

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

COMETRIQ 20 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

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 častiach 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

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 nezvládateľnej toxicity 2. stupňa.

Znížiť dávku sa odporúča pri takých udalostiach, ktoré by sa, ak budú pretrvávajúť, 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 prejavajú 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 cabozantinibu 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).

Perforácie, fistuly a intraabdominálne abscesy

Pri používaní kabozantinibu boli pozorované závažné perforácie gastrointestinálneho 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 gastrointestinálne fistuly. Kabozantinib sa musí vysadiť u pacientov s GI perforáciou alebo fistulou v gastrointestinálnom trakte alebo mimo neho.

Tromboembolické príhody

Pri používaní kabozantinibu boli pozorované príhody venózneho tromboembolizmu a príhody arteriálneho tromboembolizmu. 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 akútnemu infarktu myokardu alebo inej klinicky významnej arteriálnej tromboembolickej komplikácii.

Hemorágia

Pri používaní kabozantinibu sa pozorovala hemorágia. 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.

Aneurizmy a arteriálne disekcie

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

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. 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 lekárske zásahy.

Hypertenzia

Pri kabozantinibe bola pozorovaná hypertenzia. Všetkých pacientov treba sledovať, či sa u nich nevyskytne hypertenzia a podľa potreby ju liečiť štandardnou antihypertenznou terapiou. Ak napriek použitiu antihypertenzív hypertenzia pretrváva, dávka kabozantinibu sa má znížiť. Ak je hypertenzia závažná a pretrváva aj napriek antihypertenznej liečbe a zníženiu dávky kabozantinibu, kabozantinib sa musí 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, pri invazívnych dentálnych procedúrach sa má kabozantinib vysadiť aspoň 28 dní pred plánovanou operáciou. 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 reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie

Syndróm reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie (RPLS), známy tiež ako syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie (PRES) bol pozorovaný pri kabozantinibe. Pacientom s RPLS 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 inhibítormi 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.

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 cholestagel, 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.

Účinok kabozantinibu na iné lieky

Účinok kabozantinibu na farmakokinetiku antikoncepčných steroidov sa neskúmal. Keďže nie je možné zaručiť nezmenený antikoncepčný účinok, 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 (IC₅₀ = 7,0 μM), 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 fertilitate. Vychádzajúc 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 zvážili zachovanie fertility.

4.7 Oplyvnenie 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 opatnosť 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 ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov). V jednotlivých skupinách podľa frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie hlásené pri kabozantinibe

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Neznáme
--	---	--	--	----------------

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	Neznáme
Infekcie a nákazy		abscesy (vrátane viscerálnych, kožných, zubných), pneumónia, folikulitída, mykotické infekcie (vrátane kožnej, orálnej a genitálnej)	aspergilóm	
Poruchy endokrinného systému		hypotyreóza		
Poruchy metabolizmu a výživy	znížená chuť do jedla, hypokalciémia, hypofosfatémia, hyperbilirubinémia, hypokaliémia, hypomagneziémia	dehydratácia, hypoalbuminémia		
Psychické poruchy		úzkosť, depresia, stavy zmätenosti	abnormálne sny, delírium	
Poruchy nervového systému	dysgeúzia, bolesti hlavy, závraty	mozgovocievna príhoda, periférna neuropatia, parestézia, ageúzia, tras	ataxia, poruchy pozornosti, hepatálna encefalopatia, strata vedomia, poruchy reči, , syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie	
Poruchy oka		rozmazané videnie	katarakta, konjunktivitída	
Poruchy ucha a labyrintu		bolesť ucha, tinnitus	hypoakúzia	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		atriálna fibrilácia	angina pectoris, supraventrikulárna tachykardia	infarkt myokardu
Poruchy ciev	hypertenzia	hypotenzia, žilová trombóza, bledosť, chladné končatiny	arteriálna trombóza	Aneurizmy a arteriálne disekcie

