib v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo. Sekundárnymi cieľmi bolo porovnanie podielu celkovej odpovede (ORR) a celkového prežívania (OS). Centralizované, zaslepené, nezávislé hodnotenie údajov zo zobrazovacích postupov bolo použité pri hodnotení PFS a ORR. Pacienti boli liečení, až kým nedošlo k progresii choroby alebo k neprijateľnej toxicite.

Výsledky PFS analýzy, ktoré vychádzajú z hodnotenia RECIST, vykázali štatisticky signifikantný rozdiel v dobe PFS s cabozantinibom v porovnaní s placebom: medián tejto doby bol 11,2 mesiaca u pacientov v ramene s cabozantinibom v porovnaní so 4,0 mesiacmi u pacientov v ramene s placebom (stratifikovaný pomer rizík [HR] = 0,28; 95 % IS: 0,19, 0,40; $p < 0,0001$; Obrázok 1). Výsledky PFS boli konzistentné naprieč všetkými hodnotenými podskupinami podľa východiskového stavu a demografických kritérií, vrátane podskupiny s predchádzajúcou terapiou inhibítormi tyrozínkinázy (ktorá mohla zahŕňať liečivá pôsobiace na dráhy súvisiace s anti-angiogéziou), podskupín podľa stavu RET mutácií (vrátane subjektov so zdokumentovanou absenciou RET mutácií), podskupín podľa predchádzajúcej liečby rakovinového ochorenia alebo rádioterapie alebo podľa existencie kostných metastáz.

ORR bol 27,9 % a 0 % u pacientov v ramene s kabozantinibom a ramene s placebom ($p < 0,0001$; Tabuľka 2). Medián trvania objektívnych odpovedí bol 14,6 mesiacov (95 % IS: 11,1; 17,5) u pacientov v ramene s kabozantinibom.

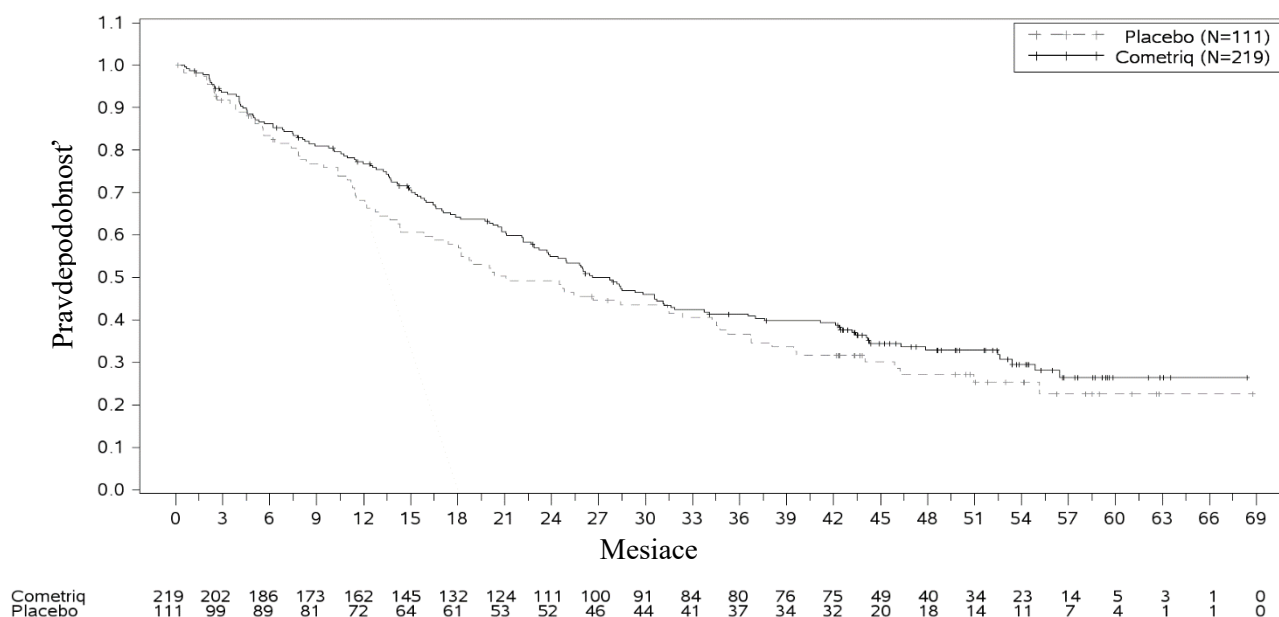
Obrázok 1: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie



Počet pacientov s rizikom								
Mesiace	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

Závěrečná analýza OS vykonaná potom, ako nastalo 218 udalostí (úmrtí), ukázala tendenciu k zvýšeniu v mediáne prežívania o 5,5 mesiaca v ramene s kabozantinibom: medián (mesiace) 26,6 kabozantinib verus 21,1 placebo (HR = 0,85 [95% IS: 0,64, 1,12], p = 0,2409).

Obrázok 2: Kaplan-Mayerova krivka celkového prežívania



Tabuľka 2: Zhrnutie kľúčových zistení účinnosti

	Kabozantinib	Placebo
Medián prežitia bez progresie	11,2 mesiaca	4,0 mesiace
	HR: 0,28 (0,19, 0,40) p<0,0001	
Medián celkového prežívania	26,6 mesiacov	21,1 mesiaca
	HR: 0,85 (0,64, 1,12) p = 0,2409	
Miera celkovej odpovede^a (95 % IS)	27,9 % (21,9 %, 34,5 %)	0 %
	p<0,0001	
Trvanie odpovede; medián (95 % IS)	14,6 mesiaca (11,1, 17,5)	N/A
Miera kontroly ochorenia^b (95 % IS)	55,3 % (48,3 %, 62,2 %)	13,5 % (7,6 %, 21,6 %)
Kalcitonínová odpoveď^a	47 % (49/104) ^c	3 % (1/40) ^c
CEA odpoveď^a	33 % (47/143) ^c	2 % (1/55) ^c