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	Neznáme
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dysfónia, orofaryngeálna bolesť	fistula mimo gastrointestinálneho traktu (vrátane tracheálnej, pneumomediastinálnej, tracheo-ezofageálnej), pľúcna embólia, krvácanie do dýchacích ciest (vrátane pulmonárneho, bronchiálneho, tracheálneho), pľúcna aspirácia	atelektázia, faryngeálny edém, pneumonitída	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka, nauzea, stomatitída, zápcha, vracanie, bolesť brucha, dyspepsia, dysfágia, glosodýnia	gastrointestinálna perforácia, gastrointestinálne krvácanie, pankreatitída, hemoroidy, análna fisúra, zápal konečníka, cheilitída	gastrointestinálna fistula, ezofagitída	
Poruchy pečene a žlčových ciest		cholelitiáza		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	palmárno-plantárna erytrodyzestézia, zmeny farby vlasov, vyrážka, suchá pokožka, alopecia, erytém	hyperkeratóza, akné, tvorba pľuzgierov, abnormálny rast vlasov, exfoliácia kože, zníženie pigmentácie kože	kožný vred, telangiektázia	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	artralgia, svalové spazmy, bolesť v končatine	muskuloskeletálna bolesť hrudníka, osteonekróza čeľuste	rabdomyolýza	
Poruchy obličiek a močových ciest		proteinúria, dyzúria, hematúria	akútne zlyhanie funkcie obličiek	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			amenorea, vaginálne krvácanie	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava, zápal slizníc, asténia	zhoršené hojenie rán, zimnica, opuch tváre	cysta, bolesť v tvári, lokalizovaný opuch	

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	Neznáme
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	znížená telesná hmotnosť, zvýšená hladina ALT, AST a ALP v sére, zvýšená hladina LDH v krvi, zvýšená hladina TSH v krvi, lymfopénia, neutropénia, trombocytopenia	zvýšená hladina kreatinín fosfokinázy v krvi	skrátene aktivovaného parciálneho tromboplastínového času, zvýšený počet eozinofilov, zvýšený počet krvných doštičiek	

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Zvýšená hodnota tyreotropného hormónu (TSH) po prvej dávke bola pozorovaná u 57 % pacientov na kabozantinibe verzus 19 % pacientov na placebo (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). Tento účinok nebol spojený so zmenou morfológie tvaru srdcovej krivky alebo s novým rytmom. Žiadny subjekt liečený kabozantinibom nemal QTcF >500 ms.

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 prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Neexistuje špecifická liečba predávkovania cabozantinibom 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, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01XE26

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 inhibítor 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.

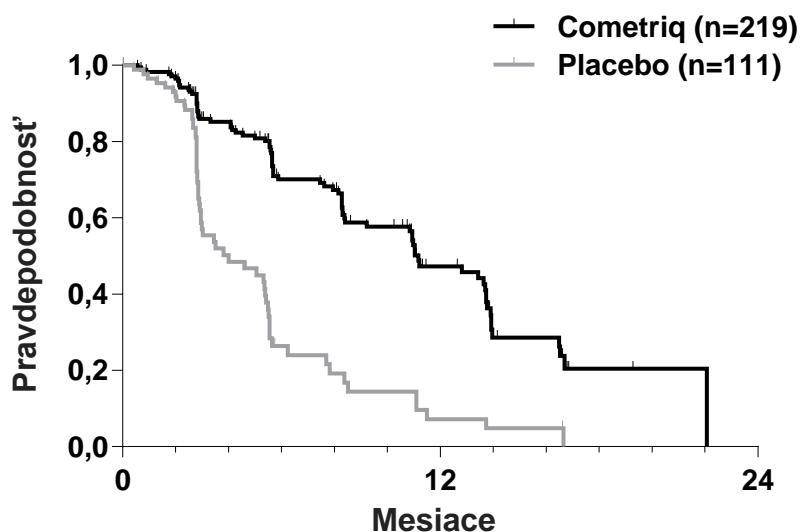
Klinické údaje o medulárnom karcinóme štítnej žľazy

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 kabozantinibom v porovnaní s placebom: medián tejto doby bol 11,2 mesiaca u pacientov v ramene s kabozantinibom 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.