^a Odpoveď = CR + PR

^b Miera kontroly ochorenia = SD+ ORR

^c Zahŕňa pacientov, u ktorých bola odpoveď hodnotiteľná

Stav mutácií RET

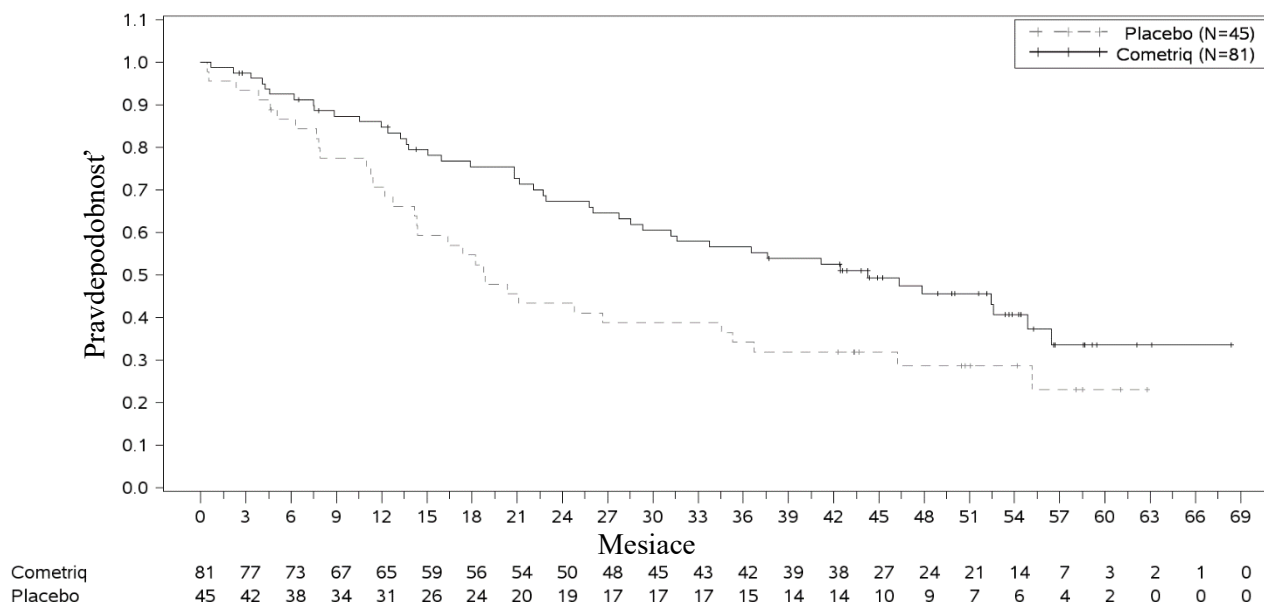
Z 215 subjektov s dostatočnými údajmi na určenie stavu mutácie bolo 78,6 % (n=169) klasifikovaných ako pozitívnych na mutáciu *RET* (z ktorých 126 bolo pozitívnych na mutáciu M918T) a 21,4 % (n=46) bolo klasifikovaných ako negatívnych na mutáciu *RET*. U ďalších 115 subjektov nebolo možné určiť stav mutácií *RET* alebo tento stav bol nejasný. Všetky tri podskupiny vykazovali zvýšenie PFS v ramene s kabozantinibom v porovnaní s ramenom s placebom (HR bol v podskupine s pozitívnou *RET* mutáciou 0,23, v podskupine s negatívnou *RET* mutáciou 0,53 a v podskupine s neznámym stavom

RET mutácií 0,30). Miera objektívnej odpovede meraná v týchto podskupinách bola zvyčajne konzistentná s PFS výsledkami, pričom miera reakcie nádoru bola 32 % v podskupine s pozitívnou mutáciou *RET*, 22 % v podskupine s negatívnou mutáciou *RET* a 25 % v podskupine s neznámym stavom tejto mutácie.

Ďalšie genetické analýzy ukázali, že malý podiel pacientov uchováva somatické mutácie tumoru v *HRAS*, *KRAS* alebo *NRAS*. Títo pacienti (n=16) vykazovali signifikantné predĺženie PFS (HR 0,15) a mieru objektívnej odpovede 31 %. Pacienti s negatívnymi *RET* mutáciami bez dôkazu mutácie RAS (n=33) ukázali pri užívaní kabozantinibe znížený prínos v PFS (HR 0,87) a nižšiu mieru odpovede, 18 %, v porovnaní s podskupinami s inými mutáciami.

Signifikantné zlepšenie v OS sa pozorovalo v podskupine pacientov s pozitívnym stavom mutácie *RET* M918T (n=81/219 rameno s kabozantinibom): 44,3 mesiacov v ramene s kabozantinibom verus 18,9 mesiacov v ramene s placebom (HR = 0,60, p = 0,0255). Nebolo zistené zlepšenie v OS v podskupinách s negatívnym a neznámym stavom mutácie *RET* M918T.

Obrázok 3: Kaplanova-Meierova analýza OS medzi subjektmi s mutáciou *RET* M918T



Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s kabozantinibom v jednej alebo viacerých podskupinách pediatickej populácie pre liečbu malígnych solidných tumorov (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní kabozantinibu sa maximálna koncentrácia kabozantinibu v plazme dosiahne 2 až 5 hodín po užití. Profily plazmatickej koncentrácie v závislosti od času ukázali druhú maximálnu hodnotu absorpcie približne 24 hodín po podaní, čo naznačuje možnosť, že kabozantinib podstupuje enterohepatálnu recirkuláciu.

Podávanie opakovanej dennej dávky kabozantinibu 140 mg po dobu 19 dní viedlo k približne 4- až 5-násobnej priemernej akumulácii kabozantinibu (založené na hodnotách AUC) v porovnaní s podaním jednorazovej dávky; rovnovážny stav bol dosiahnutý približne v 15. deň.

Jedlo bohaté na tuky mierne zvýšilo hodnoty C_{max} a AUC (41 % a 57 %) v porovnaní so stavom na lačno u zdravých dobrovoľníkov, ktorým bol kabozantinib podaný v jednorazovej perorálnej dávke

140 mg. Informácie o presnom účinku jedla požitého 1 hodinu po podaní kabozantinibu nie sú k dispozícii.

Bioekvivalenciu medzi kapsulami a tabletami s obsahom kabozantinibu po jednotlivých dávkach 140 mg u zdravých dobrovoľníkov nebolo možné preukázať. Pri tabletách (CABOMETYX) bola pozorovaná o 19 % vyššia hodnota C_{max} ako pri kapsulách (COMETRIQ). Hodnoty AUC boli pri tabletách (CABOMETYX) a kapsulách (COMETRIQ) podobné (< 10 % rozdiel).

Distribúcia

Kabozantinib je *in vitro* v ľudskej plazme ($\geq 99,7\%$) vysoko viazaný na proteíny. Na základe farmakokinetického (FK) populačného modelu sa stanovil distribučný objem (V/F) približne 349 l (SE: $\pm 2,73\%$). U pacientov s miernymi až stredne závažnými poruchami funkcie obličiek alebo pečene nebola zmenená väzba na proteíny.

Biotransformácia

Kabozantinib sa metabolizoval *in vivo*. V plazme boli prítomné štyri metabolity s expozičiou (AUC) vyššou ako 10 % AUC materskej látky: XL184-N-oxid, rozkladný produkt XL184-amid, hydroxysíran XL184 a rozkladný produkt 6-desmetyl-amid síran. Oba nekonjugované metabolity (XL184-N-oxid a rozkladný produkt XL184-amid), ktoré majú <1 % schopnosti inhibície cieľovej kinázy v porovnaní s materským kabozantinibom, predstavujú <10 % celkovej plazmatickej expozičie spojenej s liečivom.

Kabozantinib je *in vitro* substrátom CYP3A4 metabolizmu, ako neutralizačná protilátka CYP3A4 inhibujúca tvorbu metabolitu XL184 N-oxidu o >80 % pri inkubácii katalyzovanej NADPH v ľudských pečevných mikrozómoch; naproti tomu neutralizačné protilátky CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2D6 a CYP2E1 nemajú žiadny účinok na tvorbu metabolitov kabozantinibu. Neutralizačné protilátky CYP2C9 vykazovali minimálny účinok na tvorbu metabolitov kabozantinibu (t.j. <20 % zníženie).

Eliminácia

Koncový plazmatický eliminačný polčas kabozantinibu v štúdiách s jednorazovým podaním zdravým dobrovoľníkom bol približne 120 hodín. Priemerný klírens (CL/F) v rovnovážnom stave u pacientov s rakovinovým ochorením bol v populačnej FK analýze odhadnutý na 4,4 l/h. Počas 48-dňového obdobia zberu po jednorazovej dávke ^{14}C -kabozantinibu zdravým dobrovoľníkom bolo zachytených približne 81 % celkovej podanej rádioaktivity, pričom 54 % v stolici a 27 % v moči.

Farmakokinetika u osobitných populácií pacientov

Poruchy funkcie obličiek

Výsledky štúdie s pacientmi s poruchou funkcie obličiek ukazujú, že pomery geometrického priemeru kabozantinibu v plazme metódou najmenších štvorcov, C_{max} a AUC_{0-inf} boli o 19 % a 30 % vyššie u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (90 % IS pre C_{max} od 91,60 % do 155,51 %; AUC_{0-inf} 98,79 % do 171,26 %) a o 2 % a 6-7 % vyššie u pacientov so stredne závažnými poruchami funkcie obličiek (90 % IS pre C_{max} 78,64 % do 133,52 %; AUC_{0-inf} 79,61 % až 140,11 %) než u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Pacienti so závažnými poruchami funkcie obličiek neboli predmetom skúmania.

Poruchy funkcie pečene

Výsledky štúdie s pacientmi s poruchou funkcie pečene ukazujú, že expozičia (AUC_{0-inf}) sa zvyšuje o 81 % u pacientov s miernymi poruchami funkcie pečene a o 63 % u pacientov so stredne závažnými poruchami funkcie pečene (90 % IS pre AUC_{0-inf} : 121,44 % až 270,34 % pre mierne a 107,37 % až 246,67 % pre stredne závažné poruchy). Pacienti so závažnými poruchami funkcie pečene neboli predmetom skúmania.

Rasa

Nie sú k dispozícii žiadne údaje na určenie rozdielov vo FK podmienené rasou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nežiaduce reakcie, ktoré neboli pozorované v klinických štúdiách, ale boli pozorované u zvierat pri expozíciách podobných klinickým a s možným významom pre klinické použitie, boli tieto:

V štúdiách toxicity po opakovanej dávke u potkanov a psov v trvaní až 6 mesiacov boli cieľovými orgánmi toxicity gastrointestinálny trakt, kostná dreň, lymfoidné tkanivá, obličky, tkanivá nadobličiek a reprodukčného systému. Hodnota, pri ktorej neboli pozorované žiadne nepriaznivé účinky (NOAEL) bola pri týchto zisteniach nižšia ako hladiny klinickej expozície u človeka pri zamýšľanej terapeutickej dávke.

V štandardnej sérii testov genotoxicity kabozantinib nevykazoval žiadny mutagénny alebo klastogénny potenciál. Karcinogénny potenciál kabozantinibu bol hodnotený u dvoch druhov: u rasH2 transgénnych myši a Sprague-Dawley potkanov. V dvojročnej štúdií kancerogenity u potkanov, neoplastické nálezy súvisiace s liečivom kabozantinib spočívali vo zvýšenom výskyte benígnych feochromocytómov, samostatne alebo v kombinácii s malígnym feochromocytómom/komplexom malígneho feochromocytómu drene nadobličiek u oboch pohlaví pri oveľa nižšej expozícii než je zamýšľaná expozícia u ľudí. Klinický význam pozorovaných neoplastických lézií u potkanov je neistý, ale pravdepodobne malý. Kabozantinib nebol karcinogénny na myšom rasH2 modeli pri mierne vyššej expozícii než je zamýšľaná terapeutická expozícia u človeka.

Štúdie fertility u potkanov ukázali zníženú samčiu aj samičiu plodnosť. Navyše bola u samcov psov pozorovaná hypospermatogenéza pri hladinách expozície nižších ako hladiny klinickej expozície u človeka pri určenej terapeutickej dávke.

Štúdie embryofetálneho vývoja sa vykonali u potkanov a králikov. U potkanov spôsoboval kabozantinib postimplantačné straty, fetálny edém, rázštep podnebia/pier, dermálnu apláziu a deformovaný alebo rudimentárny chvost. U králikov kabozantinib spôsoboval zmeny fetálneho mäkkého tkaniva (zmenšená veľkosť sleziny, malé alebo chýbajúce stredné laloky pľúc) a zvýšenú fetálnu incidenciu celkových malformácií. NOAEL pri embryo-fetálnej toxicite a teratogénnych zisteniach boli nižšie ako hladiny klinickej expozície u človeka pri zamýšľanej terapeutickej dávke.

Mláďatá potkanov (porovnateľné s pediatrikou populáciou >2 roky), ktorým bol podaný kabozantinib, vykazovali zvýšené hodnoty leukocytov, zníženú hematopoézu, pubescentný/nevzrelý samičí reprodukčný systém (bez predĺženého vaginálneho otvárania), abnormality zubov, znížený obsah minerálov v kostiach a zníženú kostnú densitu, pigmentáciu pečene a hyperpláziu žlčovodu. Nálezy na maternici/vaječníkoch a zníženie hematopoézy sa zdali byť prechodné, zatiaľ čo účinky na kostné parametre a pigmentáciu pečene boli trvalé. Hodnotenie mláďat potkanov (porovnateľné s pediatrikou populáciou <2 roky) nebolo vykonané.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

mikrokryštalická celulóza
sodná soľ kroskarmelózy
nátrium-glykolát škrobu
bezvodý koloidný oxid kremičitý
kyselina stearová

Obal kapsuly

želatína
čierny oxid železitý (E172) (iba 20 mg kapsuly)
červený oxid železitý (E172) (iba 80 mg kapsuly)
oxid titaničitý (E171)

Atrament na potlač
šelak
čierny oxid železitý (E172)
propylénglykol

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PE/PCTFE-Al blistre s fóliou na zadnej strane, zatavené do sekundárneho kartičkového obalu, uzavretého teplom.