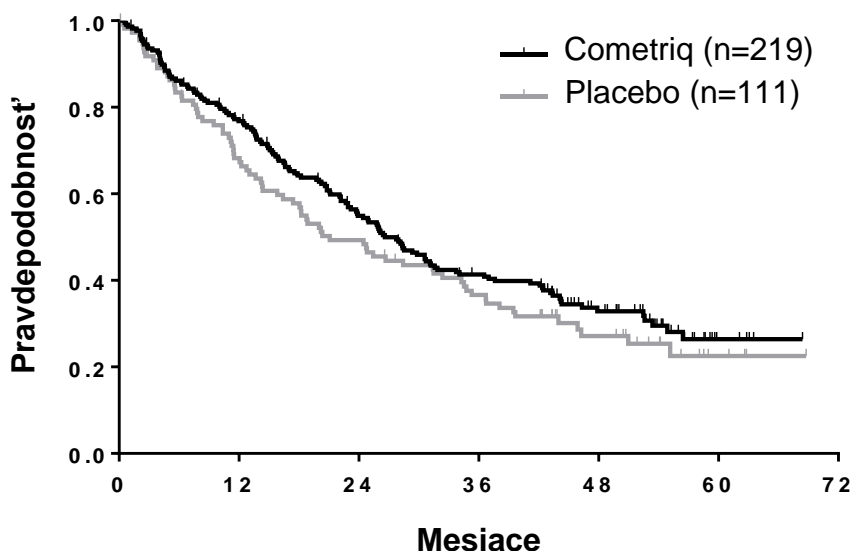
Obrázok 1: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie



Počet pacientov s rizikom								
Mesiac	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

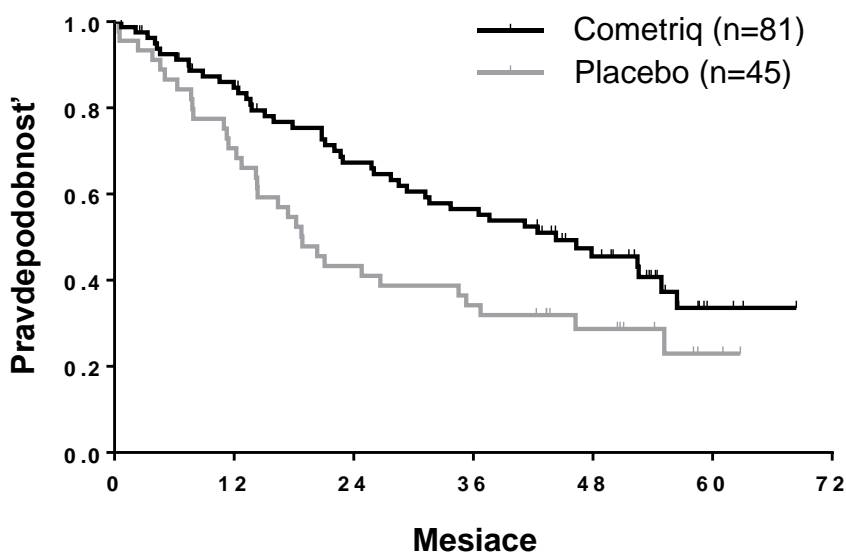
Stav mutácií RET

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 verzus 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 pediatrickej populácie pre liečbu malígnych solidných tumorov (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie dôkazy o prínosoch tohto lieku.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

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.

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 expozíciou (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 expozície 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 expozícia (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 terapeutickú dávke.

V štandardnej sérii testov genotoxicity kabozantinib nevykazoval žiadny mutagénny alebo klastogénny potenciál. Karcinogénny potenciál kabozantinibu bol hodnotený u dvoch druhov: u rasH2 transgénnych myší 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 hypospermatogéza pri hladinách expozície nižších ako hladiny klinickej expozície u človeka pri určenej terapeutickú 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 terapeutickú 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 denzitu, 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)

oxid titaničitý (E171)

Atrament na potlač

šlak

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:

21 x 20 mg kapsula (pri dávke 60 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)

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. marca 2014
Dátum predĺženia registrácie: 21. februára 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

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 častiach 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

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 nezvládateľnej toxicity 2. stupňa.

Znížiť dávku sa odporúča pri takých udalostiach, ktoré by sa, ak budú pretrvávajúť, 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 prejavajú 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 belošských 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).

Perforácie, fistuly a intraabdominálne abscesy

Pri používaní kabozantinibu boli pozorované závažné perforácie gastrointestinálneho 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, ulceróznú 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 gastrointestinálne fistuly. Kabozantinib sa musí vysadiť u pacientov s GI perforáciou alebo fistulou v gastrointestinálnom trakte alebo mimo neho.

Tromboembolické príhody

Pri používaní kabozantinibu boli pozorované príhody venózneho tromboembolizmu a príhody arteriálneho tromboembolizmu. 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 akútnemu infarktu myokardu alebo inej klinicky významnej arteriálnej tromboembolickej komplikácii.

Hemorágia

Pri používaní kabozantinibu sa pozorovala hemorágia. 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.