Blistrové karty obsahujú buď:

21 x 20 mg kapsula (pri dávke 60 mg/deň to je zásoba na 7 dní)

7 x 20 mg a 7 x 80 mg kapsula (pri dávke 100 mg/deň to je zásoba na 7 dní)

21 x 20 mg a 7 x 80 mg kapsula (pri dávke 140 mg/deň to je zásoba na 7 dní)

Balenie na 28 dní obsahuje:

84 kapsúl (4 blisterové karty 21 x 20 mg) (pri dávke 60 mg/deň to je zásoba na 28 dní)

56 kapsúl (4 blisterové karty 7 x 20 mg a 7 x 80 mg) (pri dávke 100 mg/deň to je zásoba na 28 dní)

112 kapsúl (4 blisterové karty 21 x 20 mg and 7 x 80 mg) (pri dávke 140 mg/deň to je zásoba na 28 dní)

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO <ČÍSLA>

EU/1/13/890/001 21 x 20 mg kapsula (pri dávke 60 mg/deň to je zásoba na 7 dní)

EU/1/13/890/002 7 x 20 mg a 7 x 80 mg kapsula (pri dávke 100 mg/deň to je zásoba na 7 dní)

EU/1/13/890/003 21 x 20 mg a 7 x 80 mg kapsula (pri dávke 140 mg/deň to je zásoba na 7 dní)

EU/1/13/890/004 84 kapsúl (4 blisterové karty 21 x 20 mg) (pri dávke 60 mg/deň to je zásoba na 28 dní)

EU/1/13/890/005 56 kapsúl (4 blisterové karty 7 x 20 mg a 7 x 80 mg) (pri dávke 100 mg/deň to je zásoba na 28 dní)

EU/1/13/890/006 112 kapsúl (4 blistrové karty 21 x 20 mg a 7 x 80 mg) (pri dávke 140 mg/deň to je zásoba na 28 dní)

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. marca 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie: 11. februára 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

BLISTROVÁ KARTA, 60 mg dávka

1. NÁZOV LIEKU

COMETRIQ 20 mg tvrdé kapsuly
kabozantinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tvrdá kapsula obsahuje kabozantinib (*S*)-maleát ekvivalentný 20 mg kabozantinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrde kapsuly
20 mg
Dávka 60 mg

Balenie pre dennú dávku 60 mg
21 x 20 mg kapsula (pri dávke 60 mg/deň to je zásoba na 7 dní)
Každá 60 mg denná dávka obsahuje tri šedé 20 mg kapsuly.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Písomná informácia pre používateľa vo vnútri vrečka.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajújte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Pokyny pri výdaji
Každý deň užite všetky kapsuly z jedného radu bez jedla (pacienti nesmú jesť aspoň 2 hodiny pred a 1 hodinu po užití kapsúl). Vyznačte dátum prvej dávky.

1. Vtlačte záložku



2. Odstráňte zadný papierový kryt



3. Vytlačte kapsulu cez fóliu



8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/890/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

COMETRIQ 20 mg
Dávka 60 mg/deň

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA PAPIEROVÁ ŠKATUEA S BALENÍM NA 28 DNÍ, 60 mg dávka (VRÁTANE MODRÉHO POLÍČKA)

1. NÁZOV LIEKU

COMETRIQ 20 mg tvrdé kapsuly
kabozantinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tvrdá kapsula obsahuje kabozantinib (*S*)-maleát ekvivalentný 20 mg kabozantinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Dávka 60 mg

Balenie na 28 dní: 84 kapsúl (4 blistrové karty 21 x 20 mg kapsuly) pri dennej dávke 60 mg to je zásoba na 28 dní.

Každá 60 mg denná dávka obsahuje tri šedé 20 mg kapsuly.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Dispenzačné pokyny nájdete na jednotlivých blistrových kartách.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
Uchovávajúce pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/890/004 84 kapsúl (4 blisterové karty 21 x 20 mg) (pri dávke 60 mg/deň to je zásoba na 28 dní)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

COMETRIQ 20 mg
Dávka 60 mg/deň

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

BLISTROVÁ KARTA BALENIE NA 28 DNI, 60 mg dávka (BEZ MODRÉHO POLÍČKA)

1. NÁZOV LIEKU

COMETRIQ 20 mg tvrdé kapsuly
kabezantiniib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tvrdá kapsula obsahuje kabozantiniib (*S*)-maleát ekvivalentný 20 mg kabozantiniibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrde kapsuly
20 mg
Dávka 60 mg

21 x 20 mg kapsula (pri dávke 60 mg/deň to je zásoba na 7 dní). Zložky balenia na 28 dní sa nemôžu predávať samostatne.

Balenie pre dennú dávku 60 mg
Každá 60 mg denná dávka obsahuje tri šedé 20 mg kapsuly.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Písomná informácia pre používateľa vo vnútri vrecka.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Pokyny pri výdaji
Každý deň užite všetky kapsuly z jedného radu bez jedla (pacienti nesmú jesť aspoň 2 hodiny pred a 1 hodinu po užití kapsúl). Vyznačte dátum prvej dávky.

1. Vtlačte záložku



2. Odstráňte zadný papierový kryt



3. Vytlačte kapsulu cez fóliu



8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/890/004 84 kapsúl (4 blistrové karty 21 x 20 mg) (pri dávke 60 mg/deň to je zásoba na 28 dní)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

BLISTROVÁ KARTA, 100 mg dávka

1. NÁZOV LIEKU

COMETRIQ 20 mg tvrdé kapsuly
COMETRIQ 80 mg tvrdé kapsuly
kabozantinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tvrdá kapsula obsahuje kabozantinib (*S*)-maleát ekvivalentný 20 mg alebo 80 mg kabozantinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrde kapsuly
20 mg a 80 mg
Dávka 100 mg

Balenie pre dennú dávku 100 mg
7 x 20 mg kapsula a 7 x 80 mg kapsula (pri dávke 100 mg/denne to je zásoba na 7 dní).
Každá 100 mg denná dávka obsahuje kombináciu jednej šedej 20 mg kapsuly a jednej oranžovej 80 mg kapsuly.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Písomná informácia pre používateľa vo vnútri vrečka.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Pokyny pri výdaji
Každý deň užite všetky kapsuly z jedného radu bez jedla (pacienti nesmú jesť aspoň 2 hodiny pred a 1 hodinu po užití kapsúl). Vyznačte dátum prvej dávky.

1. Vtlačte záložku



2. Odstráňte zadný papierový kryt



3. Vytlačte kapsulu cez fóliu



8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/890/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
Dávka 100 mg/deň

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA PAPIEROVÁ ŠKATUEA S BALENÍM NA 28 DNÍ, 100 mg dávka (VRÁTANE MODRÉHO POLÍČKA)

1. NÁZOV LIEKU

COMETRIQ 20 mg tvrdé kapsuly
COMETRIQ 80 mg tvrdé kapsuly
kabozantinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tvrdá kapsula obsahuje kabozantinib (*S*)-maleát ekvivalentný 20 mg alebo 80 mg kabozantinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Dávka 100 mg

Balenie na 28 dní: 56 kapsúl (4 blistrové karty 7 x 20 mg kapsuly a 7 x 80 mg kapsuly) pri dennej dávke 100 mg to je zásoba na 28 dní.

Každá 100 mg denná dávka obsahuje kombináciu jednej šedej 20 mg kapsuly a jednej oranžovej 80 mg kapsuly.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Dispenzačné pokyny nájdete na jednotlivých blistrových kartách.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
Uchovávajúce pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/890/005 56 kapsúl (4 blisterové karty 7 x 20 mg a 7 x 80 mg) (pri dávke 100 mg/deň to je zásoba na 28 dní)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
Dávka 100 mg/deň

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

BLISTROVÁ KARTA BALENIE NA 28 DNI, 100 mg dávka (BEZ MODRÉHO POLÍČKA)

1. NÁZOV LIEKU

COMETRIQ 20 mg tvrdé kapsuly
COMETRIQ 80 mg tvrdé kapsuly
kabozantinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tvrdá kapsula obsahuje kabozantinib (*S*)-maleát ekvivalentný 20 mg alebo 80 mg kabozantinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrde kapsuly
20 mg a 80 mg
Dávka 100 mg

7 x 20 mg kapsula a 7 x 80 mg kapsula (pri dávke 100 mg/denne to je zásoba na 7 dní). Zložky balenia na 28 dní sa nemôžu predávať samostatne.

Balenie pre dennú dávku 100 mg
Každá 100 mg denná dávka obsahuje kombináciu jednej šedej 20 mg kapsuly a jednej oranžovej 80 mg kapsuly.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Písomná informácia pre používateľa vo vnútri vrecka.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Pokyny pri výdaji
Každý deň užite všetky kapsuly z jedného radu bez jedla (pacienti nesmú jesť aspoň 2 hodiny pred a 1 hodinu po užití kapsúl). Vyznačte dátum prvej dávky.

1. Vtlačte záložku



2. Odstráňte zadný papierový kryt



3. Vytlačte kapsulu cez fóliu



8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/890/005 56 kapsúl (4 blistrové karty 7 x 20 mg a 7 x 80 mg) (pri dávke 100 mg/deň to je zásoba na 28 dní)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

BLISTROVÁ KARTA, 140 mg dávka

1. NÁZOV LIEKU

COMETRIQ 20 mg tvrdé kapsuly
COMETRIQ 80 mg tvrdé kapsuly
kabozantinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tvrdá kapsula obsahuje kabozantinib (*S*)-maleát ekvivalentný 20 mg alebo 80 mg kabozantinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrde kapsuly
20 mg a 80 mg
Dávka 140 mg

Balenie pre dennú dávku 140 mg
21 x 20 mg kapsula a 7 x 80 mg kapsula (pri dávke 140 mg/denne to je zásoba na 7 dní)
Každá 140 mg denná dávka obsahuje kombináciu troch šedých 20 mg kapsúl a jednej oranžovej 80 mg kapsuly.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Písomná informácia pre používateľa vo vnútri vrečka.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Pokyny pri výdaji
Každý deň užite všetky kapsuly z jedného radu bez jedla (pacienti nesmú jesť aspoň 2 hodiny pred a 1 hodinu po užití kapsúl). Vyznačte dátum prvej dávky.

1. Vtlačte záložku



2. Odstráňte zadný papierový kryt



3. Vytlačte kapsulu cez fóliu



8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/890/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
Dávka 140 mg/deň

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA PAPIEROVÁ ŠKATUEA S BALENÍM NA 28 DNÍ, 140 mg dávka (VRÁTANE MODRÉHO POLÍČKA)

1. NÁZOV LIEKU

COMETRIQ 20 mg tvrdé kapsuly
COMETRIQ 80 mg tvrdé kapsuly
kabozantinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tvrdá kapsula obsahuje kabozantinib (*S*)-maleát ekvivalentný 20 mg alebo 80 mg kabozantinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Dávka 140 mg

Balenie na 28 dní: 112 kapsúl (4 blistrové karty 21 x 20 mg kapsuly a 7 x 80 mg kapsuly) pri dennej dávke 140 mg to je zásoba na 28 dní.

Každá 140 mg denná dávka obsahuje kombináciu troch šedých 20 mg kapsúl a jednej oranžovej 80 mg kapsuly.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Dispenzačné pokyny nájdete na jednotlivých blistrových kartách.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
Uchovávajúce pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francúzsko

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/890/006 112 kapsúl (4 blistrové karty 21 x 20 mg a 7 x 80 mg) (pri dávke 140 mg/deň to je zásoba na 28 dní)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

COMETRIQ 20 mg
COMETRIQ 80 mg
Dávka 140 mg/deň

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

BLISTROVÁ KARTA BALENIE NA 28 DNI, 140 mg dávka (BEZ MODRÉHO POLÍČKA)

1. NÁZOV LIEKU

COMETRIQ 20 mg tvrdé kapsuly
COMETRIQ 80 mg tvrdé kapsuly
kabozantinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna tvrdá kapsula obsahuje kabozantinib (*S*)-maleát ekvivalentný 20 mg alebo 80 mg kabozantinibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Tvrde kapsuly
20 mg a 80 mg
Dávka 140 mg

21 x 20 mg kapsula a 7 x 80 mg kapsula (pri dávke 140 mg/denne to je zásoba na 7 dní). Zložky balenia na 28 dní sa nemôžu predávať samostatne.

Balenie pre dennú dávku 140 mg
Každá 140 mg denná dávka obsahuje kombináciu troch šedých 20 mg kapsúl a jednej oranžovej 80 mg kapsuly.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Písomná informácia pre používateľa vo vnútri vrecka.

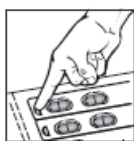
6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Pokyny pri výdaji
Každý deň užite všetky kapsuly z jedného radu bez jedla (pacienti nesmú jesť aspoň 2 hodiny pred a 1 hodinu po užití kapsúl). Vyznačte dátum prvej dávky.

1. Vtlačte záložku



2. Odstráňte zadný papierový kryt



3. Vytlačte kapsulu cez fóliu



8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/890/006

112 kapsúl (4 blisterové karty 21 x 20 mg and 7 x 80 mg) (pri dávke 140 mg/deň
to je zásoba na 28 dní)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

COMETRIQ 20 mg tvrdé kapsuly

COMETRIQ 80 mg tvrdé kapsuly

kabozantinib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je COMETRIQ a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete COMETRIQ
3. Ako užívať COMETRIQ
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať COMETRIQ
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je COMETRIQ a na čo sa používa

Čo je COMETRIQ

COMETRIQ je liek proti rakovine, ktorý obsahuje účinnú látku kabozantinib (S) -malát.

Je to liek, ktorý sa používa na liečbu medulárneho karcinómu štítnej žľazy, zriedkavého typu rakoviny štítnej žľazy, ktorý nie je možné chirurgicky odstrániť alebo ktorý sa rozšíril do iných častí tela.

Ako COMETRIQ pôsobí

COMETRIQ blokuje účinok proteínov nazývaných receptorové tyrozínkinázy (RTK), ktoré sa podieľajú na raste buniek a tvorbe nových krvných ciev, ktoré ich zásobujú. Tieto proteíny sa môžu vo veľkých množstvách nachádzať v rakovinových bunkách a COMETRIQ môže blokovaním ich účinku spomaliť rýchlosť rastu nádoru a prerušiť prívod krvi, ktorú karcinóm potrebuje.