Aneurizmy a arteriálne disekcie

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

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. 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 lekárske zásahy.

Hypertenzia

Pri kabozantinibe bola pozorovaná hypertenzia. Všetkých pacientov treba sledovať, či sa u nich nevyskytne hypertenzia a podľa potreby ju liečiť štandardnou antihypertenznou terapiou. Ak napriek použitiu antihypertenzív hypertenzia pretrváva, dávka kabozantinibu sa má znížiť. Ak je hypertenzia závažná a pretrváva aj napriek antihypertenznej liečbe a zníženiu dávky kabozantinibu, kabozantinib sa musí 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, pri invazívnych dentálnych procedúrach sa má kabozantinib vysadiť aspoň 28 dní pred plánovanou operáciou. U pacientov, ktorí užívajú liečivá spájané s ONJ ako napríklad bisfosfonáty, je potrebná opatnosť. 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 reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie

Syndróm reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie (RPLS), známy tiež ako syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie (PRES) bol pozorovaný pri kabozantinibe. Pacientom s RPLS sa má kabozantinib prestať podávať.

Predĺženie QT intervalu

Kabozantinib sa má používať s opatnosťou 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 opatnosťou.

Induktory a inhibítory CYP3A4

Kabozantinib je substrátom CYP3A4. Súbežné podávanie kabozantinibu so silným inhibítorm CYP3A4 ketokonazolom viedlo k zvýšeniu plazmatickej expozície kabozantinibu. Vyžaduje sa opatnosť 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 inhibítorm (IC₅₀ = 7,0 μM), 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 inhibítorm MRP2 môže spôsobiť zvýšenie plazmatických koncentrácií kabozantinibu. Preto sa má k súbežnému podávaniu inhibítorm MRP2 (napr. cyklosporín, efavirenz, emtricitabín) pristupovať s opatnosťou.

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 žľových kyselín

Sekvestranty žľových kyselín, ako napríklad cholestyramín a cholestagel, 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.

Účinok kabozantinibu na iné lieky

Účinok kabozantinibu na farmakokinetiku antikoncepčných steroidov sa neskúmal. Keďže nie je možné zaručiť nezmenený antikoncepčný účinok, 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 (IC₅₀ = 7,0 μM), 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 fertilitate. Vychádzajúc 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 zvážili zachovanie fertility.

4.7 Oplyvnenie 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 opatnosť 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 ($\geq 1/1\ 000$ 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

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Neznáme
--	---	--	--	----------------

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	Neznáme
Infekcie a nákazy		abscesy (vrátane viscerálnych, kožných, zubných), pneumónia, folikulitída, mykotické infekcie (vrátane kožnej, orálnej a genitálnej)	aspergilóm	
Poruchy endokrinného systému		hypotyreóza		
Poruchy metabolizmu a výživy	znižená chuť do jedla, hypokalcémia, hypofosfatémia, hyperbilirubinémia, hypokaliémia, hypomagneziémia	dehydratácia, hypoalbuminémia		
Psychické poruchy		úzkosť, depresia, stavy zmätenosti	abnormálne sny, delírium	
Poruchy nervového systému	dysgeúzia, bolesti hlavy, závraty	mozgovocievna príhoda, periférna neuropatia, parestézia, ageúzia, tras	ataxia, poruchy pozornosti, hepatálna encefalopatia, strata vedomia, poruchy reči, syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie	
Poruchy oka		rozmazané videnie	katarakta, konjunktivitída	
Poruchy ucha a labyrintu		bolesť ucha, tinnitus	hypoakúzia	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		atriálna fibrilácia	angina pectoris, supraventrikulárna tachykardia	infarkt myokardu
Poruchy ciev	hypertenzia	hypotenzia, žilová trombóza, bledosť, chladné končatiny	arteriálna trombóza	Aneurizmy a arteriálne disekcie

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	Neznáme
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dysfónia, orofaryngeálna bolesť	fistula mimo gastrointestinálneho traktu (vrátane tracheálnej, pneumomediastinálnej, tracheo-ezofageálnej), pľúcna embólia, krvácanie do dýchacích ciest (vrátane pulmonárneho, bronchiálneho, tracheálneho), pľúcna aspirácia	atelektázia, faryngeálny edém, pneumonitída	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka, nauzea, stomatitída, zápcha, vracanie, bolesť brucha, dyspepsia, dysfágia, glosodýnia	gastrointestinálna perforácia, gastrointestinálne krvácanie, pankreatitída, hemoroidy, análna fisúra, zápal konečníka, cheilitída	gastrointestinálna fistula, ezofagitída	
Poruchy pečene a žlčových ciest		cholelitiáza		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	palmárno-plantárna erytrodyzestézia, zmeny farby vlasov, vyrážka, suchá pokožka, alopecia, erytém	hyperkeratóza, akné, tvorba pľuzgierov, abnormálny rast vlasov, exfoliácia kože, zníženie pigmentácie kože	kožný vred, telangiektázia	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	artralgia, svalové spazmy, bolesť v končatine	muskuloskeletálna bolesť hrudníka, osteonekróza čeľuste	rabdomyolýza	
Poruchy obličiek a močových ciest		proteinúria, dyzúria, hematúria	akútne zlyhanie funkcie obličiek	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov			amenorea, vaginálne krvácanie	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava, zápal slizníc, asténia	zhoršené hojenie rán, zimnica, opuch tváre	cysta, bolesť v tvári, lokalizovaný opuch	

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Veľmi časté (≥1/10)	Časté (≥1/100 až <1/10)	Menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	Neznáme
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	znížená telesná hmotnosť, zvýšená hladina ALT, AST a ALP v sére, zvýšená hladina LDH v krvi, zvýšená hladina TSH v krvi, lymfopénia, neutropénia, trombocytopenia	zvýšená hladina kreatinín fosfokinázy v krvi	skrátene aktivovaného parciálneho tromboplastínového času, zvýšený počet eozinofilov, zvýšený počet krvných doštičiek	

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 štúdii 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). Tento účinok nebol spojený so zmenou morfológie tvaru srdcovej krivky alebo s novým rytmom. Žiadny subjekt liečený kabozantinibom nemal QTcF >500 ms.

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 prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného 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, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01XE26

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 inhibítor 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.

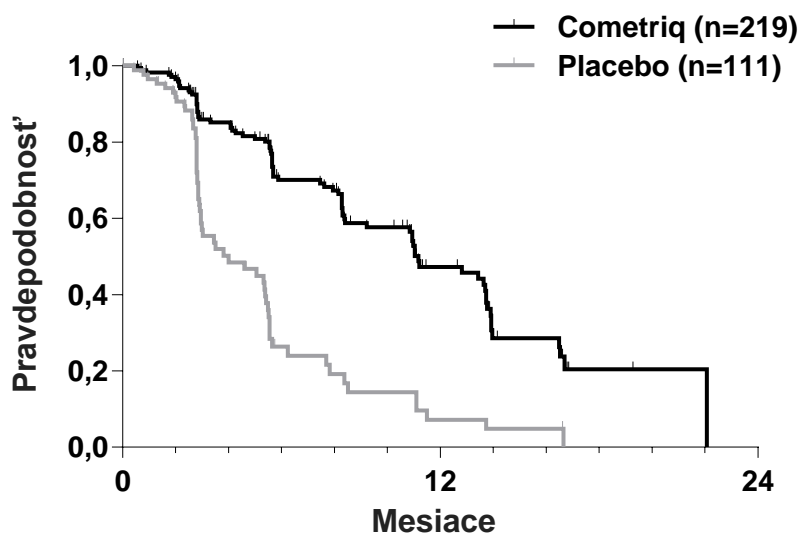
Klinické údaje o medulárnom karcinóme štítnej žľazy

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 významný 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.

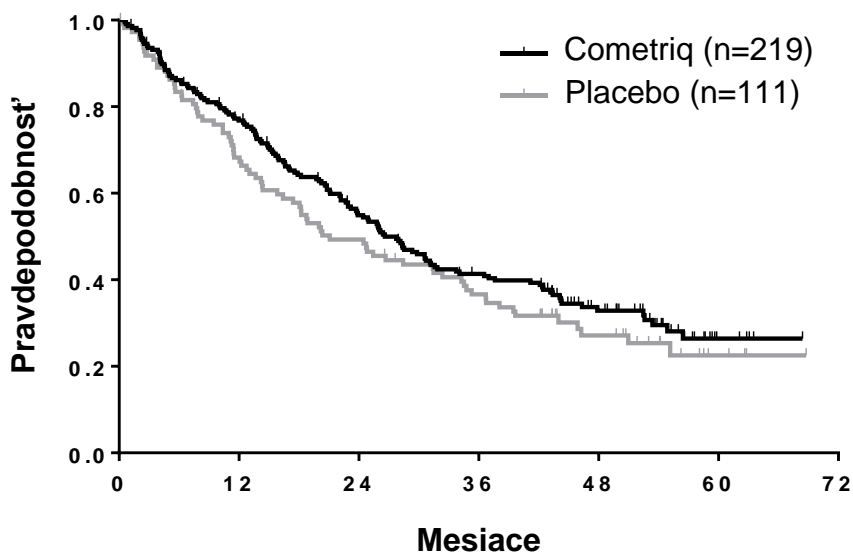
Obrázok 1: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie



Počet pacientov s rizikom								
Mesiac	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

Záverečná 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 verzus 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

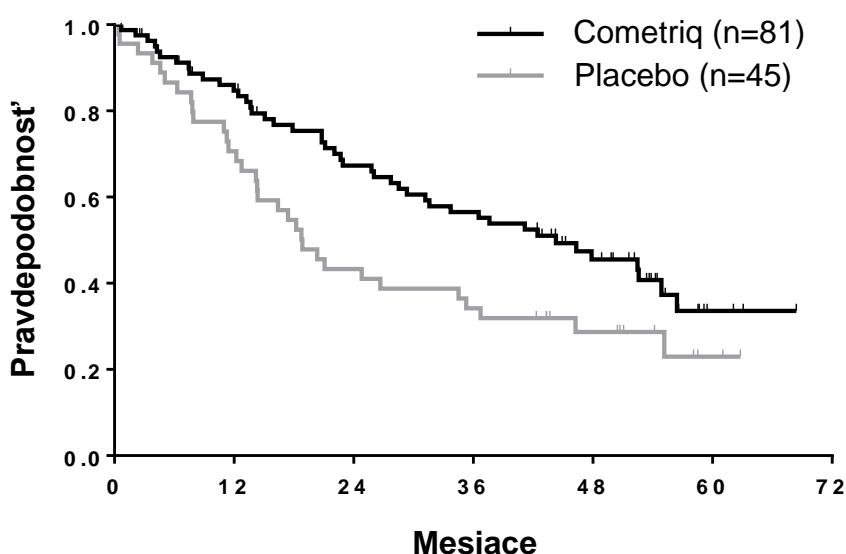
Stav mutácií RET

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 verzus 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 pediatrickej populácie pre liečbu malígnych solidných tumorov (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie dôkazy o prínosoch tohto lieku.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

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.

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 expozície 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 ¹⁴C-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 expozícia (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 myší 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 pediatrickou 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 denzitu, 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 pediatrickou 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.

Uchovávajú 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:

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:

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 REGISTRÁCII

Ipsen Pharma
65 quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO <ČÍSLA>

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/1/13/890/005 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 blisterové 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/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. marca 2014

Dátum predĺženia registrácie: 21. februára 2020

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**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCI S PODMIENKOU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

alebo

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

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).

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14a (4) nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu splniť nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
<p>Štúdia na porovnanie dávok (XL-184-401) (140 mg verzus 60 mg) u 112 pacientov s dedičným alebo zriedkavo sa vyskytujúcim medulárnym karcinómom štítnej žľazy.</p> <p>Podmienky pre účasť v štúdiu budú spĺňať pacienti so zriedkavo sa vyskytujúcou dedičnou formou MTC. U pacientov zaradených do štúdie na porovnanie dávok by sa z najnovšieho metastatického ložiska mali odoberať čerstvé vzorky nádoru na genetickú analýzu nádoru.</p> <p>Vzorky budú starostlivo vyhodnotené na prítomnosť mutácií RET a RAS. Vzorky z tkaniva nádoru budú na úvod podrobené histologickému hodnoteniu, manuálnemu obohateniu nádoru a izolovaniu DNA. Kvalita získaných vzoriek DNA bude hodnotená amplifikačným PCR testom a Sangerovým sekvenovaním na RET M918T. Ak niektorá z pôvodných vzoriek zlyhá počas kvalitatívneho PCR alebo Sangerovho sekvenovacieho testu, bude sa vyžadovať dodanie ďalšej vzorky. Vykoná sa ďalšie generovanie sekvenovania RET exonov 10, 11 a 13-16, čím sa pokryje veľká väčšina známych RET mutácií. Vzorky budú navyše hodnotené na prítomnosť mutácií v „hot spots“ RAS génu (HRAS, KRAS a NRAS gény).</p> <p>Hodnotenie FK sa bude vyžadovať u všetkých účastníkov (oboch skupín vytvorených podľa dávok). Výsledky budú použité na vyhodnotenie expozície cabozantinibu pri dávkach na úrovni 60 a 140 mg a na ďalší popis populačných FK modelov a vzťahu expozícia-odpoveď u kabozantinibu a možných metabolitov v tejto populácii.</p>	Q2 2021