COMETRIQ môže spomaliť alebo zastaviť rast medulárneho karcinómu štítnej žľazy. Môže pomôcť zmenšiť nádory spojené s týmto typom karcinómu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete COMETRIQ

Neužívajte COMETRIQ

- ak ste alergický na kabozantinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať COMETRIQ, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika,

- ak máte vysoký krvný tlak
- ak máte alebo ste mali aneurizmu (zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy) alebo trhlinu v stene krvnej cievy

- ak máte hnačku
- ak ste v nedávnej dobe vykašliavali krv alebo ste mali závažnejší stav krvácania
- ak ste počas posledného mesiaca podstúpili chirurgický zákrok (alebo ak máte chirurgické zákroky naplánované), vrátane dentálnych zákrokov
- ak ste podstúpili rádioterapiu v priebehu posledných 3 mesiacov
- ak trpíte zápalovým ochorením čriev (napríklad Crohnovou chorobou alebo ulceróznou kolitídou alebo divertikulitídou)
- ak vás informovali, že sa u vás rakovina rozšírila do dýchacích ciest alebo pažeráka
- ak ste v nedávnej dobe utrpeli mozgovú porážku, srdcový infarkt alebo ste mali problém s krvnou zrazeninou v nohe
- ak užívate lieky na kontrolu srdcového rytmu, máte pomalý tep srdca, máte ťažkosti so srdcom alebo máte ťažkosti s hladinou vápnika, draslíka alebo horčíka v krvi
- ak máte ochorenie pečene alebo obličiek.

Povedzte lekárovi, ak sa vás niečo z vyššie uvedeného týka. Možno bude u vás potrebné tieto stavy liečiť, alebo lekár rozhodne zmeniť dávku lieku COMETRIQ, prípadne liečbu úplne ukončiť. Pozri tiež časť 4 „Možné vedľajšie účinky“.

O tom, že užívate COMETRIQ, by ste mali povedať aj vášmu zubárovi. Je pre vás dôležité, aby ste počas liečby liekom COMETRIQ dodržiavali správnu ústnu hygienu.

Deti a dospelí

COMETRIQ sa neodporúča pre deti a dospelých. Účinky lieku COMETRIQ u osôb mladších ako 18 rokov nie sú známe.

Iné lieky a COMETRIQ

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, vrátane liekov, ktoré nie sú viazané na lekárske predpis. Je tomu tak, pretože COMETRIQ môže zmeniť účinok niektorých iných liekov. Taktiež iné lieky môžu ovplyvniť účinok lieku COMETRIQ. Môže to znamenať, že lekár bude potrebovať zmeniť dávku(y), ktorú užívate.

- Lieky na liečbu hubových ochorení, ako napríklad itrakonazol, ketokonazol a posakonazol
- Lieky na liečbu bakteriálnych infekcií (antibiotiká) ako napríklad erytromycín, klaritromycín a rifampicín
- Lieky na alergiu ako napríklad fexofenadín
- Lieky na liečbu anginy pectoris (bolesť na hrudi spôsobená nedostatočným zásobovaním srdca) ako je ranolazín
- Lieky na liečbu epilepsie alebo záchvatov ako napríklad fenytoín, karbamazepín a fenobarbital
- Rastlinné prípravky s obsahom ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*), niekedy používané na liečbu depresii alebo stavov spojených s depresiou ako napríklad úzkosť
- Lieky používané na riedenie krvi ako napríklad warfarín a dabigatranetexilát
- Lieky na liečbu vysokého krvného tlaku alebo iných srdcových chorôb ako napríklad aliskirén, ambrisentan, digoxín, talinolol a tolvaptan
- Lieky na diabetes ako napríklad saxagliptín a sitagliptín
- Lieky používané na liečbu dny ako napríklad kolchicín
- Lieky používané na liečbu HIV alebo AIDS, ako napríklad ritonavir, maraviroc a emtricitabín
- Lieky používané na liečbu vírusových infekcií ako napríklad efavirenz
- Lieky používané na prevenciu odvrhnutia transplantátu (cyklosporín) a liečebné režimy s cyklosporínom používané pri reumatoidnej artritíde a psoriáze

Perorálna antikoncepcia (vo forme tabliet)

Ak užívate perorálnu antikoncepciu a pri tom užijete COMETRIQ, perorálna antikoncepcia môže byť neúčinná. Počas užívania lieku COMETRIQ a aspoň 4 mesiace po skončení liečby by ste mali používať aj bariérovú antikoncepciu (napr. kondóm alebo diafragmu).

COMETRIQ a jedlo

Počas užívania tohto lieku sa vyhnite konzumácii výrobkov s obsahom grapefruitu, keďže grapefruit môže zvyšovať hladinu lieku COMETRIQ v krvi.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Počas liečby liekom COMETRIQ sa vyhnite tehotenstvu. Ak vy alebo vaša partnerka môžete otehotnieť, používajte vhodnú antikoncepciu počas liečby a po dobu aspoň 4 mesiacov po skončení liečby. Obráťte sa na vášho lekára, aby vám poradil, ktoré metódy antikoncepcie sú vhodné pri užívaní lieku COMETRIQ. Pozri časť 2.

Informujte svojho lekára, ak otehotníte alebo vaša partnerka otehotnie, alebo ak plánujete tehotenstvo počas liečby liekom COMETRIQ.

Obráťte sa na vášho lekára PREDTÝM ako budete užívať COMETRIQ, ak vy alebo vaša partnerka plánujete mať dieťa po skončení liečby. Je možné, že vaša plodnosť bude liečbou liekom COMETRIQ ovplyvnená.

Ženy užívajúce COMETRIQ nesmú počas liečby a aspoň 4 mesiace po jej skončení dojčiť, pretože cabozantinib a/alebo jeho metabolity sa môžu vylučovať do materského mlieka a môžu byť škodlivé pre dieťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Buďte opatrný, keď vediete vozidlá a obsluhujete stroje. Pamätajte, že liečba liekom COMETRIQ môže spôsobovať, že sa budete cítiť unavený alebo slabý.

COMETRIQ obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v kapsule, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať COMETRIQ

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Mali by ste pokračovať v užívaní tohto lieku, až kým váš lekár nerozhodne vašu liečbu zastaviť. Lekár sa môže rozhodnúť zmeniť vám dávku alebo zastaviť liečbu skôr, ako sa pôvodne plánovalo, ak sa u vás vyskytnú závažné vedľajšie účinky. Lekár určí, či je potrebná úprava dávky, najmä počas prvých ôsmich týždňov liečby liekom COMETRIQ.

COMETRIQ sa má užívať jedenkrát denne. V závislosti od predpísanej dávky treba užívať nasledujúci počet kapsúl:

- 140 mg (1 oranžová 80 mg kapsula a 3 šedé 20 mg kapsuly)
- 100 mg (1 oranžová 80 mg kapsula a 1 šedá 20 mg kapsula)
- 60 mg (3 šedé 20 mg kapsuly)

Váš lekár vám určí správnu dávku.

Kapsuly sa dodávajú v blistrových kartách a sú usporiadané podľa predpísanej dávky. Každá blistrová karta má počet kapsúl postačujúci na sedem dní (jeden týždeň). Kapsuly sú dostupné aj v balení na 28 dní, ktoré obsahuje počet kapsúl postačujúci na 28 dní. Kapsuly sú v ňom usporiadané v štyroch blistrových kartách a každá karta obsahuje kapsuly na sedem dní.

Každý deň užite všetky kapsuly v jednom rade. Ďalšie informácie o blistrových kartách, vrátane informácie o tom, koľko kapsúl budete užívať a koľko kapsúl je v každej blistrovej karte celkovo, sú uvedené nižšie v časti 6. Na lepšie zapamätanie vašej dávky si do priestoru vedľa kapsúl napíšte dátum, kedy ste užili prvú dávku. Ak chcete vybrať kapsulu pre vašu dávku:

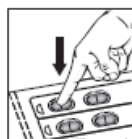
1. Vtlačte záložku



2. Odstráňte zadný papierový kryt



3. Vytlačte kapsulu cez fóliu



COMETRIQ sa **nesmie** užívať s jedlom. Nesmiete jesť nič aspoň 2 hodiny pred užitím lieku COMETRIQ a 1 hodinu po užití tohto lieku. Kapsuly prehltajte po jednej a zapíjajte vodou. Neotvárajte ich.

Ak užijete viac lieku COMETRIQ, ako máte

Ak ste užili viac lieku COMETRIQ, ako vám bolo povedané, povedzte to lekárovi alebo choďte priamo do nemocnice a zoberte so sebou kapsuly aj túto písomnú informáciu.

Ak zabudnete užiť COMETRIQ

- Ak zostáva ešte 12 alebo viac hodín do užitia ďalšej dávky, tak vynechanú dávku užite hneď, ako si spomeniete. Ďalšiu dávku užite v normálnom čase.
- Ak vám do užitia ďalšej dávky zostáva menej než 12 hodín, tak vynechanú dávku neužívajte. Ďalšiu dávku užite v normálnom čase.

Ak prestanete užívať COMETRIQ

Ukončenie liečby môže zastaviť účinok lieku. Neukončujte liečbu liekom COMETRIQ, pokiaľ ste sa o tom neporadili so svojim lekárom. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého. Ak sa u vás prejaví vedľajšie účinky, lekár vám môže povedať, aby ste užívali nižšiu dávku lieku COMETRIQ. Lekár vám možno predpíše iné lieky na zvládnutie vedľajších účinkov.

Ak si všimnete nasledujúce vedľajšie účinky, ihneď informujte lekára – možno budete potrebovať okamžitú lekársku starostlivosť:

- Príznaky zahŕňajúce bolesť brucha, pocit na vracanie, vracanie, zápchu alebo horúčku. Môžu to byť príznaky gastrointestinálnej perforácie – otvoru, ktorý sa vytvorí v žalúdku alebo v čreve a ktorý môže byť život ohrozujúci.
- Opuch, bolesť v rukách a nohách alebo dýchavičnosť.
- Rana, ktorá sa nehojí.
- Vracanie alebo vykašliavanie krvi, ktorá môže byť svetločervená alebo vyzeráť ako pomletá káva.

- Bolesť v ústach, zuboch a/alebo čeľusti, opuch alebo bolesť v ústach, necitlivosť alebo pocit ťažkej čeľuste, alebo uvoľnenie zuba. Mohlo by ísť o príznaky poškodenia kosti v čeľusti (osteonekróza).
- Záchvaty, bolesti hlavy, zmätenosť alebo ťažkosti so sústredením sa. Môžu to byť príznaky ochorenia nazývaného syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie (PRES). PRES je málo častý (postihuje menej ako 1 osobu zo 100).
- Hnačka, ktorá je závažná a nezdá sa, že by sa zlepšovala.

Ďalšie vedľajšie účinky zahŕňajú:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viacej ako 1 osobu z 10)

- Podráždený žalúdok vrátane hnačky, pocitu na vracanie, vracania, zápchy, porúch trávenia a bolesti brucha
- Problémy s prehĺtaním
- Tvorba pľuzgierov, bolesť rúk alebo spodnej časti nôh, vyrážka alebo sčervenenie kože, suchá koža
- Znížená chuť do jedla, strata telesnej hmotnosti, zmenené vnímanie chuti
- Únava, slabosť, bolesť hlavy, závraty
- Zmeny sfarbenia vlasov (zosvetlenie), vypadávanie vlasov
- Hypertenzia (zvýšenie krvného tlaku)
- Sčervenenie, opuch alebo bolesť v ústach alebo v krku, ťažkosti pri rozprávaní, chrapľavosť
- Zmeny v krvných testoch používaných na sledovanie celkového zdravotného stavu a funkcie pečene, nízke hladiny elektrolytov (ako magnézium, vápnik alebo draslík)
- Nízky počet krvných doštičiek
- Bolesť kĺbov, svalové kŕče
- Opuch lymfatických uzlín
- Bolesť v oblasti ramien, rúk, nôh alebo chodidiel

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 osobu z 10)

- Úzkosť, depresia, zmätenosť
- Celková bolesť, bolesť hrudníka alebo svalov, bolesť ucha, zvonenie v ušiach
- Slabosť, znížená citlivosť alebo mravčenie v končatinách
- Triaška, zimnica
- Dehydratácia (nedostatok tekutín v organizme)
- Zápal brucha alebo podžalúdkovej žľazy
- Zápal pier alebo ústnych kútikov
- Zápal korienkov vlasov, akné, pľuzgiere (na častiach tela iných ako ruky alebo chodidlá)
- Opuch tváre a iných častí tela
- Strata alebo zmena chuti
- Hypotenzia (zníženie krvného tlaku)
- Sieňová fibrilácia (rýchly a nepravidelný srdcový tep)
- Zosvetlenie kože, šupinatá koža, nezvyčajne bledá koža
- Nezvyčajný rast vlasov
- Hemoroidy
- Pneumónia (pľúcna infekcia)
- Bolesť v ústach, zuboch a/alebo čeľusti, opuch alebo bolesť v ústach, necitlivosť alebo pocit ťažkej čeľuste, alebo uvoľnenie zuba
- Zníženie činnosti štítnej žľazy; príznaky môžu zahŕňať: unavenosť, príberanie na váhe, zápcha, pocit studenej a suchej kože
- Nízky počet bielych krviniek
- Zníženie hladín fosfátu v krvi
- Natrhnutie, otvor alebo krvácanie zo žalúdka alebo čriev, zápal alebo natrhnutie konečníka, krvácanie do pľúc alebo priedušnice (dýchacích ciest)

- Neobvyklé spojenie tkanív v tráviacom systéme, príznaky môžu zahŕňať ťažké alebo pretrvávajúce bolesti žalúdka
- Nezvyčajné spojenie tkaniva v priedušnici (dýchacích cestách), pažeráku alebo pľúcach
- Absces (nahromadenie hnisu s opuchom a zápalom) v oblasti brucha alebo panvy alebo v zuboch/d'asnách
- Krvné zrazeniny v krvných cievach a pľúcach
- Mozgová príhoda
- Hubové infekcie, ktoré môžu byť na koži, v ústach alebo na genitáliách
- Rany, ktoré sa ťažko hoja
- Bielkovina alebo krv v moči, žlčníkové kamene, bolestivé močenie
- Rozmazané videnie
- Zvýšená hladina bilirubínu v krvi (čo môže viesť k žltacke/zožltnutiu kože alebo očí)
- Zníženie hladín proteínov v krvi (albumín)
- Nezvyčajné výsledky vyšetrení funkcie obličiek (zvýšené hodnoty kreatinínu vo vašej krvi)
- Zvýšená hladina sérovej bielkoviny známej ako lipáza.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 osobu zo 100)