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) PODANIA

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 DEŤÍ

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/1/13/890/001

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 ČITATEĽNÉ 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
kabezantiniib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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) PODANIA

Na vnútorné použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU 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

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE<, KÓDY ODBERU A LIEKU>

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 ĽUDSKÝM 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
kabezantinib

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

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) PODANIA

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 DOHLADU 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

Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
Uchovávajú 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

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

Tvrdé 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) PODANIA

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

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.

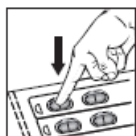
1. Vtlačte záložku



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 REGISTRÁCII

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 ČITATELNÉ LUDSKÝM 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) PODANIA

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

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE<, DONATION AND PRODUCT CODES>

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

Tvrdé 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 vrečka.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU 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

Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
Uchovávajú 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

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

Tvrdé 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) PODANIA

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

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) PODANIA

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

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/1/13/890/006 112 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<, KÓDY ODBERU A LIEKU>

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 ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM 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) PODANIA

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

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.

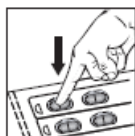
1. Vtlačte záložku



2. Odstráňte zadný papierový kryt



3. Vytlačte kapsulu cez fóliu



8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
Uchovávajú 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 REGISTRÁCII

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

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

COMETRIQ 20 mg tvrdé kapsuly COMETRIQ 80 mg tvrdé kapsuly kabozantinib (S)-maleát

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

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 lekárnik.
- 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 vykašľovali 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 závažné 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 dospievajúci

COMETRIQ sa neodporúča pre deti a dospievajúcich. 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 itraconazol, ketokonazol a posakonazol
- Lieky na liečbu bakteriálnych infekcií (antibiotiká) ako napríklad erytromycín, klaritromycín a rifampicín
- Lieky na alergiu ako napríklad fexofenadín a ranolazín
- Steroidy, ktoré sa používajú na utlmenie zápalu alebo na liečbu mnohých rôznych chorôb imunitného systému
- Lieky na liečbu epilepsie alebo záchvatov ako napríklad fenytoín, karbamazepín a fenobarbital
- Rastlinné prípravky s obsahom ľubovníka bodkovaného (*Hypericum perforatum*), niekedy používané na liečbu depresí alebo stavov spojených s depresiou ako napríklad úzkosť
- Lieky používané na riedenie krvi ako napríklad warfarín
- Lieky na liečbu vysokého krvného tlaku alebo iných srdcových chorôb ako napríklad aliskirén, ambrisentan, dabigatran etexilát, 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.

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

dni, 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.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Ak sa u vás prejavia 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 reverzibilnej posteriornej leukoencefalopatie (RPLS). RPLS je málo častý (postihuje menej ako 1 osobu zo 100).

Ďalšie vedľajšie účinky zahrňajú:

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
- Tvorba pľuzgierov, bolesť rúk alebo spodnej časti nôh, vyrážka alebo sčervenenie kože, suchá koža (syndróm palmar-plantárnej erytrodyzestézie)
- 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)
- 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 chuti
- Hypotenzia (zníženie krvného tlaku)
- Sieňová fibrilácia (rýchly a nepravidelný srdcový tep)
- Zosvetlenie kože, šupinatá koža, nezvyčajne bledá koža
- Nezvyčajný rast vlasov
- Hemoroidy
- Pneumónia (zápal pľúc)
- 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 zahrňovať: unavenosť, priberanie na váhe, zápcha, pocit studenej a suchej kože
- Natrhnutie, otvor alebo krvácanie zo žalúdka alebo čriev, zápal alebo natrhnutie konečníka, krvácanie do pľúc alebo priedušnice (dýchacích ciest)
- 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 žilách 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

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
- Natrhnutie alebo nezvyčajné spojenie tkanív v tráviacom systéme, príznaky môžu zahŕňať ťažké alebo pretrvávajúce bolesti žalúdka
- 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
- Krvné zrazeniny v tepnách
- 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 posteriornej reverzibilnej encefalopatie (PRES) alebo syndróm reverzibilnej posteriornej leukoencefalopatie (RPLS), ku ktorých príznakom patria kŕče, bolesti hlavy, zmätenosť alebo pocit ťažkostí so sústredením