- Zápal pažeráka; príznaky môžu zahŕňať pálenie záhy, bolesť na hrudníku, pocit na vracanie, zmenenú chuť, nadúvanie, grganie a poruchu trávenia
- Infekcia a zápal v pľúcach, splasnutie (kolaps) pľúc
- Kožné vredy, cysty, červené bodky na tvári alebo na stehnách
- Bolesť tváre
- Zmeny vo výsledkoch testov na meranie krvnej zrážanlivosti alebo krvných buniek
- Strata koordinácie svalov, poškodenie kostrových svalov
- Strata pozornosti, strata vedomia, zmeny v reči, delírium, nezvyčajné sny
- Bolesť na hrudníku v dôsledku zablokovania tepien, rýchly srdcový tep
- Poškodenie pečene, zlyhanie obličiek
- Poškodenie sluchu
- Zápal v oku, katarakta
- Zástava menštruácie, krvácanie z pošvy
- Ochorenie nazývané syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie (PRES), ku ktorého príznakom patria kŕče, bolesti hlavy, zmätenosť alebo pocit ťažkostí so sústredením
- Závažné zvýšenie krvného tlaku (hypertenzná kríza)
- Zrútené pľúca (kolaps, zlyhanie pľúc) so vzduchom zachyteným v priestore medzi pľúcami a hrudníkom, čo často spôsobuje dýchavičnosť (pneumotorax).

Neznáme (vedľajšie účinky s neznámou frekvenciou):

- Srdcový infarkt
- Zväčšenie alebo oslabenie steny krvnej cievy alebo trhliny v stene krvnej cievy (aneuryzmy a arteriálne disekcie)
- Zápal ciev v koži (kožná vaskulitída).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať COMETRIQ

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistrovej karte po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo COMETRIQ obsahuje

Liečivo je kabozantinib (*S*)-maleát.

COMETRIQ 20 mg tvrdé kapsuly obsahujú kabozantinib (*S*)-maleát ekvivalentný 20 mg kabozantinibu.

COMETRIQ 80 mg tvrdé kapsuly obsahujú kabozantinib (*S*)-maleát ekvivalentný 80 mg kabozantinibu.

Ďalšie zložky:

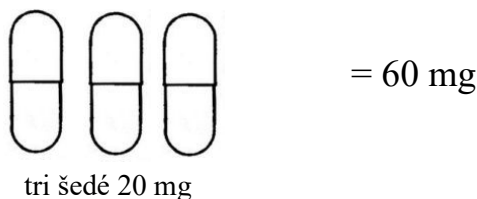
- **Kapsula obsahuje:** mikrokryštalickú celulózu, sodnú soľ kroskarmelózy, natrium-glykolát škrobu, bezvodý koloidný oxid kremičitý a kyselinu stearovú
- **Obal kapsuly:** želatína a oxid titaničitý (E171)
 - 20 mg kapsuly obsahujú aj čierny oxid železitý (E172)
 - 80 mg kapsuly obsahujú aj červený oxid železitý (E172)
- **Farba na potlač:** šelaková glazúra, čierny oxid železitý (E172) a propylénglykol

Ako vyzerá COMETRIQ a obsah balenia

COMETRIQ 20 mg tvrdé kapsuly sú šedé a na jednej strane majú vytlačený nápis „XL184 20mg“. COMETRIQ 80 mg tvrdé kapsuly sú oranžové a na jednej strane majú vytlačený nápis „XL184 80mg“.

COMETRIQ tvrdé kapsuly sú balené v blistrových kartách usporiadaných podľa predpísanej dávky. Každá blistrová karta obsahuje množstvo lieku postačujúce na 7 dní. Každý riadok blistrovej karty obsahuje dennú dávku.

Blistrová karta pre dennú dávku 60 mg obsahuje dvadsaťjeden 20 mg kapsúl pre celkovo 7 denných dávok. Každá denná dávka je umiestnená v jednom riadku a obsahuje tri 20 mg kapsule:

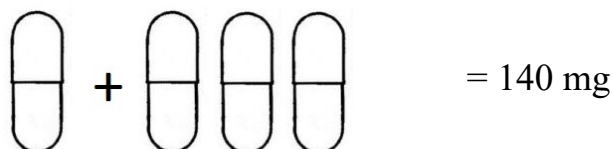


Blistrová karta pre dennú dávku 100 mg obsahuje sedem 80 mg kapsúl a sedem 20 mg kapsúl pre celkovo 7 denných dávok. Každá denná dávka je umiestnená v jednom riadku a obsahuje jednu 80 mg kapsulu a jednu 20 mg kapsulu:



jedna oranžová 80 mg + jedna šedá 20 mg

Blistrová karta pre dennú dávku 140 mg obsahuje sedem 80 mg kapsúl a dvadsaťjeden 20 mg kapsúl pre celkovo 7 denných dávok. Každá denná dávka je umiestnená v jednom riadku a obsahuje jednu 80 mg kapsulu a tri 20 mg kapsuly:



jedna oranžová 80 mg + tri šedé 20 mg

COMETRIQ tvrdé kapsuly sú dostupné aj v balení na 28 dní:

84 kapsúl (4 blisterové karty 21 x 20 mg) (dávka 60 mg/deň)

56 kapsúl (4 blisterové karty 7 x 20 mg a 7 x 80 mg) (dávka 100 mg/deň)

112 kapsúl (4 blisterové karty 21 x 20 mg a 7 x 80 mg) (dávka 140 mg/deň)

Každé balenie na 28 dní obsahuje liek v množstve postačujúcom na 28 dní.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francúzsko

Výrobca

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

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii.

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

Česká republika

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

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland

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

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

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Tel: +371 67622233

Lietuva

Ipsen Pharma SAS Lietuvos filialas
Tel. + 370 700 33305

Magyarország

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

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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA IV

**VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK
ROZHODNUTIA (ROZHODNUTÍ) O REGISTRÁCI**

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre cabozantinib, dospel Výbor pre humánne lieky (CHMP) k týmto vedeckým záverom:

Vzhľadom na dostupné údaje o kožnej vaskulitíde z dvoch hlásených prípadov s pozitívnym rechallenge (znovuobjavenie sa nežiaducej reakcie po opätovnom nasadení lieku) a možným skupinovým účinkom výbor PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch obsahujúcich cabozantinib (Cabometyx a Cometriq) sa majú zodpovedajúcim spôsobom upraviť.

Vzhľadom na dostupné údaje o pneumotoraxe, konkrétne vzhľadom na nerovnováhu v rámci klinickej štúdie a na hlásený prípad z literatúry, pri ktorom bol hlásený pozitívny rechallenge (znovuobjavenie sa nežiaducej reakcie po opätovnom nasadení lieku), a vzhľadom na to, že príčinná súvislosť medzi cabozantinibom a pneumotoraxom je prinajmenšom možná, PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch obsahujúcich cabozantinib (Cabometyx a Cometriq) sa majú zodpovedajúcim spôsobom upraviť.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre cabozantinib je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho cabozantinib je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenupodmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).