Neznáme (vedľajšie účinky s neznámou frekvenciou):

- Srdcový infarkt
- Zväčšenie alebo oslabenie steny krvnej cievy alebo trhliny v stene krvnej cievy (aneurizmy a arteriálne disekcie)

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 prostredníctvom [národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať COMETRIQ

Tento liek uchovávajte 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

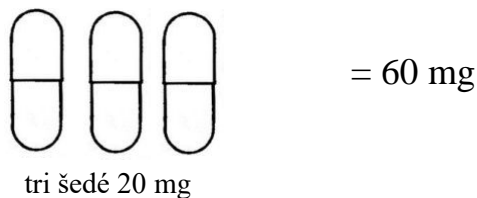
Ako vyzerá COMETRIQ a obsah balenia

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

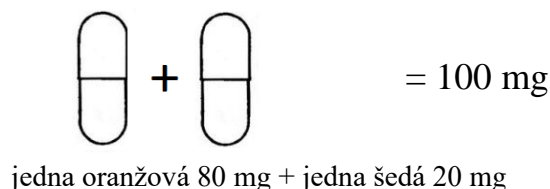
COMETRIQ 80 mg tvrdé kapsuly sú oranžové a na jednej strane majú vytlačený nápis „XL184 80mg“.

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.

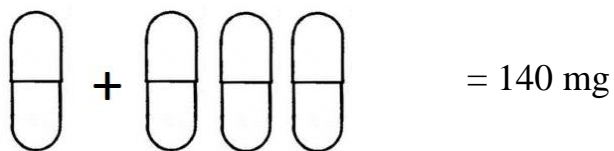
Blistrová karta pre dennú dávku 60 mg obsahuje dvadsaťjeden 20 mg kapsúl pre celkovo 7 denných dávok. Každá denná dávka je umiestnená v jednom riadku a obsahuje tri 20 mg kapsule:



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:



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 UK Packaging Limited
Lancaster Way
Wingates Industrial Park
Westhoughton
Bolton
Lancashire
BL5 3XX
Spojené Kráľovstvo

alebo

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

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

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg

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

Italia

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

България

PharmaSwiss EOOD
16, Troyanski Prohod Street,
Floor 3, Office 8, Lagera

Latvija

Ipsen Pharma representative office
Kalnciema street 33-5
Riga

1612 Sofia
Тел.: +359 2 8952 110

Česká republika

Ipsen Pharma, s.r.o.
Olbrachtova 2006/9,
140 00 Praha 4

Tel: + 420 242 481 821

Danmark, Norge, Suomi/Finland, Sverige, Ísland Institut Produits Synthèse (IPSEN) AB

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

Deutschland, Österreich

Ipsen Pharma GmbH
Einsteinstraße 174
D- 81677 München
Tel.: +49 89 2620 432 89

Eesti

Centralpharma CommunicationsOÜ
Selise 26-11,
13522, Tallinn
Tel: +372 60 15 540

Ελλάδα, Κύπρος, Malta

Ipsen Μονοπρόσωπη ΕΠΕ

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

España

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

France

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

Hrvatska

PharmaSwiss d.o.o.
Strojarska 20, 10 000 Zagreb,
Hrvatska

LV 1046
Tel: +371 67622233

Lietuva

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

Magyarország

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

Nederland

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

Polska

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

Portugal

Ipsen Portugal - Produtos Farmacêuticos S.A.
Alameda Fernão Lopes, nº 16A-1ºB
1495 - 190 Algés
Portugal
Tel: + 351 - 21 - 412 3550

România

Ipsen Pharma România
Sectorul 1, Strada Grigore
Alexandrescu nr. 59, Etaj 1
București, 010623
Tel: + 40 21 231 27 20

Slovenija

PharmaSwiss d.o.o.
Brodišče 32
SI-1236 Trzin
Tel: + 386 1 236 47 00

Slovenská republika

Liek s.r.o.
Hviezdoslavova 19
SK-903 01 Senec

Tel: +385 1 6311 833

Slovenská republika
Tel: + 421 905 667 410

Ireland

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

United Kingdom

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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.

Európska agentúra pre lieky najmenej raz za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu pre používateľa bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

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